

Wie besser umgehen mit Vorhofflimmern?

Hirnschlagprävention, Blutungsrisiko und neue Medikamente

Unter den Patienten ab 65 Jahren haben 4 bis 5 Prozent ein Vorhofflimmern. Diese Rhythmusstörung ist assoziiert mit Thromboembolien, Herzinsuffizienz, vermehrten Hospitalisationen und einer verkürzten Lebenslänge. In den nächsten Jahren wird die Zahl der Patienten mit Vorhofflimmern massiv zunehmen.

URS DÜRST

Bei Patienten mit einem Vorhofflimmern (VHFl) ohne Herzerkrankung (lone atrial fibrillation) kommt es im Langzeitverlauf über die Jahre bei einem echokardiografisch vergrösserten Vorhof (LA > 32 ml/m²) zu signifikant häufigeren kardiovaskulären Ereignissen wie zerebraler Infarkt, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz. Eine chronische diastolische Dysfunktion führt zu einem vergrösserten linken Vorhof. Dies bedeutet, dass eine lone atrial fibrillation nicht immer als harmlos zu werten ist. Sobald der Vorhof vergrössert ist oder wird, besteht ein erhöhtes Embolierisiko.

Hinter einem klar anstrengungsinduzierten VHFl steht häufig eine koronare Herzkrankheit. Hier sollte eine Koronarangiografie durchgeführt werden. Durch eine Ischämie kommt es zu einer Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks und dann zu einer Dilatation des linken Vorhofs mit zusätzlicher Dehnung der Pulmonalvenen und Auslösung eines Vorhofflimmerns. Das Thromboembolierisiko eines sehr kurzen VHFl gegenüber einem längeren VHFl ist mit 2 respektive 2,2 Prozent pro Jahr gleich.

Blutungsrisiko

Das Blutungsrisiko steigt mit dem CHADS₂-Score (Tabelle 1). Das Risiko einer schweren Blutung steigt um den Faktor 10 zwischen einem CHADS₂-Score von 0 und einem solchen von über 4. Das Embolierisiko steigt zudem mit dem Alter: bei 60 Jahren liegt es bei 6 Prozent/Jahr, bei 70 Jahren bei 7 Prozent/Jahr und bei 80 Jahren bei 8 Prozent/Jahr. Je älter ein Patient ist, desto eher benötigt er eine orale Antikoagulation. Das Blutungsrisiko ist bei Patienten über 80 Jahre signifikant grösser als bei Patienten unter 80 Jahren, dies vor allem in den

ersten 3 Monaten nach Beginn der oralen Antikoagulation. In diesen 90 Tagen kommt es zu einem dreifach erhöhten Risiko. Bei einer oralen Antikoagulation (AK) wird die Häufigkeit von intrakraniellen Blutungen mit 0,3 bis 0,9 Prozent beziffert, schwere Blutungen mit 1 bis 2 Prozent. Bei einem CHADS₂-Score über 3 steigt das Blutungsrisiko.

Eine International Normalized Ratio (INR) zwischen 2,0 und 3,0 ergibt einen optimalen Schutz vor einer Thromboembolie. Aspirin in einer Dosis von 50 bis 325 mg/die reduziert das Risiko einer Thromboembolie um zirka 20 bis 22 Prozent, eine gute orale AK um 45 bis 64 Prozent. Ein INR-Wert von 1,5 bis 1,9 hat die gleiche Mortalität wie ein INR unter 1,5. Das Risiko intrakranieller Blutungen steigt ab einem INR über 4, respektive signifikant über 4,5. Somit muss es das Ziel sein, den INR unter 4,0 zu halten, kein Aspirin dazuzugeben und den Blutdruck auf unter 130/80 mmHg einzustellen. Der INR als solcher ist ein schlechter Prädiktor für Blutungen.

Es bedarf also einer guten Therapieüberwachung, einer tiefen Dosis der oralen AK, eines Monitorings weiterer Medikamente hinsichtlich Interaktionen, einer genügenden Vitamin-K-Einnahme und der Vermeidung zusätzlicher Plättchenhemmer.

