

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

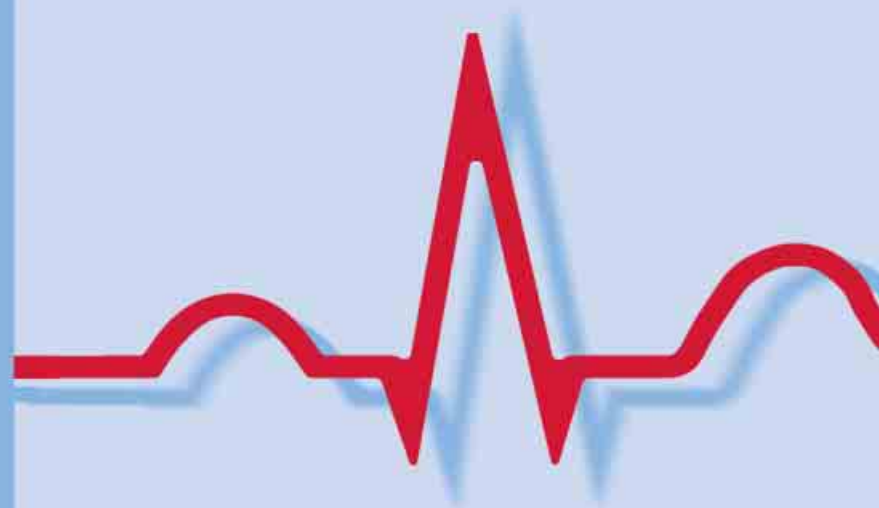
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Forum Rhythmologie

**Wertigkeit von Aspirin vs.
Coumarin in der
Thromboembolieprophylaxe von
Vorhofflimmern**

Stark G

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology 2009; 16
(Supplementum A - Forum
Rhythmologie), 10-12*



Homepage:

www.kup.at/kardiologie

www.forum-rhythmologie.at

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

**www.kup.at/kardiologie
www.forum-rhythmologie.at**

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Wertigkeit von Aspirin vs. Coumarin in der Thromboembolieprophylaxe von Vorhofflimmern

G. Stark

Kurzfassung: Vorhofflimmern führt zu einer Zunahme der Schlaganfallrate um das 4–5-Fache in allen Altersgruppen. Das prozentuelle Risiko für einen Schlaganfall bei Vorhofflimmern steigt mit dem Alter und liegt bei 50–59 Jahren bei 1,5 % und bei einem Alter von 80–89 Jahren bei 23,5 %.

Die orale Antikoagulantientherapie ist in der Prävention eines thromboembolischen Ereignisses bei Vorhofflimmern bedeutend effektiver als Aspirin.

Eine Therapie mit Aspirin bei Vorhofflimmern ist damit lediglich in jener Patientengruppe gerechtfertigt, in der von einem geringeren Thromboembolierisiko bei Vorhofflimmern ausgegangen werden kann. Diese Patientengruppe mit Vorhofflimmern ist dadurch gekennzeichnet, dass nur einer der folgenden Risikofaktoren vorhanden ist: Alter über 75 Jahre, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, Herzinsuffizienz. Die Option für eine Therapie mit Aspirin besteht auch bei

jenen Patienten mit einem paroxysmalen Vorhofflimmern und einem Alter < 75 Jahren und keinem der oben genannten Risikofaktoren.

Geltende Richtlinien positionieren die Therapie mit Aspirin als die Therapie mit geringerer Blutungskomplikation zur Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern. Bei einem Vergleich zwischen der Therapie mit Aspirin gegenüber jener mit oraler Antikoagulation ist jedoch immer die wesentlich geringere Effektivität von Aspirin zu berücksichtigen.

Abstract: Efficacy of Aspirin vs Oral Vitamin K Antagonists in Preventing Thromboembolic Events During Atrial Fibrillation.

Atrial fibrillation (AF) increases the risk of stroke 4–5-fold, across all age groups. In the Framingham Study, the percentage risk of stroke attributable to AF rose from 1.5 % in the age group 50–59 years to 23.5 % in the age group 80–89 years.

Anticoagulation with oral vitamin K antagonists (VKA), shows far greater efficacy than aspirin in preventing stroke, and particularly in preventing severe ischemic stroke, in patients with atrial fibrillation (AF).

