

# Vorhofflimmern: Welche Patienten müssen oral antikoaguliert werden, welche nicht?

Urs Bucher, Beat Schaer, Christian Sticherling, Stefan Osswald

Abteilung für Kardiologie, Universitätsspital Basel

## Quintessenz

- Bei Vorhofflimmern/-flattern muss immer eine OAK erwogen werden. Nur spezielle Subpopulationen, v.a. kardiovaskulär gesunde Patienten mit «lone atrial fibrillation», benötigen keine OAK.
- Diverse Scores zur Risikobeurteilung unterscheiden sich nicht gross voneinander. Den Score, für den man sich entscheidet, muss man dann auch konsequent anwenden.
- Ältere Patienten mit Vorhofflimmern sollten antikoaguliert werden, da das Blutungsrisiko in vielen Fällen deutlich geringer ist als das thromboembolische Risiko ohne OAK.
- Patienten über 85 Jahre mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score  $\geq 4$  haben ein hohes Blutungsrisiko.
- Studien für alternative Antikoagulantien sind im Gang, da Vitamin-K-Antagonisten trotz der Risikoreduktion für Stroke bei Patienten mit Vorhofflimmern viele Nachteile haben.

## Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste chronische und therapiebedürftige Herzrhythmusstörung [1] sowie ein starker unabhängiger Risikofaktor für einen Hirnschlag [2]. Die Prävalenz nimmt mit steigendem Alter zu. In der Gesamtbevölkerung liegt diese bei knapp einem Prozent, bei Menschen über 80 Jahren aber bei 9% [3]. Je nach Zeitdauer spricht man von paroxysmale (immer selbstlimitierend), persistierendem (erfolgreiche medikamentöse oder elektrische Konversion möglich) oder permanentem Vorhofflimmern (medikamentöse oder elektrische Konversion nicht mehr möglich oder geplant). Vorhofflimmern zeichnet sich durch hochfrequente nicht koordinierte Vorhofaktionen aus, die unregelmässig auf den Ventrikel übergeleitet werden. Die fehlende reguläre Vorhofkontraktion begünstigt eine Blutstase, insbesondere im Vorhofsohr mit dem Risiko der Gerinnselbildung und der Möglichkeit systemischer Embolien, was in vielen Fällen eine Embolieprophylaxe notwendig macht. Das Risiko einer Thrombusbildung und somit die Notwendigkeit einer allfälligen Behandlung mit Aspirin® oder einer oralen Antikoagulation (OAK) hängt stark von Risikofaktoren ab. Dazu wurden verschiedene Risiko-Scores entwickelt und sowohl retrospektiv als auch prospektiv evaluiert. Leider sind unterschiedliche Risikofaktoren mit zum Teil unterschiedlichen Definitionen in diese Scores eingeflossen, sodass unter Umständen für einen spezifischen Patienten, bei dem die Indikation zur

OAK oder zu Aspirin® gestellt werden soll, je nach Referenz eine unterschiedliche Aussage zur Indikation besteht.

Die aktuell am häufigsten angewandten Referenzen sind der CHADS<sub>2</sub>-Score (Tab. 1 [↔](#)) [4] sowie die Europäisch-Amerikanischen Konsensus-Guidelines vom ACC/AHA/ESC von 2006 [5] und des American College of Chest Physician (ACCP) [6]. Eine sehr wichtige Studie ist die ATRIA-Studie (AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) [3]. In ihr wurden knapp 11 000 Patienten mit «non-valvular» Vorhofflimmern, die keine etablierte OAK hatten, über sechs Jahre verfolgt und die jeweiligen Thromboembolieraten erfasst. 46% dieser Patienten waren älter als 75 Jahre, 50% waren Hypertoniker, 17% Diabetiker, 29% wiesen eine Herzinsuffizienz auf, und knapp 8% hatten bereits einen Schlaganfall erlitten. Neben den erwähnten drei Scores wurden zwei weitere evaluiert. Die Autoren schlossen, dass alle Scores an sich vergleichbar, aber trotzdem bezüglich Voraussagekraft limitiert seien. Mangels besserer Scores bestehen aber zurzeit keine Alternativen.

