

Kardiologie in Klinik und Praxis

17. Bielefelder Seminar über
aktuelle Fragen in der Kardiologie

Vortrag zum Thema:

Herzrhythmusstörungen heute

**Moderne Antikoagulations -
Behandlung**

Autor: Dr. med. Christian Leuner

SK-BI

**5. Februar 2000
Stadthalle Bielefeld
Willy-Brandt-Platz 1
9 Uhr bis 13 Uhr**

Häufigkeit der Absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern

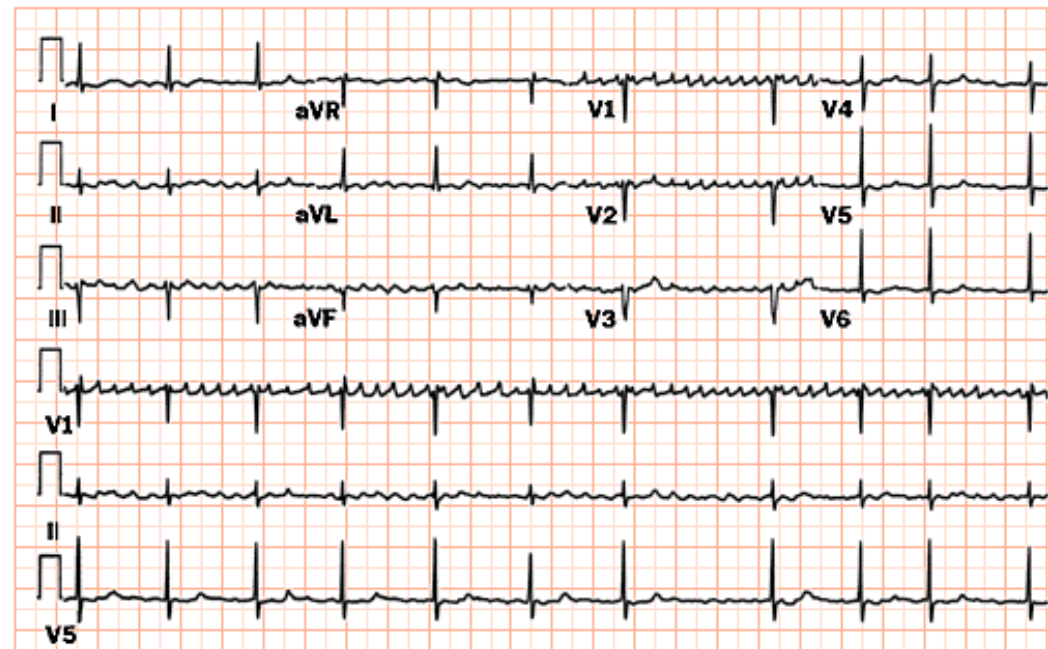
- Bei den über 60 jährigen besteht bei 1% eine Absolute Arrhythmie
- Bei über 70 jährigen in mehr als 5%

In Bielefeld ist daher in bei etwa 2000 Einwohnern mit einer behandlungsbedürftigen absoluten Arrhythmie und pro Jahr mit etwa 80 embolischen Schlaganfällen zu rechnen

Vorhofflimmern

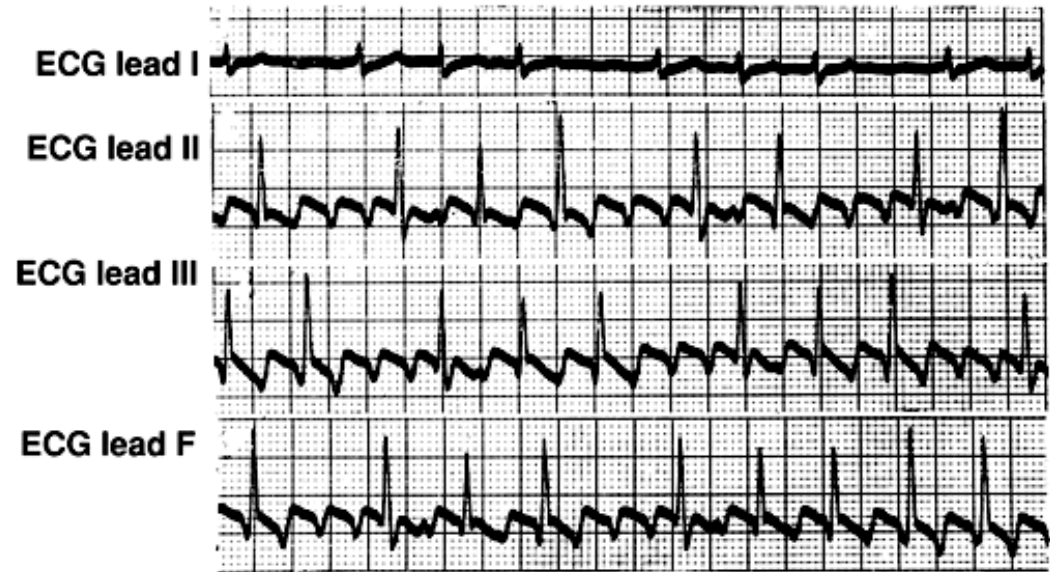
Vorhoffrequenz 350 bis 600 pro Min.

