

## Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern im Alter

F. Mickley, J. Hofmann, M. Hobohm

### Zusammenfassung

Auch im Alter ist bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) die orale Antikoagulation die effektivste Thromboembolieprophylaxe und bei einer individuellen sowie risikoadaptierten Therapieentscheidung eine sichere Behandlungsform. Da mit zunehmendem Lebensalter neben dem steigenden Schlaganfallrisiko auch das Blutungsrisiko unter Antikoagulation zunimmt, ist bei jedem Patienten eine individuelle Therapieentscheidung von großer Bedeutung. Hierbei können Scores zur Einschätzung sowohl des Thromboembolierisikos als auch des Blutungsrisikos hilfreich sein (individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung). Das höhere Lebensalter stellt per se keine Kontraindikation gegen die Einleitung einer Antikoagulation dar. Das Sturzrisiko wird als Kontraindikation für die orale Antikoagulation häufig überschätzt. Im Hinblick auf die Wirksamkeit stellen ASS und Clopidogrel weder als Monotherapie noch in Kombination eine effektive Alternative zur oralen Antikoagulation dar. Möglicherweise werden in der näheren Zukunft neue antikoagulatorisch wirksame Substanzen die differenzialtherapeutische Entscheidung erleichtern.

Das nichtvalvuläre Vorhofflimmern (VHF) stellt die häufigste anhaltende Rhythmusstörung dar. Die Prävalenz liegt bei etwa 1 % in der Gesamtbevölkerung und nimmt mit steigendem Alter zu. So ist diese Arrhythmie in ca. 10 % bei den über 80-Jährigen zu finden.

Im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus haben Patienten mit VHF ein etwa 5-fach erhöhtes Risiko für ein thromboembolisches Ereignis, insbesondere für Schlaganfälle. Bei etwa einem Drittel aller über 80-Jährigen ist der erlittene Schlaganfall auf VHF zurückzuführen (Wolf, P.; Abbot, R.; Kannel, W.; 1991).

Durch die demografische Entwicklung nimmt die Anzahl von Patienten mit erhöhtem Thromboembolierisiko und daraus abgeleiteter Indikation zur antithrombotischen Therapie zu. Das Dilemma in der klinischen Praxis besteht darin, dass mit zunehmendem Alter neben dem ansteigenden thromboembolischen Risiko gleichzeitig die Blutungskomplikationen unter antithrombotischer Behandlung ebenfalls häufiger auftreten. Deshalb ist bei jedem Patienten unter Abwägung von Thromboembolierisiko ohne Antikoagulation auf der einen Waagschale und Blutungsrisiko unter Antikoagulation auf der anderen Waagschale die differenzierte Indikationsstellung zur Thromboembolieprophylaxe insbesondere bei VHF immer als individuelle und risikoadaptierte Entscheidungsfindung zu sehen. Leider haben allein aufgrund des fortgeschrittenen Lebensalters ihrer Patienten viele Ärzte schon vor ausreichender Würdigung des thromboembolischen Risikos so große Befürchtungen vor potenziellen Blutungsrisiken unter oraler Antikoagulation, dass sie bereits per se ihren Patienten im hohen Lebensalter die entsprechende Therapie und die damit verbundene effektive Schlaganfallprävention vorenthalten. Von den Patienten mit VHF und nicht bekannten Kontraindikationen erhält lediglich die Hälfte eine orale Antikoagulation (Garwood, C.; Corbett, T.; 2008). Handlungsanweisungen für die Thromboembolieprophylaxe speziell für ältere und alte Patienten existieren nicht, zumal die aktuellen Leitlinien für Patienten mit VHF zwar das Embolierisiko, jedoch weniger das Blutungsrisiko berücksichtigen. Hilfreich für die Entscheidungsfindung können Scores zur Risikoeinschätzung sowohl für die Schlaganfallgefährdung ohne orale Antikoagulation als auch für die zu erwartenden Blutungskomplikationen unter antikoagulatorischer Therapie sein.

