

A. Schuchert
D. Gulba
D.H. Horstkotte
T. Meinertz
U. Tebbe

Kommentar zu den ACC/AHA/ESC-Leitlinien 2001 zur Prävention arterieller Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern

Fassung vom 10. 04. 2003

Prof. Dr. med. Andreas Schuchert (✉)
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg, Germany
Tel.: 040/428 03-53 04
Fax: 040/428 03-57 66
E-Mail: schuchert@uke.uni-hamburg.de

Prof. Dr. med. Dietrich Gulba
Medizinische Klinik I
Krankenhaus Düren
Roonstraße 30
52351 Düren, Germany
Tel.: 024 21/30 13 11
Fax: 024 21/378 27

Prof. Dr. med. Dieter H. Horstkotte
Kardiologische Klinik
Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen
Georgstr. 11
32545 Bad Oeynhausen, Germany
Tel.: 057 31/97-12 58
Fax: 057 31/97-2194
E-Mail: ajohlstaedt@hdz-nrw.de

Prof. Dr. med. Thomas Meinertz
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg, Germany
Tel.: 040/428 03-39 72
Fax: 040/428 03-57 66
E-Mail: meinertz@uke.uni-hamburg.de

Prof. Dr. med. Ulrich Tebbe
Medizinische Klinik II
Klinikum Lippe-Detmold
Röntgenstr. 18
32756 Detmold, Germany
Tel.: 052 31/72-11 81
Fax: 052 31/72-12 14
E-Mail: ulrich.tebbe@klinikum-lippe.de

Einleitung

Vorhofflimmern ist ein wesentlicher und unabhängiger Risikofaktor arterieller Thromboembolien (65, 66). Klinisch manifeste Ereignisse betreffen bei ca. 90% der Patienten das Gehirn, wobei zu berücksichtigen ist, dass 70–80% der Embolien klinisch nicht erfasst werden (16). Das mittlere Risiko eines ischämischen Schlaganfalls betrug in kontrollierten Studien zur Primärprävention ca. 5% pro Jahr (1, 3, 12, 17, 19, 36, 47, 50). Das individuelle Risiko schwankt dabei erheblich zwischen weniger als 2% und mehr als 15% pro Patientenjahr, wobei Lebensalter und Begleiterkrankungen wesentliche Determinanten für das Auftreten arterieller Thromboembolien sind. Das Ziel der Primär- und Sekundärprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern ist, das Auftreten solcher Ereignisse und die dadurch bedingte Morbidität und Mortalität zu verringern.

Die amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften für Kardiologie haben im Jahre 2001 gemeinsam Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern erstellt (20). Aus Gründen der Kompatibilität und des wissenschaftlichen Austausches werden die Zusammenfassungen der Leitlinien im Hinblick auf die antithrombotische Therapie übersetzt übernommen (übersetzte Passagen *kursiv*). Die Empfehlungen werden darüber hinaus kommentiert, es werden Unterschiede zu deutschen Verhältnissen aufgezeigt und – im Falle abweichender Meinungen – entsprechende Ergänzungen oder Änderungen vorgenommen. Ziel dieses Kommentars ist es, Indikation und Durchführung einer Therapie mit

oralen Vitamin-K-Antagonisten, Heparinen und Thrombozytenaggregationshemmstoffen bei Patienten mit Vorhofflimmern für den deutschen Sprachraum darzustellen.

Klasseneinteilung zur Indikationsstellung einer Maßnahme

Klasse I: Hinreichende Befunde und/oder allgemeine Übereinstimmung belegen, dass die Prozedur oder Behandlung nützlich und effektiv ist.

Klasse II: Es gibt widersprüchliche Befunde und/oder divergente Meinungen über die Nützlichkeit/Effektivität einer Prozedur oder Behandlung.

Klasse IIa: Befunde oder Meinungen sprechen für die Durchführung der Prozedur oder Behandlung.

Klasse IIb: Nützlichkeit/Effektivität sind weniger gut durch Befunde oder Meinungen abgesichert.

Klasse III: Nach Befunden und/oder allgemeiner Übereinstimmung ist die Prozedur oder Behandlung nicht nützlich/effektiv und in einigen Fällen sogar schädigend.

Unterteilung der Evidenz-Level

Der Evidenz-Level ist A gegeben, wenn die Daten mehrerer randomisierter klinischer Studien vorliegen. Der Evidenz-Level B wird bei wenigen randomisierten Studien, nichtrandomisierten Studien oder Beobachtungsregistern erreicht. Der niedrigste Level C liegt vor, wenn lediglich Expertenkonsens besteht.

Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern nach ACC/AHA/ESC Leitlinie 2001

Klasse I

1. Alle Patienten mit Vorhofflimmern, ausgenommen solche mit idiopathischem Vorhofflimmern („lone AF“), erhalten zur Prävention von Thromboembolien eine antithrombotische Medikation (orale Antikoagulation oder Aspirin) (Evidenz-Level A).
2. Die Wahl der antithrombotischen Substanz ist für jeden Patienten individuell zu treffen. Es ist einerseits das absolute Risikos eines Schlaganfalls und einer Blutung und andererseits das relative Risikos des einzelnen Patienten gegeneinander abzuwägen (Evidenz-Level A).
3. Bei oraler Langzeitantikoagulation von Patienten mit hohem Risiko für einen Schlaganfall ist unter

Dosisanpassung der INR-Zielbereich von 2 bis 3 anzustreben (Evidenz-Level A).