Merksätze

- Bei Vorhofflimmern ohne Herzerkrankung ist das Embolierisiko erhöht, wenn der Vorhof vergrössert ist.
- Je älter ein Patient ist, desto eher benötigt er eine Antikoagulation.
- Eine International Normalized Ratio (INR) zwischen 2,0 und 3,0 bietet einen optimalen Schutz vor einer Thromboembolie.
- Die antikoagulative Therapie muss gut überwacht werden. Die Dosis der Antikoagulanzen sollte niedrig gewählt werden, Vitamin K in ausreichender Menge eingenommen, und zusätzliche Plättchenhemmer sollten vermieden werden.
- Verschiedene neue Antikoagulanzen sind in der Pipeline.
- Dronedaron, ein Klasse-III-Antiarrhythmikum, wird, ausser bei schwerer Herzinsuffizienz, einen Platz auch beim Vorhofflimmern einnehmen.

Tabelle 1: Blutungsrisiko in Abhängigkeit vom CHADS2-Score

CHADS2	Blutungsrisiko	Number needed to Harm (NNH)	Number needed to Treat (NNT)
1	1,9	51	125
2-3	1,5	68	81-33
4-6	3,4	29	44-27

Der CHADS2-Score berücksichtigt Herzinsuffizienz, Hypertonie (auch unter Behandlung), Alter > 75 Jahre und Diabetes mit je 1 Punkt, transient ischämische Attacken (TIA) oder Hirnschlag mit 2 Punkten.

Bei einem schlecht überwachten INR besteht ein hohes Blutungsrisiko. Die individuelle INR-Variabilität ist sehr unterschiedlich und hängt neben dem Alter und Geschlecht von zwei Genkonstellationen ab: CYP 2C9 und VKORC1 (Vitamin K Epoxide Reductase Complex 1).

Im Alter sollte eine kleinere Dosis der oralen AK gewählt werden, bei Frauen ist die Dosis um 7 Prozent kleiner als bei den Männern. Zu Beginn einer oralen Antikoagulationstherapie ist der INR-Wert häufig zu hoch. Ebenso bei zu geringer Vitamin-K-Einnahme, bei gewissen Medikamenten wie zum Beispiel Amiodaron (Cordarone® oder Generika) und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), bei dekompensierter Herzinsuffizienz, bei Chemotherapie und bei einer falschen Doseinnahme. Folgende Parameter beeinflussen die Zeit bis zur Normalisierung des INR-Spiegels: Hohe Anfangsdosis, ältere Patienten, Patienten mit Herzinsuffizienz und Patienten mit malignen Tumoren. Für die verschiedenen medikamentösen Interventionen zur Blutverdünnung sind die Blutungsrisiken unterschiedlich, steigen aber bei Kombinationen massiv an (Tabelle 2).

Bei einer notwendigen Tripeltherapie – beispielsweise bei einem Patienten mit medikamentös beschichtetem Stent (drug-eluting Stent [DES]) in den ersten drei Monaten und Vorhofflimmern – sollte das INR-Ziel bei 2,0 bis 2,5 liegen. Bei einem Wert über 2,5 steigt das Blutungsrisiko massiv (von 5 auf 33 %). Damit der INR zwischen 2,0 und 3,0 liegt, muss dieser zu Beginn engmaschig, mindestens alle 2 Wochen, kon-

Tabelle 2: Odds Ratio für Blutungen unter verschiedenen gerinnungshemmenden Medikamenten

Aspirin:	1,8
Clopidogrel:	1,1
Orale AK:	1,8
Aspirin + Clopidogrel:	7,4
Aspirin + orale AK:	5,3

trolliert werden. Bei einer notwendigen Tripeltherapie sollte eher ein unbeschichteter Stent (bare metal stent [BMS]) verwendet werden, um die Dauer der dualen Plättchenhemmung auf 4 Wochen zu beschränken. Nach Einlage eines DES muss bei einem Sirolimusstent (Cypher) diese Therapie mindestens 3, besser 6 bis 12 Monate durchgeführt werden. Bei einem Taxisstent sollte sie mindestens 6 Monate fortgesetzt werden. Bei der neuen Generation von Stents wie Endeavour oder XienceV, Promus oder Optima beträgt die Dreiertherapie 3 respektive 2 Monate. Die Kombination von oraler AK und dualer Plättchenhemmung ist mit einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen verbunden. Diese treten unter einer Tripeltherapie 3- bis 6-mal häufiger auf als unter einer dualen Plättchenhemmung. Es ist sicher vorsichtig, Pantoprazol (Pantozol®) hinzuzufügen, um eine obere gastrointestinale Blutung zu vermeiden (cave Interaktionen von Clopidogrel [Plavix®] mit anderen Protonenhemmern). Es bedarf hier jeweils einer individuellen Entscheidung mit Abwägung der beiden Risiken Stentthrombose und Blutung.