### Antithrombotische Therapie des VHF

Zur Prävention thromboembolischer Komplikationen wird in den im August 2010 von der European Soci-

ety of Cardiology (ESC) publizierten Leitlinien zum Management von Patienten mit VHF der Einsatz einer antithrombotischen Behandlung bei allen Patienten mit VHF, ausgenommen Patienten mit niedrigem Risiko (Alter < 65 Jahre mit lone atrial fibrillation) oder mit Kontraindikationen, empfohlen (Klasse IA-Empfehlung). Die Auswahl der antithrombotischen Substanz richtet sich dabei nach dem Schlaganfallrisiko und dem Blutungsrisiko (ebenfalls Klasse IA-Empfehlung) (Camm, A.; Kirchof, P.; Lip, G.; et al., 2010).

Prinzipiell stehen zur Thromboembolieprophylaxe zurzeit oral applizierbare Vitamin-K-Antagonisten (empfohlener INR-Bereich 2,0 bis 3,0), Thrombozytenaggregationshemmer sowie für bestimmte klinische Situationen Heparine (niedermolekulare Heparine ohne Zulassung für diese Indikation) zur Verfügung. Neuere Antithrombotika sind kürzlich auch in Deutschland zur Embolieprophylaxe bei VHF zugelassen worden (Dabigatran) bzw. wurden aktuelle Studiendaten publiziert (Rivaroxaban) (siehe Ausblick).

Im Hinblick auf die Effektivität der einzelnen antithrombotischen Substanzen ist die Datenlage eindeutig. Verschiedene Studien einschließlich deren metaanalytische Auswertung ergaben einen klaren Vorteil bezüglich der Wirksamkeit der Cumarinderivate im Vergleich zur Thrombozytenaggregationshemmung (van Walraven, C.; Hart, R.; Singer, D.; et al., 2002). Für Vitamin-K-Antagonisten konnte eine relative Risikoreduktion für das Auftreten eines Schlaganfalls von 62 % gegenüber Placebo gezeigt werden. Diese Risikoreduktion war sowohl in der Primär- und Sekundärprävention als auch für behindernde und nicht behindernde Schlaganfälle gleich. Die NNT (number needed to treat) für die Primärprävention betrug lediglich 37 und für die Sekundärprävention sogar nur 12, das heißt um einen Schlaganfall zu verhindern, mussten 37 bzw. 12 Patienten ein Jahr lang oral antikoaguliert werden (Hart, R.; Benavente, O.; McBride, R.; et al., 1999). Die Wirkung von ASS bezüglich der Prävention ischämischer Hirninfarkte

bei VHF ist wesentlich moderater ausgeprägt. Metaanalysen randomisierter Studien ergaben eine relative Risikoreduktion von 22 % gegenüber Plazebo (Hart, R.; Benavente, O.; McBride, R.; et al., 1999). Im Fall des Einsatzes von ASS bei Patienten mit niedrigem Schlaganfallrisiko empfiehlt die europäische Leitlinie eine tägliche Dosis von 75 bis 325 mg. Dieser Dosisbereich resultiert aus den in den einzelnen Studien verwendeten Dosen, wobei die Mehrzahl der Studienpatienten mit 325 mg täglich behandelt wurde. ASS ist in der Verhinderung nichtkardioembolisch bedingter Schlaganfälle effektiver als in der Prävention kardioembolisch bedingter Insulte (Miller, V.; Rothrock, J.; Pearce, L.; et al., 1993).

Auch andere Thrombozytenaggregationshemmer wurden im Hinblick auf ihre Wirksamkeit zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse untersucht (zum Beispiel Clopidogrel). In der ACTIVE-A-Studie erhielten VHF-Patienten (75 Jahre und älter), die nach Meinung des Behandlers nicht für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten geeignet waren, zusätzlich zu ASS (75 bis 100mg) randomisiert entweder Plazebo oder Clopidogrel (75 mg). Schlaganfälle traten in der Clopidogrel-Gruppe mit 2,4 % pro Jahr signifikant ( $p < 0,001$ ) seltener auf als mit 3,3 % jährlich in der Plazebo-Gruppe. Bei gleicher Gesamtsterblichkeit in beiden Therapiearmen traten unter Clopidogrel allerdings mehr größere Blutungen als unter Plazebo auf (2,0% vs. 1,3%;  $p < 0,001$ ) (The ACTIVE Investigators; 2009).

