

WISSEN AKTUELL

Eine Fortbildung des Medizinischen Winterquartetts

Gezielter Einblick in kardiologische Einzelbereiche

Zum 11. Mal nahmen Kardiologen des rechten Zürichseeufers Stellung zu praxisbezogenen Themen der Kardiologie. Das Symposium wurde diesmal von drei Referenten bestritten (Winterquartett „light“).

Carlo Janka wird Weltmeister in Val d'Isère. Man kann also auch mit Herzproblemen Weltmeister werden, so Dr. René Maire, Männedorf in seinem Referat über Herz und Sport. Carlo Janka, der seit einiger Zeit an Herzrhythmusstörungen litt, wurde kurz nach der WM in die Klinik eingewiesen. Das Ärzte-Bulletin liest sich wie folgt: «Es wurde eine Radio Frequenz Katheter Intervention vorgenommen, bei der überflüssige Reizleitungsbahnen am Herzen unterbrochen wurden. Diese Leitungen bewirkten in der Vergangenheit, dass sich Jankas Herzfrequenz unter Belastung und Stress nicht normal verhielt.»

Herz und Sport

Dr. Maire stellte zwei weitere Fälle vor: ein paroxysmales Vorhofflimmern, ein Zufallsbefund bei der Flugtauglichkeitsuntersuchung eines Sport treibenden Werkpiloten und eine hypertrophe, obstruktive Kardiomyopathie bei einem relativ viel Sport treibenden kaufmännischen Angestellten, der acht Jahre zuvor einen Kollaps beim Einturnen im Turnverein erlitten hatte. Er zeigt ferner das Beispiel des professionellen Fussballspielers Anthony Van Loo, der während des Spiels bewusstlos zusammenbricht, aber dank eines implantierten Defibrillators weiter spielen kann. Dr. Maire zog aus den präsentierten Fällen die folgenden Schlussfolgerungen.

► Bei Ausdauersportlern ist die Inzidenz des paroxysmalen Vorhofflimmerns im Sinne eines „lone atrial fibrillation“ häufiger

als bei Nichtsportlern (gemäss einer Studie um 63% häufiger). Als Ursache der erhöhten Vorhofflimmern-Inzidenz werden vor allem ein erhöhter vagaler Tonus und leichte strukturelle kardiale Veränderungen (z.B. leichte Dilatation der Herzhöhlen) vermutet.

- Die hypertrophe Kardiomyopathie bildet die häufigste Ursache des mit sportlicher Betätigung verbundenen, plötzlichen Herztodes bei jungen Personen. Sie hat eine Inzidenz von 2 auf 1000 junge Personen und kommt bei Männern häufiger vor als bei Frauen.
- Die Risikostratifizierung der hypertrophen Kardiomyopathie beruht auf einer Analyse von Risikofaktoren („major“ und „minor risk factors“ siehe Kasten). Patienten mit einer hypertrophen

ABB. 1

„Major“ und „minor“ Risikofaktoren für plötzlichen Herztod bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie

- „Major“ Risikofaktoren
 - Herzstillstand (Kammerflimmern)
 - spontane anhaltende ventrikuläre Tachykardie
 - Familienanamnese mit plötzlichem Herztod
 - Unklare Synkopen
 - Linksventrikuläre Wandstärke >30 mm
 - Abnormes Blutdruckverhalten unter Belastung
 - Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien (Holter)
- „Minor“ Risikofaktoren für plötzlichen Herztod bei hypertropher Kardiomyopathie
 - Vorhofflimmern
 - Myokardischämie
 - LV Obstruktion
 - Hochrisikomutation
 - Intensive (kompetitive) körperliche Anstrengung

Kardiomyopathie sollten intensiven Kreislaufsport meiden. Bei Personen mit einem hohen Risiko ist die Indikation für einen implantierbaren Defibrillator (ICD) gegeben.