- a. Die Indikation zur Antikoagulation ist in regelmäßigen Intervallen erneut zu prüfen (Evidenz-Level A)
 - b. Der INR-Wert ist in der Einstellungsphase mindestens einmal in der Woche und bei stabilen Werten mindestens einmal im Monat zu bestimmen (Evidenz-Level A).
4. Aspirin in einer Dosierung von 325 mg täglich ist eine Alternative für Patienten mit niedrigem Risiko oder für solche mit Kontraindikationen für orale Antikoagulation (Evidenz-Level A)
 5. Eine orale Antikoagulation erhalten Patienten mit Vorhofflimmern und rheumatischer Mitralklappenkrankung bzw. Kunstklappe (Evidenz-Level B)
 - a. Der INR-Wert ist in Abhängigkeit vom Typ der implantierten Kunstklappe zu wählen, sollte jedoch den Zielbereich von 2 bis 3 nicht unterschreiten (Evidenz-Level B).

Klasse IIa

1. Der Zielbereich des unteren INR-Wertes in der Primärprävention eines ischämischen Schlaganfalls oder systemischer Embolien beträgt bei Patienten über 75 Jahren 2 (Spannweite 1,6 bis 2,5), und zwar wenn das Blutungsrisiko erhöht ist, aber keine klaren Kontraindikationen gegen orale Antikoagulation bestehen (Evidenz-Level C).
2. Die Behandlung der Patienten mit Vorhofflattern entspricht im Allgemeinen den Empfehlungen der Patienten mit Vorhofflimmern (Evidenz-Level B).
3. Die Form des Vorhofflimmern (z.B. paroxysmales, persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern) hat keinen Einfluss auf die Wahl der antithrombotischen Therapie (Evidenz-Level B).

Klasse IIb

1. Für chirurgische oder diagnostische Maßnahmen mit Blutungsrisiko kann bei Patienten mit Vorhofflimmern, aber ohne mechanischen Klappenersatz, die Antikoagulation bis zu einer Woche ohne Heparinsubstitution ausgesetzt werden (Evidenz-Level C).
2. Unfraktionierte oder niedermolekulare Heparine sind intravenös oder subkutan bei Patienten mit hohem Risiko zu geben oder wenn mehrere konsekutive Prozeduren die Antikoagulation um mehr als 1 Woche unterbrechen (Evidenz-Level C).
3. Die Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankung plus Indikation zur Antikoagulation (INR 2 bis 3) richtet sich nach denselben Kriterien wie für Patienten ohne koronare Herzerkrankung (Evidenz-Level C):

- a. ASS niedrig-dosiert (weniger als 100 mg/Tag) oder Clopidogrel kann zusätzlich zur Antikoagulation gegeben werden, aber dieses Vorgehen ist noch nicht ausreichend geprüft und kann mit einem höheren Blutungsrisiko verbunden sein (Evidenz-Level C)
4. Die Behandlung mit Aspirin ist optional in der Primärprävention des Schlaganfalls bei Patienten, die jünger als 60 Jahre sind und keine Herzerkrankung oder Risikofaktoren für Thromboembolien haben (Evidenz-Level C).

Klasse III

Die langfristige Antikoagulation zur Prophylaxe eines Schlaganfalls bei Patienten, die jünger als 60 Jahre sind und keine Herzerkrankung (lone AF) und keine Risikofaktoren für Thromboembolien aufweisen (Evidenz-Level C).

■ Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie in der Prävention eines ischämischen Schlaganfalls und systemischer Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern und Kardioversion

Klasse I

1. Die Indikation zur Antikoagulationstherapie ist unabhängig von der Vorgehensweise (elektrisch oder pharmakologisch) zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus (Evidenz-Level B).
2. Patienten mit Vorhofflimmern über 48 Stunden oder unbekannter Dauer sind für 3 bis 4 Wochen vor und nach der Kardioversion zu antikoagulieren (Evidenz-Level B).
3. Die unverzügliche Kardioversion bei Patienten mit akutem Beginn von Vorhofflimmern durchzuführen und ohne eine ausreichende Antikoagulation abzuwarten, wenn Beschwerden oder Zeichen hämodynamischer Instabilität wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schock oder Lungenödem vorliegen (Evidenz-Level C):
 - a. Wenn nicht kontraindiziert, erhalten die Patienten gleichzeitig Heparin in therapeutischer Dosis – initial als intravenöse Bolusgabe gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion. Ziel ist dabei die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) auf das 1,5- bis 2fache des Kontrollwertes zu verlängern (Evidenz-Level C).
 - b. Danach ist für die Dauer von 3 bis 4 Wochen eine orale Antikoagulation (INR 2 bis 3) entsprechend den Empfehlungen für Patienten mit elektiver Kardioversion durchzuführen.

- c. Befunde neuerer Studien sprechen bei dieser Indikation für die Verwendung niedermolekularer Heparine (Evidenz-Level C).
4. Die transösophageale Echokardiographie (TEE) zur Identifikation von Thromben im linken Vorhof oder Vorhofohr ist bei Patienten zur Kardioversion wegen Vorhofflimmern eine Alternative zur routinemäßigen Antikoagulation vor Kardioversion (Evidenz-Level B):
- a. Die Antikoagulation von Patienten ohne Thrombus besteht in intravenösem unfraktioniertem Heparin – initial als intravenöse Bolusgabe gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion. Dabei ist die aPTT auf das 1,5- bis 2fache des Normwertes zu verlängern (Evidenz-Level B).
 - b. Danach ist für die Dauer von 3 bis 4 Wochen eine orale Antikoagulation (INR 2 bis 3) entsprechend den Empfehlungen für Patienten mit elektiver Kardioversion durchzuführen (Evidenz-Level B).
 - c. Einige Befunde sprechen bei dieser Indikation dafür, stattdessen subkutan niedermolekulare Heparine zu geben (Evidenz-Level C).
 - d. Patienten mit Thrombusnachweis im TEE erhalten für 3 bis 4 Wochen vor und nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus eine orale Antikoagulation mit INR-Werten von 2 bis 3 (Evidenz-Level B).

