

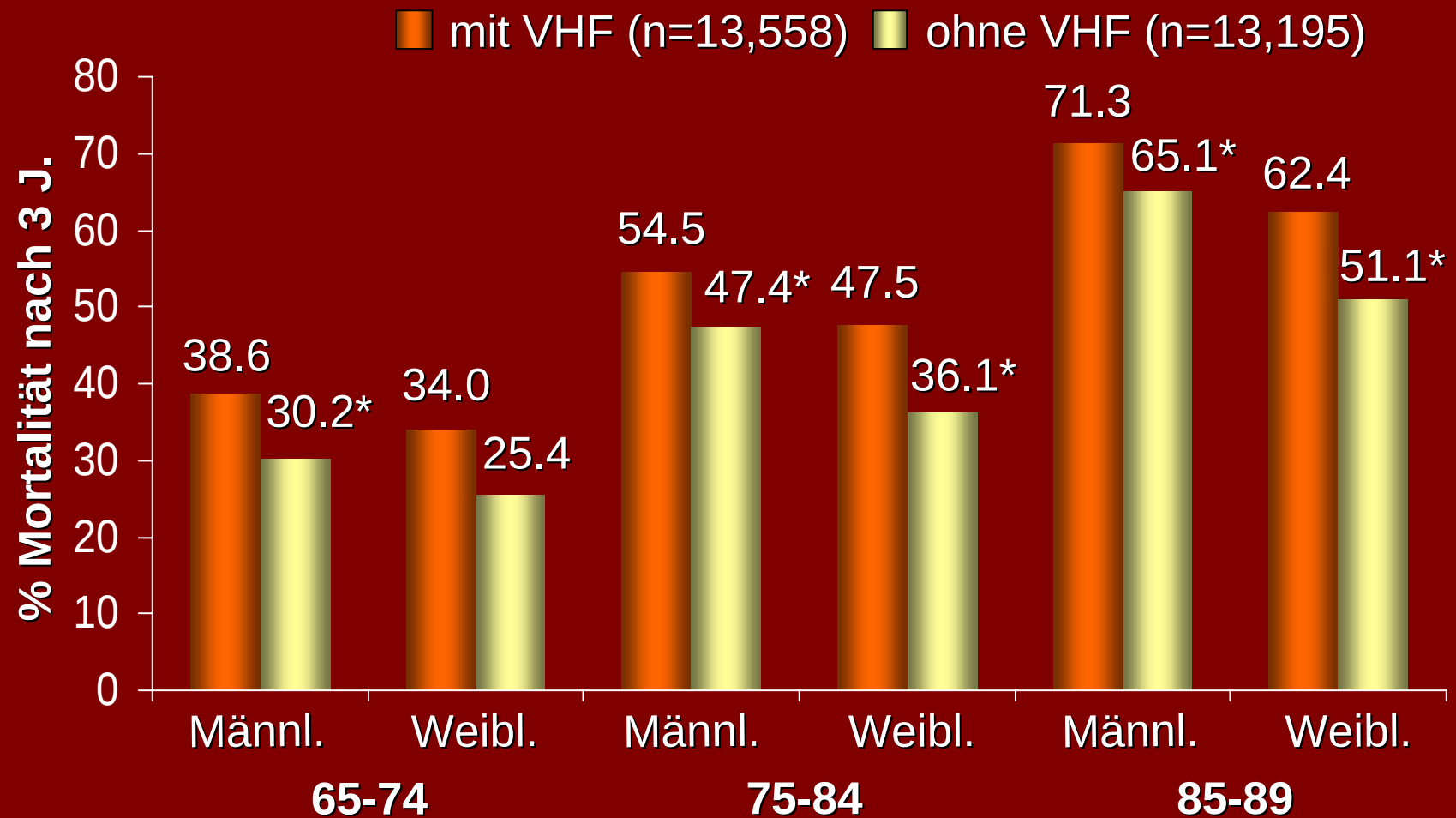


Antikoagulation bei Vorhofflimmern – wer muß wann antikoaguliert werden?

Christoph Stellbrink

Klinik f. Kardiologie und
Internistische Intensivmedizin
Städtische Kliniken Bielefeld

Mortalität und VHF



* $P < 0,05$

Wolf et al. *Arch Intern Med.* 1998;158:229-234.

Inzidenz des Schlaganfalls



Framingham Studie: Inzidenz des Schlaganfalls (%/Jahr)

Alter (J)	Männer ohne VHF	Frauen	mit VHF
30-39	0,04 %	0,00 %	0,0 %
40-49	0,08 %	0,04 %	0,0 %
50-59	0,19 %	0,09 %	6,7 %
60-69	0,91 %	0,45 %	8,1 %
70-79	2,19 %	1,25 %	21,3 %
80-89	4,59 %	3,58 %	36,2 %

Therapieziele bei Vorhofflimmern



**Wiederherstellung
und Erhalt des
Sinusrhythmus**



Antiarrhythmika
„Maze“-OP
Katheterablation
Atriale
Schrittmacher

Frequenzkontrolle



Digitalis
 β -Blocker
Ca-Antagonisten
AV-Knotenmodulation
bzw. -ablation

**Verhinderung
thromboembolischer
Komplikationen**



**Vor/nach
Kardiov.**



chronisch



- Orale Antikoagulantien
- Heparin/NMH
- Thrombozyten-Aggregationhemmer



**Entscheidend
für Prognose !**

Risiko-Score für Embolie bei VHF: CHADS₂



Herzinsuffizienz	1 Punkt
Hypertonie	1 Punkt
Alter > 75 J.	1 Punkt
Diabetes mellitus	1 Punkt
Z.n. Apoplex/TIA	2 Punkte

	Schlaganfall-Risiko (%/Jahr)	Therapie -Empfehlung	Evidenzgrad
CHADS ₂ > 3	8,5 - 18,2	OAC INR 2,0 - 3,0	A
CHADS ₂ 2 - 3	4,0 - 5,9	OAC INR 2,0 - 3,0 oder ASS 300 mg/d	A
CHADS ₂ 0 - 1	1,9 - 2,8	< 55 J. kein Therapie > 55 J. ASS 300 mg/d	A

Framingham Score

5-Jahres-Schlaganfallrisiko bei VHF



Stufe 1

Alter (J)	P.
55-59	0
60-62	1
63-66	2
67-71	3
72-74	4
75-77	5
78-81	6
82-85	7
86-90	8
91-93	9
>93	10