- ▶ Sport-assoziierte Todesfälle sind eher selten („nur“ 0.5 bis 2.3/100'000 kompetitive Sportler betroffen). Je nach Kollektiv (Gelegenheitssportler, ältere Sportler etc) findet sich eine höhere Inzidenz (4–8/100'000). Über 90% der Sport-assoziierten Todesfälle sind „Herz-Kreislauf“ bedingt. In mehr als 80–90% liegt eine Herzkrankheit zugrunde, welche durch einfache Vorsorgeuntersuchungen hätte diagnostiziert werden können.
- ▶ Der plötzliche Herztod wird meistens durch den Sport bzw die körperliche Betätigung ausgelöst (getriggert), wobei meistens ein kardiales Substrat zugrunde liegt (strukturelle Herzerkrankung, Reizleitungsstörung, Bindegewebsschwäche). Auch die Commotio cordis ist eine Ursache des plötzlichen Herztodes. Bei den >35-Jährigen bildet die koronare Herzkrankheit in >80% die Ursache für den plötzlichen Herztod.
- ▶ Das Screening bei herzgesunden jungen (<35J.) „kompetitiven“ Sportlern beinhaltet Anamnese (wichtig Familienanamnese), Klinik (cave: 60% aller Sportler haben ein funktionelles systolisches Herzgeräusch), und ein 12-Ableitungs-EKG. Damit können 80-90% des plötzlichen Herztodes vermieden werden. Bei >35-Jährigen kommt noch ein Belastungstest dazu. Herzkrankte Personen, die sich sportlich betätigen, sollen gemäss den ESC/ Bethesda-Guidelines untersucht und beraten werden (Eur Heart J 2005;26:1422–45).
- ▶ Fragen beim Screening von Sportlern oder Personen, die eine bestimmte sportliche Betätigung ausüben wollen: Herzkrank oder (whrs.) herzgesund? Welcher Sport wird ausgeübt? ... und wie? Alter (>35 oder <35-jährig)?
- ▶ Häufige EKG-Veränderungen bei Sportlern sind: Sinusbradykardie/AV-Block 1. Grades/“Notched“ (knotiger) QRS in V1 bzw inkompletter RSB/“Early repolarisation“/isoliert erhöhte QRS-Voltage.

Definitionen des Alters

Es gibt drei Definitionen des Alters: Das kalendarische Alter misst die Anzahl der gelebten Jahre. Das biologische Alter vergleicht den physiologischen Zustand – den Gesundheitszustand (Alterszustand) eines Menschen – mit dem Normalkollektiv. Das soziale Alter bestimmt sich daraus, ob ein Mensch die seiner Altersgruppe zugeordnete Rolle ausfüllen kann und damit verbundene Aufgaben realisieren kann, dies einige einleitende Überlegungen von Dr. Urs N Dürst, Zollikon, in seinem Referat über die Pharmakotherapie des älteren Herzpatienten.

Nach der WHO wird das kalendarische Alter wie folgt eingeteilt: ≥65 Jahre: älter ≥75 Jahre: alt ≥85 Jahre: sehr alt. Die älteste amtlich beglaubigte Frau wurde in Südfrankreich 122 Jahre und 164 Tage, der älteste Mann 115 Jahre und 252 Tage alt. Die Lebenserwartung steigt alle 24 Stunden um 5 Stunden. Die Entwicklung der durchschnittlichen Lebenserwartung der schweizerischen Bevölkerung bis ins Jahr 2045 steigt gegen 90 resp. 85 Jahre an. So wird der Bevölkerungsanteil „grösser 80 Jahre“ in den nächsten 40 Jahren um 180% zunehmen. Im Jahre 2050 sind 28% der Schweizer Bevölkerung älter als 65 Jahre alt. Ein 80-Jähriger hat noch eine Lebenserwartung von 7–9 Jahren, ein 90-Jähriger von 3–4 Jahren. Mit 37% ist die Herzkreislauf Todesursache in der Schweiz weiterhin die Nummer 1.