Klasse II b

1. Die Kardioversion ohne TEE-Untersuchung in den ersten 48 Stunden nach Beginn von Vorhofflimmern (Evidenz-Level C).
2. Die Antikoagulation von Patienten mit Vorhofflattern und Kardioversion entspricht der von Patienten mit Vorhofflimmern (Evidenz-Level C).

Risikostratifikation

Fast alle Studien zur Primär- und Sekundärprävention arterieller Thromboembolien konnten die Überlegenheit oraler Vitamin-K-Antagonisten bzw. von ASS gegenüber Placebo zeigen (2, 4, 9, 11, 15, 46, 55, 56, 58, 59). Der entscheidende Nachteil der Langzeittherapie mit oralen Antikoagulanzen ist das mit dieser Therapie verbundene Blutungsrisiko (14, 18, 22, 37, 60). Die Risiko-Nutzen-Abwägung erfordert deshalb für jeden Patienten individuell, den Schwellenwert des thromboembolischen Risikos festzulegen (31, 39, 40). Die Therapie ist indiziert, wenn die Summe von Blutungs- und Thromboembolierisiko unter Therapie geringer als das thromboembolische Risiko ohne Therapie ist.

Tab. 1 Klassifikation der Patienten mit Vorhofflimmern entsprechend ihrem Risiko für arterielle Thromboembolien

	Hohes Risiko	Mittleres Risiko	Niedriges Risiko
Atrial Fibrillation Investigators	Alter ≥ 65 Jahre, bekannter Hypertonus, koronare Herzerkrankung, Diabetes		Alter < 65 Jahre Keine Hochrisiko-Merkmale
American College of Chest Physicians	Alter > 75 Jahre, bekannter Hypertonus, LV-Dysfunktion > 1 Faktor mittleren Risikos	Alter 65–75 Jahre, Diabetes, koronare Herzerkrankung, Thyreotoxikose	Alter < 65 Jahre, keine Risikofaktoren
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation	Frauen > 75 Jahre, systolischer Blutdruck > 160 mmHg, LV-Dysfunktion	Bekannter Hypertonus, keine Hochrisiko-Merkmale	Keine Hochrisiko-Merkmale, kein bekannter Hypertonus

Die Patienten lassen sich entsprechend ihres jährlichen Risikos für einen ischämischen Schlaganfall in eine Gruppe mit niedrigem ($< 2\%$ Schlaganfälle/Patientenjahr), mit mittlerem (2 bis 6% pro Patientenjahr) und mit hohem Risiko ($> 6\%$ Schlaganfälle/Patientenjahr) einteilen (siehe Tab. 1) (42). Die Zuordnung zu einer Risikogruppe erfolgt aufgrund der individuellen Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls.

Allgemeine Risikofaktoren

Allgemeine klinische Risikofaktoren sind Lebensalter, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperthyreose sowie frühere TIA's oder apoplektische Insulte. Hinsichtlich des Lebensalters sind die Patienten in jünger bzw. älter als 60 Jahre sowie älter als 75 Jahre einzuteilen.

Unklar ist, ob Patienten mit gut eingestelltem arteriellen Hypertonus im Langzeitverlauf genauso zu bewerten sind wie solche ohne Hypertonus bzw. wie Patienten mit suboptimal eingestellten Blutdruckwerten; Bei letzteren kann das Blutungsrisiko erhöht sein. Eine andere Einschränkung ergibt sich daraus, dass die meisten Studien auf Beobachtungszeiten von nur ca. 1 bis 2 Jahren beruhen. In der EAFT-Studie zur Sekundärprävention nach Schlaganfall betrug die Häufigkeit eines erneuten Schlaganfalls ohne Therapie 17% (12). Frühere Studien haben thromboembolische Ereignisse gehäuft bei Patienten mit unbehandelter Hyperthyreose bzw. Thyreotoxikose beschrieben (6, 32, 45, 48, 51, 67). In der neueren Literatur finden sich zu diesem Aspekt keine Angaben mehr.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Kardiovaskuläre Risikofaktoren für Thromboembolien im engeren Sinn sind klinisch manifeste Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Mitralklappenstenose und Kunstklappenersatz.

Zur Bewertung der Herzinsuffizienz ist echokardiographisch zu prüfen, ob eine Einschränkung der systolischen linksventrikulären Funktion vorliegt, da für die ausschließlich diastolische Herzinsuffizienz z. Z. keine Risikostratifizierung möglich ist. Bei Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung wurde in bisherigen Untersuchungen nicht zwischen den verschiedenen klinischen Manifestationen, z. B. zwischen einer interventionell effektiv behandelten Koronarstenose und einer unbehandelten diffusen Arteriosklerose unterschieden.

