





Den Schlaganfall verhindern

Eine große internationale Studie prüft derzeit eine lebenswichtige Frage: Kann die Behandlung mit Gerinnungshemmern Patienten mit kurzen, schnellen Rhythmusstörungen vor Schlaganfällen und anderen schweren Komplikationen bewahren?

von **Angelika Leute**

Im Dezember 2018 kommt Wolfgang Wagner* zur Kontrolle seines Schrittmachers in die kardiologische Ambulanz der Universitätsklinik seiner Heimatstadt Innsbruck – eine Routineuntersuchung, zu der jeder Schrittmacherpatient einmal im Jahr die Klinik aufsucht. Beim Auslesen der Daten stellt der Kardiologe Dr. Fabian Barbieri fest, dass der Schrittmacher eine Unregelmäßigkeit im Herzschlag von Wolfgang Wagner aufgezeichnet hat: eine kurze, schnelle Rhythmusstörung im Vorhof. „Kein Grund zur Besorgnis“, beruhigt der Arzt. „Dennoch müssen wir klären, ob eine Behandlung notwendig ist.“ Das EKG, das im Rahmen der Schrittmacherkontrolle routinemäßig geschrieben wird, zeigt keine Besonderheit an. „Momentan schlägt Ihr Herz normal“, versichert der Kardiologe, „aber die Rhythmusstörung könnte wiederkommen.“

Was es mit dieser Rhythmusstörung auf sich hat, will Wolfgang Wagner genau wissen, denn

seine Gesundheit ist ihm wichtig. Der 69-jährige Rentner pflegt einen aktiven Lebensstil und ist viel auf Reisen. Abgesehen vom Herzschrittmacher und von den Medikamenten, die er gegen Bluthochdruck und erhöhte Blutfettwerte einnimmt, hat er keine gesundheitlichen Einschränkungen. Den Schrittmacher trägt Wolfgang Wagner, seit bei ihm vor einigen Jahren ein sogenannter AV-Block dritten Grades festgestellt wurde, eine Überleitungsstörung vom Herzvorhof in die Herzkammer. Ohne entsprechende Therapie kann die Störung dazu führen, dass das Herz zu langsam schlägt. Die möglichen Folgen sind Schwindel oder Bewusstlosigkeit, im schlimmsten Fall ein Herz-Kreislauf-Stillstand. Dank der Versorgung mit dem Schrittmacher geht es Wolfgang Wagner bislang sehr gut. Wie aber sind die Unregelmäßigkeiten des Herzschlags einzuschätzen, die bei der Routinekontrolle festgestellt wurden?

KLINISCHE STUDIEN: WIE SIE FUNKTIONIEREN

- Klinische Studien prüfen, ob ein neues Verfahren oder ein Medikament zur Behandlung einer Erkrankung wirksam und unbedenklich ist.
- Die Ärzte sind bei klinischen Studien auf die freiwillige Teilnahme von Patienten angewiesen. Da jede Studie bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien hat, ist eine Teilnahme meist nur für Patienten in bestimmten Erkrankungssituationen möglich.
- Klinische Studien, die Medikamente prüfen, sind langwierig. Sie werden in vier aufeinanderfolgende Abschnitte eingeteilt (Phase I bis IV). Ein Medikament erhält nur dann die behördliche Zulassung für den Routineeinsatz, wenn es im Vergleich zur bisherigen Behandlung eine bessere Wirksamkeit zeigt. Von den ersten Arbeiten der Grundlagenforscher im Labor bis zum fertigen Arzneimittel können fünf bis zwanzig Jahre vergehen.
- Die Teilnahme an klinischen Studien eröffnet Chancen, sie kann aber auch Risiken bergen. Ein Vorteil für Teilnehmer: Diagnose und Therapie finden in Studien auf höchstem Niveau statt, die Betreuung durch die Studienärzte ist sehr intensiv. Ein möglicher Nachteil: Das neue Medikament kann sich als weniger wirksam erweisen, oder es zeigen sich bislang nicht bekannte Nebenwirkungen.
- Patienten sollten sich vorab informieren, offene Fragen mit ihrem Arzt oder dem Studienleiter klären, Risiken und Nutzen für sich sorgfältig abwägen und dann entscheiden. Für Studienärzte gibt es die gesetzliche Verpflichtung, Patienten im Vorfeld ihrer Entscheidung mündlich, schriftlich – und vor allem verständlich – aufzuklären.
- Jeder Teilnehmer hat das Recht, diagnostische Maßnahmen und Behandlungen jederzeit abzulehnen oder seine Teilnahme an der Studie zu widerrufen.