Eine andere Studie aus dem ACTIVE-Programm (ACTIVE-W) mit Clopidogrel plus ASS versus Warfarin wurde auf Empfehlung des Sicherheitskomitees vorzeitig abgebrochen, da die duale Thrombozytenaggregationshemmung im Vergleich zur oralen Antikoagulation mit einer 44%igen relativen Risikoerhöhung für das Auftreten des primären Endpunktes (Schlaganfall, systemische Embolie, Myokardinfarkt oder vaskulärer Tod) verbunden war (The ACTIVE Writing Group; 2006).

Für Patienten, die eine orale Antikoagulation strikt ablehnen oder diese absolut kontraindiziert ist, stellt die Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel dennoch nach den ESC-Leitlinien 2010 eine mögliche alternative Behandlungsform dar (Klasse IIa B-Empfehlung) (Camm, A.; Kirchof, P.; Lip, G.; et al., 2010).

Die Überlegenheit der oralen Antikoagulation gegenüber der doppelten Thrombozytenfunktionshemmung ist jedoch an die Güte der INR-Einstellung gebunden. Die INR muss in mindestens 58 % der Behandlungszeit im therapeutischen Bereich liegen, um eine überlegene Effektivität der oralen Antikoagulation gegenüber der Kombination aus Clopidogrel und ASS zu erzielen (Connolly, S.; Pogue, J.; Eikelboom, J.; et al., 2008). Die Empfehlung zur antithrombotischen Therapie gilt im Übrigen auch für Patienten mit Vorhofflattern (Klasse IC-Empfehlung) (Camm, A.; Kirchof, P.; Lip, G.; et al., 2010).

### Risikoadaptierte antithrombotische Therapie des VHF

#### Risikostratifizierung:

##### Schlaganfallrisiko

Aufgrund des Alters und vorliegender Begleitiden ist das Schlaganfallrisiko bei jedem Patienten individuell unterschiedlich und lässt sich anhand des CHADS<sub>2</sub>-Scores (Gage B.; Waterman A.; Shannon W.; et al., 2001) sowie noch detaillierter mittels des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Scores (Lip G.; Nieuwlaat R.; Pisters R.; et al., 2010) gut beschreiben. Die einzelnen Buchstaben repräsentieren relevante Risikokriterien: Herzinsuffizienz („congestive heart failure“), Hypertonie, Alter  $\geq 75$  Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA („stroke“) in der Anamnese, Gefäßleiden („vascular disease“: Myokardinfarkt, pAVK, komplexe Aortenplaques), Alter zwischen 65 und 74 Jahre, weibliches Geschlecht („sex category“). Jeder zugrundeliegende Risikoparameter wird mit einem bzw. zwei Punkten („major risk factors“: Alter  $\geq 75$  Jahre, Schlaganfall oder TIA) bewertet (Tabellen 1 und 2). Der summierte Punktwert (CHADS<sub>2</sub>: maximal 6 Punkte; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc: maximal 9 Punkte) erlaubt dann eine Abschät-

zung des individuellen jährlichen Schlaganfallrisikos (Tabellen 3 und 4). Die antithrombotische Therapie kann damit und in Verbindung mit der Abschätzung des Blutungsrisikos (siehe dort) im Sinne einer differenzialtherapeutischen Behandlung gestaltet werden.

Die ESC-Leitlinien 2010 empfehlen ausdrücklich die Anwendung eines solchen Scores zur Risikoeinschätzung (Klasse I A-Empfehlung) und geben anhand des Vorliegens der einzelnen Faktoren detaillierte Empfehlungen für eine individuelle und risikoadaptierte antithrombotische Therapie:

- Bei Vorliegen von zwei oder mehr CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score-Punkten wird beim Fehlen von Kontraindikationen die eindeutige Empfehlung zur chronischen oralen Antikoagulation mit einer INR zwischen 2,0 und 3,0 ausgesprochen.
- Patienten mit einem Punktwert von 1 erhalten entweder eine orale Antikoagulation mit einer INR zwischen 2,0 und 3,0 oder ASS 75 – 325 mg täglich (orale Antikoagulation bevorzugt).
- Patienten ohne Risikofaktoren (Punktwert 0) werden entweder mit ASS 75 – 325 mg täglich behandelt oder erhalten (bevor-