Puristisch gesehen profitieren alle Patienten mit Vorhofflimmern von einer OAK, selbst diejenigen mit niedrigem CHADS<sub>2</sub>-Score. Dies geht aus der grossen Kaiser-Permanente-Kohortenstudie [7] hervor, in der auch bei der niedrigsten Risikogruppe von 2557 Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score von Null die jährliche Stroke-Rate wie bei allen anderen Gruppen mit höherem Risiko vergleichbar um 50% gesenkt werden konnte (Tab. 2 [↔](#)). Absolut wurde die Rate jedoch nur von 0,49% auf 0,25% pro Jahr gesenkt, womit sich berechtigterweise die Frage nach Nutzen und Risiken stellt.

Im folgenden Artikel wird nicht eine abschliessende Liste von Patienten oder Situationen präsentiert, bei denen trotz Vorhofflimmern nicht oral antikoaguliert werden soll. Vielmehr wird versucht, ein Argumentarium zu liefern, welche Aspekte bei solchen Patienten eher für und welche eher gegen eine OAK sprechen. Das Abwägen dieser Argumente gegeneinander und die daraus folgende Entscheidungsfindung muss immer ein individueller Prozess bleiben.

## Risikostratifizierung bezüglich Stroke oder thromboembolischer Ereignisse

Der CHADS<sub>2</sub>-Score [4] (Tab. 1, Abb. 1 [📷](#)) wurde 2001 publiziert und hat seither weltweit eine relativ grosse Verbreitung gefunden, so auch in der Schweiz. Es werden



Urs Bucher

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

für das Vorliegen einer manifesten Herzinsuffizienz, für eine arterielle Hypertonie, für ein Alter über 75 Jahre und für einen Diabetes mellitus je ein Punkt vergeben und diese Punkte zum Score addiert. Eine positive Anamnese für Stroke oder TIA ergibt 2 Punkte. Die Punkte müssen addiert werden und ergeben dann die Indikation für Aspirin® (Score von 0), für eine individuelle Entscheidung (Score von 1) oder eine eindeutige Indikation für eine OAK (Score >1). Weitgehend Konsens besteht darüber, dass Patienten, deren jährliches Stroke-Risiko weniger als 2% beträgt, nicht antikoaguliert werden sollen, da bei ihnen die Number-Needed-To-Treat (NNT) zu hoch liegt (>100). Diese Niedrigrisikopatienten tragen zusätzlich das Risiko einer gravierenden Blutungskomplikation, die bei etwas über 1%/Jahr liegt [8].

**Tabelle 1. Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern und ihre Wertigkeit.**

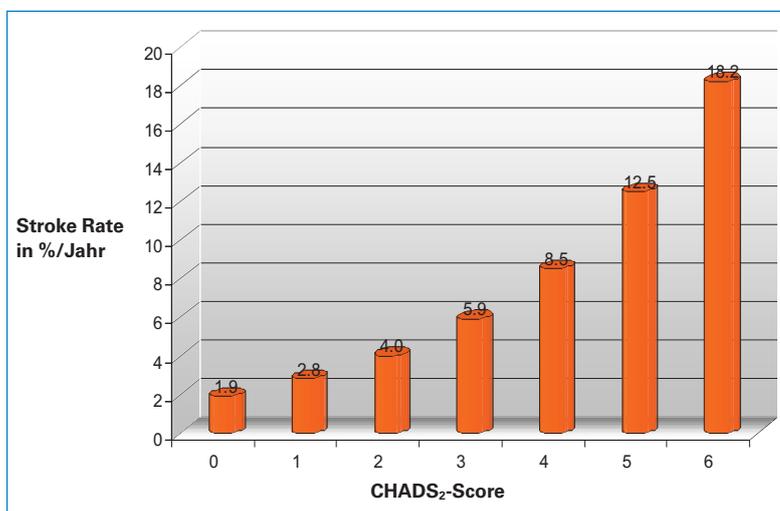
Risikofaktoren CHADS <sub>2</sub> -Score	Punkte
Herzinsuffizienz	1
Arterielle Hypertonie	1
Alter über 75 Jahre	1
Diabetes mellitus	1
Zerebrovaskuläres Ereignis	2

Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 0 haben ein relativ geringes Thromboembolierisiko, in der Studie, in der der CHADS<sub>2</sub>-Score validiert wurde, waren es 1,9% pro Jahr (95% CI 1,2–3,0) [4], so dass eine antithrombotische Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten in dieser Patientengruppe nicht gerechtfertigt ist. Die Gabe von Acetylsalicylsäure kann erwogen werden. In der ATRIA-Studie [9] wiesen knapp 20% einen Score von 0 auf. Bei der Erstellung des CHADS<sub>2</sub>-Scores umfasste die Gruppe mit 0 Punkten aber lediglich 120 Patienten. Die Evidenz in diesem Bereich ist also nicht sehr fundiert. In der ATRIA-Studie wurde für ein CHADS<sub>2</sub>-Score von 0 eine jährliche Thromboembolierate von knapp 0,5% berechnet. Bei einem Score von 1 muss zwischen einer Aspirin®-Therapie und einer OAK entschieden werden. Die Stroke-Rate beträgt nun hier 2,8% pro Jahr (95% CI 2,0–3,8) [4], wobei die Gruppe 463 Patienten umfasste. Die ATRIA-Studie kann dabei leider nicht als Vergleichspopulation genommen werden, da dort ein Score von 1 bis 2 als «intermediate risk» genommen wurde. Die jährliche Eventrate lag aber bei etwa 1,8%. Die ACC/AHA/ ESC-Guidelines [5] gehen in eine ähnliche Richtung, sind aber etwas ausführlicher bezüglich möglicher Risikofaktoren. Jeglicher vorliegender Hochrisikofaktor (mechanische Herzklappe, Mitralstenose, Anamnese von Stroke oder TIA oder sonstiger peripherer Embolie) rechtfertigt eindeutig eine OAK. Moderate Risikofaktoren stellen ein Alter über 75 Jahre, eine (auch behandelte) Hypertonie, die Anamnese einer Herzinsuffizienz, eine Auswurf-fraktion unter 35% und ein Diabetes mellitus dar. Die eingeschränkte Pumpfunktion ist hier also ein «neuer» Risikofaktor verglichen mit der CHADS<sub>2</sub>-Klassifizierung. Liegen zwei oder mehr dieser moderaten Risikofaktoren vor, rechtfertigt sich wiederum eindeutig eine OAK mit einer Ziel-INR von 2,0–3,0. Beim Vorliegen lediglich eines Risikofaktors kann zwischen Aspirin® und einer OAK unter Berücksichtigung individueller Aspekte entschieden werden. Das Fehlen jeglicher Risikofaktoren führt zur Behandlung mit Aspirin®, in der Schweiz üblicherweise mit 100 mg/Tag. Dieses Schema wurde allerdings im Rahmen der ATRIA-Studie nicht benutzt, und es lassen sich somit keine Vergleiche zum CHADS<sub>2</sub>-Score bezüglich effektiv beobachteter Events anstellen. Die aktuellsten Guidelines des American College of Chest Physicians (ACCP) [6] unterscheiden sich in Bezug auf die Risikofaktoren nur minimal: Eine moderat bis schwer eingeschränkte Auswurf-fraktion (ohne Angabe eines effektiven Cut-offs) stellt einen Risikofaktor dar. Hinsichtlich der Indikation von Aspirin® oder einer OAK besteht ebenfalls eine Nuance, indem die Experten der Meinung sind, dass beim Vorliegen eines einzigen Risikofaktors *eher* eine OAK etabliert werden sollte (Evidenzgrad 2A). Die frühere, siebte Version dieser Guidelines wurde wiederum in die ATRIA-Studie einbezogen. Die Niedrigrisikogruppe (12% der Patienten) wies mit 0,13% eine extrem tiefe Eventrate auf, die intermediäre Gruppe (8%) eine ebenfalls tiefe Rate von knapp 1%.