Nach der Reendothelialisierung des Stents reicht die orale AK. Ebenso muss bei einer stabilen Gefässerkrankung kein Aspirin zur oralen AK hinzugefügt werden. Es steigt dadurch nur das Blutungsrisiko. Dieses ist mit 11 Prozent über ein Jahr bei einer oralen AK und Clopidogrel gleich wie bei Aspirin und Clopidogrel.

Die Risikofaktoren für ein erhöhtes Blutungsrisiko unter oraler AK zeigt Tabelle 3.

Um bei einem Sturz unter oraler AK ein gegenüber dem Hirnschlagrisiko höheres Risiko einer sturzbedingten Blutung zu haben, muss der Patient 295-mal pro Jahr stürzen. Dies bedeutet, dass auch in diesen Fällen die orale AK sehr wichtig ist. Bei einem VHFli sollte die Ruhe-Herzfrequenz unter 80/min sein, und bei einer Belastung sollte es nicht zu einem inadäquaten Herzfrequenzanstieg kommen.

Bei stark symptomatischen Patienten mit ungenügender medikamentöser Reduktion der Herzfrequenz (rate control) kann heute die Ablation des AV-Knotens mit zusätzlichem Pacing, bei Herzinsuffizienz die kardiale Resynchronisationstherapie

Tabelle 3: Risikofaktoren für ein erhöhtes Blutungsrisiko unter oraler AK

- Alter (> 65 J)
- Anämie
- Blutung in der Anamnese
- Niereninsuffizienz
- Herzinsuffizienz
- Herzklappenerkrankung
- zerebrovaskuläre Erkrankung
- koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt
- Hypertonie mit hohen BD-Werten
- Plättchenhemmer
- andere/zusätzliche Medikamente

(CRT), empfohlen werden. Es gibt bis anhin noch keine Daten, dass das Überleben bei Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus besser ist als im VHFLi.

Bei einer Kardioversion sollte der INR-Wert am besten mehr als 2,4 betragen, um eine Embolie sicher zu vermeiden. 3 Wochen orale AK vor der Konversion und 4 Wochen orale AK nach der Konversion werden in den Guidelines gefordert. Ein VHFLi, welches sicher weniger als 48 Stunden besteht, bedarf noch keiner Antikoagulation. Bei erhöhten Risikofaktoren oder unsicherer Dauer sollte vorgängig eine transösophageale Echokardiografie (TEE) durchgeführt werden, um einen Thrombus im linken Vorhofsohr auszuschliessen.

Neue Antikoagulanzen

Der neue direkte Thrombinhemmer Dabigatran (in der Schweiz noch nicht eingeführt) wurde in der RE-LY-Studie bei 18 113 Patienten im Vorhofflimmern mit mindestens einem Risikofaktor mit Warfarin verglichen.

110 mg Dabigatran 2-mal täglich per os hat bezüglich Stroke die gleiche Wirkung wie eine gute orale AK. Unter Dabigatran 110 mg ist das Blutungsrisiko hingegen 20 Prozent geringer. Intrakranielle Blutungen sind stark reduziert. Mit 150 mg 2-mal täglich ist das Hirnschlagrisiko um 34 Prozent reduziert. Diese Dosis ist verglichen mit Warfarin signifikant besser in der Strokeprävention. Blutungen traten unter 110 mg in 2,7 Prozent, unter 150 mg in 3,1 Prozent und unter Warfarin in 3,4 Prozent auf. Die Nebenwirkung Dyspepsie ist pH-abhängig. Die Halbwertszeit beträgt 12 Stunden. Ein Antidot gibt es nicht, frisches gefrorenes Plasma (FFP) wäre möglich.

Weitere moderne Antikoagulanzen sind auch in der Kardiologie in der Pipeline. So zum Beispiel Rivaroxaban (Xarelto®), ein direkter Faktor-Xa-Hemmer, der in der Orthopädie bereits erfolgreich eingesetzt wird. Mit Apixaban, ebenfalls ein Faktor-Xa-Hemmer, laufen ebenfalls Studien beim VHFLi. Diese Resultate werden 2010 respektive 2011 erwartet. Weitere Durchbrüche dürften folgen.

Die Isolation der Lungenvenen ist heute bei richtiger Indikationsstellung sehr erfolgreich. Nach diesem Eingriff bedarf es für 6 Monate einer Beibehaltung der oralen AK auch im Sinusrhythmus. Bei reduzierter Vorhofsfunktion ist ein Stroke auch im Sinusrhythmus möglich. Asymptomatisches Vorhofflimmern ist nach einer Pulmonalvenenisolation häufig (bis 37%).

