

# Die Bedeutung klinischer Studien in der Notfallmedizin

## Zum Vergleich von Vasopressin und Adrenalin bei Herzstillstand

Seit mehr als 100 Jahren wird das im Nebennierenmark gebildete Stresshormon Adrenalin (auch als Epinephrin bekannt) in der Notfallmedizin standardmäßig bei der Reanimation nach einem Herzstillstand eingesetzt. Vor wenigen Jahren rüttelten V. Wenzel und sein Team der Universitätsklinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin in Innsbruck an diesem Dogma: Im renommierten *New England Journal of Medicine* publizierten sie im Januar 2004 die Ergebnisse einer randomisierten Studie, mit der sie zeigten, dass die Anwendung des antidiuretischen Hormons Vasopressin teilweise zu höheren Überlebensraten in der kardiopulmonaren Reanimation außerhalb des Krankenhauses führte [1].

Diese Veröffentlichung löste heftige Reaktionen aus. Einige Kardiologen reagierten nahezu euphorisch und forderten, in der Notfallmedizin fortan Vasopressin anstelle von Adrenalin einzusetzen. Weitere Lobpreisungen erschienen in der *New York Times* und im *Wall Street Journal*. Schlagzeilen wie „Vasopressin besser als Adrenalin bei Herzstillstand“ machten die Runde. Am 12. Februar 2004 konnte ein breites Publikum in der Wochenzeitung „Die Zeit“ unter dem Titel „Das Wunder von Innsbruck“ einen Bericht über diese Studie lesen. Der Journalist H. Albrecht pries darin nach akribischer Recherche des wissenschaftlichen Hintergrunds Va-

sopressin als ein Therapeutikum, das geeignet sei, im Falle eines Herzstillstands „ein paar Menschen mehr zu retten“. Die Ergebnisse der Studie fasste er kurz zusammen: Von 257 Patienten mit Asystolie, die mit Vasopressin behandelt worden waren, überlebten 12 (also 4,67%), während von 262 Patienten, die Adrenalin erhielten, nur 4 (das sind 1,53%) mit dem Leben davorkamen. Mit anderen Worten: Die Überlebensrate bei Vasopressin war 3-mal so hoch wie die bei Adrenalin.

### ➤ Vasopression erhöhte die Überlebensrate der kardiopulmonalen Reanimation außerhalb des Krankenhauses

Diese Argumente mussten fast zwangsläufig den Eindruck erwecken, der Einsatz von Adrenalin bei einem Herzstillstand sei nicht weiter zu verantworten. Dennoch meldeten sich auch kritische Stimmen zu Wort. Sie wiesen darauf hin, dass die Datenlage unzureichend sei, um diese Frage zu klären, und dass einige der mit Vasopressin reanimierten Patienten komatös blieben.

### Qualitätskriterien der Studie

Die Frage drängt sich auf: Rechtfertigen die Ergebnisse einer einzelnen Studie, die Standardtherapie „Adrenalin“ über Bord zu werfen und sie durch „Vasopressin“ zu ersetzen? Um diese Frage beantworten zu

können, müssen wir versuchen, die Studie anhand einiger Basiskriterien zu bewerten.

Zunächst zu den Beweggründen der Autoren. Bereits einige Jahre zuvor konnte in Experimenten an Schweinen gezeigt werden, dass Vasopressin nach einem künstlich erzeugten Herzstillstand mindestens ebenso effektiv ist wie Adrenalin [2]. In einer kleineren, randomisierten Studie mit Patienten ergab sich mit Vasopressin eine signifikant höhere Überlebensrate 24 h nach einem Herzstillstand [3]. Basierend auf diesen Ergebnissen erschien es viel versprechend, eine Studie in Angriff zu nehmen, um die Wirksamkeit von Vasopressin an Patienten zu prüfen.

