

In der Rubrik „Literatur kompakt“ werden die wichtigsten Originalarbeiten aus der internationalen Fachliteratur referiert.



© Mehmet Dilisiz / Fotolia.com

Hohe Prävalenz von Lungenembolien bei COVID-19-Patienten

SARS-CoV-2-Infektionen sind von pulmonalen Symptomen und auch von kardialen und pulmonal-vaskulären Komplikationen geprägt. Aktuelle Beobachtungen zeigen eine höhere Prävalenz von Lungenarterienembolien bei COVID-19-Patienten gegenüber vergleichbaren nicht kritisch kranken Patienten.

In einer aktuellen retrospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie aus Frankreich wurden konsekutive Patienten, die mit COVID-19 hospitalisiert wurden, untersucht. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden Patienten ohne eine durch CT-Pulmonalis-Angiografie dokumentierte Lungenarterienembolie und Patienten, die direkt auf eine Intensivstation aufgenommen wurden. Bei 103 (8,3 %) der insgesamt 1.240 Patienten (47,9 % Frauen, mittleres Alter

der Gesamtgruppe 64 ± 17 Jahre) wurde eine Lungenarterienembolie computertomografisch diagnostiziert.

Patienten mit einer Lungenarterienembolie mussten signifikant häufiger auf eine Intensivstation verlegt und ebenso signifikant häufiger mechanisch beatmet werden (jeweils $p < 0,001$). In einer univariaten Analyse waren traditionelle Risikofaktoren für venöse Thromboembolien statistisch nicht mit einer Lungenarterienembolie assoziiert ($p > 0,05$).

Patienten, die vor oder während der Hospitalisierung eine Antikoagulation erhielten, zeigten eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Lungenarterienembolie. In der multivariaten Analyse waren männliches Geschlecht (Odds Ratio [OR] 1,03), eine prophylaktische/therapeutische Antikoagulation (OR 0,83/0,87), das C-reaktive Protein (1,03) und das Zeitintervall von Symptombeginn bis zur Hospitalisierung (1,02) mit dem Auftreten einer Lungenarterienembolie assoziiert.

Fauvel C et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. Eur Heart J. 2020;41:3058-68

Kommentar

Eine Lungenarterienembolie ist bei 8 % der hospitalisierten, nicht intensivpflichtigen COVID-19-Patienten zu erwarten, unabhängig von klassischen Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen. Bei COVID-19-Patienten auf Intensivstation ist eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit von thromboembolischen Erkrankungen zu erwarten. Die prophylaktische Antikoagulation ist daher auf Basis bestehender Berichte, Expertenmeinungen und der aktuellen Studie bei Krankenhausaufnahme von COVID-19-Patienten anzuraten. Hinsichtlich der zu wählenden Antikoagulanzen und deren Dosierungen sind Erkenntnisse weiterer Studien notwendig.



© Dr. Tobias Lange

Etwa 8 % der hospitalisierten COVID-19-Patienten erleiden eine Lungenembolie.



**Prof. Dr. med.
Peter W. Radke**
Schön Klinik,
Neustadt

Bei Hypertonie im mittleren Alter: Blutdruck von Anfang an konsequent einstellen

Bislang gibt es wenig Daten darüber, wie sich die Blutdruckeinstellung in mittleren Altersgruppen auf die spätere Herzfunktion in fortgeschrittenen Altersgruppen auswirkt. Die ARIC-Studie liefert neue Erkenntnisse und zeigt, dass die Blutdruckeinstellung im mittleren Lebensalter für eine spätere Herzinsuffizienz bedeutsam ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 4.578 Teilnehmern der ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities) mit einem Durchschnittsalter von 75 ± 5 Jahren nach einer gesamten Beobachtungsdauer von 24 ± 1 Jahren hinsichtlich Herzinsuffizienz und Mortalität ausgewertet. Keiner der Teilnehmer hatte zu Beginn der Beobachtung eine Herzinsuffizienz. Während der Beobachtungsdauer erfolgten fünf Untersuchungen. Bei der letzten Untersuchung wurde eine Echokardiografie durchgeführt. Die Diagnose Herzinsuffizienz wurde auch aufgrund der im Rahmen ambulanter und stationärer Behandlungen erhobenen Befun-

de gestellt. Die Blutdruckwerte wurden kumulativ während der gesamten Beobachtungsdauer ermittelt.

