

## Neues zum Vorhofflimmern

**Zusammenfassung:** Ein Update der US-amerikanischen Leitlinien zur Behandlung von Vorhofflimmern empfiehlt nun, wie die europäischen Leitlinien auch, an erster Stelle die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) vor den Vitamin-K-Antagonisten, außer bei Patienten mit moderater bis schwerer Mitralstenose, mechanischen Herzklappen und terminaler Niereninsuffizienz. Weibliches Geschlecht wird beim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von einem eigenständigen Risikofaktor zu einem Risk-Modifier herabgestuft. Frauen sollen demnach künftig erst ab einem Gesamtscore  $\geq 3$  eine Antikoagulation erhalten. Übergewicht und Alkoholkonsum werden als bedeutsame Risikofaktoren für Vorhofflimmern angesehen, die behandelt bzw. reduziert werden sollten.

Drei amerikanische Fachgesellschaften (American College of Cardiology = ACC; American Heart Association = AHA; Heart Rhythm Society = HRS) haben im Januar 2019 ihre 5 Jahre alten Leitlinien zur Behandlung des Vorhofflimmerns aktualisiert (1). Dies nehmen wir zum Anlass, einige Neuerungen und im Alltag relevante Aspekte zum Vofli zu besprechen.

**Nicht valvuläres Vorhofflimmern (Vofli):** Die Zulassung der neuen, direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) ist auf Patienten mit „nicht valvulärem Vofli“ beschränkt. Die Unterscheidung zwischen *valvulärem* und *nicht valvulärem Vofli* führt bei der Verordnung von DOAK immer wieder zu Verwirrung, denn es finden sich häufig auch verschiedenartige Klappendysfunktionen bei Patienten mit Vofli. Der Begriff „valvuläres Vofli“ wird nun ersetzt durch „Vofli bei moderater bis schwerer Mitralstenose oder mechanischer Herzklappe“. Dies war auch stets mit der Bezeichnung gemeint und sollte künftig mehr Klarheit schaffen. Es wäre wünschenswert, dass auch die Formulierungen in den Fachinformationen entsprechend geändert werden. Auch der Begriff „Antithrombotische Therapie“ im Zusammenhang mit Vofli wird gestrichen und durch „Antikoagulantientherapie“ ersetzt. Dies bedeutet – auch wenn nicht explizit erwähnt – dass die Hemmung der Thrombozytenfunktion keine Option zur Prävention von Schlaganfällen bei Vofli ist.

**Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score (vgl. 15):** Neu in den US-Leitlinien ist, dass „weibliches Geschlecht“ beim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score zur Einschätzung des mit Vofli assoziierten Schlaganfallrisikos kein eigenständiger Faktor mehr ist. Neuere Studien haben gezeigt, dass Frauen – wenn andere Risikofaktoren fehlen – ein nur minimal höheres Schlaganfallrisiko haben als Männer (2). Das Risiko ist für Frauen nur dann höher, wenn sie > 65 Jahre alt sind oder wenn zugleich  $\geq 2$  weitere, nicht geschlechtsbezogene Risikofaktoren vorliegen. Weibliches Geschlecht wird daher nur noch als ein „Risk-Modifier“ angesehen. Da die Leitlinienkommission den Score selbst nicht ändern kann, wird eine orale Antikoagulation (OAK) bei Männern weiterhin ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 2$  und bei Frauen erst ab  $\geq 3$  empfohlen. Bei Frauen mit einem Score von 1 sei es „vernünftig, auf eine OAK zu

verzichten“ (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzlevel B). Auch die europäischen Vofli-Leitlinien von 2016 empfehlen bei Frauen eine OAK erst ab einem Score von 3 (Empfehlungsgrad 1, Evidenzlevel A); bei Frauen mit einem Score von 2 soll eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (3).