Einige Zahlen und Fakten zum Studiendesign: Die Studie war randomisiert, doppelblind und multizentrisch. Sie umfasste insgesamt 1219 Patienten, die aus 44 Notfallzentren rekrutiert wurden. Jeder Patient erhielt eine oder (falls nach 3 min keine Wiederherstellung der Kreislauf-funktion gelang) 2 i.v.-Injektionen Adrenalin bzw. Vasopressin. Falls erforderlich, wurde anschließend eine zusätzliche Dosis Adrenalin verabreicht. Folgende Zielgrößen wurden untersucht: Überleben bis zur Einweisung in die Klinik bzw. bis zur Entlassung aus der Klinik. Diese Zielgrößen sind sowohl für die Patienten als auch für die medizinische Wissenschaft relevant – andernfalls wäre eine derartige Studie wenig sinnvoll. Aus verschiedenen Gründen konnten 33 Patienten nicht bis zum Ende der Studie beobachtet werden, sodass für

die Endanalyse die Daten von 1186 Patienten zur Verfügung standen.

Aus dieser Darstellung ist erkennbar, dass das Studiendesign wesentliche Qualitätskriterien erfüllt. Die Randomisation gilt als „state of the art“ bei Therapiestudien, wenn vorab nicht bekannt ist, ob eine der Therapien der anderen überlegen ist. Dieses Verfahren soll gewährleisten, dass die beiden zu vergleichenden Therapiegruppen zu Beginn der Studie annähernd strukturgleich sind. Die Autoren präsentieren in ihrem Paper 2 Tabellen, anhand derer der Leser nachvollziehen kann, dass die beiden Gruppen in der Tat ein ähnliches Profil aufwiesen. Durch die Verblindung war sichergestellt, dass die Ärzte frei von autosuggestiven Einflüssen jeden Patienten in gleicher Weise behandelten. Drop-outs sind zu verschmerzen, wenn – wie im vorliegenden Fall – ihre Anzahl relativ gering ist und die Gründe des Ausscheidens in keinem Zusammenhang mit der Therapie oder der Zielgröße stehen.

Die beiden Kriterien „Strukturgleichheit“ und „Beobachtungsgleichheit“ verdienen besondere Beachtung. Sie sind nämlich die Voraussetzung dafür, dass die Ergebnisse intern valide sind und dass ein nachgewiesener Effekt nicht einem systematischen Fehler (Bias) unterliegt. Ein weiteres Qualitätskriterium ist ebenfalls interessant: die Repräsentativität (oder externe Validität). Was würde es nutzen, wenn eine Studie intern valide wäre, ohne dass ihre Ergebnisse verallgemeinerbar wären? Die Zielpopulation, auf die die Ergebnisse übertragbar sind, wird durch die Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Da es sich hier um eine groß angelegte Studie ohne besondere Selektionsmechanismen handelt, darf angenommen werden, dass die Ergebnisse auf alle Patienten, die außerhalb des Krankenhauses einen Herzstillstand erleiden, übertragbar sind.

### Statistische Analyse

Erst nach der Überprüfung dieser Qualitätskriterien ist es sinnvoll, die Ergebnisse näher unter die Lupe zu nehmen. Wir betrachten die wichtigere der beiden Zielgrößen: das Überleben bis zur Entlassung aus der Klinik. Von den 578 mit Vasopressin behandelten Patienten überlebten 57, in

der Adrenalingruppe waren es 58 von 588 Patienten. Es bedarf keiner überraschenden Statistikkennnisse, um festzustellen, dass die Überlebensraten quasi übereinstimmen. Dies wird bestätigt durch einen einfachen Chi<sup>2</sup>-Vierfeldertest, aus dem ein p-Wert von 0,9989 resultiert. Dieses Ergebnis scheint enttäuschend zu sein!

Bei einer Subgruppenanalyse stellten die Autoren dann fest, dass bei Patienten mit einer Asystolie (insgesamt 44,5% des Gesamtkollektivs) das Vasopressin im Vergleich zu Adrenalin zu einer signifikant höheren Überlebensrate führte (4,7% zu 1,5%). Mit dem Chi<sup>2</sup>-Test ergab sich ein p-Wert von 0,0384. Bei Patienten mit Kammerflimmern oder pulsloser elektrischer Aktivität war – mathematisch zwingend – das Adrenalin überlegen (wenn auch nicht signifikant). Eine Subgruppenanalyse ist zwar aus statistischer Sicht nicht ganz unproblematisch. Andererseits ermöglicht sie es, ein Maximum an Information aus den Daten zu extrahieren.