Eine größere linksventrikuläre Masse und schlechtere diastolische Parameter waren mit höheren kumulativen Blutdruckwerten assoziiert ($p < 0,001$). **Abb. 1** zeigt, dass das Risiko einer Herzinsuffizienz sowie das Mortalitätsrisiko mit den systolischen Blutdruckwerten während des Beobachtungszeitraums assoziiert war.

Teramoto K et al. Mid- to Late-Life Time-Averaged Cumulative Blood Pressure and Late-Life Cardiac Structure, Function, and Heart Failure. Hypertension. 2020;76:808-18



© Kurhan / stock.adobe.com

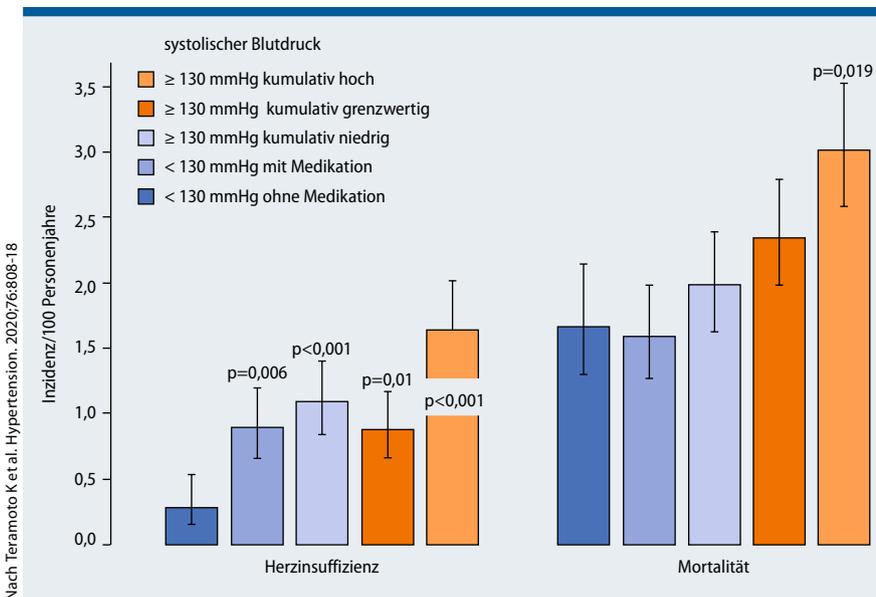
Bei unzureichender Blutdruckeinstellung steigt das Risiko für eine Herzinsuffizienz.

Kommentar

Diese Untersuchung zeigt, dass die Blutdruckeinstellung in einem mittleren Altersabschnitt wesentlich darüber entscheidet, ob in fortgeschrittenem Alter eine Herzinsuffizienz auftritt.

Für die Praxis bedeutet dies, dass eine konsequente Blutdruckeinstellung von Beginn der Hypertonie-Diagnose an für die spätere kardiale Prognose wichtig ist. Interessanterweise ist das spätere Herzinsuffizienzrisiko auch bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 130 mmHg unter einer antihypertensiven Medikation bereits höher als bei den unbehandelt normotensiven Teilnehmern.

Die verspätete Blutdrucknormalisierung hat also bereits einen messbaren Einfluss auf das Herzinsuffizienzrisiko. Je früher die Blutdrucknormalisierung gelingt, desto besser ist das im Hinblick auf das Risiko einer Herzinsuffizienz. Interessanterweise kann die besonders lange Studiendauer Zusammenhänge aufdecken, die bei der üblichen Dauer der Studien von einigen Jahren der Wahrnehmung entgehen.



Nach Teramoto K et al. Hypertension. 2020;76:808-18

Abb. 1: Inzidenz von Herzinsuffizienz und Mortalität in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck. Blutdruck ≥ 130 mmHg: Blutdruck bei mindestens einer Untersuchung über diesem Grenzwert. Blutdruck < 130 mmHg bezieht sich auf den gesamten Untersuchungszeitraum. Kumulativ niedrig: systolischer Blutdruck 100–124 mmHg. Kumulativ grenzwertig: systolischer Blutdruck 125–133 mmHg. Kumulativ hoch: systolischer Blutdruck 134–183 mmHg. Die Signifikanzangaben beziehen sich auf den Vergleich mit der Gruppe mit einem Blutdruck < 130 mmHg ohne Medikation.



