

arriba VHF

»OAK bei Vorhofflimmern«

Modul-Beschreibung

Die vorliegende Broschüre beschreibt Anwendungsintention und -kontext und richtet sich an die NutzerInnen des Moduls »Vorhofflimmern«.

Hinweis: Die Risiko-Berechnung des VHF-Modules bezieht sich auf ein Jahr.



Konzeption und inhaltliche Verantwortung
Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff
Prof. Dr. med. Attila Altiner
Dr. med. Martin Gerken
Programmversion: 3.5.0

Urheberrechtsvermerk

arriba, einschließlich der schriftlichen Materialien und der Software, ist urheberrechtlich geschützt. Zum individuellen gebrauch in der hausärztlichen Praxis ist die Verwendung (ausdrucken) und Verwendung der Software ausdrücklich erwünscht.

Eine über den individuellen Gebrauch hinaus gehende Verwendung ist nicht gestattet. Weitergabe und Bearbeitung außerhalb der offiziellen **arriba**-Website bedarf der ausdrücklichen Genehmigung der Autoren.

Inhaltsverzeichnis

Herausforderungen	3
Vorgehen in der Beratung	3
Vorbereitungen	3
Anamnese	4
Behandlung	5
Die Waagen	6
Hintergrund - Studienevidenz	8
Prognose	8
Thrombozytenaggregationshemmer	8
Orale Antikoagulation	8
Blutungsrisiko	9
Literatur	10

Herausforderungen

Das arriba-Modul »Vorhofflimmern« (kurz *VHF* genannt) unterstützt die Entscheidung über Maßnahmen der Gerinnungshemmung, die der Verhütung von embolischen Schlaganfällen bei Schlaganfallpatienten dienen:

- Orale Antikoagulation (mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (z.B. Phenprocoumon (Marcumar®) und Warfarin) oder direkten oralen Antikoagulantien (DOAK)
- Thrombozytenaggregationshemmung (z.B. mit ASS)

Dies setzt in der Regel voraus, dass eine Rhythmisierung (Sinusrhythmus) nicht angestrebt wird bzw. nicht zu erwarten ist. Unabhängig von der Entscheidung über eine Gerinnungshemmung ist die Kammerfrequenz zu kontrollieren.

Die orale Antikoagulation ist invasiv. Der Entscheidungsprozess muss deshalb die Gefahr von Blutungen berücksichtigen, die u.U. mit schweren Komplikationen einhergehen. Wegen regelmäßig notwendiger Kontrollen ist die Behandlung aufwändiger als andere medikamentöse Behandlungen. Nur bei einem hohen Risiko für einen Schlaganfall durch arterielle Embolie kann eine gerinnungshemmende Behandlung vertreten werden.

Zudem stehen seit einigen Jahren die sogenannten »neuen oralen Antikoagulantien« (NOAK) zur Verfügung:

- Apixaban (Eliquis)
- Dabigatran (Pradaxa)
- Edoxaban (Lixiana)
- Rivaroxaban (Xarelto)

Die NOAK werden im Folgenden aufgrund des Wirkungsmechanismus »direkte orale Antikoagulantien« (DOAK) genannt. Sie erweitern das therapeutische Arsenal, bringen aber neben Vorteilen auch spezifische neue Risiken und deutlich höhere Therapiekosten. Beachten Sie bitte, dass es bei diesem Modul um das sog. »nicht-rheumatische« bzw. »idiopathische« Vorhofflimmern geht. Vorhofflimmern bei Klappenfehlern (z.B. Mitralstenose) oder metabolisch-toxischen Störungen (z.B. alkoholische Kardiomyopathie) sind gesondert zu betrachten.

Vorgehen in der Beratung

Vorbereitungen

Das VHF-Modul folgt der »klassischen« arriba-Logik: anhand mehrerer Risikofaktoren wird eine individuelle Prognose erstellt. Daran lassen sich die Effekte verschiedener Maßnahmen demonstrieren.

Abweichend von anderen Modulen sind hier **zwei** Entscheidungen zu treffen: Im ersten Schritt erarbeiten Sie die Entscheidung für oder gegen eine orale Antikoagulation – als Alternative steht bei Ablehnung der oralen Antikoagulation evtl. der Thrombozytenaggregationshemmer ASS zur Diskussion. Nach Entscheidung für die orale Antikoagulation entscheiden Sie zwischen VKA und DOAK und ggf. für einen Wirkstoff. Hierbei wird vermutlich (mehr als im ersten Schritt) Ihre Fachkenntnis als Arzt gefragt sein.

Für die Beratung müssen Sie Alter und Geschlecht des Patienten kennen sowie dessen Krankheitsvorgeschichte. Ferner brauchen Sie für die Berechnung des Blutungsrisikos und zum Ausschluss von Kontraindikationen bei der Therapieentscheidung den Blutdruck und aktuelle Leber- und Nierenwerte (Kreatinin, GOT, GPT, AP, Bilirubin).

Anamnese

Sobald Sie das Alter eingegeben und die Diagnose bestätigt haben («Vorhofflimmern liegt vor»), wird auf der rechten Seite die Prognose in Form der bekannten Smileys angezeigt. Komplettieren Sie die Anamnese durch Angaben der einschlägigen Risikofaktoren. Dabei handelt es sich um den CHA₂DS₂-VASc-Score. Das Akronym steht für congestive cardiac failure – hypertension – age ≥ 75 – diabetes – stroke – vascular disease – age 65-74 – sex category. Für jeden Risikofaktor gibt es einen Punkt, für TIA/Schlaganfall zwei. Diese Risikoformel ist also »größer« als der Framingham Algorithmus in arriba-KVP. Das Alter ist in diesem Modul von besonderer Bedeutung. Es geht nicht nur in die Berechnung der Prognose ein, sondern spielt auch bei den Behandlungseffekten und den Blutungskomplikationen eine Rolle.

Das Risiko für schwere Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation wird mit dem HAS-BLED-Score berechnet. Das Akronym steht für hypertension – renal disease – liver disease – stroke – prior bleeding – labile INR – age – medication – alcohol. Die Quantifizierung des Blutungsrisikos ist ein wichtiger Teil des Entscheidungsprozesses.

Sie werden bemerken, dass das Risiko für einen embolischen Schlaganfall wie auch für die Blutungskomplikationen gleichsinnig ansteigen; Alter und Ko- bzw. Multimorbidität sind für beide die treibenden Faktoren. Dies macht die Abwägung von Vor- und Nachteilen einer oralen Antikoagulation schwierig: es gibt hier keine leichte Lösung.

Bedenken Sie bitte, dass der Bezugszeitraum für diese Prognosen lediglich ein Jahr beträgt. Traurige Smileys haben hier also eine ganz andere Bedeutung als bei der kardiovaskulären Prävention, wo wir Prognose und Behandlungseffekte jeweils auf 10 Jahre beziehen. Grob gesagt kann man die Prognosen im VHF-Modul mit 10 multiplizieren, um einen zu KVP analogen Zeitraum zu betrachten.

Behandlung

Da die Thrombozytenaggregationshemmung (z.B. mit ASS) keine Option mit einem akzeptablen Verhältnis von Nutzen und Risiken darstellt, unterstützt dieses Modul nur die Entscheidung für bzw. gegen die orale Antikoagulation.

Da bei dieser betrachteten Behandlung die Gefahr von Blutungen nicht trivial ist, tauchen die »Blutungs-Emojis« auf. Diese stehen jeweils für schwere Blutungen (definiert als hämorrhagischer Schlaganfall, Blutung mit Krankenhausbehandlung oder Hb-Abfall um mehr als 2 g/l oder Transfusionsbedarf). Sie erscheinen in der obersten Reihe der Smileys. Damit ergibt sich mit dem Ankreuzen der Behandlung eine zunächst paradoxe Zunahme trauriger Gesichter im oberen Feld. Denn natürlich können auch diejenigen eine Blutung erleiden, die keinen Schlaganfall bekommen hätten, also die lachenden Smileys. Hier ist dann das Gesamtbild zu betrachten; die Zahl derjenigen, die profitieren (orange Smileys), zur Zahl der Blutungs-Emojis in Beziehung zu setzen. Beide nehmen mit steigendem Risiko zu.

Eine definitive Vorgabe, wann eine gerinnungshemmende Therapie erfolgen sollte, machen wir auch bei diesem Modul nicht. Dies soll der gemeinsamen Entscheidungsfindung von Patient und Arzt überlassen sein. Die Europäische Leitlinie (ESC 2012) empfiehlt eine Antikoagulation ab einem Basisrisiko von 2,2% bzw. 1,3% (entspricht einem CHA₂DS₂-VAsC-Score von 2 oder mehr bzw. 1). Hier gilt aber dasselbe wie bei dem arriba-Modul »Kardiovaskuläre Prävention«: an diesem Punkt beginnt die Diskussion überhaupt erst. Angesichts der möglichen Blutungskomplikationen wird man sich bei 2,2% Basisrisiko eine Antikoagulation sicher gründlich überlegen. Viele werden die Blutungsrisiken wohl erst bei einem höheren Basisrisiko und damit einem stärkeren Effekt (absolute Risikoreduktion) auf die Schlaganfälle in Kauf nehmen.

Das Blutungsrisiko wird mit dem HAS-BLED-Score berechnet. Allerdings kann man die Schlaganfallrisiko und Blutungsrisiko nicht einfach miteinander verrechnen – bei der Abwägung kommen vielmehr die Werte Ihres Patienten zum Tragen. Hierbei kann Sie die Waagen unterstützen. Die Vorhersage des Schlaganfallrisikos ist zudem zuverlässiger als die des Blutungsrisikos.

Die Behandlung wird prinzipiell lebenslang durchgeführt. Natürlich ändert sich die Lebenssituation ihrer Patienten – und schon allein das Altern ändert die krankheits- und behandlungsbedingten Risiken. Eine Beratung mit dem arriba-Modul VHF kann also auch im weiteren Verlauf oder nach einschneidenden Ereignissen sinnvoll sein.

VKA sind als Standardmedikament in der täglichen Handhabung und in Sondersituationen wie anstehenden Operationen oder Blutungen gut bekannt. Sie erfordern regelmäßige Einnahme unterschiedlicher Medikamentendosen und eine gewisse Konstanz bei der Ernährung. Die Stärke der Antikoagulation kann als INR-Wert einfach (Labor, Schnell-Test, Selbst-Test) gemessen werden und wird in der Regel monatlich geprüft. Die Notwendigkeit – aber auch die Möglichkeit einer Kontrolle der Gerinnungshemmung entfällt bei den DOAK. Inzwischen wissen wir

jedoch, dass auch bei den DOAK ein sorgfältiges Monitoring von Einnahme, Komplikationen, Nebenwirkungen und Interaktionen angezeigt ist. Beide Medikamentengruppe, VKA und DOAK erfordern zuverlässige Patienten, die regelmäßig Medikamente einnehmen. Für VKA gibt es ein Antidot, für die DOAK nicht (Ausnahme ist hier Dabigatran, für das es ein Antidot gibt, welches jedoch kaum erprobt ist). Die Langzeiterfahrungen mit VKA sind erheblich umfangreicher als die mit DOAK.

Die Entscheidung zwischen VKA und DOAK ist schwierig und facettenreich. Auf den ersten Blick zeigen die entsprechenden großen Studien der DOAK mindestens gleich gute Wirksamkeit und Sicherheit wie VKA, teils Überlegenheit. Allerdings wurde jeweils eine Abhängigkeit des Ergebnisses von der Güte der INR-Einstellung der VKA-Kontrollgruppe gesehen. Schlecht eingestellte VKA-Patienten erlitten etwas mehr Schlaganfälle und Blutungskomplikationen als DOAK-Patienten. Bei gut eingestellten VKA-Patienten gab es bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit keine Unterschiede zu DOAK-Patienten. DOAK bieten sich also für Patienten an, bei denen die Einstellung schlecht gelingt oder bei denen die regelmäßige Gerinnungskontrolle nicht praktikabel ist. Schlechte INR-Einstellung durch mangelnde Therapietreue ist ausdrücklich keine Indikation für DOAK: aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist es bei ihnen besonders wichtig, dass sie zuverlässig und pünktlich eingenommen werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für Apixaban und Edoxaban wegen der im Vergleich zu VKA etwas selteneren Blutungskomplikationen »Hinweise auf einen geringen Zusatznutzen« festgestellt.

Die Waagen

Die Waagen helfen Ihnen, die vielfältigen Gesichtspunkte von Aufwand (z.B. INR-Kontrollen bei der oralen Antikoagulation), Nutzen, Vorsichtsmaßnahmen (z.B. bei Operationen) und unerwünschten Wirkungen (v.a. Blutungen) abzuwägen. Dies sind wirklich individuell zu treffende Entscheidungen, bei denen die Waagen helfen, den Patienten einzubeziehen und seine Werte zu erfahren. Leider unterscheiden sich die DOAKs in Details, was ergänzende Angaben erforderlich macht.

PRO	Orale Antikoagulation	KONTRA
Weniger Schlaganfälle		Tägliche Medikamenteneinnahme erforderlich
Weniger andere Gefäßverschlüsse (Arm-, Bein-, Nieren-, Darmarterien)		Regelmäßige Kontrollen beim Arzt erforderlich
Langerprobte Behandlungsoptionen verfügbar		Blutungsrisiko durch Behandlung
		Spezielle Maßnahmen bei Operationen erforderlich

VKA	VKA ¹ oder DOAK ^{2,3?}	DOAK
Häufige Blutkontrollen (meist monatlich)		Seltene Blutkontrollen (Niere, Leber)
Stärke der Behandlung messbar (INR)		Stärke der Behandlung nicht messbar
Tablettenzahl (Dosis) kann wechseln		Immer gleiche Tablettenzahl (Dosis)
Ernährung kann Wirkung beeinflussen		Ernährung beeinflusst Wirkung nicht
Langjährige Erfahrungen in der Anwendung (Standardmittel)		Erst seit wenigen Jahren in der Anwendung
Gegenmittel verfügbar		Kein Gegenmittel verfügbar bzw. kaum erprobt (Dabigatran)

¹ VKA: Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon)

² DOAK: Direkte orale Antikoagulanzen (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban)

³ Wirksamkeit (Verhütung von Schlaganfällen) und Blutungsrisiken unterscheiden sich nur minimal, bei guter Einstellung (INR konstant) verschwinden die Unterschiede ganz.

Hintergrund - Studienevidenz

Prognose

Der CHA₂DS₂-VASc-Score ist der verbesserte Nachfolger des CHADS₂-Score und wurde an großen europäischen Kollektiven entwickelt und validiert (1,2). Er wird weltweit in Leitlinien eingesetzt. Er wurde vielfach kritisiert, wobei sich die Kritik vielfach auf die gleichzeitig mit Einführung des Scores in internationale Leitlinien verbundene Senkung der Schwelle zur Therapieempfehlung bezieht. Die gemeinsame Entscheidung für oder gegen eine Therapie anstelle einer fertigen Empfehlung ist jedoch der entscheidende Vorteil von **arriba**.

Thrombozytenaggregationshemmer

Die Wirkung der Thrombozytenaggregation bei Vorhofflimmern ist in mehreren randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden. Unser Schätzer für die Wirkung (RR 0.81) beruht auf einer Metaanalyse individueller Patientendaten (3). Dabei zeigt sich insofern eine Altersabhängigkeit, als sich die Wirkung von ASS bei alten Menschen (>80 Jahre) verliert. Bei dieser Gruppe sollte deshalb ASS nicht erwogen werden. Hier wird man entweder oral antikoagulieren oder ganz auf eine gerinnungshemmende Behandlung verzichten. Insgesamt hat die Thrombozytenaggregationshemmung in aktuellen Leitlinien nur noch eine Nischenindikation.

Orale Antikoagulation

Die Verhütung von Schlaganfällen durch die orale Antikoagulation ist mit mehreren randomisierten kontrollierten Studien recht gut belegt. Dabei waren sämtliche Schlaganfälle als Endpunkt definiert, ob ischämisch oder hämorrhagisch, letal oder überlebt. Unseren Schätzer für die Wirkung (RR 0.36) leiten wir aus einer aktuellen Metaanalyse individueller Patientendaten ab (4). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine ältere Metaanalyse aggregierter Studiendaten (3).

Internationale Studien untersuchten fast ausschließlich Warfarin (Coumadin). Wir gehen davon aus, dass die Ergebnisse auch auf das in Deutschland überwiegend verschriebene Phenprocoumon (Marcumar) übertragen werden können. Diese Annahme kann nicht sicher belegt werden, wird jedoch von allen Experten geteilt.

Die vier DOAK wurden in der Indikation Vorhofflimmern jeweils in einer weltweiten Großstudie gegen VKA untersucht. *Direkte* Vergleiche der verschiedenen DOAK gibt es nicht, die Studien unterscheiden sich durch die Zusammensetzung der Stichproben und Studiensettings. Es gibt drei systematische Übersichtsarbeiten, die VKA, DOAK und Thrombozytenaggregationshemmern nebeneinander stellen und *indirekte* Vergleiche anstellen (5–7). Insgesamt sehen sie bei den DOAK gegenüber VKA keine oder eine leichte Überlegenheit beim

Verhindern von Schlaganfällen und bei Blutungskomplikationen. Thrombozytenaggregationshemmer sind immer deutlich weniger wirksam. Cameron 2014 sieht bei der Wirksamkeit leichte Vorteile für Dabigatran und Apixaban, beim Blutungsrisiko leichte Vorteile für Apixaban und Edoxaban. Dogliotti 2013 sieht bei Wirksamkeit und Sicherheit die DOAK mindestens gleich gut wie die VKA. Assiri 2013 sieht bei Wirksamkeit und Sicherheit keine signifikanten Unterschiede zwischen DOAK und VKA.

Allerdings wurde jeweils eine Abhängigkeit des Ergebnisses von der Güte der INR-Einstellung der VKA-Kontrollgruppe gesehen: Schlecht eingestellte VKA-Patienten erlitten etwas mehr Schlaganfälle und Blutungskomplikationen als DOAK-Patienten. Bei gut eingestellten VKA-Patienten gab es bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit keine Unterschiede zu DOAK-Patienten.

Die Wirkstärke der DOAK lässt sich nicht im Routinelabor bestimmen. Bei einigen DOAK sind bei Überdosierung durch erhöhte Routine-Gerinnungsparameter nachweisbar.

Kritiker bemängeln bei Dabigatran die Zunahme an Myokardinfarkten, bei Edoxaban die Dosierung bei Nierengesunden und bei Rivaroxaban Fehler in der Durchführung der Studie.

Zur Entscheidungsunterstützung geben die S1-Handlungsempfehlung »Neue orale Antikoagulantien« AWMF 053/031 der DEGAM, die ESC Guidelines 2012 und der AKDÄ-Leitfaden »Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern« Hinweise. Leider werden nicht alle Substanzen, die 2016 auf dem Markt sind, berücksichtigt.

Ergänzend können die Bewertungen des IQWiG herangezogen werden. Das IQWiG sieht im Bericht »A12-20« einen »Hinweis« auf einen »beträchtlichen Zusatznutzen« von Apixaban gegenüber VKA, nicht jedoch bei einem Alter unter 65 Jahren. Das IQWiG sieht im Bericht »A15-29« »Hinweise« auf einen »beträchtlichen Zusatznutzen« von Edoxaban gegenüber VKA. (Zur Wortwahl: »Hinweis« bedeutet hier mittlere Aussagesicherheit, »beträchtlich« ist die zweithöchste Bewertung des Ausmaßes, »Zusatznutzen« wird verstanden als Summe von Nutzen und Schaden.)

Blutungsrisiko

Das Blutungsrisiko wird mit dem HAS-BLED-Score (8,9) berechnet. Dieser wurde an verschiedenen großen europäischen Kollektiven validiert (2,10) und zeichnet sich durch einfache Anwendbarkeit aus. Er wird weltweit in Leitlinien empfohlen. Er misst das Risiko für schwere Blutungen (major bleeding - definiert als hämorrhagischer Schlaganfall, Blutung mit Krankenhausbehandlung oder Hb-Abfall um mehr als 2 g/l oder Transfusionsbedarf). Die Berechnung ist im Gegensatz zu anderen Scores einfacher möglich und die Vorhersage eher besser

als bei anderen Scores (11). Leider wird die Qualität der Vorhersage insgesamt als mäßig eingeschätzt.

Literatur

1. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263–72.
2. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1500–10.
3. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999 Oct 5;131(7):492–501.
4. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FDR, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1410–6.
5. Cameron C, Coyle D, Richter T, Kelly S, Gauthier K, Steiner S, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*. 2014 Jun 2;4(6):e004301.
6. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart Br Card Soc*. 2014 Mar;100(5):396–405.
7. Assiri A, Al-Majzoub O, Kanaan AO, Donovan JL, Silva M. Mixed treatment comparison meta-analysis of aspirin, warfarin, and new anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Ther*. 2013 Jul;35(7):967-984.e2.
8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093–100.
9. Nielsen PB, Larsen TB, Lip GYH. Recalibration of the HAS-BLED Score: Should Hemorrhagic Stroke Account for One or Two Points? *Chest*. 2016 Feb;149(2):311–4.
10. Olesen JB, Lip GYH, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, et al. Bleeding risk in “real world” patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost JTH*. 2011 Aug;9(8):1460–7.
11. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015 Sep;38(9):555–61.