

Diagnostik des Vorhofflimmerns: Welche Rolle spielt das „Langzeit“-EKG? Diagnosis of Atrial Fibrillation: Which Role for 24-Hour Holter Monitoring?



Foto: fotolia/radub85

The authors of the first referred study randomly assigned 572 patients 55 years of age or older, without known atrial fibrillation, who had had a cryptogenic ischemic stroke or TIA within the previous 6 months (cause undetermined after standard tests, including 24-hour electrocardiography [ECG]), to undergo additional noninvasive ambulatory ECG monitoring with either a 30-day event-triggered recorder (intervention group) or a conventional 24-hour monitor (control group). The primary outcome was newly detected atrial fibrillation lasting 30 seconds or longer within 90 days after randomization. Noninvasive ambulatory ECG monitoring for a target of 30 days significantly improved the detection of atrial fibrillation by a factor of more than five and nearly doubled the rate of anti-coagulant treatment, as compared with the standard practice of short-duration. That ECG monitoring with an ICM was superior to conventional follow-up for detecting atrial fibrillation after cryptogenic stroke was confirmed in a second study (both published in the New England Journal of Medicine).

However, another paper from Erlangen/Germany, tackles the question of AF diagnostics from a completely different point: The authors showed that measurement of the peripheral pulse (MPP) at the radial artery is a simple, noninvasive screening tool for paroxysmal atrial fibrillation (pAF) in patients after acute ischemic stroke. With a low rate of false-positive results, MPP offers an easy, ubiquitously available, non-invasive, first-step screening tool to guide ECG diagnostics for pAF after ischemic stroke.

Vor sechs Jahren hat der kanadische Neurologe David J. Gladstone in einem Artikel über die EKG-Diagnostik bei Pa-

tienten mit ätiologisch ungeklärtem „kryptogenem“ Schlaganfall bzw. TIA wörtlich gesagt: „Wer nicht sucht, der nicht findet (if you don't look, you won't find)“.

Konkret bezog er sich auf die Empfehlung bestehender Leitlinien, bei diesen Patienten neben der Ableitung eines 12-Kanal-EKGs auch ein sog. Langzeit-EKG über 24 (max. 72) Stunden zur Entdeckung von Vorhofflimmern (VoFli) anzulegen. Warum eine solche Ableitung bei uns „Langzeit-EKG“ heißt, ist mir bis heute einigermaßen unklar geblieben, denn 24 Stunden sind keine lange Zeit, auch wenn der betroffene Patient dies so empfindet. Wie auch immer: Das LZ-EKG gehört – bei dieser, aber auch anderen Indikationen – in vielen hausärztlichen Praxen zum diagnostischen Routineinstrumentarium, das oft vor Ort (oder in einer anderen Praxis) angelegt und meist selbst ausgewertet wird.

Nach vorliegenden Studien in diversen Ländern liegt bei rund 20 % der Patienten mit Schlaganfall bzw. TIA im ersten EKG ein bereits bekanntes oder neu diagnostiziertes VoFli vor. Beim anschließenden 24-Stunden-EKG wird bei weiteren 5 % Vorhofflimmern neu entdeckt. Wird der Apparat nach initial negativem Ausfall noch einmal angelegt und bis zu 90 Tage getragen, beträgt die zusätzliche Ausbeute 6–8 %.

Fällt das Langzeit-EKG aber negativ aus, erhält der betroffene Patient in der Regel Acetylsalicylsäure (ASS) als Prophylaxe, um einen weiteren Schlaganfall zu verhindern. Wäre bei demselben Patient aber VoFli nachgewiesen worden, würde er mit hoher Wahrscheinlichkeit antikoaguliert. Wäre, würde ...