- **niederamplitudige, stark variable Amplitude und Morphologie der elektrischen Vorhofaktivität**
- **absolut arrhythmische Überleitung der Erregung auf den Ventrikel**



Vorhofflattern

- **Typ I (typische Form)**
 - Vorhoffrequenz **250 bis 350 pro Minute**
 - **Keine Antikoagulation erforderlich**
- **Typ II (atypische Form)**
 - Vorhoffrequenz **350 bis 400 pro Minute**
 - **Antikoagulation wie Vorhofflimmern**



Vorhofflimmern (VHF) und Hirnembolien

- VHF häufigste Begleiterkrankung
- Etwa die Hälfte der Hirnembolien steht in Verbindung mit VHF
- 20 bis 25% der ischämischen Schlaganfälle sind Folge von kardialen Embolien
- Risiko von Patienten mit VHF ist 5 bis 7 mal höher eine Hirnembolie zu erleiden als bei Kontrollpatienten

Embolierisiko bei Vorhofflimmern ohne Risikofaktoren „lone atrial fibrillation“

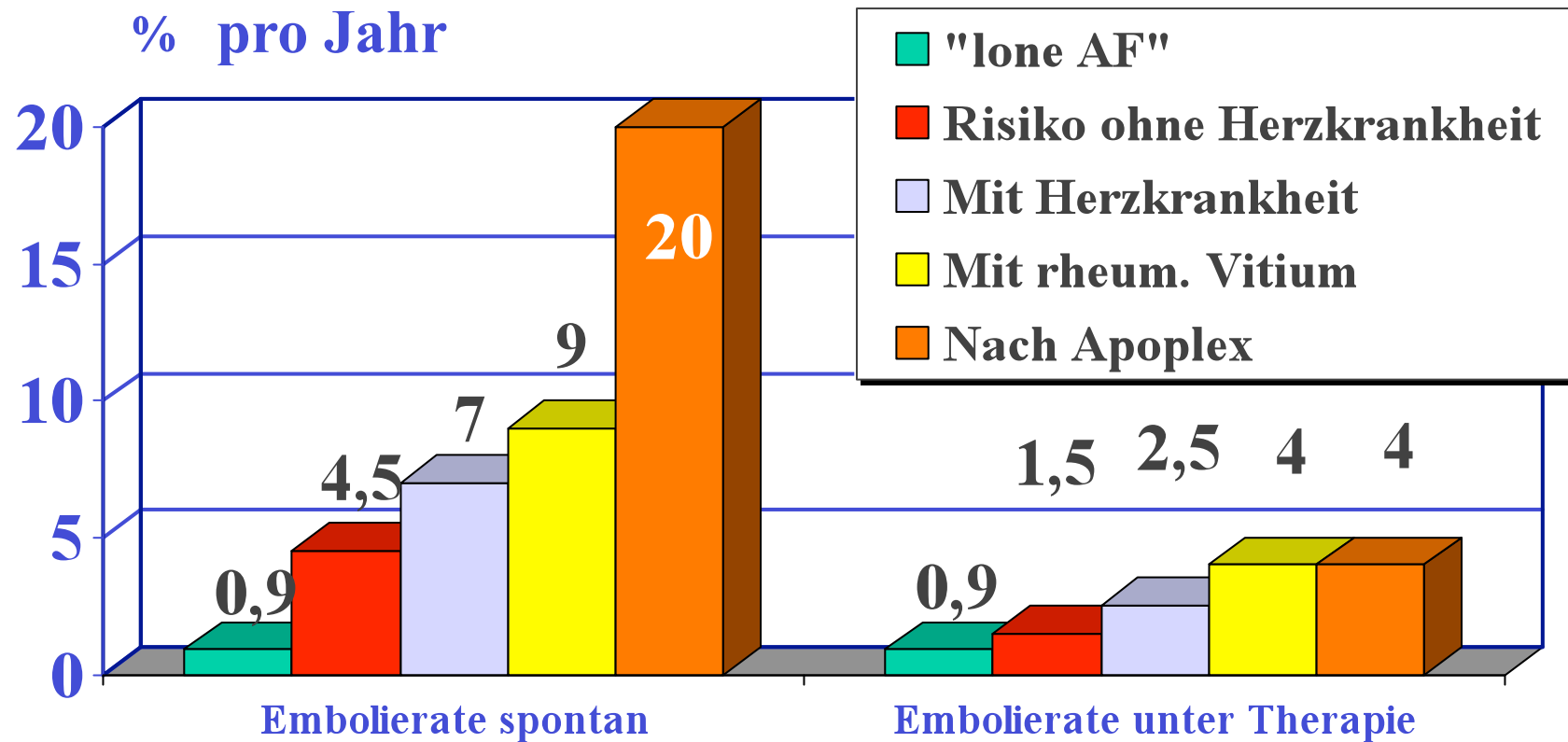
Alter	Hirnembolierisiko pro Jahr
Bis 60 Jahre	~1 %
60 bis 75 Jahre	~2 %

Zusätzliches Embolierisiko bei Vorhofflimmern ohne kardiale Erkrankung

Zusätzlicher Risikofaktor	Relatives Risiko
Vorausgegangene Hirnembolie	Bis 22,5
Östrogen Substitution (SPAF III Studie)	3,2
Art. Hypertonie > 160 mmHG	2,3
Alter über 75 Jahre	1,8
Diabetes mellitus	1,7
Mäßiger Alkoholkonsum (~ 30 g C ₂ H ₅ OH ≈ 1/4 l Wein)	0,04

**Bei einem dieser Risikofaktoren und ohne Behandlung
erleiden ~ 4% jährlich eine Hirnembolie**

Risikogruppen für eine Hirnembolie



Echokardiografische Zeichen für ein erhöhtes Insult-Risiko bei VHF

- **Mittel- bis hochgradige Dysfunktion des linken Ventrikels (LV-EF < 40 %)**
- **Stark vergrößerter linker Vorhof (LA Durchmesser >2,5mm/m²)**
- **Mitralstenose**
- **Spontanechos im linken Vorhof bei der TEE**
- **Komplizierte Plaques in der Aorta bei der TEE**

**Es besteht kein Unterschied
im Hirnembolie Risiko
zwischen Patienten mit
intermittierendem und
chronischem Vorhofflimmern**

Arch Int Med 1994;121:54

Ergebnisse der Antikoagulation mit Kumarinen bei Vorhofflimmern

Zusammenfassung von 5 großen randomisierten Studien

Häufigkeit von Hirnembolien pro Jahr

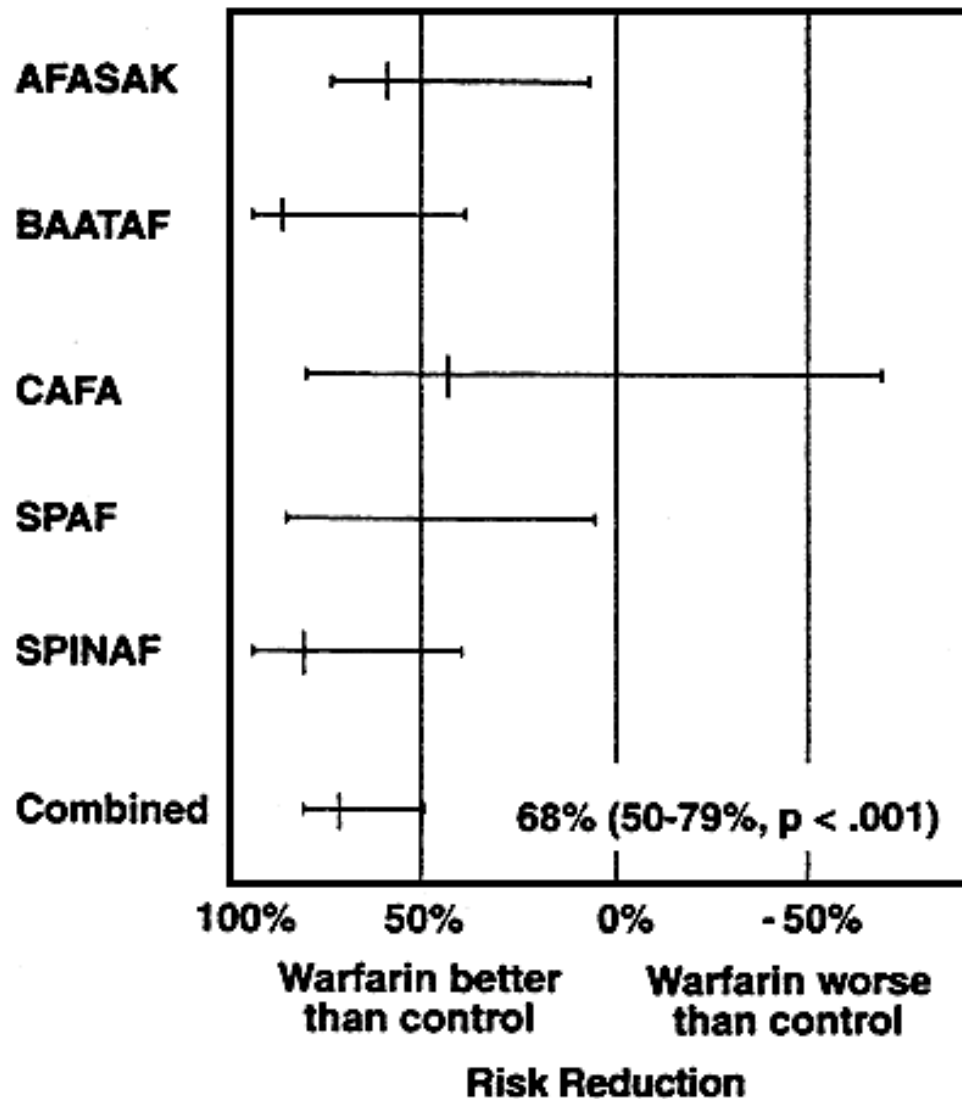
	Nicht behandelt	Behandelt
Alle	4,5%	1,4 %
Männer		1,8 %
Frauen		0,7 %

Arch Int Med 1994;121:54

Vergleich Kumarin gegenüber Placebo bei der Prävention von ischämischen Hirninfarkten bei Patienten mit Vorhofflimmern

Randomisierte klinische Studien

Prystowsky, EN. *Circulation* 1996; 93:1262-1277



Berechnung des INR

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TPZ}_p}{\text{TPZ}_n} \right)^{\text{ISI}}$$

Definitionen

TPZ = Thromboplastinzeit
(**Dauer** der Bildung von Fibrinfäden nach Zugabe von Gewebsthermoplastin und Calcium zum Serum)

p = Patientenplasma **n** = Normalplasmapool

ISI = Internationaler Sensitivity Index
(**Empfindlichkeitsfaktor** des Thromboplastins gegenüber dem international standardisierten Referenzthermoplastin)