Pharmakologische Eigenschaften neuer oraler Antikoagulantien			
TAB. 1	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Mechanismus	Direkter FXa Inhibitor	Direkter FXa Inhibitor	Direkter Thrombininhibitor
Absolute Verfügbarkeit	ca. 50%	80-100%	ca 6.5%
Verabreichung	Oral (Tabl)	Oral (Tabl)	Oral (Kaps)
Pro-Drug	Nein/nein	Nein/nein	Ja/nein
Dosierung	Zweimal/Tag	Einmal/Tag	Zweimal/Tag
Renale Clearance	ca. 27%	ca. 33%	ca. 80%
Mittlere HWZ	ca. 12h	5–13h	ca. 12–17h
Cmax	3–4h	2–4h	0–2h
CYP 450 Met.	Ja	Ja	Nein
Antidot	Nein	Nein	Nein
Halbwertszeit von Marcoumar 72–96h			

Pharmakotherapie im hohen Alter

Die Wahl der optimalen Therapie bei kardiovaskulären Erkrankungen im Alter wird erschwert durch die geringe Evidenz bezüglich der anerkannten Therapien beim betagten Patienten. Das Ziel im hohen Alter ist die Lebensqualität und nicht unbedingt eine Lebensverlängerung. In Studien sind die harten Endpunkte Infarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre und allgemeine Mortalität. Die Lebensqualität und die Symptomkontrolle werden zu wenig berücksichtigt. Probleme sind auch die Therapieadhärenz, die Nebenwirkungen und auch die Kosten. Schlüsselfragen zur Pharmakotherapie sind die folgenden:

- ▶ Wie ist die verbleibende Lebenserwartung?
- ▶ Wie sind die verbliebenen Reserven?
- ▶ Wie ist die aktuelle Funktionalität?
- ▶ Wie ist das individuelle Spektrum der Multimorbidität?
- ▶ Ist eine abweichende Nutzen-Risiko-Relation zu erwarten?

Es bestehen mehrere Risiken zur Pharmakotherapie im Alter: die Polypharmazie, geänderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, eingeschränkte Nierenfunktion, sowie die Multimorbidität, andere Wirkungen und Nebenwirkungen wie Stürze und Delir. Im hohen Alter müssen bei der Indikationsstellung von Medikamenten folgende Überlegungen miteinbezogen werden: Was sind die Komorbiditäten einschliesslich der geriatrischen Syndrome? (Hier besonders Sturzneigung, kognitiver Abbau, Inkontinenz). Der zeitliche Erwartungshorizont der Therapie? Die Lebenserwartung? Die besondere Gewichtung der Lebensqualität und des Patientenwunsches.

Eine wichtige, wenn nicht sogar bezüglich Mortalität und Morbidität die wichtigste Krankheit bei älteren Patienten ist die arterielle Hypertonie, deren medikamentöse Therapie nachweislich auch im hohen Alter erfolgreich ist. Dabei gibt es eine Kontroverse bezüglich dem Senken des Blutdrucks auf einen tieferen Wert. Bei einer konsequenten richtliniengerechten Senkung des Blutdrucks haben verschiedene Studien eine erhöhte Mortalität durch die Hypertoniebehandlung im Alter gezeigt. Dementsprechend hat vor zwei Jahren die Europäische Gesellschaft für Kardiologie die Richtlinien angepasst und den Zielwert für eine Blutdrucksenkung

TAB. 2 Anwendung von Dabigatran			
Normale Dosierung	Ältere Patienten	Niereninsuffizienz	Erhöhtes Blutungsrisiko
unabhängig von der Nahrung 2x150 mg	<u>≥80 Jahre:</u> 2x110 mg	Cr Cl 30–50 ml/min 2x150 mg => mit Vorsicht	2x110 mg in Betracht zu ziehen
einfache Umstellung von Marcoumar auf Pradaxa möglich	<u>≥75 Jahre + 1 RF für Blutung</u> 2x110 mg in Betracht zu ziehen	CrCl<30 ml/min Kontraindiziert In den USA: 2x150 mg bei CrCl>30 ml/min und 2x75 mg bei CrCl 15–30 ml/min	Hemoclot® Assay zur Bestimmung der Koagulationszeit unter Dabigatran in Notsituationen/bei Überdosierung INR-Bestimmung ist sinnlos Antidot ist in Entwicklung