Der p-Wert ist – etwas salopp formuliert – die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein beobachteter Effekt ein reiner Zufallsbefund ohne tiefere Bedeutung ist. Zweifellos ist der p-Wert ein fundamentales Ergebnis der statistischen Analyse, da es sich um eine objektive und nachvollziehbare Größe handelt, durch die der Zufall kontrolliert werden kann. Allerdings sollte man seine Bedeutung nicht überschätzen. „Statistisch signifikant“ ist nicht gleichbedeutend mit „klinisch relevant“. Ein p-Wert unterhalb der magischen Grenze von 5% besagt lediglich, dass der beschriebene Unterschied nicht allein dem Zufall zuzuschreiben ist. Über die Größe dieses Effekts, dessen Ursachen oder Konsequenzen besagt er nichts!

Aus der Studie geht klar hervor:

- Mehr als 95% der Patienten, die eine Asystolie erleiden, überleben diese nicht – weder mit Vasopressin noch mit Adrenalin.

Lediglich 3,14% profitieren von der Behandlung mit Vasopressin – das ist einer von 32 (die so genannte „number needed to treat“)! Nun lässt sich argumentieren,

dass auch ein einziger von 32 Patienten den Einsatz von Vasopressin rechtfertigt, wenn damit ein Menschenleben gerettet werden kann. Liest man die Veröffentlichung jedoch genau, erfährt man einen weiteren Dämpfer: Insgesamt ein Drittel der mit Vasopressin behandelten Patienten erwachte nicht mehr aus dem Koma. Dieser Preis für das Überleben ist freilich nicht im p-Wert enthalten.

### Zusammenfassung und Konsequenzen

Diese Ausführungen belegen, dass die Güte einer Studie nicht durch eine einzelne Maßzahl oder einen p-Wert quantifiziert werden kann. Auch nach intensiver Lektüre der Veröffentlichung kann die Frage „Sollte Adrenalin in der Notfallmedizin durch Vasopressin ersetzt werden?“ nicht generell beantwortet werden – dazu ist sie zu vielschichtig und zu komplex.

Welche Konsequenzen sind nun zu ziehen? Einerseits erscheint es nicht vertretbar, einem Patienten mit Herzstillstand ein Therapeutikum, das eine höhere Überlebensrate erwarten lässt, vorzuenthalten. Andererseits ist es ebenso unethisch, ein Medikament einzusetzen, dessen Wirkungen und Nebenwirkungen nicht hinreichend belegt sind. Insbesondere in der zeitkritischen Notfallmedizin geht es nicht um kurzfristige Behandlungserfolge, sondern auch um unerwünschte Nebenwirkungen und Komplikationen einer Therapie.

Therapeutische Verfahren befinden sich in einem kontinuierlichen Entwicklungsprozess, und randomisierte Studien sind ein wichtiges Mittel für den Erkenntnisgewinn in der medizinischen Forschung. Sie bilden die Grundlage für eine evidenzbasierte Medizin (EBM), die versucht, ärztliche Entscheidungen auf wissenschaftliche und objektive Belege zu gründen [4]. Es erscheint sinnvoll, dass ein Arzt bei der Patientenbehandlung sich an allen zur Verfügung stehenden, relevanten Studien von guter Qualität orientiert.

Die Cochrane Collaboration (<http://www.cochrane.de>) ist eine internationale Vereinigung, die sich zum Ziel gesetzt hat, im Sinne der EBM systematische Übersichtsarbeiten zu einer bestimmten Fragestellung zu erstellen, zu verbreiten und re-

gelmäßig zu aktualisieren. So wird EBM einerseits mit einer Ausgrenzung von nicht-nachvollziehbaren, unwissenschaftlichen Methoden und andererseits mit Qualitätsstandards für ärztliches Handeln assoziiert.

### ► Ein Arzt sollte sich in keinem Fall von einem p-Wert blenden lassen

Zum Schluss bleibt festzuhalten: Ein Arzt sollte sich in keinem Fall von einem winzigen p-Wert oder einer kompliziert berechneten Effektgröße einer Metaanalyse blenden lassen, sondern versuchen, weitere Informationen einzuholen und erst dann in der Gesamtschau beurteilen, wie relevant der beschriebene Effekt für seine Patienten wirklich ist. Das Vasopressin hat letzten Endes das Adrenalin nicht aus der Notfallversorgung verdrängen können. Wenzel selbst warnt vor übertriebenen Hoffnungen. Er sieht Vasopressin (insbesondere in Kombination mit Adrenalin) als eine 2. Option, die eingesetzt werden soll, wenn herkömmliche Wiederbelebungsstrategien versagen [5].

### Korrespondenzadresse

Dr. sc. hum. C. Weiß



Universitätsklinikum Mannheim GmbH, Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg  
68135 Mannheim  
christel.weiss@urz.uni-heidelberg.de

### Literatur

1. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR et al. (2004) A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 350: 105–113
2. Lindner KH, Brinkmann A, Pfenninger EG et al. (1993) Effect of vasopressin on hemodynamic variables, organ blood flow, and acid-base status in a pig model of cardiopulmonary resuscitation. *Anaesth Analg* 77: 427–435
3. Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU et al. (1997) Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 349: 535–537
4. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA et al. (1996) Evidence based medicine: What it is – and what it isn't. *BMJ* 312: 71–72
5. Wenzel V, Lindner KH (2006): Vasopressin combined with epinephrine during cardiac resuscitation: a solution for the future? *Crit Care* 10: 125-127

### R. Larsen Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege

Berlin Heidelberg New York: Springer 2007, 7., vollst. überarb. Aufl, 1212 S., 416 Abb., (ISBN 978-3-540-72273-1), geb., 44.00 EUR

Es ist wohl ein Kopf-an-Kopf-Rennen: die Auflagen der beiden Ein-Mann-Bücher von Larsen, nämlich, der Larsen, Anästhesie, 8. Auflage (für die Ärzte) und der Larsen, Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege, 7. Auflage. Allein diese hohen Auflagen lassen den Schluss zu, beide Bücher als Standardwerke des Faches zu bezeichnen. Denn beide erfreuen sich bei den avisierten Zielgruppen größter Beliebtheit – und nicht nur dort. Auch Medizinstudenten einschl. der PJ-Studenten nehmen diese Bücher entweder als Einstiegspforte oder als Vertiefung im Fach gern zur Hand. Ja selbst anästhesiologische Sachverständige benutzen längst zumindest den Larsen, Anästhesie als Messlatte zum von der Justiz gewünschten Aufzeigen der Differenzen zwischen dem medizinischen Standard und dem tatsächlichen zu beurteilenden Geschehen.

Die 7. Auflage des Lehrbuchs für die Fachpflege ist nun wiederum vom Autor vollständig überarbeitet worden. Geblieben sind erfreulicherweise der so geschätzte flüssige Schreibstil, die zahlreichen farbigen Abbildungen und Tabellen sowie die einprägsamen Merksätze. Alles zusammen lässt die Lektüre des Buches wieder zu einem Lesevergnügen werden, bei dem so ganz nebenbei natürlich auch und wesentlich Wissen vermittelt wird.

Neu sind hingegen am Ende eines jeden Kapitels die Literaturhinweise und Internetadressen, die Wissbegierige in der Thematik weiterführen können. Zusammen mit den vom Autor formulierten Fragen zum Selbsttest fordern sie den Leser auf zur kritischen Überprüfung des soeben gelernten Stoffes. Das ist geradezu eine ideale Vorbereitung auf entsprechende Prüfungen in der Fachpflege, ist aber bestimmt auch für Staatsexamina der Medizinstudenten gut geeignet.

Eine stattliche Anzahl der insgesamt 72 Kapitel sind vollkommen neu konzipiert worden und gehen inhaltlich z. T. weit über den sonst üblichen Rahmen von anästhesi-

ologischen Lehrbüchern für die Fachpflege hinaus; einige Teile von Kapiteln überschreiten aber wohl auch schon das vom Fachpflegepersonal gewünschte Wissen (z. B. „Narkose beim Coiling von Hirnaneurysmen“). Man hat den Eindruck, dass hier fast schon eine gewollte (?) inhaltliche Annäherung beider Lehrbücher durch Larsen geschieht. Vielleicht sollte Larsen doch stets bedenken, für welche Zielgruppe er gerade die nächste Neuauflage konzipiert. Nichtsdestoweniger: Auch die 7. Auflage der Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege ist wieder äußerst empfehlenswert.

J. Radke (Halle/Saale)