**Prof. Dr. med.
Walter Zidek**
Berlin

Hypertonietherapie bei jungen Erwachsenen ist nicht evidenzbasiert

Aus China kommen Ergebnisse einer Mega-Metaanalyse, die auf den ersten Blick mit dem Lehrbuchwissen, den Empfehlungen der Fachgesellschaften und der täglichen Routine nicht übereinstimmen.

In den Datenbanken Medline, Embase und Web of Science suchten die Autoren bis März 2020 nach Studien, in die nur junge Hypertoniker im Alter zwischen 18 und 45 Jahren eingeschlossen waren. Sie fanden 17 geeignete Publikationen in Nordamerika, Europa und Asien mit 4,5 Millionen Probanden. Im Verlauf von 14,7 Jahren ereigneten sich 85.674 kardiovaskuläre Komplikationen. Als primärer Endpunkt wurden die Häufigkeit aller kardiovaskulären Komplikationen kombiniert, als sekundäre Endpunkte koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Gesamtmortalität ausgewertet.

Das erste Ergebnis bestätigt die lange bekannte, inzwischen triviale Tatsache,

dass mit steigendem Blutdruck, beginnend bereits im Bereich optimaler und normaler Werte alle kardiovaskulären Komplikationen kombiniert und einzeln, und auch die Gesamtmortalität zunehmen (Tab. 1). Andererseits ist das absolute Risiko bei jüngeren Patienten mit gering erhöhten, z. B. hochnormalen Blutdruckwerten mit 1,35 pro 1.000 Patientenjahre deutlich niedriger als im höheren Alter. Der entscheidende Faktor für die Risikozunahme ist das Alter, genauer die Zunahme kardiovaskulärer, diabetischer, pulmonaler und anderer Komorbiditäten mit den Lebensjahren. Das erklärt auch, warum die Zahl der jüngeren Hypertoniker, die man ein Jahr behandeln muss, um eine Komplikation

zu verhindern (number needed to treat, NNT), sehr hoch bzw. die Therapie sehr unergiebig ist (Tab. 1).

Luo D et al. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020;370:m3222

Kommentar

Es gibt keine guten epidemiologischen Langzeitstudien zur Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen. Therapiestudien gibt es bisher nur bei Hypertonikern jenseits des 50. Lebensjahres. Daraus werden Analogieschlüsse gezogen und junge Erwachsene mit – vorerst – geringem kardiovaskulärem Risiko wie das große Kollektiv der älteren, risikoträchtigen Hypertoniker behandelt. Das Dilemma ist offensichtlich. Bei jungen, ansonsten weitgehend gesunden und leistungsfähigen Personen mit milder Hypertonie wird man durch eine antihypertensive Therapie mittelfristig, d. h. über fünf bis zehn Jahre nur wenige kardiovaskuläre Komplikationen verhindern. Andererseits haben diese jungen Erwachsenen noch viele Lebensjahre vor sich und es steht zu befürchten, dass der heimliche Killer Bluthochdruck unbehandelt langsam, aber sicher bleibende Spuren in die Gefäße und Organe drückt.

Tab. 1: Zunahme von koronarer Herzkrankheit, Schlaganfällen und Gesamtmortalität bei 18- bis 45-jährigen in Abhängigkeit vom Blutdruck

Blutdruck	KHK	Schlaganfall	Gesamtmortalität	Number needed to treat (NNT)
Optimal (< 120/80 mmHg)	1,00	1,00	1,00	
Normal (< 130/85 mmHg)	1,19	1,14	0,95	2.672
Hochnormal (< 140/90 mmHg)	1,25	1,27	1,07	1.450
Hypertonie Grad 1 (< 160/100 mmHg)	1,65	1,89	1,42	552
Hypertonie Grad 2 (< 180/110 mmHg)	2,27	2,87	2,01	236

Bariatrische Chirurgie reduziert Sterblichkeit bei adipösen Patienten mit Niereninsuffizienz

Adipöse Patienten mit Niereninsuffizienz werden seltener bariatrisch operiert. Dafür gibt es viele Gründe. Neuere Untersuchungen zeigen, dass dieser chirurgische Eingriff sowohl bei beginnender als auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz gesundheitliche Vorteile hat.