The option of aspirin therapy is recommended for lower risk groups. This set of patients with AF is defined by having one of the following risk factors: age > 75 years, history of hypertension, diabetes mellitus or moderately or severely impaired left ventricular systolic function and/or heart failure. Furthermore, the option of aspirin therapy is recommended in patients with AF, including those with paroxysmal AF, aged < 75 years and with none of the other risk factors listed above.

Guidelines typically pose aspirin as the safer alternative therapy for stroke prevention in AF. But such a comparison should take into consideration that aspirin's efficacy is quite small. **J Kardiologie 2009; 16 (Suppl A, Forum Rhythmologie): 10–2.**

■ Einleitung

Die Rate jener Patienten mit ischämischem Schlaganfall aus Studien, die die Effektivität einer antithrombotischen Therapie bei permanentem aber auch paroxysmalem Vorhofflimmern untersuchten, beträgt 4,5 % pro Jahr. Vorhofflimmern erhöht das Schlaganfallrisiko um das 4–5-Fache [1, 2]. Das prozentuelle Risiko für einen Schlaganfall bei Vorhofflimmern steigt mit dem Alter und liegt bei 50–59 Jahren bei 1,5 % und bei einem Alter von 80–89 Jahren bei 23,5 % [3].

Der Schlaganfall bei Vorhofflimmern ist für 15 % aller Schlaganfälle verantwortlich und ist in erster Linie als Folge eines embolischen Geschehens zu interpretieren.

Zahlreiche Studien beschäftigten sich daher mit der Hemmung des plasmatischen Gerinnungssystems und mit der Thrombozytenfunktionshemmung, um den thromboembolischen Mechanismus bei Vorhofflimmern zu durchbrechen.

■ Effektivität der oralen Antikoagulantientherapie vs. Placebo

Die Studien wurden bei Patienten mit permanentem und persistierendem sowie auch bei Patienten mit paroxysmalem

Vorhofflimmern durchgeführt. In den meisten Studien bestand das Vorhofflimmern bereits seit Monaten bis Jahren. Alle Studien wurden unter der Therapie mit oraler Antikoagulation aufgrund der überragenden Effektivität der Antikoagulantientherapie verglichen zu Placebo vorzeitig abgebrochen.

Die Effektivität der Antikoagulantientherapie war in allen Studien konsistent und führte zu einer relativen Risikoreduktion des Schlaganfalls von 68 % [1]. Für die absolute Risikoreduktion bedeutet dies, dass bei 1000 therapierten Patienten pro Jahr 31 ischämische Schlaganfälle verhindert werden können.

Die Antikoagulantientherapie zeigte in allen Studien eine Reduktion des Schlaganfallrisikos, unabhängig vom Schweregrad des ischämischen Schlaganfalls. Die Schlaganfälle im Therapiearm traten vorwiegend dann auf, wenn der Zielwert des therapeutischen INR nicht erreicht oder die Antikoagulantientherapie gestoppt wurde.

In jenen Studien, bei denen ein INR von bis zu 3 angestrebt wurde, war die Antikoagulantientherapie auch sicher. Verglichen mit der Kontrollgruppe gab es keine erhöhte schwere Blutungsrate in der Therapiegruppe, wenn eine dosisadaptierte Antikoagulantientherapie durchgeführt wurde. Eine gepoolte Analyse der ersten fünf Primärpräventionsstudien ergab eine jährliche Rate an schweren Blutungskomplikationen von 1,0 % in der Kontrollgruppe verglichen mit 1,3 % in der Therapiegruppe. Die Blutungskomplikationen beinhalteten auch die Rate an intrakraniellen Blutungen, die in der Kontrollgruppe bei 0,1 % und in der Antikoagulantientherapie bei 0,3 % lag [1].

Eingelangt und angenommen am: 24. März 2009.

Aus der Abteilung für Innere Medizin, LKH Deutschlandsberg

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Ing. Dr. med. Gerhard Stark, Abteilung für Innere Medizin, LKH Deutschlandsberg, D-8530 Deutschlandsberg, Radpassstraße 29; E-Mail: gerhard.stark@lkh-deutschlandsberg.at

In neueren Studien wie SPORTIF III und V lag die jährliche Inzidenz an intrazerebralen Hämatomen (ICH) bei Patienten unter Antikoagulantientherapie bei 0,2 %; 39 % dieser Patienten waren älter als 75 Jahre [4, 5].

Die Ursache für die hohen Raten an ICH (1,8 %) in SPAF II, bei Patienten mit einem Alter von mehr als 75 Jahren, lag wahrscheinlich in der Intensität der Antikoagulation, die bei einem INR von 2,0–4,5 lag. In SPIRIT lag die jährliche Rate an ICH in der Therapiegruppe bei über 3 %. Diese hohe Komplikationsrate zeigte eine klare Korrelation hin zum INR und hier insbesondere zu einem INR von mehr als 4 [6].

Aus den vorliegenden Studienergebnissen kann damit geschlossen werden, dass mit einer dramatischen Steigerung an ICH unter einer bestehenden Antikoagulantientherapie zu rechnen ist, wenn ein INR von 4 überschritten wird. Zusätzlich muss mit einer erhöhten Rate an ICH bei Patienten mit einem erhöhten Alter und bei jenen mit einem vorangegangenen ischämischen Schlaganfall gerechnet werden.

■ Effektivität von Aspirin vs. Placebo

Im Gegensatz zur Effektivität einer oralen Antikoagulantientherapie (im Hinblick auf die Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern) zeigt Aspirin lediglich einen geringen Effekt.

In einer Metaanalyse aus den Daten von AFSAK 1, SPAF I und EAFT konnte unter Aspirin verglichen mit Placebo lediglich eine Risikoreduktion von 21 % ermittelt werden [7].

Die Dosis von Aspirin variierte in den Studien zwischen 75 und 325 mg. Die Dosis von Aspirin betrug in AFSAK 175 mg/Tag, in SPAF I 325 mg/Tag und in EAFT 300 mg/Tag [8–10]. In AFSAK 1 und EAFT war Aspirin nicht effektiver als Placebo. Die Evidenz der Wirksamkeit von Aspirin ergibt sich lediglich aus den Ergebnissen von SPAF I, hier wird eine relative Risikoreduktion von 42 % ermittelt. In SPAF I gab es 2 Studienarme, in denen Aspirin eingesetzt wurde. Der eine Arm bestand aus jenen Patienten, die keiner Therapie mit Coumarin zugeführt werden konnten. Im anderen Arm befanden sich jene Patienten, die auch zu einer Coumarintherapie randomisiert werden konnten. Im ersten Arm (Randomisierung zu Coumarin nicht möglich) war die relative Risikoreduktion (94 %) unter Aspirin hoch signifikant, während im anderen Arm (Randomisierung auch zu Coumarin möglich) die relative Risikoreduktion mit 8 % nicht signifikant und damit vergleichbar zu den Ergebnissen von AFSAK und EAFT war [11].

■ Effektivität von Aspirin vs. Coumarin

In einer Metaanalyse von 7 Studien, die den Vergleich von Coumarin mit Aspirin in der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern untersuchten, konnte eine 46%ige relative Risikoreduktion bezüglich des ischämischen Schlaganfalls durch Coumarin gegenüber Aspirin gezeigt werden [12].

In einer weiteren Metaanalyse, die die Ergebnisse von AFSAK 1 und 2, EAFT, PATAF und SPAF II und III be-

rücksichtigte, konnte eine relative Risikoreduktion für einen ischämischen Schlaganfall unter Coumarin gegenüber Aspirin von 52 % erreicht werden [13]. Schwere Blutungskomplikationen traten jedoch 1,7-mal gehäuft auf. Das würde für 1000 Patienten, die für 1 Jahr mit Coumarin anstatt Aspirin therapiert werden, bedeuten, dass 23 ischämische Schlaganfälle auf Kosten von 9 zusätzlichen schweren Blutungskomplikationen zu verhindern wären.

In 2 rezenten Studien wurde die Effektivität einer Coumarintherapie (INR: 2–3) gegenüber Aspirin bei älteren Menschen untersucht. In der kleinen WASPO-Studie wurden 75 Patienten im Alter zwischen 80 und 90 Jahren zu einer Coumarin- oder Aspirintherapie (300 mg/Tag) randomisiert. Die Coumarintherapie war der Aspirintherapie in der Prävention eines ischämischen Insults überlegen, jedoch war die Nebenwirkungsrate in der Coumarintherapie deutlich höher als in der Aspirintherapie [14]. In einer deutlich größeren Studie (BAFTA) wurde der Unterschied zwischen der Therapie mit Coumarin (INR = 2–3) und Aspirin (75 mg/Tag) bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem Alter von mehr als 75 Jahren untersucht. Die relative Risikoreduktion zugunsten der Therapie mit Coumarin betrug 48 %, wobei kein Unterschied bezüglich der Blutungskomplikationen zwischen beiden Therapiegruppen gefunden werden konnte [15].

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend betrachtet besteht kein Zweifel über die hohe Effektivität und Sicherheit einer Coumarintherapie bei Patienten mit Vorhofflimmern, solange ein qualitativvolles Management der Antikoagulantientherapie gesichert ist.

Es gibt keine Subgruppe an Patienten, wo auch nur ansatzweise eine Unterlegenheit einer Coumarintherapie gegenüber einer Therapie mit Aspirin gezeigt werden konnte. Damit ist die grundlegende Aussage jeder Richtlinie: „Je höher die Wahrscheinlichkeit für einen ischämischen Insult bei Vorhofflimmern ist, desto eher ist eine Coumarintherapie angezeigt“ [16] (Tab. 1).

Somit gilt für Patienten mit Vorhofflimmern und einem hohen Risiko für einen ischämischen Insult – gekennzeichnet durch einen vorausgegangenen ischämischen Schlaganfall – oder eine TIA bzw. ein systemisch embolisches Geschehen, die Empfehlung für eine lebenslange orale Antikoagulantientherapie. Hierbei ist ein INR von 2,5 (2,0–3,0) anzustreben [17, 18].

Treten bei Patienten mit einem paroxysmalen oder permanenten Vorhofflimmern 2 oder mehr der Risikofaktoren wie

- Alter 75 Jahre
- arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- eingeschränkte linksventrikuläre Funktion
- Herzinsuffizienz

auf, so ist die orale Antikoagulation mit einem Ziel-INR von 2,5 (2,0–3,0) empfohlen.

Für Patienten mit paroxysmalem oder permanentem Vorhofflimmern und nur einem der oben genannten Risikofaktoren

Tabelle 1: Effizienz der antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmern (gepoolte Daten randomisierter Studien) [16]

Therapie	RRR (95 %-CI)
Orale Antikoagulantientherapie (INR 2–3) vs. Placebo	68 % (50–79)
Aspirin vs. Placebo	21 % (0–38)
Orale Antikoagulantientherapie (INR 2–3) vs. Aspirin	52 % (37–63)

Ist die orale Antikoagulantientherapie mit einem Ziel-INR von 2,5 (2,0–3,0) oder die Einnahme von ASS in einer Dosis von 75–325 mg/Tag zu empfehlen.

Für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und einem Alter < 75 Jahren und keinen der oben angeführten Risikofaktoren ist aufgrund des geringen Risikos für einen ischämischen Insult die alleinige Gabe von ASS in einer Dosis von 75–325 mg/Tag empfohlen.

Literatur:

1. Risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–57.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly; the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561–4.

3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–8.
4. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691–8.

5. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, Halperin JL, Horrow J, Olsson SB, Petersen P, Vahanian A; SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 690–8.

6. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Neurology* 1999; 53: 1319–27.

7. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient metaanalysis. *JAMA* 2002; 288: 2441–8.

8. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1999; 1: 175–9.

9. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527–39.

10. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255–62.

11. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. A differential effect of aspirin in prevention of stroke on atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 181–8.

12. 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.

13. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient metaanalysis. *JAMA* 2002; 288: 2441–8.

14. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007; 36: 151–6.

15. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roaloe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation in the elderly community population: the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study (BAFTA), a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.

16. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ; American College of Chest Physicians. *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 546S–592S.

17. 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: 2864–70.

18. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. 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: 1049–56.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung