

Risikoscores, NOAK, Frequenzkontrolle

Vorhofflimmern: die aktuellen Kontroversen

Welche Risikoscores eignen sich für Voraussagen von Insult- oder Blutungsrisiko? Ist der Fokus auf Hoch- oder auf Niedrigrisikopatienten zu legen? Bieten alle neuen oralen Antikoagulanzen dieselben Vorteile? Und wie strikt ist die Frequenzkontrolle durchzuführen? Im Rahmen eines Symposiums am ESC 2013 versuchten Experten, diese Fragen möglichst umfassend sowie praxistauglich zu beantworten.

Risikoscores dienen in den meisten Fällen dazu, Patienten mit hohem Risiko für eine bestimmte Erkrankung oder ein Ereignis verlässlich zu identifizieren. Doch im Bereich des Vorhofflimmerns (VHF) sei derzeit ein Umschwenken zu erkennen, berichtet Prof. Dr. Gregory Lip, Kardiologe am City Hospital Birmingham (UK): «Die Aktualisierung der 2012-ESC-Guidelines hinsichtlich der Risikoabschätzung von VHF-Patienten für Insult und Blutungen sagt klar: Der Fokus sollte statt auf Hochrisikopatienten viel stärker auf der Identifizierung sogenannter «echter Niedrigrisikopatienten» liegen.» Niedrigrisikopatienten sind solche mit einem Alter unter 65, idiopathischem Vorhofflimmern – unabhängig vom Geschlecht – oder einem CHA₂DS₂-VASc-Score von Null. «Diese Patienten benötigen keine antithrombotische Therapie.»

Für die Einstufung des Insultrisikos bei VHF-Patienten haben sich die Scores CHADS₂ beziehungsweise CHA₂DS₂-VASc (kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter, Diabetes, Stroke, vaskuläre Erkrankung, Geschlecht) als am besten geeignet herausgestellt; bei Einstufung des Blutungsrisikos (grössere/intrazerebrale Blutungen) bei VHF-Patienten unter oraler Antikoagulation (OAK) ist hingegen der HAS-BLED einzusetzen (Hypertonie, abnorme Nieren-/Leberfunktion, Stroke, Blutungsneigung, labile INR, Elderly Drugs). Vom Einsatz des CHADS₂ oder CHA₂DS₂-VASc zur Bestimmung des Blutungsrisikos – derzeit in der Klinik üblich – ist «absolut abzuraten, da diese Scores im Vergleich zu HAS-BLED eine unterlegene prädiktive Leistung erbringen, wie eine Studie gezeigt hat», so Lip (1).

Risiko: alt, weiblich, Insult

Die meisten Risikotreiber für ischämischen Insult bei VHF sind bekannt und wurden in einer schwedischen Kohortenstudie an 182 000 VHF-Patienten bestätigt (2). An vorderster Front steht das Alter (zwischen 65 und 74 ist das

Risiko 2,9-fach erhöht, über 75 sogar 5,28-fach); Frauen haben ein um 17 Prozent höheres Risiko; weitere Risikofaktoren sind ein früherer ischämischer Insult, intrakranielle Blutung oder vaskuläre Erkrankung. Nicht erhöht ist das Risiko hingegen bei Herzinsuffizienz oder Schilddrüsenerkrankung. Laut einer weiteren Studie sind ausserdem Übergewicht/Adipositas Risikofaktoren für ischämischen Insult, Thromboembolien oder Tod bei VHF-Patienten (3). Ein hoher Alkoholkonsum gilt als Prädiktor für Thromboembolien oder Tod, auch nach Anpassung etablierter klinischer Risikofaktoren (4). «Laut einer weiteren Untersuchung ist auch ein retinaler vaskulärer Gefässverschluss in der Evaluierung des Insultrisikos als früheres thromboembolisches Ereignis einzustufen», berichtet Lip (5).

Welche OAK für welche AF-Patienten?

Von der Einstufung des Risikos zur Therapie: Für welche Patienten mit Vorhofflimmern sollten die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) die Therapie der ersten Wahl sein? Laut Prof. Dr. Michael D. Ezekowitz, Kardiologe aus Villanova, USA, stehen vier Gruppen im Fokus.

