



ÖGAM

Österreichische Gesellschaft
für Allgemein- und Familienmedizin –
Mitglied der WONCA



**KONSENSUS-STATEMENT UNTER DER ÄGIDE DER
ÖGAM UND DER MITARBEIT VON EXPERTEN DER
ÖSTERREICHISCHEN SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
(ÖGSF) UND DER ÖSTERREICHISCHEN
KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT (ÖKG)**

SCHLAGANFALLPROPHYLAXE BEI VORHOFFLIMMERN IN DER ALLGEMEINMEDIZINISCHEN PRAXIS

EDITORIAL

Vorhofflimmern als häufigste Rhythmusstörung ist zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich, kann aber zu schweren Komplikationen führen. Um das Risiko des Auftretens eines Schlaganfalles zu verringern, ist in den meisten Fällen eine antithrombotische Therapie mit blutgerinnungshemmenden Medikamenten erforderlich. Ohne eine entsprechende Behandlung besteht bei den Betroffenen gegenüber der durchschnittlichen Bevölkerung ein etwa fünfmal höheres Schlaganfallrisiko.

Als Standardtherapie der oralen Antikoagulation werden seit vielen Jahrzehnten Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt. Das therapeutische Spektrum hat sich in jüngster Zeit durch die Zulassung der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) zur Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern erweitert.

Die Erstdiagnose eines Vorhofflimmerns wird häufig durch den Arzt für Allgemeinmedizin gestellt, dessen Schlüsselposition auch darin besteht, weitere diagnostische Schritte und therapeutische Maßnahmen in enger Kooperation mit Spezialisten zu koordinieren und die Betroffenen langfristig zu begleiten.

Ein wichtiges Anliegen dieses interdisziplinären Konsensus-Statements stellt die Förderung der Bewusstseinsbildung in Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Schlaganfall dar. Die Darstellung aktueller Empfehlungen für die antithrombotische Behandlung soll als Orientierungshilfe bei der Wahl der therapeutischen Strategie dienen, wobei betont wird, dass eine optimale Patientenversorgung nur durch ein konsequentes interdisziplinäres Vorgehen gewährleistet werden kann.

Das vorliegende Konsensus-Statement wurde unter Mitwirkung von

Dr. Barbara Degn, Ärztin für Allgemeinmedizin, Wien

OA Priv.Doz. Dr. Benjamin Dieplinger, Facharzt für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Linz

Dr. Thomas Gary, Facharzt für Innere Medizin, Angiologie und Geriatrie, Graz

Dr. Walter Heckenthaler, Arzt für Allgemeinmedizin, Maria Enzersdorf

Dr. Wolfgang Hockl, Arzt für Allgemeinmedizin, Enns

Dr. Thomas Horvatits, Arzt für Allgemeinmedizin, Kobersdorf

Prim. Univ.Prof. Dr. Wilfried Lang, Facharzt für Neurologie, Wien

Dr. Ulrike Preiml, Ärztin für Allgemeinmedizin, Wien

Prim. Univ.Doiz. Dr. Franz Roithinger, Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie, Mödling

Dr. Gottfried Thalhammer, Arzt für Allgemeinmedizin, Rohrbach

Dr. Wilfried Tschiggerl, Arzt für Allgemeinmedizin (Geriatrie), Klagenfurt

Prim. Univ.Prof. Dr. Franz Weidinger, Facharzt für Innere Medizin, Wien

Univ.Prof. Dr. Johann Willeit, Facharzt für Neurologie, Innsbruck

verfasst. Allen Teilnehmern und insbesondere Dr. Martin Langeder, der die Koordinationsarbeit durchführte, sei hier für den doch recht großen Aufwand herzlich gedankt.

In diesem Sinne zeichnet



Dr. Reinhold Glehr
Vorsitzender der ÖGAM

IMPRESSUM: Eigentümer, Herausgeber und Medieninhaber: Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Tigergasse 3/4-5, A-1080 Wien, Tel. +43/1/405 57 34, Fax +43/1/405 57 34-16. Eingetragen beim HG Wien, Firmenbuch-Nr. 71642g. Redaktionsanschrift: Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Tigergasse 3/4-5, A-1080 Wien. Für den Inhalt verantwortlich: Dr. Barbara Degn, OA Priv.Doiz. Dr. Benjamin Dieplinger, Dr. Thomas Gary, Dr. Reinhold Glehr, Dr. Walter Heckenthaler, Dr. Wolfgang Hockl, Dr. Thomas Horvatits, Prim. Univ.Prof. Dr. Wilfried Lang, Dr. Ulrike Preiml, Prim. Univ.Doiz. Dr. Franz Roithinger, Dr. Gottfried Thalhammer, Dr. Wilfried Tschiggerl, Prim. Univ.Prof. Dr. Franz Weidinger, Univ.Prof. Dr. Johann Willeit. Layout: MP/Update, A-1080 Wien. Lektorat: ML/Update, A-1080 Wien. Titelbild: © sudok1 - Fotolia.com. Auflage: 8.000 Stück. Bankverbindung: Oberbank BLZ 15080, Kto.Nr. 221-0517/82. Copyright 2012 by Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

EINLEITUNG

Vorhofflimmern (VHF) stellt die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung dar und geht oft mit schwerwiegenden Konsequenzen für die betroffenen Patienten einher: Neben einem deutlich erhöhten Schlaganfallrisiko ist VHF ein unabhängiger Prädiktor für Herzinsuffizienz und verantwortlich für eine massive Einschränkung der Lebensqualität und Belastbarkeit der Betroffenen.

Der Arzt für Allgemeinmedizin wird in unterschiedlichen Situationen mit VHF-Patienten konfrontiert:

- ▶ VHF bekannt, der Patient befindet sich in Behandlung.
- ▶ Der Patient kommt zur Nachbetreuung, nachdem die Diagnose im Rahmen eines stationären Aufenthaltes gestellt wurde.
- ▶ VHF wird bei einem akuten, dramatischen Ereignis in der Ordination oder beim Hausbesuch festgestellt z. B. in Zusammenhang mit Stenokardien, akuter Linksherzinsuffizienz, akuter neurologischer Symptomatik, akuter hypertoner Krise etc.
- ▶ Der Verdacht bzw. die Erstdiagnose erfolgt bei Pulskontrolle bei symptomlosen Patienten.
- ▶ Aufgrund von Symptomen, die mit VHF assoziiert sind, ergibt sich der Verdacht, wobei aktuell ein normaler Sinusrhythmus besteht.