Bei einem CHADS2-Score über 2 sollte die orale AK auch im Sinusrhythmus als Dauertherapie beibehalten werden. Man rechnet mit einer Rezidivhäufigkeit des VHFLi von jährlich 5 Prozent in den ersten 5 Jahren.

Der Watchman-Protect-Device kann als neue wenig invasive Therapieoption das linke Vorhofsohr verschliessen. Nach neuen Studienergebnissen ist die Wirkung zur Verhinderung einer Thromboembolie nicht schlechter als bei einer oralen AK. Langzeitergebnisse sind aber noch ausstehend. In der PLAATO®-Beobachtungsstudie bei 64 Patienten über 5 Jahre war die jährliche Stroke/TIA-Rate 3,8 Prozent, 42 Prozent tiefer als die vom CHAD2-Score her zu erwartende Rate von 6,6 Prozent pro Jahr.

Antiarrhythmika

Der Erfolg einer medikamentösen schnellen Kardioversion bei symptomatischen Patienten wird bei einem gesunden Herz vor allem mit den Antiarrhythmika der Klasse 1C Flecainid (Tambocor®) und Propafenon (Rytmonorm®) erreicht. Die Erfolgsrate liegt bei 56 bis 83 Prozent in einer Zeitspanne von 1 bis 6 Stunden. Die Voraussetzung für eine «pill in the pocket»-Therapie ist ein seltenes paroxysmales VHFLi bei einem gesunden Herz, einem BD über 100 mmHg systolisch und einer Herzfrequenz über 70/min. Das erste Mal sollte ein stationäres Monitoring durchgeführt werden, um die seltene, aber gefährliche Komplikation eines Vorhofflatterns mit 1:1-Überleitung zu erkennen.

In naher Zukunft gibt es ein neues sicheres Medikament zur i.v.-Konversion: Vernakalant, ein Multikanalblocker, der selektiv am Vorhof wirkt und eine sehr kurze Halbwertszeit von 3 Stunden aufweist. Die Erfolgsraten einer Konversion in den Sinusrhythmus liegen bei kurz anhaltendem VHFLi bei 80 Prozent. Auch nach einer aortokoronaren Bypassoperation mit häufigem VHFLi soll das Medikament sehr gut wirken. Beim Vorhofflattern ist es hingegen nicht wirksam. Kontraindiziert ist Vernakalant bei einer Herzfrequenz unter 50/min, bei einer QT-Zeit über 440 msec, bei einem QRS über 0,14 sec und bei einem Sick-Sinus-Syndrom. Die häufigste Nebenwirkung ist ein metallischer Geschmack in zirka 30 Prozent. Eine rasche Konversion ist für den Erfolg entscheidend. Häufig sind folgende drei Faktoren für eine Verzögerung verantwortlich: der Arzt, der Patient – und das Gesundheitssystem.

Dronedaron, ein Klasse-III-Antiarrhythmikum, Nachfolger von Amiodaron, ohne Jod und somit ohne die bekannten toxischen Nebenwirkungen auf Schilddrüse, Lunge und Auge, die einen Therapieabbruch bei 18 Prozent innert einem Jahr zur Folge haben, wurde in der ATHENA-Studie mit Plazebo verglichen. In dieser Studie mit 4628 Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem VHFLi und mindestens einem Risikofaktor wurden die Endpunkte Hospitalisation aus kardialen Gründen und Tod signifikant um 24 Prozent gesenkt. So wird dieses Medikament in wenigen Monaten ausser bei schwerer Herzinsuffizienz seinen Platz als Antiarrhythmikum auch beim VHFLi einnehmen. Das geringe Nebenwirkungsprofil ist vielversprechend. Dronedaron ist etwas weniger effektiv als Amiodaron (40% vs. 70% im Sinusrhythmus nach 1 Jahr). In der DIONYSOS-Studie lag die Rezidivrate unter Amiodaron bei 24 Prozent und unter Dronedaron bei 37 Prozent. ■

*Dr. med. Urs Dürst
Kardiologie und Innere Medizin FMH/FESC
Zollikerstrasse 79, 8702 Zollikon
E-Mail: urs.n.duerst@hin.ch
Internet: www.duerst-kardiologie.ch*

Interessenkonflikte: keine

Quellen:
Verschiedene Vorträge am ESC-Kongress vom 28. August bis 2. September 2009 in Barcelona.