VEREINIGUNG ZÜRCHER INTERNISTEN

Internistische Leckerbissen aus Kardiologie und Hämatologie

# VZI Highlights from San Francisco 2013

**Die aktuellsten Leckerbissen vom ACP (Annual Congress of the American College of Physicians)-Kongress in San Francisco aus den Bereichen Kardiologie, Gastroenterologie, Hämatologie und Diabetes, sowie aus der Pneumologie und Radiologie – speziell für Schweizer Internistinnen und Internisten aufbereitet – wurden an einem Symposium der Vereinigung der Zürcher Internisten von Schweizer Fachexperten präsentiert und kommentiert. Hier die Vorträge zur Kardiologie und Hämatologie.**

Den Beginn des Symposiums machte ein Referat über „Fuzzy Logics in der Inneren Medizin" von **Prof. Dr. med. Edouard Battegay**, Zürich. Der Begriff „Fuzzy" kommt aus dem Englischen und heisst so viel wie verschwommen oder unscharf. Fuzzy Logic ist die Logik, die auch unscharfe Begriffe verarbeitet. Die binäre Beschränkung auf 0 und 1, schwarz und weiß, bzw. wahr und falsch, wird durchbrochen. In der Medizin ist aber der Entscheid gewöhnlich binär: ja oder nein. Der Referent machte klar, dass er vor allem über das Entscheiden, insbesondere das Entscheiden in „nebligen" Situationen sprechen wird. Die Entscheidungsfindung unter Unsicherheit bedeutet Intuitive Entscheidungsmethoden oder schnelles Denken, rationale Entscheidungsmethoden oder langsames Denken. Unbewusste Denkmuster tragen zu Entscheidungen bei, auch Gruppen und Systeme beeinflussen Entscheidungen. Der Referent spricht von Heuristik, der Kunst, mit begrenztem Wissen und wenig Zeit zu guten Lösungen zu kommen. Er gibt zum Schluss ein Beispiel aus dem Fussball: Clubs, die Spieler aufgrund von Statistiken analysieren, schneiden besser ab, als solche die einfach teure Spieler einkaufen.

Die aktuellen Probleme aus dem Gebiet der Kardiologie betrafen die Statinbehandlung bei Probanden mit niedrigem Risiko und erhöhten Cholesterinwerten, die Evidenz für eine Kochsalz-Diät unabhängig von der Blutdrucksenkung und das Blutungsrisiko bei der Antikoagulation beim Vorhofflimmern. Sie wurden von dem Experten Dr. med. Urs N. Dürst, Zollikon präsentiert.

## Highlights aus der Kardiologie

**Statinbehandlung bei gesunden Probanden mit niedrigem Risiko und erhöten Cholesterinwerten**

Ärzte, die Patienten in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen mit Statinen behandeln, sollten bei Personen, die Risikofaktoren für eine Diabetesmanifestation haben, insbesondere bei gestörter Nüchternglukose vermehrt auf die Zuckerstoffwechsellage achten (Nüchternblutucker, HbA1c).

Die Bilanz zeigt aber, dass 2.5 Todesfälle oder kardiovaskuäre Ereignisse pro jeden neuen Fall eines Diabetes durch die Statintherapie verhindert werden.

Gewichtsreduktion und sportliche Aktivität sollten noch mehr betont werden, um die Entstehung eines Diabetes möglichst zu verhindern.

Das relative Risiko wird mit Statinen in der Primär- und der Sekundärprävention etwa gleich gesenkt. Der absolute Nutzen ist aber bei der Primärprävention kleiner. Die Reduktion der Gesamtmortalität ist klein, so der Referent.

Zur Behandlungsindikation sollte immer das Gesamtrisiko des Patienten ermittelt werden (AGLA Score / ESC Score).

Bei der Primärprävention sollte mit einer moderaten Statindosis begonnen werden (20 mg Atorvastatin, 5–10 mg Rosuvastatin, 40 mg Simvastatin)

Der LDL-Wert sollte nach 6 Wochen und nach 6–12 Monaten kontrolliert werden (Compliance). Bei der Primärprävention gibt es keinen Zielwert.