An dieser Stelle sei noch einmal daran erinnert, dass es keinen Automatismus zur OAK gibt. Alle Entscheidungen rund um diese einschneidende und oft lebenslange Präventionsmaßnahme sollen auch nach den europäischen Leitlinien (3) gemeinsam erfolgen, d.h. nach ausreichender Aufklärung der Patienten über Nutzen und Risiken und auch unter Einbeziehung der Hausärzte (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzlevel C).

**Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK):** In den neuen US-Empfehlungen werden nun die DOAK, wie auch in den europäischen Leitlinien von 2016 (3), an erster Stelle vor den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) empfohlen (Empfehlungsgrad I, Evidenzlevel A). Ausnahmen sind Patienten mit moderater bis schwerer Mitralstenose, mechanischen Herzklappen und terminaler Niereninsuffizienz. Die Gründe für die Bevorzugung der DOAK gegenüber VKA sind, dass sie hinsichtlich ihres Nutzens nicht unterlegen sind und – bei richtigem Management (vgl. 9) – ein niedrigeres Risiko für schwerwiegende Blutungen haben sollen. Edoxaban wurde auf Grund der ENGAGE-TIMI-48-Studie (vgl. 10) nun als viertes DOAK in die Empfehlungsliste aufgenommen (Empfehlungsgrad I, Evidenzlevel B). Wir möchten nochmals auf den sehr sinnvollen Praxisleitfaden zur Verwendung von DOAK bei Patienten mit Vorhofflimmern von der Europäischen Heart Rhythm Association (EHRA) hinweisen. Hier werden Vorschläge zu den Zuständigkeiten, den erforderlichen Nachsorgeintervallen und Labortests in verschiedenen klinischen Situationen gemacht (vgl. 9). Ein einheitlicher DOAK-Ausweis kann mittlerweile von der Webseite der EHRA heruntergeladen werden (vgl. 16).

Die Auswahl der OAK bei terminaler Niereninsuffizienz ist immer wieder Anlass zu Diskussionen (vgl. 11). Apixaban ist nach Bewertung der US-Autoren nun eine mögliche Alternative zu den VKA (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzlevel B-NR = moderate Evidenz von  $\geq 1$  nicht randomisierten Studie mit gutem Design und guter Durchführung, Beobachtungsstudien oder Registern bzw. Metaanalysen solcher Studien). Dies begründen sie mit den Ergebnissen einer Beobachtungsstudie bei  $> 25.000$  Dialysepatienten in den USA (4). Hier fand sich unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin eine vergleichbare Schlaganfallrate (Hazard Ratio = HR: 0,88;  $p = 0,29$ ) bei signifikant weniger bedeutsamen Blutungen (HR: 0,72;  $p 0,001$ ). Ergebnisse einer derartigen Beobachtungsstudie sollten nach unserer Auffassung, trotz der retrospektiv gematchten Kontrollen, vorsichtiger interpretiert werden und nicht Anlass sein, Leitlinien zu verändern.

**Antagonisierung von DOAK:** Im Falle einer lebensbedrohlichen Blutung oder bei dringenden operativen Eingriffen wird der Antikörper Idarucizumab auf Grund der nicht randomisierten RE-VERSE AD-Studie (17) zur Antagonisierung von Dabigatran empfohlen (Empfehlungsgrad I, Evidenzlevel B-NR, Definition s.o.). Der Antikörper Andexanet Alfa ist seit Mai 2018 zur Antagonisierung der direkten Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban in den USA zugelassen. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) hat in einer Pressemitteilung am 1.3.2019 eine bedingte Zulassung dieses Antidots empfohlen (18). Dies aber nicht, weil die Studienlage überzeugend ist (vgl. 19), sondern weil ein „unmet medical need“ gesehen

wird. Das sehr teure Andexanet Alfa (Therapiekosten 29.000 bis 50.000 US\$ pro Behandlung) wurde in den US-Leitlinien mit dem Empfehlungsgrad IIa (Evidenzlevel B-NR, Definition s.o.) versehen.

Es sei nochmals daran erinnert, dass bei einer Blutung die Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung nicht mit einem Stopp der Blutung gleichzusetzen ist. Trotz effektiver Antagonisierung kann es beispielsweise bei Gefäßrupturen weiter bluten. Der von der Werbung suggerierte „Ausschalter“ bezieht sich daher in erster Linie auf die Ergebnisse der Gerinnungstests (vgl. 20).

**Bridging:** Das Bridging von OAK mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin bei operativen Eingriffen ist eine immer wiederkehrende Frage im klinischen Alltag. Nach der BRIDGE-Studie hat das Absetzen der OAK und Überbrücken mit Heparinen in den meisten Fällen eine ungünstige Nutzen-Risiko-Relation (vgl. 12). Das Bridging wird nun auch in den US-Leitlinien nur noch bei Patienten mit sehr hohem thromboembolischem Risiko, z.B. bei mechanischer Herzklappe oder kurz zurückliegender Lungenembolie, als notwendig angesehen (Empfehlungsgrad I, Evidenzlevel C; vgl. 13). In allen anderen Fällen soll das Schlaganfall- und das Blutungsrisiko gegeneinander abgewogen und die Dauer der Unterbrechung einer Antikoagulantientherapie festgelegt werden (Empfehlungsgrad I, Evidenzlevel B-R = Evidenz von qualitativ moderaten  $\geq 1$  RCT oder Metaanalysen von RCT mit moderater Qualität).

**Verschluss des linken Vorhofohrs:** Der Verschluss des linken Vorhofohrs ist eine Option bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Langzeitbehandlung mit OAK oder bei Patienten, die als „schlechte Kandidaten“ hierfür eingeschätzt werden. Die Empfehlungen zum interventionellen Verschluss des Vorhofohrs sind aber sowohl in den europäischen als auch in den US-Leitlinien sehr zurückhaltend (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzlevel B-NR, Definition s.o.). Eine Metaanalyse von Studien mit einem bestimmten Vorhof-Okkluder (Watchman-Device) hat gezeigt, dass es im Vergleich zur OAK über eine 2,7 Jahre lange Nachbeobachtungszeit zu signifikant weniger hämorrhagischen Schlaganfällen kommt (0,15 vs. 0,96 Ereignisse pro 100 Patientenjahre), zugleich aber auch vermehrt zu ischämischen Schlaganfällen (1,6 vs. 0,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahre; 5). Ein routinemäßiges Zunähen des Vorhofohrs im Rahmen einer Herzoperation erhält ebenfalls nur eine zurückhaltende Empfehlung (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzlevel B-NR, Definition s.o.). Wenn, dann sollte dieser Eingriff nur im Rahmen einer vorausgehenden „Heart-Team“-Entscheidung erfolgen. Darüber hinaus soll die OAK bei erhöhtem Thromboembolierisiko auch nach einer Resektion des Vorhofsohrs weitergeführt werden (Empfehlungsgrad I, Evidenzlevel B).

**Übergewicht:** Übergewicht wird in den Leitlinien nun als wichtiger modifizierbarer Risikofaktor für „elektro-strukturelle Veränderungen“ im Herzen und das Entstehen von Vofli angesehen. Ein kleineres RCT hat gezeigt, dass ein strukturiertes Gewichtsmanagement bei einem BMI  $> 27$  die Häufigkeit von Vofli-Attacken und die Symptomlast nach 6-15 Monaten deutlich reduziert (6). Daher wird bei diesen Patienten nun eine Gewichtsreduktion empfohlen (Empfehlungsgrad I, Evidenzlevel B-R) in Kombination mit der Modifikation von weiteren Vofli-begünstigenden Störungen. Ausdrücklich genannt werden die Behandlung von Schlafapnoe, Bluthochdruck sowie eine Reduktion des Alkohol- und Tabakkonsums.

In diesem Zusammenhang ist auch eine kleine Studie interessant, in der 75 Patienten nach einem elektrophysiologischen Eingriff in 3 Gruppen eingeteilt wurden: 25 Nicht-Alkoholtrinker, 25 Gelegenheits-Trinker (im Mittel 4-5 Drinks/Woche) und 25 regelmäßige Alkoholtrinker (im Mittel 14 Drinks/Woche). Letztere hatten im Vergleich zu den ersten beiden Gruppen nicht nur größere Vorhöfe, sondern auch eine ungünstigere elektrische Leitungscharakteristik (u.a. geringere und vermehrt komplexe atriale Potenziale; 7). Dies deckt sich mit der klinischen Beobachtung, dass die Prävention von Vofli bei anhaltendem Alkoholkonsum nur sehr schwer möglich ist.

**Schilddrüsenfunktion:** Auch die Schilddrüsenfunktion rückt beim Management von Vofli neuerdings wieder mehr in den Fokus. Eine molekularbiologische Untersuchung legt nahe, dass bestimmte genetische Varianten der Schilddrüsenfunktion (sog. Thyrotropin Polygenic Predictor), die mit TSH-Spiegeln im unteren Normbereich assoziiert sind, das Auftreten von Vofli begünstigen (8). Die Bedeutung dieses Befunds ist noch unklar. Die Studienautoren spekulieren, dass auch subklinische Störungen der Schilddrüsenfunktion künftig ein therapeutischer Ansatzpunkt sein könnten. Diese Hinweise sollten daran erinnern, die Thyroxin-Einnahme bei asymptomatischer TSH-Erhöhung und gleichzeitig normalem fT4 zu beenden (vgl. 14).

## Literatur

1. January, C.T., et al.: Circulation 2019, **139**, e000. [Link zur Quelle](#)
2. Fauchier, L., et al.: Stroke 2016, **47**, 1831. [Link zur Quelle](#)
3. Kirchhof, P., et al.: Eur. Heart J. 2016, **37**, 2893. [Link zur Quelle](#)
4. Siontis, K.C., et al.: Circulation 2018, **138**, 1519. [Link zur Quelle](#) Erratum: Circulation 2018, **138**, e425.
5. Holmes, D.R., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 2015, **65**, 2614. [Link zur Quelle](#)
6. Abed, H.S., et al.: JAMA 2013, **310**, 2050. [Link zur Quelle](#)
7. Voskoboinik, A., et al.: Heart Rhythm 2019, **16**, 251. [Link zur Quelle](#)
8. Salem, J.E., et al.: JAMA Cardiology 2019 (23.1. online first). [Link zur Quelle](#)
9. AMB 2018, **52**, 41. [Link zur Quelle](#)
10. AMB 2014, **48**, 12. [Link zur Quelle](#)
11. AMB 2017, **51**, 87. [Link zur Quelle](#)
12. AMB 2015, **49**, 75. [Link zur Quelle](#)
13. AMB 2017, **51**, 63b. [Link zur Quelle](#)
14. AMB 2017, **51**, 55a [Link zur Quelle](#) . AMB 2016, **50**, 73. [Link zur Quelle](#)
15. AMB 2012, **46**, 17. [Link zur Quelle](#)
16. [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Subspecialty/EHRA/publications/English-EHRA-NOAC-card-A5.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EHRA/publications/English-EHRA-NOAC-card-A5.pdf) [Link zur Quelle](#)
17. Pollack, C.V., et al. (RE-VERSE AD = **RE-VERS**al Effects of idarucizumab on **Active D**abigatran): N. Engl. J. Med. 2017, **377**, 431. [Link zur Quelle](#)
18. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-antidote-reversal-anticoagulation-factor-xa-inhibitors-apixaban-rivaroxaban> [Link zur Quelle](#)
19. AMB 2019, **53**, 21. [Link zur Quelle](#)
20. AMB 2017, **51**, 92. [Link zur Quelle](#)