



Vorhofflimmern

© Mauritius

Ab dem 40. Lebensjahr beträgt das Lebenszeitrisko für Vorhofflimmern rund 25 Prozent; rund 15 Prozent aller Schlaganfälle treten bei Patienten, die an Vorhofflimmern leiden, auf. In den letzten Jahren ist es mit den neuen oder „direkten“ oralen Antikoagulationen (DOACs) zu einer Innovation im therapeutischen Bereich gekommen. **Von Franz Weidinger und Matthias Hasun***

Aktuelle Entwicklung

Vorhofflimmern (VHF) ist die mit Abstand häufigste Herzrhythmusstörung mit einer rapide zunehmenden Prävalenz von 1,5 bis zwei Prozent in den entwickelten Ländern. Der Altersdurchschnitt liegt zwischen 75 und 85 Jahren. Das Lebenszeitrisko, an VHF zu erkranken, beträgt circa 25 Prozent ab dem 40. Lebensjahr. Die Arrhythmie ist aufgrund einer fünffach erhöhten Schlaganfall-Inzidenz sowie eines dreifach erhöhten Risikos, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, mit einer fast doppelt so hohen Mortalität verbunden wie bei Menschen mit Sinusrhythmus. Etwa 15

Prozent aller Schlaganfälle treten bei Patienten mit VHF auf. Diese Entwicklung ist nicht zuletzt auf eine gestiegene Lebenserwartung und eine damit verbundene Zunahme von prädisponierenden Grunderkrankungen zurückzuführen. Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen eine immer älter werdende Bevölkerung (circa 0,3 Prozent, zwischen dem 55. bis 64. Lebensjahr, circa 3,5 Prozent >85. Lebensjahr), arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen, Nikotinabusus und viele mehr. Auch strukturelle Veränderungen des Herzens wie zum Beispiel eine Vergrößerung des linken

Vorhofes, eine Abnahme der Verkürzungsfraction des linken Ventrikels (LV) oder ein LV-Hypertrophie gehen mit einem erhöhten Risiko einher. Grundsätzlich haben Männer ein 1,5-fach höheres Risiko, an Vorhofflimmern zu erkranken, als Frauen.

Die im Jahr 2010 erstellten Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management des Vorhofflimmerns wurden bereits zwei Jahre später aufgrund der Ergebnisse von großen Studien und der klinischen Erfahrung - unter anderem auf dem Gebiet der oralen Antikoagulation („direct oral anticoagulants – DOACs“), der Antiarrhythmika und der Hochfrequenz-Katheterablation - aktualisiert.

Im Rahmen der überarbeiteten Guidelines der ESC wird ein wesentlicher Fokus auf das Vorhofflimmern-Screening und die Detektion des sogenannten „stummen“ oder asymptomatischen Vorhofflimmerns gelegt. Große klinische Studien haben gezeigt, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem „VHF-burden“ (der kumulativen Zeitspanne, in der man VHF hat) und dem Schlaganfallrisiko besteht. In der ASSERT-Studie wurden mehr als 2.500 Patienten über 65 Jahre mit einer arteriel-

len Hypertonie sowie kürzlich implantierten Schrittmachern oder ICDs beobachtet und unter anderem hinsichtlich stummer Vorhofftachykardien untersucht. Letztendlich konnten bei 35 Prozent der Patienten innerhalb der ersten drei Monate asymptotische Episoden detektiert werden. Diese waren achtmal häufiger als symptomatische Episoden und mit einem erhöhten Risiko, symptomatische Episoden zu entwickeln, verbunden. In dieser Gruppe war das Insult-Risiko um das 2,5-Fache erhöht und unabhängig von der Ausprägung anderer Risikofaktoren oder symptomatischer VHF-Episoden (Abb. 1).

Aufgrund dieser Datenlage sieht die europäische Gesellschaft für Kardiologie eine Klasse I, Level B Indikation für das Screening nach asymptomatischem Vorhofflimmern bei Patienten über 65 Jahren vor. In dieser Altersgruppe sollte regelmäßig der Puls gefühlt und in Zweifelsfällen eine Ruhe-EKG geschrieben werden.

Strukturelle Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz und VHF treten oft gemeinsam auf und beeinflussen sich gegenseitig prognostisch negativ. So ist die Gesamtmortalität - vor allem bei Frauen - signifikant erhöht. Dieser Umstand konnte bei Patienten mit „lone atrial fibrillation“ (VHF ohne zugrundeliegende Erkrankung) nicht beobachtet werden.

Krankheitsbilder

Als Vorhofflimmern bezeichnet man eine im Ruhe-EKG imponierende „absolute supraventrikuläre Tachyarrhythmie“ mit hochfrequenten (350-550/min) und niedrig amplitudigen Vorhoferregungen (Oszillationen) und einer unregelmäßigen Überleitung auf die Herzkammern (Abb. 2). Ein kompletter AV-Block sowie eine ventrikuläre oder AV-junktionale Tachykardie können diagnostische Schwierigkeiten aufgrund von regelmäßig erscheinenden Kammerkomplexen bedeuten.

VHF lässt sich abhängig von der Frequenz (normofrequent, bradykard, tachykard), von der Zeitdauer der Arrhythmie (paroxysmal, persistierend, permanent), als auch aufgrund der Pathogenese (valu-

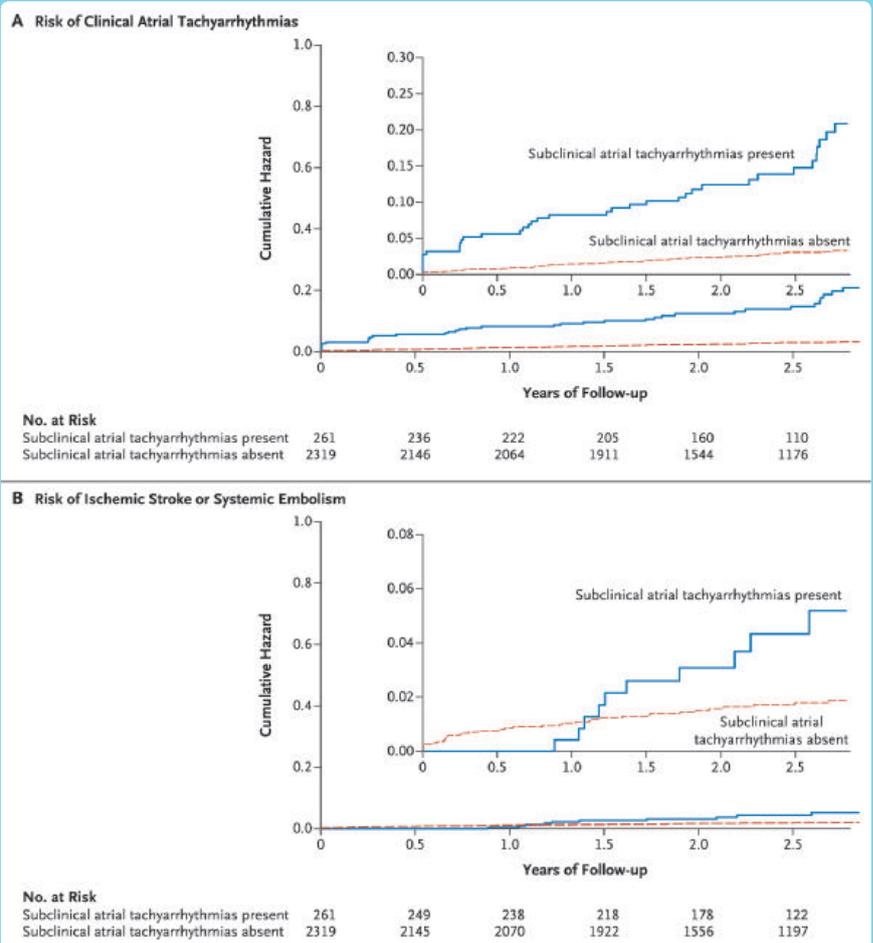
lär - die Mitralklappe betreffend, nicht valvulär) unterteilen. Des Weiteren kann VHF symptomatisch oder asymptomatisch sein.

Von einem paroxysmalen Vorhofflimmern spricht man, wenn rekurrente Episoden nicht länger als sieben Tage andauern und spontan terminieren. Werden die Paroxysmen häufiger und länger, kommt es zur Veränderung der elektrischen Eigenschaften der Zellen und Ausprägung eines persistierenden VHF. Diese Form ist durch eine Dauer von mehr als sieben Tagen sowie der Notwendigkeit einer medikamentösen oder elektrischen Terminierung der Arrhythmie gekennzeichnet. Falls das Vorhofflimmern länger als ein Jahr andauert, aber als reversibel beziehungsweise terminierbar eingestuft wird, spricht man von einer lang anhaltend („long-standing“)

persistierenden Form, deren Behandlung weitaus invasiverer Methoden bedarf (weiträumige Katheterablation). Erst wenn keine Versuche der Rhythmuskontrolle mehr unternommen werden, bezeichnet man das Vorhofflimmern als permanent.

Essentiell für die Initiierung und Aufrechterhaltung eines Vorhofflimmerns ist das Zusammenspiel aus Trigger (atriale Extrasystolen, Salven oder fokale Tachykardien) und Substrat (zum Beispiel dilatierter Vorhof, Mitralklappenstenose). Aufgrund von kürzeren Refraktärzeiten und abrupten Änderungen der Orientierung der myozytären Fasern haben die Pulmonalvenen das größte Potential, Tachyarrhythmien zu initiieren und zu unterhalten. Besteht erst einmal Vorhofflimmern, kommt es zu Veränderungen des Vorhofes auf molekularer, zel-

Häufigkeit von zerebralen Insulten bei Patienten ohne VHF-Anamnese



(Healey JS et al, N Engl J Med, Jänner 2012)

Abb. 1



Tachykardes Vorhofflimmern



Abb. 2

►► Iulärer und extrazellulärer Ebene, genannt „strukturelles Remodelling“. Dabei kommt es durch Proliferation und Differenzierung der Fibroblasten zu Myofibroblasten, Fibrose und gesteigerter Bindegewebsbildung, zu elektrischer Dissoziation, welche im Sinne eines circulus vitiosus die Bildung und Unterhaltung der Tachyarrhythmie triggert. Es kommt zur Ausbildung kleiner Reentry-Kreisläufe und Stabilisierung der Arrhythmie. Ist das VHF erst einmal im Gange, kommt es zu elektrophysiologischen, funktionellen und ultrastrukturellen Änderungen im Bereich des Atriums.

Auf zellulärer Ebene findet in erster Linie ein „Tachykardie-induzierter Ca-Overload“ statt, welcher zu einer Verkürzung der Refraktärzeit führt und die Zelle vulnerabel für neue Erregungen macht. Je häufiger und je länger dieser Stimulus besteht, desto länger werden die Vorhofflimmerphasen beziehungsweise desto weniger Stimulus wird benötigt, um ein persistierendes Vorhofflimmern auszulösen. Man spricht von „elektrischem Remodelling“.

Auch extrinsische Faktoren und vor allem ihr Einfluss auf das autonome Ner-

vensystem spielen bei der Pathogenese des Vorhofflimmerns eine große Rolle (u.a. Nikotin, Alkohol, Kokain, Cannabis, Leistungssport/Ausdauersport, Herzoperationen). Des Weiteren erhöht Schlafapnoe das Risiko, VHF zu entwickeln.

Wichtigste Symptome

Vorhofflimmern kann sich sehr mannigfaltig präsentieren. Oftmals sind jene Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung und wesentliche Komorbiditäten („lone atrial fibrillation“) weitaus symptomatischer als zum Beispiel Patienten, die aufgrund einer Herzinsuffizienz einen anderen Lebensstil pflegen und sich im Alltag nur eingeschränkt belasten. Ähnlich der Klassifikation der Herzinsuffizienz wurde auch für Vorhofflimmern eine Stadieneinteilung - abhängig von der Beeinträchtigung im Alltag - definiert: der EHRA-Score (European Heart Rhythm Association, Abb. 3).

Zu den häufigsten Symptomen des VHF gehören Palpitationen, Herzrasen, Schweißausbrüche, Vertigo, Dyspnoe und Kopfschmerzen. Die assoziierte Dyspnoe kann Ausdruck einer inzipienten oder manifesten kardialen Dekompensation sein. Bei Patienten mit einer zugrunde liegenden koronaren Herzerkrankung kann das Leitsymptom eines tachykarden VHF auch eine Angina pectoris sein, da es aufgrund der Tachykardie zu einer Verkürzung der Diastole und einer damit verbundenen Minderdurchblutung der vorgeschädigten Koronarien kommt. Aber auch unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, innere Unruhe, Nervosität, Müdigkeit und Schwäche können auf eine kardiale Arrhythmie hinweisen.

An dieser Stelle sei noch einmal der beträchtliche Anteil an „stummen“ Vorhofflimmerepisoden erwähnt und nicht selten ist eine thromboembolische Komplikation der Wegweiser zu der Arrhythmie.