Tabelle 1: CHADS<sub>2</sub>-Score  
(nach Gage B.; Waterman A.; Shannon W.; et al.; 2001)

Kürzel	Risikokriterien	Punktwert
C	Herzinsuffizienz („congestive heart failure“)	1
H	Hypertonie („hypertension“)	1
A	Alter $> 75$ Jahre („age“)	1
D	Diabetes mellitus („diabetes“)	1
S <sub>2</sub>	Früherer Schlaganfall oder TIA („stroke“)	2

Tabelle 2: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score  
(nach Lip G.; Nieuwlaat R.; Pisters R.; et al.; 2010)

Kürzel	Risikokriterien	Punktwert
C	Herzinsuffizienz („congestive heart failure“) / LV-Dysfunktion: LVEF $\leq 40\%$	1
H	Hypertonie („hypertension“)	1
A <sub>2</sub>	Alter $\geq 75$ Jahre („age“)	2
D	Diabetes mellitus („diabetes“)	1
S <sub>2</sub>	Früherer Schlaganfall oder TIA („stroke“)	2
V	Gefäßleiden („vascular disease“)	1
A	Alter 65 bis 74 Jahre („age“)	1
Sc	Weibliches Geschlecht („sex category female“)	1

Tabelle 3: CHADS<sub>2</sub>-Score und Schlaganfallrisiko (nach Gage B.; Waterman A.; Shannon W.; et al.; 2001)

CHADS <sub>2</sub> – Score (Punkte)	Jährliche Schlaganfallrate in Prozent
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

Tabelle 4: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score und Schlaganfallrisiko (nach Lip G., Nieuwlaat R., Pisters R.; et al.; 2010)

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc – Score (Punkte)	Jährliche Schlaganfallrate in Prozent
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

zugt) keine antithrombotische Behandlung (Camm, A.; Kirchof, P.; Lip, G.; et al., 2010).

In Ergänzung zum CHADS<sub>2</sub> – und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score können weitere, echokardiografisch detektierbare thrombogene Risikomarker (zum Beispiel Spontanechokontrast, verminderte Flussgeschwindigkeit im linken Vorhof) individuell zur weiteren Risikostratifizierung beitragen (Lutomsky, B., Willems, S., Meinertz, T.; 2008). Zu beachten ist auch, dass im höheren Alter die hämostaseologische Balance in Richtung Gerinnung und verminderte Fibrinolyse verschoben ist (Capodanno, D.; Angiolillo, D.; 2010).

#### Risikostratifizierung: Blutungsrisiko

Blutungskomplikationen stellen naturgemäß die häufigsten unerwünschten Wirkungen der oralen Antikoagulation dar. In der Indikationsstellung für eine antithrombotische Therapie spielt neben der Beurteilung des möglichen Benefits einer Schlaganfallprävention natürlich auch die Beachtung potenzieller Komplikationen (Blutungsgefahr) eine mit-

bestimmende Rolle (individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung). Die genaue Quantifizierung des Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation ist deshalb so wichtig, weil allein die Angst vor Blutungskomplikationen den Hauptgrund darstellt, weswegen die antithrombotische Therapie bei Patienten mit VHF nicht im erforderlichen Maße durchgeführt wird und dies gerade bei den hochbetagten Patienten mit besonders hohem Thromboembolierisiko.

Eine Metaanalyse von Studien mit über 4.000 Patienten ergab unter oraler Antikoagulation eine Rate an großen Blutungen von 2,2 versus 1,3 pro 100 Patientenjahre unter Aspirin (p=0,02) (van Walraven, C.; Hart, R.; Singer, D.; et al.; 2002). Neben den Scores zur Beurteilung des Thromboembolierisikos werden auch Punktescores für die Abschätzung des Blutungsrisikos beschrieben. Die europäische Leitlinie 2010 zum VHF bietet einen Risikoscore („HAS-BLED“) zur Quantifizierung des Blutungsrisikos an, in den allerdings unter anderem auch labile Gerinnungswerte unter Antikoagulation als Risikofaktor eingehen und dieser Score damit in der Indikationsstellung zur oralen Antikoagulation nur bedingt geeignet erscheint. Der HEMORR<sub>2</sub>HAGES-Bleeding Risk Score (Gage, B.; Yan, Y.; Milligan, P.; et al., 2006) bei Patienten mit VHF erlaubt durch Würdigung verschiedener blutungsassoziierter Risikoparameter eine prognostische Einschätzung des zu erwartenden individuellen Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation. (Tabellen 5 und 6).

