

Gerinnungshemmung bei Patienten mit chronischem nicht-valvulären Vorhofflimmern - Cumarine oder ASS?

Andreas Waltering, Christiane Florack

(Stand der Bearbeitung: Februar 2006)

Kontakt:

DIeM - Institut für evidenzbasierte Medizin GmbH – <http://www.di-em.de>
Venloer Str. 301-303
50823 Köln
A. Waltering
E-Mail: a.waltering@di-em.de



Fazit:

Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist der Nutzen einer INR-adjustierten Antikoagulation mit Cumarinen gegenüber einer Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) bezüglich der Senkung des Schlaganfallrisikos belegt. Der absolute Benefit hängt jedoch entscheidend vom individuellen Schlaganfallrisiko des einzelnen Patienten ab:

- Sowohl in der **Sekundärprävention** (jährliches Ausgangsrisiko für einen Insult von 12%; NNT 21; NNH 500) als auch in der **Primärprävention bei Hochrisikopatienten** (jährliches Ausgangsrisiko von 6%; NNT 42; NNH 500) ist der Benefit einer Antikoagulation unbestreitbar und überwiegt deutlich das erhöhte Blutungsrisiko.
- In der **Primärprävention von Patienten mit niedrigem Schlaganfallrisiko** (jährliches Ausgangsrisiko von 1%; NNT 250; NNH 500) steht dem geringen zusätzlichen Nutzen von Cumarin ASS das erhöhte Blutungsrisiko entgegen.
- In der **Primärprävention bei Patienten mit moderatem Risiko** (jährliches Ausgangsrisiko von 3%; NNT 71; NNH 500) ist das Nutzen-Schaden-Verhältnis im Gegensatz zu den anderen genannten Gruppen nicht so eindeutig. Hier hat bei der Therapieentscheidung die sorgfältige Abwägung des individuellen Blutungsrisikos und der Patientenpräferenzen eine ganz besondere Bedeutung.
- Das **zusätzliche Blutungsrisiko** durch die Einnahme von Cumarinderivaten gegenüber ASS wird in allen Gruppen mit 0,2% pro Jahr angenommen, das entspricht einer NNH von 500.

<i>Indikation</i>	<i>ARR NNT</i>	<i>ARI NNH</i>
Sekundärprävention	4,8% 21	0,2% 500
Primärprävention: <i>hohes Risiko</i>	2,4% 42	0,2% 500
<i>mittleres Risiko</i>	1,4% 71	0,2% 500
<i>niedriges Risiko</i>	0,4% 250	0,2% 500

Übersicht Nutzen und Schaden von Cumarinen vs. ASS; Quelle: Hart (29)

- Zur Risikoabschätzung wurden unterschiedliche Modelle entwickelt, beispielhaft sei hier der zur Zeit am umfangreichsten validierte **CHADS2-Score** aufgeführt (weitere Scores finden sich im Anhang):

- Kürzlich stattgehabte Exazerbation einer Herzinsuffizienz	1 Punkt
- arterielle Hypertonie	1 Punkt
- Alter > 75 Jahre	1 Punkt
- Diabetes mellitus	1 Punkt
- TIA oder Schlaganfall in der Anamnese	2 Punkte*

0	Punkte:	niedriges Schlaganfallrisiko	(0,8 pro 100 Patientenjahre; 95%CI 0,4-1,7)
1-2	Punkte:	moderates Schlaganfallrisiko	(2,7 pro 100 Patientenjahre; 95%CI 1,8-4,0)
≥ 3	Punkte:	hohes Schlaganfallrisiko	(5,3 pro 100 Patientenjahre; 95%CI 3,3-8,4)

* einige Autoren (1) empfehlen die Patienten, die bei alleinigem Vorliegen dieses Risikofaktors lt. CHADS2 mit 2 Punkten nur ein moderates Risiko hätten wg. des unumstrittenen Benefits der Sekundärprävention in die Hochrisikogruppe einzuordnen.

1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis	3
2.	Fragestellungen	3
3.	Hintergrund	3
4.	Methodik	4
5.	Cumarin versus Placebo.....	4
6.	Acetylsalicylsäure vs. Placebo.....	6
7.	Cumarin versus ASS.....	8
8.	Risikostratifizierung.....	9
9.	Fazit	10

2. Fragestellungen

- Wie groß ist der Nutzen einer Prävention mit Cumarinen gegenüber einer Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) oder Placebo bezüglich patientenrelevanter Endpunkte?
- Wie groß ist der potentielle Schaden einer Prävention mit Cumarinen gegenüber der Gabe von ASS oder Placebo?

3. Hintergrund

Das Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende kardiale Rhythmusstörung. Seine Inzidenz steigt mit dem Alter. Während die Prävalenz bei Personen unter 60 Jahren bei unter 1% liegt, steigt sie bei über 80 jährigen auf mehr als 10% an (2). Das nicht-valvuläre Vorhofflimmern geht altersabhängig mit einer bis zu fünffachen Erhöhung des Schlaganfallrisikos und des Risikos für andere thromboembolische Ereignisse einher (3-5) (siehe Tab. 1). Bei diesen Patienten ist daher eine gerinnungshemmende Therapie mit Cumarinen oder Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) indiziert, trotzdem erhalten nur etwa 30%-50% der für eine Antikoagulation mit Cumarinen geeigneten Patienten eine entsprechende Therapie (2). Diese Unterversorgung scheint unter anderem auf Bedenken des behandelnden Arztes bezüglich des Nutzen-Schaden-Verhältnisses, vor allem bei älteren Patienten zu beruhen. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass häufig der Nutzen unterschätzt und das Risiko überschätzt wird (6-9). Für eine fundierte gemeinsame Entscheidung von Patient und Arzt sollten daher, soweit möglich, individuelles Embolie- und Blutungsrisiko sowie der in randomisierten kontrollierten Studien gezeigte Effekt der gerinnungshemmenden Therapie berücksichtigt werden.

