

Verhängnisvolle Kombination: Vorhofflimmern und Schlaganfall

Neue orale Antikoagulanzen als erste Wahl

Schlaganfallpatienten, bei denen Vorhofflimmern diagnostiziert wird, haben ein sehr hohes Risiko für weitere thromboembolische Ereignisse. Sie sind daher Kandidaten für eine dauerhafte Antikoagulation. Die Substanzgruppe der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) hat sich in dieser Indikation bewährt.

Ungeachtet aller Fortschritte gibt es in der Frage der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall nach wie vor ungeklärte Fragen beziehungsweise heikle Probleme. Dazu Prof. Jaap Kappelle von der Universität Utrecht: «Bei rund einem Viertel der Patienten, die mit einer TIA oder einem Insult zu uns kommen, liegt die Quelle der Embolie im Herzen. In der Mehrzahl der Fälle ist diese Quelle Vorhofflimmern. Patienten nach Schlaganfall, bei denen Vorhofflimmern diagnostiziert wird, haben eine sehr schlechte Prognose.» Vorhofflimmern ist nämlich ein deutlicher Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse, insbesondere Schlag-

«Das reduzierte Risiko für ischämische Schlaganfälle wiegt das durch die Antikoagulation erhöhte Risiko für zerebrale Blutungen mehr als auf.»

anfälle. Sowohl bei chronischem als auch bei paroxysmalem Vorhofflimmern ist das Insultrisiko in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren deutlich erhöht. Bei manchen Patienten liegt es jenseits der 10 Prozent pro Jahr (1).

Tabelle: **Der CHA₂DS₂-VASc-Score**

Akronym	Risikofaktor	Punktzahl
C	«congestive heart failure»: strukturelle Herzerkrankung/ LV-Dysfunktion	1
H	Hypertonie	1
A₂	Alter > 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	«stroke»: durchgemachter Schlaganfall oder TIA	2
V	vaskuläre Erkrankung. z.B. durchgemachter Herzinfarkt, pAVK, Atherosklerose	1
A	Alter 65–74 Jahre	1
S	«sex»: weibliches Geschlecht	1
Auswertung	Schlaganfallrisiko	Gesamtpunktzahl
	niedrig	0
	mittelgradig	1
	hoch	2–9

modifiziert nach Lip et al. 2010 (2)

Neuer Score zur Risikoabschätzung

Zur Risikoabschätzung wurden verschiedene Scores geschaffen. Kappelle weist auf den relativ neuen CHA₂DS₂-VASc-Score hin, der eine etwas genauere Risikostratifizierung erlaubt als der ältere und nach wie vor gebräuchliche CHADS₂-Score. Der neue Score ermöglicht eine genauere Differenzierung bezüglich des Lebensalters, und es werden zusätzliche Punkte für weibliches Geschlecht und eventuell bestehende Gefässerkrankungen vergeben (2). Zu unterstreichen ist, dass ein Schlaganfall oder eine TIA (transitorische ischämische Attacke) in der Anamnese bereits 2 Punkte im Score bringt. Das bedeutet, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern, die bereits einen Schlaganfall oder auch nur eine TIA hatten, automatisch und unabhängig von anderen Risikofaktoren die Indikation zur oralen Antikoagulation besteht (siehe Tabelle).

Zur Verfügung stehen die Gruppe der Vitamin-K-Antagonisten, die Heparine sowie die sogenannten neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK). Acetylsalicylsäure (ASS) wird in dieser Indikation nicht mehr empfohlen, da es sich in einer Vergleichsstudie gegenüber Placebo als nahezu wirkungslos erwiesen hat (3). Es sollte daher allenfalls zum Einsatz kommen, wenn alle anderen Optionen kontraindiziert sind. Kappelle: «Es gibt keine Evidenz, dass ASS in der Schlaganfallprophylaxe wirkt.» Die Überlegenheit der NOAK im Vergleich zu ASS ist enorm, mit einem relativen Risiko von 0,29 (95%-KI: 0,15–0,60) hinsichtlich Schlaganfall oder systemischer Embolie (4). Im Gegensatz zu Aspirin konnte für die Vitamin-K-Antagonisten eine deutliche Überlegenheit im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. In den meisten Studien lag die Reduktion des Schlaganfallrisikos jenseits der 50 Prozent (5). Kappelle: «Das reduzierte Risiko für ischämische Schlaganfälle wiegt das durch die Antikoagulation erhöhte Risiko für zerebrale Blutungen mehr als auf.»

