

Optimale Antikoagulantientherapie bei Patienten mit Vorhofflimmern

Das Risiko ischämischer Hirninfarkte und arterieller Embolien kann durch eine Behandlung mit Antikoagulanzen wirksam gesenkt werden. Nach den Ergebnissen der EAFT (**E**uropean **A**trial **F**ibrillation **T**rial)-Gruppe wurden zuletzt für Patienten ohne rheumatische Herzklappenfehler INR-Werte zwischen 2,0 und 3,9 (Zielwert 3,0) als optimale Antikoagulation angesehen (s. AMB 1995, **29**, 62). Unklar blieb, ob in der täglichen Praxis mit weniger intensiver Überwachung als unter Studienbedingungen nicht ein höheres Blutungsrisiko zu erwarten ist und mit einer Antikoagulanziendosierung geringerer Intensität eine sicherere Einstellung zu erzielen ist. Darüber hinaus war die Frage ungeklärt, ob eine Kombinationstherapie mit Azetylsalizylsäure (ASS) und Low-dose-Antikoagulation (mit INR-Werten < 2,0) Vorteile haben könnte.

Zur Klärung dieser Fragen führten die Untersucher der SPAF (**S**troke **P**revention in **A**trial **F**ibrillation **I**nvestigators)-Gruppe eine offene, randomisierte Multizenterstudie an 1044 Patienten mit Vorhofflimmern ohne Herzklappenfehler durch (SPAF III: Lancet 1996, **348**, 633). Eingeschlossen wurden nur Patienten mit mindestens einem der folgenden Faktoren für ein erhöhtes thromboembolisches Risiko: Herzinsuffizienz, Thromboembolie in der Anamnese, Frauen über 75 Jahre, systolischer Blutdruck > 160 mmHg bei Studienbeginn. 521 Patienten der Gruppe 1 erhielten eine fest dosierte Antikoagulantientherapie niedriger Intensität (INR 1,2 bis 1,5) plus 325 mg ASS/d. 523 Patienten der Gruppe 2 erhielten eine intensiv kontrollierte, höher dosierte Antikoagulantientherapie mit einem INR-Zielwert von 2,0 bis 3,0. Primärer Endpunkt war das Auftreten eines ischämischen Hirninfarktes oder einer systemischen Embolie. Sekundäre Endpunkte waren Herzinfarkt, TIA, größere Blutung und Tod. Die Ausgangsdaten beider Gruppen waren gleich; die Patienten waren durchschnittlich 72 Jahre alt. Die mittlere INR betrug 1,3 in Gruppe 1 und 2,4 in Gruppe 2. Wegen des statistisch eindeutigen Vorteils zugunsten der Gruppe 2 mit intensiverer Antikoagulanzieneinstellung wurde die Studie nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 1,1 Jahren vorzeitig abgebrochen. Tab. 1 zeigt die Häufigkeit der Endpunkte in beiden Gruppen pro Behandlungsjahr.

Bei allen Endpunkten zeigte sich ein Vorteil für die intensivere und kontrolliert eingestellte Antikoagulation. Die Häufigkeit des primären Endpunktes "ischämischer Hirninsult" oder "systemische Embolie" konnte dadurch um absolut 6% in einem Behandlungsjahr gesenkt werden ($p = 0,0001$). Anders ausgedrückt konnte durch intensivere Antikoagulation von etwa 15 Patienten ein Hirninfarkt verhindert werden. Auch Blutungskomplikationen traten tendenziell seltener in der Gruppe mit intensiverer Antikoagulation ohne ASS auf. Wurde das Auftreten des primären Endpunktes mit der zuletzt gemessenen INR in Beziehung gesetzt, zeigte sich ein deutlich erkennbarer Anstieg thromboembolischer Ereignisse unterhalb einer INR von 1,9.

Bestätigt werden die klaren Resultate von SPAF III durch Ergebnisse einer kürzlich publizierten Fall-Kontroll-Studie aus Boston (N. Engl. J. Med. 1996, **335**, 540). Hierbei wurden 74 konsekutive Patienten mit Vorhofflimmern ausgewählt, die wegen eines Hirninsultes stationär aufgenommen wurden. Als Kontrollgruppe dienten 222 ambulant behandelte Patienten mit Vorhofflimmern. Eventuell vorliegende thromboembolische Risikofaktoren wurden in dieser Untersuchung nicht weiter berücksichtigt. Verglichen wurden die INR-Werte bei Krankenhausaufnahme in der Fall-Gruppe mit den zuletzt im gleichen Zeitraum gemessenen INR-Werten der Kontroll-Gruppe. Es zeigte sich ein steiler Anstieg des Schlaganfallrisikos bei INR-Werten unterhalb 2,0. Bei einer INR von 1,7 verdoppelte sich bereits das Risiko für einen Hirninsult (Odds ratio von 2,0 gegenüber einer gemessenen INR von 2,0; Konfidenzintervall 1,6-2,4). Bei einer INR von 1,5 und 1,3 betrug die entsprechende Odds ratio 3,3 (2,4-4,6) bzw. 6,0 (3,6-9,8). Andere unabhängige Risikofaktoren waren früherer Schlaganfall (Odds ratio 10,4), Rauchen (Odds ratio 5,7) und Diabetes mellitus (Odds ratio 2,9).

Fazit: Die Ergebnisse beider Studien zeigen, daß bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne Klappenvitium unter Beachtung der Indikationen und Kontraindikationen eine kontrollierte, angepaßte Antikoagulation erforderlich ist. Insbesondere bei Patienten mit thromboembolischen Risikofaktoren sollte die INR einen Grenzwert von 2,0 (Quick-Wert ca. 25%) nicht unterschreiten. Eine zusätzliche Gabe von ASS bringt keinen Nutzen.

Tabelle 1
Wirkungen und Komplikationen unterschiedlicher Antikoagulanzen-therapien
bei Vorhofflimmern (SPAF 111-Studie)

	Gruppe 1	Gruppe 2
Ischämischer Hirninsult	43	11
Systemische Embolie	1	0
Primäre Endpunkte	44(7,9%)	11(1,9%)
TIA	23 (4,5%)	15 (2,7%)
Größere Blutung	13(2,4%)	12(2,1%)
Intrakranielle Blutung	5 (0,9%)	3 (0,5%)
Myokardinfarkt	10(1,8%)	5(0,9%)
Tod	42 (7,2%)	35 (5,9%)