Auf Basis der oben ausgeführten Punkte nimmt die Allgemeinmedizin bei Erstdiagnose bzw. Früherkennung von VHF, bei der Einleitung weiterführender diagnostischer Maßnahmen und therapeutischer Konsequenzen sowie in der Langzeitversorgung der Betroffenen eine Schlüsselfunktion ein. Durch enge Kooperation mit Internisten/Kardiologen, Neurologen bzw. Hämostaseologen soll eine optimale und engmaschige Betreuung der Betroffenen und somit eine Reduktion vermeidbarer Schlaganfälle durch VHF sowie die Beachtung bisher nicht erkannter Risikofaktoren gewährleistet werden.

Das vorliegende Statement wurde basierend auf einem Konsensus-Meeting unter der Ägide der ÖGAM und der Mitarbeit von Experten der Österreichischen Schlaganfall-Gesellschaft (ÖGSF) und der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG) gemäß den aktuellen ESC-/DGK-Leitlinien erstellt und soll neben der Verbesserung der Information über Risikofaktoren für Vorhofflimmern den hohen Stellenwert der Schlaganfallprävention durch Kenntnis des Zusammenhangs zwischen VHF und Schlaganfall abbilden.

Epidemiologie

Vorhofflimmern kommt in der Gesamtbevölkerung mit etwa 1–2% vor. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu, von <0,5% bei Patienten zwischen 40 und 50 Jahren bis zu 5–15% bei Patienten ab 80 Jahren. Über sechs Millionen Europäer leiden derzeit an dieser Arrhythmie, und die Prävalenz wird sich in den nächsten 50 Jahren aufgrund der alternden Bevölkerung zumindest verdoppeln.

Vorhofflimmern führt zu einem fünffach erhöhten Risiko für Schlaganfall, einem von fünf Schlaganfällen liegt diese Arrhythmie zu Grunde. Ischämische Schlaganfälle aufgrund von Vorhofflimmern sind oft fatal und Patienten, die überleben, haben häufiger bleibende Schäden und höhere Rezidivraten im Vergleich zu Patienten mit Schlaganfällen aufgrund anderer Ursachen. Das Risiko, einen tödlichen Schlaganfall zu erleiden, ist bei Patienten mit Vorhofflimmern doppelt so hoch. Die Art des Vorhofflimmerns besitzt keinen Einfluss auf die Schlaganfallhäufigkeit, sie ist bei Patienten mit paroxysmalem, persistierendem und permanentem Vorhofflimmern gleich. Die Ätiopathogenese des Vorhofflimmerns ist multifaktoriell. Die häufigsten ätiologischen Faktoren sind Alter, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit sowie Herzklappenerkrankungen bzw. Herzklappenersatz.

Diagnostik und Management des VHF

Die Abklärung und Therapieplanung bei Verdacht auf VHF bzw. erstmalig diagnostiziertem VHF erfolgt in enger Zusammenarbeit mit Fachärzten für Innere Medizin bzw. Kardiologie. Bei einem hämodynamisch stabilen Patienten ohne neurologische Symptomatik kann dies ambulant erfolgen, bei einem hämodynamisch instabilen Patienten bzw. bei auch nur vorübergehender neurologischer Symptomatik ist eine stationäre Aufnahme angeraten.

Im Rahmen der Diagnostik ist zu klären,

- ▶ ob tatsächlich VHF vorliegt,
- ▶ ob Komplikationen eingetreten oder zu erwarten sind,
- ▶ welche Grund- oder Begleiterkrankungen vorliegen und
- ▶ welche Behandlungsstrategie sinnvoll ist.

Patienten mit Vorhofflimmern leiden häufig unter Beschwerden wie Palpitationen, Schwindel, eingeschränkter Belastbarkeit und thorakalen Schmerzen bis hin zur Dyspnoe bzw. Zeichen ähnlich einer manifesten Herzinsuffizienz. Außerdem sollte an VHF gedacht werden, wenn Patienten berichten, ihr Blutdruckmessgerät sei kaputt.

In 25% der Fälle werden keine Symptome berichtet (1).

Die Anamnese sollte Fragen nach der Dauer der Symptome bzw. nach der Häufigkeit eventueller früherer Episoden, nach früherer Diagnostik und Behandlung, nach auslösenden Faktoren wie Schlafmangel, Alkoholkonsum, Medikamentenänderungen sowie bekannten Herz- oder Schilddrüsenerkrankungen beinhalten.

Das während einer Flimmerepisode abgeleitete EKG ist für die Diagnose hinreichend: Im 12-Kanal-EKG reichen in der Regel schon wenige Sekunden aus, um die Diagnose zu sichern (2).

Paroxysmales Vorhofflimmern kann häufig erst im Langzeit-EKG (meist über 24 Stunden) oder mittels Event-recording (über mehrere Tage oder Monate) diagnostiziert werden, da zwischenzeitlich immer wieder Phasen eines normalen regelmäßigen Pulses mit normalem EKG beste-

hen. Eine Echokardiographie sollte zur Unterscheidung eines valvulären VHF (d. h. von der Mitralklappe ausgehend) von einem nonvalvulären (z. B. bei Hypertonie, Hyperthyreose, Kardiomyopathie) durchgeführt werden. Laboruntersuchungen werden benötigt, um auslösende Ursachen wie Störungen von Schilddrüse, Elektrolyten oder Nierenfunktion zu erkennen.

