

# Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**European Society of Hypertension  
Scientific Newsletter Update on  
Hypertension Management 2021; 25:  
Nr. 78 Atrial Fibrillation  
Anticoagulation Treatment and  
Hypertension Vorhofflimmern  
Antikoagulanzen-Behandlung und  
Hypertonie**

Kallistratos MS, Poulimenos LE

Manolis AJ

*Journal für Hypertonie - Austrian*

*Journal of Hypertension 2022; 26*

(2), 47-49

Homepage:

**[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie  
[www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at)

Indexed in EMBASE/Scopus

kleiner  
leichter  
leiser\*

**BOSCH  
+SOHN**

**boso**



Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät  
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientennummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

\*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen  
erhalten Sie unter **boso.at**

boso TM-2450 | Medizinprodukt  
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG  
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

# European Society of Hypertension Scientific Newsletter



## Update on Hypertension Management 2021; 25: Nr. 78\*

### Atrial Fibrillation, Anticoagulation Treatment and Hypertension Vorhofflimmern, Antikoagulanzen-Behandlung und Hypertonie

M. S. Kallistratos, L. E. Poulimenos, A. J. Manolis

Asklepeion General Hospital, Cardiology Department, Greece

#### ■ Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste kardiale Arrhythmie bei Hypertonie-Patienten, während arterielle Hypertonie die häufigste Komorbidität bei Patienten mit VHF darstellt. In rezenten klinischen Studien, die die Auswirkungen direkter oraler Antikoagulanzen bei Patienten mit VHF untersuchten, wiesen 80–90 % der inkludierten Patienten eine arterielle Hypertonie auf [1]. Diese beiden Umstände treten häufig gemeinsam auf, da sie gemeinsame Risikofaktoren aufweisen (Diabetes mellitus, Adipositas, metabolisches Syndrom, Rauchen, Alkohol), aber auch weil die arterielle Hypertonie *per se* das Risiko für die Entwicklung von VHF erhöht [2]. Das Vorhandensein von arterieller Hypertonie erhöht das Risiko für VHF auf bis zu 73 % (insbesondere bei linksventrikulärer Hypertrophie) [3], während arterielle Blutdruckwerte (BP) von 120–130 / 60–69 mmHg mit dem niedrigsten Risiko für VHF einhergehen [4]. Darüber hinaus gibt es eine log-lineare Korrelation zwischen den Blutdruckwerten und dem Risiko eines ischämischen oder hämorrhagischen Insults [5], wobei bei Patienten mit VHF ein erhöhter Blutdruck das jährliche Schlaganfallrisiko um das bis zu Dreifache vervielfacht [6].

Bei VHF-Patienten mit Antikoagulanzen-Therapie ist die optimale Blutdruckkontrolle eine wichtige Determinante für die Prävention hämorrhagischer Komplikationen. Andererseits erhöht VHF das Schlaganfallrisiko um das Fünf- bzw. 17-Fache bei non-valvulärer bzw. valvulärer Herzerkrankung. Ohne präventive Behandlung würde jährlich ca. 1 von 20 VHF-Patienten (5 %) einen Schlaganfall erleiden [2, 7, 8]. Daher ist die Gabe von oralen Antikoagulanzen (OAK) zwingend notwendig, da zwei Drittel der Schlaganfälle aufgrund von VHF mit einer geeigneten Antikoagulanzenbehandlung vermeidbar sind [9].

Unter Berücksichtigung des oben Gesagten könnte eine optimale Blutdruckkontrolle nicht nur das VHF-Risiko bei hypertensiven Patienten senken, sondern auch Blutungskomplikationen der OAK-Therapie bei VHF-Patienten.

#### ■ Orale Antikoagulation bei hypertensiven Patienten mit VHF

Die Einführung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores (kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 [doppelt], Gefäßerkrankungen, Alter 65–74, weibliches Geschlecht) hat die initiale Entscheidung für eine OAK-Therapie bei VHF-Patienten vereinfacht.