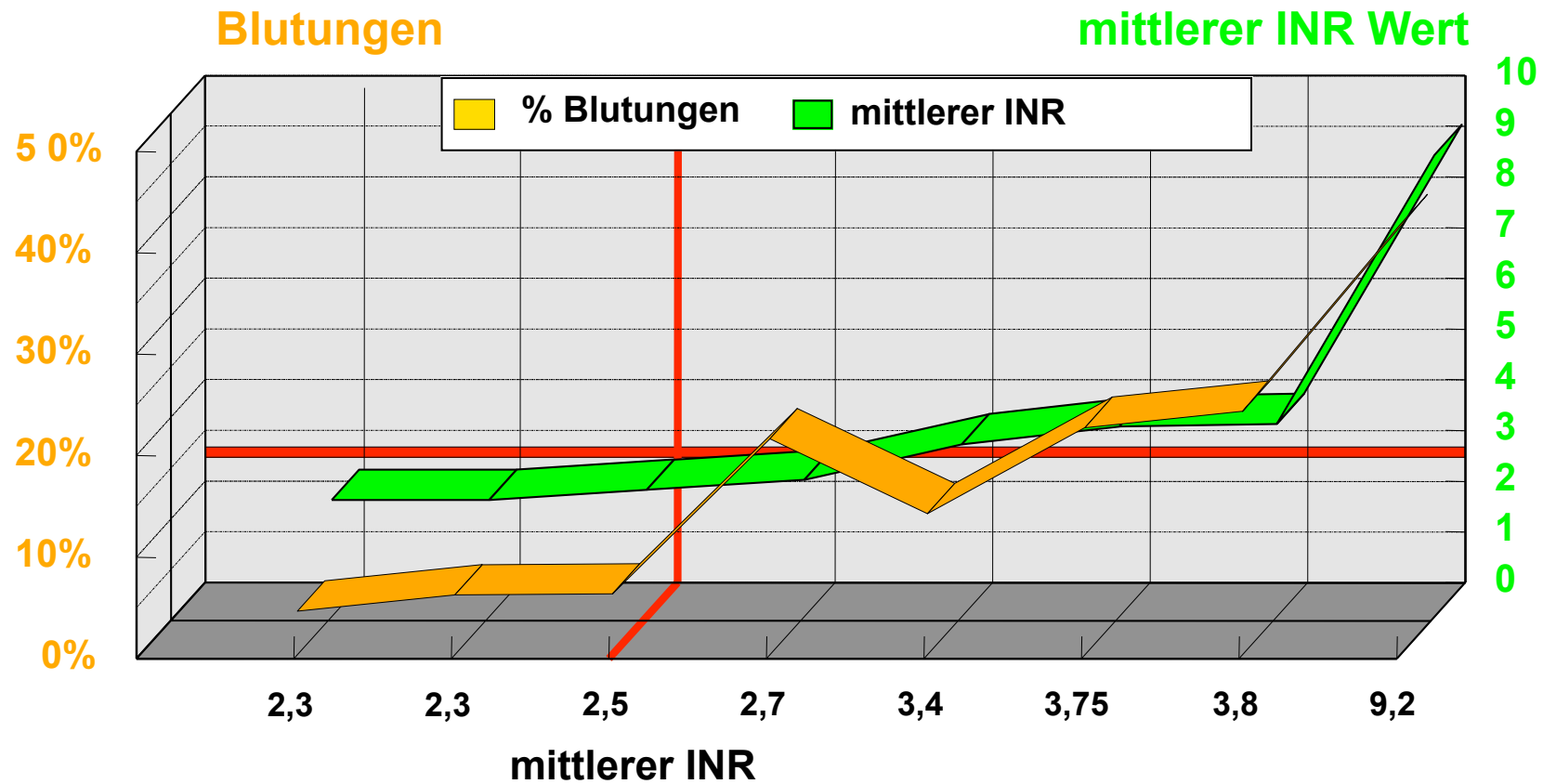
Thromboplastine in Deutschland

therapeutischer Bereich

Thromboplastin	% Quick	INR
Neoplastin plus	20 - 35	4,5 - 2,5
Thromboplastin IS	15 - 35	4,0 - 2,0
Thromborel S	15 - 26	4,5 - 2,5
Innovin	12 - 33	4,5 - 2,0
Hepato Quick	10 - 20	4,5 - 2,6
Simbplastin	10 - 20	3,8 - 2,2
Thrombotest	5 - 10	4,8 - 2,8

Höhe des INR und Blutungshäufigkeit

4 Randomstudien ohne signifikante Unterschiede in der Embolierate



HULL 1982, TURPIE 1988, SAOUR 1990, ALTEMAN 1991

Wer soll behandelt werden?

Risikofaktoren zusätzlich zum Vorhofflimmern	Alter	Therapieform
Ohne	< 60 Jahre	keine
Ohne	> 60 Jahre	ASS 100 mg
Ja, keine kardiale Erkrankung	unbegrenzt	INR 2,5
kardiale Erkrankung	unbegrenzt	INR 2,5
Rheumatisches Vitium	unbegrenzt	INR 3,5
Klappenprothesen	unbegrenzt	INR 3,5
Embolierezidiv unter Kumarin	unbegrenzt	INR 3,5 +100mg ASS

INR - QUICK bei ISI 1,08

(Beispiel Thromborel S Behring)

Intensität der Antikoagulation

Klappenprothesen	Standard	INR	Quick (ca. +/- 3%)
		1	100 %
		1,5	50 %
	INR 2,5	2	40%
	(2,0 - 3,0)	2,5	30 %
		3	25%
INR 3,7		3,7	20%
(3,0 - 4,5)		4	17%
		4,5	15%
		7,5	10%

Risiken der Kumarinbehandlung

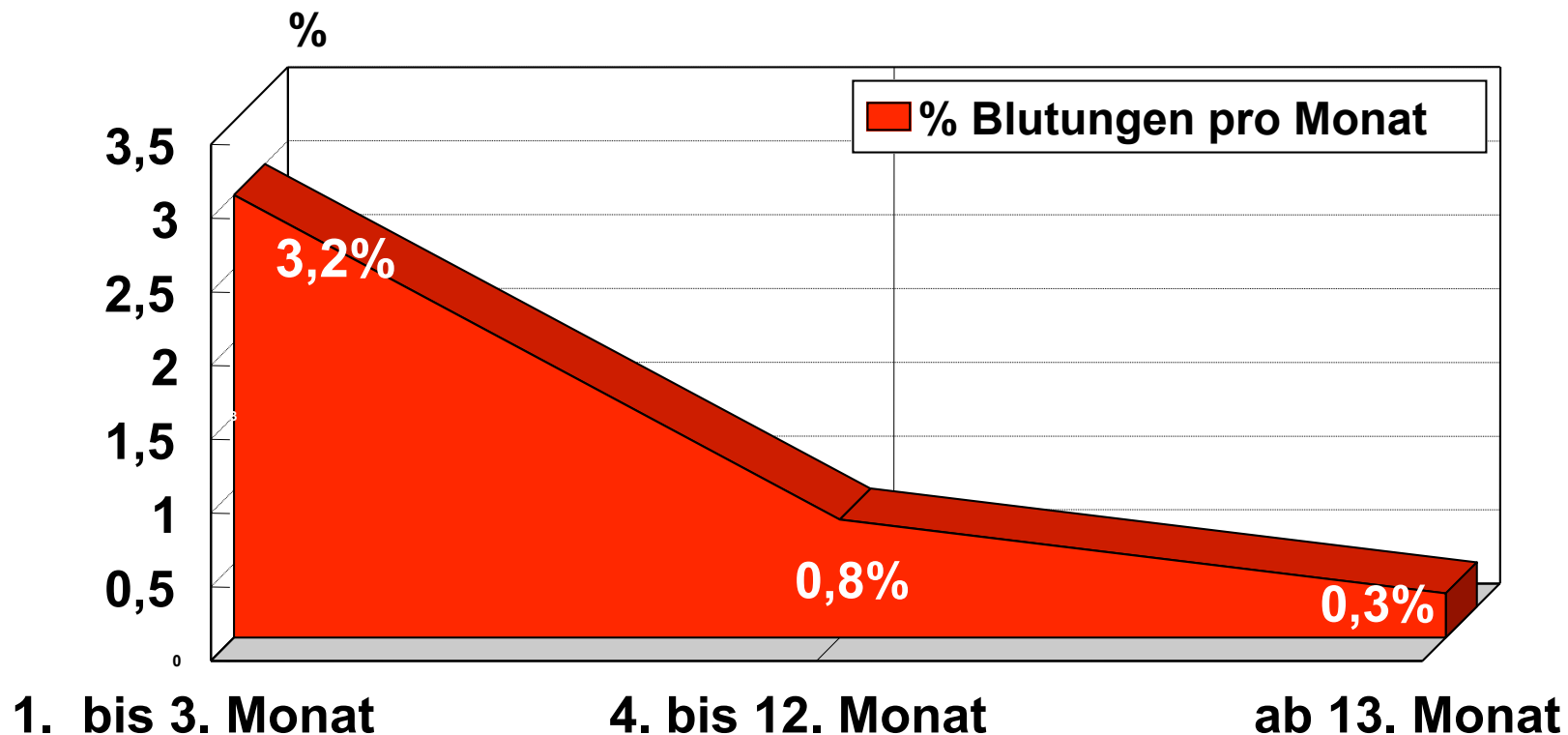
Kumarin (INR 2,5)	Blutungshäufigkeit
Alle Blutungen	2,7 - 4,2 %
Schwere Blutungen	bis zu 2%
Lebensbedrohliche Blutungen	~ 1%
Tödliche Blutungen	~ 0,25%

Risiken der Kumarinbehandlung

	Blutungshäufigkeit (alle Blutungen)
Placebo	~1,4 %
ASS (325 mg)	1,2- 1,8%
Kumarin (INR 2,5)	2,7 - 4,2 %

