

## 4. DISKUSSION

### 4.1 Gesamtergebnisse der Patienten

Für die in dieser Untersuchung über einen mittleren Zeitraum von zwei Jahren nachbeobachteten Patienten mit linksventrikulärer Funktionseinschränkung zeigt sich kein Einfluss der oralen Antikoagulation auf deren Prognose. Sowohl im Hinblick auf Krankenhausbehandlungen, wie auch auf die Häufigkeit von Thromboembolien und Blutungen bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ebenso wenig beeinflussen die Vitamin-K-Antagonisten die Gesamtsterblichkeit oder die Anzahl kardialer Todesfälle.

Dennoch konnten für einige Patientensubgruppen günstige Effekte einer Therapie mit oralen Antikoagulantien nachgewiesen werden, beispielsweise für KHK-Patienten und bei Vorliegen von Vorhofflimmern.

Als wichtigster prognostischer Parameter erwies sich in dieser Untersuchung für alle Endpunkte, abgesehen von Thromboembolien, nicht die Frage der oralen Antikoagulation, sondern die körperliche Leistungsfähigkeit der Betroffenen. Die Patienten mit günstigeren Leistungsparametern in der Ergometrie wiesen unabhängig von einer Antikoagulationsbehandlung die bessere Prognose auf. Vorteile einer Gerinnungsinhibition verloren stets ihre Signifikanz, sobald in den multivariaten Analysen die Parameter der körperlichen Fitness Berücksichtigung fanden. Diese leistungsfähigeren Patienten hatten eine niedrigere Mortalitätsrate, wurden seltener ins Krankenhaus eingewiesen, erlitten weniger kardiale Komplikationen und wiesen seltener Blutungen unter einer OAT auf. Erwartungsgemäß war somit auch die Prognose der körperlich besser Trainierten bezogen auf den kombinierten Endpunkt günstiger.

Erwartungsgemäß zeigte sich ein Trend zu häufigeren Blutungsereignissen unter einer OAT, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen. Bei antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern war das Blutungsrisiko 2,6fach erhöht, noch drastischer fiel die Risikosteigerung für Antikoagulierte mit Ulcusanamnese aus: es resultierte ein

4fach erhöhtes Risiko. Übergewichtigkeit war hingegen mit einer Risikoreduktion für Blutungen unter OAT verbunden. Insgesamt wiesen die Patienten jedoch ein vergleichsweise geringes Blutungsrisiko unter der oralen Antikoagulation auf.

## **4.2 Gerinnungsinhibierende Therapiestrategien bei chronischer Herzinsuffizienz**

Um die Ergebnisse dieser Untersuchung und den Einfluss oraler Antikoagulantien auf den Krankheitsverlauf bei chronischer Herzinsuffizienz zu analysieren, müssen zunächst bestehende Therapieempfehlungen genauer betrachtet und alternative medikamentöse Strategien diskutiert werden.

### **4.2.1 Orale Antikoagulation bei Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus?**

Empfehlungen zu einer Antikoagulantien-Therapie bei herzinsuffizienten Patienten mit Sinusrhythmus leiten sich aus retrospektiven Analysen der großen Herzinsuffizienz-Studien ab. Dazu muss zunächst kritisch angemerkt werden, dass keine dieser Untersuchungen für diese Fragestellung konzipiert war. Einen weiteren bedeutenden Schwachpunkt stellt die Vermischung verschiedener Antikoagulationsindikationen dar, so dass letztlich sehr heterogene Patientengruppen miteinander verglichen wurden (16,59,63,111).

Erwähnenswert ist, dass übereinstimmend niedrige Thromboembolie-Inzidenzen beschrieben werden. Für herzinsuffiziente Patienten mit Sinusrhythmus sind etwa 2% Ereignisse pro Jahr zu erwarten (9,30,55,111). Aufgrund dieser niedrigen Ereignisraten rät die Mehrzahl der Autoren von einer routinemäßigen Antikoagulation dieser Patienten ab.

Im Cochrane-Review der Autoren Lip und Gibbs wird keine Empfehlung zur Antikoagulation bei Sinusrhythmus ausgesprochen, auch wenn die Verfasser auf einige Vorteile einer OAT hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse hinweisen (63).

In einem weiteren Literatur- Review von 2002 wird herzinsuffizienten Patienten mit linksventrikulärer Dilatation zwar ein erhöhtes Thromboembolie- Risiko zugeschrieben, dennoch sieht auch diese Gruppe keine Indikation für den Einsatz von Coumadinen bei dokumentiertem Sinusrhythmus (93).

Einigkeit besteht aber in diesem Punkt keineswegs, so wurde im Jahr 1998 aufgrund der retrospektiven Datenauswertung der SOLVD- Studie eine Empfehlung zur Warfarintherapie für Patienten mit einer LVEF unter 35% auch bei Vorliegen eines Sinusrhythmus ausgesprochen. Es war unter Antikoagulation ein signifikanter Überlebensvorteil und eine Reduktion von Krankenhausbehandlungen wegen dekompensierter Herzinsuffizienz ermittelt worden (4). Dieses Ergebnis muss nachdenklich stimmen, denn trotz des retrospektiven Charakters der Analyse ist eine zahlenmäßig überzeugende Patientengruppe bei sehr vollständiger Datenerhebung für prospektiv definierte Endpunkte untersucht worden. Kritikpunkte sind die nicht primär auf die Frage der OAT ausgerichtete Studie sowie fehlende Angaben zu Indikationen und Intensität der Antikoagulation. Auch das Risiko der Therapie kann nicht diskutiert werden, da Blutungen in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Nicht zuletzt ist das Qualitätskriterium einer Randomisierung nicht erfüllt (4).