Gemäß den aktuellen ESC-Guidelines für das Management von VHF ist die OAK-Therapie zur Prävention von Thromboembolien für alle männlichen VHF-Patienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 2 oder mehr empfohlen (Empfehlungsklasse I, Level of Evidence A), während bei männlichen VHF-Patienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 1 eine OAK-Therapie überlegt werden sollte (Empfehlungsklasse IIa, Level of Evidence B) [10]. In den jüngsten Guidelines gibt es eine Unterscheidung nach Geschlecht, weil weibliches Geschlecht das thromboembolische Risiko gemäß CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score erhöht, wenn jedoch die Patientin nur das Geschlecht als Risikofaktor aufweist, liegt keine Notwendigkeit einer OAK-Therapie vor. Letztlich ist – wenn eine OAK-Therapie bei einem geeigneten VHF-Patienten begonnen wird – den direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban) der Vorzug gegenüber einem Vitamin-K-Antagonisten zu geben [10].

Gemäß diesen Guidelines spielt das Bestehen einer Hypertonie eine entscheidende Rolle – nicht nur für die Bestimmung des thromboembolischen, sondern auch des hämorrhagischen Risikos. Die arterielle Hypertonie (insbesondere bei systolischen Blutdruckwerten über 160 mmHg) repräsentiert einen signifikanten Risikofaktor für Blutungen bei antikoagulierten Patienten, basierend auf dem HAS-BLED-Score (Hypertension, abnormal renal and liver function, stroke, bleeding, labile INR, elderly, drugs or alcohol). In der BAT-Studie (Bleeding with antithrombotic therapy) [11], einer multizentrischen, prospektiven Beobachtungs-Kohortenstudie, wurden 4009 Patienten mit einer oralen Antikoagulation aufgrund einer kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankung nachbeobachtet. Das Studienziel sollte die Klärung einer Assoziation zwischen großen Blutungs-Ereignissen und den Blutdruckwerten, die den Blutungs-Ereignissen vorangingen, bei Antikoagulanzen-Anwendern sein. Es wurden die Veränderungen von systolischem und diastolischem Blutdruck

\* Übersetzter Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der European Society of Hypertension, redigiert von J. Slany

zwischen Studieneintritt und der letzten klinischen Visite vor einer intrakraniellen oder extrakraniellen Blutung (ICH, intracranial hemorrhage) erfasst. Die systolischen Blutdruckwerte während der Follow-up-Periode waren ein starker Prädiktor mit einem um 45 % bzw. 47 % erhöhten Risiko für einen um 10 mmHg höheren Blutdruck im ersten und zweiten 6-Monats-Follow-up. Der optimale Blutdruck-Cut-off-Wert für eine drohende ICH lag bei  $> 130/81$  mmHg. Ebenso nahmen in der PROGRESS-Studie (Perindopril protection against recurrent stroke), die Patienten mit vorangegangenen Schlaganfall oder transientser ischämischer Attacke untersuchte, 72 % der Patienten Antiplättchen-Therapie und 10 % der Patienten OAK ein [12]. In dieser Studie resultierte eine Verringerung des systolischen Blutdruckes um 9 mmHg in einem reduzierten relativen Risiko für hämorrhagischen Insult um bis zu 50 % und eine Verringerung um 12 mmHg um bis zu 76 % [12].

Die Intensität der Antikoagulation bestimmt die Balance zwischen Prävention von Thromboembolien und Blutungen. Der HAS-BLED-Score sollte angewendet werden, um das Blutungsrisiko von Patienten mit VHF zu bestimmen und modifizierbare Risikofaktoren für Blutungen wie z. B. unkontrollierte Blutdruckwerte zu korrigieren. Ein hoher HAS-BLED-Score an sich ist kein Grund, eine Behandlung mit OAK vorzuenthalten. Der Score sollte vielmehr verwendet werden, um Hochrisiko-Patienten (Score  $\geq 3$ ) für eine sorgfältige Beobachtung zu identifizieren sowie als Möglichkeit, reversible Blutungsrisikofaktoren zu beeinflussen.