Diagnose

Die Früherkennung von „stummen Episoden“ und die Vermeidung von schwer- ►►

EHRA-Score

Classification of AF-related symptoms (EHRA score)	
EHRA class	Explanation
EHRA I	'no symptoms'
EHRA II	'Mild symptoms'; normal daily activity not affected
EHRA III	'Severe symptoms'; normal daily activity affected
EHRA IV	'Disabling symptoms'; normal daily activity discontinued

(Kirchhof P et al, Europace, November 2007)

Abb. 3



▶▶ wiegenden Folgen ist von entscheidender Bedeutung und das regelmäßige Palpieren des eigenen Pulses ein erster wichtiger Schritt. Wird das Vorliegen eines VHF suspiert, sollte ein 12-Kanal-EKG durchgeführt werden. Jegliche Arrhythmie, die im EKG den Kriterien eines VHF entspricht beziehungsweise lang genug andauert, um mittels 12-Kanal-EKG festgehalten zu werden, oder mindestens 30 Sekunden im Rhythmusstreifen beträgt, wird als VHF bezeichnet. Langzeit-EKG-Monitoring ist vor allem bei hoch symptomatischen Patienten beziehungsweise nach Synkope oder kryptogenen Schlaganfall indiziert. In fünf bis zehn Prozent der Fälle lässt sich dadurch eine zugrunde liegende Rhythmusstörung verifizieren. Viele Patienten werden jedoch erst nach dem Auftreten der ersten Komplikationen positiv diagnostiziert.

In Zukunft könnten Serumanalysen (ANP/BNP, Interleukin 6), echokardiographische Marker wie Vorhofgröße und myokardiale Funktion, andere bildgebende Verfahren (MRT, Fibrose als proarrhythmogene Areale beziehungsweise prä-interventionelle Planung) und genetische Analysen (erhöhte VHF-Inzidenz bei zum

Beispiel Brugada-, short-/long-QT-Syndrom) hilfreich sein, das Vorhofflimmerisiko eines Menschen zu quantifizieren.

Inwieweit derartige Überlegungen in Zukunft eine Rolle in der Risikostratifizierung von Vorhofflimmern spielen, müssen große Kohortenstudien zeigen. Investigatoren des „Euro Heart Survey“ haben den sogenannten „HATCH-Score“, basierend auf Risikofaktoren, die zu einem VHF-Progress führen (Herzinsuffizienz, TIA/Schlaganfall, COPD, arterielle Hypertension), definiert, um die Wahrscheinlichkeit, aus einem paroxysmalen Vorhofflimmern ein persistierendes zu entwickeln, zu quantifizieren. Weitere Studien sind allerdings notwendig, bevor der „HATCH-Score“ klinisch angewendet werden kann.

Differentialdiagnose

Verschiedene supraventrikuläre Arrhythmien - vor allem Vorhofflattern und atriale Tachykardien - kommen differentialdiagnostisch in Frage. Den einzelnen Arrhythmien liegen unterschiedliche und teils hoch komplexe elektrophysiologische Prozesse zugrunde, die die Impulsbildung und

Fortleitung betreffen und auf anormalen Automatismen, ektopter Impulsbildung (zum Beispiel atriales Myokard, Myozyten der Pulmonalvenen, Vena cava) und so genannten „Reentry-Kreisläufen“, welche auch zugleich die häufigste Genese darstellen, basieren.

Im Gegensatz zum Vorhofflimmern ist das Vorhofflattern durch eine niedrigere Vorhoffrequenz (240-320/min) und häufig regelmäßige Blockierung der Ventrikel gekennzeichnet (z.B. 2:1 oder 3:1). Eine 2:1 blockierte Überleitung resultiert in einer Kammerfrequenz von circa 150/min und imponiert im EKG als regelmäßige Tachykardie (jede zweite Vorhof-Aktivität wird auf den Ventrikel übergeleitet). Vorhofflattern kann auch 1:1 übergeleitet werden, wobei eine Ventrikelfrequenz über 200/min entstehen kann. Das typische Vorhofflattern resultiert aus kreisenden Erregungen im Bereich des Trikuspidalringes (gegen den Uhrzeigersinn) und ist im Ruhe-EKG durch negative, sägezahnartige Vorhoferregungen in II, III, aVF und positive Flutterwellen in V1 gekennzeichnet (Abb. 4). Sind die angesprochenen Vorhofamplituden umgekehrt gepolt, dreht sich die Erregung mit dem Uhrzeigersinn.

Bei beiden Formen spricht man vom „typischen, Isthmus-abhängigen“ Vorhofflattern. Die anderen Formen von Vorhofflattern haben ihren Ursprung meist im linken Vorhof, entsprechen keiner der oben genannten Morphologien und werden daher als „atypisch“ bezeichnet.

Nicht-valvuläres Vorhofflimmern: Therapie

Embolieprophylaxe

Vorhofflimmern geht mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko einher, wobei sich insbesondere im Bereich des linken Vorhofes beziehungsweise des linken Herzhohles Thromben bilden und systemisch embolisieren können. Periphere Embolien sind dagegen vergleichsweise selten. Die einzige Therapiestrategie, die eine Verbesserung der Prognose mit sich

Typisches isthmus-abhängiges Vorhofflattern

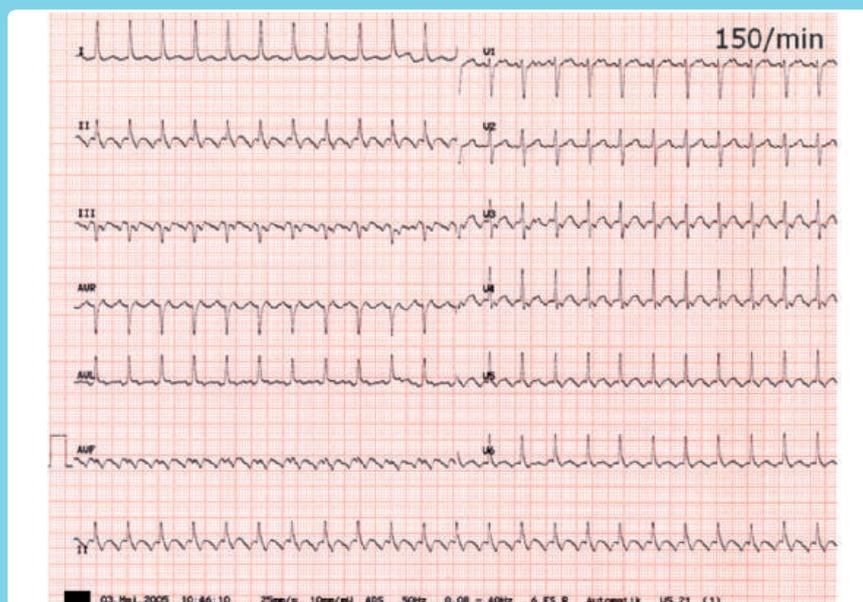


Abb. 4



►► bringt, ist eine konsequente Embolieprophylaxe, wobei eine Anpassung der Therapie auf das jeweilige Risiko erfolgen sollte. Mittel zum Zweck ist der seit 2012 ausschließlich empfohlene „CHA₂DS₂-VASc-Score“, der im Vergleich zu dem bis dahin geltenden CHADS₂-Score, Patienten mit einem wirklich niedrigen Risiko besser identifiziert („lone atrial fibrillation“, Abb. 5). Bei einem Patienten mit einem Score von 0 ist das Risiko für eine Blutungskomplikation höher als das angegliche thromboembolische Risiko (0 Prozent) und der Patient sollte nicht antikoaguliert werden. Im Vergleich dazu gilt ein Patient mit einem Score ≥ 2 als

„Hochrisikopatient“ und muss bei einem jährlichen Schlaganfall-Risiko von 2,2 Prozent antikoaguliert werden. Bei einem Wert von 1 ist die Antikoagulation empfehlenswert (Klasse IIa-Indikation).

Ein europäisches Register (PREFER in AF) hat gezeigt, dass die Inzidenz des permanenten Vorhofflimmerns direkt mit der Ausprägung des Risikoprofils korreliert (Abb. 6).

In der Entscheidung zur Therapie muss das Thromboembolierisiko gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Die Fachgesellschaften empfehlen hierfür den

„HAS-BLED-Score“. Ab einem Score von 3 ist von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen, wobei hier empfohlen wird, potentiell reversible Risikofaktoren für Blutungen zu korrigieren (Abb. 7).

In den letzten Jahren kam es zu wegweisenden pharmakologischen Innovationen. Die neuen oder „direkten“ oralen Antikoagulationen (DOACs) gewinnen aufgrund einer - verglichen mit Vitamin K-Antagonisten zumindest gleichwertigen Effektivität, höheren Sicherheit und größerem Patientenkomfort - zunehmend an Bedeutung. Hingegen rücken Plättcheninhibitoren wie Acetylsalicylsäure und Clopidogrel in den Hintergrund und sind aufgrund ihrer geringeren Wirkung (Risikoreduktion um circa 20 Prozent) ausschließlich bei Kontraindikation für orale Antikoagulationen, bei ausdrücklichem Patientenwunsch und nur in Kombination indiziert.

A) Vitamin K-Antagonisten

Vitamin K-Antagonisten (VKA) wie Phenprocoumon und Acenocoumarol stehen zur Thromboembolieprophylaxe seit vielen Jahrzehnten zur Verfügung. Sie führen durch eine Inhibierung der Bildung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren in der Leber (II, VII, IX, X) sowie Protein S und C zu einer Risikoreduktion um circa 65 Prozent pro Jahr und zu einem zwei- bis fünffach erhöhten Risiko für intrakranielle Blutungen. Im Vergleich zu Acetylsalicylsäure zeigte sich eine relative Risikoreduktion von circa 40 Prozent, jedoch kein Anstieg der Blutungskomplikationen. Der therapeutische Zielbereich liegt bei einem INR zwischen 2 und 3. Ein Qualitätsparameter für die Therapie-Einstellung ist die „time in therapeutic range“ (TTR). Der dafür anzustrebende Wert von >70 Prozent ist jedoch selbst unter Studienbedingungen nur selten zu erreichen.

Limitationen der Therapie mit Vitamin K-Antagonisten liegen im engen therapeutischen Bereich, Interaktionen mit anderen Medikamenten und Nahrungsbestandteilen, nicht selten schwerer Einstellbarkeit und damit geringen TTR-Werten.

CHA₂DS₂-VASc-Score und damit verbundenes Schlaganfall-Risiko

a) The risk factor based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA ₂ DS ₂ -VASc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1 or 2 points)		
Risk factor	Score	
Congestive heart failure/LV dysfunction	1	
Hypertension	1	
Age ≥ 75	2	
Diabetes mellitus	1	
Stroke/TIA/TE	2	
Vascular disease ^a	1	
Age 65-74	1	
Sex category (i.e., female gender)	1	
Maximum score	9	

b) Adjusted stroke rate according to CHA ₂ DS ₂ -VASc score		
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n = 73538)	Stroke and thromboembolism event rate at 1 year follow-up (%)
0	6369	0.78
1	8203	2.01
2	12771	3.71
3	17371	5.92
4	13887	9.27
5	8942	15.26
6	4244	19.74
7	1420	21.50
8	285	22.38
9	46	23.64

(Camm AJ et al, ESC guidelines, Eur Heart J, November 2012)

Abb. 5

B) Direkte orale Antikoagulantien (DOACs)

a) Dabigatran

Dabigatran, ein direkter Thrombininhibitor, steht seit der Veröffentlichung der RELY-Studie 2009 für die Thromboembolieprophylaxe zur Verfügung. Für die generell empfohlene Dosierung mit 2 x 150 mg/d ergab sich im Vergleich zu VKA über einen durchschnittlichen Nachverfolgungszeitraum von 4,3 Jahren eine relative Risikoreduktion um circa 35 Prozent an Schlaganfällen und 60 Prozent an intrakraniellen Blutungen. Diese Dosierung zeigte hinsichtlich der Reduktion des ischämischen Schlaganfalls eine Überlegenheit gegenüber VKA. Die Inzidenz an schweren Blutungskomplikationen war vergleichbar mit der von Warfarin. Patienten über 80 Lebensjahre beziehungsweise einem erhöhten Blutungsrisiko sollten mit 2 x 110 mg/d behandelt werden, wobei sich für diese Dosierung keine Unterlegenheit gegenüber Warfarin zeigte bei einem gleichzeitig reduzierten Blutungsrisiko. Zu erwähnen ist das Ergebnis einer Meta-Analyse von sieben Dabigatran-Studien, die einen signifikanten Myokardinfarktanstieg unter Dabigatran zeigte.

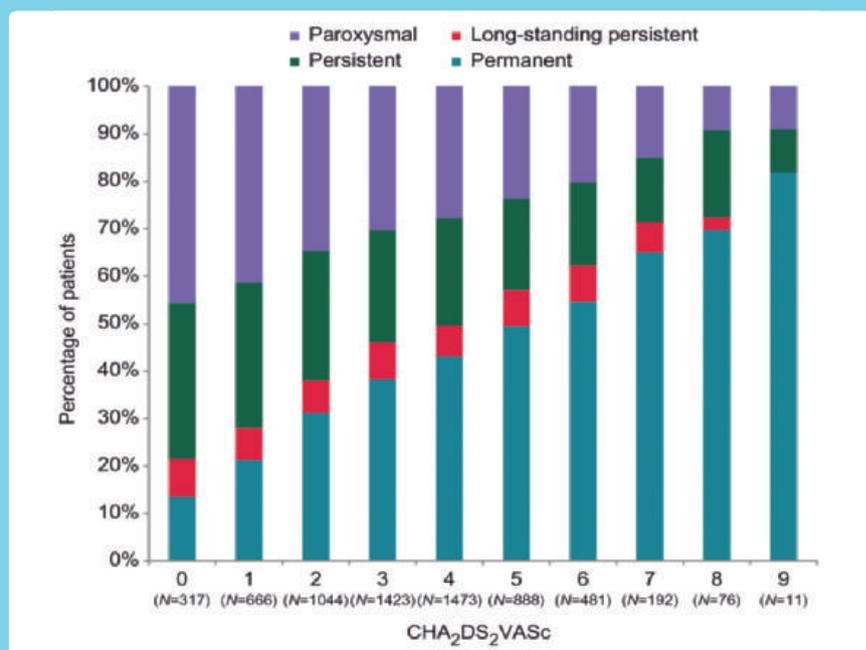
b) Rivaroxaban

Der direkte Faktor Xa-Inhibitor Rivaroxaban ist seit 2011 für diese Anwendung zugelassen und führte im Vergleich zu Warfarin zu einer vergleichbaren Senkung des Schlaganfall- und Blutungs-Risikos, wobei intrazerebrale und fatale Blutungen seltener beobachtet wurden (ROCKET-AF). Im Gegensatz zum Myokardinfarktrisiko war das Risiko gastrointestinaler Blutungen und transfusionspflichtiger Blutungen erhöht. Als Standarddosis erhalten die Patienten 1 x 20 mg/d, bei einer eingeschränkten Kreatinin-clearance von 30-49 mg/dl 1 x 15 mg/d.