Die EAFT-Studie konnte allerdings keinen Kausalitätsnachweis zwischen erhöhten systolischen Blutdruckwerten oder einer anamnestisch bekannten Hypertonie und der Häufigkeit von Blutungskomplikationen führen. Die Blutungsrate ist von der Höhe des INR-Wertes abhängig. So wurden in der EAFT-Studie bei einem INR-Wert < 2,0 keine, im Bereich von 2,0 bis 2,9 eine große Blutung pro 100 Patientenjahre, im INR-Bereich zwischen 3,0 und 3,9 drei große Blutungen pro 100 Patientenjahre und

bei einer INR zwischen 4,0 und 4,9 vier große Blutungen pro 100 Patientenjahre beschrieben. Bei einem INR-Wert von 5,0 und darüber stieg das Blutungsrisiko überproportional an (50 große Blutungen pro 100 Patientenjahre) (The European Atrial Fibrillation Trial Study Group; 1995).

Mit zunehmendem Patientenalter steigen die unerwünschten Blutungsereignisse unter oraler Antikoagulation an. Eine plausible Erklärungsmöglichkeit hierfür liegt in der zunehmenden Komorbidität im höheren Lebensalter, was sich auch in der Tatsache widerspiegelt, dass die Höhe des Punktwertes aus dem CHADS<sub>2</sub>-Score ebenfalls mit dem Blutungsrisiko korreliert (Poli, D.; Antonucci, E.; Marcucci, R.; et al., 2007).

Bei einem Punktwert von 4 bis 6 als Indiz für eine ausgeprägte Multimorbidität zeigten Patienten mit einer Rate von 3,4 pro 100 Patientenjahre deutlich mehr Blutungskomplikationen als bei einem Punktwert darunter mit 1,5 Blutungen pro 100 Patientenjahre.

In einer Studie an knapp 800 Patienten mit einem mittleren Alter von 75 Jahren untersuchten Poli und Mitarbeiter die Blutungsraten unter Antikoagulation in Relation zum Patientenalter in den zwei Altersgruppen < 80 und ≥ 80 Jahre (Poli, D.; Antonucci, E.; Grifoni, E.; et al., 2009). Dabei wurde ein Alter ≥ 80 Jahre als ein eigenständiger Risikofaktor für Blutungen identifiziert (Odds Ratio 2,0). Ein weiteres interessantes Ergebnis war, dass intrazerebrale Blutungen in der höheren Altersgruppe lediglich tendenziell, aber nicht signifikant häufiger auftraten (p = 0,1). Bei einer Blutungsrate von 3,7 pro 100 Patientenjahre sowie einer Sterblichkeitsrate von 0,35 pro 100 Patientenjahre kommen die Autoren zu dem Schluss, dass unter Beachtung eines sorgfältigen Managements der Antikoagulation auch bei sehr alten Patienten die Rate an schweren Blutungen niedrig gehalten werden kann.

Ein erhöhtes Sturzrisiko mit der daraus resultierenden Furcht vor Hirnblutungen ist in der Praxis bei älteren

Patienten der am häufigsten angeführte Grund, eine orale Antikoagulation nicht einzuleiten (Koennecke, H.; 2006). Demgegenüber konnten drei Risiko-Benefit-Studien zeigen, dass trotz Sturzrisikos der Nutzen einer Antikoagulation das Risiko bei diesen Patienten überwiegt (Garwood, C.; Corbett, T.; 2008). Ein auf den Daten aus 49 Studien beruhendes analytisches Modell zur Entscheidungsfindung kam zur gleichen Aussage. So muss ein über 65-jähriger Patient mit Vorhofflimmern und einem jährlichen Schlaganfallrisiko von 5 % pro Jahr 295 Mal stürzen, bevor das Auftreten eines subduralen Hämatoms den Nutzen der oralen Antikoagulation aufhebt. Dies traf auch auf die über 75-Jährigen zu, da mit zunehmendem Alter neben dem Sturzrisiko auch die Schlaganfallgefährdung ansteigt (Man-Son-Hing, M.; Nichol, G.; Lau, A.; et al., 1999).