Die Risikoreduktion für thromboembolische Komplikationen von Vorhofflimmern durch antithrombotische Therapien ist auch sonst gut dokumentiert. In einer Metaanalyse aus dem Jahre 2007 zur antithromboti-

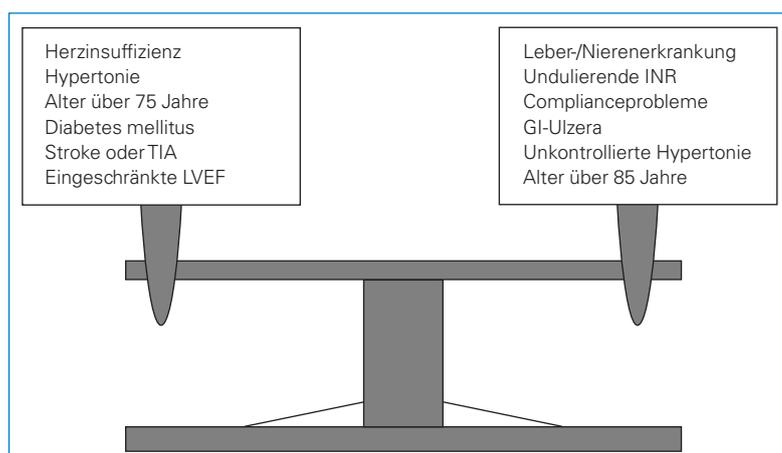
**Tabelle 2. Vergleich der Stroke-Rate (pro 100 Patientenjahre) in einem ambulanten Patientenkollektiv, welches in der Kaiser-Permanente-Kohortenstudie nach CHADS<sub>2</sub>-Score analysiert und behandelt wurde [7].**

Score	Patienten	OAK	Keine OAK	Rel. Risiko (95% CI)
0	2557	0,25 (0,11–0,55)	0,49 (0,30–0,78)	0,50 (0,20–1,28)
1	3662	0,72 (0,50–1,03)	1,52 (1,19–1,94)	0,47 (0,30–0,73)
2	2955	1,27 (0,94–1,72)	2,50 (1,98–3,15)	0,51 (0,35–0,75)
3	1555	2,20 (1,61–3,01)	5,27 (4,15–6,70)	0,42 (0,28–0,62)
4	556	2,35 (1,44–3,83)	6,02 (3,90–9,29)	0,39 (0,20–0,75)
5/6	241	4,60 (2,72–7,76)	6,88 (3,42–13,84)	0,67 (0,28–1,60)



**Abbildung 1**

Das jährliche Stroke-Risiko von Patienten mit Vorhofflimmern unter Berücksichtigung des individuellen CHADS<sub>2</sub>-Risiko-Scores (basierend auf Daten von [4]).



**Abbildung 2**  
Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (links) und für Blutungen unter OAK (rechts) müssen gegeneinander abgewogen werden.

schen Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern [2] wurde das relative Stroke-Risiko durch Warfarin um 64% gesenkt, durch Acetylsalicylsäuregabe immerhin noch um 22%. Bezüglich Risikostratifizierung sei auch noch bemerkt, dass die Guidelines mangels spezifischer Studien empfehlen, Vorhofflattern grundsätzlich gleich zu handhaben wie Vorhofflimmern, und paroxysmales Vorhofflimmern ebenso wie persistierendes/permanentes Vorhofflimmern. Hier sind die Bücher aber noch nicht geschlossen, und weitere Studien sind notwendig.

### Risikostratifizierung bezüglich Blutungskomplikationen

Der Nachteil der antithrombotischen Therapie ist das erhöhte Blutungsrisiko. In einem neueren Review über OAK-bedingte Blutungskomplikationen bei Patienten mit Vorhofflimmern [10] wurden folgende Risikofaktoren identifiziert: fortgeschrittenes Alter, unkontrollierte Hypertonie, positive Anamnese für ischämische Herzkrankheit oder Myokardinfarkt, bekannte zerebrovaskuläre Erkrankung, Anämie, positive Blutungsanamnese und gleichzeitige Verwendung von Plättchenhemmern. Keine signifikanten Risikofaktoren waren das Vorliegen eines Diabetes mellitus, eine kontrollierte arterielle Hypertonie und das Geschlecht. Die genannten Risikofaktoren für Blutungen unter OAK müssen quasi mit denjenigen für thromboembolische Ereignisse bei Vorhofflimmern ohne OAK gegeneinander abgewogen werden (Abb. 2 ). Leider überschneiden sich einige Risikofaktoren, das heisst, dass zum Beispiel ein Alter über 75 Jahre sowohl