Eine elegante, aber invasive und nicht gerade kostengünstige Alterna-

tive zum externen Rekorder ist die subkutane Implantation eines Mini-Rekorders, der bis zu mehreren Jahren den Rhythmus aufzeichnen und auch senden kann. Eine deutsche Arbeitsgruppe – interessanterweise aus dem oberbayrischen Klinikum Traunstein – hat letztes Jahr eine Studie mit folgenden vorläufigen Daten publiziert (Etgen T, et al. Stroke 2013; 44: 2007–2009):

- Im Jahre 2011 wurden 393 Patienten mit ischämischem Schlaganfall aufgenommen, 65 (16,5 %) davon kryptogen.
- Diesen 65 Personen wurde die o.g. Implantation angeboten, was 22 annahmen.
- Während einer Aufzeichnungsdauer von einem Jahr wurden bei 6 der 22 (27,3 %) VF neu entdeckt.

Die Erkenntnis, dass ein LZ-EKG eigentlich sehr viel länger als nur 24–72 Stunden angelegt werden müsste, ist also nicht ganz neu. Bereits 2007 wurde die erste Arbeit dazu publiziert – allerdings handelte es sich bei den meisten bis heute veröffentlichten Untersuchungen um Beobachtungs- oder Registerstudien ohne Vergleichsgruppe.

Die erste kontrollierte Studie wurde von Autoren aus Glasgow 2013 veröffentlicht (Higgins P, et al. Stroke 2013; 44: 2525–2531).

- 100 Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Sinusrhythmus wurden entweder einer Gruppe mit üblichem Langzeit-EKG oder einer Gruppe mit einem zusätzlichen, externen EKG-Rekorder (sieben Tage Laufzeit) zugeordnet.
- Der klinische Endpunkt, anhaltendes VoFli während mindestens 20 Sekunden, wurde bei 2 % versus 18 % gefunden.

- Nimmt man allerdings alle VoFli-Episoden unabhängig von ihrer Dauer, betragen die Zahlen 4 % versus 44 %.

Bei diesen letzteren Zahlen ist allerdings zu beachten, dass bei sehr kurzen VoFli-Episoden unter 20 Sekunden die klinische Signifikanz und damit die Notwendigkeit einer Antikoagulation bislang unklar sind.

Im *New England Journal of Medicine* wurden kürzlich zwei weitere randomisiert-kontrollierte (aber natürlich nicht doppelblinde) Studien publiziert – eine mit konventionellem externem, die andere mit subkutan implantiertem EKG-Rekorder.

Nach der sich immer weiter ausbreitenden (Un)Art heißt die erste der beiden Studien EMBRACE, eine wirklich geniale Abkürzung für „Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation after a Cerebral Ischemic Event“ – und ein unübersehbarer Hinweis auf die Anbringung des Rekorders an einem Brustgürtel.

- Eingeschlossen wurden 572 Patienten (Mindestalter 55 Jahre; tatsächliches, mittleres Alter 72,5 Jahre) mit kryptogenem, ischämischen Insult oder TIA innerhalb der letzten sechs Monate.
- Alle Teilnehmer durchliefen eine extensive Diagnostik inkl. u.a. EKG, 24-Stunden-EKG, zerebraler und neurovaskulärer Bildgebung sowie Echokardiografie.
- Primärer Endpunkt war die Geräteaufzeichnung oder klinische Diagnose von neu entdecktem VoFli mit einer Mindestdauer von 30 Sekunden innerhalb von 90 Tagen nach Randomisierung.

286 Patienten wurden der Interventionsgruppe zugeordnet und sollten den EKG-Rekorder an 30 Tagen „so häufig wie möglich“ tragen. 285 Patienten wurden der Kontrollgruppe zugeordnet und erhielten ein 24-Stunden-EKG.

Ergebnisse

- Der primäre Endpunkt trat ein bei 45/280 Patienten (16,1 %) in der Interventionsgruppe und 9/277 Patienten (3,2 %) in der Kontrollgruppe.
- Für VoFli von mindestens 2,5 Minuten lauteten die Zahlen 9,9 % versus 2,5 %, für verordnete Antikoagulation

nach 90 Tagen 18,6 % versus 11,1 % (sekundäre Endpunkte).

Der hochsignifikante Unterschied übersetzt sich in eine Zahl, die angibt, wie viele Patienten mit einem solchen Gerät gescreent werden müssten, um bei einem Kranken erfolgreich VoFli nachzuweisen. Diese *Number Needed to Screen* beträgt 8. Für die Berechnung der *Number Needed to Treat*, also der Anzahl von Personen, die antikoaguliert werden müssten, um einen weiteren Schlaganfall zu verhüten, lieferte die Studie allerdings keine Daten.