Aufgrund der oft zitierten Mängel dieser retrospektiven Analysen sind in jüngerer Zeit Studien konzipiert worden, die genauere Erkenntnisse über den Stellenwert einer thrombozytenfunktionshemmenden Therapie im Vergleich mit einer Antikoagulationsbehandlung bei chronisch Herzinsuffizienten ermöglichen sollten (16,70,110).

Schon 1999 erfolgte der Versuch einer Pilotstudie mit prospektiv-randomisiertem Design, in der klinisch manifest herzinsuffiziente Patienten entweder keine antithrombotische Therapie, 300 mg ASS pro Tag oder dosisadjustiert Warfarin (INR-Ziel 2,5) erhielten. Die WASH- Untersuchung zeigte an einer kleinen Patientenzahl (n= 279) lediglich einen Trend im Sinne einer schlechteren Prognose unter einer ASS- Therapie für einige sekundäre Endpunkte. Als Schlussfolgerung sahen die Autoren keine Evidenz für einen ASS-Einsatz bei chronischer Myokardinsuffizienz zur Thromboembolie- Prophylaxe, einer Warfarintherapie wurde bei Vorliegen eines Sinusrhythmus ebenso die Effizienz abgesprochen (16,110).

Eine kleine, im Jahr 2002 publizierte, prospektive Beobachtungsstudie fand für Patienten der NYHA- Klasse III oder IV (LVEF  $\leq$  30%) in einem 5-Jahres-Follow-Up eine Prognoseverbesserung für die Therapie mit Statinen und  $\beta$ -Blockern, aber auch für ASS und Coumadine. Erneut wurde zu diesem Zeitpunkt die Forderung nach einer größeren randomisiert- kontrollierten Studie unter dieser speziellen Fragestellung aufgebracht (32).

Als problematisch erwies sich jedoch in mehreren Studien die mangelnde Patientenrekrutierung, da aufgrund der seltenen Endpunktereignisse einerseits große Patientenzahlen und andererseits lange Nachbeobachtungszeiträume notwendig wurden. So wurden die HELAS- Studie ebenso wie die WATCH- Untersuchung aufgrund zu geringer Einschlusszahlen vorzeitig beendet (18,70). HELAS zeigte sowohl für KHK-Patienten, als auch für solche mit DCM keinen Vorteil einer Warfarintherapie gegenüber der ASS-Medikation bei häufigeren Blutungsereignissen (111). Auch WATCH hatte den Vergleich zwischen oraler Antikoagulation, ASS oder Clopidogrel- Therapie bei Herzinsuffizienten mit Sinusrhythmus angestrebt. Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs konnte die Frage nach der besten gerinnungsinhibierenden Therapie jedoch weiterhin nicht befriedigend beantwortet werden (70).

Somit kann zusammenfassend für die Frage einer oralen Antikoagulation für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und stabilem Sinusrhythmus aus einer Übersichtsarbeit des Jahres 2002 der AHA zitiert werden: „At present, there is no indication for Warfarin in patients with chronic heart failure in sinus rhythm, although there are obvious theoretical reasons why antithrombotic agents might be of benefit“ (73). Diese Aussage lässt sich durch die vorliegenden Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie bestätigen, herzinsuffiziente Patienten mit Sinusrhythmus wiesen unter einer oralen Antikoagulationstherapie keine prognostischen Vorteile auf.

#### 4.2.2 Thrombozytenaggregationshemmer bei Herzinsuffizienz

Zu dieser alternativen Therapiestrategie existieren keine randomisiert- kontrollierten Studien (16). Im Hinblick auf die der Herzinsuffizienz häufig zugrundeliegenden KHK wird der verbreitete Einsatz von ASS allgemein als sinnvoll erachtet (69). Die ESC gibt jedoch in ihren Leitlinien von 1997 zu bedenken, dass keinerlei Erkenntnisse zur ASS-Langzeit-Therapie und dessen Einfluss auf die Mortalität bei Herzinsuffizienten vorliegen (88).

Aus retrospektiven Analysen konnten Risikoreduktionen für Thromboembolien unter ASS-Therapie abgeleitet werden (25,59). In der SOLVD- Studie war eine Thrombozytenaggregationshemmung bezogen auf das Risiko des plötzlichen Herztodes der OAT sogar nahezu gleichwertig (28). Dabei handelte es sich ganz überwiegend um Patienten mit ischämischer Herzinsuffizienz. Für herzinsuffiziente Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie hingegen ist der Erfolg eines präventiven Einsatzes der Thrombozytenaggregationshemmer nicht nachgewiesen (59). In anderen prospektiven Untersuchungen war der Einsatz von ASS mit häufigeren Krankenhauseinweisungen wegen Verschlechterung der Myokardinsuffizienz verbunden, so dass von einem routinemäßigen Einsatz, insbesondere bei Patienten mit therapierefraktärer Herzinsuffizienz, abgeraten wurde (69). Diskutiert wird hierzu eine mögliche ungünstige Interaktion von ASS und ACE- Inhibitoren in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, wobei allerdings retrospektive Analysen der großen ACE- Hemmerstudien herangezogen worden sind (5, 76,103).

Prinzipiell ist beim Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern von einem geringeren Blutungsrisiko als unter oralen Antikoagulantien auszugehen. Daher bleibt ASS für die Gruppe der ischämisch- herzinsuffizienten Patienten weiterhin die Therapie der ersten Wahl, solange ein stabiler Sinusrhythmus besteht (73).