Stufe 2

Geschlecht	P.
Männer	0
Frauen	6

Stufe 3

Systolischer Blutdruck, mm Hg	Punkte
<120	0
120-139	1
140-159	2
160-179	3
>179	4

Stufe 4

Diabetes	Punkte
Nein	0
Ja	5

Stufe 5

Z.n. Schlaganfall oder TIA	Punkte
Nein	0
Ja	6

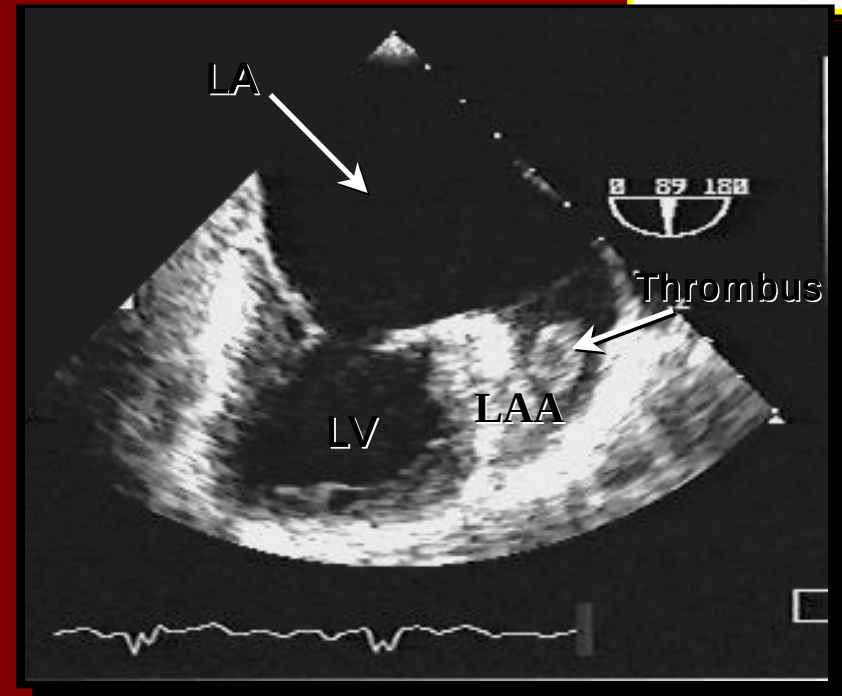
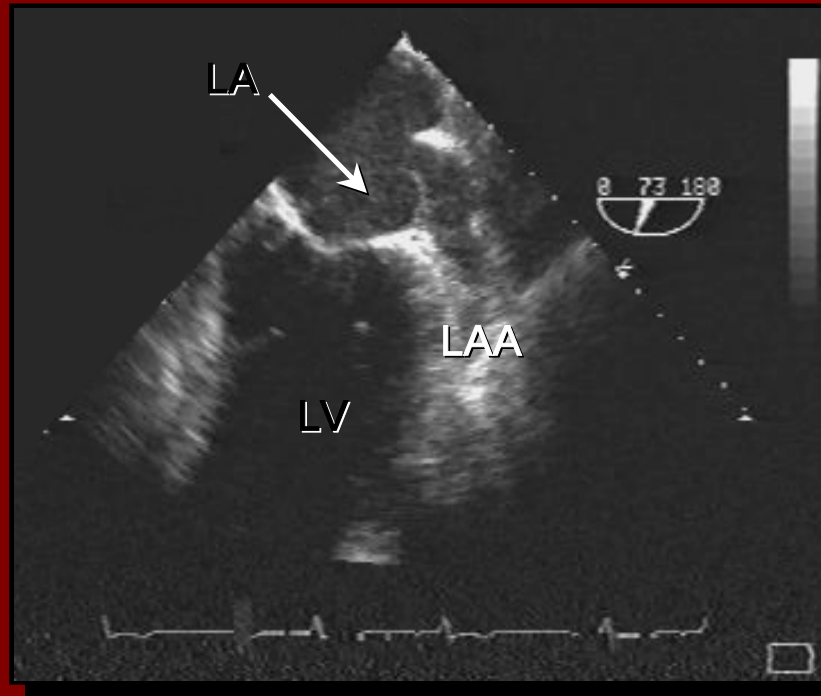
Punkte aus Stufen 1 bis 5 addieren
Erwartetes 5-Jahres-Risiko für Schlaganfall in Tabelle ablesen

Punkte	Risiko (%)
0-1	5
2-3	6
4	7
5	8
6-7	9
8	11
9	12
10	13
11	14
12	16
13	18
14	19
15	21
16	24
17	26
18	28
19	31
20	34
21	37
19	31%
22	41
23	44
24	48
25	51
26	55
27	59
28	63
29	67
30	71
31	75

Patient features	Antithrombotic therapy	Grade of recommendation
Age <60 years No heart disease (lone AF)	Aspirin (325 mg per day) or no therapy	1
Age <60 years Heart disease but no risk factors*	Aspirin (325 mg per day)	1
Age ≥60 years No risk factors*	Aspirin (325 mg per day)	1
Age ≥60 years With DM or CAD	Oral anticoagulation (INR 2.0–3.0) Addition of aspirin daily optional	12b
Age ≥75 years, especially women	Oral anticoagulation (INR approx 2.0)	1
Heart failure EF <0.35 Hypertension Thyrotoxicosis	Oral anticoagulation (INR 2.0–3.0)	1
Rheumatic heart disease Prosthetic heart valve Prior thromboembolism Persistent atrial thrombus on TOE	Oral anticoagulation (INR 2.5–3.5 or higher may be appropriate)	1

* Risk factors for thrombo-embolism include HF, LV EF < 35% and history of hypertension. AF: atrial fibrillation, CAD: coronary artery disease, DM: diabetes mellitus, EF: ejection fraction, INR: International normalised ratio, LV: left ventricle, TOE: transoesophageal echocardiography. Adapted from reference [11].

Echokardiographische Risikofaktoren



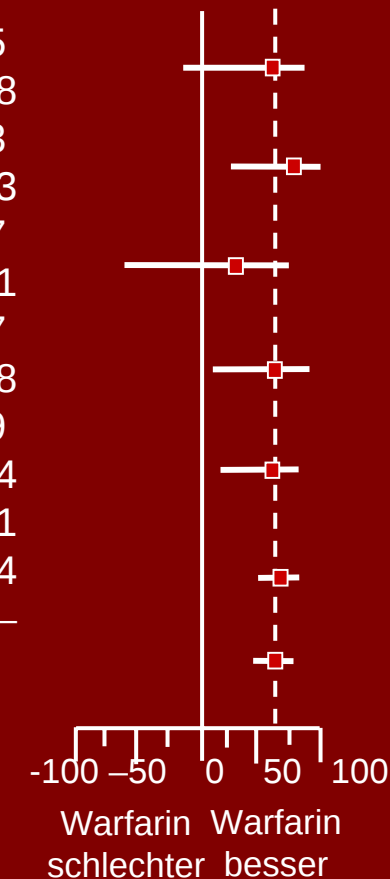
- Vorhofthromben (10-15 % im TEE) bzw. Spontankontrast
- LA-Vergrößerung (> 50 mm)
- mechan. Dysfunktion des LA
- LV-Dysfunktion

Meta-Analyse: Orale Antikoagulation gegen Placebo



Studie	Zeit seit letztem Ereignis (Mo)	INR Bereich	Patienten- zahl und Pat-Jahre	Anzahl Strokes	Relative Risiko Reduktion (%)
--------	---------------------------------------	-------------	-------------------------------------	-------------------	----------------------------------

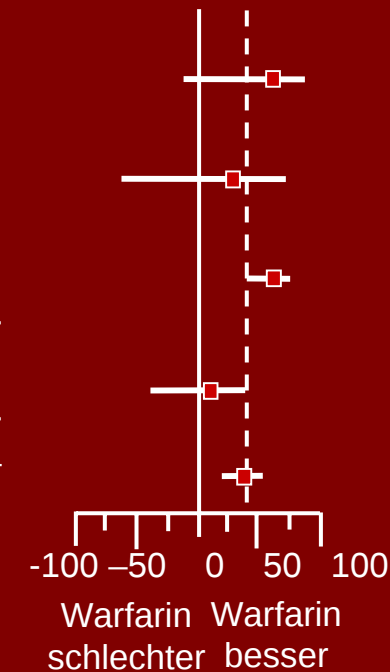
AFASAK	1	2,8-4,2	W: 335 (250) P: 336 (382)	5 18
BAATAF	6	1,5-2,7	W: 212 (487) P: 208 (435)	3 13
CAFA	12	2,0-3,0	W: 187 (235) P: 191 (239)	7 11
SPAF I	24	2,0-4,5	W: 210 (260) P: 211 (244)	7 18
VA	Kein Ereignis (91% der Pat.)	1,4-2,8	W: 281 (489) P: 290 (483)	9 24
EAFT	Sekundär- Prävention	2,5-4,0	W: 225 (507) P: 214 (405)	21 54
Insgesamt	—	—	—	—



Meta-Analyse: Orale Antikoagulation gegen ASS



Studie	Zeit seit letztem Ereignis (Mo)	INR Bereich (Dosis ASS / 24h)	Patienten- zahl und Pat-Jahre	Anzahl Strokes	Relative Risiko Reduktion (%)
AFASAK	1	2,8-4,2 (75 mg)	W: 335 (250) A: 226 (364)	5 17	
SPAF I	24	2,0-4,5 (325 mg)	W: 210 (260) A: 552 (720)	7 27	
EAFT	Sekundär- Prävention	2,5-4,0 (300 mg)	W: 225 (507) A: 404 (383)	21 94	
SPAF II	24	2,0-4,5 (325 mg)	W: 555 (1493) A: 545 (1460)	41 44	
Insgesamt	—	—	—	—	