An folgende verursachende oder begünstigende Erkrankungen sollte bei Vorliegen von VHF gedacht werden:

- ▶ Hypertonie
- ▶ symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen II–IV), einschließlich Tachykardiomyopathie
- ▶ Herzklappenerkrankungen
- ▶ Kardiomyopathien
- ▶ Vorhofseptumdefekte und andere angeborene Herzfehler
- ▶ KHK
- ▶ manifeste Hyperthyreose und u. U. auch subklinische Schilddrüsen-Dysfunktion
- ▶ Übergewicht
- ▶ Diabetes mellitus
- ▶ COPD und Schlafapnoe
- ▶ chronische Niereninsuffizienz (3)

Behandlungsziele bei VHF

Die Akutbehandlung des VHF zielt auf die Verbesserung der Symptome (Regulierung der ventrikulären Herzfrequenz) ab und umfasst die Überprüfung der Erfordernis für eine Antikoagulation (s. u. Risikobeurteilung).

EINTEILUNG VON VHF NACH SEINER DAUER

1. *Erstmalig diagnostiziertes VHF*
unabhängig von Dauer/Schwere assoziierter Symptome
2. *Paroxysmales VHF*
binnen 48h bis maximal 7 Tage selbstlimitierend
3. *Persistierendes (anhaltendes) VHF*
Episode entweder länger als sieben Tage oder mittels Medikamenten/elektrischer Kardioversion beendet
4. *Lange anhaltendes persistierendes VHF*
länger als ein Jahr kontinuierlich
5. *Permanentes VHF*

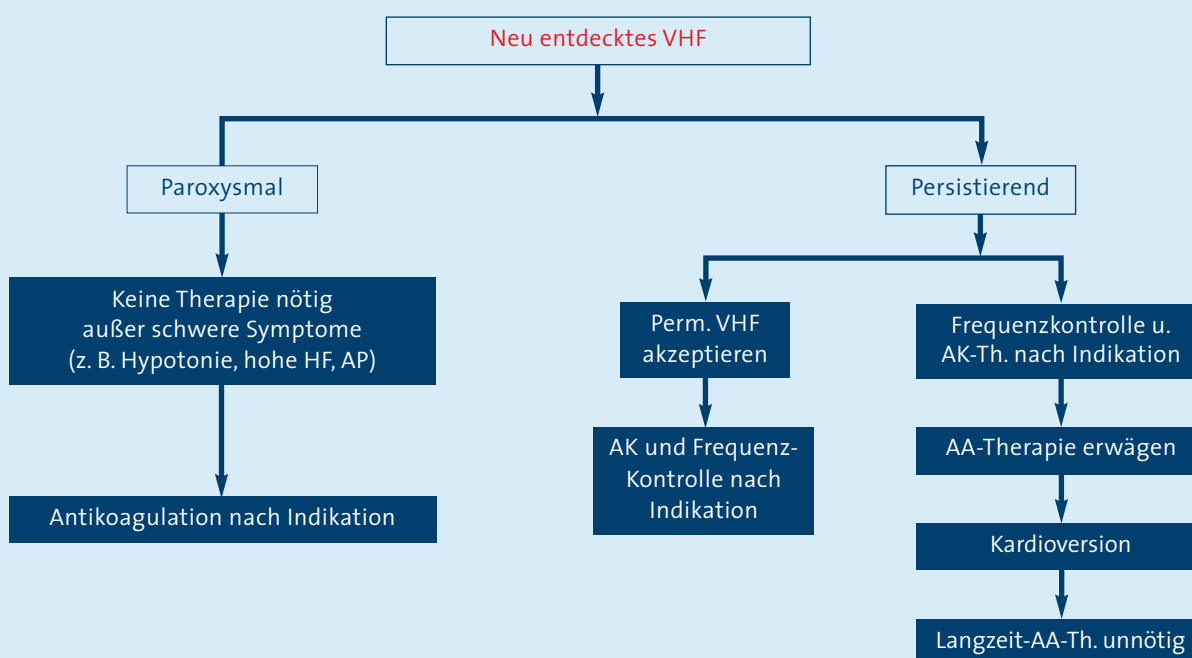
(4)

Bei erstmaligem Auftreten von Vorhofflimmern sind die Wiederherstellung des Sinusrhythmus und dessen Erhalt primäres Ziel. Sollte dies auf Dauer nicht möglich sein, umfasst das langfristige Management folgende Ziele:

- ▶ Prävention von thromboembolischen Komplikationen,
- ▶ die optimale Therapie begleitender Erkrankungen und
- ▶ die Besserung der Symptomatik

Eine **frequenzregulierende Behandlung** ist bei der Mehrzahl von Patienten mit VHF notwendig, außer wenn die

ABBILDUNG 1: DIAGNOSTISCHER ALGORITHMUS



HF: Herzfrequenz; AP: Angina pectoris; AA= Antiarrhythmika; AK: Antikoagulanzen

Herzfrequenz während des Flimmerns bereits niedrig ist.

Eine **rhythmuserhaltende Behandlung** wird bei Patienten empfohlen, die trotz adäquater frequenzregulierender Behandlung symptomatisch bleiben und bei denen keine oder nur eine leichte strukturelle Herzerkrankung vorliegt, wobei das Behandlungsziel eine Reduktion der durch Vorhofflimmern verursachten Symptome darstellt.

Patienten mit permanentem Vorhofflimmern ohne schwere Symptome können mittels einer weniger strikten frequenzregulierenden Behandlung (Ziel-Herzfrequenz <110/min in Ruhe) behandelt werden.

Ein sehr effektives Verfahren zur Frequenzregulierung ist die

AV-Knotenablation und Schrittmacher-Implantation, die allerdings eine palliative Methode darstellt und nur bei Patienten Anwendung finden sollte, bei welchen eine rhythmuserhaltende Behandlung nicht indiziert ist und Behandlungsversuche mit Medikamenten zur Frequenzregulierung nicht ausreichend effektiv waren.