«Die erste Gruppe der Patienten sind «new-onset»-AF-Patienten. Eine der Debatten hier dreht sich um die Frage, ob diese Patientengruppe einer Kardioversion zu unterziehen ist und ob diese früh oder erst nach mehrwöchigem Abwarten zum Einsatz kommen sollte.» Die zweite Gruppe umfasst die unter Warfarin «schlecht kontrollierten» Patienten. «Derzeit ist die «schlechte Kontrolle» allerdings extrem vage definiert», kritisiert der Experte. Drittens gibt es «eine überraschend grosse Anzahl» von Patienten, die nach wie vor mit ASS zur Insultprävention behandelt werden. «Hier stimmen Gregory Lip und ich sicher überein: ASS ist ein Placebo mit Blutungsneigung, Ärzte fühlen sich besser, wenn sie es verschreiben, aber wahrscheinlich schaden wir damit.» Vierte und letzte Gruppe sind die Patienten, die unter Warfarin gut kontrolliert sind, mit einem INR von anhaltend zwischen 2

SCHLAGANFALL-PRÄVENTION BEI NICHT VALVULÄREM VORHOFFLIMMERN¹⁻³

150 mg 2x täglich

Pradaxa[®]

DAS

EINZIGE
ANTIKOAGULANS

mit **signifikant besserer Wirkung** in der
Reduktion des **ischämischen** und
hämorrhagischen Schlaganfalls als VKA¹⁻³



150 mg 2x täglich
Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Simply superior stroke prevention^{*1-3}

* Versus Warfarin

1 Connolly SJ et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation NEJM 2009;361:1139-1151

2 Connolly SJ Newly Identified events in the RE-LY Trial NEJM 2010;363:1875-1876

3 Die vollständige Fachinformation ist auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch) oder unter www.swissmedicinfo.ch publiziert

Pradaxa: Dabigatranetexilat, Thrombin-Hemmer. **I:** Vorbeugung gegen Schlaganfall und systemische Embolie bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie; linksventrikuläre Ejektionsfraktion <40%; symptomatische Herzinsuffizienz, \geq New York Heart Association (NYHA) Klasse 2; Alter \geq 75 Jahre; Alter \geq 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie. **D:** Die Einleitung der Behandlung sollte von einem in der Blutgerinnung erfahrenen Arzt erfolgen. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 2 x 150 mg / Tag. Vor Beginn der Behandlung mit Pradaxa sollte die Nierenfunktion bei allen Patienten anhand der Creatinin-Clearance untersucht werden. Bei Patienten mit mässiggradiger Niereninsuffizienz (CrCl 30-50 ml/min) sollte die Dosis auf 2 x 110 mg / Tag reduziert werden. Patienten ab 80 Jahren sollten ebenfalls 2 x 110 mg / Tag erhalten. **KI:** Überempfindlichkeit; schwere Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min); Komedikation mit P-gp Inhibitoren wie Chinidin, Dronedaron, Ritonavir, Tipranavir, Nelfinavir, Saquinavir, Ciclosporin und Tacrolimus sowie die systemische Behandlung mit Ketoconazol, Itraconazol oder Voriconazol; Manifestation von Blutungen; Patienten mit hämorrhagischer Diathese oder mit spontan oder medikamentös beeinträchtigter Hämostase; Organläsionen mit dem Risiko klinisch relevanter Blutungen; liegender spinaler oder epiduraler Katheter; Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung; bei Patienten mit künstlichen Herzklappen. **VM:** Bei erhöhtem Blutungsrisiko mit Vorsicht anwenden, bei Erhöhung der Leberenzym-Werte über das 2fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs, bei Operationen und Interventionen, bei mässiggradiger Niereninsuffizienz und Komedikation mit Amiodaron oder Verapamil ist wegen möglicher erhöhter Dabigatran-Spiegel Vorsicht geboten. **S:** Es liegen keine Daten bei Schwangerschaft oder Stillzeit vor. Das mögliche Risiko beim Menschen ist unbekannt. **UAW:** Häufig: Blutungen, Anämie, Epistaxis, gastrointestinale Blutung, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, urogenitale Blutung. **IA:** Die Anwendung mit einer Behandlung welche die Hämostase oder Blutgerinnung beeinflusst, kann das Blutungsrisiko markant erhöhen; die gleichzeitige Behandlung von Dabigatran mit P-gp-Inhibitoren führt zur Erhöhung der Exposition von Dabigatran. Die Komedikation mit Chinidin, Dronedaron, Ritonavir, Tipranavir, Nelfinavir, Saquinavir, Ciclosporin, Tacrolimus sowie die systemische Behandlung mit Ketoconazol, Itraconazol oder Voriconazol ist kontraindiziert. **P:** Kapseln zu 110mg und 150mg: 30 und 60. Liste B. Stand der Information: Mai 2012. Die vollständige Fachinformation ist auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch) oder unter www.swissmedicinfo.ch publiziert. Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH, Dufourstrasse 54, Postfach, 4002 Basel.

und 3. «Auch bei dieser an sich zufriedenen Gruppe ist die verminderte Rate intrazerebraler Blutungen ein starkes Argument für den Einsatz der neuen NOAK», betont der Kardiologe.