c) Apixaban

Apixaban ist ebenfalls ein Faktor Xa-Inhibitor und seit Ende 2012 in Österreich zur Thromboembolieprophylaxe im Handel erhältlich. In der ARISTOTLE-Studie wurde zusätzlich zur signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes Schlaganfall und systemische Embolie sowie der Blutungskomplikationen eine signifikante Senkung

Zusammenhang zwischen Risikoprofil und Ausprägung des VHF



(Kirchhof P et al, Europace, Oktober 2013)

Abb. 6

der Gesamtmortalität gezeigt. Dieses Ergebnis konnte in der Gruppe der DOACs nur mit Apixaban gezeigt werden. Das Risiko gastrointestinaler Blutungen war vergleichbar mit jenem von Warfarin. Die übliche Dosierung beträgt 2 x 5 mg/d beziehungsweise 2 x 2,5

mg/d (≥ 80 LJ oder ≤ 60 kg Gewicht oder Serum-Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl).

d) Edoxaban

Im Rahmen der ENGAGE AF-TIMI 48-Studie wurde mit Edoxaban ein weiterer, ▶▶

Thromboembolierisiko und Blutungsrisiko

Clinical characteristics comprising the HAS-BLED bleeding risk score		
Letter	Clinical characteristic	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding tendency or predisposition	1
L	Labile INRs (if taking VKA)	1
E	Elderly (e.g., age >65, frail condition)	1
D	Drugs (concomitant aspirin, NSAID) or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

(Camm AJ et al, ESC guidelines, Eur Heart J, November 2012)

Abb. 7



► bis dato noch nicht zugelassener Faktor Xa-Inhibitor mit Warfarin verglichen. Bei rund 21.000 Patienten zeigte sich Edoxaban hinsichtlich Schlaganfall- und Embolie-Prävention nicht unterlegen, während die Blutungsrate und die Inzidenz von kardiovaskulären Todesfällen signifikant reduziert wurde.

Ärzte und Patienten müssen lernen, DOACs effektiv und sicher einzusetzen. Die EHRA hat aus diesem Anlass eine Praxis-orientierte Anleitung formuliert. Unter anderem wird auf die Notwendigkeit eines einheitlichen „Antikoagulations-Ausweises“ hingewiesen, der über die laufende OAK-Therapie informiert, wichtige Instruktionen für Patienten beinhaltet und auf essentielle Nachsorge-Untersuchungen hinweist (www.NOACforAF.eu). In jedem Fall ist ein regelmäßiges Überprüfen der Nierenretentions-Parameter notwendig, da alle DOACs partiell renal eliminiert werden (vor allem Dabigatran) und eine eingeschränkte Nierenfunktion das Blutungsrisiko erhöht. Eine Dosisreduktion ist - abhängig von der renalen Funktion - für alle DOACs vorgesehen. Da ihre Halbwertszeit kurz ist, ist eine entsprechende Compliance der Patienten essentiell, da im Falle einer unzuverlässigen Einnahme das Thromboembolierisiko signifikant steigen würde. Dies gilt auch für die qualitative und quantitative Bestimmung des Gerinnungseffektes, die aufgrund der raschen Elimination der DOACs drei Stunden nach der Einnahme der Substanz erfolgen sollte (maximaler Plasmaspiegel). Nicht-spezifische Tests zur qualitativen Bestimmung der Gerinnungshemmung sind die aPTT (Dabigatran) sowie die Thrombinzeit (Faktor Xa-Inhibitoren). Für Dabigatran steht durch die Bestimmung der „diluted thrombin time“ (dTT) bereits auch ein quantitativer Gerinnungs-Test (Haemoclot®) zur Verfügung. Im Falle von Blutungen unter DOAC-Therapie stehen spezifische Antidots derzeit noch nicht zur Verfügung, sind aber bereits in Entwicklung. Zusammenfassend bieten DOACs eine bessere beziehungsweise gleiche Effektivität im Vergleich zu VKA, eine höhere Sicherheit hinsichtlich

schwerer und tödlicher intrazerebraler Blutungen und wegen des Wegfalls von Gerinnungs-Kontrollen einen erhöhten Komfort. Aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristik in den einzelnen Studien und fehlenden Direktvergleichen zwischen den Substanzen lässt sich für keines der DOACs eine Überlegenheit gegenüber einem anderen ableiten. Weitere Instruktionen, praxisbezogene Hilfe und Literatur für den sicheren Gebrauch von DOACs gibt es unter www.NOACforAF.eu.

C) Vorhofsohr-Verschluss

Da das linke Herzohr der häufigste Ort ist, wo sich Thromben bilden, ist ein Verschluss desselben bei Patienten mit Kontraindikation für eine orale Antikoagulation eine alternative Maßnahme zur Embolieprophylaxe. Im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt Insult, kardiovaskulärer Tod oder systemische Embolie ist der Vorhofsohr-Verschluss mit bestimmten Devices den VKA nicht unterlegen. Eine höhere Komplikationsrate in der Interventionsgruppe ist auf die anfängliche Lernkurve in den Studien und peri-interventionelle Komplikationen zurückzuführen.

Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle

Die AFFIRM-Studie hat entgegen der damaligen Überzeugung erstmalig gezeigt, dass die Frequenzkontrolle der Rhythmuskontrolle zumindest ebenbürtig ist. Welchen Behandlungsweg man einschlägt, hängt in erster Linie von den Beschwerden, der Vorhofflimmerform und der Dauer des Vorhofflimmerns ab. Auch das Alter und die Komorbidität des Patienten spielen eine Rolle. So hat eine Analyse der AFFIRM-Ergebnisse gezeigt, dass mit zunehmendem Alter und begleitender Herzinsuffizienz, die Patienten signifikant von einer Frequenzkontrolle profitieren.