ein erhöhtes Risiko für eine Blutung als auch für einen Stroke bei etabliertem Vorhofflimmern bedeutet. Insgesamt ist die Rate an schweren Blutungskomplikationen jedoch eher gering und wird tendenziell überbewertet. In einer Metaanalyse von fünf grösseren Primärpräventionsstudien, welche die Auswirkungen einer OAK bei Patienten mit Vorhofflimmern untersuchten [11], lag die jährliche Rate grösserer Blutungskomplikationen (intra-

kraniale Blutungen oder Blutungen, die eine Hospitalisation oder die Transfusion von zwei Blutkonzentraten bedingten) bei je 1% in der Kontrollgruppe und in der Acetylsalicylsäuregruppe sowie bei 1,3% in der OAK-Gruppe. Sehr alte Patienten waren bei diesen Untersuchungen jedoch untervertreten oder gar ausgeschlossen. Dieses Manko wurde in einer 2007 veröffentlichten prospektiven Untersuchung von 290 Patienten mit Vorhofflimmern im Alter von über 75 Jahren genauer unter die Lupe genommen. Die Rate an Blutungskomplikationen wurde ermittelt und in Beziehung zum CHADS<sub>2</sub>-Score gesetzt [12]. Dabei zeigte sich, dass Patienten über 75 Jahre mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 1 bis 3 ein tiefes Blutungsrisiko hatten (1,2–1,6/100 Patientenjahre). Zudem liess sich eine progressive Zunahme des Blutungsrisikos mit höherem CHADS<sub>2</sub>-Score nachweisen. Patienten über 85 Jahre mit einem Score zwischen 4 und 6 wiesen ein hohes Blutungsrisiko (10/100 Patientenjahre) auf. In dieser Patientengruppe sollte demzufolge eine OAK nur nach sehr individueller Abwägung von Risiko und Benefit erfolgen. Das Alter alleine ist noch keine Kontraindikation für eine OAK, die begleitenden Umstände (z.B. Sturzgefahr, Polypharmazie, Compliance usw.) müssen jedoch zwingend berücksichtigt werden. Zudem ist das Spektrum des «alten Patienten» breit. Es wurde versucht, diesbezüglich eine gewisse Kategorisierung zu schaffen: Der «junge alte Patient» ist zwischen 65 und 74 Jahre alt, der «alte alte Patient» zwischen 75 und 84 Jahren und der «älteste alte Patient» ist 85 Jahre alt oder älter. In einer neueren Untersuchung über Tod und bleibende Beeinträchtigung durch Warfarin-assoziierte Blutungen [13] wurden 15 300 Personenjahre von Warfarin-Exposition analysiert. Dabei kam es zu 72 intrakraniellen (jährliche Rate 0,47%) und zu 98 extrakraniellen (jährliche Rate 0,64%) schweren Blutungsereignissen. Bei Spitalentlassung waren 76% der Patienten mit intrakranieller Blutung schwer beeinträchtigt oder bereits verstorben gegenüber nur 3% schwerer Beeinträchtigung oder Tod bei der Gruppe der extrakraniellen Blutungen. Die Autoren schliessen daraus, dass bei der Abwägung der Vorteile einer OAK gegen das Blutungsrisiko vor allem das Risiko einer intrakraniellen Blutung berücksichtigt werden soll. Im Kontext muss natürlich gerade bei alten Patienten mit Polypharmazie beachtet werden, dass Blutungskomplikationen auch durch andere Medikamente mitbegünstigt werden können. In einer Arbeit von Gasse et. al. [14] wurde eine Kohorte von 4152 Patienten mit Vorhofflimmern unter OAK bezüglich Blutungskomplikationen und Ko-Medikation untersucht. Dabei zeigte sich, dass der gleichzeitige Gebrauch von potentiell mit Warfarin-interagierenden Medikamenten das Risiko für eine ernsthafte Blutung um den Faktor 3 bis 4,5 ansteigen liess.