Studiendaten der NOAK

Dabigatran 110 mg führt zu einer starken Senkung von Blutung und Insult mit einer sehr geringen Erhöhung der Myokardinfarktrate (6); die 150-mg-Dosierung – «meiner Meinung nach die bessere Dosierung» – zeigt eine bessere Senkung der Rate des ischämischen Insults und ausserdem eine 74-prozentige Verminderung hämorrhagischer Insulte. Zu beachten sind erhöhte Raten gastrointestinaler Blutungen (Ausmass: 6 zusätzliche Blutungen pro 1000 Patienten pro Jahr). Rivaroxaban wiederum (20 mg) zeigte versus Warfarin Nicht-Unterlegenheit für Effektivität und für Sicherheit, zu beobachten war eine Reduktion hämorrhagischer Insulte sowie intrakranieller Blutungen; auch hier gibt es erhöhte Raten gastrointestinaler Blutungen (7). Bezüglich Apixaban berichtet Ezekowitz über ein «wichtiges Ergebnis» des Sicherheitsaspekts (8): «Apixaban führt versus ASS zu einer Verminderung des Insultrisiko und ist hinsichtlich grösserer Blutungen ebenso sicher wie ASS.» Die Schlussfolgerung des Experten: «Alle neuen oralen Antikoagulanzen sind besser als Warfarin; Millionen Patienten werden von dieser signifikanten Insultreduktion profitieren. Unsere Herausforderung besteht jetzt darin, klinische Trials in die Praxis umzusetzen.»

Frequenzkontrolle: strikt versus weniger strikt

Nicht ganz so eindeutig scheint die Datenlage hingegen bei der Frage der Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern zu sein, wie Dr. Isabelle van Gelder, Kardiologin am University Medical Centre in Groningen (NL), erläutert – denn das optimale Ausmass der Frequenzkontrolle wird nach wie vor diskutiert.

Ihre Datenanalyse stützt die Kardiologin im Wesentlichen auf zwei Studien: AFFIRM und RACE. In der AFFIRM-Studie setzten amerikanische Forscher eine strikte Frequenzkontrolle ein, um einen Ruhepuls < 80 beziehungsweise einen moderaten Belastungspuls von < 110 Schlägen pro Minute zu erhalten (9). Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität. Ergebnis: keine signifikanten Unterschiede bei Beobachtung der unterschiedlichen erreichten Ruhe- und Belastungspulse. In der niederländischen Studie RACE unter Leitung von van Gelder selbst war das Ziel lediglich ein Puls < 100 (10). Eine Post-hoc-Analyse dieser beiden Studien zeigte keinen Unterschied der Gesamtmortalität der beiden Studienpopulationen.

Weniger strikte Kontrolle nicht unterlegen

«Die nachfolgende RACE-II-Studie sollte daher unsere Hypothese bestätigen, dass die weniger strikte Kontrolle im

Vergleich zur strikten Kontrolle nicht unterlegen ist», berichtet van Gelder (11). Untersucht wurden jeweils 300 Patienten pro Gruppe. Es zeigte sich, dass mehr Patienten in der weniger strikten Gruppe die Herzfrequenzzielwerte erreichten als unter strikter Kontrolle (98 vs. 67%). Im primären Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienz) wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet; die Häufigkeit von Symptomen und Nebenwirkungen war in beiden Gruppen ähnlich. Die Zusammenfassung der Expertin: «Es scheint uns sinnvoll, die Therapie des Vorhofflimmerns mit einem weniger strikten Protokoll zur Frequenzkontrolle einzuleiten, also etwa als Ziel einen Ruhepuls von < 110 Schlägen pro Minute anzupeilen. Bei anhaltender Symptomatik oder Tachykardiomyopathie trotz weniger strikter Kontrolle ist ein strengeres Regime zu empfehlen, das den Ruhepuls < 80 und den Belastungspuls < 110 Schläge pro Minute bringen sollte.»

Lydia Unger-Hunt

Literatur:

1. Roldán V, Marín F, Fernández H et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a «real-world» population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest*. 2013; 143: 179–184.
2. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012; 33 (12): 1500–1510.
3. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F et al. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013; doi: 10.1016/j.amjmed.2012.11.024.
4. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F et al. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart*. 2013; 99 (15): 1093–1099.
5. Christiansen CB, Lip GY, Lamberts M et al. Retinal vein and artery occlusions: a risk factor for stroke in atrial fibrillation. *J Thromb Haemost*. 2013; 11 (8): 1485–1492.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 17; 361: 1139–1151.
7. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010; 159: 340–347.
8. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. AVERROES Steering Committee and Investigators: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364: 806–817.
9. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1825–1833.
10. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1834–1840.
11. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al., RACE II Investigators: Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1363–1373.

Quelle: Symposium «Controverses in atrial fibrillation», ESC und American College of Cardiology, ESC, 2. Sept. 2013 in Amsterdam.