red



BESTMÖGLICHE BEHANDLUNG

Die kurzen, schnellen Rhythmusstörungen, die der Schrittmacher im Vorhof (Atrium) des Herzens von Wolfgang Wagner aufgezeichnet hat, nennt der Fachmann „atriale Hochfrequenzepisoden“ kurz AHRE. Ein erheblicher Teil der Patienten, bei denen diese Hochfrequenzepisoden auftreten, entwickelt mit der Zeit Vorhofflimmern, eine häufige Herzrhythmusstörung, an der hierzulande rund zwei Prozent der Menschen leiden. Vorhofflimmern ist nicht unmittelbar lebensbedrohlich, es drohen aber ernste Komplikationen. „Bei Vorhofflimmern kann das Blut in den Herzvorhöfen nicht richtig zirkulieren“, erklärt Fabian Barbieri die Zusammenhänge. An verwinkelten Stellen, etwa am linken Vorhofohr, können sich infolgedessen Gerinnsel bilden. „Wird ein solches Gerinnsel mit dem Blutstrom über die Hauptschlagader ins Gehirn transportiert, kann es dort ein Blut-

gefäß verstopfen und einen Schlaganfall verursachen“, nennt der Kardiologe die Folgen. Um das zu verhindern, müssen Patienten mit Vorhofflimmern, das zweifelsfrei mittels EKG nachgewiesen wurde, Medikamente einnehmen, die die Blutgerinnung hemmen (orale Antikoagulation).

Ob die Behandlung mit einem gerinnungshemmenden Medikament allerdings auch schon bei atrialen Hochfrequenzepisoden anzuraten ist, ist bislang unklar. Das Schlaganfallrisiko von Patienten mit AHRE ist erhöht – so viel ist bekannt. Unsicherheit besteht in der optimalen medikamentösen Therapie, zumal das Risiko und der Nutzen einer Antikoagulation sorgfältig gegeneinander abgewogen werden müssen. Schließlich bringen die Gerinnungshemmer auch Nebenwirkungen mit sich: Sie können zu Blutungen führen. Antworten auf diese Fragen will die „NOAH-AFNET 6-Studie“ geben. Sie wird derzeit vom Kompetenzzentrum für Herzrhythmusstörungen an der Universität zu Köln durchgeführt.

Vor der Teilnahme an einer klinischen Studie steht das ausführliche Gespräch mit dem Arzt.



**»Wir brauchen dringend mehr Daten,
um die optimale antithrombotische Therapie
für AHRE-Patienten zu finden.«**

Professor Paulus Kirchhof,
wissenschaftlicher Leiter der NOAH-AFNET 6-Studie,
Birmingham, Großbritannien

netz Vorhofflimmern (AFNET) europaweit durchgeführt (siehe Kasten auf Seite 39). Fabian Barbieri hat gemeinsam mit seinen Kollegen im Kardiologenteam der Uniklinik Innsbruck um Privatdozent Dr. Wolfgang Dichtl schon fast 50 Patienten in die Studie eingeschlossen. Auch seinem Patienten Wolfgang Wagner rät er, an der Studie teilzunehmen, weil er alle Voraussetzungen dafür erfülle.

AN DER STUDIE TEILNEHMEN?

An der NOAH-AFNET 6 können Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren mit einem Herzschrittmacher, Defibrillator oder einsetzbaren Herzmonitor teilnehmen, der die technische Voraussetzung hat, atriale Hochfrequenzepisoden von mindestens sechs Minuten Dauer aufzuzeichnen. Patienten mit offenkundigem Vorhofflimmern, das im EKG bestätigt

wurde, sind für die Studie nicht geeignet. Ein weiteres Kriterium für die Teilnahme ist, dass bei den Patienten ein erhöhtes Schlaganfallrisiko besteht, etwa aufgrund des Alters, wegen eines hohen Blutdrucks, einer bestehenden Herzschwäche, aufgrund der Zuckerkrankheit Diabetes mellitus oder weil der Patient bereits einen Schlaganfall erlitten hat.

Wolfgang Wagner hat den Erläuterungen seines Arztes aufmerksam zugehört. Er ist skeptisch. Soll er an der Studie teilnehmen? Und was ist das für ein Medikament, das er während der Studie fortan täglich zur Gerinnungshemmung einnehmen soll?

Fabian Barbieri erläutert seinem Patienten, dass es sich bei dem Studienmedikament um „Edoxaban“ handelt, ein Präparat, das seit dem Jahr 2015 in Europa für die gerinnungshemmende Behandlung von Patienten mit zweifelsfrei nachgewiesenem Vorhofflimmern zugelassen ist und seine Sicherheit in den Zulassungsstudien bereits unter Beweis gestellt habe (siehe Kasten Seite 39). „Bisher wissen wir nicht, ob Menschen wie Sie ein gerinnungshemmendes Medikament einnehmen sollten oder nicht“, unterstreicht Barbieri. Die NOAH-Studie ist wichtig, weil sie Klarheit verspricht. „Wir brauchen Patienten, die durch ihre Teilnahme an der Studie dabei helfen, die optimale Behandlung herauszufinden,“ erklärt Barbieri seinem Patienten.

Wolfgang Wagner bittet sich noch einige Tage Bedenkzeit aus. Zuvor möchte er auch gerne noch den Rat seines Hausarztes einholen und erfahren, was er von der Studie und der Teilnahme daran hält. Barbieri informiert den Hausarzt über die mögliche Teilnahme des Patienten und berichtet ihm über den Sinn und Zweck der Studie. Drei Tage darauf kommt Wolfgang Wagner erneut zu Barbieri in die Uniklinik: Er hat mit seinem Hausarzt ausführlich gesprochen und ist nun sicher, an der Studie teilnehmen zu wollen.

STUDIENSCHRITTE

Fabian Barbieri informiert Wolfgang Wagner ausführlich über alle Einzelheiten der Studien-



IN DIE NOAH-AFNET 6-STUDIE KÖNNEN NOCH PATIENTEN AUFGENOMMEN WERDEN

NOAH steht für „Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes“, auf Deutsch: nicht-Vitamin K-abhängige orale Antikoagulanzen bei Patienten mit atrialen Hochfrequenzepisoden. Was verbirgt sich dahinter?

- Atriale Hochfrequenzepisoden, kurz AHRE, nennt der Fachmann kurze, schnelle Rhythmusstörungen im Herzvorhof, die von einem implantierten Gerät, etwa einem Herzschrittmacher mit entsprechender technischer Ausrüstung, aufgezeichnet worden sind.
- Nicht-Vitamin K-antagonistische orale Antikoagulanzen, kurz NOAK, sind eine Gruppe gerinnungshemmender Medikamente, die es seit einigen Jahren zur Behandlung von Vorhofflimmern gibt. Zu dieser neuen Substanzklasse gehört auch der Wirkstoff Edoxaban. Er kommt in der NOAH-AFNET 6-Studie zum Einsatz.
- NOAH-AFNET 6 gilt dem möglichen Nutzen einer gerinnungshemmenden Therapie bei Patienten mit AHRE. Die Studie testet, ob eine gerinnungshemmende Behandlung mit dem Wirkstoff Edoxaban Schlaganfälle und andere schwere Komplikationen wie Embolien und kardiovaskuläre Todesfälle bei Patienten mit atrialen Hochfrequenzepisoden besser verhindert als die beste bisher verfügbare Behandlung. Diese besteht – abhängig vom kardiovaskulären Risiko – entweder aus einer Thrombozyten-Aggregationshemmung oder keiner antithrombotischen Therapie.
- Die Studie startete im Juni 2016. Bislang wurde die Hälfte der insgesamt geplanten 2686 Patien-

ten eingeschlossen. 200 bis 250 kardiologische Kliniken und Praxen in 17 europäischen Ländern sind beteiligt. Internationaler Studienleiter ist Professor Paulus Kirchhof von der University of Birmingham, Großbritannien.

- Verantwortlich für NOAH-AFNET 6 ist das Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V. (AFNET), eine wissenschaftliche Forschungseinrichtung, die nichtkommerzielle Studien und Register plant und mit dem Ziel durchführt, die Therapie von Vorhofflimmern und anderen Herzerkrankungen zu verbessern. NOAH-AFNET 6 wird teilweise vom Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung gefördert; finanziell unterstützt wird die Studie auch von der Firma Daiichi Sankyo.
- In die Studie können noch weitere Patienten aufgenommen werden. Moderne Schrittmacher, Defibrillatoren und einsetzbare Herzmonitore verfügen über Algorithmen, die das Auftreten von atrialen Hochfrequenzepisoden anzeigen. Wenn Sie einen implantierten Schrittmacher, Defibrillator oder Herzmonitor haben und ihr Gerät schnelle Vorhofrhythmusstörungen anzeigt, sind Sie möglicherweise für die Teilnahme an der Studie geeignet. Bei Interesse sprechen Sie bitte Ihren Kardiologen an. al

Weitere Informationen unter:
www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de/de/forschung/klinische-studien/noah-afnet-6