### Welche Patienten müssen nicht antikoaguliert werden?

Patienten mit Vorhofflimmern und einem geringen Stroke-Risiko (CHADS<sub>2</sub>-Score = 0) müssen nicht oral antikoaguliert werden. Dies gilt nicht, wenn bei solchen Patienten eine medikamentöse oder eine elektrische Konversion geplant ist. Dafür müssen auch diese Patien-

Beim Vorliegen eines einzigen Risikofaktors sollte gemäss ACCP-Guidelines eher eine OAK etabliert werden

ein erhöhtes Risiko für eine Blutung als auch für einen Stroke bei etabliertem Vorhofflimmern bedeutet. Insgesamt ist die Rate an schweren Blutungskomplikationen jedoch eher gering und wird tendenziell überbewertet. In einer Metaanalyse von fünf grösseren Primärpräventionsstudien, welche die Auswirkungen einer OAK bei Patienten mit Vorhofflimmern untersuchten [11], lag die jährliche Rate grösserer Blutungskomplikationen (intra-

ten gemäss Guidelines entsprechend vor- und nachbehandelt werden. Bei Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 1 ist gemäss Guidelines sowohl die Gabe von ASS als auch eine OAK zulässig, die Entscheidung muss also bei jedem Patienten individuell erfolgen. Zum Abwägen der jeweiligen Risiken verweisen wir nochmals auf Abbildung 2.

### Einige unserer Überlegungen anhand von Patientenbeispielen

Ein 93-jähriger, bis anhin gesunder Patient wird vom Hausarzt auf die Notfallstation zugewiesen. Er klagt über ein in den vergangenen Tagen intermittierend aufgetretenes «Leeregefühl im Kopf» und über eine für ihn neue, ebenfalls intermittierende Gangunsicherheit. Beim Versuch, seinen Puls zu zählen, scheiterte er mitunter an der schnellen und unregelmässigen Schlagfolge. Bisher war er wegen einer arteriellen Hypertonie mit einem Kalziumantagonisten behandelt worden. Vor vielen Jahren wurde er aufgrund einer passageren linksseitigen Hyposensibilität ambulant behandelt. Nach längerer NSAR-Einnahme gegen Hüftschmerzen musste er vor sechs Wochen wegen einer GI-Blutung hospitalisiert und notfallmässig gastroskopiert werden.

Das EKG auf der Notfallstation zeigt ein tachykardes Vorhofflimmern, und es kommt die Frage nach einer OAK auf.

Aufgrund des Alters und der Anamnese mit arterieller Hypertonie und St. n. TIA hat der Patient ein CHADS<sub>2</sub>-Score von 4 Punkten und damit ein hohes Stroke-Risiko um 8,5%/Jahr. Andererseits besteht, wie weiter oben dargelegt, bei Patienten über 85 Jahren mit 4 oder mehr CHADS<sub>2</sub>-Punkten ein hohes Blutungsrisiko. Kommt hinzu, dass vor sechs Wochen eine GI-Blutung manifest war und zu notfallmässiger Intervention zwang. Diesen Patienten würden wir unter Abwägung aller Gesichtspunkte eher nicht oral antikoagulieren, eine eindeutige Empfehlung aufgrund evidenz-basierter Literatur oder von Richtlinien kann aber nicht gemacht werden.

Ein anderer Patient ist 78 Jahre alt und kommt nach einjähriger Unterbrechung wieder zu seinem Hausarzt. Das

Routine-EKG zeigt ein grenzwertig tachykardes Vorhofflimmern, welches ein Jahr zuvor noch nicht bestanden hatte. Beschwerden werden nicht geäussert. Aus der Anamnese sind eine fluktuierend verlaufende Depression und eine arterielle Hypertonie bekannt. Wegen letzterer

nimmt der Patient einen Betablocker ein. Er ist alleinstehend, etwas ungepflegt und wohnt in einer ländlichen Gemeinde weit ausserhalb des Dorfkentrums. Während der Konsultation will er bereits zum dritten Mal vom betreuenden Arzt wissen, ob mit ihm alles in Ordnung sei. Der Mini-Mental-Test (MMS) ergibt 24/30 Punkte.