### ■ Antithrombotische Medikation und arterielle Hypertonie – randomisierte kontrollierte Studien

Trotz der gesicherten Korrelation zwischen Blutdruckwerten und dem Risiko für ischämische oder hämorrhagische Events gibt es nur wenige Daten hinsichtlich Blutdruckwerten und Kontrolle (inkl. Studien und Abschlusswerte) sowie von antihypertensiver Medikation, nicht nur in früheren, sondern auch in laufenden VHF-Studien.

#### Rezente randomisierte kontrollierte Studien mit DOAKs

Im RE-LY-Trial (Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) [13], der 18.113 Patienten mit VHF registrierte, wurden die Patienten in eine Dabigatran-Gruppe (110 oder 150 mg zweimal täglich) oder in eine Warfarin-Gruppe (dosisadjustiert) randomisiert. Der Dabigatran-Arm ergab in beiden Dosen weniger Schlaganfälle oder systemische embolische Events, mit ähnlichen bzw. niedrigeren hämorrhagischen Ereignissen in der höheren bzw. niedrigeren Dabigatran-Dosis [13]. Nichtsdestotrotz wurden initial keine Daten hinsichtlich antihypertensiver Medikation und den Blutdruckwerten während des Follow-up für die 79 % hypertensiven Studienteilnehmer berichtet. Inzwischen wurden in einer Post-hoc-Analyse der RE-LY-Studie [14] die Baseline- und Outcome-Daten der Patienten mit und ohne Hypertonie verglichen sowie die Effektivität und Sicherheit beider Dosen Dabigatran im Vergleich zu gut kontrolliertem Warfarin bewertet. Hier war die Blutdruckkontrolle adäquat und die Autoren bestätigten, dass mit jedem Anstieg um 10 mmHg des mittleren sowie des systolischen Blutdruckes das Schlaganfallrisiko um 6–7 % anstieg [14].

Gleichermaßen wurden im ROCKET-AF-Trial (Rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation) 14.264 Patienten mit Vorhofflimmern mit Rivaroxaban 20 mg einmal täglich oder dosisadjustiertem Warfarin behandelt [15]. Rivaroxaban war Warfarin nicht unterlegen bei Schlaganfall und nicht-zerebralen Embolien mit einer ähnlichen Rate an großen Blutungsereignissen, aber signifikant weniger intrakraniellen Blutungen. Auch hier waren 90 % der Patienten hypertensiv, aber es gab keine initialen Daten hinsichtlich Blutdruckwerten und antihypertensiver Behandlung während der Follow-up-Periode. Jedoch wurde in einer retrospektiven Analyse des ROCKET-AF-Trial von den Untersuchern herausgefunden, dass pro 10 mmHg-Anstieg der systolischen Baseline-Blutdruckwerte sich das adjustierte Risiko für Schlaganfall oder systemische Embolie um bis zu 7 % erhöhte [16].

Im ARISTOTLE-Trial (Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation) wurden 18.201 Patienten mit Vorhofflimmern mit Apixaban 5 mg zweimal täglich oder dosisadjustiertem Warfarin behandelt [17]. Apixaban war gegenüber Warfarin überlegen in der Reduktion von Schlaganfall oder systemischen Embolien mit signifikant niedrigeren Raten von hämorrhagischen Insulten. 88 % der Patienten waren hypertensiv, aber es gab keine Daten hinsichtlich Blutdruckwerten und antihypertensiver Therapie in der Follow-up-Periode. Jedoch bestätigten die Autoren in einer Post-hoc-Analyse der ARISTOTLE-Studie, dass Blutdruckwerte über 140/90 mmHg das Risiko hämorrhagischer und thromboembolischer Ereignisse zu jedem Zeitpunkt der Studie erhöhten [18].

Schlussendlich wurden in der AVERROES-Studie (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes – VHF-Patienten, die eine VKA-Behandlung abbrachen oder diese nicht vertrugen) 5599 Patienten mit VHF in eine Apixaban-Gruppe (5 mg zweimal täglich) oder eine Aspirin-Gruppe randomisiert [19]. In der Apixaban-Gruppe traten weniger thromboembolische Ereignisse und gleich viele intrakranielle Blutungen wie unter Aspirin auf. Eine Hypertonie lag in 86 % bzw. 87 % der Apixaban- bzw. Aspirin-Gruppe vor, es gab wiederum keine Daten hinsichtlich Blutdruckwerte und antihypertensive Behandlung während des Follow-up.

#### Rezente randomisierte kontrollierte Studien mit älteren Antikoagulanzen

Bedauerlicherweise zeigt ein Überblick über Studien mit älteren Antikoagulanzen ein ähnliches Phänomen. In neun randomisierten Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Warfarin versus Aspirin oder Placebo bei VHF-Patienten untersuchten, zeigte sich Warfarin gegenüber Aspirin oder Placebo überlegen in der Reduktion von Schlaganfall oder systemischen embolischen Ereignissen, jedoch gab es keine Daten hinsichtlich Blutdruckwerte und antihypertensive Behandlung während des Follow-up [1, 7, 8, 20].

Ungeachtet der Tatsache, dass Blutdruckwerte und antihypertensive Therapie in der Follow-up-Periode älterer und rezenter VHF-Studien nicht abgeklärt wurden, gibt es zwei große klinische Studien, die diese Daten bewerteten: In den SPORTIF-

III- und -V-Studien (Stroke Prevention Using Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation) [21], die Ximelagatran (36 mg zweimal täglich) mit dosisangepasstem Warfarin bei VHF-Patienten untersuchten, wurden die Blutdruckwerte während des Follow-up erfasst. Zwar wurde Ximelagatran aufgrund von Lebertoxizität zurückgezogen, doch konnte in diesen Studien gezeigt werden, dass die Ereignisraten (Schlaganfall und systemische Embolisierung) bei systolischen Blutdruckwerten über 140 mmHg signifikant anstiegen [21].

## Konklusion

Die Antikoagulationen-Behandlung von VHF-Patienten mit Hypertonie ist eine Herausforderung, da eine unkontrollierte Hypertonie das Risiko für thromboembolische und hämorrhagische Ereignisse deutlich erhöht. Es gibt keine Zweifel daran, dass eine OAK-Therapie bei geeigneten VHF-Patienten notwendig ist, es bedarf jedoch einer strengen Blutdruckkontrolle.

## Literatur:

- Manolis A, Doumas M, Poulimenos L, Kallistratos M, Mancía G. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J Hypertens* 2013; 31: 2109–17.
- Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacol Res* 2018; 128: 322–6.
- Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1807–24.
- Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC et al. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1111–6.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
- 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: 1049–56.
- Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. New oral anticoagulants and the risk for intracranial hemorrhage. *JAMA Neurol* 2014; 71: 370–1.
- Kallistratos MS, Manolis AJ, Mancía G. Blood pressure. The forgotten factor in previous and recent studies regarding anticoagulation in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4434–5.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: e1–e88.
- Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S et al. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy. The Bleeding with Anti-thrombotic Therapy (BAT) study. *Stroke* 2010; 41: 1440–44.
- Chapman N, Huxley R, Anderson C et al. Effects of a peindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history. The PROGRESS Trial. *Stroke* 2004; 35: 116–21.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
- Nagarakanti R, Wallentin L, Noack H et al. Comparison of characteristics and outcomes of dabigatran versus warfarin in hypertensive patients with atrial fibrillation (from the RE-LY Trial). *Am J Cardiol* 2015; 116: 1204–9.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
- Vemulapalli S, Hellkamp AS, Jones WS, et al. Blood pressure control and stroke or bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: Results from the ROCKET AF Trial. *Am Heart J* 2016; 178: 74–84.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D et al. Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) steering committee and investigators. Blood pressure control and risk of stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE- Trial. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: pii: e002015.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.
- Manolis AJ, Kallistratos MS, Poulimenos LE. Recent clinical trials in atrial fibrillation in hypertensive patients. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 350–9.
- Lip GY, Frison L, Grind M; SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28: 752–9.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

## 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**