

Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern

Sorgfältige Risikoabschätzung schützt vor Schlaganfall

Die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern ist mit zunehmendem Alter die häufigste Rhythmusstörung. Patienten sind ohne eine effektive Thrombembolieprophylaxe erheblich schlaganfallgefährdet. Bei permanentem Vorhofflimmern kommt der sorgfältigen Risikoabschätzung für die Entscheidung zwischen oraler Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung eine grosse Bedeutung zu.

**FRANK SALZER, LAZLO KAROLYI
UND STEFAN G. SPITZER**

Die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung im klinischen Alltag, die bei 0,4 bis 2 Prozent der Bevölkerung vorkommt. Sie ist für zirka ein Drittel aller Krankenhausaufnahmen wegen einer Rhythmusproblematik verantwortlich. Man schätzt, dass in Europa ungefähr 4,5 Millionen Patienten betroffen sind und in Deutschland bis zu 800 000 (1). Die Prävalenz beträgt bei den unter 60-Jährigen weniger als 1 Prozent, steigt im Alter zwischen 65 und 75 Jahren auf zirka 6 Prozent und darüber auf 8 bis 10 Prozent (2). Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Die Mortalität ist aufgrund der assoziierten myokardialen Erkrankungen doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung. Krankenhausaufenthalte wegen einer absoluten Arrhythmie haben in den letzten 20 Jahren um 66 Prozent zugenommen. Die Erkrankung verursacht in Europa jährlich Kosten von etwa 13,5 Milliarden Euro.

Vorhofflimmern ist aufgrund thrombembolischer Ereignisse mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert. Die jährliche Inzidenz hierfür beträgt im Durchschnitt 5 Prozent. Damit ist das Risiko doppelt bis siebenfach erhöht im Vergleich zu Patienten ohne absolute Arrhythmie. In der Framingham-Studie wurden 15 Prozent aller ischämischen zerebralen Insulte auf Vorhofflimmern ohne rheumatische Herzklappenerkrankungen zurückgeführt. Das Risiko nimmt mit steigendem Alter

deutlich zu. Bei den 50- bis 60-Jährigen beträgt es zirka 1,5 Prozent, zwischen 80 und 89 Jahren 23,5 Prozent (3).

Die verschlechterte diastolische Leerung des linken Atriums führt bei Vorhofflimmern zur Hämostasie und erleichtert die Bildung von Thromben, insbesondere im linken Vorhofohr. Welche Faktoren aber die Embolisierung und die nachfolgenden ischämischen Ereignisse begünstigen, ist noch nicht vollständig geklärt.

Die genannten Daten machen deutlich, welche grosse Bedeutung einer wirksamen Thrombembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern zukommt. Im Folgenden sollen die Möglichkeiten der Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation erläutert werden.

Studienlage

Seit 1989 wurden mehrere grosse Studien zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern-assoziierten Thrombembolien durchgeführt.

In der Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Antikoagulation Study (AFASAK 1) zeigten sich im Vergleich zu Acetylsalicylsäure (ASS) (75 mg) und Placebo in der Warfaringruppe (INR 2,8–4,2) bei leicht erhöhtem Blutungsrisiko (4) deutlich weniger thrombembolische Komplikationen (2% vs. 5,5%). In der AFASAK-II-Studie konnte die Überlegenheit von Warfarin dosisadaptiert (Ziel INR 2,0–3,0) gegenüber einer fixen niedrig dosierten Warfarindosis, einer Kombination von niedrig dosiertem Warfarin und ASS 300 mg sowie einer ASS 300-mg-Monotherapie belegt werden (5).

Merksätze

- Bei geringem Risiko kann die Behandlung mit ASS ausreichend sein.
- Erste Wahl in allen anderen Fällen ist die Antikoagulation mit einem INR-adaptierten Cumarinderivat.
- Für eine Arrhythmiedauer von weniger als 48 Stunden ist keine Thrombembolieprophylaxe – auch bei Kardioversion – notwendig.
- Drei Wochen vor und bis mindestens vier Wochen nach einer Kardioversion sollte eine orale Antikoagulation mit einem INR zwischen 2,0 und 3,0 durchgeführt werden.