Bei diesem Patienten ist aufgrund des CHADS<sub>2</sub>-Score von 2 Punkten (Alter = 1 Punkt, Hypertonieanamnese = 1 Punkt) die Indikation zur OAK gegeben. Das Stroke-

Risiko beträgt etwa 4%/Jahr. Andererseits dürfte aufgrund der fluktuierenden Depression, der wahrscheinlich beginnenden Demenz und des alleinstehenden, weit vom Dorfkern wohnenden Patienten die Einstellung der OAK schwierig werden. Wenn sich dieser Patient nicht zu engmaschigen Kontrollen beim Hausarzt entschliessen kann oder sich keine geordnete Medikamenteneinnahme durch Nachbarn- oder Spitexhilfe organisieren lässt, würden wir in einem solchen Fall eher nicht oral antikoagulieren. Im Zweifelsfall kann ein OAK-Versuch während 3–6 Monaten klären, ob die Umgebungsbedingungen für eine gute Einstellbarkeit gewährleistet sind oder nicht, wobei für eine genügende Einstellung 75% der gemessenen INR-Werte im therapeutischen Bereich gefordert werden.

Eine weitere Patientin ist 87 Jahre alt und kommt ebenfalls wegen unregelmässigem Puls in die Sprechstunde. Das EKG zeigt wie vermutet ein knapp tachykardes Vorhofflimmern. Die rüstige alte Dame hat eine arterielle Hypertonie. Zudem musste sie sich vor zwei Jahren einer Knie-TEP-Operation

unterziehen. Ansonsten ist die Anamnese bland.

Die beschriebene Patientin gehört zu den sogenannten «ältesten Alten». Aufgrund von Hypertonie-Anamnese und Alter erhält sie 2 CHADS<sub>2</sub>-Punkte und hat ein jährliches Stroke-Risiko von mindestens 4%. Gegen eine OAK spricht wenig, so dass wir eine solche in diesem Fall initiieren würden.

Ein letzter Patient ist eben 70 Jahre alt geworden, hat seit längerer Zeit eine arterielle Hypertonie und eine Hypercholesterinämie, die mit einem AT-II-Blocker und einem Statin gut eingestellt sind. Zudem nimmt der vorsichtige Patient mit positiver Familienanamnese bezüglich zerebrovaskulärer Ereignisse seit zwei Jahren Aspirin® ein. Bisher hat er zwei kurze Episoden von paroxysmalem Vorhofflimmern über wenige Stunden erlebt, wobei eine davon beim HA dokumentiert werden konnte.

Dieser Patient hat aufgrund der Hypertonie-Anamnese einen CHADS<sub>2</sub>-Score von 1. Paroxysmales Vorhofflimmern ist gemäss Guidelines gleich zu behandeln wie persistierendes/permanentes Vorhofflimmern. Der sogenannte «AF-Burden», also die kumulierte Zeit mit Vorhofflimmern im Verhältnis zum beobachteten Zeitraum ist allerdings in diesem Fall sehr tief. Hier würden wir die prophylaktische Therapie bei Aspirin® belassen, so wie sie beim Patienten bereits etabliert ist.

### Ausblick

Die antithrombotische Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ist trotz der guten Resultate bezüglich Stroke-Risikoreduktion bei Vorhofflimmer-Patienten wegen ihrer engen therapeutischen Breite alles andere als eine ideale Therapie. Neben dem weiter oben besprochenen Blutungsrisiko sind die häufig schwierige Einstellbarkeit der Ziel-INR und damit der hohe Labor-Kontrollbedarf, die Interaktion mit vielen anderen gängigen Therapeutika und die Abhängigkeit von Ernährungsgewohnheiten

Patienten mit Vorhofflimmern und geringem Stroke-Risiko brauchen keine OAK

Das Blutungsrisiko unter OAK steigt progressiv mit höherem CHADS<sub>2</sub>-Score

bzw. Ernährungsumstellungen als potentiell die Therapie erschwerende Faktoren zu nennen. Nur schon daraus ist abzuleiten, dass bessere Substanzen wünschenswert sind. Die diesbezügliche Suche ist seit längerer Zeit im Gange. Im Fokus des Interesses stehen Warfarin-Analoga mit besserem Sicherheitsprofil sowie mehrere selektive Antikoagulantien: direkte Thrombin-Inhibitoren, indirekte Faktor-Xa-Inhibitoren, direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, Faktor-IXa-Inhibitoren und Faktor-VIIa/TF-Inhibitoren (Tab. 3 [15]).