NOAK gegen Warfarin: weniger Blutungen, bessere Wirkung

Im Vergleich zu den Vitamin-K-Antagonisten erwiesen sich die NOAK hinsichtlich der Reduktion des Schlaganfallrisikos als überlegen – wengleich zum Teil nur numerisch. In den meisten Studien waren sie jedoch mit einem (zum Teil signifikant) geringeren Risiko für schwere Blutungskomplikationen verbunden. In einer aktuellen Metaanalyse (6) lag das Risiko von Schlaganfällen oder embolischen Ereignissen unter NOAK im Vergleich zu Warfarin bei 0,81 (95%-KI: 0,73–0,91;

$p < 0,0001$). Unter NOAK waren das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle (0,49, 0,38–0,64; $p < 0,0001$) und intrakranielle Blutungen (0,48, 0,39–0,59; $p < 0,0001$) sowie die Gesamtmortalität (0,90, 0,85–0,95; $p = 0,0003$) signifikant reduziert. Gastrointestinale Blutungen traten allerdings häufiger auf (1,25, 1,01–1,55; $p = 0,04$). Kappelle: «Diese Metaanalyse zeigt, dass NOAK im Vergleich zu Warfarin sowohl beim

«Diese Metaanalyse zeigt, dass NOAK im Vergleich zu Warfarin sowohl beim Schlaganfall als auch bei der TIA die bessere Option sind.»»

Schlaganfall als auch bei der TIA die bessere Option sind. Aus meiner Sicht sind daher die NOAK erste Wahl, gefolgt von den Vitamin-K-Antagonisten. Heparine sind nach heutiger Datenlage nicht zu empfehlen.»

Therapiebeginn in Abhängigkeit vom Ausmass des Insults

Die Frage ist jedoch, wie schnell nach einem Schlaganfall diese Therapie begonnen werden soll. Die Ergebnisse einer Metaanalyse zeigen, dass eine Therapie innerhalb von 48 Stunden nach dem Ereignis keinen signifikanten Vorteil bringt (7). Aus den Studien zu den verschiedenen NOAK waren Patienten, die einen Insult unmittelbar hinter sich hatten, ausgeschlossen. Auf Basis der verfügbaren, relativ dünnen Evidenz wurde 2013 die sogenannte 1-3-6-12-Tage-Regel publiziert. Sie besagt, dass die Antikoagulation einen Tag nach einer TIA begonnen werden sollte. Nach kleinen Schlaganfällen ohne nennenswerte Behinderung sollte drei Tage gewartet werden, nach

mittelgrossen Insulten mit moderater Behinderung sechs Tage und nach grossen Infarkten mindestens zwölf Tage. Zur Überbrückung wird ASS empfohlen (8). Kappelle: «Besondere Vorsicht ist geboten bei grossen Infarkten, Blutungsneigung und Hypertonie.»

Reno Barth

Referenzen:

1. Hart RG et al.: Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol 2000; 35(1): 183–187.
2. Lip GY et al.: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest 2010; 137(2): 263–272.
3. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet 1993; 342(8882): 1255–1262.
4. Diener HC et al. (AVERROES Steering Committee and Investigators): Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. Lancet Neurol 2012; 11(3): 225–231.
5. Hart RG et al.: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146(12): 857–867.
6. Ruff CT et al.: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014; 383(9921): 955–962.
7. Paciaroni M et al.: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2007; 38(2): 423–430.
8. Heidbuchel H et al.: EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J 2013; 34(27): 2094–2106.

Quelle: Focused Workshop 10 «Unresolved management issues in the secondary prevention of ischemic stroke» am EAN-Kongress, am 21. Juni 2015 in Berlin.