(II, VII, IX, X) durch die VKA. Die neuen oralen Antikoagulantien sind direkte spezifische Inhibitoren von Faktor Xa oder Thrombin. Die Faktor Xa Inhibitoren sind Apixaban (Eliquis, Pfizer/BMS), Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer) und das erst in Japan zugelassene Edoxaban (Lixiana®, Daichi-Sankyo), der direkte Thrombininhibitor Dabigatran (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim). Apixaban und Dabigatran werden zweimal täglich dosiert, Rivaroxaban einmal täglich. Eine Übersicht über die pharmakologischen Eigenschaften von Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran ist in der Tabelle 1 wiedergegeben.

Apixaban (5 mg BID) reduzierte in der AVERROES Studie im Vergleich zu

Aspirin die Schlaganfall-Rate um 55%, ohne signifikante Zunahme von schweren Blutungen, resp. Intrakraniellen Hämorrhagien. Es wurde im Vergleich zu Aspirin gut toleriert, ohne Hinweise auf eine Lebertoxizität. Die Therapieeffekte waren auch bei wichtigen Subgruppen (z.B. Niereninsuffizienz) konsistent. Apixaban hat für Patienten, die VKA nicht ertragen ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis. In ARISTOTLE, einer doppelblinden Phase III Studie, wurde Apixaban gegenüber Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall verglichen. Apixaban reduzierte das Risiko für Schlaganfall oder systemische Embolie im Vergleich zu Warfarin um 21% (p=0.01), Tod um 11% (p=0.047) und schwere Blutungen um 31%. In Subgruppen blieben diese Resultate konsistent. Apixaban hatte ein akzeptables Nebenwirkungsprofil ohne unerwartete Nebeneffekte und wurde weniger häufig gestoppt als Warfarin.

Rivaroxaban, seit August 2011 zur Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen der UE zugelassen, wurde in der Phase III Studie Rocket AF gegenüber Warfarin getestet. Rivaroxaban war nicht inferior gegenüber Warfarin in der Prävention von Schlaganfall oder systemischer Embolie bei Patienten mit moderatem bis hohem Risiko. Bei der Intention To Treat (ITT) – Analyse war Rivaroxaban nicht überlegen. Die Überlegenheit wurde „nur“ in der On Treatment Population erreicht. Rivaroxaban zeigte zudem weniger fatale und intrakranielle Blutungen.

Dabigatran, dessen Zulassung täglich erwartet wird, wurde in der Phase III Studie Re-Ly getestet. Dabigatran in einer Dosierung von 110 mg BID ergab gegenüber Warfarin eine vergleichbare Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien, eine statistisch signifikante Reduktion von hämorrhagischen Schlaganfällen, eine statistisch signifikante Reduktion schwerer Blutungen und nicht signifikante Reduktionen der Gesamtzahl an Blutungen, lebensbedrohlicher Blutungen und intrakranieller Blutungen. In einer Dosierung von 150 mg wurde eine statistisch signifikante Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien und von hämorrhagischen Schlaganfällen beobachtet, sowie eine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität, eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtzahl an Blutungen, lebensbedrohlichen Blutungen und intrakraniellen Blutungen. Die Raten schwerer Blutungen waren vergleichbar. Dabigatran ergab etwas mehr Herzinfarkte (nicht signifikant). Dazu muss vermerkt werden, dass Marcumar (Warfarin?) protektiv für Herzinfarkt ist.