Tab. 1: Altersabhängige Schlaganfallhäufigkeit (Erstereignis) bei Vorhofflimmern

Altersgruppe	Schlaganfallereignisse (pro 100 Patientenjahre)
50-59 Jahre	1,3
60-69 Jahre	2,2
70-79 Jahre	4,2
80-89 Jahre	5,1

Die Daten beruhen auf der Evaluation von 27.202 Frauen und Männer im Alter von 50 bis 89 Jahren mit Vorhofflimmern und Klinikaufnahme wegen erstmaligen Auftretens eines Schlaganfalles (4).

4. Methodik

Wir führten im Januar 2006 eine systematische Online-Recherche nach Einzelpublikationen randomisierter kontrollierter Studien, systematischen Reviews und Metaanalysen in folgenden Datenbanken durch: Medline, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Cochrane Controlled Trial Register (CENTRAL) und Cochrane Health Technology Database (HTA). Die Referenzen der gefundenen und als potentiell relevant erachteten Arbeiten wurden ebenfalls auf infrage kommende Zitate durchgesehen.

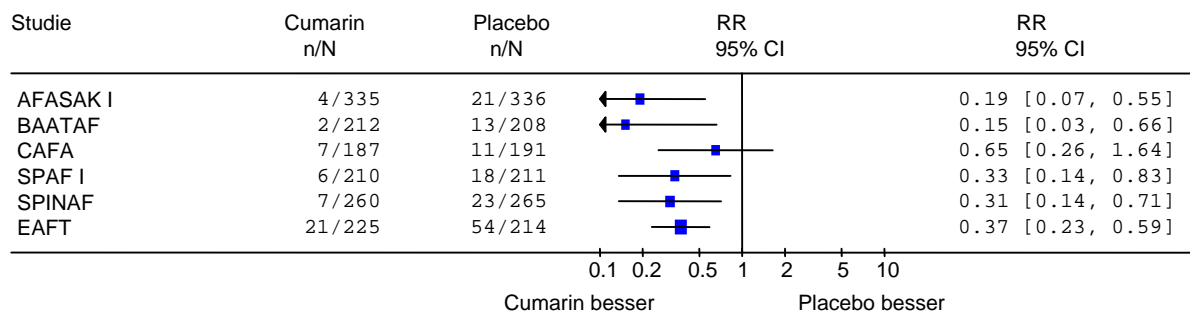
5. Cumarin versus Placebo

Primär- und Sekundärprävention in kombinierter Auswertung

In sechs Studien mit insgesamt ca. 2.850 Patienten wurde der Effekt einer INR-adjustierten Antikoagulation mit Cumarinen im Vergleich zu Placebo untersucht (10-15). Die Studiendauer betrug im Mittel 1,8 (SD \pm 0,48) Jahre, das mittlere Alter der Patienten lag zwischen 68 und 74 Jahre. Fünf Arbeiten untersuchten den Effekt einer Primärprävention, eine, die EAFT-Studie, den der Sekundärprävention: in diese Studie wurden nur Patienten mit kürzlich stattgehabtem Insult oder stattgehabter TIA eingeschlossen (15).

Durch die Antikoagulation wurde das Risiko für einen Schlaganfall oder ein anderes thromboembolisches Ereignis statistisch signifikant reduziert (Abb. 1), wobei eine Arbeit (12) lediglich einen entsprechenden Trend aufwies.

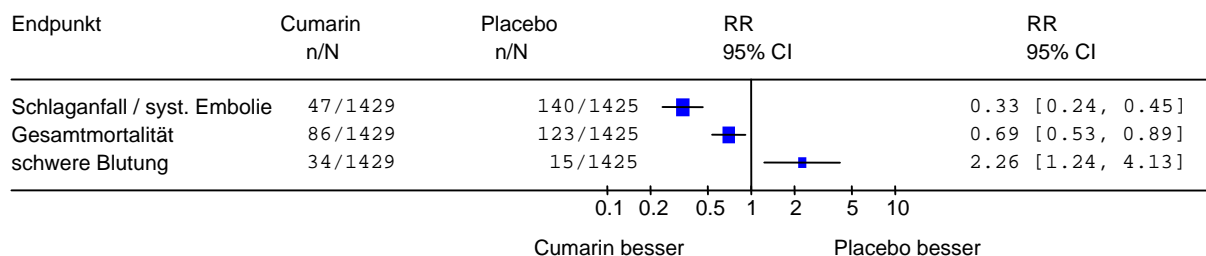
Abb. 1: Einzelstudien Cumarin vs. Placebo
 Endpunkt: Schlaganfall und Embolie



Eine 2005 veröffentlichte Metaanalyse der Daten dieser oben genannten sechs Arbeiten durch Lip und Kollegen (16) zeigte bezüglich der Häufigkeit eines ischämischen Schlaganfalls oder eines anderen thromboembolischen Ereignisses eine signifikante Risikoreduktion (relatives Risiko 0,33; 95%CI 0,24 bis 0,45) durch eine adjustierte Antikoagulation mit Cumarin. Auch die Gesamtmortalität wurde signifikant reduziert (RR 0,69; 95%CI 0,53 bis 0,89).

Erwartungsgemäß war unter Antikoagulationstherapie die Rate schwerer Blutungen* signifikant erhöht (RR 2,26; 95%CI 1,24 bis 4,13), die meisten Ereignisse (Cumarin 13/225 vs. Placebo 3/214; 0,06% vs. 0,01%) traten in der EAFT-Studie zur Sekundärprävention auf (Abb. 2).