ACTIVE - Design



n=14,000

Vorhofflimmern
RF für vaskuläre Ereignisse

KI gegen Warfarin: Ausschluß ACTIVE W

ACTIVE W:
(Clopidogrel+ASA vs Warfarin)

Studienarm abgebrochen
wg. Unterlegenheit von
ASS/Clopidogrel

Keine KI gegen Irbesartan

Clopidogrel = 75 mg/die
o.d. ASA= 75-100 mg/die

ACTIVE I
(Irbesartan vs Placebo)

Faktorielles Design

3 Jahre Follow-Up

Ergebnisse von ACTIVE-W: Embolien und Major-Blutungen



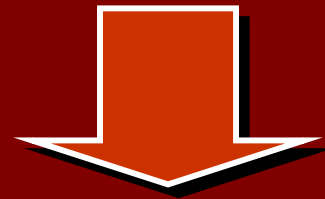
Endpunkt	Clopidogrel+ASS	Warfarin	RR	p
Embolien (%/Jahr)	5.64	3.63	1.45	0.0002
Major Blutung (%/Jahr)	2.4	2.2	1.06	0.67

Connolly S. American Heart Association Scientific
Sessions 2005; Nov 13-16, 2005; Dallas, TX.

Einsatz von Antikoagulantien bei VHF



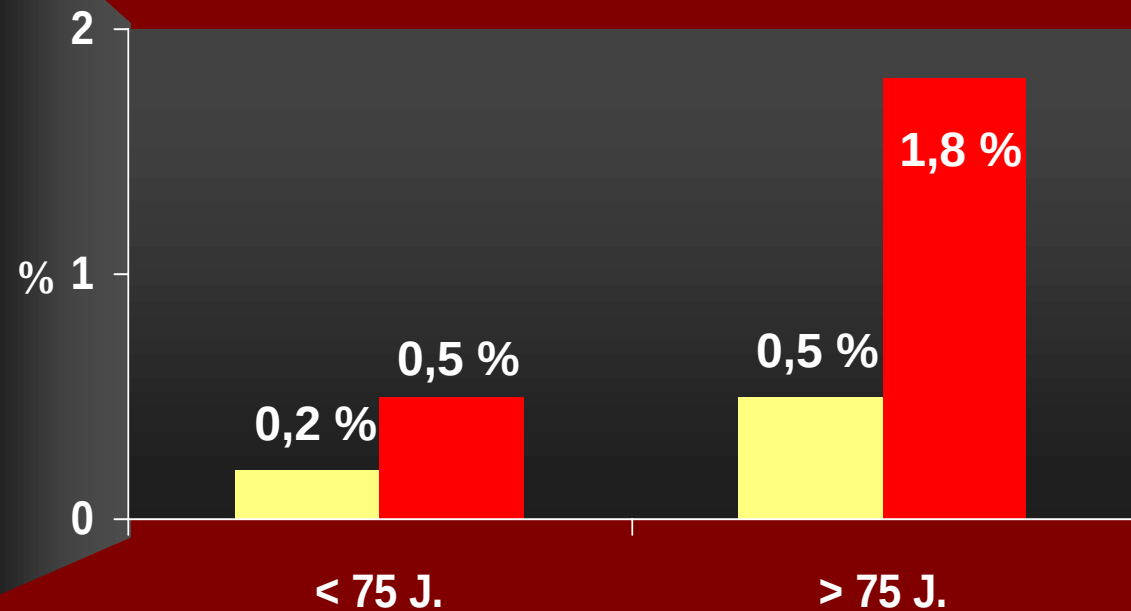
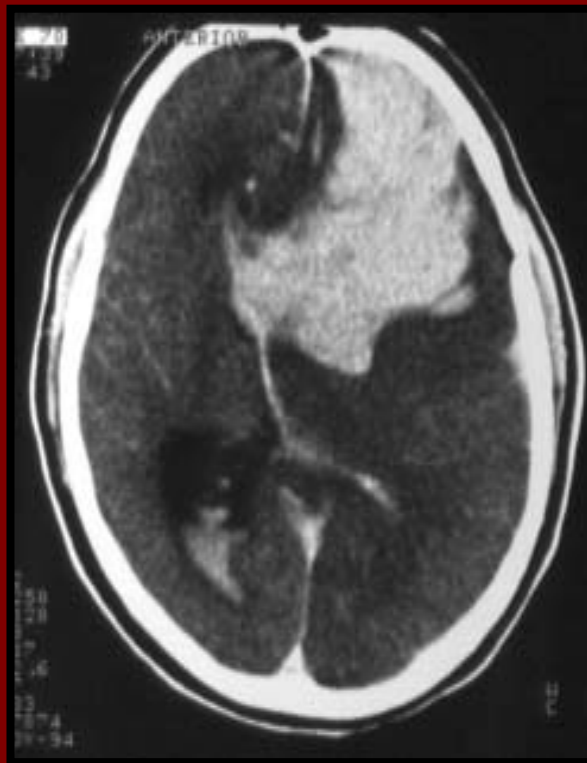
Retrospektive Analyse von 78787 Notaufnahme-Patienten
in Cincinnati (OH) und Ann Arbor (MI), USA



- 866 Pat. mit nicht-valvulärem VHF (1,1%), davon bei
- 556 Pat. VHF anamnest. bekannt
 - 221 (40%) Warfarin allein
 - 155 (28%) ASS bzw. Ticlopidin/Clopidogrel
 - 152 (27%) keine antithrombot. Therapie
- 61% der Warfarin-behandelten Patienten hatten keine INR von 2,0 - 3,0