kung von 130 auf 150 mmHg beim betagten Patienten angehoben. Das gleiche gilt für die Hemmung der Thrombozytenaggregation. Alte Menschen erleiden viel häufiger Blutungskomplikationen und daher ist der Wert der richtliniengerechten antithrombotischen Behandlung beim alten Patienten weniger klar als beim jungen Patienten. Die unterschiedliche Manifestation der kardiovaskulären Erkrankung und das unterschiedliche Ansprechen auf die Therapie kommt zum einen Teil durch das Alter selber, zum grösseren Teil jedoch durch die Komorbiditäten beim alten Patienten zustande. Alle unsere Richtlinien sind anhand von Studien mit Patienten unter 75 Jahren aufgestellt worden. Sie sind nicht einfach übertragbar. Sogar der Einsatz von gebräuchlichen Medikamenten muss deshalb sorgfältig abgewogen, überwacht und immer wieder evaluiert werden. Ziel muss es sein, die wirksamste Therapie mit den geringsten Nebenwirkungen bei jedem einzelnen Patienten zu finden. In Anbetracht der fehlenden Evidenzen ist dies für jeden einzelnen Arzt eine grosse Herausforderung.

Die neuen oralen Antikoagulantien

Das Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Rhythmusstörung. Ihre Prävalenz nimmt mit dem Alter zu. Die grösste Gefahr beim Vorhofflimmern ist das 5-fach erhöhte Risiko für einen Schlaganfall, welches sich durch den Einsatz von Gerinnungshemmern reduzieren lässt, wie Dr. Marcel Kuster-Tardent, Feldmeilen, in seinem Referat zu den neuen oralen Antikoagulantien festhielt. In einer Metaanalyse von 6 Studien bei 2900 Patienten, die mit Vitamin K Antagonisten (VKA) behandelt wurden, nahmen die ischämischen Schlaganfälle um 64%, die Gesamtmortalität um 26% gegenüber Placebo ab. Die VKA sind hocheffektiv, aber noch zu wenig verordnet, betonte Dr. Kuster. Das Risiko für einen Schlaganfall erfolgt heute durch den CHADS2-VASC2 Score, der sensitiver als der frühere CHADS2 Score ist. Das grösste Risiko, welches von einer Antikoagulation ausgeht, ist das Blutungsrisiko. Es wird mit Hilfe des HAS-BLED Risk Score ermittelt. Das spontane absolute Hirnblutungsrisiko bei 70-Jährigen beträgt 0.15%/J. Unter Warfarin mit INR 2–3 beträgt es mehr als das Doppelte (0.3–0.8%). Nachteile der VKA sind die Wechselwirkungen mit andern Medikamenten, die Nahrungsmittelabhängigkeit, die eine strikte Überwachung notwendig machen. In den letzten Jahren wurden daher neue Antikoagulantien entwickelt, die einzelne Gerinnungsfaktoren direkt inhibieren, anstelle einer Aktivierung mehrerer Gerinnungsfaktoren

Die einzelnen Studien mit den neuen oralen Antikoagulantien lassen sich schwer vergleichen, obschon dies stets gemacht wird, wie der Referent festhielt, da unterschiedliche Patientenkollektive untersucht wurden. In Rocket waren die Patienten z.B. viel kränker als in Re-Ly. Dr. Kuster gab zudem Anleitungen zur Anwendung von Dabigatran bei verschiedenen Patientengruppen (Tab. 2).

Wen soll man auf die neuen oralen Antikoagulantien umstellen?

- ▶ Unverträglichkeit von VKA (i.e. Marcoumar resp. Sintrom)
- ▶ Patienten, die Therapie mit VKA ablehnen/z.B. Haarverlust)
- ▶ Schlechte Time in Therapeutic Range (TTR), z.B. sogenannte Warfarin-Swingers
- ▶ Status nach ischämischem Schlaganfall trotz adäquatem INR
- ▶ Vielreisende Patienten mit fehlender Infrastruktur
- ▶ Patienten mit sehr hohem Thromboserisiko
- ▶ Patienten, die mit VKA interreagierende Medikamente erhalten
- ▶ Wenn dann eher Patienten mit tiefem GI-Blutungsrisiko, ohne Niereninsuffizienz