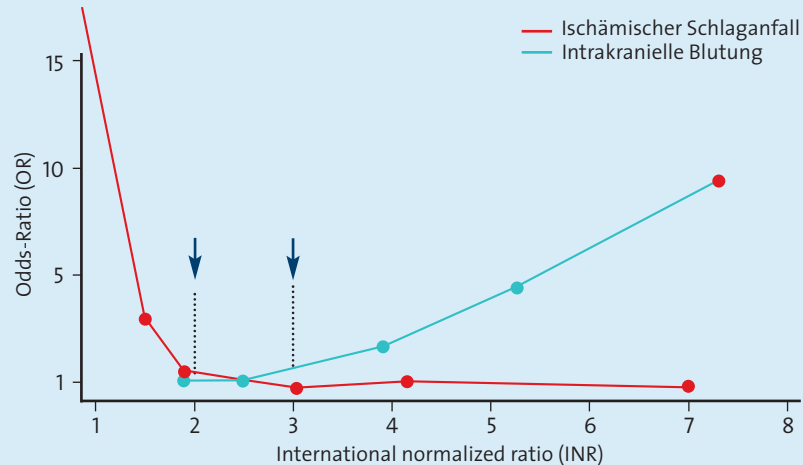
Nach der Diagnosestellung eines Vorhofflimmerns sollte möglichst umgehend die Entscheidung zur Notwendigkeit einer Antikoagulation getroffen werden, um der Bildung von Thromben, vor allem im linken Vorhof, vorzubeugen. Um Thromboembolien zu vermeiden, ist die antithrombotische Therapie das Kernstück bei der Behandlung des nicht-valvulären Vorhofflimmerns. Orale Antikoagulation kann bei Patienten mit Vorhofflimmern effektiv ischämische Schlaganfälle vermeiden und ist derzeit die einzige Therapieoption, welche die kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit Vorhofflimmern senken kann. Daher profitieren die meisten Patienten mit Vorhofflimmern von einer oralen Antikoagulation.

Evidenz der antithrombotischen Therapie

Vitamin K-Antagonisten waren über viele Jahrzehnte die einzigen Medikamente, die für eine orale Antikoagulation zur Verfügung standen. Sie gehören zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten ist eine effektive Behandlungsmethode, die das Risiko für einen Schlaganfall bei Patienten mit Vorhofflimmern um bis zu 60% reduzieren kann.

Das Blutungsrisiko unter OAK nimmt generell mit dem Alter zu. Mit dem Alter steigt aber auch das Insultrisiko bei Patienten mit VHF deutlich an, sodass der Nettonutzen unter einer OAK erhalten bleibt (Alter per se stellt keine KI für OAK dar).

ABBILDUNG 2: OPTIMALER THERAPEUTISCHER INR-ZIELBEREICH 2,0–3,0 (ZIELWERT 2,5) FÜR PATIENTEN MIT VORHOFFLIMMERN UND ORALER ANTIKOAGULATION MIT EINEM VITAMIN-K-ANTAGONISTEN



(6)

Nachteile wie ihr enges therapeutisches Fenster, ungünstige pharmakologische Eigenschaften und eine Reihe von Arzneimittelinteraktionen sind ebenso bekannt wie die erforderlichen regelmäßigen Gerinnungskontrollen und Dosisanpassungen, die oftmals eine schlechte Compliance bzw. Zurückhaltung der Patienten gegenüber einer Antikoagulation zur Folge haben. Die Kontrolle der oralen Antikoagulation erfolgt über den INR-Wert, einen abgeleiteten Parameter der Thromboplastinzeit TPZ (in deutschsprachigen Ländern als Quick-Wert angegeben).

Bei Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten ist auf eine annähernd konstante Aufnahme von Vitamin K mit der Nahrung zu achten; Grapefruit- und Preiselbeersaft verstärken die Wirkung, Fischöl kann das Blutungsrisiko erhöhen (5). Auch bei Einnahme von pflanzlichen Arzneimitteln wie Ginseng, Ginkgo und Johanniskraut werden Wechselwirkungen mit Vitamin K-Antagonisten berichtet.

Für die allgemeinmedizinische Praxis wird empfohlen, die Anfangsdosis bei klein gewachsenen älteren Patienten, nach Thrombolyse sowie bei Patienten mit einem spontanen INR-Wert >1,2 niedriger anzusetzen. Anfangs sollte alle 2–3 Tage eine INR-Bestimmung durchgeführt werden, um Dosisschwankungen so gering wie möglich zu halten. Sobald eine Stabilisierung erreicht wurde, kann die Häufigkeit der INR-Bestimmungen auf alle 4–6 Wochen verringert werden. Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, wird die INR im Bereich zwischen 2 und 3 (Zielwert: 2,5) eingestellt.

Optimale International Normalized Ratio (INR)

Aktuell wird die INR von allen nationalen und internationalen Fachgesellschaften als Parameter zur Kontrolle der oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten

TABELLE 1: PHARMAKOKINETISCHE EIGENSCHAFTEN VON DABIGATRAN, RIVAROXABAN UND APIXABAN

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<i>Zielenzym</i>	Thrombin	Faktor Xa	Faktor Xa
<i>Bioverfügbarkeit</i>	6,5%	80–100%	50%
<i>Prodrug</i>	ja	nein	nein
<i>Halbwertszeit</i>	11–14h	7–13h	8–15h
<i>Eintritt des max. Plasmaspiegels</i>	1–2h	2–4h	3–4h
<i>Elimination</i>	85% renal	67% renal (davon die Hälfte als inaktiver Metabolit; 33% fäkal)	27% renal 73% fäkal
<i>Proteinbindung</i>	35%	90%	87%
<i>Interaktionen</i>	starke p-Glykoprotein-Inhibitoren	starke CYP3A4- und p-Glykoprotein-Inhibitoren	starke CYP3A4- und p-Glykoprotein-Inhibitoren

empfohlen. Ziel der Antikoagulation ist es, eine Balance zwischen einem erhöhten Schlaganfallrisiko bei niedrigen INR-Werten und einem erhöhten Blutungsrisiko bei hohen INR-Werten zu erreichen. Der optimale therapeutische INR-Zielbereich für Patienten mit Vorhofflimmern wird mit 2,0–3,0 (Zielwert 2,5) angegeben (Abbildung 2).