Manifestation

Vorhofflimmern lässt sich in eine paroxysmale, persistierende und permanente Form einteilen (21). Die Einteilung in diese drei Manifestationen ist für die Therapie des Vorhofflimmerns hilfreich, hat aber keinen eindeutigen Einfluss auf die Indikation zur Antikoagulation (28). Das Risiko für Thromboembolien wird für Patienten mit chronischem Vorhofflattern höher eingeschätzt als bei Patienten mit Sinusrhythmus, aber niedriger als für Patienten mit Vorhofflimmern (8, 38, 42, 49). Obgleich keine definitiven Befunde vorliegen, sollten Patienten mit Vorhofflattern wie Patienten mit Vorhofflimmern behandelt werden.

Ein weiteres Verfahren zur Risikoeinschätzung ist die Echokardiographie (5). In der BATAK-Studie waren Verkalkungen des Mitralklappenrings ein Prädiktor für thromboembolische Ereignisse (9), in der SPAF-Studie der Durchmesser des linken Vorhofs

und eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (Verkürzungsfraktion <25%) (57). Weitere Risikofaktoren, die sich häufig nur mit der transösophagealen Echokardiographie erkennen lassen, sind ein Thrombus im linken Vorhof und der Nachweis von Spontanechos im linken Vorhof („smoke-like echos“) sowie die verminderte Entleerungsgeschwindigkeit des linken Vorhofs (54, 61). Ein Verlust der aktiven Vorhofkontraktion ist auch bei elektrisch erhaltenem Sinusrhythmus hinsichtlich des Thromboembolierisikos wie Vorhofflimmern zu werten.

Zusammenfassend sind zur Zuordnung des Patienten in niedriges, mittleres und hohes Risiko die Anamnese, die klinischen Befunde und bei klinischen Hinweisen auf eine kardiale Erkrankung die transthorakale Echokardiographie unabdingbar. Die transösophageale Echokardiographie ist indiziert, wenn die erhobenen Befunde keine klare Risikoeinordnung erlauben.

Indikationen für orale Antikoagulation

Das Vorgehen wird für Patienten mit niedrigem und hohem Risiko weitgehend einheitlich beurteilt (Tabelle 2). Ein niedriges Risiko haben Patienten unter 60 Jahre und ohne kardiale Erkrankungen. In Abhängigkeit vom Management der Antikoagulationstherapie kann das Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation bei diesen Patienten ähnlich hoch oder sogar höher als das Risiko thromboembolischer Komplikationen sein. Die therapeutische Konsequenz ist entweder keine Therapie oder 300–325 mg ASS täglich. Aus pharmakologischer Sicht scheint die Gabe von 100 mg ASS ausreichend zu sein, obgleich keine prospektiven Untersuchungen zur Effektivität von Aspirin in dieser Dosierung und bei dieser Fragestellung vorliegen. ASS sollte auch Patienten verordnet werden, die älter als 60 Jahre sind und keine weiteren Risikofaktoren haben.

Eindeutige Empfehlungen für eine Antikoagulationsbehandlung lassen sich auch für Patienten mit hohem Risiko und ohne Kontraindikation für eine orale Antikoagulation geben. Dies sind Patienten, die älter als 75 Jahre sind, Patienten mit Herzinsuffizienz bzw. eingeschränkter linksventrikulärer Funktion sowie mit arteriellem Hypertonus. Eine vorangegangene transitorische ischämische Attacke oder ein Schlaganfall, der Thrombusnachweis im linken Vorhof sowie eine Kunstklappe stellen ebenfalls eine zwingende Indikationen für eine Antikoagulation dar (52).

Strittig ist die Therapieentscheidung bei Patienten mit mittlerem Risiko für thromboembolische Ereignisse. Diese Patienten erhalten entweder eine Anti-

Tab. 2 Risiko-angepasstes Vorgehen für die antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern

Patientenmerkmale	Antithrombotische Therapie	Grad der Empfehlung
Alter < 60 Jahre, keine Herzerkrankung („lone AF“)	Aspirin (325 mg/Tag) oder keine Therapie	I
Alter < 60 Jahre, Herzerkrankung, keine Risikofaktoren	Aspirin (325 mg/Tag)	I
Alter ≥ 60 Jahre, keine Risikofaktoren	Aspirin (325 mg/Tag)	I
Alter ≥ 60 Jahre mit Diabetes oder koronarer Herzkrankheit	Orale Antikoagulation (INR 2,0–3,0) optional zusätzlich Aspirin 81–162 mg/Tag	I IIb
Alter ≥ 75 Jahre, besonders Frauen	Orale Antikoagulation (INR 2,0)	I
Herzinsuffizienz LV-Auswurfraction ≤ 0,35, Schilddrüsenüberfunktion, Hypertonus	Orale Antikoagulation (INR 2,0–3,0)	I
Rheumatische Herzerkrankung (Mitralstenose), Kunstklappenersatz, frühere Thromboembolien, persistierender Thrombus im TEE	Orale Antikoagulation (INR 2,5–3,5 oder höher kann angemessen sein)	I

koagulation mit einem INR-Zielwert von 2,5 oder ASS 300 bis 325 mg täglich. Zwei Metaanalysen kommen bei dieser Indikationsstellung zu unterschiedlichen Bewertungen (25, 62). Die aktuellen Leitlinien favorisieren auch bei diesen Patienten die orale Antikoagulation. Das Gleiche gilt für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, d.h. wenn die Patienten zur Prävention arterieller Thromboembolien bei Vorhofflimmern eine Indikation für orale Antikoagulation und gleichzeitig wegen ihrer koronaren Herzkrankheit eine Indikation für antithrombozytäre Substanzen haben. Diese Patienten sollten nur eine orale Antikoagulation erhalten (20).