Scott et al., JACC 2002

Blutungsrisiko unter Warfarin

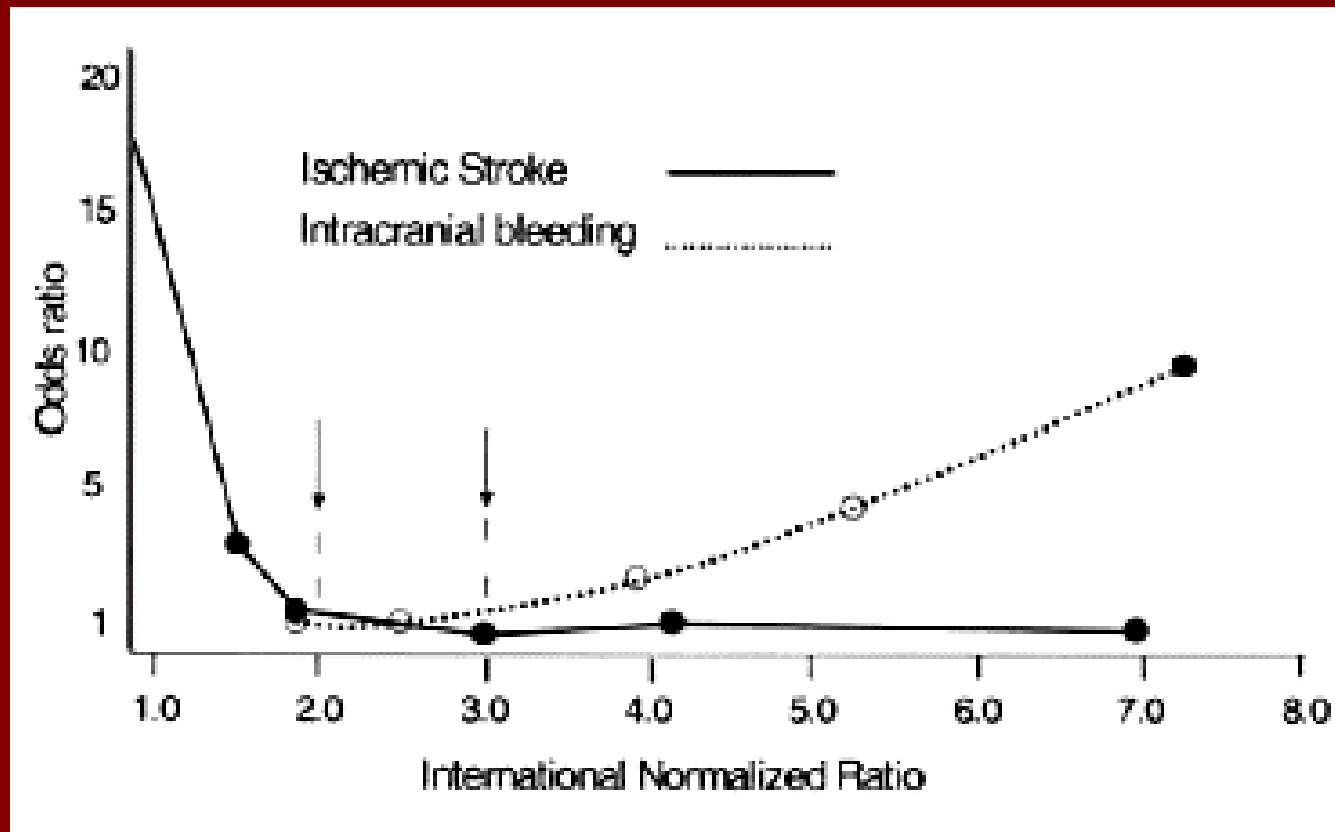


intrakranielle Blutungen/Jahr

■ ASS ■ Warfarin

SPAF II Investigators, Lancet 1994

Optimale Cumarindosis



Hylek, Ann Intern Med 1994

Wirkmechanismus gebräuchlicher und neuer Antithrombotika



direkte Hemmung

Ranaxaban
DX-9045
AZ-4927

Hirudin

Argatroban

Melagatran

Dabigatran

FXa

Thrombin

indirekte Hemmung

AT-**Pentasaccharid**

AT-NMH

AT-UFH

AT = Antithrombin

UFH = Unfraktioniertes Heparin

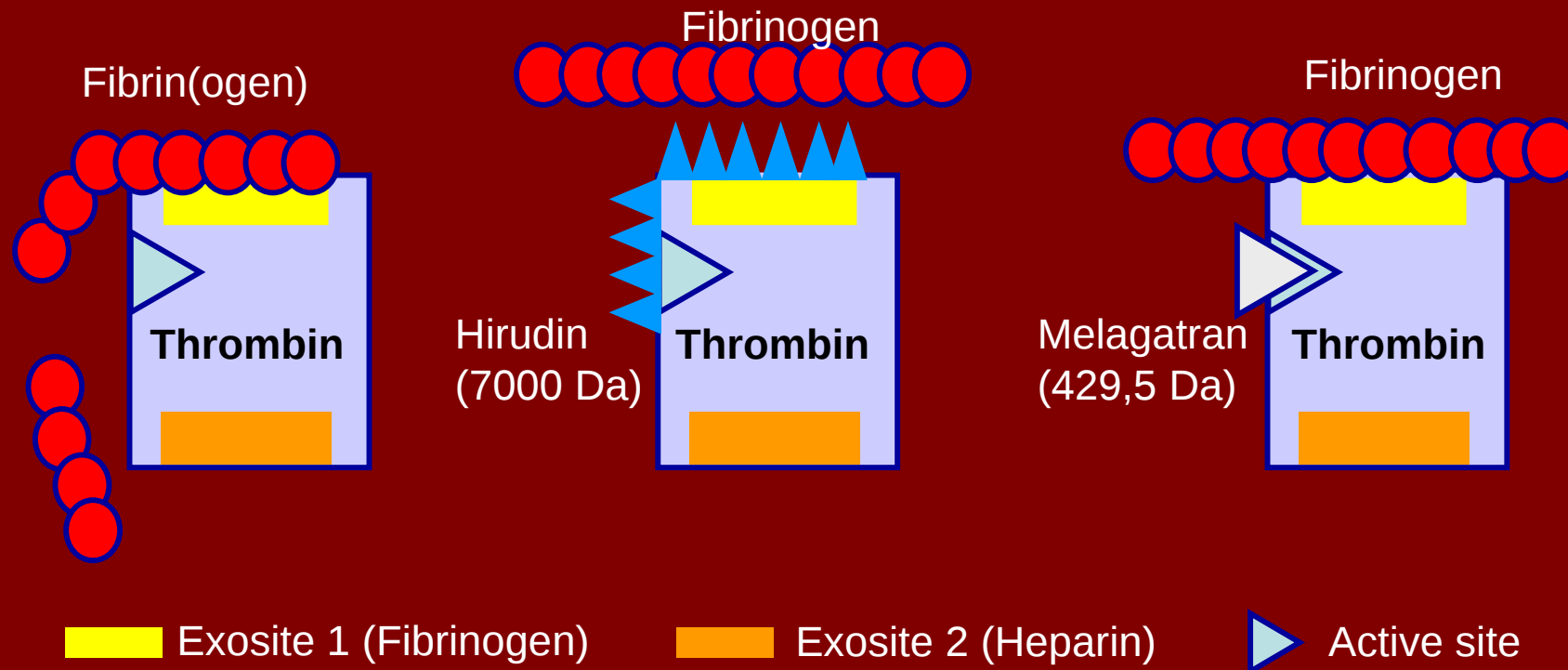
NMH = Niedermolekulares Heparin

Orale direkte Thrombinantagonisten

Ein innovatives Therapieprinzip zur Langzeitantikoagulation



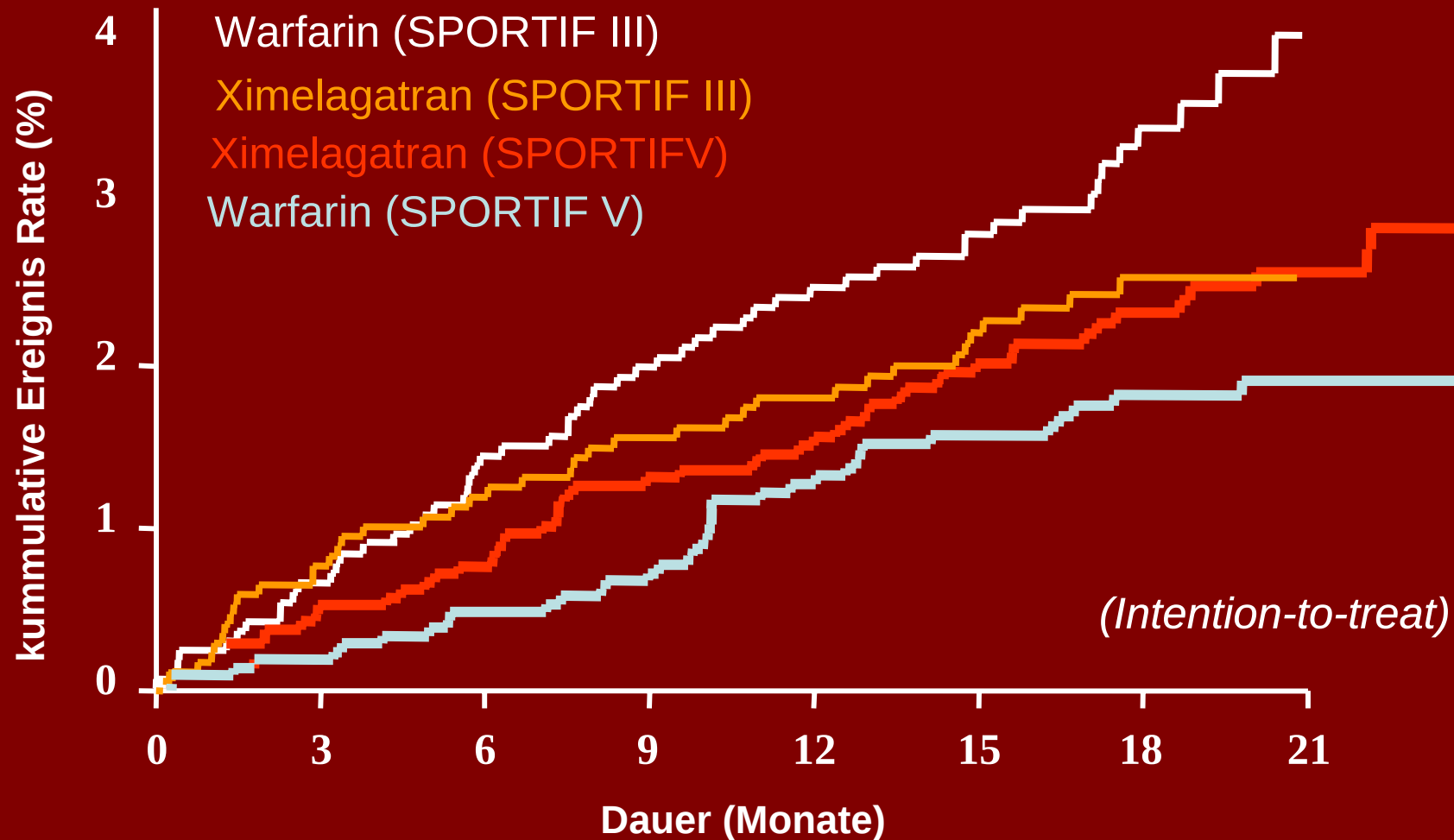
Spaltung des Fibrinogens durch Thrombin und dessen Inhibition durch Hirudin und Melagatran