### **4.2.3 Kombination von Antikoagulantien und Thrombozytenfunktionshemmern**

Die kombinierte Anwendung von ASS oder Clopidogrel und Coumadinen erscheint prinzipiell sinnvoll, da es durch unterschiedliche Angriffspunkte im Gerinnungssystem zu einer kombinierten Inhibition kommt.

Viele Untersuchungen haben jedoch die Risiken einer solchen Kombinationstherapie aufgezeigt (1,2,36,41,43,44,68). Es ist ein überadditiver Effekt im Hinblick auf Blutungskomplikationen bei kombinierter Anwendung der Substanzen zu erwarten, in vielen Studien konnten demgegenüber keine überzeugenden therapeutischen Vorteile nachgewiesen werden. Insbesondere für den großen Anteil koronarkrankter Patienten besteht aber im klinischen Alltag nicht selten die Indikation sowohl zur Thrombozytenaggregationshemmung, wie auch zur oralen Antikoagulation. So sind Patienten nach Koronarintervention mit Stentimplantation zu erwähnen, die aus Gründen der Reokklusions- Prophylaxe ASS und Clopidogrel erhalten. Im Falle einer etablierten Indikation zur Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (beispielsweise nach Klappenersatz oder bei Vorhofflimmern) sind hier Gründe für eine duale gerinnungsinhibierende Therapie gegeben. Für diese Patienten sind bislang nur wenige therapeutische Strategien vorgegeben.

### **4.3 Mortalität und Einfluss der OAT**

Mit 12,6% der verstorbenen Patienten innerhalb des durchschnittlichen Beobachtungszeitraumes von 24,4 Monaten ist die Mortalitätsrate dieser Untersuchung als niedrig einzustufen.

Aus den Framingham- Studiendaten sind mittlere Überlebenszeiträume von 1,7 Jahren für Männer und 3,2 Jahren für Frauen nach Erstdiagnose einer chronischen Herzinsuffizienz bekannt (46). Ohne Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Prognoseunterschiede ist von einer 5-Jahres-Mortalitätsrate um 60% auszugehen (74).

In dieser Untersuchung handelt es sich jedoch im Gegensatz zu den Framingham-Daten um ein selektioniertes Patientenkollektiv, deren Erkrankung fachspezifisch und in einem hohen Maße unter Anwendung der aktuellen Leitlinienempfehlungen therapiert wurde. US-amerikanische Studien konnten eine moderate, aber signifikante Überlebensverbesserung, insbesondere seit den 1990er Jahren nach Veröffentlichung der ersten Therapieleitlinien der ACC/AHA 1995, nachweisen (34). Durch konsequente Therapie mit ACE-Hemmern und  $\beta$ -Rezeptorblockern ist eine eindrucksvolle Prognoseverbesserung herzinsuffizienter Patienten zu erzielen (79,81,82,95). Die praktische Umsetzung dieser Erkenntnisse ist jedoch erschreckend schlecht: Im Euro Heart Survey 2003 wurden lediglich 17,2% der Herzinsuffizienz-Patienten leitliniengerecht mit ACE-Hemmer, Diuretikum und  $\beta$ -Blocker behandelt (58). Neben der vergleichsweise optimalen medikamentösen Behandlung unserer Studiengruppe ist ferner zu berücksichtigen, dass es sich bei den kardiologischen Rehabilitationsteilnehmern im allgemeinen um interventionell optimal versorgte Patienten (Revaskularisationsmaßnahmen, Klappenersatz etc.) handelt, die bei Vorliegen von hibernating oder stunned myocardium durch interventionelle Maßnahmen eine Verbesserung ihrer linksventrikulären Funktion erfahren. Somit ist diese Gruppe als „Niedrig-Risiko-Kollektiv“ anzusehen. Diese besonderen Bedingungen können die überdurchschnittlichen Überlebensraten erklären. Unterstrichen wird dies durch die geringe Anzahl der wegen einer dekompensierten Herzinsuffizienz stationär behandlungsbedürftigen Patienten im Nachbeobachtungszeitraum (15,6% der Befragten). Demgegenüber ist die dekompensierte Herzinsuffizienz der häufigste Grund für eine stationäre Krankenhauseinweisung bei über 65-Jährigen in den USA (54,65).

Von der Gesamtzahl der Todesfälle erscheint der Anteil der an einem kardialen Tod Verstorbenen (57,7%) bezogen auf eine Population mit dokumentierter LV-Dysfunktion ebenfalls niedrig, selbst unter Berücksichtigung der 32 Patienten (18,8%), deren Todesursache sich nicht klären ließ.

### 4.3.1 Einfluss der OAT auf die Gesamtsterblichkeit

Auch wenn unter Berücksichtigung aller Parameter für die Gesamtpopulation kein signifikanter Einfluss der Antikoagulation auf die Mortalität nachzuweisen war, ergab sich für Patienten mit fortgeschrittenem Lebensalter, bei Vorhofflimmern und nach cerebralem Insult oder TIA unter Behandlung mit oralen Antikoagulantien eine Risikoreduktion.

Insbesondere eine frühere cerebrale Ischämie ist in der Literatur wiederholt als aussagekräftiger Prädiktor sowohl für die Mortalität, als auch für ein erneutes thromboembolisches Ereignis bewertet worden (2,7,40,52). Für die chronisch herzinsuffizienten Patienten konnten auch wir ein nahezu zweifach erhöhtes Sterblichkeitsrisiko nach erlittener cerebraler Ischämie nachweisen.