In kontrollierten klinischen Studien von Patienten mit Vorhofflimmern und oraler Antikoagulation liegt die Zeit im therapeutischen Zielbereich (2,0–3,0) im Durchschnitt bei nur 60–65%. Es ist davon auszugehen, dass bei einer Zeit im therapeutischen Zielbereich von <60% der therapeutische Nutzen von Vitamin-K-Antagonisten womöglich aufgehoben wird. In einer kürzlich publizierten Meta-

analyse konnte gezeigt werden, dass das Patienten-selbstmanagement der OAK zu einer besseren Therapiequalität (Steigerung der INR-Werte im therapeutischen Zielbereich) sowie zu einer deutlichen Reduktion von Thromboembolien im Vergleich zum herkömmlichen Therapie-Monitoring führt. In den aktuellen Leitlinien wird daher die Empfehlung ausgesprochen, dass allen Patienten, die dazu in der Lage sind, das Selbstmanagement der OAK angeboten werden sollte. Ein derartiges Patienten-selbstmanagement erfordert jedoch ein besonderes Engagement aller Beteiligten, eine sorgfältige Patientenauswahl und eine Qualitätskontrolle. Durch eine strukturierte Schulung auf ein Gerinnungsselbstmessgerät wird

TABELLE 2: IN PHASE-III-STUDIEN GEPRÜFTE DOSIERSCHEMATA VON NOAKS BEI VHF

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<ul style="list-style-type: none"> ▶ 150mg 2x tgl. ▶ 110mg 2x tgl. bei erhöhtem Blutungsrisiko und eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–50ml/min); Alter ≥80; Patienten zwischen 75 und 80 Jahren mit erhöhtem Blutungsrisiko und niedrigem Thromboserisiko 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 20mg 1x tgl. ▶ 15mg 1x tgl. bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–50ml/min) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 5mg 2x tgl. ▶ 2,5mg 2x tägl. bei Vorliegen von mind. 2 der 3 folgenden Kriterien: Alter ≥80, Körpergewicht ≤60kg, Serum-Kreatinin ≥1,5mg/dl (133 micromol/l)

mod. nach (7)

der Patient in Österreich zum Gerinnungsselbstmanager ausgebildet. In Österreich werden Schulungen für das Patientenselbstmanagement der OAK durch die Schulungszentren der österreichischen Arbeitsgruppe für das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation (ÖASA) durchgeführt (www.oeasa.at). Eine österreichweite Erhebung ergab eine sehr hohe Qualität der Schulungen sowie eine hervorragende Therapiequalität des Patientenselbstmanagements mit INR-Werten im therapeutischen Bereich von über 80%.

Neue orale Antikoagulanzen (NOAKs)

Seit kurzem stehen uns neue Gerinnungshemmstoffe, die unter dem Begriff „neue orale Antikoagulanzen“ zusammengefasst werden, zur Verfügung. Diese weisen zwei unterschiedliche Wirkmechanismen auf und werden daher in zwei Substanzklassen unterteilt: Zur Klasse der Thrombin-(Faktor IIa)-Inhibitoren gehört Dabigatran, zur Klasse der Faktor-Xa-Inhibitoren gehören die Substanzen Rivaroxaban, Apixaban sowie Edoxaban. Edoxaban ist derzeit ausschließlich in Japan zur Thromboseprophylaxe zugelassen – auf diese Substanz wird daher nicht weiter eingegangen.

Diese beiden Substanzklassen haben wesentliche ge-

meinsame Eigenschaften: Sie können oral verabreicht werden, haben einen raschen Wirkungseintritt, eine Halbwertszeit von etwa 12h und werden in fixer Dosierung ohne routinemäßige Gerinnungskontrollen und Dosisanpassung verabreicht. Die Faktor-Xa-Inhibitoren werden zu einem Drittel renal eliminiert, der Thrombininhibitor Dabigatran hingegen zu 85%. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es daher zu klinisch relevanter Kumulation dieser Substanzen, insbesondere von Dabigatran, im Blut kommen (Tabelle 1).

Ergebnisse von großen klinischen Studien zeigen, dass die neuen oralen Antikoagulanzen sicher und effektiv in der Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen sind. Diese Phase-III-Studien haben zur Zulassung dieser Substanzen für eine Vielzahl von Indikationen geführt. Zur Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem VHF sind Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban bereits zugelassen (Tabelle 2).

Aufgrund ihrer voraussagbaren Dosis-Wirkungsbeziehung sind routinemäßige Gerinnungskontrollen überflüssig. Es gibt jedoch Situationen im klinischen Alltag, welche die Bestimmung der Plasmakonzentrationen der neuen Antikoagulanzen notwendig machen: zur Abschät-

TABELLE 3: CHADS₂-SCORE UND CHA₂DS₂VASc-SCORE ZUR ABSCHÄTZUNG DES SCHLAGANFALLRISIKOS BEI PATIENTEN MIT VORHOFFLIMMERN

Risikofaktor	Bewertung in CHADS ₂	Bewertung in CHA ₂ DS ₂ VASc	HAS-BLED-Blutungscore	
Chronische Herzinsuffizienz (CHA ₂ DS ₂ VASc) oder linksventrikuläre Dysfunktion)	1	1		
Hypertonie (Bluthochdruck)	1	1	Hypertonie	1
Alter ≥75 Jahre	1	2	Alter ≥65 Jahre	1
Diabetes mellitus	1	1		
Schlaganfall/transitorisch ischämische Attacke/Thromboembolie	2	2	Schlaganfall	1
Vaskuläre Vorerkrankung	–	1		
Alter 65–74 Jahre	–	1		
Weibliches Geschlecht („sex category“)	–	1		
			Vorherige Blutung	1
			Gestörte Leber- oder Nierenfunktion	je 1
			Labile INR-Werte	1
			Zusätzliche Therapie mit Plättchenhemmern, NSAR oder Alkohol- bzw. Drogenabusus	je 1
Maximaler Punktwert	6	9		9
Indikation zur OAK	1	2		hohes Risiko ≥3

mod. nach (2)

TABELLE 4: ADJUSTIERTE SCHLAGANFALLRATE ENTSPRECHEND DEM CHA₂DS₂-VASc-SCORE

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Patienten (n=73538)	Schlaganfall- & Thromboembolie-Rate nach 1 Jahr Follow-up (%)
0	6369	0,78
1	8203	2,01
2	12771	3,71
3	17371	5,92
4	13887	9,27
5	8942	15,26
6	4244	19,74
7	1420	21,50
8	285	22,38
9	46	23,64

(9)

Zur Einschätzung der Nierenfunktion ist der Serumkreatininwert ungeeignet. Es muss daher die glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel oder der Cockcroft-Gault-Formel berechnet werden (eGFR). Diesbezügliche Rechner sind im Internet zu finden.