**Welches ist die Evidenz einer Kochsalz Diät unabhängig von der Blutdrucksenkung? Gesalzene Kontroverse**

Im Spiegel online stand am 5.04.2013: Salzverzicht würde jährlich Millionen Leben retten. In den Dietary Guidelines for Americans 2010 wird < 2.3 g Na+ /Zufuhr/die empfohlen, die American Heart Association empfiehlt 1.5g/die. Für beide Empfehlungen gibt es keine genügende Evidenz. Es gibt aber eine positive Beziehung zwischen viel Salz und kardiovaskulärem Risiko, wobei die Hypertonie ein Surrogatmarker ist. Die Quintessenz des Experten ist:

Unabhängig von der kontroversen Diskussion über mögliche Auswirkungen der Natriumaufnahme auf die globale Gesundheit und das kardiovaskuläre Risiko in der Gesamtbevölkerung sollte nicht vergessen werden, dass eine erhöhte Natriumaufnahme insbesondere bei Hypertonikern mit schwerer therapieresistenter Hypertonie nicht selten die Ursache für die ausbleibende Blutdrucksenkung bzw Therapieresistenz ist. Bei diesen Patienten kann durch Messung der 24-h-Ausscheidung die Natriumaufnahme objektiviert, ggf gezielt reduziert und damit der BD gesenkt werden. Dr. Dürst stellt abschliessend fest: Eine erhöhte Natriumaufnahme ist ungesund.

Das Ziel ist ≤ 6g Kochsalz/die = 2.3 g Na+

Eine Kochsalzrestriktion ist eine einfache, effektive und günstige Prävention (WHO bis 2025 -30 %). Cave Fastfood. Mehr Frischprodukte mit Gemüse, Früchte, Hülsenfrüchte, damit der Kaliumspiegel steigt, 90–120 mmol/die. Empfindlicher sind Ältere (> 51 J), Nierenpatienten, Adipöse, Pat. m. Met. Syndrom, Diabetes.

**TAB. 1 Welches NOAK?**

| Patientenprofil | Auswahlkriterium | Substanzempfehlung |
|---|---|---|
| HAS-BLED > 3 | Geringstes Blutungsrisiko | 2 x 110mg Dabigatran<br>2 x 5mg Apixaban |
| Risiko GI-Blutung | Geringste GI-Blutung | 2 x 5mg Apixaban |
| Risiko ischäm. Insult + niedriges Blutungsrisiko | Am effektivsten | 2 x 150mg Dabigatran |
| Sekundärprävention nach Apoplex | Grösstes Potential | 20mg Rivaroxaban<br>2 x 5mg Apixaban |
| KHK, nach Infarkt | <günstig bei ACS | 20mg Rivaroxaban |
| Chron. NI bis > 30ml/min | Wenig renal ausgeschieden | Apixaban oder Rivaroxaban |
| GI-Unverträglichkeit | Wenig GI-Nebenwirkungen | Apixaban, Rivaroxaban |
| Compliance | 1 x täglich | Rivaroxaban |

Die Take Home Message von Dr. Dürst ist:

- Weniger Natrium und mehr Kalium wirkt sich günstig aus auf den Blutdruck und das Schlaganfallrisiko
- Die meisten Menschen würden daher von weniger Salz, weniger industriellen Nahrungsmitteln (Fastfood), und mehr Kalium in Form von frischen Früchten, Gemüse und Hülsenfrüchten profitieren. Dies gilt insbesondere auch für die Hypertoniker.
- Die neuen Empfehlungen der WHO ab 2013 sind: Weniger als 2 g Natrium bzw unter 5 g Kochsalz und mindestens 3.51 g Kalium pro Tag.

**Vorhofflimmern und Blutungsrisiko? Risikostratifizierung**

Das wichtigste beim Vorhofflimmern ist die Blutverdünnung (CHADSVASc Score). Aspirin hat keinen Stellenwert mehr. Beim Einsatz oraler Antikoagulantien, auch der neuen oralen Antikoagulantien sollte immer die Überlegung zum Blutungsrisiko (HAS-BLED Score) erfolgen.

Vorsicht bei NOAK ist geboten bei Alter > 80 Jahre, Gewicht < 60 kg, Gebrechlichkeit, und bei gewissen Medikamenten. Verstärkte Wirkung bei Amiodarone/Multaq, Verapamil, Klacid, Pilzmedikamenten. Verminderte Wirkung mit Johanniskraut, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital. Dies gilt vor allem für Dabigatran? (am meisten Daten).

Auch bei den neuen Antikoagulantien (NOAK) bedarf es der Überlegungen zum richtigen Präparat. Besonders wichtig ist die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance, CKD-EPI, Cockcroft, MDRD).

## Highlights aus der Hämatologie

**Wie sieht die aktuelle Datenlage für die Verwendung von Aspirin zur Prävention venöser Thromboembolien aus?**

- ASS in der Primärprävention

Zwei grosse Studien haben sich dieser Frage gewidmet, erklärte die Expertin, **Dr. Inga Hegemann,** Zürich. Die Antiplatelet Trialists' Collab. 1994 im BMJ publiziert eine Metaanalyse aus 62 Studien mit 8000 Patienten, wobei ASS in verschiedenen Dosierungen mit Placebo verglichen wurde. Die Behandlung mit ASS ergab eine relative Risikoreduktion der TVT um 40% und der PE um 25%. Die Resultate sind aber schwierig interpretierbar und die Studien methodisch schlecht (zu viele Variablen). Die zweite Studie ist der „Pulmonary embolism prevention trial" (PEP) 2000 im Lancet publiziert. Es handelte sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit ASS 160 mg/Tag vs Placebo, doppelblind während 35 Tagen. Die relative Risikoreduktion für TVT +/- PE ergab 36% (0.53-0.96, für nicht tödliche PE 22% (0.51-1.21) und für tödliche PE 58% (o.25-0.72). Die PEP Studie hat zu Änderungen in den Guidelines geführt.

ACCP: moderate Evidenz in der Chirurgie (Grad 1B): 10–14 Tage ASS, LMWH, Fondaparinux, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, UFH proph., VKA red.

Schweiz: 1. LMWH, Fondaparinux, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, UFH proph. >50% Relative Risikoreduktion. 2. ASS nur, falls andere Möglichkeiten nicht durchführbar sind (erst 2. Linie)

- ASS in der Sekundärprävention

Erhöhtes Rezidivrisiko bei idiopathischen Thromboembolien ca 5%/PJ, vor allem bei intialer therapeutischer Antikoagulation <3Monate. Diese Beobachtungen haben zu Änderungen der ACCP Guidelines geführt: Therapeutische Antikoagulation minmal 3 Monate (Evidenz 2B). Abwägen hohes Blutungsrisiko vs niedriges Blutungsrisiko, falls vom Blutungsrisiko aus vertretbar, Prolongation der Langzeit-OAK empfohlen. Probleme sind grosse Blutungen bis zu 3%/Jahr unter OAK mit VKA, grosse Blutungen ca 0.1%/Jahr unter ASS.

Zwei Studien wurden zu ASS in der Sekundärprävention durchgeführt: WARFASA und ASPIRE.

WARFASA: Rezidivrate von VTE nach Abschluss einer gerinnungshemmenden Behandlung um 11.2%/J gegenüber 6.6 %/J unter Placebo (ns).

In ASPIRE betrug die Rezidivrate an VTE unter Placebo 6.5% vs 4.8% unter ASS (ns). Die gepoolten Daten der beiden Studien zeigen 32% Reduktion VTE, 34% Reduktion totaler vaskulärer Ereignisse.

In der Schweiz: minimale therapeutische Antikoagulation während 3 Monaten mit VKA / Rivaroxaban, Prologation, falls kein erhöhtes Blutungsrisiko, regelmässige Reevaluation, bei KI/Unmöglichkeit gegen obgenanntes Vorgehen ASS erwägen.

**Welches sind die Herausforderungen im Behandlungsmanagement mit neueren Antikoagulantien, NOAK (Faktor Xa-Inhibitoren und Thrombininhibitoren), speziell Monitoring, Aufhebung und Blutungsrisiko?**

Die Charakteristika von NOAK sind:

schneller Beginn der Antikoagulation (1-3h), kurze Halbwertszeit (9-17h), fixe Dosierung, hängen nicht von irgendwelchen genetischen Faktoren ab (cave NI), breiter therapeutischer Bereich,

kein Drug-Monitoring, limitierte Interaktionen mit Medikamenten/Nahrungsmitteln, kein spezielles effektives Antidot.

Die NOAK beeinflussen herkömmliche Labortests:

| | Rivaroxaban / Apixaban | Dabigatran |
|---|---|---|
| **Prothrombinzeit (Quick)** | ↑↑ | ↑ |
| **aPTT (Thromboplastinzeit)** | ↑ | ↑↑ |
| **Thrombinzeit** | – | ↑↑↑ |

Spezifische Testmethoden für NOAK sind der chromogene anti-XaTest mit speziellem Kalibrator für Faktor Xa Inhibitoren. Für Faktor IIa Inhibitoren: modifizierte Thrombinzeit mit speziellem Kalibrator , chrom. ECT.

Monitoring nur in speziellen Situationen: schwere Blutung, Interventionen (Neurochirurgie), Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Compliance, Multimedikation, extremes Gewicht, Thromboembolie unter Therapie).

Für die Aufhebung sind keine spezifischen Antidote auf dem Markt. Experimentell gibt es Antikörper gegen Dabigatran und einen rekombinanten inaktiven Faktor Xa für alle Xa Inhibitoren.

Begleitmassnahmen sind:

Einnahme von Aktivkohle <2h, lokale Blutstillung /Kompression, Rivaroxaban hat eine begrenzte Wasserlöslichkeit (lim. Max. Plasmakonz), Dialyse bei Dabigatran.

Medikamente sind Antifibrinolytika, Prothrombinkomplex Konzentrat, FEIBA (FVII bypassing agents), rFVIIa. Sie sind alle nur bei gesunden Probanden, bzw. Tiermodellen getestet.

**Welches sind die Behandlungsoptionen für Patienten, welche unter therapeutisch verabreichtem Warfarin wiederkehrende thromboembolische Ereignisse entwickeln?**

Die Häufigkeit für Rezidiv-Thromboembolie berägt 3.4% (3 Monate) und 3.3% (6 Monate), für fatale Rezidiv-Thromboembolien beträgt sie 0.4% (3 Monate) und 0.5% (6 Monate). Die Diagnostik umfasst den klinischen Verdacht, D-Dimer zum Ausschluss und Doppler / CT.

Die Ursachen sind schlecht eingestellte/ungenügende Antikoagulation: zu selten, falsche Messung, VKA Resistenz (VKOR Mutationen, CYP2C9 Genotyp), FVII-Mangel, F IX-Propeptidmutation, Aktive Tumorerkrankung, Antiphospholipid Antikörper Syndrom, Lupuskoagulans, myeloproliferative Neoplasie, Heparin induzierte Thrombozytopenie.

Therapeutische Konsequenzen sind:

- bei ungenügender Antikoagulation LMWH therapeutisch, VKA, ggf Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation (PS-OAK)
- höhere Dosierung bei VKOR Mutation
- aktive Tumorerkrankung: LMWH
- Antiphospholipid AK höhere INR? Nicht evidenzbasiert, Basistherapie + ASS (LMWH/ASS in SS)
- Myeloproliferative Neoplasie: Therapie der Grunderkrankung (z.B. Litalir, IFN)
- Heparininduzierte Thrombozytopenie; Stip VKA, kein Heparin Gabe eines Thrombininhibitors.

Cava Filter. Filter sind thrombogen, therapeutische Antikoagulation! ACCP und CH keine generelle Empfehlung.

**Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen**

Quelle: VZI Highlights from San Francisco 2013: Multiple Small Feedings oft he Mind „Internistische Leckerbissen“, 4. Juli 2013, Lake Side, Zürich


## ANKÜNDIGUNG

**Vol. 3 – Ausgabe 5 – September 2013**

**Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?**

**FORTBILDUNG** Sport und Herz

**MEDIZIN FORUM** Update Vorhofflimmern

**NOTFALL-SERIE** Akuter Myokardinfarkt

**KONGRESS** ESC-Kongress, Amsterdam