Fragen der Compliance beeinflussen ebenfalls die Indikationsstellung. So müssen regelmäßige INR-Kontrollen und die geordnete Medikamenteneinnahme sichergestellt sein. Bei dementen Patienten kann dies zum Beispiel durch die betreuende Familie sowie durch das Personal des ambulanten Pflegedienstes bzw. des Senioren- oder Pflegeheimes gewährleistet werden. Optimal ist natürlich die INR-Selbstkontrolle durch den Patienten selbst, die auch bei vielen älteren Menschen möglich ist.

Weiterhin sind bei der Betrachtung der Sicherheit einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten insbesondere bei älteren Patienten mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten im Sinne einer Polypharmakotherapie zu berücksichtigen. Das Blutungsrisiko erhöht sich bei gleichzeitig applizierten nichtsteroidalen Antiphlogistika und Thrombozytenaggregationshemmern. Auch andere häufig verwendete Medikamente, wie zum Beispiel antimikrobielle Substanzen, Analgetika oder Laxantien bergen das potenzielle Risiko einer Überantikoagulation in sich (Visser, L.; Penning-van Beest, F.; Wilson, J.; et al, 2003). Durch engmaschige Gerinnungskontrollen bei der Umstellung der

Begleitmedikation können blutungsbedingte Komplikationen minimiert werden.

Außerdem müssen veränderte pharmakokinetische Gegebenheiten (Resorption, Distribution, Metabolisierung sowie Exkretion) im alternden Organismus beachtet werden. So zeigt zum Beispiel auch die klinische Erfahrung, dass bei Patienten mit einer Leber- oder Nierenerkrankung die Metabolisierung von Phenprocoumon verzögert sein kann (anhaltend hohe INR-Werte).

### Klinischer Nettonutzen

Der behandelnde Arzt ist gefordert, bei jedem Patienten individuell die Therapieentscheidung pro oder contra Antikoagulation zu treffen. Neben der Einschätzung des jährlichen Schlaganfallrisikos anhand des CHADS<sub>2</sub>- oder CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Scores erlaubt auf der anderen Seite zum Beispiel der HEMORR<sub>2</sub>HAGES-Score eine Evaluierung des Blutungsrisikos. Durch Vergleich der Risiken mittels beider Scoresysteme steht ein Hilfsmittel zur differenzierten Indikationsstellung zur Verfügung.

In der ATRIA-Studie war der Nettonutzen bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der Anamnese und bei den sehr alten Patienten (> 85 Jahre) sowie bei den Patienten mit CHADS<sub>2</sub>-Punktwerten zwischen 4 und 6 am größten (Singer, D.; Yuchiao, C.; Fang, M.; et al., 2009). Vergleichbare Ergebnisse lieferte auch die randomisierte und kontrollierte BAFTA-Studie (Mant, J.; Hobbs, F.; Fletcher, K.; et al., 2007). Diese ist insbesondere aus geriatrischer Sicht interessant, da hier das mittlere Patientenalter 81,5 Jahre betrug und sich die Studienpopulation aus Patienten von 260 niedergelassenen Hausärzten rekrutierte. Ziel der Studie war der Vergleich zwischen ASS und Warfarin im Hinblick auf die Reduktion großer Schlaganfälle, systemischer Embolien oder intrakranieller Blutungen (primärer Endpunkt) bei älteren Patienten mit VHF. Auch hier war im klinischen Nettonutzen Warfarin dem ASS deutlich überlegen: der primäre kombinierte Endpunkt trat unter Warfarin in 1,8 %

Tabelle 5: HEMORR<sub>2</sub>HAGES-Bleeding Risk Score (nach Gage, B.; Yan, Y.; Milligan, P.; et al.; 2006)

Kürzel	Risikokriterien	Punktwert
H	Leber- oder Nierenerkrankung („hepatic or renal Disease“)	1
E	Alkoholabusus („ethanol abuse“)	1
M	Malignom („malignancy“)	1
O	Alter > 75 Jahre („older“)	1
R	Reduzierte Thrombozytenzahl oder –funktion („reduced platelet count or –function“)	1
R <sub>2</sub>	Frühere große Blutung („recurrent major bleeding“)	2
H	Unkontrollierte Hypertonie („hypertension“)	1
A	Anämie („anemia“)	1
G	Genetische Faktoren („genetic factors“)	1
E	Exzessives Sturzrisiko („excessive fall risk“)	1
S	Früherer Schlaganfall („history of stroke“)	1

Tabelle 6: HEMORR<sub>2</sub>HAGES -Score und Blutungsrisiko (nach Gage, B.; Yan, Y.; Milligan, P.; et al.; 2006)

HEMORR <sub>2</sub> HAGES – Score (Punkte)	Rate an großen Blutungen pro 100 Patientenjahre
0	1,9
1	2,5
2	5,3
3	8,4
4	10,4
≥5	12,3

und unter ASS in 3,8 % auf (entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 52 %).

Der in den Leitlinien empfohlene therapeutische Bereich mit INR-Werten zwischen 2,0 und 3,0 wird auch bei älteren Patienten als effektiv und sicher angesehen (Palareti, G.; Hirsh, J.; Legnani, C.; 2000).

### Dauer der Antikoagulation

Grundsätzlich besteht bei VHF eine dauerhafte Indikation zur oralen Antikoagulation. Auch nach einer erfolgreichen Kardioversion ist trotz des erreichten Sinusrhythmus aufgrund des atrialen stunnings eine thrombogene Situation weiterhin gegeben, sodass die aktuellen Leitlinien für die Zeitspanne von vier Wochen nach erfolgreicher elektrischer oder pharmakologischer Kardioversion eine Antikoagulation in einem INR-Bereich zwischen 2,0 und 3,0 empfehlen (Klasse IB– Empfehlung). Bei paroxysmalem VHF ist diese Indikation ebenfalls gegeben

(Camm, A.; Kirchof, P.; Lip, G.; et al., 2010)., da in der PAFAC-Studie lediglich 30 % der Patienten mit einem Flimmerrezidiv symptomatisch waren und deshalb bei subjektiver Symptombefreiheit nicht von einem stabilen Sinusrhythmus ausgegangen werden kann (Fetsch, T.; Bauer, P.; Engberding, R.; et al., 2004).

Im Falle einer geplanten elektiven Intervention bzw. eines elektiven operativen Eingriffs mit Blutungsrisiko bei VHF-Patienten ohne künstliche Herzklappe und Patienten ohne hohes Thromboembolierisiko kann nach den ESC-Leitlinien 2010 die orale Antikoagulation bis zu 48 Stunden unter subtherapeutischer Antikoagulation ohne Substitution durch Heparine unterbrochen werden. Bei Hochrisikopatienten und Patienten mit einer künstlichen Herzklappe wird für eine erforderliche Unterbrechung der oralen Antikoagulation ein „Bridging“ mit unfraktioniertem Heparin oder mit niedermolekularen Heparinen in therapeutischer Dosierung vorgeschlagen; allerdings nur mit einer Klasse IIaC-Empfehlung (Camm, A.; Kirchof, P.; Lip, G.; et al., 2010).

Bei geriatrischen Patienten sollten bei einer längerfristigen Antikoagulation auch im weiteren Verlauf in regelmäßigen Abständen das Pro und Contra gegeneinander abgewogen werden, um eine kontinuierliche risikoangepasste Behandlung zu gewährleisten. Dies bedeutet, dass eine neue klinische Situation oder eine Verschlechterung des chronischen Gesamtzustandes Anlass zum erneuten Überdenken der Indikation sein sollten.

### Ausblick

Der Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten wird durch mehrere Limitationen erschwert. Der therapeutische INR-Bereich zwischen 2,0 und 3,0 ist sehr schmal (unter 2,0: höhere Thromboemboliegefahr; über 3,0: zunehmende Blutungsgefahr), weshalb ein engmaschiges Gerinnungsmonitoring mit oft erforderlicher Dosisanpassung notwendig ist.

Durch die lange Halbwertszeit von Phenprocoumon kommt es zu einem langsamen Wirkungsbeginn und -ende. Zahlreiche mögliche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und auch Nahrungsmitteln müssen beachtet werden und können sich im Rahmen der oft angewandten Polypharmakotherapie beim multimorbiden geriatrischen Patienten zu einem ernststen Problem entwickeln.

Aus diesen Gründen richtet sich die Hoffnung auf neue gerinnungshemmende Substanzen, die diese substanzbedingten Nachteile nicht aufweisen, wie oral applizierbare Faktor Xa-Antagonisten (zum Beispiel Rivaroxaban) oder direkte Thrombininhibitoren (zum Beispiel Dabigatran). In der 2009 publizierte RE-LY-Studie (Connolly, S.; Ezekowitz, M.; Yusuf, S.; et al., 2009) wurde bei Patienten mit VHF der direkte und reversible Thrombininhibitor Dabigatran gegen Warfarin verglichen. In einer Dosierung von zweimal täglich 110 mg war Dabigatran im Hinblick auf die Prävention von Schlaganfällen durch Warfarin ebenso effektiv bei weniger Blutungskomplikationen. In der höheren Dosierung mit zweimal täglich 150 mg war Dabigatran bei vergleichbarer Rate an schweren Blutungen in der Wirksamkeit dem Warfarin überlegen. Somit wäre beim individuellen Patienten eine Differenzialtherapie durch eine unterschiedliche Dosierung je nach Patientenalter, Nierenfunktion sowie Thromboembolie- und Blutungsrisiko denkbar. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Mitte August 2011 publizierte Rocket-AF-Studie mit Rivaroxaban, einem oralen, einmal täglich zu applizierenden, direkten Faktor Xa-Inhibitor (Patel, M.; Mahaffey, K.; Garg, J.; et al., 2011). Dabigatran wurde Anfang August 2011 auch zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem VHF zugelassen.

Weitere Neuentwicklungen auf diesem Sektor befinden sich in klinischer Prüfung.

Es gibt auch Entwicklungen nichtmedikamentöser Möglichkeiten der Thromboembolieprophylaxe. So kann bei Patienten mit Kontraindikationen für antikoagulatorische Substanzen ein perkutaner interventioneller Verschluss des linken Vorhofes als hauptsächliche Quelle arterieller Embolien ebenso effektiv sein wie eine orale Antikoagulation (Cruz-Gonzalez, I.; Yan, B.; Lam, Y.; 2010).

### Fazit für die Praxis

Auch im höheren Lebensalter ist bei Patienten mit Vorhofflimmern die orale Antikoagulation derzeit die effektivste Thromboembolieprophylaxe und bei einer individuellen und risikoadaptierten Therapieentscheidung auch eine sichere Behandlungsform. Das höhere Lebensalter per se stellt keine Kontraindikation gegen die Einleitung einer Antikoagulation dar. Das Sturzrisiko wird als Kontraindikation für die orale Antikoagulation häufig überschätzt. Es sollten jedoch insbesondere bei jedem älteren Patienten die Indikationsstellung individuell und das Gerinnungsmonitoring sehr sorgfältig erfolgen. Im Zweifelsfall sollte man sich auch vor Augen halten, dass ein Schlaganfall mit entsprechender Behinderung für den Patienten und auch für seine Angehörigen oft ein schwerwiegenderes Ereignis darstellt als eine nicht fatale und behandelbare Blutungskomplikation. Im Hinblick auf die Wirksamkeit stellen weder ASS noch die neueren Thrombozytenaggregationshemmer eine wirkungsvolle Alternative zur oralen Antikoagulation dar. Allerdings werden in der näheren Zukunft neue antithrombotisch wirksame Substanzen die differenzialtherapeutische Entscheidung erleichtern.

Literatur beim Verfasser

Anschrift für die Verfasser:  
Dr. med. Frank Mickley  
Klinikum St. Georg gGmbH  
Klinik für Akutgeriatrie  
Delitzscher Straße 141, 04129 Leipzig  
Tel.: 0341 909 4597, Fax: 0341 909 2638  
E-Mail: frank.mickley@sanktgeorg.de