Ausmaß der Antikoagulation

Eine Antikoagulationstherapie z.B. mit Phenprocoumon verhindert nur bei INR-Werten >1,8 das Auftreten arterieller Thromboembolien (44). Ein Risiko für das Auftreten schwerer Blutungen findet sich andererseits vor allem bei Patienten mit instabiler Antikoagulation und INR-Werten >3,5 (18, 22, 37). Bei der Nutzen-Risiko-Abwägung liegt der optimale

INR-Wert für die Mehrzahl der Patienten bei 2,5 (33). Im Unterschied zu der Leitlinie sollte der stabile Zielwert von 2,5 und kein Zielbereich von 2,0 bis 3,0 angestrebt werden, da die Stabilität und nicht die Intensität die Komplikationshäufigkeit bestimmen (13). Ausnahmen sind Patienten älter als 75 Jahre ohne erhöhtes Blutungsrisiko; sie sollten auf einen Zielwert von 2,0 eingestellt werden. Patienten mit Kunstklappen sind bei Klappen in Mitralposition auf einen Zielwert von 3,0 und in Aortenposition auf einen Zielwert von 2,5 einzustellen.

Die Abschätzung der Häufigkeit von Blutungskomplikationen im klinischen Alltag ist problematisch, da die Studienergebnisse auf diese Situation nicht ohne Weiteres übertragbar sind. Die Kontrolle der Antikoagulation war in den Studien ausgezeichnet. Ein Nachteil der meisten publizierten Studien ist, dass die Art des Patienteneinschlusses nicht dokumentiert ist. Eine derartige Patientenselektion führt normalerweise zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Inzidenz von Nebenwirkungen.

Bei der Umsetzung in die tägliche Praxis sind deshalb besonders die Kontraindikationen für die langfristige Antikoagulation zu beachten. Relative Kontraindikationen sind ein schlecht eingestellter arterieller Hypertonus mit Blutdruckwerten $>180/95$ mmHg, alkoholische Leberveränderungen mit Erhöhung des spontanen INR-Wertes $>1,5$, rezidivierende Synkopen unklarer Genese, Demenz, unzureichendes Antikoagulationsmanagement und rezidivierende überschießende Antikoagulation mit INR-Werten $>4,0$.

Bei Vorliegen eines schlecht eingestellten arteriellen Hypertonus ist zunächst die antihypertensive Therapie zu optimieren und die Antikoagulation regelmäßig in kürzeren Intervallen zu kontrollieren. Ist trotz der Demenz oder Verwirrtheit eine Antikoagulation zwingend erforderlich, ist eine regelmäßige und korrekte Tabletteneinnahme sicherzustellen. Bei rezidivierend überschießender Antikoagulation mit INR-Werten $>4,0$ ist für diese Patienten eine regelmäßige und korrekte Tabletteneinnahme durch eine Betreuungsperson sicherzustellen.

Therapie mit Phenprocoumon

Die Einleitung der Therapie beginnt auch unter ambulanten Bedingungen mit einer langsamen Aufsättigung z.B. mit 2 mg Phenprocoumon pro Tag über 3 Tage. Am dritten Tag ist der INR-Wert zu kontrollieren und die Dosierung an den Zielwert von 2,5 anzupassen. In den ersten Wochen sollte der INR-Wert mindestens einmal in der Woche kontrolliert werden. Bei zu niedrigen bzw. leicht erhöhten Werten

ist die ursprüngliche Dosierung um nicht mehr als 20% zu ändern. Sobald der INR-Wert stabil ist, soll diese Dosis als Erhaltungsdosis beibehalten bleiben. Danach sind in der Regel ein- bis zweimal wöchentliche INR-Kontrollen ausreichend. Kurzfristige Kontrollen in den nächsten 2 bis 4 Tagen sind bei INR-Werten $<1,8$ oder $>3,5$ angezeigt. Bei Vorbehandlung mit Heparinen sind diese abzusetzen, sobald der INR-Wert über 1,8 steigt. Patienten, die schwer regelmäßig eine Arztpraxis aufsuchen können, z.B. durch örtliche Verhältnisse, Pflegebedürftigkeit oder berufliche Gründe wie Schichtarbeit oder wechselnde berufliche Einsatzorte kann die Selbstmessung mit einem automatischen Quickwert-Messgerät angeboten werden (35).

Mit der Kombination oraler Antikoagulation plus ASS wurden häufigere Blutungen beobachtet (23, 24, 26, 29). Orale Antikoagulation mit einem Zielwert von 2,5 plus 100 mg Aspirin oder weniger ist jedoch nicht absolut kontraindiziert, sondern senkt das kardiovaskuläre Ereignisrisiko. Unbedingte Voraussetzung ist ein korrektes Antikoagulationsmanagement, da sonst häufiger Blutungen auftreten (26).

Therapie mit Heparin

Heparine sind grundsätzlich nur zur Intervalltherapie indiziert. Die Langzeittherapie kann in Analogie zu anderen Indikationen effektiv sein, es fehlen aber entsprechende prospektive Untersuchungen, um die Nutzen-Risiko-Relation unter Berücksichtigung der Heparin-spezifischen Nebenwirkungen abschätzen zu können.

Indikationen für eine Intervalltherapie sind operative Eingriffe, Kardioversionen sowie bei Patienten mit hohem Thromboembolierisiko und Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation. Wenn unfraktioniertes Heparin eingesetzt wird, ist es in einer Dosierung von 200 IE pro kg Körpergewicht pro Tag zu geben. Die PTT soll maximal auf das 1,5–2fache ansteigen. Bei der Umstellung von oraler Antikoagulation auf Heparin ist mit Letzterem zu beginnen sobald der INR-Wert $<1,8$ liegt und nach der Kurzzeittherapie solange Heparin zu geben, bis der INR-Wert $>1,8$ ist.

Niedermolekulares Heparin scheint gleichwertig oder sogar günstiger als unfraktioniertes Heparin zu sein, da es hinsichtlich biologischer Verfügbarkeit und vereinfachter Anwendung Letzterem überlegen ist (30). Es liegen für diese Indikation mit der ACE (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparine)-Studie erste Daten an einem größeren Patientenkollektiv vor (53).

Therapie mit antithrombozytären Substanzen

Das Mittel der Wahl ist aufgrund der aktuellen Datenlage ASS. In einer Metaanalyse zeigte sich allerdings nur eine 19%ige Reduktion an Schlaganfällen (25, 27, 62, 63). Damit ist der Effekt deutlich geringer ausgeprägt als mit oraler Antikoagulation. Im Vergleich zur oralen Antikoagulation bietet ASS einen deutlich geringeren Schutz (4, 25). ASS scheint bei verschiedenen Patientengruppen unterschiedlich effektiv zu sein. In der Primärprävention betrug die Reduktion an Schlaganfällen 33%, in der Sekundärprävention nur 11% (25). ASS scheint bei Patienten mit Vorhofflimmern und arteriellem Hypertonus oder Diabetes von größerem therapeutischen Nutzen (41). Insgesamt scheint ASS bei Patienten mit niedrigem Risiko effektiver als bei Patienten mit hohem Risiko zu sein.

Eine Therapiealternative wären Thiene wie Clopidogrel, das die ADP-induzierte Aktivierung der Thrombozyten hemmt. In der CAPRIE-Studie war Clopidogrel Aspirin bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse geringfügig überlegen. Vergleichende Studien zur Prävention thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern liegen noch nicht vor. Clopidogrel kann aktuell eingesetzt werden, wenn eine orale Antikoagulation nicht indiziert ist und die Langzeitmedikation mit ASS nicht vertragen wird bzw. wegen Nebenwirkungen nicht durchführbar ist.

Eine andere Option ist die Kombinationstherapie von ASS plus Clopidogrel. Positive Daten für die

Kombinationstherapie liegen nur für Patienten mit akutem koronarem Syndrom und nach koronarer Stentimplantation vor. Inwieweit die Kombinationstherapie einen effektiveren Schutz als die alleinige Gabe von Aspirin bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko und ggf. eine Alternative zur oralen Antikoagulation darstellt, lässt sich z.Z. nicht beantworten.

Verhalten unter verschiedenen klinischen Bedingungen

Vorgehen bei geplanter Kardioversion bei persistierendem Vorhofflimmern

Patienten mit Vorhofflimmern unklarer Dauer oder Persistenz länger als 48 Stunden sollten vor und nach der Kardioversion antikoaguliert werden (60). Der INR-Zielwert beträgt 2,5, die Dauer 3–4 Wochen vor und 3–4 Wochen nach elektrischer oder medikamentöser Kardioversion (10).

Für Patienten mit keiner oder „minimaler struktureller Herzkrankheit“ ist die transösophageale Echokardiographie (TEE) alternativ einzusetzen, um Patienten mit linksatrialen Thromben zu identifizieren und diese wie oben beschrieben mit oraler Antikoagulation zu behandeln (34). Patienten ohne Thrombusnachweis erhalten vor Kardioversion Heparin, wobei die PTT auf das 1,5- bis 2fache verlängert sein sollte. Nach der Kardioversion erfolgt für 3–4 Wochen eine orale Antikoagulation mit einem INR-

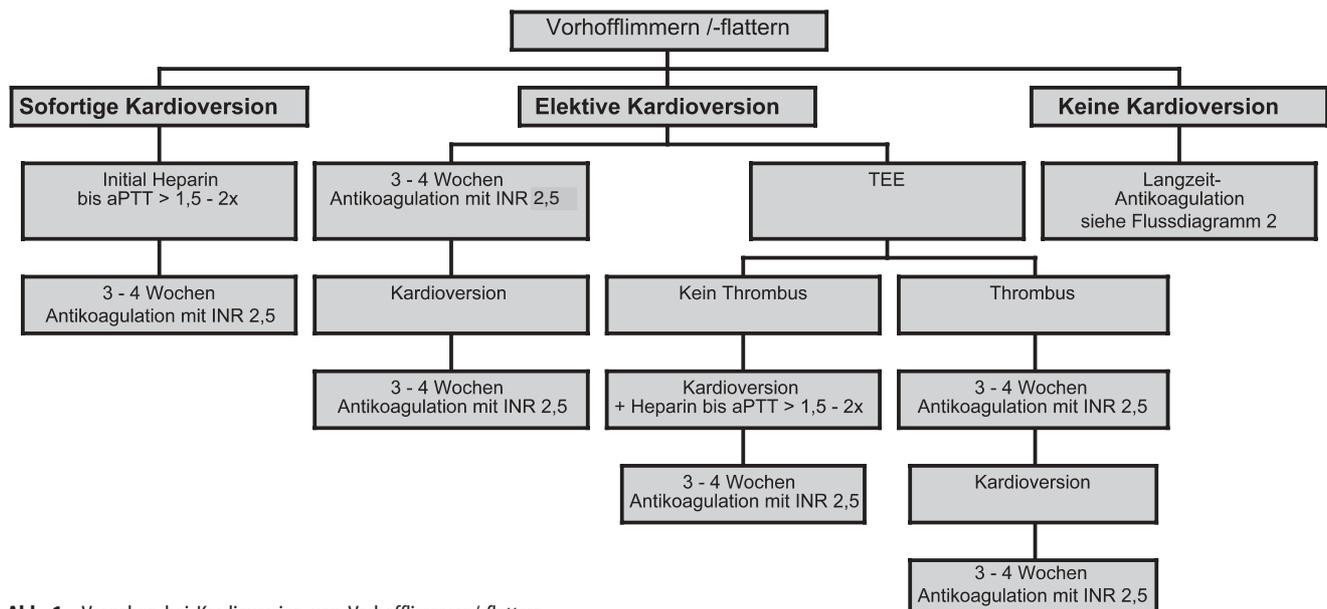


Abb. 1 Vorgehen bei Kardioversion von Vorhofflimmern/-flattern

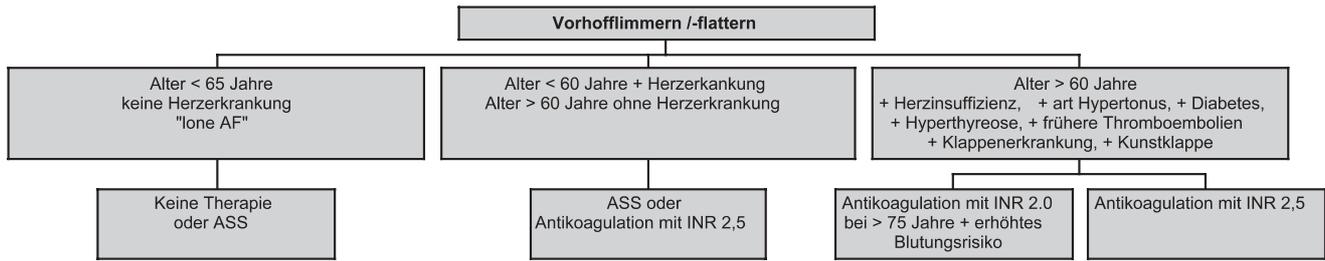


Abb. 2 Langzeit-Antikoagulation bei Vorhofflimmern/-flattern

Zielwert von 2,5 (7). Eine Alternative scheint die befristete Gabe von niedermolekularen Heparinen zu sein (53). Wenn der Patient durch akut aufgetretenes Vorhofflimmern hämodynamisch erheblich kompromittiert ist, erhält er einmalig Heparin und ist unverzüglich zu kardiovertieren.

Vorgehen bei geplanten chirurgischen oder invasiv diagnostischen Eingriffen

Die Antikoagulation kann bei Patienten, die nicht Kunstklappenträger sind oder ein besonders hohes Risiko haben, bis zu einer Woche unterbrochen werden (52). In dieser Zeit soll der Eingriff vorgenommen werden. Die übrigen Patienten sind in dieser Zeit mit niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin in der oben beschriebenen Dosierung zu behandeln.

Vorgehen bei Auftreten größerer Blutungen

Bei Patienten mit oraler Antikoagulation treten spontan Blutungen vor allem bei INR-Werten >4,0, nach Verletzungen, Synkopen etc. auf. Ein größerer Blutverlust muss vermieden werden. Die orale Antikoagulation ist nicht fortzuführen.

Die Gabe von Vitamin K ist ebenso wie die von Gerinnungsfaktoren, wenn möglich, zu vermeiden. Nur bei vital bedrohlichen Blutungen sind Bluttransfusionen und/oder Gerinnungsfaktoren indiziert. Bei Patienten mit Kunstklappen ist, sobald der INR <2,5 beträgt, mit intravenöser Heparin-gabe zu beginnen, wobei die PTT das 1,5- bis 2,0fache der Norm betragen sollte. Aspirin ist zum Zeitpunkt einer Blutung abzusetzen und erst 1 Woche später wieder anzusetzen.

Literatur

- Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus Aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation (1996) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. Lancet 348:633-638
- Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer D (2001) Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 119:S194-S206
- Atrial Fibrillation Investigators (1994) Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 154:1449-1457
- Atrial Fibrillation Investigators (1997) The efficacy of Aspirin in patients with atrial fibrillation: analysis of pooled data from three randomized trials. Arch Intern Med 157:1237-1240
- Atrial Fibrillation Investigators (1998) Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation a prospective study of 1,066 patients from three clinical trials. Arch Intern Med 158:1316-1320
- Bar-Sela S, Ehrenfeld M, Eliakim M (1981) Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. Arch Intern Med 141:1191-1192
- Berger M, Schweitzer P (1998) Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. Am J Cardiol 82:1545-1547
- Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, Mackall JA, Rimm AA (2001) Risk of stroke in patients with atrial flutter. Am J Cardiol 87:346-349, A9
- Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators (1990) The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 323:1505-1511
- Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS et al (1995) Cardioversion of non-rheumatic atrial fibrillation: reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. Circulation 92:160-163
- Connolly SJ, Laupacis A, Gent M et al (1991) Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. J Am Coll Cardiol 18:349-355
- EAFIT (European Atrial Fibrillation Trial Study Group (1993) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet 342: 1255-1262
- European Atrial Fibrillation Trial Study Group (1995) Optimal oral anticoagulation therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. N Engl J Med 333:5-10