Abb. 2: Studien zur Primär- und Sekundärprävention kombiniert
 nach Lip et al. (16)



Primärprävention

Ein 2005 publiziertes Cochrane-Review von Aguilar et al. (17) zur Primärprophylaxe, in dem die gleichen o.g. Studien mit Ausnahme der EAFT-Studie berücksichtigt wurden, zeigte ein ähnliches Ergebnis (Abb. 3).

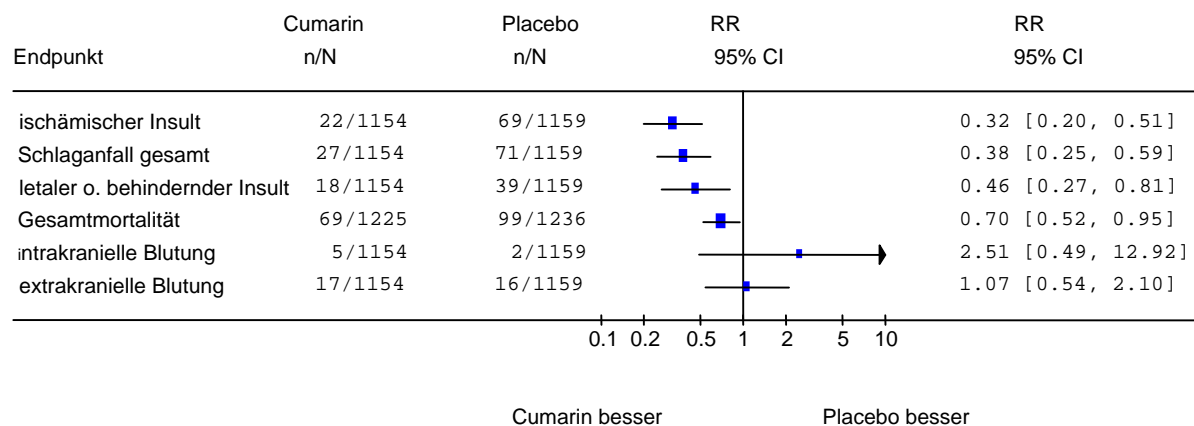
Es fand sich eine signifikante Senkung des Risikos für einen ischämischen Insult (RR 0,32; 95%CI 0,20 bis 0,51), der Gesamtschlaganfallrate (RR 0,38; 95%CI 0,25 bis 0,59), für das Risiko tödlicher

* transfusionspflichtige Blutung, Blutung die eine stationäre Behandlung oder einen operativen Eingriff notwendig macht, intrakranielle Blutung

Schlaganfälle oder Schlaganfälle, die in einer dauernden Behinderung resultieren (RR 0,46; 95%CI 0,27 bis 0,81) und der Gesamtmortalität (RR 0,70; 95%CI 0,52 bis 0,95).

Betrachtet man die Zahl der schweren Blutungen in diesem auf die Studien zur Primärprävention beschränkten Review, findet sich kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine intrakranielle Blutung (RR 2,51; 95%CI 0,49 bis 12,92), das Konfidenzintervall ist jedoch sehr breit. Auch das Risiko für eine schwere extrakranielle Blutung wird durch eine Antikoagulation gegenüber Placebo nicht statistisch signifikant erhöht (RR 1,07; 95%CI 0,54 bis 2,10). Aus der fehlenden Signifikanz lässt sich aber aufgrund der bei niedriger Ereignisrate geringen statistischen Power nicht auf eine Äquivalenz der beiden Therapieformen bezüglich des Blutungsrisikos schließen.

Abb. 3: *Cumarin vs. Placebo in der Primärprävention*
nach Aguilar et al. (17)



6. Acetylsalicylsäure versus Placebo

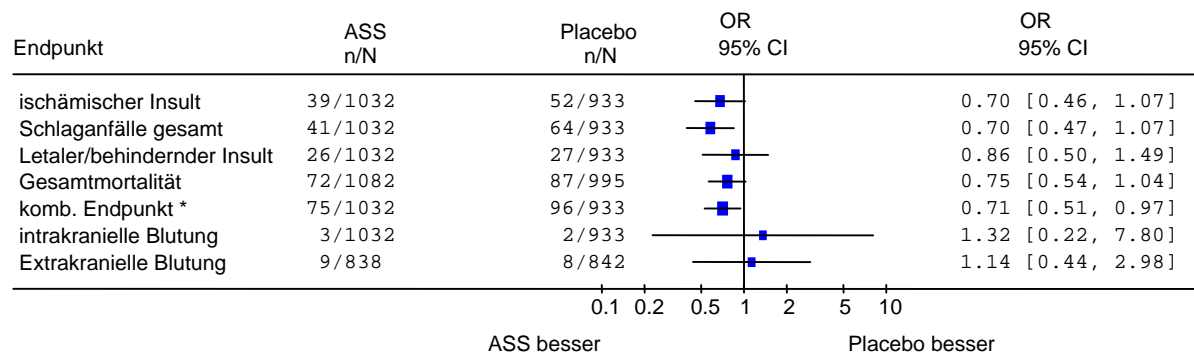
Primärprävention

Ebenfalls von Aguilar und Kollegen wurde 2005 ein Cochrane Review zur Primärprävention mit Acetylsalicylsäure bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern veröffentlicht (18). Es wurden drei Einzelstudien (10;13;19) mit ca. 1.960 Patienten eingeschlossen. Die ASS-Dosis lag zwischen 75 bis 325 mg täglich, die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 1,3 Jahre.

Die Autoren beschrieben einen nicht signifikanten Trend hinsichtlich der Reduktion ischämischer Insulte (OR 0,70; 95%CI 0,46 bis 1,07), der Rate aller Schlaganfälle (OR 0,70; 95%CI 0,47 bis 1,07), aller behindernder oder tödlicher Schlaganfälle (OR 0,86; 95%CI 0,50 bis 1,49) und der Gesamtmortalität (OR 0,75; 95%CI 0,54 bis 1,04). Der kombinierte Endpunkt aus Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulär bedingtem Tod trat in der Verumgruppe signifikant seltener auf (OR 0,71; 95%CI 0,51 bis 0,97).

Die Zahl der intra- und schweren extrakraniellen Blutungen wurde durch ASS nicht signifikant beeinflusst. Insgesamt waren die Blutungsereignisse selten, daher ist die diesbezügliche Aussagekraft aufgrund unzureichender statistischer Power eher gering (Abb. 4).

Abb. 4: ASS versus Placebo in der Primärprävention
nach Aguilar et al. (18)

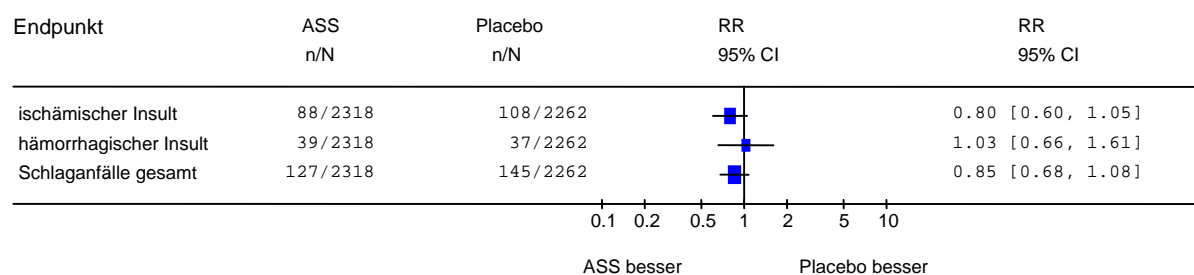


* Myokardinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärer Tod

Sekundärprävention

Hart und Kollegen (20) werteten in ihrer Arbeit die Ergebnisse zweier Studien (21;22) zur Sekundärprävention mit ASS nach stattgehabtem Schlaganfall für die Subgruppe der Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (n = 4.580) aus. Es fand sich keine statistisch signifikante Reduktion sondern allenfalls ein Trend zur Verminderung des Schlaganfallrisikos in der Verumgruppe, die Zahl der intrakraniellen Blutungen war unter ASS-Gabe nicht signifikant erhöht (Abb. 5).

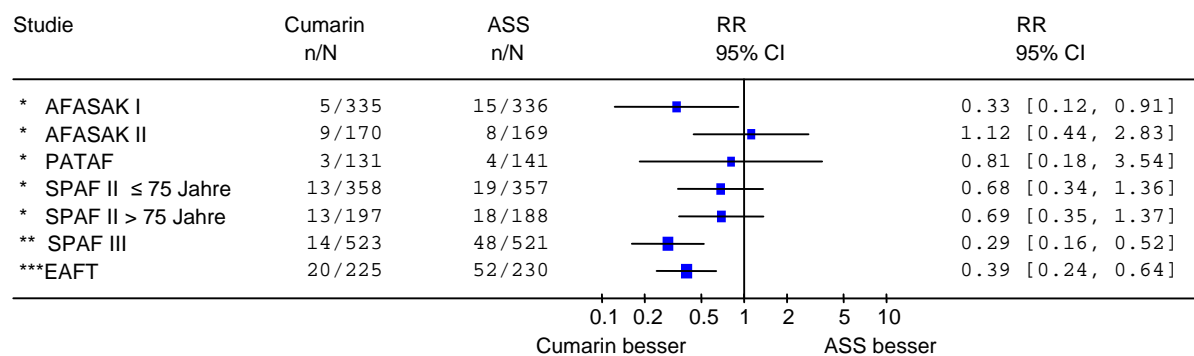
Abb. 5: ASS vs. Placebo in der Sekundärprävention
nach Hart et al. (20)



7. Cumarin versus ASS

Es finden sich sechs Einzelstudien zur Primär- und Sekundärprävention, die den Nutzen einer Antikoagulation mit Cumarin mit dem Nutzen einer Thrombozytenaggregationshemmung durch ASS vergleichen (10;15;23-26) (Abb. 6).

Abb. 6: Cumarin vs. ASS
Endpunkt: Schlaganfallrisiko (gesamt)



* nach (27), ** nach (15), *** nach (28)

Eine Metaanalyse von Hart und Kollegen (29) unter Einschluss aller zwischen 1989 und 1999 publizierten randomisierten, kontrollierten Studien zur Gerinnungshemmung mit Cumarinderivaten oder ASS (10-15;19;25;29-32) unterscheidet bezüglich des Effektes der jeweiligen Therapie zwischen Patienten in der Primär- und Sekundärprävention. Der metaanalytisch ermittelte Nutzen der Primärprävention wird exemplarisch für drei Populationen mit unterschiedlichem Ausgangsrisiko dargestellt. Bezüglich des extrakraniellen Blutungsrisikos erfolgte in dieser Arbeit keine Risikostratifizierung, es wurde für alle Risikogruppen eine identische Blutungshäufigkeit zugrunde gelegt (Tab. 2).