Tabelle 1: CHADS₂-Score

Risikofaktor	Punkte
Früherer Schlaganfall	2
Herzinsuffizienz	1
Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
Alter ≥ 75 Jahre	1

Tabelle 3: Risikofaktoren für Thrombembolie

Low Risk	Moderate Risk	High Risk
Alter zwischen 65 und 74 Jahren	Alter ≥ 75 Jahre	früherer Schlaganfall, TIA oder Embolie
weiblich	Hypertonie	Mitralklappenstenose
KHK	Herzinsuffizienz	Herzklappenersatz*
Thyreotoxikose	linksventrikuläre EF ≤ 35	
	Diabetes mellitus	

* bei mechanischem Klappenersatz INR > 2,5

Tabelle 2: Jährliches Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit des CHADS-Scores

CHADS-Punkte	jährliches Schlaganfallrisiko (%)
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

Tabelle 4: Risikoadaptierte Therapieempfehlung zur Thrombembolieprophylaxe

Risikokategorie	Empfohlene Therapie
keine oder «low risk»-Risikofaktoren	ASS 81–325 mg
ein Risikofaktor aus der Kategorie «moderate risk»	ASS 81–325 mg oder Cumarin (INR 2,0–3,0)
ein Risikofaktor «high risk» oder >1 Risikofaktor aus der Kategorie «moderate risk»	Cumarin (INR 2,0–3,0)

Den Vorteil einer INR-adaptierten Warfarintherapie wiesen weitere Studien nach, unter anderem die European Atrial Fibrillation Study (EAFT) (6), die Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study (SPAF 1) (7), das Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation (BAATAF) (8), die Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study (CAFA) (9) und die Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation (SPINAF) (10). In einer Metaanalyse dieser Studien war das Blutungsrisiko um den Faktor 1,7 erhöht (11). Bei einer Thrombembolieprophylaxe mittels INR-adaptierten Cumarinderivaten werden im Vergleich zu ASS bei 1000 Patienten mit einer Behandlung über einem Jahr einerseits 23 Schlaganfälle vermieden, andererseits neun schwere Blutungen verursacht (11).

Vorgehen in der Praxis

Risikostratifizierung bei chronischem Vorhofflimmern

Im aktuell angewandten sogenannten CHADS₂-Score (Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke [$\times 2$]) addieren sich in einem Punktesystem die Risikofaktoren zu einem Wert, der das jährliche Risiko eines Patienten mit Vorhofflimmern für einen Schlaganfall ausdrückt, wenn keine Antikoagulation eingeleitet wird (Tabelle 1). Beispielsweise werden bei 100 Patienten mit einem CHADS₂-Score von 0 ohne Antikoagulation zwei Patienten pro Jahr einen Schlaganfall erleiden, mit einem Score

von 6 dagegen 18 (Tabelle 2). In der Normalbevölkerung ohne Vorhofflimmern beträgt die jährliche Inzidenz 1 Prozent.

Diese Daten wurden bei Patienten im Alter zwischen 65 und 95 Jahren erhoben. Welche Rolle dieser Score bei jüngeren Patienten spielt, ist derzeit noch unklar. Weiterhin darf er bei Patienten mit Klappenerkrankungen, insbesondere einer Mitralklappenstenose, nicht verwendet werden. Hier sollte auf jeden Fall eine Antikoagulation mit Cumarinderivaten eingeleitet werden.

Aufstellung weiterer Risikofaktoren zur Entscheidungshilfe über die Einleitung einer Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung zeigt Tabelle 3.

Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung?

In der Metaanalyse der genannten Studien führte eine Antikoagulation mit INR-adaptierten Cumarinderivaten zu einer effizienten Prophylaxe gegen ischämische als auch hämorrhagische zerebrale Ereignisse. Die Risikoreduktion betrug 61 Prozent gegenüber Placebo (12). Hochrisikopatienten für Hämorrhagien waren ausgeschlossen. Die optimale Protektion vor thrombembolischen Ereignissen liegt zwischen einem INR von 2,0 und 3,0. Der niedrigste effiziente Wert sollte für Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko, insbesondere bei älteren, angestrebt werden. Bei sorgfältiger Einstellung und Überwachung des INR sowie eines Hypertonus beträgt die Inzidenz von intrazerebralen Hämorrhagien heutzutage 0,1 bis 0,61. Somit bietet eine Antikoagulation den derzeit optimalen Schutz.

Acetylsalicylsäure

ASS verhindert in geringerem Umfang einen Schlaganfall. In der gleichen Metaanalyse lag die Risikoreduktion lediglich bei 19 Prozent. Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist ASS wahrscheinlich effektiver zur Prävention nicht kardioembolisch bedingter ischämischer zerebraler Insulte. Je höher das Risiko für kardioembolische Ereignisse, desto ineffektiver erweist sich ASS.

Eine Kombination aus Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung zeigt keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Cumarinen. Jedoch erhöht sich bei älteren Patienten das Risiko für intrazerebrale Blutungen.