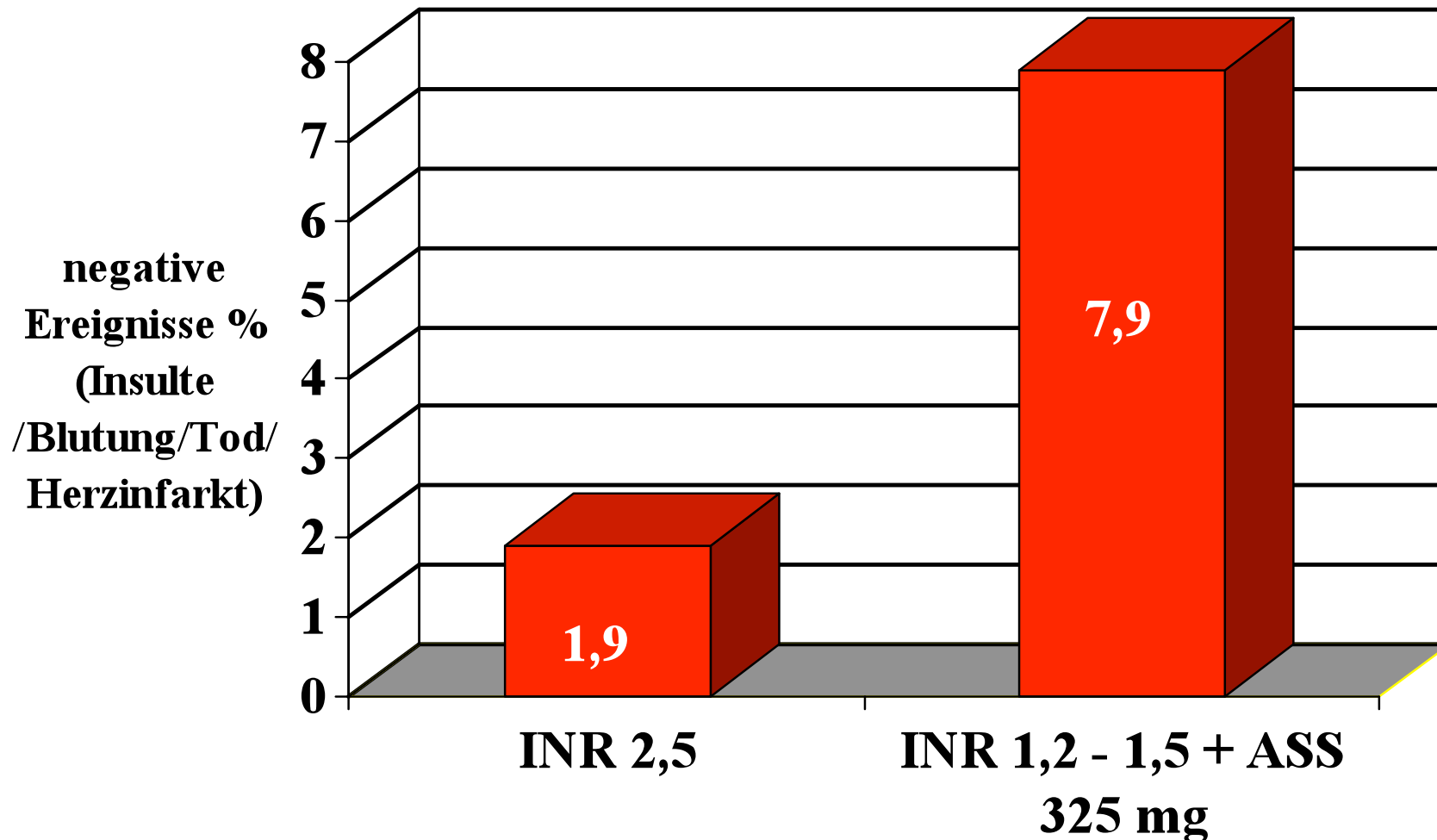
Arch Int Med 1994;121:54, Cleland et al. Eur Heart J 1996;17:675

Blutungen unter Kumarintherapie Abhängigkeit von der Behandlungsdauer



PETETTI 1986, LANDEFELD 1989

Niedrig dosiertes Kumin gemeinsam mit ASS



Gibt es Alternativen zur Therapie mit Kumarinen ?

**Nur 325 mg ASS 1 x täglich sind in Studien als
Alternative bei Vorhofflimmern getestet worden**

**ASS ist in dieser Form nur etwa 50% so wirksam wie
Kumarin mit einem INR von 2,5**

**Daher kann ASS nur als Reservemedikament bei
absoluter Kumarin-Kontraindikation dienen**

Neue antikoagulatorische Substanzen

Thrombozyten Aggregationshemmer

ADP-Rezeptoren Inhibitoren:

- Ticlopidin (Tyklid®)
- Clopidogrel (Iscover®, Plavix®),

orale GPTIIb/IIIa Rezeptoren Inhibitoren

Sonstige

- niedermolekulare Heparine
- Hirudine

Pathophysiologie der Thrombusbildung bei VHF

- **Es besteht keine vermehrte Aktivierung der Thrombozyten in Verbindung mit arteriellen Embolie bei Vorhofflimmern.**
- **Das thrombotische Material besteht überwiegend aus fibrinreichen, “ roten Abscheidungsthromben“.**
- **Thrombozyten bilden die erste Basis für die Thrombusentstehung.**

Nagao, T., Stroke;1998:26:1365-8

APC Resistenz

(Aktiviertes Protein C)

- **Genetischer Defekt bei der Bildung von Gerinnungsfaktor**
- **Vermehrte Thromboserate im venösen Gesäßsystem**
- **Tritt bei ca. 10% der Patienten mit venösen Thrombosen auf**
- **Kein erhöhtes Risiko für arterielle Embolien**

Numbers Needed to Treat um einen Todesfall pro Jahr zu verhindern

Therapie	NNT
Kumarin bei VHF	38
Ass bei VHF	125
Ass bei nach Myokardinfarkt	187
ACE Hemmer in hoher Dosis LVEF < 40%	80
ACE Hemmer in hoher Dosis Herzinsuffizienz NYHA IV	3,5
Mediterrane Kost nach Myokardinfarkt	58

Nach Daten aus Cleland et al. Eur Heart J 1996;17:675, A-T 1998;5:47-50

Numbers Needed to Treat um ein Ereignis pro Jahr zu verhindern

Ereignis	Therapie	NNT
Insult	Kumarin bei VHF	19
Insult	Ass bei VHF	59
Insult	Beta Blocker bei art. Hypertonie 70 - 85 jährige	72
diabetische Nephropathie	Intensivierte Insulintherapie	83
Myokardinfarkt	CSE Hemmer (Chol 210-300mg%)	86

Nach Daten von Cleland et al. Eur Heart J 1996;17:675, A-T 1998;5:47-50

Elektrische Kardioversion

- **Das Risiko für das Auftreten bedeutsamer Komplikationen liegt zwischen 1,5 % und 3,5%**
- **Bei Kardioversion von Vorhofflimmern zu Sinusrhythmus ohne Antikoagulation, ist die Embolierate je nach Grundkrankheit 0% bis 7%**
- **Bei Kumarin-Behandlung 3 Wochen vor und 3 bis 4 Wochen nach Kardioversion mit INR 2,5 ist die Embolierate ca. 0,3% - 0,8%**

Elektrische Kardioversion ohne vorherige Antikoagulation

- **Bei unauffälligem Befund der transoesophagealen Echokardiografie ist die Embolierate etwa 1,3%**
- **Bei geringem Embolie-Risiko ist die Kardioversion in den ersten 2 Tagen ohne Antikoagulation ausreichend sicher**

Einleitung einer Marcumarbehandlung

bei der Therapieeinleitung einer oralen Antikoagulation sollte immer überlappend Heparin (in der Regel s.c.) verabreicht werden, bis ein INR von mindestens 2,5 erreicht ist.

Hintergrund dieser Maßnahme ist das initial erhöhte Thromboserisiko durch Kumarine, da auch die Protein C - und S - Synthese in der Leber Vit.-K-abhängig erfolgt.

Worauf ist noch zu achten?

- **Gute Patientenaufklärung
(möglichst dokumentieren).**
- **Ausstellen eines "Antikoagulantien-Passes"**
- **Verzicht auf Selbstmedikation mit rezeptfreien
Medikamenten**
- **Beachten der nahrungsabhängigen Vit. K-
Aufnahme (Informationsbogen**
- **Vorsicht mit Alkohol**

Therapieschema für die Einleitung der Marcumarbehandlung

Ein mögliches Schema wäre:

- 1. Tag: 3 Tbl. Marcumar und 1–2 tägl. LMW-Heparin s.c.**
- 2. Tag: 2 Tbl. Marcumar und 1–2 tägl. LMW-Heparin s.c.**
- 3. Tag: 2 Tbl. Marcumar und 1–2 tägl. LMW-Heparin s.c.**
- 4. Tag: Bestimmung der INR und dementsprechend Wahl der Marcumar-Dosierung.**

Eine vorherige Kontrolle des Prot.-C und S-Spiegels ist von untergeordneter Bedeutung, da in der Regel keine Modifikation der pharmakotherapeutischen Strategie resultieren würde.

Vorgehen bei Kumarin Überdosierung

Kumarinderivate absetzen, ggf. 5-10 mg Vitamin K1, auch Phytomenadion, (z.B. 5-10 Tr. Konakion® N) p.o., Wirkungseintritt nach ca. 6-12 h

Vorgehen bei elektiven operativen Eingriffen

Kumarine absetzen, INR engmaschig kontrollieren, wenn INR 2,5 perioperative Umstellung auf Heparin. In der Regel ist ein INR zwischen 2 und 1,5 ausreichend

Kontraindikationen für die Kumarintherapie

- *Absolute:*

- Unkontrollierte Hypertonie (RR > 180/105 mmHg).
- Zerebraler Insult < 6 Mon., Hirnverletzungen, Hirnarterienaneurysmen, ZNS-OP < 3-6 Mon.
- Spontan-INR über 1,5
- vor/während einer Schwangerschaft (teratogen).
- vor/während einer Lysetherapie. oder OP

- *Relative:*

- Epilepsie,
- chron. Alkoholismus,
- Nephrolithiasis,
- Stillzeit,
- mangelnde Compliance.

Alternativen bei Kontraindikationen zur Kumarin Therapie

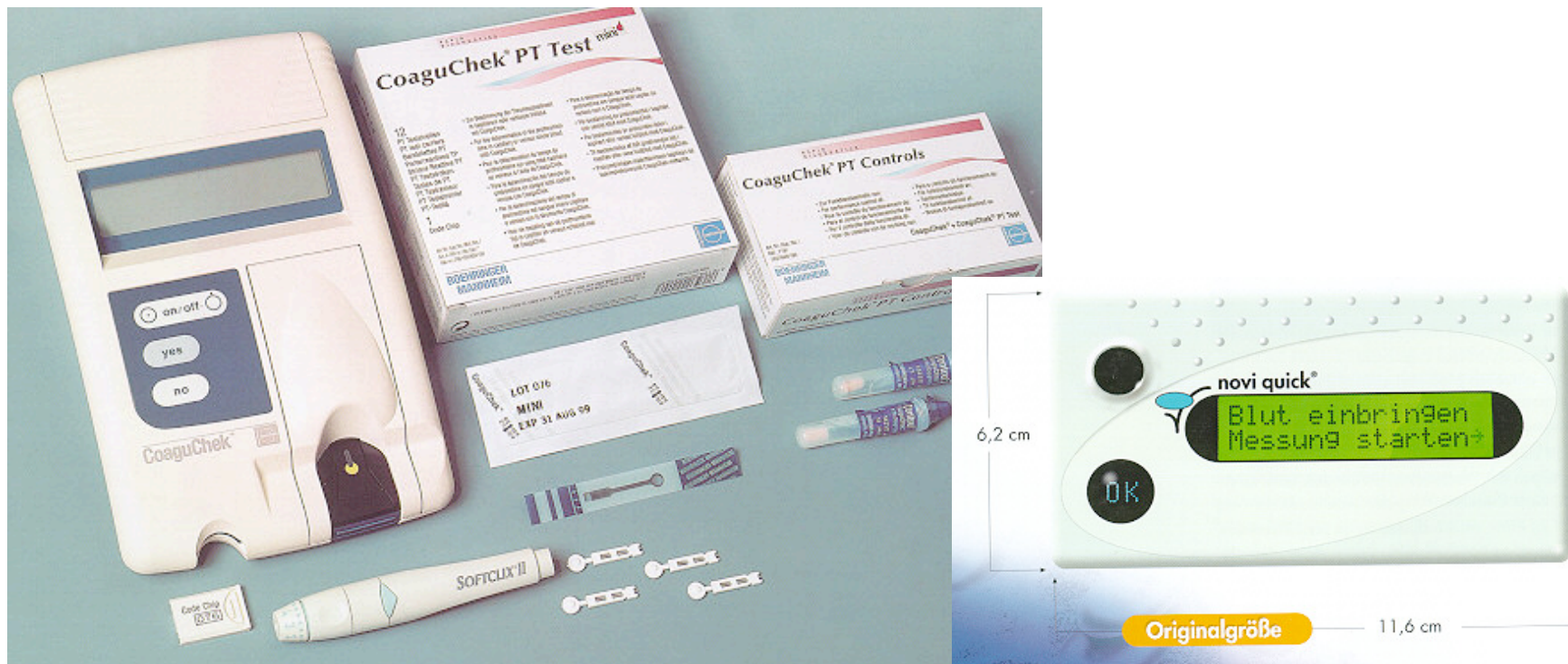
Risiko für eine Embolie	Vorgehen
Niedriges	Keine Therapie
Mittelgradig	ASS
Hoch	ASS und/oder niedermolekulares Heparin s.c.

Marcumarbehandlung

bei der Therapieeinleitung einer oralen Antikoagulation sollte immer überlappend Heparin (in der Regel s.c.) verabreicht werden, bis ein INR von mindestens 2,5 erreicht ist.

Hintergrund dieser Maßnahme ist das initial erhöhte Thromboserisiko durch Kumarine, da auch die Protein C - und S - Synthese in der Leber Vit.-K-abhängig erfolgt.

Selbstmeßtechnik für die INR Bestimmung durch Patienten



Bestimmung des INR und der Kumarindosis durch Patienten mit Herzklappen-Prothesen

Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung über 3,1 Jahre (3 Monate bis 10 Jahre)

	Bernardo et al.	Spaf II Study (ärztliche INR und Dosisbestimmung)
Zahl der INR Messungen	42 927	
INR im Zielbereich (2,5- 4,5)	81,5%	
INR > 4,5	1,5 %	5%
INR < 2,5	17,0%	22%
bedeutsame thrombembolische Komplikationen pro Jahr	0,25%	
bedeutsame Blutungs-Komplikationen pro Jahr	0,33%	

Zusammenfassung I

- **Die intermittierende und chronische absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern bedarf der Antikoagulation mit Kumarinen wenn Risikofaktoren bestehen.**
- **Je schwerer die kardiale Erkrankung und je höher das Lebensalter, desto höher ist das Embolierisiko**
- **Die Bestimmung des Grades der Antikoagulation sollte nach INR erfolgen.**
- **ASS ist nur halb so wirksam wie Kumarine und daher nur bei niedrigem Embolierisiko oder signifikanter Kumarin-unverträglichkeit anzuwenden**
- **Niedermolekulare Heparine, Ticlopidin und Clopidogrel sind nicht getestet worden.**

Zusammenfassung II

- **Vor und nach Kardioversion muß effektiv antikoaguliert werden, wenn die Absoluta länger als 48 Std. andauert**
- **Die unauffällig TEE gibt keine vollständige Sicherheit vor Embolien bei der ungeschützten Kardioversion**
- **Die Selbstkontrolle des INR durch geeignete Patienten führt zu einer besonders guten INR Einstellung und hoher Patientenzufriedenheit.**
- **In der Regel ist ein INR von 2,5 die richtige Einstellung**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Dieser Vortrag entstand in den Städtischen Kliniken Bielefeld – Mitte
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin



Weitere kardiologische
Informationen unter <http://www.>

[theHeart.de](http://www.theHeart.de)