Kontakt
 Telefon: 0251 9801330
 E-Mail: info@kompetenznetz-vorhofflimmern.de

teilnahme; nach dem 20-minütigen Aufklärungsgespräch gibt Wolfgang Wagner seine schriftliche Einwilligung und das Einschlussverfahren kann beginnen. Als Erstes wird Blut abgenommen. Ist der Patient damit einverstanden, wird ein Teil der Blutprobe für spätere Untersuchungen in ein externes Labor geschickt. Für NOAH-AFNET 6 erfolgen dort beispielsweise genetische Analysen, die Aufschluss über die molekulare Ursache von Vorhofflimmern geben sollen. Nur etwa eine Stunde braucht das Labor der Uniklinik, um die Blutprobe auszuwerten. Insbesondere die Nierenwerte werden bestimmt. Das ist notwendig, um die richtige Dosis des Studienmedikaments festzulegen. Währenddessen wird Wolfgang Wagner körperlich gründlich untersucht und füllt gemeinsam mit dem Studienarzt Fragebögen zu seinem Gesundheitszustand aus.

Der nächste Schritt ist die „Randomisierung“: Wolfgang Wagner wird nach dem Zufallsprinzip einer von zwei Studiengruppen zugeordnet. Die Teilnehmer der Behandlungsgruppe (Verumgruppe) erhalten Edoxaban als gerinnungshemmendes Medikament, die Teilnehmer der Kontrollgruppe erhalten die beste bislang verfügbare Behandlung. Wolfgang Wagner wird nun das Medikament ausgehändigt, das er fortan täglich einnehmen soll. Ob die Tabletten den Studienwirkstoff enthalten oder nicht, erfahren weder Patient noch Studienarzt: Die Studie erfolgt „doppelblind“. Die doppelte Verblindung verhindert, dass die Ergebnisse klinischer Studien durch Erwartungen und Suggestionseffekte verfälscht werden.

„Und wie geht es weiter?“, will Wolfgang Wagner wissen, bevor er nach Hause geht. Im weiteren Verlauf, antwortet der Arzt, kommen die Studienteilnehmer zweimal im Jahr in die Klinik, einmal zu einer Medikamenten- und Gerätevisite und einmal zu einer klinischen Visite. Während der Medikamenten- und Gerätevisite werten die Ärzte die Daten des Schrittmachers aus und prüfen, ob das Gerät zwischenzeitlich Rhythmusstörungen aufgezeichnet hat. Auch ein EKG erfolgt, der Patient wird befragt, ob es zu besonderen Vorkommnissen gekommen ist, anschließend erhält er

die Medikamente für die nächsten Monate. In der größeren klinischen Visite erfolgen zusätzlich eine Blutabnahme sowie eine körperliche Untersuchung, und es gilt, verschiedene Fragebögen auszufüllen.

AM FORTSCHRITT TEILHABEN

Wolfgang Wagner nimmt seine Tabletten seit Beginn der Studienteilnahme im Dezember 2018 täglich ein und hat keinerlei Beschwerden. Nur einmal gab es eine Unterbrechung, weil er sich einer Operation unterziehen musste: Bei solchen geplanten Eingriffen wird wegen der Blutungsgefahr die Studienmedikation aus Sicherheitsgründen vorher abgesetzt, erst einige Tage nach der Operation wird wieder mit der Einnahme begonnen.

Inzwischen hat Wolfgang Wagner seinen 70. Geburtstag gefeiert. Er fühlt sich als Studienteilnehmer in der Uniklinik Innsbruck gut betreut: „Der Arzt nimmt sich Zeit für mich und beantwortet stets alle meine Fragen“, lobt Wagner. Vom Nutzen seiner Teilnahme an der NOAH-AFNET 6 ist er überzeugt: „Ich freue mich, dass ich dazu beitragen kann, diese Form der Rhythmusstörung zu erforschen und die optimale Behandlung für mich und andere Betroffene herauszufinden.“



Dr. Angelika Leute

ist freiberufliche Wissenschaftsjournalistin in Wuppertal. Als langjährige freie Mitarbeiterin für Öffentlichkeitsarbeit im Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V. (AFNET) berichtet die promovierte Physikerin schwerpunktmäßig über klinische Forschung in der Kardiologie. Kontakt: a.leute@t-online.de

Literatur:

Bertaglia, E. et al. (2019): Atrial high-rate episodes: prevalence, stroke risk, implications for management, and clinical gaps in evidence. *Europace*. doi: 10.1093/europace/euz172.

Kirchhof, P. et al. (2017): Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. In: *Am Heart J*. 190:12-18. doi: 10.1016/j.ahj.2017.04.015.

Leute, A. (2017): Antikoagulation bei AHRE – ja oder nein? *Cardio News* 1/2; Seite 32
Leute, A. (2019): Neue Studie testet Antikoagulation bei AHRE *Cardio News* 10; Seite 34