Eine alleinige Therapie mit ASS (81–325 mg) ist insbesondere im Alter < 75 Jahren bei Fehlen von zusätzlichen Risikofaktoren (Tabelle 3) oder bei nur einem vorhandenen «moderate risk factor» ausreichend.

Für Patienten mit Vorhofflimmern und stabiler koronarer Herzkrankung bietet eine INR-adaptierte Cumarintherapie ausreichenden Schutz sowohl gegen ischämische zerebrale als auch gegen kardiale Ereignisse. Nach PTCA und Stent ist die fortlaufende Therapie mit Thienopyridinen essenziell zur Verhinderung einer Stentthrombose. Die zusätzliche Gabe von ASS zur Kombination aus INR-adaptierter Cumarintherapie und Clopidogrel erhöht daher lediglich das Blutungsrisiko, ohne eine weitere Absenkung des Stentthromboserisikos zu bewirken. Im Falle einer notwendigen Unterbrechung der Antikoagulation aufgrund einer Koronarangiografie sollte diese so schnell wie möglich wiederaufgenommen und der Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 erreicht werden. Ohne erneutes koronares Ereignis nach Stentimplantation kann Clopidogrel neun bis zwölf Monate nach akutem Koronarsyndrom, beziehungsweise nach Implantation eines «drug-eluting»-Stents, ansonsten bereits nach vier Wochen unter Beibehaltung der INR-adaptierten Cumarintherapie abgesetzt werden.

Eine Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel ist keine Alternative zur Antikoagulation, sie schützt nicht ausreichend gegen Tod aufgrund vaskulärer Ereignisse, Schlaganfall, Embolie und Myokardinfarkt. Die ACTIVE-W-Studie wurde wegen der besseren Wirkung von Cumarinpräparaten abgebrochen (13).

Heparin

Gewichtsadaptiertes Heparin wird heutzutage zur Überbrückung bis zum Erreichen einer ausreichenden INR oder nach Absetzen einer Cumarintherapie vor operativen Eingriffen eingesetzt. Hierbei bietet niedermolekulares Heparin aufgrund seiner pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften deutliche Vorteile gegenüber unfraktioniertem Heparin.

Muss eine Antikoagulation wegen einer Intervention unterbrochen werden, kann dies nach der derzeitigen Datenlage bis zu einer Woche ohne zusätzliche Heparin-gabe geschehen, wenn Risikofaktoren wie mechanische Herzklappen oder vorangegangene Schlaganfälle, TIA oder embolische Ereignisse fehlen. In diesen Fällen oder bei einer längerfristig notwendigen Unterbrechung der Cumarintherapie sollte eine Heparinapplikation erfolgen.

Eine Übersicht über die aktuellen Empfehlungen zur Thromboembolieprophylaxe bei permanentem Vorhofflimmern der ACCIAHA/ESC aus dem Jahr 2006 zeigt Tabelle 4 (14).

Bei neu aufgetretenem oder paroxysmalem Vorhofflimmern besteht bei einer Dauer von weniger als 48 Stunden ein geringes Thromboembolierisiko. Eine orale Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung ist innerhalb dieses Zeitraums auch für eine geplante Kardioversion nicht notwendig. Nach einer Kardioversion sollte eine Antikoagulation mit einem Ziel-INR zwischen 2,0 und 3,0 eingeleitet und bei stabilem Sinusrhythmus gemäss den Leitlinien für mindestens vier Wochen fortgesetzt werden (11). Da ein nicht unerhebliches Risiko für klinisch asymptomatische Vorhofflimmerepisoden fortbesteht, erscheint eine längere Fortführung der Antikoagulation von zum Beispiel sechs Monaten sinnvoll. Die Entscheidung über eine Beendigung der therapeutischen Antikoagulation sollte in Abhängigkeit von Ergebnissen einer Holter-EKG-Registrierung getroffen werden. Ist die Dauer des Vorhofflimmerns unbekannt oder besteht dieses länger als 48 Stunden und ist eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion geplant, sollte vorher eine effektive Antikoagulation für mindestens drei Wochen bestehen. Alternativ kann unmittelbar vorher eine transösophageale Echokardiografie zum Thrombenausschluss durchgeführt werden. Eine alleinige Thrombozytenaggregationshemmung ist in Zusammenhang mit einer Kardioversion unzureichend. ■

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Frank Salzer

Praxisklinik Herz und Gefässe

Forststrasse 3, D-01099 Dresden

E-Mail: frank.salzer@praxisklinik-dresden.de

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur auf Anfrage beim Verlag: info@rosenfluh.ch.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Notfall & Hausarztmedizin» 4/2007. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren.