

Komorbiditäten in der Schlaganfallprophylaxe

Sichere Antikoagulation beim Patienten mit Vorhofflimmern und Metabolisch-Vaskulärem Syndrom

T. Gaspar

Metabolisch-Vaskuläres Syndrom

Das weltweit erstmals in Sachsen von Prof. Dr. med. habil. Markolf Hanefeld beschriebene metabolische vaskuläre Syndrom (MVS) wird als der entscheidende Risikofaktor für Erkrankungen der arteriellen Gefäße, insbesondere die koronare Herzkrankheit angesehen [1, 2].

Entsprechend der Definition der „International Diabetes Foundation“ (IDF) ist Voraussetzung für das Vorhandensein des metabolischen Syndroms das Vorliegen einer bauchbetonten (sogenannten zentralen) Adipositas (bei Männern ein Taillenumfang ≥ 94 cm, bei Frauen ≥ 80 cm). Kommen zu diesem Leitfaktor noch mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren hinzu,

- erhöhte Triglyzeride (nüchtern) $\geq 1,70$ mmol/l
- niedriges HDL-Cholesterin (nüchtern)
Frauen $< 1,25$ mmol/l;
Männer $< 1,05$ mmol/l
- Blutdruck
 ≥ 130 mmHg systolischer Blutdruck
oder
 ≥ 85 mmHg diastolischer Blutdruck
- erhöhter Blutzucker (nüchtern) $\geq 5,6$ mmol/l

liegt das sogenannte „metabolische Syndrom“ vor.

Die globale Prävalenz des Metabolisch-Vaskulären Syndroms variiert je nach Definition zwischen 12,5 Prozent und 31,4 Prozent, wobei diese im östlichen Mittelmeerraum und in Amerika signifikant höher ist und mit dem Einkommensniveau des Landes zunimmt [3].

Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Die geschätzte Prävalenz von Vorhofflimmern bei Erwachsenen liegt zwischen zwei Prozent und vier Prozent [4]. Ein 55-jähriger Europäer hat entsprechend aktueller Schätzungen ein Lebenszeitrisko von 33 Prozent, Vorhofflimmern zu entwickeln [5]. Die Arrhythmie hat ein hohes Risiko für Schlaganfall, Herzinsuffizienz, kardiovaskulären Tod und ungeplante Krankenhausaufenthalte [6].

Alle einzelnen Faktoren des MVS sind bekannte Auslöser/Risikofaktoren für die Entstehung von Vorhofflimmern.

Entsprechend der aktuellen Leitlinie basiert die Behandlung der Arrhythmie auf dem „ABC-Pfad“. „A“ steht hierbei für die Antikoagulation zur Prophylaxe von Schlaganfällen, „B“ (Better symptom management) verweist auf die Notwendigkeit, Symptome und Lebensqualität zu verbessern und „C“ (Cardiovascular and Comorbidity optimisation) bezeichnet das erforderliche Management von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen [7].

(Abdominelle) Fettleibigkeit

Mehrere Studien zeigen eine Korrelation zwischen Adipositas und Vorhofflimmern. So konnte in einer Metaanalyse mit nahezu 600.000 Patienten geschlechtsabhängig eine relative Risi-

koerhöhung von 51 Prozent bezüglich des Auftretens von neu detektiertem Vorhofflimmern verglichen mit der normalgewichtigen Allgemeinbevölkerung nachgewiesen werden [8].

Vielmehr zeigte sich, dass eine Zunahme des BMIs um fünf Einheiten das Risiko des Auftretens von Vorhofflimmern um 19 Prozent bis 29 Prozent erhöhte [9]. Obwohl diese Ergebnisse eine starke Korrelation zwischen Adipositas und Vorhofflimmern zeigen, stellen sie kein Beweis für die Kausalität dar.

Traditionell wird angenommen, dass Fettleibigkeit Vorhofflimmern indirekt aufgrund des Vorhandenseins von assoziierten Komorbiditäten wie koronarer Herzkrankheit, Bluthochdruck, Diabetes und Herzinsuffizienz fördert – Erkrankungen, die etablierte Risikofaktoren für Vorhofflimmern darstellen. Es gibt jedoch zunehmend Hinweise auf eine direktere Rolle von Fettleibigkeit in der Pathogenese von Vorhofflimmern. Dazu gehören der strukturelle und elektrophysiologische Umbau der Vorhöfe, endokrine und autonome Störungen sowie seine inflammatorischen Wirkungen [10].

Bluthochdruck

Die Prävalenz von Bluthochdruck liegt derzeit weltweit bei etwa 20 bis 50 Prozent der erwachsenen Bevölkerung [11]. Bluthochdruck und Vorhofflimmern bestehen häufig nebeneinander. Bei 60 bis 80 Prozent der Patienten mit Vorhofflimmern liegt ein Hypertonus vor [12]. In der Framingham-Studie wies Bluthochdruck auf ein um 40 Pro-

zent erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei Frauen und 50 Prozent bei Männern hin [13].

In der ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities) war Bluthochdruck die Hauptursache für das Vorhofflimmern und ursächlich für circa 20 Prozent der neuen Fälle [14].

Bluthochdruck ist mit linksventrikulärer Hypertrophie, beeinträchtigter ventrikulärer Füllung, linksatrialer Dilatation und Verlangsamung der atrialen Leitungsgeschwindigkeit verbunden. Diese Veränderungen der Herzstruktur und -physiologie begünstigen die Entstehung von Vorhofflimmern und erhöhen das Risiko thromboembolischer Komplikationen. Die Mehrheit der klinischen Studien zeigen eine direkte und lineare Beziehung zwischen den Blutdruckwerten und dem Risiko für das Entstehen von Vorhofflimmern.

Bei Patienten mit dokumentiertem Vorhofflimmern erhöht Hypertonie das Risiko von Thromboembolien und Blutungen [15]. In einer retrospektiven Studie aus China, die an antikoagulierten Bluthochdruckpatienten mit Vorhofflimmern durchgeführt wurde, zeigten diejenigen, die einen Ziel-BD $< 130/80$ mmHg erreichten, eine geringere Inzidenz des ischämischen Schlaganfalls (0,9 Prozent gegenüber 3,1 Prozent pro Jahr; $p = 0,01$), aber ein ähnliches Risiko schwerer ($p = 0,61$) und intrakranialer Blutungen ($p = 1,00$) im Vergleich zu Patienten mit höheren Blutdruckwerten [16].

Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus

Etwa 20 Prozent der Patienten mit Vorhofflimmern leiden auch an einem Diabetes mellitus [17]. Patienten mit Diabetes mellitus haben im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus ein um 40 Prozent höheres Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln. Dieses Risiko steigt um drei Prozent pro Jahr Diabetes-Anamnese [18]. Beide Erkrankun-



Circulus vitiosus des Metabolisch-Vaskulären Syndroms

gen teilen verwandte mechanistische Wege der Thrombose. So vermittelt die Insulinresistenz ein erhöhtes thromboembolisches Risiko über eine Hyperkoagulabilität, endotheliale Dysfunktion und beeinträchtigte Fibrinolyse [19]. Diabetes mellitus wurde mit einem höheren Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern in Verbindung gebracht [20]. In einer dänischen Kohorten-Studie mit 5.386 Patienten mit neu detektiertem Vorhofflimmern und Diabetes mellitus Typ 2 waren steigende HbA1c-Spiegel mit einem höheren Thromboembolierisiko assoziiert. Im Vergleich zu Patienten mit $\text{HbA1c} \leq 6,5$ Prozent zeigten nach Adjustierung für Störfaktoren jene mit einem HbA1c zwischen 6,6 und 7,5 Prozent einen Risikoquotienten von 1,49 (95 Prozent-KI 1,09–2,05) bei einem $\text{HbA1c} > 7,5$ Prozent einen Quotienten von 1,59 (95 Prozent-KI, 1,13–2,22). Bei Patienten mit einer Diabetes mellitus-Dauer von ≥ 10 Jahren waren höhere HbA1c-Spiegel nicht mit einem höheren Risiko für Thromboembolien verbunden

[21]. Eine Erklärung könnte sein, dass sich bei Patienten mit länger andauerndem Diabetes mellitus die thrombotischen Auffälligkeiten und atherosklerotischen Prozesse manifestiert haben, was zu einem verminderten Einfluss des glykämischen Status führen. Diese Ergebnisse unterstreichen die aktuellen Leitlinienempfehlungen einer frühen und strengen Blutzuckerkontrolle.

Fettstoffwechselstörung mit Hypertriglyzeridämie und erniedrigtem HDL-Cholesterin

Der Zusammenhang zwischen erhöhtem Serumcholesterin und koronarer Herzkrankheit wird seit Anfang 1964 beschrieben [22]. Die Evidenz bezüglich langfristiger Exposition gegenüber Lipidanomalien und hiermit verbundenem höherem Risiko für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Mortalität ist zweifelsfrei. Ebenso gilt die Anwesenheit von atherosklerotischen Erkrankungen als ein etablierter unabhängiger Risikofaktor für Vorhofflimmern.

Daher wäre zu erwarten, dass erhöhte Gesamtcholesterin und LDL-Spiegel das Risiko des Auftretens von Vorhofflimmern begünstigen. Überraschenderweise ist dies jedoch nicht der Fall. Es besteht eine robuste Evidenz, welche ein sogenanntes „Cholesterin paradoxon“ beschreibt – eine inverse Beziehung zwischen Serum-Cholesterinspiegel und dem Auftreten von Vorhofflimmern [23]. Dieses Paradoxon ist zum aktuellen Zeitpunkt noch wenig untersucht beziehungsweise verstanden. Mögliche Erkläransätze sind eine membranstabilisierende Wirkung von Cholesterin, der Einfluss auf die zelluläre Elektrophysiologie und Kontraktilität durch Regulierung der Calciumströme, der adrenergen Signalwege sowie auf die myofibrilläre Architektur [24]. Erniedrigte Cholesterinspiegel können jedoch auch ein Zeichen einer systemischen Inflammation darstellen, welche wiederum ein Trigger für das Entstehen von Vorhofflimmern sein kann [25].

Indikation zur Antikoagulation bei alterndem Patienten mit Vorhofflimmern und Metabolisch-Vaskuläres Syndrom

Neben der Symptomkontrolle stellt die Verhinderung der Vorhofflimmer-assoziierten Komplikationen, und hier insbesondere der Thromboembolien die wesentliche Säule der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern dar. Die Einzel-Komponenten Hypertonus und Diabetes mellitus des metabolischen Syndroms sind bereits in dem für die Ableitung der Indikation zur oralen Antikoagulation etablierten CHADS₂-VAsC-Score erhalten. Jedoch berücksichtigt dieser Score die Prähypertonie, Prädiabetes, abdominaler Adipositas, erhöhten Triglyceriden und niedrigem HDL nicht.

Studien zeigten jedoch, dass diese Einzelkomponenten unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von throm-

boembolischen Ereignissen sein können. In einer 2014 publizierten Arbeit zeigte ein erhöhter BMI einen Risikoquotienten von 1,44 (95 Prozent-KI 1,15–1,80), erhöhter Triglycerid Spiegel einen Quotienten von 1,37, und niedriger HDL-C Spiegel einen Quotienten von 1,59 [26]. In den aktuellen Vorhofflimmern-Leitlinien wird Diabetes in dem CHA₂DS₂-VAsC-Score als ein Nüchtern-Blutzuckerwerte > 7 mmol/L definiert. In einer Kohorten Studie mit 44.451 Patienten konnte Kezerle jedoch zeigen, dass bereits ein Prädiabetes im Vergleich zu normoglykämischen Personen mit einem um 19 Prozent erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert war. Dieser Zusammenhang blieb auch nach Anpassung um andere bekannte Risikofaktoren und unter Berücksichtigung individueller CHA₂DS₂-VAsC-Risikofaktoren signifikant [27].

Diese Erläuterungen scheinen im klinischen Alltag lediglich von „akademischer Bedeutung“ zu sein, da die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit einem Metabolisch-Vaskulären Syndrom bereits auf Grund der Einzelkomponenten des Syndroms eine Klasse I Indikation zur oralen Antikoagulation haben (CHA₂DS₂-VAsC Score > 3 [weiblich] beziehungsweise > 2 [männlich]). Dennoch kann einer der oben beschriebenen, im CHA₂DS₂-VAsC Score nicht berücksichtigten Faktoren – beim Patienten mit intermediärem CHA₂DS₂-VAsC Score (2 [weiblich] beziehungsweise 1 [männlich] – Klasse IIa Indikation zur oralen Antikoagulation) den entscheidenden Impuls zur Initiierung der Antikoagulation geben.

Sichere Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern und Metabolisch-Vaskulärem Syndrom

Grundsätzlich unterscheidet sich weder die gebotene Abwägung zwischen Nutzen/Risiko der Antikoagulation noch die Auswahl des Antikoagulans zwi-

schon einem Patienten mit ohne Metabolisch-Vaskulärem Syndrom. Eine orale Antikoagulation wird zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmer-Patienten mit CHA₂DS₂-VAsC-Score ≥ 2 bei Männern oder ≥ 3 bei Frauen empfohlen. Zur Schlaganfallprävention werden DOAK gegenüber VKA bevorzugt (ausgenommen Patienten mit mechanischer Herzklappe oder mittelschwerer bis schwerer Mitralstenose). Bei Vorhofflimmer-Patienten mit einem CHA₂DS₂-VAsC-Score von 1 bei Männern oder 2 bei Frauen sollte die Behandlung auf der Grundlage des klinischen Nettonutzens und unter Berücksichtigung der Werte und Präferenzen der Patienten angepasst werden.

Dennoch führen die einzelnen Krankheitsbilder, die Kombination beziehungsweise die Folgen des Metabolischen Syndrom bezüglich der Auswahl des DOAKs beziehungsweise deren Dosierung zu Unsicherheiten.

Aufruf zur Publikation von Beiträgen

Das Redaktionskollegium „Ärzteblatt Sachsen“ bittet die sächsischen Ärztinnen und Ärzte, praxisbezogene, klinisch relevante, medizinisch-wissenschaftliche Beiträge und Übersichten mit diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen einzureichen. Autorinnen und Autoren erhalten 5 Punkte pro wissenschaftlicher Veröffentlichung (maximal 50 Punkte in fünf Jahren).

Ebenso können gern berufs- und gesundheitspolitische sowie medizingeschichtliche Artikel zur Veröffentlichung im „Ärzteblatt Sachsen“ eingereicht werden (E-Mail: redaktion@slaek.de).

Im Internet unter www.slaek.de → Presse/ÖA → Ärzteblatt Sachsen sind die Autorenhinweise nachzulesen.

Eine Metaanalyse von 3.976 Artikeln mit über 700.000 Patienten konnte zeigen, dass DOACs Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei Patienten mit Diabetes bezüglich Effektivität und Sicherheit überlegen sind [28].

Eine häufige Unsicherheit betrifft Patienten mit Adipositas. Bei den Vitamin K-Antagonisten zeigte sich in der Vergangenheit, dass adipöse und krankhaft adipöse Patienten eine signifikant längere Zeit bis zum Erreichen der therapeutischen INR beziehungsweise eine höhere durchschnittliche Tagesdosis benötigten [29].

In den Zulassungsstudien der NOAK waren adipöse Patienten unterrepräsentiert (ROCKET-AF 13 Prozent der Patienten mit einer BMI > 35; ARISTOTLE 25 Prozent >100 kg; RELY 17 Prozent > 100 kg; ENGAGE AF-TIMI 48 15,5 Prozent der Patienten BMI > 35) [30]. In den Subgruppen-Analysen dieser Studien zeigte die Anwendung von NOAK eine ähnliche oder überlegene Wirksamkeit verglichen mit Vitamin K-Antagonisten bezüglich Schlaganfallreduktion und Blutungsrisiko. Seit der Publikation der Zulassungsstudien konnten mehrere „real life-Beobachtungen die Sicherheit und Effektivität der NOAKs auch bei diesem Kollektiv bestätigen [31, 32, 33].

Aufgrund der zum Zeitpunkt der Publikation begrenzten Datenlage bei extremer Adipositas wurde in der 2018 von der European Heart Rhythm Association (EHRA) publizierte Handlungsempfehlung bei einem BMI > 40 kg/m² oder ein Körpergewicht > 120 kg ein Vitamin K-Antagonist empfohlen [34].

- Standarddosierung DOAK bei einem Gewicht ≤ 120 kg oder einem BMI von ≤ 40 kg/m²
- DOAKs nicht bei einem Gewicht ≥ 120 kg oder BMI ≥ 40 kg/m² verwenden

Die Evidenz bezüglich dieser Kohorte verdichtet sich jedoch in den letzten Jahren, sodass möglicherweise mit dem nächsten Update diese Grenze revidiert wird [35, 36].

Zusammenfassung

Das Metabolisch-Vaskuläre Syndrom sowie seine einzelnen Komponenten zeigen eine strenge Korrelation mit dem Auftreten von Vorhofflimmern. Maximale Bemühungen zur Erkennung und Korrektur von Stoffwechselstörungen noch vor der Entwicklung des Metabolisch-Vaskulären Syndroms sind ein wesentlicher Grundstein zur Vermeidung von Vorhofflimmern und den damit verbundenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Im Falle der Manifestation von Vorhofflimmern ist eine Diagnostik beziehungsweise Therapie entsprechend dem „ABC-Pfad“ der aktuellen Vorhofflimmern-Leitlinien eminent. Der besondere Fokus liegt hierbei bei der Optimierung der Komorbiditäten und der Initiierung einer suffizienten Antikoagulation. Die Einzelfaktoren des

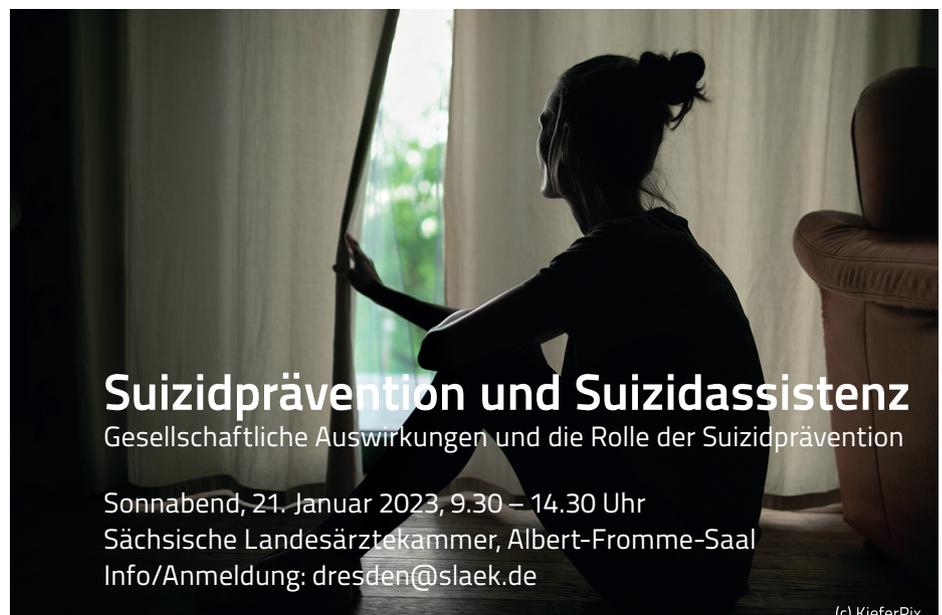
Metabolisch-Vaskulären Syndroms stellen weder eine Kontraindikation für Verschreibung der DOAK dar noch sind sie generell Anlass für eine Dosisanpassung der jeweiligen Substanzen. ■

Literatur unter www.slaek.de →
Presse/ÖA → Ärzteblatt

Interessenkonflikte: keine

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Thomas Gaspar
Herzzentrum Dresden GmbH
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 76, 01307 Dresden
E-Mail: thomas.gaspar@herzzentrum-dresden.com

Anzeige



Suizidprävention und Suizidassistenz
Gesellschaftliche Auswirkungen und die Rolle der Suizidprävention

Sonnabend, 21. Januar 2023, 9.30 – 14.30 Uhr
Sächsische Landesärztekammer, Albert-Fromme-Saal
Info/Anmeldung: dresden@slaek.de

(c) KieferPix