Risikostratifizierung für Schlaganfall und Thromboembolie

Das Thromboembolierisiko von Patienten mit Vorhofflimmern variiert sehr stark und ist vom Alter sowie den Komorbiditäten abhängig. Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, zunehmendes Alter, Diabetes mellitus, stattgehabter Schlaganfall bzw. transiente ischämische Attacke (TIA) sind heute als unabhängige Risikofaktoren für eine zerebrale Thromboembolie bei Vorhofflimmern etabliert. Diese klinischen Risikofaktoren werden in einem einfachen Punktesystem, dem CHADS₂-Score, zusammengefasst. Der CHADS₂-Score – für Herzinsuffizienz (cardiac failure), Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahre und Diabetes mellitus jeweils 1 Punkt, für stattgehabten Schlaganfall bzw. TIA (stroke) 2 Punkte – stellt ein einfaches und nützliches Punktesystem dar, um die jährliche Schlaganfallrate abzuschätzen (Tabelle 3).

zung von Restspiegeln vor einem dringlichen operativen Eingriff, zur Abschätzung ihres aktuellen Beitrags zu einer unbeherrschbaren Blutung oder beim Verdacht einer akzidentiellen Überdosierung. Um in derartigen Fällen die Dabigatran- bzw. Rivaroxaban-Plasmakonzentration bestimmen zu können, gibt es mittlerweile auch entsprechend validierte Gerinnungstests (z. B. eine standardisierte und verdünnte Thrombinzeit [Hemoclot®] für die Bestimmung der Dabigatran-Plasmakonzentration bzw. eine spezifische Anti-Faktor-Xa-Aktivitätsmessung [Biophen® DiXa-I] für die Bestimmung der Rivaroxaban-Plasmakonzentration). Für gewisse klinische Entscheidungsfindungen (z. B. vor elektiven Eingriffen) wird aber der Umkehrschluss bereits ausreichen: Eine normale Routine-Thrombinzeit schließt einen klinisch bedeutsamen Restspiegel von Dabigatran zuverlässig aus. Eine Routine-Anti-Faktor-Xa-Aktivitätsmessung (für den Nachweis von niedermolekularem Heparin kalibriert), die einen Wert um 0,0 IU/ml anzeigt, schließt einen klinisch bedeutsamen Restspiegel eines Anti-Faktor-Xa-Inhibitors aus.

Die neuen Antikoagulanzen haben neben ihren Vorteilen auch einige Nachteile (Kosten, kein Antidot, Langzeit-Compliance, Ausscheidung über die Niere [primär bei Dabigatran] etc.) gegenüber Vitamin-K-Antagonisten, sodass Patienten, die unter einer laufenden Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten gut eingestellt sind (d. h. eine Zeit im therapeutischen Bereich von über 70% aufweisen), nicht auf eines dieser neuen oralen Antikoagulanzen umgestellt werden sollen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterliegt die Anwendung von NOAKs gewissen Einschränkungen: So wird die Behandlung mit Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht empfohlen (8).

Dabei steigt das jährliche Schlaganfallrisiko etwa um den Faktor 10 bei voller Punkteanzahl, von 1,9% ohne Risikofaktor (Score=0) auf 18,2% (Score=6) bei Vorhandensein aller oben genannten Risikofaktoren. Der einfache Score hilft das Risiko für einen Schlaganfall einzuschätzen und die Indikation zur oralen Antikoagulation zu stellen. Eine orale Antikoagulation wird ab einem CHADS₂-Score von 2 empfohlen (außer bei Kontraindikation).

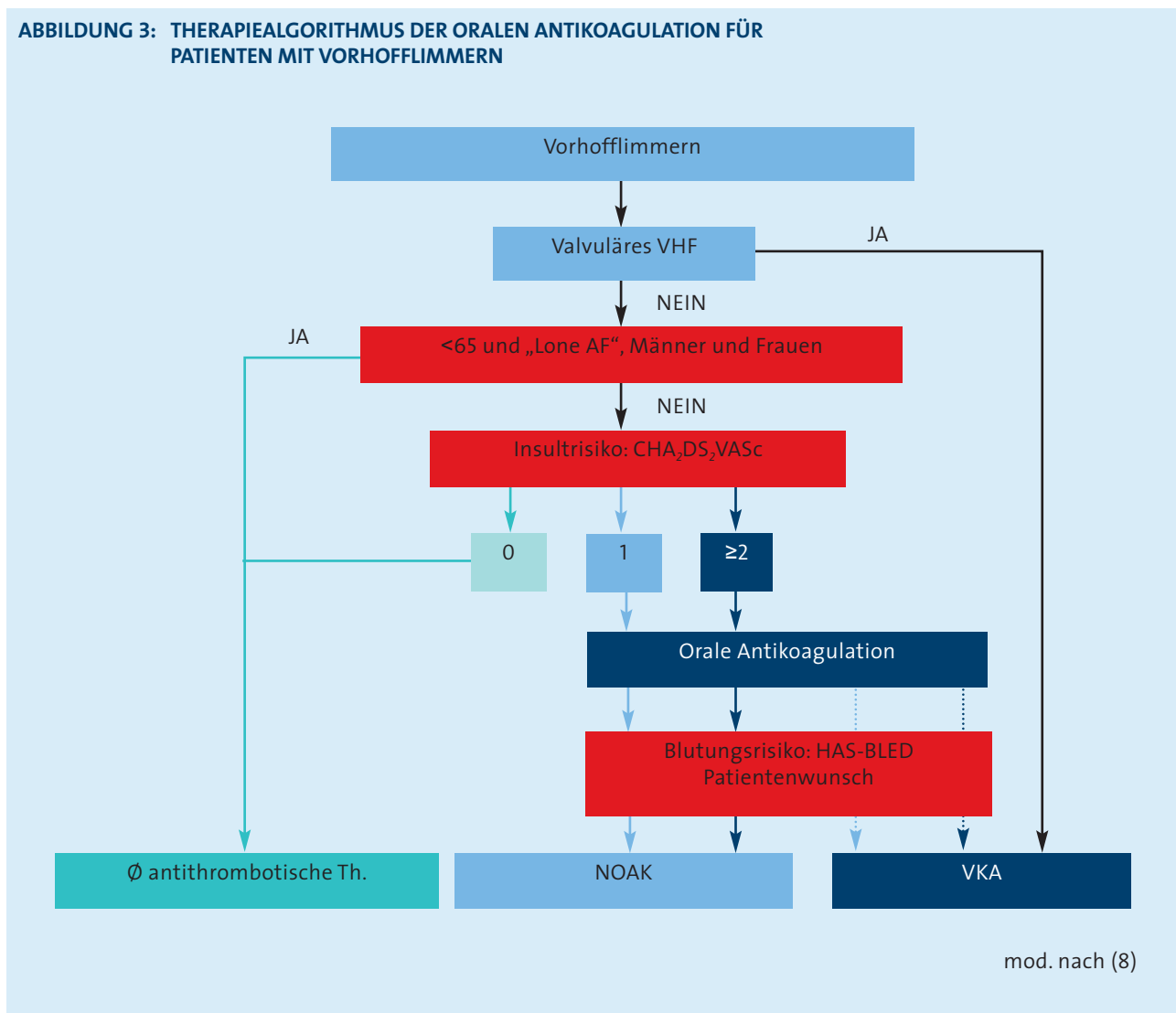
Bei Patienten mit mittlerem Risiko (CHADS₂-Score von 0 oder 1) fehlt jedoch bei diesem Score eine klare Trennung zwischen jenen Patienten, die von einer oralen Antikoagulation profitieren, und solchen, die eine Behandlung nicht benötigen. Daher empfehlen die Leitlinien bei Patienten mit einem CHADS₂-Score von 0 oder 1 die Verwendung des neuen CHA₂DS₂-VASc-Scores (Tabelle 3). Dieser erweitert die klinischen Risikofaktoren des CHADS₂-Scores um die Variablen Alter 65–74 Jahre, weibliches Geschlecht und vaskuläre Erkrankungen (je 1 Punkt). Zusätzlich werden für ein Alter ≥ 75 Jahren beim CHA₂DS₂-VASc-Score 2 Punkte vergeben.

Bei Patienten mit mittlerem Risiko (CHADS₂-Score von 0 oder 1) fehlt jedoch bei diesem Score eine klare Trennung zwischen jenen Patienten, die von einer oralen Antikoagulation profitieren, und solchen, die eine Behandlung nicht benötigen. Daher empfehlen die Leitlinien bei Patienten mit einem CHADS₂-Score von 0 oder 1 die Verwendung des neuen CHA₂DS₂-VASc-Scores (Tabelle 3). Dieser erweitert die klinischen Risikofaktoren des CHADS₂-Scores um die Variablen Alter 65–74 Jahre, weibliches Geschlecht und vaskuläre Erkrankungen (je 1 Punkt). Zusätzlich werden für ein Alter ≥ 75 Jahren beim CHA₂DS₂-VASc-Score 2 Punkte vergeben.

Aktuelle Empfehlungen für die antithrombotische Therapie

Die aktuellen Empfehlungen der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (8) zur antithrombotischen

ABBILDUNG 3: THERAPIEALGORITHMUS DER ORALEN ANTIKOAGULATION FÜR PATIENTEN MIT VORHOFFLIMMERN



Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern sind in Abbildung 3 zusammengefasst. Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern müssen mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden. Patienten, die jünger als 65 sind und keine Risikofaktoren aufweisen bzw. bei denen keine strukturelle Herzerkrankung besteht (Lone AF), benötigen unabhängig vom Geschlecht keine antithrombotische Therapie. Bei Patienten älter als 65 ist ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 die Indikation zur antithrombotischen Therapie gegeben. Auch bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 ist die Indikation zur antithrombotischen Therapie gegeben. Die neuen Antikoagulanzen sind bei der Mehrzahl der Patienten bevorzugt einzusetzen. Aspirin oder Clopidogrel sind nach den Guidelines 2012 NICHT mehr empfohlen. Sie kommen nur dann zum Einsatz, wenn der Patient die Behandlung mit den neuen Antikoagulanzen oder mit Vitamin K-Antagonisten dezidiert ablehnt. In diesem Falle ist, wenn vom Blutungsrisiko vertretbar, bevorzugt die Kombination aus Aspirin und Clopidogrel empfehlenswert.

Paroxysmales Vorhofflimmern geht mit dem gleichen

Thromboembolierisiko einher wie persistierendes und permanentes Vorhofflimmern und erfordert daher ebenfalls eine konsequente orale Antikoagulation. Ähnliches gilt auch für Patienten mit Vorhofflattern, bei denen die orale Antikoagulation genauso dringend erforderlich ist wie bei Patienten mit Vorhofflimmern. Für alle Patienten, bei denen eine orale Antikoagulation in Frage kommt, ist der Patient über die Vor- und Nachteile einer Antikoagulation aufzuklären. Eine Evaluierung des individuellen Blutungsrisikos des Patienten (siehe HAS-BLED-Score; Tabelle 3) ist durchzuführen, die Möglichkeit einer stabilen Einstellung der Antikoagulation zu evaluieren und auf die Präferenz des Patienten einzugehen.

Einschätzung des Blutungsrisikos

Eine Abwägung von Nutzen und Risiko insbesondere in Hinblick auf Blutungskomplikationen sollte bei jedem Patienten vor Durchführung einer Antikoagulation erfolgen. Obwohl in der letzten Zeit die Patienten mit Vorhofflimmern immer älter geworden sind, ist die Rate der intrazerebralen Blutungen im Vergleich zu den früheren

Daten deutlich zurückgegangen; sie liegen in neueren Arbeiten zwischen 0,1% und 0,6%. Dies liegt möglicherweise an einer niedrigeren Intensität der Antikoagulation, an der vorsichtigeren Dosierung der Antikoagulation oder einer besseren Einstellung der Hypertonie (4).

Zudem ist es wichtig, die weit überschätzte Angst vor der Sturzgefahr von Patienten mit oraler Antikoagulation zu erwähnen. Ein Patient mit Vorhofflimmern müsste etwa 300 Mal pro Jahr stürzen, damit das Risiko für eine intrakranielle Blutung den Vorteil der oralen Antikoagulation in der Schlaganfallprävention übersteigen würde (4).

Im Euro Heart Survey wurden 3.978 „real-world“-Patienten mit Vorhofflimmern mit einem einfachen Score zur Einschätzung des Blutungsrisikos untersucht. Dieser HAS-BLED-Score beinhaltet folgende klinische Variablen: arterielle Hypertonie, abnormale Nieren- bzw. Leberfunktion, Schlaganfall, Blutung, Ältere („elderly“, Alter >65 Jahre), Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder nicht-steroidalen antiinflammatorischen Medikamenten bzw. Alkoholmissbrauch („drugs“) (10).

Die Leitlinien empfehlen die Evaluierung des Blutungsrisikos bei jedem Patienten vor Beginn einer oralen Antikoagulation anhand des HAS-BLED-Scores (siehe Tabelle 3). Wird ein Score-Wert von 3 oder mehr erreicht, spricht man von einem hohen Risiko für eine Blutung, welches zu Vorsicht und engmaschigem Monitoring Anlass geben sollte.

Begleitung

Die Nachbetreuung und Begleitung von Patienten mit Vorhofflimmern ist eine Domäne des Arztes für Allgemeinmedizin. Vorzunehmen sind regelmäßige klinische

Untersuchungen, Blutdruck-, Puls und Laborkontrollen. Die Aufgabe des Allgemeinmediziners ist es ferner, den Patienten über die Wichtigkeit der Selbstmessung sowohl des Blutdrucks als auch des Pulses aufzuklären.

Bei Patienten, die mit Antiarrhythmika behandelt werden, sollten in regelmäßigen Abständen während der Nachuntersuchungen ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet und je nach Medikament Blutbild und Leberparameter (bzw. auch Augen) überprüft werden.

Im Verlauf der Therapie mit neuen oralen Antikoagulanzen ist darüber hinaus auf die regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion zu achten: Bei Patienten, bei welchen eine Therapie mit einem NOAK eingeleitet wird, werden eine Überprüfung der Nierenfunktion vor Therapiebeginn und anschließend jährliche Überprüfungen der Nierenfunktion empfohlen. Bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Kreatinin-Clearance allerdings mindestens 2–3x pro Jahr bestimmt werden (8).

Insbesondere bei älteren Menschen ist darauf zu achten, dass infolge von Infekten, Dehydratation, zahlreicher Begleitmedikamente etc. Nierenfunktionsstörungen (auch passager) häufiger auftreten und bei Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate ein Anstieg des Blutungsrisikos vorliegt.

Zur Frühdiagnostik von VHF sollten alle Patienten ab dem 60. Lebensjahr lernen, selbst den Puls an der Carotis zu tasten und Unregelmäßigkeiten zu erkennen sowie gehalten werden, in diesem Fall den Hausarzt/Internisten aufzusuchen.

Sowohl unter Vitamin K-Antagonisten als auch unter NOAKs sollte der Patient einen Medikamentenpass bei sich tragen, in dem das Medikament, dessen Dosierung sowie die Diagnose(n) vermerkt sind.

ZUSAMMENFASSUNG

- Die enorme Bedeutung des Zusammenhangs zwischen Schlaganfall und Vorhofflimmern ist vielen Patienten zu wenig bekannt. Eine Aufgabe des Arztes für Allgemeinmedizin liegt darin, hier das diesbezügliche Bewusstsein der Patienten zu schärfen.
- Durch Erstellung eines problemorientierten integrativen Versorgungskonzepts kann die interdisziplinäre Kooperation zur Schlaganfallprophylaxe verbessert werden.
- Zur oralen Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern steht eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung. Die entsprechende Auswahl sollte mittels eines interdisziplinären Vorgehens gestellt werden.

LITERATUR

- 1 Rolf S, Motz W, Dieter Horstkotte D. Daten zur häufigsten Herzrhythmusstörung. *Epidemiologie des Vorhofflimmerns; klinikarzt* 2011;40(S1):7-12
- 2 Kirchhof P, Goette A, Gulba D, et al. Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. *Kardiologie* 2012;6:12-27
- 3 [ESC/DGK, 2010] ESC/DGK-Pocket-Leitlinien: Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern (Version 2010)
- 4 [ESC, 2010] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369-429
- 5 [EbM-Guidelines] Prävention des Vorhofflimmerns. *EbM-Guidelines*. Update 3.4.2012
- 6 Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120(11):897-902
- 7 Schellong SM, Haas S. Perioperative Thromboseprophylaxe – Neue orale Antikoagulanzen und ihre Anwendung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2012;47:266-272
- 8 [ESC, 2012a] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation -- developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-47
- 9 [ESC 2012b] Management of Atrial Fibrillation. *ESC-Pocket Guidelines*
- 10 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-1100

Mit freundlicher Unterstützung von



Science For A Better Life



Boehringer
Ingelheim



Bristol-Myers Squibb

Für mehr Gesundheit. Für ein besseres Leben.



Daiichi-Sankyo