Noch keine Umstellung (resp. zu diskutieren) bei Patienten mit

- ▶ problemloser INR-Einstellung
- ▶ schlechter Compliance (diese profitieren wahrscheinlich vom Monitoring unter VKA und dessen längerer Halbwertszeit)
- ▶ relevant eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<30 ml/Min), resp. zu erwartender Niereninsuffizienz (z.B. CHF)
- ▶ St. nach gastrointestinaler Blutung in der Anamnese
- ▶ Koronarer Herzkrankheit und eventuell notwendiger PCI
- ▶ Vielen Medikamenten, die multimorbid sind (Gefahr der Akkumulation, resp. unerwarteter Reaktionen)

Neue Ära der oralen Antikoagulation

„Wir stehen am Anfang einer neuen Ära der oralen Antikoagulation (OAK)“, bei Vorhofflimmern besteht leider noch kein Evidenz-basierter Einsatz der neuen OAK. Das Ziel ist eine bessere Umsetzung des CHADS₂VASC₂Score, was hoffentlich mit den drei neuen vorgestellten OAK der Fall wird. Alle neuen OAK waren in rando-

misierten Studien im Vergleich zu den VKA in der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern gleich gut oder besser, bei allen gab es signifikant weniger intrazerebrale Blutungen (offensichtlicher Klasseneffekt). Apixaban zumindest ist klar besser als Aspirin. Die neuen OAK scheinen sicher in ihrer Anwendung (cave: Niereninsuffizienz und/oder alte Patienten).

Dabigatran ist der einzige Wirkstoff, welcher nachweislich die Häufigkeit ischämischer Schlaganfälle reduziert (allerdings nur in der höheren Dosierung von 150 mg BID). Apixaban ist der einzige Wirkstoff mit dem eine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität erzielt wurde. Apixaban und Dabigatran (110 mg BID) führten gar zu signifikanter Reduktion von schweren Blutungen. Rivaroxaban ist den VKA bezüglich klinischem Outcome zumindest ebenbürtig. Es führt zu mit VKA vergleichbaren schweren Blutungen(eher bei höheren CHA₂DS₂-VASC₂Scores). Rivaroxaban ist die einzige Substanz mit „once-daily“-Dosis.

Aber

Bis Dato liegen nur kurze Follow-up Zeiten vor. Es existieren bis anhin wenige verlässliche Tools zur Überwachung der Antikoagulation und es gibt keine spezifischen Antidots.

Die ungleich kürzere Wirkung der neuen OAK verzeiht keine Vergesslichkeit (cave: durchschnittliche Medikamenten-Compliance von ca 50% → mehr Schlaganfälle?).

Trotz wegfallender INR-Kontrollen müssen multimorbide Patienten mit Vorhofflimmern regelmässig gesehen werden. Es existieren wenig Daten zur Kombination mit Plättchenhemmern.

Dr. Kuster schloss mit einem Zitat von Professor John Camm, St. George's University, London „... ich denke, dass in Zukunft weder Warfarin, noch Aspirin bei Vorhofflimmern zur Prävention von zerebro-ischämischen Insulten eingesetzt werden wird“... und mahnt „trotz diesem zumindest teilweise gerechtfertigten Enthusiasmus gilt es kritisch und aufmerksam zu bleiben“ (siehe z.B. Multaq).

▼ WFR

Quelle: Das Medizinische Winterquartett (light), Gezielter Einblick in kardiologische Einzelbereiche, 24.1.2012, Meilen

ANKÜNDIGUNG



Ausgabe 4 – April 2012

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

- FORTBILDUNG** ➔ Atopien/Pneumologie
- MEDIZIN FORUM** Aszites – Differentialdiagnose und Abklärung
- GERIATRIE FORUM** Parkinson/Demenz
- KONGRESS** Osteologie-Kongress, Basel
Fortbildung Cholesterin bei Betagten