Tab. 2: Geschätzte Größe des jährlichen Behandlungseffektes auf das Schlaganfallrisiko (ischämische und hämorrhagische Insulte) im Hinblick auf den Risikostatus des Patienten nach Hart et al. (29)

	Primärprävention			Sekundärprävention	extrakranielle Blutung
	1%	3,5%	6%	12%	0,6%
jährliches Basisrisiko	1%	3,5%	6%	12%	0,6%
Cumarin vs. Placebo	ARR = 0,6% NNT = 167	ARR = 2,1% NNT = 48	ARR = 3,6% NNT = 28	ARR = 7,2% NNT = 14	ARI = 0,3% NNH = 333
ASS vs. Placebo	ARR = 0,2% NNT = 500	ARR = 0,7% NNT = 143	ARR = 1,2% NNT = 83	ARR = 2,4% NNT = 42	ARI = 0,1% NNH = 1.000
Cumarin vs. ASS	ARR = 0,4% NNT = 250	ARR = 1,4% NNT = 71	ARR = 2,4% NNT = 42	ARR = 4,8% NNT = 21	ARI = 0,2% NNH = 500

In der **Sekundärprävention** kann man nach Hart et al. durch eine Behandlung von 1000 Patienten mit Cumarin statt ASS jährlich 48 zusätzliche Insulte verhindern (ARR 4,8%; NNT=21). Dafür nimmt man 2 zusätzliche schwere extrakranielle Blutungen in Kauf (ARI 0,2%; NNH=500).

In der Gruppe mit **hohem Schlaganfallrisiko** werden durch eine Behandlung mit Cumarin anstelle von ASS pro Jahr 24 zusätzliche Schlaganfälle verhindert (ARR 2,4%; NNT=42), dafür nimmt man ebenfalls jährlich 2 zusätzliche schwere extrakranielle Blutungen in Kauf (ARI 0,2%; NNH=500).

In der Patientengruppe mit **moderatem Risiko** verhindert man mit Cumarinen 14 zusätzliche Insulte (ARR 1,4%; NNT=71), auch hier unter Inkaufnahme von 2 zusätzlichen schweren extrakraniellen Blutungen (ARI 0,2%; NNH=500).

In der Gruppe mit **niedrigem Risiko** verhindert man 4 zusätzliche Schlaganfälle (ARR 0,4%; NNT=250), auch in dieser Gruppe treten dafür 2 zusätzliche schwere extrakranielle Blutungen auf (ARI 0,2%; NNH=500).

Zu beachten ist, dass die aufgetretenen hämorrhagischen Insulte bereits unter der Gesamtschlaganfallzahl subsummiert sind.

8. Risikostratifizierung

Bei nachgewiesenem Nutzen einer effektiven Antikoagulation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern wird der absolute Benefit für den einzelnen Patienten durch sein individuelles Schlaganfallrisiko bestimmt. Wie oben beschrieben profitieren Hochrisiko-Patienten eindeutig von einer Antikoagulation (bei einem Ausgangsrisiko von 6 Schlaganfällen/100 Patientenjahre: NNH=500; NNT= 42), bei niedrigem Ausgangsrisiko wird der zusätzliche Effekt einer Antikoagulation gegenüber einer Gerinnungshemmung mit ASS durch die unter Cumarin erhöhte Blutungsgefahr deutlich geschmälert (bei einem Ausgangsrisiko von 1 Schlaganfall/100 Patientenjahre: NNH= 500; NNT=250). Eine valide Methode, das individuelle Schlaganfallrisiko zu quantifizieren, würde dem Patienten und dem Arzt helfen, die entsprechende antithrombotische Therapie auf Grundlage des jeweiligen Schlaganfallrisikos, des Blutungsrisikos und der persönlichen Präferenzen zu wählen.

Klassifizierungsmodelle zur Vorhersage des thromboembolischen Risikos bei Patienten mit Vorhofflimmern sollen Personen unterschiedlichen Risikogruppen mit dem Ziel zuordnen, die Gruppen risikoadaptiert zu therapieren. Die wirkliche Qualität eines Schemas zur Risikostratifizierung lässt sich erst in externen Validierungsstudien erkennen. Hier wird, idealerweise auch durch andere, unabhängige Untersucher, die Übertragbarkeit auf eine andere Population und auf andere Regionen gezeigt.

Von den bekannten Modellen sind der CHADS2-Score und das SPAF-Schema am besten validiert (Darstellung und Erläuterung zu den einzelnen Klassifizierungsschemen siehe Anhang). In der neusten Validierungsstudie (33), die fünf Klassifizierungsschemen (AFI, SPAF, CHADS2, ACCP 2001, Framingham) an externen Populationen testete, konnten Personen mit einem **niedrigen thromboembolischen Risiko** (Schlaganfallraten von 0,5-1,4/100 Patientenjahre unter Einnahmen von ASS) durch alle genannten fünf Modelle identifiziert werden, wobei die Anzahl der Patienten in dieser Gruppe je nach Schema deutlich variierte (Tab. 4).

Bei der Identifikation von **Hochrisiko-Patienten** zeigten sich jedoch größere Unterschiede zwischen den Modellen. Während der CHADS2-Score Patienten mit einer mittleren Schlaganfallrate von 5,3/100 Patientenjahre der Hochrisikogruppe zuordnet, sind die mittleren Schlaganfallraten in den Hochrisikogruppen der anderen Schemen geringer (3,0-4,2/100 Patientenjahre). Bei diesen Modellen besteht die Tendenz, das Risiko für einen Schlaganfall und damit auch den zu erwartenden Benefit durch eine orale Antikoagulation zu überschätzen. Patienten mit vorangegangenen zerebrovaskulären Ereignis werden durch fast alle Modelle zuverlässig als Hochrisikopatienten identifiziert (Schlaganfallrate 10,8/100 Patientenjahre), lediglich bei einer Einschätzung nach dem CHADS2-Score würde der singuläre Risikofaktor stattgehabter Insult/TIA nur zu einer Einstufung in die Gruppe mit moderatem Risiko führen. Einige Autoren empfehlen daher, diese Patientengruppe auch bei Anwendung des CHADS2-Scores direkt in die Hochrisikogruppe einzuordnen und eine Antikoagulation mit Cumarinen zu initiieren (1).

Alle Schemen klassifizieren die Patienten besser als der Zufall, wobei die c-Statistik als Maß für die Diskrimination mit Werten um 0,6 (ACCP 0,58, CHADS2 0,63) nur mäßig ausfällt.*

Aus diesem Grund sind weitere große externe Validierungsstudien, durchgeführt von unabhängigen Untersuchern mit unterschiedlichen Populationen in unterschiedlichen Regionen notwendig, um die Generalisierbarkeit der Modelle zur Risikostratifizierung besser zu beurteilen bzw. populations- oder regionspezifische Scores zu entwickeln.

9. Diskussion

Zu Beginn der Therapieentscheidung sollte eine adäquate Abschätzung des individuellen Patientenrisikos erfolgen. Hierzu stehen verschiedene Modelle zur Risikostratifizierung in der Primärprävention zur Verfügung, wobei der CHADS2-Score derzeit als der bestvalidierteste gilt (1). Die regionale Übertragbarkeit auf Europa oder Deutschland wurde bis dato jedoch noch nicht evaluiert.

Aufgrund der genannten Daten ist der Benefit einer oralen Antikoagulation mit Cumarinen bei **Hochrisikopatienten** und Patienten **mit stattgehabter cerebraler Ischämie** gegenüber einer Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS unbestreitbar.

Bei Patienten mit **niedrigem Risiko** wird der geringe zusätzliche Benefit von Cumarin im Vergleich zu ASS durch ein erhöhtes Blutungsrisiko zusätzlich geschmälert. Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern profitieren bezüglich eines kombinierten kardiovaskulären Endpunktes aus Myokardinfarkt- und Schlaganfallrisiko sowie vaskulär bedingtem Tod von einer Therapie mit Acetylsalicylsäure.

* Der c-Wert eines Risikomodells kann zwischen 0 bis 1 liegen. Ein c-Wert von 0,5 bedeutet, dass das Klassifikationsschema eine Vorhersage auf dem gleichen Niveau wie der Zufall macht, ein Wert von $c > 0,5$ heißt, dass das Klassifikationsschema eine bessere Vorhersage macht als der Zufall.

Für Patienten mit **moderatem Risiko** ist die Datenlage nicht so eindeutig. In dieser Risikogruppe sollte die Entscheidung für eine Antikoagulation oder die Therapie mit ASS unter Abwägung des individuellen Blutungsrisikos^{**}, der Möglichkeiten des Gerinnungsmonitoring und besonders der persönlichen Präferenzen des Patienten erfolgen (36;37). Mehrere Arbeiten haben gezeigt, dass Patienten einen Schlaganfall für deutlich schwerwiegender halten, als eine Blutung. Man-Son-Hing et al. (6;38) beschrieben, dass aufgeklärte Patienten bereits ab einer jährlichen Risikoreduktion von 1% trotz erhöhten Blutungsrisikos Warfarin einnehmen würden. Sowohl von Gage et al. (39), als auch von Solomon et al. (40) befragte Patienten setzten die Wertigkeit eines schweren Insultes mit der des Todes gleich. Devereaux und Kollegen (41) beschrieben, dass von ihnen befragte Patienten mit Vorhofflimmern bereits für eine jährlich absolute Reduktion des Schlaganfallrisikos von 0,9% Warfarin einnehmen und dieses erst bei einer absoluten jährlichen Risikozunahme von 8,7% für eine Blutung absetzen würden. Andererseits scheinen die meisten Ärzte ein Blutungsereignis bei einem antikoagulierten Patienten eher zu fürchten, als ein Schlaganfall bei einem Patienten, der trotz bestehender Indikation kein Cumarin bekommt (7;8;42).

Für die Patienten mit niedrigem individuellen Blutungs- und moderatem Schlaganfallrisiko kann eine Antikoagulation mit einem Cumarinderivat erwogen werden; bei Patienten mit höherem Blutungs- und moderatem Schlaganfallrisiko steht dem möglichen positiven Effekt einer Cumaringabe bezüglich des Schlaganfallrisikos die erhöhte Blutungsgefahr entgegen. Für diese Patienten wäre eine ASS-Gabe sinnvoller.

^{**}

Beyth et al. (34) beschreiben folgende prospektiv validierte, unabhängige Risikofaktoren:

Alter \geq 65 Jahre, stattgehabte gastrointestinale Blutung, stattgehabter Insult, Diabetes mellitus, Kreatinin $>$ 1,5 mg/dl, kürzlich stattgehabter Myokardinfarkt, Hämatokrit $<$ 30%. Patienten mit \geq 3 Faktoren ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko. Bei der Einschätzung des Risikos sollte auch ein nicht oder nur unzureichend behandelter Hypertonus berücksichtigt werden (35).

Literaturverzeichnis

1. Manning WJ, Kistler JP, Hart R. Anticoagulation to prevent embolization in atrial fibrillation. *Up To Date online, Version 13 3, www.uptodate.com, Zugriff Januar 2006* 2005;
2. Bücheler R, Meisner C, Morike K, et al. [Quality of antithrombotic therapy in patients with chronic atrial fibrillation: the AFib Trial]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2003;97:421-431
3. Freestone B, Lip G. Epidemiology and costs of cardiac arrhythmias. In: Lip G, Godfredsen J, eds. *Cardiac arrhythmias: a clinical approach*. Edinburgh: Mosby; 2003;3-24
4. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Moller H, Husted S. Incident stroke after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Med* 2000;108:36-40
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988
6. McAlister FA, Man-Son-Hing M, Straus SE, et al. Impact of a patient decision aid on care among patients with nonvalvular atrial fibrillation: a cluster randomized trial. *CMAJ* 2005;173:496-501
7. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000;160:41-46
8. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000;31:822-827
9. Choudhry NK, Anderson GM, Laupacis A, Ross-Degnan D, Normand SL, Soumerai SB. Impact of adverse events on prescribing warfarin in patients with atrial fibrillation: matched pair analysis. *BMJ* 2006;332:141-145
10. Petersen P, Boysen G, Godfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-179
11. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990;323:1505-1511
12. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-355
13. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527-539
14. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:1406-1412
15. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;20;342:1255-1262
16. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2005;:
17. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20;CD001927

-
18. Aguilar M, Hart R, Hart RM. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19;CD001925
 19. Posada IS, Barriaes V. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. LASAF Pilot Study Group. *Am Heart J* 1999;138:137-143
 20. Hart RG, Palacio S, Pearce LA. Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy: analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2002;33:2722-2727
 21. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001;32:2333-2337
 22. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1641-1649
 23. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958-964
 24. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;19;343:687-691
 25. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1513-1521
 26. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-638
 27. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001938
 28. Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000187
 29. 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;131:492-501
 30. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA* 1998;279:1273-1277
 31. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13
 32. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339
 33. Gage BF, van WC, Pearce L, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;19;110:2287-2292
 34. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-99

-
35. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. *Arch Intern Med* 2003;163:1580-1586
 36. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;131:688-695
 37. Pearce LA, Hart RG, Halperin JL. Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2000;109:45-51
 38. Man-Son-Hing M, Laupacis A, O'Connor A, et al. Warfarin for atrial fibrillation. The patient's perspective. *Arch Intern Med* 1996;156:1841-1848
 39. Gage BF, Cardinalli AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med* 1996;156:1829-1836
 40. Solomon NA, Glick HA, Russo CJ, Lee J, Schulman KA. Patient preferences for stroke outcomes. *Stroke* 1994;25:1721-1725
 41. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *BMJ* 2001;323:1218-1222
 42. Bungard TJ, Ghali WA, McAlister FA, et al. The relative importance of barriers to the prescription of warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2003;19:280-284
 43. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457
 44. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1995;5:147-157
 45. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870
 46. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290:1049-1056
 47. Lenz M, Muhlhauser I. [Cardiovascular risk assessment for informed decision making. Validity of prediction tools]. *Med Klin (Munich)* 2004;99:651-661
 48. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:429S-456S
 49. van WC, Hart RG, Wells GA, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003;163:936-943
 50. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001;22:1852-1923

Anhang

Modelle zur Risikostratifizierung

Extern validierte Klassifikationsschemen

Die „Atrial Fibrillation Investigators“ (**AFI**) analysierten gepoolte Daten der Kontrollgruppen der ersten fünf Primärpräventionsstudien (43). Folgende unabhängige Risikofaktoren wurden identifiziert:

- Alter >65 Jahre
- stattgehabter Schlaganfall oder TIA
- Diabetes mellitus
- anamnestisch bekannte arterielle Hypertonie

Auf der Basis dieser Analyse wurde ein Schema zur Risikostratifizierung entwickelt (Tab. 4).

Die „Stroke Prevention and Atrial Fibrillation (**SPAF**) Investigators“ entwickelten ein Klassifikationsschema (Tab.4) auf der Basis der Daten von 854 Patienten der SPAF I und II Studie, die ASS erhielten (30;44). In der SPAF III Studie (30) wurden die Patienten stratifiziert nach diesen Kriterien behandelt.

Durch Modifikation der Kriterien des AFI und des SPAF- Schemas wurde von Gage et al 2001 ein neuer Score zur Risikostratifizierung entwickelt, das **CHADS2** Schema (45). Zur Vereinfachung der Risikostratifizierung in der Praxis wurde ein Punktesystem entworfen. Für jeden vorhandenen Risikofaktor wird ein Punkt vergeben, für den Faktor „stattgehabter Schlaganfall oder TIA“ 2 Punkte. Folgende Risikofaktoren/-marker werden erfasst:

- Kürzliche Exazerbation einer Herzinsuffizienz (1 Punkt)
- Hypertonie (1 Punkt)
- Alter > 75 Jahre (1 Punkt)
- Diabetes (1 Punkt)
- TIA oder Schlaganfall in der Anamnese (2 Punkte)

2003 entwarf Wang et al. ein Klassifikationsschema basierend auf den Daten von 868 Studienteilnehmern der **Framingham-Heart-Studie** mit Vorhofflimmern (46). Das zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos entwickelte Punktesystem erfasste folgende Faktoren:

- Alter (0-10 Punkte)
- Geschlecht (6 Punkte für weiblich, 0 Punkte für männlich)
- Blutdruck (0-4Punkte)
- Diabetes (4 Punkte)
- TIA oder Schlaganfall in der Anamnese (6 Punkte)

Inwieweit das Framingham –Schema auf andere Populationen mit Vorhofflimmern übertragbar ist, ist fraglich. Framingham-basierte Instrumente zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos überschätzen dieses bei mitteleuropäischen Populationen um mindestens 30%, mit erheblicher regionaler Varianz auch innerhalb eines Landes (47).

Das Schema zur Risikostratifizierung des American College of Chest Physicians (**ACCP**) (entwickelt durch Expertenkonsens u.a. auf der Basis der bekannten Stratifizierungsmodelle) aus dem Jahr 2004 (48) klassifiziert Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern wie folgt (Tab3.):

Tab. 3: ACCP Risikostratifizierung

	Kriterien
Hohes Risiko	Z.n. Schlaganfall/TIA/systemische Embolie, Alter > 75 Jahre, Herzinsuffizienz oder bekannte Hypertonie
Moderates Risiko	Alter 65-75 Jahre, keine anderen Risikofaktoren
Niedriges Risiko	Alter < 65Jahre, keine anderen Risikofaktoren

Diese neuste Version aus dem Jahr 2004 wurde noch nicht in einer Validierungsstudie getestet. Sie ist nicht mit dem jeweiligen ACCP-Schema aus dem Jahr 1998 bzw.2001, welches von Pearce (37) respektive Gage (33) validiert wurden, identisch (Kriterien des ACCP-Schemas 2001 siehe Tab. 4).

Tab. 4: Klassifikation der Patienten mit Vorhofflimmern entsprechend ihrem Risiko für arterielle Thromboembolien u. Schlaganfallrate/100 Patientenjahre nach (33)

Klassifizierungs-schema	Hohes Risiko Schlaganfallrate/100 Pat.jahre (95%CI; Pat.anzahl)	Mittleres Risiko Schlaganfallrate/100 Pat.jahre (95%CI; Pat.anzahl)	Niedriges Risiko Schlaganfallrate/100 Pat.jahre (95%CI; Pat.anzahl)
AFI	Schlaganfall/ TIA, Diabetes mellitus oder Hypertonus 3,5 (2,7-4,5; n=998)	Alter >65 Jahre, keine Hochrisiko-Merkmale 1,7 (1,1-2,5; n=781)	Alter ≤ 65 Jahre, keine Hochrisiko-Merkmale 0,9 (0,3-2,3; n=235)
SPAF	Frauen >75 Jahre, syst. Blutdruck >160 mmHg, LV-Dysfunktion Schlaganfall/TIA 3,6 (2,7-4,7; n=884)	Bekannter Hypertonus, keine Hochrisiko-Merkmale 2,7 (1,8-4,0; n=462)	Kein bekannter Hypertonus, keine Hochrisiko-Merkmale 1,1 (0,7-1,8; n=668)
CHADS2	3 oder mehr Punkte 5,3 (3,3-8,4; n=223)	1-2 Punkte 2,7 (2,2-3,4; n=1322)	0 Punkte 0,8 (0,4-1,7; n=469)
Framingham	13 oder mehr Punkte 4,2 (2,8-6,2; n=331)	8-13 Punkte 3,2 (2,4-4,3; n=700)	0-7 Punkte 1,4 (1,0-2,1; n=983)
ACCP (2001;entspricht nicht der aktuellen Version 2004)	Schlaganfall/ TIA, Herzinsuffizienz, Hypertonus, Alter >75 Jahre oder ≥ 2 moderate Risiko-Merkmale 3,0 (2,5-3,8; n=1543)	Eines der folgenden Kriterien: Alter 65-75 Jahre, Diabetes mellitus, KHK; kein Hochrisiko-Merkmal 1,0 (0,4-2,2; n=296)	Kein moderates, kein Hochrisiko-Merkmal 0,5 (0,1-2,2; n=175)

Tab. 5: Validierungsstudien

Validierungs-Studie	Getestetes Klassifikationsschema (c-Statistik*)	Studienkohorte	Anteil der Patienten, die ASS erhielten (%)	Kardiovaskuläre Ereignisse/Jahr
Pearce 2000 (37)	ACCP n.a. AFI n.a. SPAF n.a.	SPAF-III	100	2,5
Gage 2001 (45)	CHADS2 (0,82) SPAF (0,74) AFI (0,68)	Nationalregister v. 5 Gesundheitszentren in den USA	31	4,4
Gage 2004 (33)	CHADS2 (0,63) Framingham (0,62) SPAF (0,61) AFI (0,61) ACCP (0,58)	5 RCT's u.a. SPAF-III	100	2,5

Nicht extern validierte Klassifikationsschemen

Die beiden folgenden Entscheidungshilfen bzw. risikostratifizierten Therapieempfehlungen sind nicht extern validiert. Da sie aber häufiger zitiert werden, führen wir sie hier kurz auf.

Van Walraven et al. entwickelte 2003 ein weiteres Schema zur Entscheidungshilfe, das im Gegensatz zu den oben genannten Score's unabhängig vom Alter sein sollte (49). Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, deren Insultrisiko unter ASS nicht höher als das einer altersentsprechenden Kohorte der Normalbevölkerung ist, erhalten nach diesem Schema keine orale Antikoagulation.

Zu dieser Gruppe der so genannten „low risk“-Patienten gehören nach Walraven diejenigen, die **keines** der folgenden Kriterien aufweisen

- Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte
- behandelte arterielle Hypertonie oder systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg
- Angina pectoris oder stattgehabter Herzinfarkt
- Diabetes mellitus

Die amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften für Kardiologie (**ACC/AHA/ASC**) haben im Jahr 2001 gemeinsame Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern erstellt (50) und verfassten die in Tab. 6 dargestellte Therapieempfehlung (Tab. 6).

Tab. 6: Risiko-angepasstes Vorgehen für die antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern nach ACC/AHA/ASC-Leitlinien

Patientenmerkmale	Antithrombotische Therapie
Alter <60 Jahre, keine Herzerkrankung („lone AF“)	Aspirin (325 mg/Tag) oder keine Therapie
Alter <60 Jahre, Herzerkrankung, keine Risikofaktoren*	Aspirin (325 mg/Tag)
Alter ≥60 Jahre keine Risikofaktoren*	Aspirin (325 mg/Tag)
Alter ≥60 Jahre mit Diabetes oder koronarer Herzkrankheit	Orale Antikoagulation (INR 2,0–3,0) optional zusätzlich Aspirin 81–162 mg/Tag
Alter ≥75 Jahre, besonders Frauen	Orale Antikoagulation (INR 2,0)
Herzinsuffizienz LV-Auswurfraction ≤0,35, Schilddrüsenüberfunktion, Hypertonus	Orale Antikoagulation (INR 2,0–3,0)
Rheumatische Herzerkrankung (Mitralklappenstenose), Kunstklappenersatz, frühere Thromboembolien, persistierender Thrombus im TEE	Orale Antikoagulation (INR 2,5–3,5 oder höher kann angemessen sein)

*Risikofaktoren: Herzinsuffizienz, LV-Auswurfraction ≤0,35, bekannte Hypertonie