In der Studie von Sleetz et al. wurden Patienten mit einer finalen Nieren-

insuffizienz untersucht. 1.597 Patienten wurden bariatrisch operiert, sie wurden

mit 4.750 nicht operierten Patienten verglichen. Die Patienten wurden von 2006 bis 2017 in das United States Renal Data System Register aufgenommen. Das mittlere Alter betrug 49 Jahre, der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) lag bei 45 kg/m², 91 % waren hyperten, 65 % diabetisch, eine Herzinsuffizienz war bei 22 % vorhanden und 8 % hatten einen Myokardinfarkt durchgemacht.

Nach einem Jahr waren von den Operierten 8,6 % und von den Nichtoperier-



Prof. Dr. med. Heinrich Holzgreve
Internist, München

ten 7,7% verstorben, nach fünf Jahren jedoch 26% bzw. 40%. Die durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingte Sterblichkeit lag nach fünf Jahren bei den Operierten bei 8,4% und bei den Nichtoperierten bei 17,2%. Bei Operierten wurde im Vergleich zu den Nichtoperierten auch häufiger eine Nierentransplantation durchgeführt (33% vs. 20%).

In der Studie von Cohen et al. wurden adipöse Patienten mit Typ-2-Diabetes und beginnender Niereninsuffizienz untersucht; 51 Patienten erhielten einen Magenbypass, 49 Patienten wurden nach Leitlinien der Amerikanischen Diabetes Association behandelt. Nach zwei Jahren war eine Remission der Mikroalbuminurie (< 30 mg/g) bei 55% der konservativ Behandelten und bei 82% der Operierten eingetreten, das Albumin/Kreatinin-Verhältnis war bei Bypass-Operierten um 55% niedriger als bei konservativ Behandelten. Die Operierten hatten nach zwei Jahren im Vergleich zu den Nichtoperierten einen niedrigeren BMI (-7,0 kg/m²) und

HbA_{1c}-Wert (-0,54%), die Lipidwerte waren günstiger und der Blutdruck in der Tendenz niedriger.

Sleetz KH et al. Bariatric surgery and long-term survival in patients with obesity and end-stage kidney disease. *JAMA Surg.* 2020;155(7):581-8; Cohen RV et al. Effect of gastric bypass vs best medical treatment on early-stage chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA Surg.* 2020;155(8):e200420

Kommentar

Die Adipositas ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz, da sie die Entwicklung einer verminderten glomerulären Filtrationsrate, eine segmentale Glomerulosklerose, einen erhöhten renalen Blutfluss und eine Albuminurie begünstigt. Vor allem die Albuminurie ist ein bedeutender Faktor für eine Progredienz der Niereninsuffizienz. Andererseits ist gut belegt, dass Adipöse mit chronischer Niereninsuffizienz und Hämodialyse eine bessere Überlebenschance haben als normalgewichtige Personen; man spricht daher von einem Adipositas-

Paradoxon. Diese Situation mag dazu beigetragen haben, dass wenige Nierenkranke mit Adipositas operiert wurden, wenngleich ein Drittel von ihnen extrem adipös ist.

Wie kann man sich die Effekte einer bariatrischen Operation hinsichtlich metabolischer Parameter, klinischer Aspekte und Mortalität erklären? Bisher liegen keine Untersuchungen vor, die zeigen, welche Auswirkungen ein chirurgischer Eingriff auf strukturelle, hämodynamische und metabolische/hormonelle Parameter und auf die Nieren hat. Die beiden im JAMA veröffentlichten Studien geben jedoch Anlass, die bisherige Zurückhaltung bei der OP-Indikation bei extrem Adipösen mit Niereninsuffizienz aufzugeben.



Prof. Dr. med.
Alfred Wirth
Melle

„Old in Japan“: Schlaganfallprophylaxe jenseits des 80. Lebensjahres

Die Empfehlungen für eine Dosisanpassung von direkten oralen Antikoagulanzen im Hinblick auf Nierenfunktion, Gewicht und das Alter sind uneinheitlich. Wie die Nutzen-Risiko-Bewertung dieser Medikamente für Menschen jenseits des 80. Lebensjahres ausfallen könnte, zeigt die ELDERCARE AF-Studie.