Einige Substanzen sind trotz vielversprechender Anfangserfolge bereits gescheitert, so der direkte Thrombininhibitor Ximelagatran wegen Lebertoxizität (SPORT-

IF-III- und -V-Trial) oder der Faktor-Xa-Inhibitor Idraparinux wegen exzessiver Blutungskomplikationen (AMADEUS-Trial). Nach wie vor in klinischer Erprobung befinden sich zum Beispiel ATI-5923, ein Warfarin-Strukturanalogon, das nicht über Cytochrom-P-450 metabolisiert wird und darum ein besseres Sicherheitsprofil als Warfarin aufweisen soll. Bei den direkten Thrombininhibitoren befindet sich Dabigatran Etxilate in einer Phase-III-Studie. Weitere Phase-III-Studien für die Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban laufen. Aufgrund des Konzepts vom prothrombotischen endokardialen Remodelling [15], das besagt, dass endokardiale und myokardiale Veränderungen der Vorhofwand während Vorhofflimmern zur Thrombusbildung beitragen, werden sich in Zukunft neue Angriffspunkte für Pharmaka anbieten. Speziell interessant dabei sind der Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor und der Willebrand-Faktor, da beide bei der initialen Plättchenaktivierung im Bereich der Vorhofwand involviert sind.

**Tabelle 3. Mögliche alternative Antikoagulantien für die Zukunft.**

Angriffspunkt	Beispiele
Warfarin-Analoga	ATI-5923
Direkte Thrombin-Inhibitoren	Dabigatran Etxilate
Indirekte Faktor-Xa-Inhibitoren	Fondaparinux, biotinylated Idraparinux
Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren	Rivaroxaban, Apixaban, DX-9065, Otamixaban
Faktor-IXa-Inhibitoren	TTP889
Faktor-VIIa/TF-Inhibitoren	Tifacogin

#### Empfohlene Literatur

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collabo-

#### Korrespondenz:

Prof. Stefan Osswald  
Leiter Rhythmologie  
Kardiologische Klinik  
Universitätsspital Basel  
CH-4031 Basel  
[sosswald@uhbs.ch](mailto:sosswald@uhbs.ch)

- ration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114(7): e257-354.
- Singer DE AG, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GJH, et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:546S-92.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

## **Vorhofflimmern: Welche Patienten müssen oral antikoaguliert werden, welche nicht? /**

## **Fibrillation auriculaire: quels patients doivent être anticoagulés par voie orale, lesquels non?**

### **Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)**

- 1 Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, Rodriguez LA. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(4):358–63.
- 2 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857–67.
- 3 Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285(18):2370–5.
- 4 Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285(22):2864–70.
- 5 Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114(7):e257–354.
- 6 Singer DE AG, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GJH, et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:546S–592.
- 7 Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA.* 2003;290(20):2685–92.
- 8 Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):492–501.
- 9 Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):810–5.
- 10 Hughes M, Lip GY. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM.* 2007;100(10):599–607.
- 11 Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154(13):1449–57.
- 12 Poli D, Antonucci E, Marcucci R, Fatini C, Alterini B, Mannini L, et al. Risk of bleeding in very old atrial fibrillation patients on warfarin: relationship with ageing and CHADS2 score. *Thromb Res.* 2007;121(3):347–52.
- 13 Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med.* 2007;120(8):700–5.
- 14 Gasse C, Hollowell J, Meier CR, Haefeli WE. Drug interactions and risk of acute bleeding leading to hospitalisation or death in patients with chronic atrial fibrillation treated with warfarin. *Thromb Haemost.* 2005;94(3):537–43.
- 15 Hammwöhner M, Goette A. Will warfarin soon be passe? New approaches to stroke prevention in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;52(1):18–27.