Eine *prinzipielle* Prognoseverbesserung chronisch herzinsuffizienter Patienten durch Vitamin-K-Antagonisten ist in der Literatur nicht belegt. Hierzu beinhalten bereits die ESC- Richtlinien des Jahres 1997 einige Zweifel. So wird die Reduktion systemischer Embolien durch Antikoagulantien als „unzureichend überprüfte Hypothese“ bezeichnet (88). Empfohlen wird deren Einsatz bei Vorhofflimmern, nach stattgehabten systemischen oder pulmonalen Embolien und ebenso bei nachgewiesenem intrakardialen Thrombus oder großem linksventrikulären Aneurysma. Zurückhaltendere Empfehlungen finden sich für Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion.

In den überarbeiteten ESC-Leitlinien des Jahres 2001 wird einzig Vorhofflimmern als klare Indikation zur Antikoagulation bei chronischer Herzinsuffizienz aufgeführt (89).

In den aktuellsten Veröffentlichungen von 2005 gelten nunmehr für Herzinsuffiziente Vorhofflimmern, ein vorangegangenes thromboembolisches Ereignis und der Nachweis eines mobilen linksventrikulären Thrombus als Klasse IA-Empfehlung zur oralen Antikoagulation. Insgesamt wird der Einfluß einer antithrombotischen Therapie auf das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko für die Herzinsuffizienz-Patienten als gering eingeschätzt (49).

Die Anwendung oraler Antikoagulantien in unserer Untersuchung hatte in der multivariaten Analyse keinen protektiven Effekt mehr, sobald die Leistungsparameter der Patienten Berücksichtigung fanden. Somit erweist sich also der körperliche Trainingszustand als entscheidender Parameter für die Prognose der chronisch Herzinsuffizienten. Diese Erkenntnis lässt sich durch andere Untersuchungsergebnisse bestätigen: so sind als prognostisch bedeutsame Tests die Spiroergometrie und der 6-Minuten-Gehtest evaluiert worden (57,89). Eine maximale Sauerstoffaufnahme von weniger als 10 bzw. 14 ml/kg/min (27,39,87,103) ist ebenso wie eine Gehstrecke unter 300 Meter mit einem hohem Mortalitätsrisiko bei chronischer Herzinsuffizienz behaftet (11,42,87).

#### **4.3.2 Einfluss der OAT auf kardialen Tod**

Die Anzahl der an einem kardialen Tod Verstorbenen bleibt ebenfalls unbeeinflusst durch den Einsatz von Antikoagulantien.

Hier ergibt sich aber im optimierten Gesamtmodell ein interessanter Aspekt: Patienten mit dokumentierter ventrikulärer Tachykardie (VT) im 24-Stunden-EKG weisen ein nahezu dreifach erhöhtes Risiko auf, einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Die nichtanhaltende VT (nsVT) wurde bereits in früheren Untersuchungen als negativer Prädiktor für herzinsuffiziente Patienten beschrieben (56,67). In der GESICA-GEMA-Untersuchung ist das relative Sterblichkeitsrisiko für Patienten mit nichtanhaltender VT um 69% erhöht. In der univariaten Auswertung der PROMISE-Studie waren häufige nsVT der stärkste Prädiktor für die Gesamtmortalität, allerdings ging diese Signifikanz in der multivariaten Analyse verloren (100).

Der Einsatz von antiarrhythmischen Substanzen hatte in klinischen Studien häufig eine erhöhte Mortalität zur Folge (80), so dass sich in den letzten Jahren der Schwerpunkt in der Prävention und Therapie der komplexen ventrikulären Arrhythmien zunehmend auf implantierbare Kardioverter/Defibrillatoren verlagert hat, da sich hier (insbesondere auch in Kombination mit einer Resynchronisationstherapie) überlegene Ergebnisse gezeigt haben (26,54,76,90,113).

Die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten hat in unserer Analyse zu einer überraschenden Reduktion des relativen Risikos um nahezu 80% im optimierten Gesamtmodell geführt. Hierzu muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass dieser Effekt bei einer kleinen Subgruppe mit geringer Fallzahl auftrat. Eine signifikante Risikoreduktion für den plötzlichen Herztod sowohl durch Thrombozytenfunktionshemmer, wie auch durch Antikoagulantien wiesen Dries et al. aber bereits 1997 für Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie nach (28). Auch bei unseren Patienten war die Herzinsuffizienz ganz überwiegend ischämisch bedingt, zudem hatten viele der Rehabilitationspatienten erst kürzlich einen Myokardinfarkt erlitten. Der prognostisch günstige Einfluss einer Antikoagulation für diese Patienten ist seit langem bekannt (8,10,36,51,94,105).

Wiederum lässt sich der positive Einfluss der OAT im endgültigen Gesamtmodell nicht mehr nachweisen. Erneut entscheidet die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten über die Prognose. Höhere ergometrische Wattleistungen verringern dabei das Risiko eines plötzlichen Herztodes.

#### **4.4 Einfluss der OAT bei KHK**

Der Einfluss einer Antikoagulationsbehandlung auf Rehospitalisierungen aus kardialer Indikation ergab eine erhebliche Risikoreduktion um 55% für Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

Auch in anderen Studien wird ein positiver Effekt der OAT insbesondere in den ersten Monaten nach akutem Myokardinfarkt belegt (23). Es wird so das Auftreten von Re-Myokardinfarkten, Schlaganfällen und Lungenarterienembolien reduziert (4,44). Metaanalysen aus großen randomisiert- kontrollierten Studien konnten eine Reduktion der Mortalität und nichttödlicher Koronarereignisse für bis zu 6 Jahre nach Myokardinfarkt belegen (44).

Aus den ASPECT- Studien lässt sich eine optimale Gerinnungshemmung für INR-Werte zwischen 2 und 4 nachweisen (8,44,105). Erwartungsgemäß treten unter einer OAT häufiger Blutungen auf. Nachdem der therapeutische Vorteil einer

Antikoagulation gegenüber Placebo bei koronarkranken Patienten belegt werden konnte (94), wurden in der Folge Studien konzipiert, die die Effektivität von Thrombozytenaggregationshemmern mit der oraler Antikoagulantien verglichen und ebenfalls die Kombination beider Substanzen kritisch bewerteten.

In der CHAMP-Studie zeigt die Kombinationstherapie an über 5000 Patienten nach Myokardinfarkt keinen Vorteil gegenüber der alleinigen ASS-Medikation, das Blutungsrisiko hingegen ist unter Einsatz von Warfarin nahezu verdoppelt (36,44). Zu übereinstimmenden Ergebnissen kommt die CARS- Studiengruppe, hier lag die durchschnittliche INR in der Kombinationsgruppe allerdings lediglich bei 1,3, wodurch die Ineffektivität der Therapie erklärt sein könnte. Andererseits traten auch hier signifikant häufiger Blutungen unter einer kombinierten Therapie auf (21,44).

An nahezu 1000 Patienten zeigt demgegenüber die ASPECT 2- Untersuchung eine überlegene Effektivität der kombinierten Gabe von ASS und Warfarin (105). Auch in der WARIS-II- Studie kann der kombinierte Endpunkt Tod/ Reinfarkt/ Schlaganfall durch eine Kombinationstherapie signifikant besser verhindert werden als durch dosisadjustiertes Warfarin oder ASS allein. Gegenüber der Sekundärprophylaxe mit ASS weist diese Therapie allerdings ein 3- 4fach höheres Blutungsrisiko auf (10,75).

In einer Metaanalyse aus 31 randomisierten Studien der Jahre 1960-1999 wurden Langzeitergebnisse von KHK-Patienten ausgewertet, die mindestens drei Monate lang antikoaguliert worden waren. Endpunkte waren dabei Tod, Myokardinfarkt, Thromboembolie, Schlaganfall und Blutung. Unter einer „high intensity“-Antikoagulation mit INR-Werten von 2,8 bis 4,8 und auch unter einer moderaten OAT mit Ziel-INR zwischen 2 und 3 trat eine eindrucksvolle und signifikante Risikoreduktion ein. Das Blutungsrisiko erhöhte sich für diese Patienten um das 6- bzw. 7-Fache. Die Kombination aus OAT (INR < 2) und ASS ergab keine Vorteile gegenüber der alleinigen ASS-Gabe (5,44). Demnach ist eine effektive Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse mit einer intensiven Antikoagulation erreichbar, unzweifelhaft entsteht dabei aber ein erheblich erhöhtes Blutungsrisiko.

Häufigere Blutungen wurden in unserer vorliegenden Analyse jedoch nicht registriert, so dass letztlich die orale Antikoagulation für die große Gruppe der ischämisch

Herzinsuffizienten durchaus vorteilhaft erscheint. Aufgrund der oben aufgeführten Studienergebnisse stellt zusammenfassend der Einsatz von ASS als Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt auch weiterhin die Standardtherapie dar.

#### **4. 5 Thromboembolische Ereignisse und OAT**

Zum Zeitpunkt des Follow-Up war bei insgesamt 8,2% der Patienten ein thromboembolisches Ereignis eingetreten. Die Ereignisrate von 4/100 Patientenjahre liegt im oberen Erwartungsbereich, so dass durch die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten keine wesentliche Reduktion der Thromboembolie- Inzidenzen erzielt werden konnte.

In den großen Populationen der Herzinsuffizienz-Studien (SAVE, SOLVD, VHeFT I und II) finden sich ähnliche Ereignisraten (31,66,82,91,95). In einer retrospektiven zusammenfassenden Analyse liegen die thromboembolischen Ereignisse zwischen 1,2 und 4,6/100 Patientenjahre (111). Keine dieser Studien war aber primär auf den Endpunkt „Thromboembolien“ ausgerichtet, hierzu existieren lediglich einzelne Beobachtungsstudien (23,59). Durch in den Studien nicht berücksichtigte Einflussfaktoren wie Vorhofflimmern und den individuell gestalteten Einsatz von Antikoagulantien, deren Intensität in keiner der Untersuchungen Teil des Studienprotokolls war, erklären sich die weiten Streuungen der Thromboembolie-Inzidenzen.

In der SAVE- Studie traten in einem 42-Monate-Follow-Up 4,6% Schlaganfälle auf. Mit 28% war ein vergleichbarer Anteil der Herzinsuffizienten antikoaguliert. Höheres Lebensalter und eine herabgesetzte LVEF erwiesen sich als unabhängige Risikofaktoren für einen ischämischen Insult. Eine um 5% reduzierte Ejektionsfraktion resultierte in einem um 18% gesteigerten Schlaganfall-Risiko (59,66).

Auch aus den SOLVD-Daten ergibt sich ebenfalls ein starker Zusammenhang zwischen Thromboembolie- Risiko und Einschränkung der LVEF. Für die weiblichen Patientinnen war dieser besonders ausgeprägt: eine 10%ige Reduktion der LVEF bedeutete eine Steigerung des Thromboembolie-Risikos um 53% (29,59). In unserer

Arbeit zeigt sich insofern ein übereinstimmendes Ergebnis, als auch hier Frauen häufiger von Thromboembolien betroffen sind.

Der Einsatz oraler Antikoagulantien zur Risikominimierung ist nach den Leitlinien der ACC/AHA bei hochgradiger linksventrikulärer Dysfunktion akzeptiert (44), obwohl in Metaanalysen kein Zusammenhang zwischen Ausmaß der LV-Funktionseinschränkung und Thromboembolierate nachgewiesen wurde (9). Insgesamt erscheint das Risiko für Thromboembolien selbst bei hochgradig eingeschränkter Ventrikelfunktion (so prospektiv bei terminal Herzinsuffizienten in Erwartung einer Herztransplantation untersucht) sehr gering (77). Insbesondere im Vergleich mit anderen Prädiktoren wie der Herzfrequenzvariabilität oder der VO<sub>2</sub>max erscheint die LVEF in ihrer prognostischen Wertigkeit unterlegen (56,57,87,103).

Die Problematik einer Therapieempfehlung liegt unter anderem auch in der Diskrepanz zwischen hohen Raten autopsisch nachgewiesener Embolien bei chronisch Herzinsuffizienten und den geringen Zahlen klinisch apparenter Ereignisse begründet. So ließ sich beispielsweise bei 85% von 152 autopsierten Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) ein Thrombusnachweis führen (91). Die Thromboembolie-Inzidenzen weichen in den wenigen verfügbaren prospektiven Untersuchungen nicht wesentlich von denen der retrospektiven Analysen großer Studienpopulationen ab. Cioffi dokumentiert bei 406 chronisch Herzinsuffizienten (mittlere LVEF 23%) in 16 Monaten 2,7% Thromboembolien. Die Hälfte der Patienten war antikoaguliert, allerdings traten 7 der 11 Thromboembolien unter oraler Antikoagulation auf (15). In einer weiteren prospektiven Untersuchung von Katz kommt es zu 1,7 Schlaganfällen in 100 Patientenjahren bei 264 Patienten mit DCM, auch hier waren 5 der 9 Betroffenen antikoaguliert (59).

Die Anzahl der Thromboembolien in den großen Herzinsuffizienz-Studien wird übereinstimmend mit unseren Ergebnissen als nicht signifikant beeinflusst durch Antikoagulantien dargestellt, dennoch kommen die verschiedenen Autoren zu uneinheitlichen Aussagen (111). In der SAVE-Studie kann ein Vorteil für antikoagulierte Patienten festgestellt werden, in PROMISE profitieren schwer Herzinsuffiziente (NYHA-Klasse III/IV und LVEF < 20%) von einer Warfarintherapie. Demgegenüber zeigten sich sogar häufigere Thromboembolien unter einer OAT in der

VHeFT II- Untersuchung (91). In keiner der Untersuchungen werden Angaben zur Intensität der Antikoagulationstherapie gemacht.

Für die VHeFT-Studienpatienten wurde ein eindeutiger Zusammenhang des Thromboembolie-Risikos mit den Ergebnissen der Spiroergometrie beschrieben: Die maximale Sauerstoffaufnahme ( $V_{O2max}$ ) erweist sich als entscheidender Prädiktor, bei Werten unter 10-14 ml/kg/min treten signifikant häufiger Thromboembolien auf. Insbesondere im Zusammenhang mit einer eingeschränkten LVEF besteht hier eine Hochrisiko-Konstellation (30,31,91).

Wenn auch die körperliche Leistungsfähigkeit (Ergometrie und 6-Minuten-Gehtest) für die kardiologischen Rehabilitationspatienten den einzig entscheidenden prognostischen Parameter darstellte, bleibt der Endpunkt „Thromboembolie“ in unserer Untersuchung unbeeinflusst.

#### **4.5.1 OAT bei Vorhofflimmern**

In der vorliegenden Arbeit hat sich Vorhofflimmern als Risikofaktor hinsichtlich fast aller betrachteter Endpunkte erwiesen. Auch wenn letztlich die Parameter der körperlichen Fitness entscheidend für die Prognose waren, wiesen die Patienten mit Vorhofflimmern doch in vielen Modellen ein höheres Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko auf. So liegt die Risikosteigerung für den kombinierten Endpunkt bei 48%. Antikoagulierte Patienten mit Vorhofflimmern wiesen 2,6fach häufiger Blutungskomplikationen auf und wurden 1,5mal häufiger stationär behandelt.

Der Einfluss einer Antikoagulation auf das Thromboembolierisiko bei Vorhofflimmern ist über viele Jahre an großen Studienpopulationen sehr differenziert untersucht worden. Vorhofflimmern gilt als wichtigster thrombogener Risikofaktor und somit als Indikation zur oralen Antikoagulation (1,25,98), das Therapie- Management wurde in den Leitlinien der ACC/AHA/ESC im Jahre 2001 ausführlich dargelegt (37).

Im Zusammenhang mit einer neu diagnostizierten Herzinsuffizienz wird bei etwa einem Drittel der Betroffenen eine absolute Arrhythmie nachgewiesen (72). Aus der

Framingham-Population ist eine Thromboembolierate von etwa 5 % pro Jahr bekannt, wobei sich das Risiko als stark altersabhängig erweist. So liegt die Schlaganfall-Häufigkeit bei den 50 – 59-Jährigen bei 1,5% pro Jahr, unter den 80 – 89-Jährigen sind bereits über 20% pro Jahr betroffen (2). Das fünffach erhöhte Risiko, bei Vorhofflimmern einen Schlaganfall zu erleiden, wurde durch die SPAF-Studien an großen Patientenzahlen bestätigt (1,98).

Zusätzliche unabhängige Risikofaktoren stellen fortgeschrittenes Lebensalter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, vorausgegangener cerebraler Insult oder TIA und eine Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion dar (2,7,40,47,108). Auf dieser Grundlage sind differenzierte Empfehlungen für die Risikostratifikation und daraus abzuleitende gerinnungsinhibierende Therapien entwickelt worden (2,7,40,108). Diese Patienten profitieren erheblich von einer oralen Antikoagulation mit INR-Werten zwischen 2 und 3 (107). So kann durch effiziente Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern und zusätzlichen Risikofaktoren die Schlaganfall-Inzidenz um 68% im Vergleich zur Kontrollgruppe gesenkt werden (2,7,19,38,44,98).

In unserer Untersuchung war die Mortalität der Patienten mit Vorhofflimmern unter der oralen Antikoagulation um 36% reduziert, dieser Vorteil war aber im Gesamtmodell nicht mehr nachweisbar. Antikoagulierte Patienten mit Vorhofflimmern waren allerdings auch 52% häufiger stationär behandlungsbedürftig und häufiger von Blutungen betroffen.

Im Literaturvergleich finden sich hinsichtlich der klinisch relevanten Blutungsereignisse (sog. „major hemorrhages“) keine signifikanten Unterschiede zwischen einer OAT mit einer INR zwischen 2 und 3 und der Therapie mit ASS (7,12,38,98). Damit bleibt aufgrund der eindeutig höheren Effektivität die INR- adjustierte Antikoagulation für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern die Therapie der ersten Wahl.

Zum grundsätzlichen prognostischen Einfluss des Vorhofflimmerns auf chronisch herzinsuffiziente Patienten ist innerhalb der letzten Jahre ein Umdenken zu registrieren. Nachdem Vorhofflimmern aufgrund seiner negativen Auswirkung auf die Auswurfraction des linken Ventrikels lange Jahre für eine schlechtere Prognose der

Patienten angeschuldigt worden war, haben ausführliche Untersuchungen wie AFFIRM (112), RACE (106) und PIAF (48) zeigen können, dass unter einer sorgfältigen und zielgerechten OAT und insbesondere bei adäquater Frequenzkontrolle keine schlechtere Prognose für die Patienten mit Vorhofflimmern zu beobachten ist. In der AFFIRM-Studie profitierten allerdings herzinsuffiziente Patienten von einer Kardioversion in den Sinusrhythmus (112). Je nach Ausmaß der Myokardinsuffizienz und aktueller klinischer Situation muss individuell über eine rhythmus- oder frequenzkontrollierende Strategie entschieden werden, die Indikation zur Antikoagulation bleibt in jedem Fall bestehen.

#### **4.6 Blutungen und OAT**

In den Follow-Up- Interviews berichteten insgesamt 2,7% der Befragten über stattgehabte Blutungsereignisse, die Mehrzahl hatte zu einer stationären Krankenhausbehandlung geführt. Im Bezugszeitraum von 100 Patientenjahren entspricht dies 1,3 Ereignissen. In der Literatur finden sich bei chronisch herzinsuffizienten Patienten Blutungsraten von 2,3 – 6,8/100 Patientenjahren unter oraler Antikoagulationstherapie (59,93,104), detaillierte Analysen zeigen für lebensbedrohliche Blutungsereignisse Zahlen zwischen 0,6 – 5,3% pro Jahr (91), so dass die Blutungsrate unserer Patienten niedrig erscheint.

In Untersuchungen, die nur Blutungen unter einer therapeutischen INR erfassten, liegt das Risiko einer schweren Blutung zwischen 1,0 und 2,7% (25). Die insbesondere gefürchtete intrazerebrale Blutung tritt in sehr großen Studienpopulationen in 0,6 – 0,9 Fällen pro 100 Patientenjahren auf (59,93,104).

Problematisch ist der Einsatz der Vitamin-K-Antagonisten aufgrund ihrer engen therapeutischen Breite, einer individuell wenig vorhersagbaren Wirkung bei erheblich variierender Pharmakokinetik und der Vielzahl der Arzneimittelinteraktionen. Zudem liegen nicht selten Kontraindikationen gegen eine gerinnungshemmende Therapie vor, weiterhin ist langfristig ein differenziertes Therapiemonitoring durch die betreuenden Ärzte bzw. den Patienten selbst erforderlich (44).

In unserer Untersuchung weisen die Älteren mit Antikoagulantien therapierten ein erhöhtes Blutungsrisiko auf. Studien, die sich speziell mit den Blutungsrisiken unter oraler Antikoagulation befassen, zeigen übereinstimmend die Abhängigkeit des Risikos vom fortschreitenden Lebensalter der Patienten. Van der Meer gibt pro Dekade ein um 46% gesteigertes Risiko für ein lebensbedrohliches Blutungsereignis an (104). In der Untersuchung von Fihn weisen über 80-Jährige gegenüber den unter 50-Jährigen ein 4,5fach erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche und tödliche Blutungen auf (35).

Abgesehen vom Lebensalter ist erwartungsgemäß die Intensität der Antikoagulation mit steigender INR stärkster Prädiktor für zu erwartende Blutungskomplikationen (35). Die Anzahl schwerwiegender Blutungsereignisse und intracerebraler Blutungen steigt rapide bei INR-Werten oberhalb von 4 an (38). Weitere Risikofaktoren für Blutungszwischenfälle unter Antikoagulantien sind stattgehabte cerebrale Insulte oder gastrointestinale Blutungen sowie eine chronische Niereninsuffizienz (31,38). Auch hier findet sich eine Übereinstimmung mit den eigenen Daten: eine gastrointestinale Ulcus-Anamnese resultiert in einem vierfach gesteigerten Blutungsrisiko unter Coumadingabe.

In einem direkten Vergleich des Blutungsrisikos zwischen Thrombozytenaggregationshemmern und Vitamin-K-Antagonisten wurden in der SPAF-II-Studie 325 mg ASS pro Tag und eine Warfarintherapie mit einer Ziel-INR zwischen 2 und 4,5 zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern verglichen. Unter der Antikoagulantientherapie traten relevante Blutungen zweimal häufiger auf, das Risiko einer intrazerebralen Blutung war unter Warfarin sogar 2,4fach erhöht. Patienten über 75 Jahre wiesen dabei ein besonders hohes Blutungsrisiko auf (99). Hier ist allerdings zu beachten, dass der obere INR- Zielbereich mit 4,5 sehr hoch festgelegt wurde, was ein zwangsläufig hohes Blutungsrisiko nahe legt.

Um eine aufwändigere Therapie mit dosisadjustierter Coumadingabe umgehen zu können, sind in einer Vielzahl von Untersuchungen Kombinationstherapien einer niedrig-dosierten Fixdosis Warfarin plus ASS als therapeutische Alternative getestet worden. Übereinstimmend erweist sich in allen maßgeblichen Studien dieser Ansatz jedoch nicht als vorteilhaft. Der erhoffte synergistische Effekt von niedrig-dosiertem

Coumadin und ASS ließ sich nicht nachweisen, ebenso blieb ein Vorteil hinsichtlich der erwünschten Reduktion von Blutungszwischenfällen aus (2,41,43).

Aufgrund der beschriebenen Anwendungsprobleme der oralen Antikoagulantien ist die Entwicklung therapeutische Alternativen wünschenswert, um dem häufig vermiedenen Einsatz dieser Substanzen entgegenzuwirken.

In dieser Untersuchung weisen die Patienten ein vergleichsweise geringes Risiko für Blutungskomplikationen auf, obgleich ein Teil der antikoagulierten Patienten sogar zusätzlich mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurde (häufigste Indikation: Stentimplantation bei koronarer Herzkrankheit). Dass es dennoch zu wenigen Blutungszwischenfällen und keiner tödlichen Blutung im Nachbeobachtungszeitraum kam, ist vermutlich dem hohen Anteil (rund 50%) der in der INR- Selbstmessung geschulten Patienten zuzuschreiben. Eine Risikominimierung für die Patienten, die innerhalb der ärztlich festgelegten INR-Zielbereiche Kontrollen und entsprechende Dosisanpassung der Antikoagulantien selbst vornehmen, ist in der Literatur gut belegt (6,60,92). Für das Erreichen einer ähnlich niedrigen Komplikationsrate einer insgesamt schwierig anzuwendenden Arzneitherapie ist bis zur Verfügbarkeit therapeutischer Alternativen die weitere Verbreitung der Selbstkontrolle bei geeigneten Patienten wünschenswert.

#### **4.7 Ausblick, neue Gerinnungsinhibitoren**

Aufgrund der ausführlich diskutierten Problematik des Einsatzes von oralen Antikoagulantien bei chronischer Herzinsuffizienz muss das Augenmerk auf die Entwicklung neuer pharmakologischer Substanzen gerichtet werden. Insbesondere für die Patienten mit Vorhofflimmern wurden hierzu alternative Behandlungsstrategien geprüft.

Die vielversprechendste pharmakologische Innovation der letzten Jahre stellt sicher der direkte Thrombininhibitor Ximelagatran dar. In den Studien zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern haben sich äußerst positive Ergebnisse gezeigt: In SPORTIF III wurde die Substanz an über 3.400 Patienten mit

Vorhofflimmern in einem offenen Studiendesign gegen eine OAT mit Warfarin (Ziel-INR 2 bis 3) getestet. Dabei wurde zweimal täglich eine Fixdosis von 36 mg verabreicht. Es ergaben sich keinerlei Unterschiede hinsichtlich des Therapieerfolgs, ebenso wenig traten Unterschiede bezüglich unerwünschter Blutungsereignisse auf (33). Daraufhin wurde ein aufwändiges doppelblindes Studiendesign in SPORTIF V entwickelt. Auch in dieser Untersuchung bewährte sich die Substanz im Hinblick auf Effektivität und Sicherheit (3).

Ximelagatran fand zudem Anwendung in der Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt/ NSTEMI, indem der Thrombininhibitor in der ESTEEM-Studie zusätzlich zur ASS-Therapie gegen Placebo getestet wurde. Es kam zu einer signifikanten Risikoreduktion für die Endpunkte Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und schweres ischämischer Ereignis, ohne dass in der Verumgruppe häufiger Blutungen auftraten (109). Leider lassen wiederholt beobachtete pathologische Anstiege der Transaminasen auf eine mögliche hepatische Schädigung durch Ximelagatran schließen, deren klinische Bedeutung noch nicht abschließend geklärt ist (3,61). Somit ist trotz nachgewiesener Effektivität des direkten Thrombininhibitors ein routinemäßiger klinischer Einsatz zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht realisiert.