14. Evans A, Kalra L (2001) Are the results of randomized controlled trials on anticoagulation in patients with atrial fibrillation generalizable to clinical practice? *Arch Intern Med* 161:1443-1447
15. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE et al (1992) Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation: Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 327:1406-1412
16. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM (1995) Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation* 92:2178-2182
17. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A (1995) The prevalence of atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 155:469-473
18. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC for the National Consortium of Anticoagulation Clinics (1996) The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 124:970-979
19. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA (1994) Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 74:238-241
20. Fuster V, Ryden LE (2001) ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *JACC* 38:1231-1266
21. Gallagher MM, Camm J (1997) Classification of atrial fibrillation. *PACE* 20:1603-1605
22. Gorter JW, for the Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) and European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups (1999) Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Neurology* 53:1319-1327
23. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P (1998) Fixed minidose warfarin and Aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study (the AFASAK-2 study). *Arch Intern Med* 158:1513-1521
24. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P (1999) Bleeding during warfarin and Aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK-2 Study. *Arch Intern Med* 159:1322-1328
25. Hart RG, Benavente O, McBride R (1999) Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131:492-501
26. Hart RG, Benavente O, Pearce LA (1999) Increased risk of intracranial hemorrhage when Aspirin is combined with warfarin: a meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 9:215-217
27. Hart RG, Pearce LA, McBride R et al (1999) Factors associated with ischemic stroke during Aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 30:1223-1229
28. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM et al (2000) Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during Aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 35:183-187
29. Hellemons BSP, Lanbenberg M, Lodder J et al (1999) Primary prevention of arterial thromboembolism in nonrheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with Aspirin. *BMJ* 319:958-964
30. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al (2001) Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 119:S64-S94
31. Howitt A, Armstrong D (1999) Implementing evidence based medicine in general practice: audit and qualitative study of antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *BMJ* 318:1324-1327
32. Hurley DM, Hunter AN, Hewett MJ et al (1981) Atrial fibrillation and arterial embolism in hyperthyroidism. *Aust NZ J Med* 11:391-393
33. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA et al (1996) An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 335:540-546
34. Klein AL, Grimm RA, Murray RD et al (2001) Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 344:1411-1420
35. Körtke H, Gohlke-Bärwolf C, Heik SCW, Horstkotte D, Körfer R (1998) Empfehlungen zum INR-Selbstmanagement bei oraler Antikoagulation. *Z Kardiol* 87:983-985
36. Lake FR, McCall MG, Cullen KJ et al (1989) Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust N Z J Med* 19:321-326
37. Landefeld CS, Goldman L (1989) Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 87:144-152
38. Lanzarotti CJ, Olshansky B (1997) Thromboembolism in chronic atrial flutter: is the risk underestimated? *J Am Coll Cardiol* 30:1506-1511
39. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn MI, Jacobson AK, Singer DE (1998) Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 114:S579-S589
40. Marine JE, Goldhaber SZ (1998) Controversies surrounding long-term anticoagulation of very elderly patients in atrial fibrillation. *Chest* 113:1115-1118
41. Miller VT, Rothrock JE, Pearce LA, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC, for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1993) Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of Aspirin according to stroke mechanism. *Neurology* 43:32-36
42. Mitchell MA, Hughes GS, Ellenbogen KE et al (1997) Cardioversion-related stroke rates in atrial fibrillation and atrial flutter. *Circulation* 96:I-453
43. Pearce LA, Hart RG, Halperin JL (2000) Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med* 109:45-51
44. Pengo V, Zasso A, Barbero F et al (1998) Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 82:433-437
45. Petersen P, Hansen JM (1988) Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke* 19:15-18
46. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J et al (1989) Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and Aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1:175-178
47. Phillips SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM et al (1990) Prevalence of cardiovascular disease and diabetes in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 65:344-359, S204
48. Presti CF, Hart RG (1989) Thyrotoxicosis, atrial fibrillation, and embolism revisited. *Am Heart J* 117:976-977
49. Seidl K, Hauer B, Schwick NG et al (1998) Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 82:580-583

50. SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1998) Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with Aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III study. *JAMA* 279:1273–1277
51. Staffurth JS, Gibberd MC, Ng Tang Fui S (1977) Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *BMJ* 2:688–690
52. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG (2001) Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 119:S220–S227
53. Stellbrink C, Hanrath P, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Kuhle K, Fetsch T, Greve R, Schmidt-Lucke JA (2002) Low molecular weight heparin for prevention of thromboembolic complications in cardioversion – rationale and design of the Ace study (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin). *Z Kardiol* 91:249–254
54. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G et al (1998) Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 128:630–638
55. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1991) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation* 84:527–539
56. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1992) Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 116:1–5
57. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1992) Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 116:6–12
58. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1994) Warfarin versus Aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 343:687–691
59. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1995) Risk factors for thromboembolism during Aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the Stroke Prevention in Atrial Defibrillation Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 5:147–157
60. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1996) Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 156:409–416
61. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography (1998) Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 128:639–647
62. Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S (2001) Systematic review of long-term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 322:321–326
63. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group (1997) A randomized trial of anticoagulants versus Aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 42:857–865
64. Weigner MJ, Caulfield TA, Dianas PG et al (1997) Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 126:615–620
65. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1987) Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 147:1561–1564
66. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 22:983–988
67. Yuen RWM, Gutteridge DH, Thompson PL et al (1979) Embolism in thyrotoxic atrial fibrillation. *Med J Aust* 1:630–631