A) Frequenzkontrolle

Mittel der ersten Wahl sind Beta-Blocker und Ca²⁺-Antagonisten vom Non-Dihydropyridin-Typ. In einer rezenten Arbeit konnte ein Vorteil von Diltiazem gegenüber Vera-

pamil und Beta-Blockern zur Frequenzkontrolle gezeigt werden. Größere prospektive Studien sind allerdings notwendig, um dies zu bestätigen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder eingeschränkter LVEF kommen Digoxin, Digoxin und Amiodaron zum Einsatz. Schwierig ist die Frequenzkontrolle bei Patienten mit einem sogenannten Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, bei dem ohne Schrittmacher-Backup eine Frequenzsenkung kaum möglich ist.

B) Rhythmuskontrolle

In rund zwei Drittel der Fälle terminiert ein akut aufgetretenes Vorhofflimmern spontan. Bei stark beeinträchtigten Patienten beziehungsweise Patienten, die nach adäquater Senkung der Frequenz dennoch symptomatisch sind, ist eine medikamentöse oder elektrische Cardioversion (CV) indiziert.

a) Medikamentöse Cardioversion

Flecainid und Propafenon (Klasse IC nach Vaughn-Williams, Na-Kanalblocker), können sowohl parenteral, als auch oral eingesetzt werden. Die Cardioversions-Raten betragen bei erst kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern zwischen 50 und 90 Prozent. (Kontraindikation: relevante KHK, Herzinsuffizienz, reduzierte linksventrikuläre Funktion).

Ibutilid, nur intravenös zu verabreichen, wird häufig zur Cardioversion von Vorhofflimmern verabreicht. Vorteil ist der rasche Wirkungseintritt. Oft genügt eine Kurzinfusion von 1 mg über zehn Minuten i.v. Nachteil ist das Risiko für das Auftreten von Torsades de pointes, weshalb die Patienten zumindest vier Stunden Rhythmus-überwacht werden müssen.

Auch das neue Antiarrhythmikum Vernakalant steht derzeit nur als intravenös zu verabreichende Substanz zur Verfügung. Der Vorteil ist die selektive Wirkung im Atrium und der rasche Wirkungseintritt (acht bis 14 Minuten). Indiziert ist Vernakalant innerhalb der ersten sieben Tage nach Einsetzen („onset“) des VHF und innerhalb von drei Tagen nach aorto-



►► koronarer Bypass-OP. Die wichtigsten Kontraindikationen sind Hypotension, ACS innerhalb der letzten 30 Tage, Herzinsuffizienz NYHA III-IV, QT-Verlängerung und Aortenklappenstenose.

Für alle vier Substanzen liegt nach den ESC-Guidelines für Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung eine Klasse Ia-Indikation vor.

Amiodaron wird aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts selten zur Cardioversion verwendet; bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist es aber das einzig mögliche Antiarrhythmikum.

b) Elektrische Cardioversion

Die elektrische CV ist eine synchronisierte, R-Zacken getriggerte Abgabe von Gleichstrom zwischen zwei Thoraxelektroden und erfolgt in Kurznarkose. Sie ist vor allem bei hämodynamischer Instabilität, kardialer Dekompensation oder sonstigen Kontraindikationen für eine pharmakologische Cardioversion indiziert. Ob Patienten vor oder nach elektrischer Cardioversion eine antiarrhythmische Be-

gleitmedikation erhalten sollen, ist durch Studiendaten schlecht belegt.

Sowohl vor einer medikamentösen als auch vor einer elektrischen Cardioversion sollten Patienten mindestens drei Wochen suffizient antikoaguliert sein. Falls der Beginn des VHF zwischen 48 Stunden und sieben Tagen liegt und der Patient nicht nachweislich suffizient oral antikoaguliert wurde, müssen Vorhofsthromben mittels TEE ausgeschlossen werden. Nach erfolgreicher Cardioversion sollte eine OAK für zumindest vier Wochen fortgesetzt werden, da in diesem Zeitraum das thromboembolische Risiko aufgrund einer Cardioversion-assoziierten Dysfunktion des linken Vorhofs erhöht ist. Bei hämodynamisch instabilen Patienten sollte eine elektrische Cardioversion nach Gabe von unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularem Heparin durchgeführt werden. Nach der Cardioversion wird in der Regel zunächst überlappend eine OAK begonnen. Eine Alternative zur Vermeidung einer OAK-Therapie drei Wochen vor Cardioversion ist die Durchführung eines TEE zum Ausschluss von Vorhofsthromben und sofortiger Cardio-

version unter Heparin-gabe (i.v. unfraktioniertes Heparin oder NMH). Danach ist die Etablierung einer OAK für mindestens vier Wochen notwendig (ESC Guidelines 2012, I B Empfehlung).

c) „Pill in the Pocket“

Die bedarfsweise perorale Einnahme eines Antiarrhythmikums bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern ohne strukturelle Herzerkrankung und seltenen Rezidiven ist mit Flecainid und Propafenon möglich (die erste Gabe sollte unbedingt unter EKG-Monitoring erfolgen).

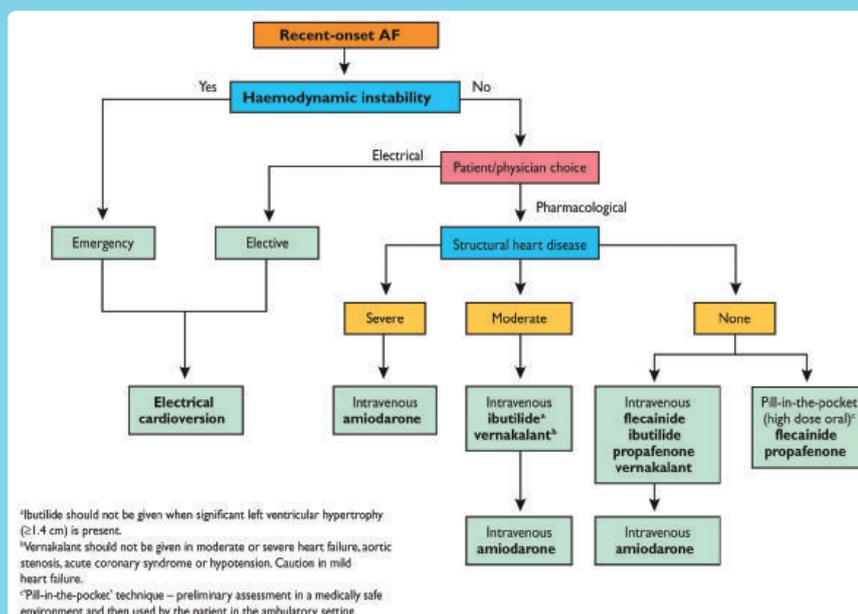
d) Medikamentöse Rezidivprophylaxe

Bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung kommen Propafenon, Flecainid, Sotalol und Dronedaron in Frage. Bei Patienten mit KHK ist Sotalol, bei Herzinsuffizienz Amiodaron indiziert. Die Rezidivrate nach einer erfolgreichen Cardioversion beträgt unter diesen Substanzen bis zu 65 Prozent pro Jahr. Sotalol ist aufgrund der QT-Verlängerung mit besonderer Vorsicht anzuwenden (Cave: Frauen, Niereninsuffizienz). Bei Amiodaron ist besonders auf die relativ häufigen Nebenwirkungen (Schilddrüse, Haut, Polyneuropathie, Lunge, Leber) zu achten. Nach den vielversprechenden Ergebnissen der Zulassungsstudie für Dronedaron (ATHENA) schränkte die PALLAS-Studie die breite Anwendung von Dronedaron drastisch ein. Dronedaron ist bei Patienten ab NYHA II kontraindiziert und darf nur im Sinusrhythmus initiiert werden.

Katheterablation

Die Hochfrequenz-Katheterablation ist eine neue, jedoch mittlerweile weit verbreitete und effektive Alternative in einer selektiven Patientengruppe, stabilen Sinusrhythmus zu erlangen. Bei paroxysmalem Vorhofflimmern ist die antrale Pulmonalvenenisolation mit Hochfrequenz, Kryo oder Laser heute die Methode der Wahl. Bei persistierendem Vorhofflimmern kommen neuerdings spezielle Mappingmethoden (zum Beispiel FIRM, „Focal Impuls and Ro-

Rhythmuskontrolle



(Camm AJ et al, ESC guidelines, Eur Heart J, November 2012)

Abb. 8



►► tor Modulation“) zum Einsatz, mit denen es gelingt, sogenannte Rotoren darzustellen und gezielt zu ablieren (Abb. 9). Neue Daten zeigen, dass in diesen Fällen auch ohne Pulmonalvenen-Isolation eine langfristige Rezidivfreiheit zu erzielen ist. Je länger das Vorhofflimmern besteht, umso mehr Rotoren finden sich. Die Erfolgsaussichten sind dementsprechend größer, wenn das Vorhofflimmern noch nicht lange persistiert (< 1 Jahr). Generell liegt die Ein-Jahres-Erfolgsquote einer einmaligen Ablation bei 40 bis 60 Prozent unabhängig von der medikamentösen Begleittherapie.

Die häufigste Ursache für ein Rezidiv nach Pulmonalvenen-Isolation bei paroxysmalem Vorhofflimmern ist die „Rekonnektion“ (Wiederverbindung) einer oder mehrerer Pulmonalvenen. Mit einem zweiten Eingriff steigt die Chance, Vorhofflimmerfreiheit zu erlangen, auf über 80 Prozent an. Gegenstand von laufenden Untersuchungen ist, ob der Anpressdruck („contact force“) – direkt in der Katheterspitze gemessen – Erfolgs- und Komplikationsraten positiv beeinflussen kann.

Eine rezente Auswertung von mehr als 93.000 Eingriffen in den USA zwischen

2000 und 2010 ergab eine „in-hospital“ Komplikationsrate von 6,29 Prozent, wobei kardiale Komplikationen mit 2,54 Prozent die häufigsten waren. Des Weiteren wurden vaskuläre (1,53 Prozent), respiratorische (1,3 Prozent) und neurologische Komplikationen (1,02 Prozent) beobachtet. Die intra-hospitale Mortalität betrug 0,46 Prozent.

Nach den neuen Guidelines kann die Ablation bei ausgewählten Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung auch als firstline-Strategie gewählt werden (Klasse IIa, Level B). Immer mehr stellt sich heraus, dass es von Vorteil ist, diese komplexen links-atrialen Eingriffe ohne Unterbrechung der oralen Antikoagulation durchzuführen.

Chirurgische Therapie

Durch Schnitte im Bereich des Vorhofes werden elektrische Isolationslinien geschaffen, sodass die einzelnen Stücke zu klein sind, um Vorhofflimmern aufrecht zu erhalten. Man spricht hierbei von der MAZE-Operation. Da es sich um eine Operation am offenen Herzen handelt, wird die Prozedur trotz weiterer

Vereinfachungen (Mini-Thorakotomie) nur noch in Einzelfällen und nur bei Vorhofflimmern durchgeführt, obwohl die Erfolgsquote bis zu 93 Prozent beträgt. Eine modifizierte Vorgangsweise im Rahmen von Mitralklappeneingriffen (mittels intraoperativer Hochfrequenzablation) kommt jedoch weitaus häufiger vor.

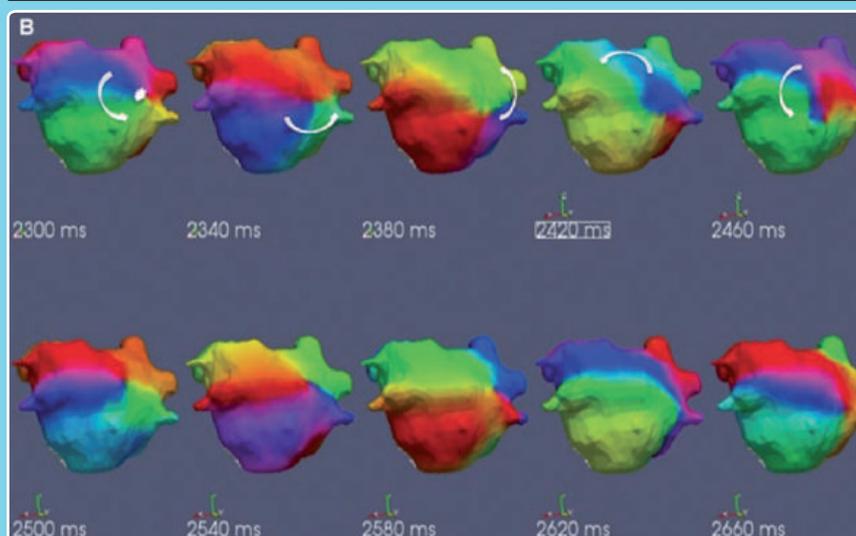
Praktische Überlegungen

a) „Triple-Therapie“

Bei Patienten unter oraler Antikoagulation nach koronarer Stent-Implantation ist eine sogenannte „Triple-Therapie“ mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und einem VKA - sofern sie kurz gehalten wird - mit einem akzeptablen Blutungsrisiko (2,6 bis 4,6 Prozent) verbunden und wird daher empfohlen. Im Vergleich dazu steigt das Risiko nach zwölf Monaten auf 7,4 bis 10,3 Prozent an. Die WOEST-Studie konnte zeigen, dass eine duale Therapie mit Clopidogrel und einem VKA im Gegensatz zu einer Triple-Therapie (plus Aspirin) mit einer signifikanten Reduktion des Blutungsrisikos ohne gleichzeitigen Anstieg des thromboembolischen Risikos verbunden ist. Diese Ergebnisse wurden durch die Daten eines großen europäischen Registers (n = 12.165) unterstrichen, welches außerdem eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität dokumentierte (Abb. 10). Weitere randomisierte Studien sind allerdings notwendig, um eine primäre „duale Therapie“ ohne Aspirin in Zukunft zu rechtfertigen. Vergleichbare Daten für die DOACs fehlen aktuell noch, sodass eine Triple-Therapie derzeit nur mit VKA durchgeführt werden kann.

Wenn eine Indikation für eine Triple-Therapie vorliegt, sollte prinzipiell statt einem Drug Eluting Stent DES ein „Bare metal Stent (BMS)“ implantiert werden, falls dies vertretbar ist. Im Falle eines BMS kann nach vier Wochen auf eine duale Therapie mit einem VKA und einem der beiden Plättchenhemmer (vorrangig ►►

„Phase mapping“ eines Rotors im Bereich des Ostiums der rechten Pulmonalvene



(Haissaguerre M et al, J Cardiovasc Electrophysiol, Juni 2013)

Abb. 9



►► Clopidogrel) umgestellt werden. Patienten mit einer stabilen KHK und ohne Intervention sollten nur einen VKA erhalten, da dieser im Rahmen der Sekundärprävention der Acetylsalicylsäure nicht signifikant unterlegen ist. Eine Umstellung der oralen Antikoagulation von einem DOAC auf einen VKA ist mit Daten nicht ausreichend belegt, aufgrund der fehlenden Datenlage für eine „Triple-Therapie“ mit DOACs allerdings ratsam. Aufgrund der erhöhten Inzidenz an Myokardinfarkten unter Dabigatran kann die Umstellung auf ein anderes Antikoagulans diskutiert werden.

b) Elektrische Cardioversion unter DOACs

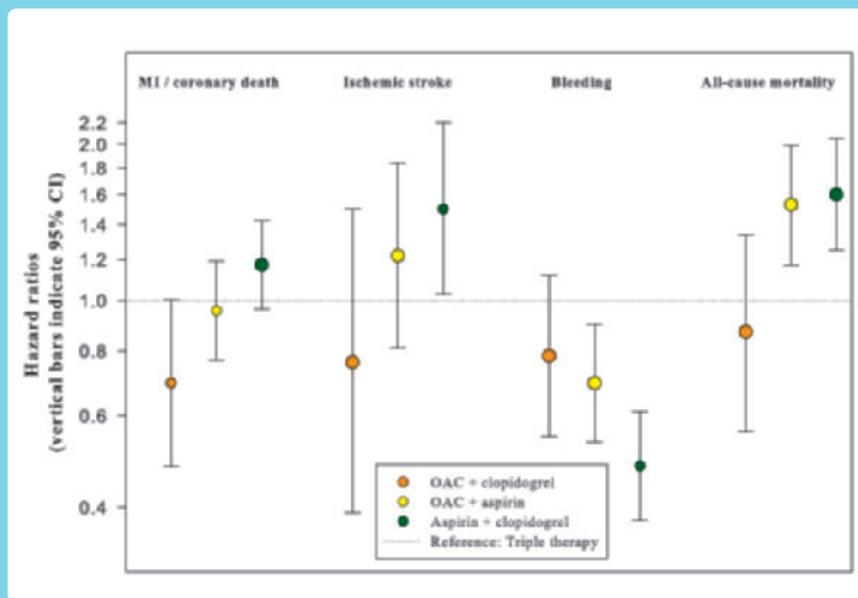
Studiendaten belegen eine sichere Durchführung der Cardioversion nach drei Wochen suffizienter Antikoagulation mit Dabigatran und entsprechender Fortführung der OAK bis vier Wochen nach Cardioversion im Vergleich zu TEE-gesteuerter Cardioversion. Voraussetzung ist eine adäquate Patienten-Compliance. Entsprechende Daten liegen für Rivaroxaban und Apixaban noch nicht vor. Eine post hoc-Analyse der ROCKET-AF-Studie hat allerdings gezeigt, dass eine Cardioversion unter Rivaroxaban hinsichtlich

Langzeit-Schlaganfallrisiko und Mortalität mit Warfarin vergleichbar ist. Einzig die Hospitalisations-Rate war nach Cardioversion mit Rivaroxaban erhöht.

c) Präoperatives Management

Aufgrund der geringen Halbwertszeit der DOACs ist ein „Bridging“ mit LMWH vor den meisten Operationen nicht mehr notwendig, obwohl in den einzelnen Situationen das thromboembolische gegen das Blutungs-Risiko abgewogen werden muss. Sobald postoperativ eine endgültige Hämostase erreicht wurde, kann erneut mit der OAK begonnen werden, wobei ein therapeutischer Effekt bereits nach wenigen Stunden eintritt. Weltermann und Kollegen haben erst rezent Richtlinien für das präoperative Management von Patienten unter Dabigatran-Therapie definiert. Diese besagen unter anderem, dass die OAK mit Dabigatran vor Zahnextraktionen nicht unterbrochen werden sollte, während vor elektiven Herzkatheter-Untersuchungen, die Therapie am Vortag pausiert werden muss und frühestens vier Stunden danach wieder begonnen werden darf. Vor großen Operationen mit hohem Blutungsrisiko soll die OAK mit Dabigatran – abhängig von der Nierenfunktion – ein bis drei Tage präoperativ pausiert und drei Tage postoperativ nach entsprechender Thromboseprophylaxe wieder initiiert werden. Sollte die präoperative Pause länger als einen Tag betragen und der CHA₂DS₂-VASC-Score ≥ 2 sein, ist ein „Bridging“ mit LMWH indiziert.

Duale antithrombotische Therapie vs. „Triple-Therapie“



(Lamberts M et al: J Am Coll Cardiol. 2013 Sep 10)

Abb. 10

Letzte DOAC-Einnahme vor elektiven chirurgischen Eingriffen

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban*		Rivaroxaban	
	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 ml/min ^b	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 ml/min ^b	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 ml/min	No official indication for use.							

Bold values deviate from the common stopping rule of ≥ 24 h low risk, ≥ 48 h high risk.
^aNo EMA approval yet. Needs update after finalisation of 5MPC.
^bMany of these patients may be on the lower dose of dabigatran (i.e. 110 mg BID) or apixaban (i.e. 2.5 mg BID) or have to be on the lower dose of rivaroxaban (15 mg QD).
 Low risk ¼ surgery with low risk of bleeding; high risk ¼ surgery with high risk of bleeding.
 CrCl, creatinine clearance.

(Heidbuchel H et al, Europace, Mai 2013)

Abb. 11

Ein entsprechender Leitfaden für die letzte DOAC-Einnahme vor geplanten chirurgischen Eingriffen wurde auch von der EHRA erstellt (Abb. 11).

*) Univ. Prof. Dr. Franz Weidinger;
 franz.weidinger@wienkav.at
 Dr. Matthias Hasun;
 matthias.hasun@wienkav.at
 beide: Krankenhaus Rudolfstiftung,
 2. Medizinische Abteilung,
 Juchgasse 25, 1030 Wien