Ein höheres Lebensalter und nicht valvuläres Vorhofflimmern sind zwei der bedeutsamsten Risikofaktoren für einen Schlaganfall. Insbesondere bei älteren und gleichzeitig fitten Patienten mit Vorhofflimmern ist eine gleichzeitig effektive und sichere medikamentöse Präventionsstrategie gefragt.

Während das Durchschnittsalter der Patienten mit Vorhofflimmern in den Zulassungsstudien der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) zwischen 70 und 73 Jahren lag, zeigen Real-World-Daten ein deutliches höheres Verschreibungsalter jenseits von 75 Jahren. Dies demonstriert auch den Willen der Behandler, das Alter nicht per se als

limitierenden Faktor der Verordnung zu verstehen.

In der prospektiven, multizentrischen Studie wurde 984 japanische Patienten jenseits des 80. Lebensjahres im 1:1-Design für eine Behandlung mit einer sehr niedrigen Tagesdosis von Edoxaban (15 mg/d) oder Placebo randomisiert. Einschlusskriterien waren neben dem Alter und nicht valvulärem Vorhofflimmern (CHADS₂-Score ≥ 2) auch eine Komorbidität, die eine zulassungsgetreue orale Antikoagulation ausschloss. Als primärer Endpunkt wurden Schlaganfall und systemische Embolie definiert, der primäre Sicherheitsendpunkt betraf schwerere Blutungskomplikationen.

Das mittlere Patientenalter betrug 86,6 Jahre bei einem mittleren CHA₂DS₂-VASc-Score von 4,9. Immerhin 35% der Patienten wiesen eine Sturzanamnese in den letzten zwölf Monaten auf. Eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min) wiesen ca. 40% der Patienten auf. Knapp ein Drittel der Patienten in beiden Behandlungsarmen beendeten die Studie nicht.

Hinsichtlich des primären Endpunkts zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil in der Edoxaban-Gruppe (2,3% vs. 6,7%; Hazard Ratio [HR] 0,34, p < 0,001) mit einer Reduktion des Risikos für Schlaganfälle um fast 70%, insbesondere im Hinblick auf ischämische Schlaganfälle (1,8% vs. 5,9%, p < 0,001).

Gleichzeitig war die Zahl schwerer Blutungen (3,3% vs. 1,8%, p = 0,09) einschließlich intrakranieller Blutungen unter dem Antikoagulans zwar substantiell, jedoch nicht signifikant höher. Die Gesamtzahl der Blutungskomplikationen (17,7% vs. 10,7%; HR 1,65) lag erwartungsgemäß höher. Insbesondere gastrointestinale Blutungen traten in der



Bei fiten Senioren ist eine effektive und sichere Schlaganfallprävention gefragt.

Edoxaban-Gruppe häufiger auf (HR 2,85). Die Gesamtmortalität betrug 9,9% versus 10,2% ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Okumura K et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1735-45

Kommentar

Diese Studie ist bereits auf den ersten Blick in vielerlei Hinsicht interessant. Sie untersucht eine sehr praxisnahe und demografisch plausible Kohorte mit einem gleichzeitig hohen Schlaganfallrisiko und relevanten Risikoprofil für Stürze und Blutungskomplikationen. Zudem liefert sie innerhalb einer randomisierten Studie wichtige Daten zur Sicherheit einer DOAK-Therapie bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Die Ergebnisse könnten insofern ermutigen, unter hoher Vigilanz eine individualisierte Antikoagulation zu initiieren,

auch wenn die Therapiedauer naturalistisch bedingt sehr unterschiedlich ausfällt. Dabei sollte jedoch nicht der Endpunkt der Mortalität, sondern der potenziellen Lebensqualität unter suffizienter Schlaganfallprävention adressiert werden. Einschränkung müssen die japanische Herkunft der Patienten, ein Bias durch das Industrie-Sponsoring und die gegen Null tendierende Wahrscheinlichkeit für eine Zulassung der niedrigen Edoxaban-Dosis in dieser Indikation in Deutschland genannt werden.



Dr. med. Frank Stachulski
Abteilung für Neurologie
Bundeswehrkrankenhaus
Berlin

Hier steht eine Anzeige.

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.