Die zweite Studie namens *Crystal AF for Cryptogenic Stroke and Underlying AF* – eine Gemeinschaftsarbeit von Autoren aus Italien, Deutschland, Kanada, den USA, Belgien und den Niederlanden – arbeitete mit einem subkutan implantierbaren EKG-Rekorder (inzwischen in etlichen deutschen Krankenhausabteilungen verfügbar). Sponsor war Medtronic, der Hersteller des Rekorders.

Im Unterschied zur ersten Arbeit wurden hier 441 Patienten randomisiert (Mindestalter 40 Jahre; tatsächliches, mittleres Alter 61,5 Jahre). Primärer Endpunkt war VoFli von mindestens 30 Sekunden Dauer innerhalb von sechs Monaten. Die Patienten mit implantiertem Rekorder wurden kontinuierlich zwölf Monate lang überwacht, bei den Patienten der Kontrollgruppe wurden in den Monaten 1, 6 und 12 jeweils „Monitormaßnahmen nach Entscheidung des lokal verantwortlichen Arztes“ durchgeführt (unklar, ob mit Standard- oder Langzeit-EKGs).

Nach sechs Monaten lauteten die Zahlen für neu entdecktes VoFli in Interventions- bzw. Kontrollgruppe 8,9 % versus 1,4 %, nach zwölf Monaten 12,4 % versus 2,0 %. Die im Vergleich zur ersten Studie geringeren Entdeckungsraten dürften nicht zuletzt auf das deutlich niedrigere Alter der eingeschlossenen Patienten zurückzuführen sein.

Quintessenz

Beide Studien zeigen, dass die bislang übliche Durchführung eines sog. Langzeit-EKGs von in der Regel 24 Stunden für eine angemessene (oft therapeutische Konsequenzen erfordernde) Diagnostik von Vorhofflimmern unzureichend ist.

Zur Änderung bestehender Leitlinien wären allerdings langfristige Endpunktdaten nötig, die durch die Studien nicht geliefert wurden:

- Wie viele Schlaganfall-Rezidive werden durch das längere Monitoring mit anschließender Antikoagulation verhindert?
- Wie viele Patienten würden bei dem externen bzw. implantierten Rekorder die notwendige, langfristige Adhärenz zeigen?
- Wie sehen Kosten/Nutzen-Analysen aus?

Wahrscheinlich werden solche wissenschaftlichen Belege noch einige Zeit ausstehen. In Anbetracht der Häufigkeit und Schwere von Schlaganfällen, die durch VoFli ausgelöst werden, erscheinen Antworten auf diese Fragen aber dringend nötig.

Zum Schluss noch eine „**Gefahrenwarnung**“: Obwohl die Bedeutung von kurzfristigem Vorhofflimmern noch nicht genügend erforscht ist, könnte dieser Surrogatparameter von interessierter Seite zur massenhaften Therapieindikation für die neuen Antikoagulanzen (NOACs) genutzt werden.

Und noch ein Hinweis: Eine Arbeit aus Erlangen, in der 256 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall (bzw. deren Angehörigen) dazu angeleitet wurden, mithilfe der peripheren Pulsmessung Vorhofflimmern selbst zu diagnostizieren, ergab ausgezeichnete Testgütezahlen: Die Methode hatte eine diagnostische Sensitivität von 96,5 % (Ärzte oder Pflegepersonal) bzw. 76,5 % (Angehörige) und eine Spezifität von 94,0 % bzw. 92,9 % für die Entdeckung von VoFli. Mehr noch: Fast 90 % der Patienten konnten die Messung selbst durchführen (Sensitivität bzw. Spezifität 54,1 % bzw. 96,2 %).

Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370: 2467–77

Sanna T, Diener H-C, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370: 2478–86

Kallmünzer B, Bobinger T, Kahl N, et al. Peripheral pulse measurement after ischemic stroke – a feasibility study. *Neurology* 2014; 83: 1–6