(Aken et al., Clin Appl Thrombosis/Haemostasis, 7: 195-204, 2001)

Sportif III+V

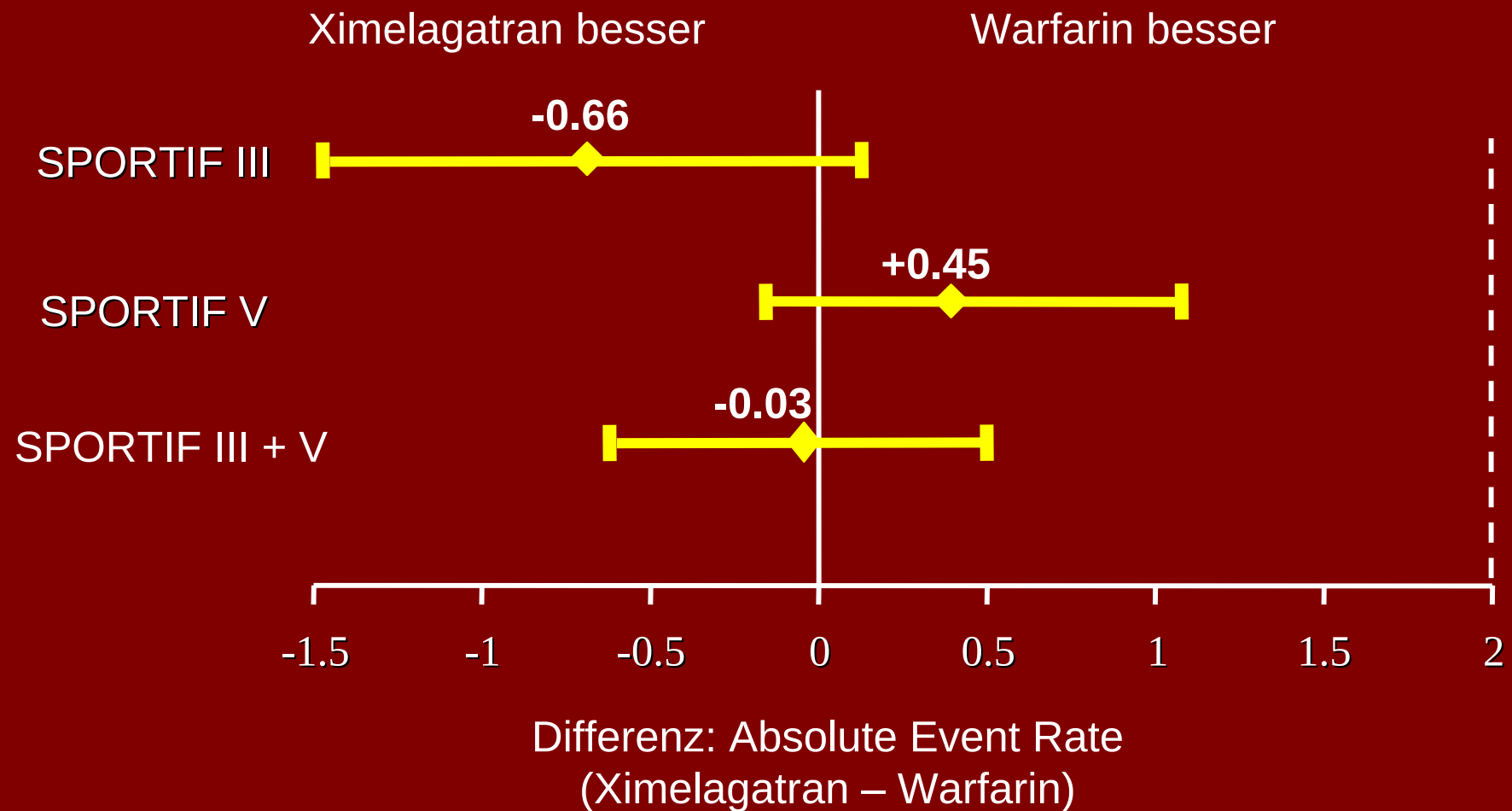
Schlaganfall und systemische Thromboembolien



Differenz pro Jahr: 1.64% - 2.29% = -0.66% (95% CI: -1.44, 0.12; p = 0.1)

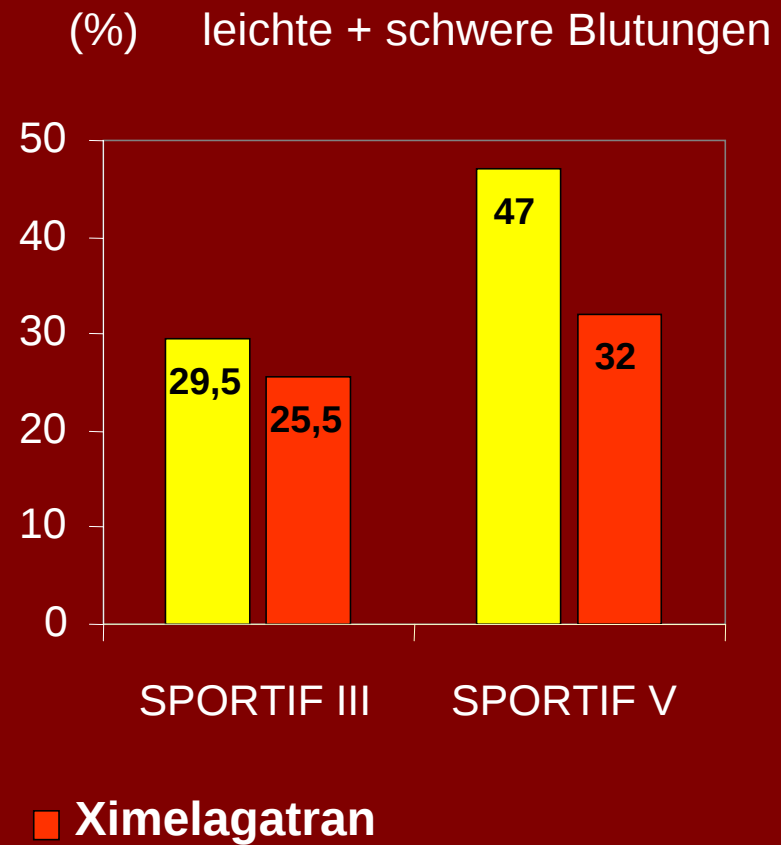
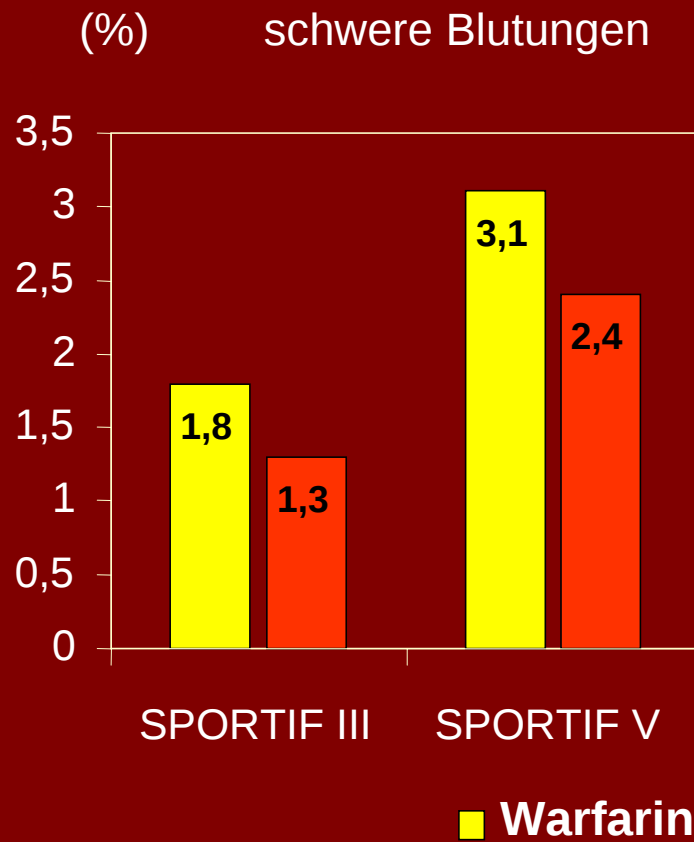
SPORTIF III+V

Wirksamkeit: Reduktion von Embolien



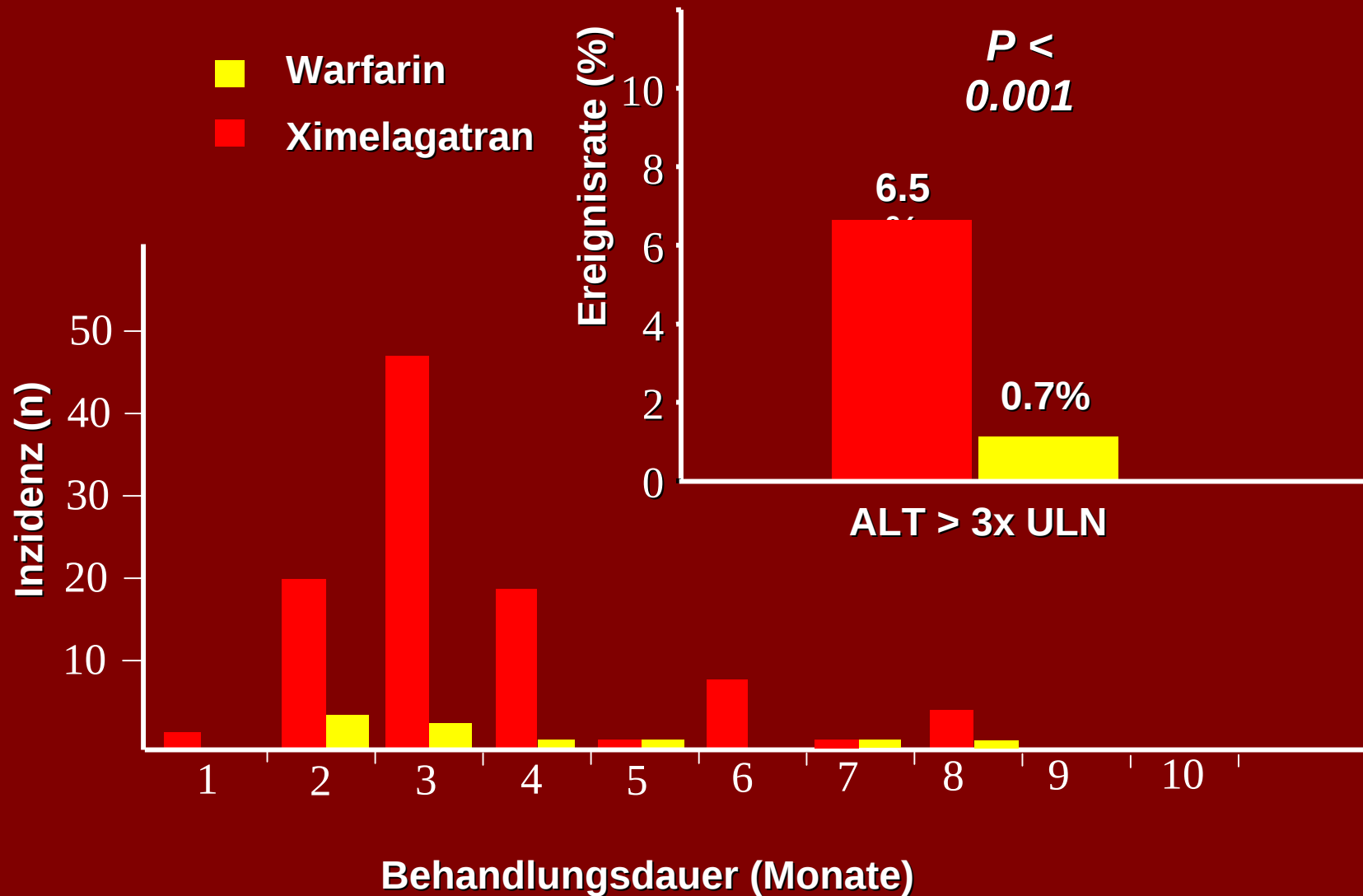
SPORTIF III+V

Sicherheit: Blutungsrate

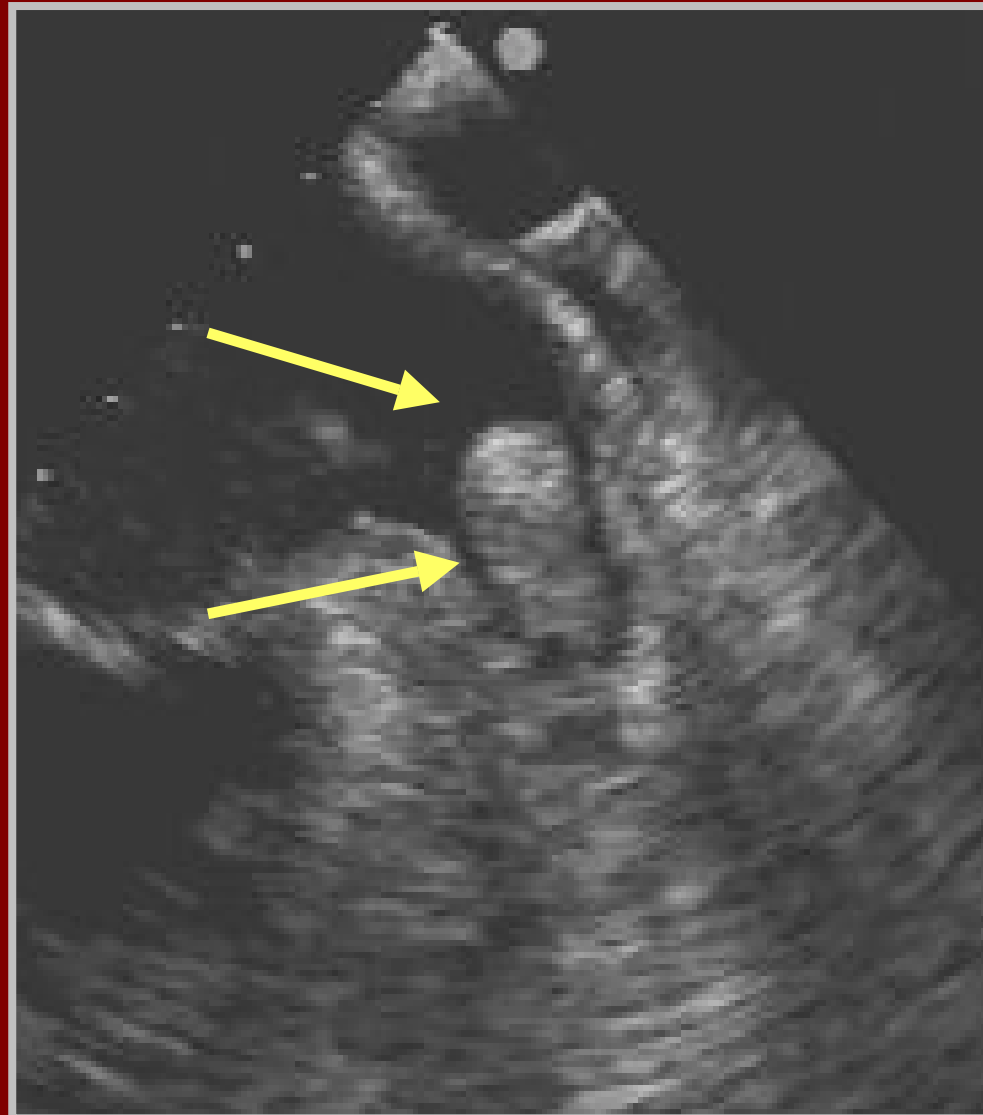


Transitorische GPT (ALAT)-Erhöhungen

(> 3x ULN, pro Monat seit Randomisierung)



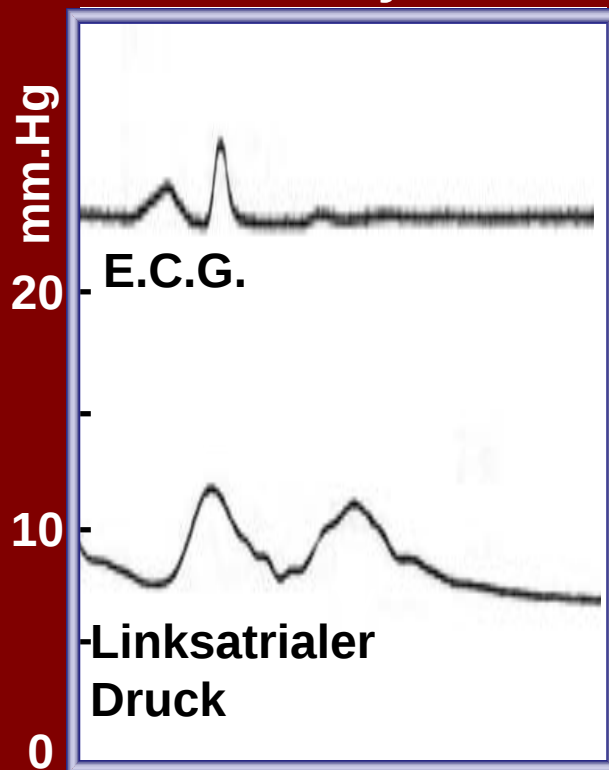
Thrombus im linken Vorhofsohr nach Kardioversion



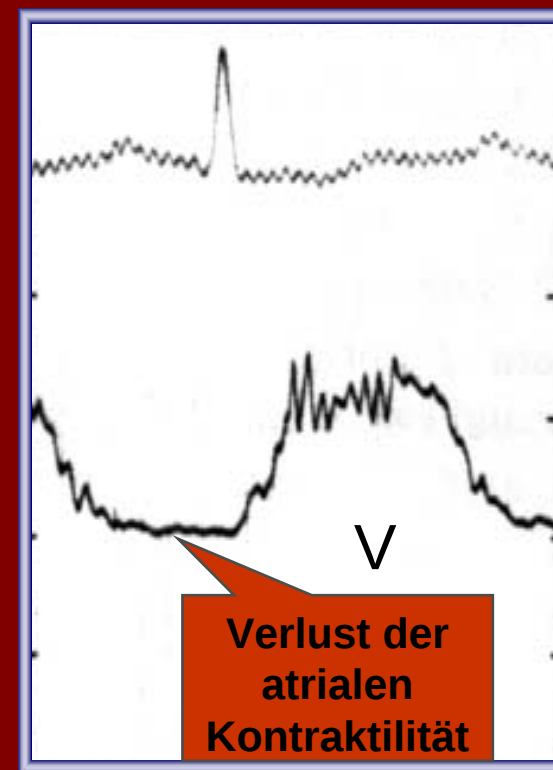
Postfibrillatorische Atriale Kontraktile Dysfunktion



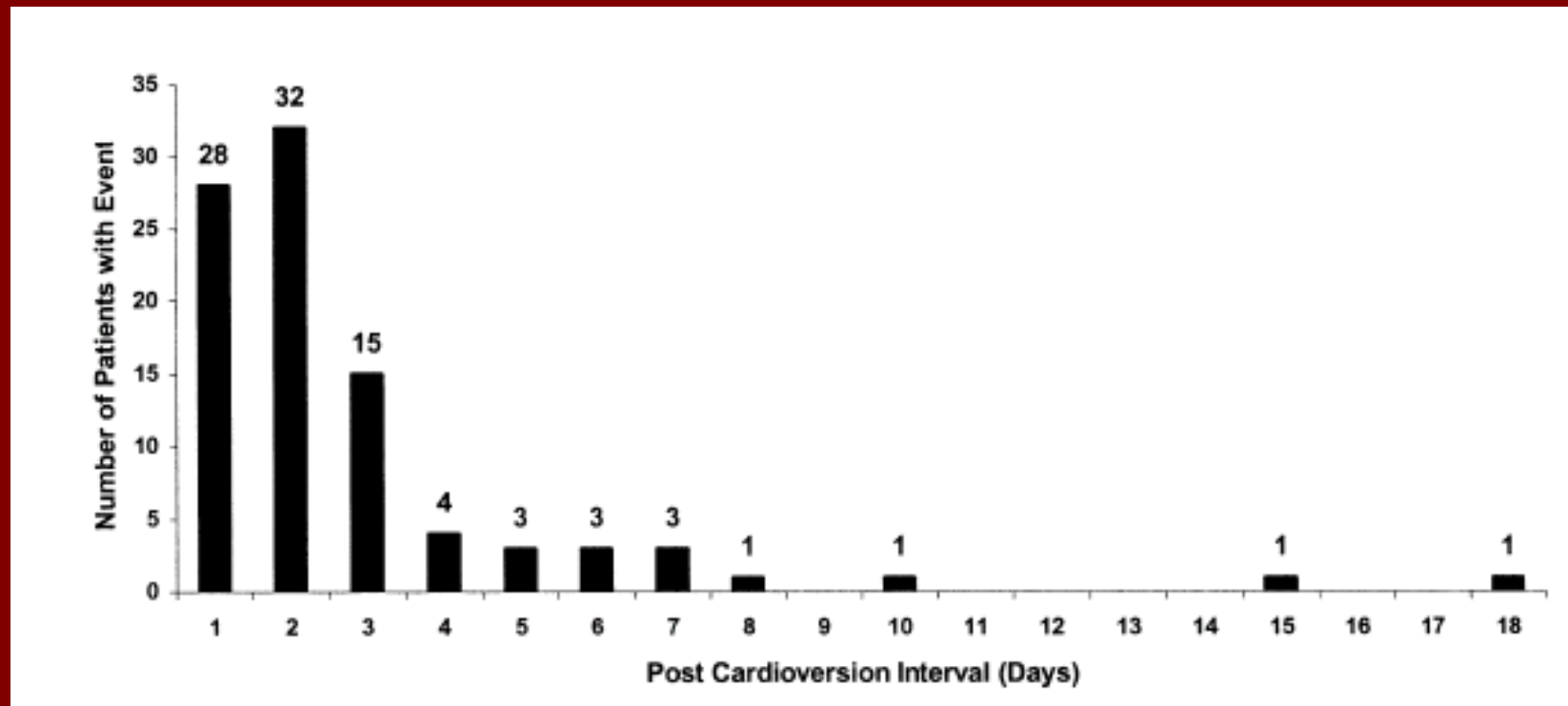
**Kontrollpatient
in Sinusrhythmus**



**Sofort nach
Kardioversion**



Zeitpunkt der Embolie nach Kardioversion



Berger und Schweitzer, Am J Cardiol 1998

Embolierisiko bei der Kardioversion



- 5-7% thrombembolisches Risiko ohne Antikoagulation¹⁻³.
- Thromben zumeist im linken Vorhofsohr; können sich auch nach Kardioversion bilden⁴.
- Richtlinien der ACC/AHA⁵ für VHF > 48 h:
 - Vor- und Nachbehandlung mit Marcumar für 3-4 Wochen
 - **ODER**
 - Ausschluß von LAA-Thromben mittels TEE, Heparinisierung, anschl. 3-4 Wo. Marcumar

¹Arnold et al., JACC 1992; ²Bjerkelund Am J Cardiol 1969; ³Weinberg et al. Am J Cardiol 1989;

⁴Fatkin et al., JACC 1994; ⁵ACC/AHA/ESC Guidelines, Circulation 2001

ACUTE I Studie



VHF > 2 d zur Kardioversion

Randomisierung
(1:1)

TEE-geführte Strategie: therapeutische
Heparinisierung, überlappend Warfarin
TEE

Konventionelle Strategie

Thrombus +
keine ECV

Thrombus -
ECV

3 Wochen
Warfarin

3 Wochen Warfarin

Erneute TEE

4 Wochen
Warfarin

ECV

4 Wochen
Warfarin

Kein Thrombus: ECV Thrombus: keine ECV

4 Wochen Warfarin

4 Wochen Warfarin

Follow-up 8 Wochen nach Random.

ACUTE I: Embolische Ereignisse



	TEE n = 619	Kein TEE n = 603	p
Schlaganfall	4 (0.65%)	2 (0.33%)	0.432
TIA	1 (0.16%)	1 (0.17%)	0.985
Periphere Embolie	0	0	-
Gemeinsam: Schlaganfall, TIA, & periphere Embolie	5 (0.81%)	3 (0.50%)	0.501

Klein et al., NEJM 2001

ACUTE I: Blutungskomplikationen



	TEE n = 619	Kein TEE n = 603	p
Major Blutung	5 (0.81%)	9 (1.50%)	0.261
Minor Blutung	14 (2.30%)	24 (4.00%)	0.084
Gemeinsam: Major & Minor Blutung	19 (3.11%)	33 (5.50%)	0.025

Klein et al., NEJM 2001

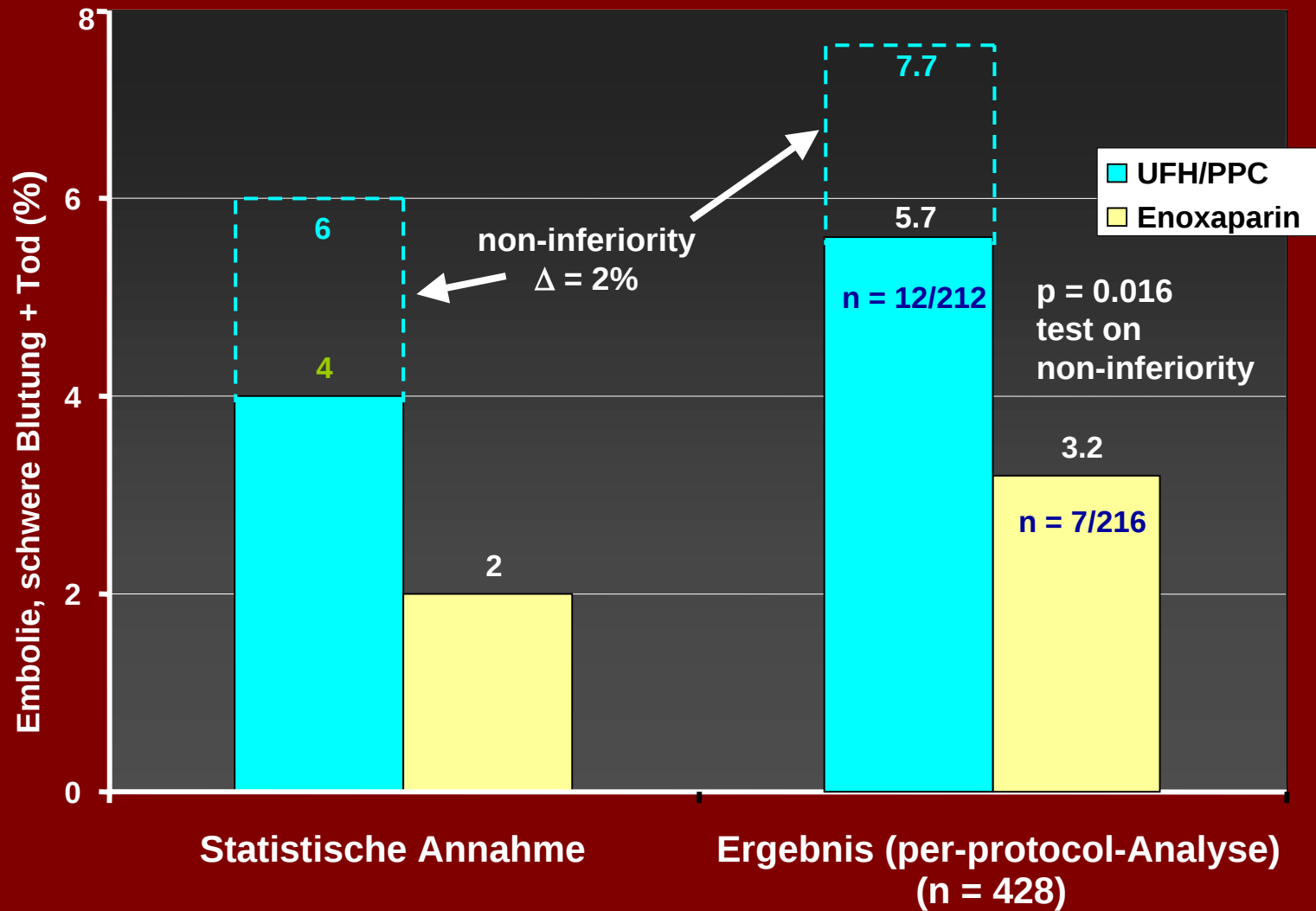
Potentielle Vorteile von niedermolekularen Heparinen bei der Kardioversion



- Ambulante Therapie-Einleitung möglich (s.c. - Gabe)
- Keine häufigen Gerinnungskontrollen nötig¹.
- Geringere Inzidenz des HITT-Syndroms².

¹Lip et al., Br Heart J 1994; ²Warkentin et al. NEJM 1995

ACE-Studie: Ergebnis



Stellbrink et al., Circulation 2004

Zusammenfassung

Chronische Antikoagulation bei VHF



- Die Antikoagulation bei VHF sollte Risiko-adjustiert erfolgen
- Dazu sind i.d.R. einfache klinische Kriterien ausreichend
 - z.B. CHADS₂-Score, Framingham-Score
- Bis zur Einführung oraler Thrombinantagonisten bei VHF wird vermutlich noch Zeit vergehen.
- Thrombozyten-Aggregationshemmer (ASS, Clopidogrel) sind bei Risikopatienten nicht ausreichend wirksam (Anwendung nur bei KI gegen Marcumar oder niedrigem Risiko).

Zusammenfassung

Antikoagulation bei Kardioversion



- Die Kardioversion kann konventionell oder TEE-gesteuert erfolgen:
 - Konventionell: 3-4 Wo. vor/nach CV Marcumar
 - TEE-geführt: nach Thrombenausschluß frühe CV, dann mind. 3-4 Wo. Marcumar
- Bei der TEE-Steuerung alternativ zu Heparin NMH:
 - Ambulante Therapie-Einleitung möglich
 - Mindestens so sicher/effektiv wie Heparin

**„It is better to have an
irregular heartbeat than no
heartbeat at all.“**

Bernard Gersh