

Medikamentöse antiarrhythmische Therapie von Vorhofflimmern – Gesichertes und Neues



Prim. Univ.-Doz. Dr. Andrea Podczek-Schweighofer

Epidemiologie und Prognose

Vorhofflimmern ist die in der Praxis und im Krankenhaus am häufigsten diagnostizierte Herzrhythmusstörung. In der erwachsenen Bevölkerung wird die Prävalenz von Vorhofflimmern auf 1–6% geschätzt. Da die Rhythmusstörung vorwiegend bei älteren und alten Menschen auftritt, variieren diese Schätzungen in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten – bei den über 70-Jährigen steigt die Prävalenz auf 5–8% an. Anders formuliert wird einer von 25 Erwachsenen > 60 Jahre und einer von zehn Erwachsenen > 80 Jahre in seinem Leben Vorhofflimmern erleiden.

Zahlreiche epidemiologische Studien belegen, dass Vorhofflimmern zumeist bei Menschen mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. zumindest mit kar-

diovaskulären Risikofaktoren auftritt. Vorhofflimmern ist eindeutig mit zunehmendem Lebensalter, Diabetes mellitus, linksventrikulären Hypertrophiezeichen im EKG, arterieller Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und Herzklappenerkrankung überdurchschnittlich häufig assoziiert. Bei etwa 1/4 bis 1/3 aller Patienten mit Vorhofflimmern lässt sich aber keine kardiale Grunderkrankung definieren, ihre Rhythmusstörung wird als „lone atrial fibrillation“ bezeichnet.

Vorhofflimmern hat klare prognostische Implikationen mit einem 1,5–1,9-fach erhöhten Mortalitätsrisiko (Abb. 1), einem 2,5-fachen Mortalitätsrisiko bei Herzinsuffizienz, einem 5–7-fach erhöhten Risiko für Schlaganfall und einem 10-fach erhöhten Risiko für Schlaganfall bei hypertropher Kardiomyopathie.

Entsprechend ist in den Guidelines das Vorgehen im Hinblick auf Reduktion des Schlaganfallrisikos durch den CHADS-2-Score klar definiert und charakterisiert Patienten mit Niedrig- und Hoch-Risiko für ein embolisches Ereignis, für die dann eine klare Indikation zur oralen Antikoagulation besteht.

Therapeutische Strategien: „Rhythmuskontrolle“ oder „Frequenzkontrolle“?

Bezüglich medikamentöser antiarrhythmischer Therapie im Hinblick auf Erzielen und Erhalten von Sinusrhythmus existiert eine Fülle von Daten, wo in zum Teil großen Studien Antiarrhythmika der verschiedenen Klassen auf ihre Akut- und Langzeitwirkung untersucht und getestet wurden und als zusätzlicher Aspekt Überleben, mögliches proarrhythmisches Potential neben anderen Nebenwirkungen, aber auch Lebensqualität untersucht wurden.

Prinzipiell war lange nicht geklärt, ob tatsächlich das Ziel, Sinusrhythmus zu erreichen und diesen zu erhalten (Rhythmuskontrolle) oder lediglich die Herzfrequenz bei belassenem Vorhofflimmern in Bereichen um 70–80/min. zu halten (Frequenzkontrolle), der für eine große Patientengruppe bessere Weg ist. Unter mehreren durchgeführten Studien haben als große Studien AFFIRM (Abb. 2) und RACE in der Zusammenfassung gezeigt, dass ein nahezu signifikanter Trend zu einer geringeren Anzahl von Endpunkten (Mortalität, Nebenwirkungen der antiarrhythmischen Medikation) für das Vorgehen der Frequenzkontrolle vorlag. Embolische

Abbildung 1

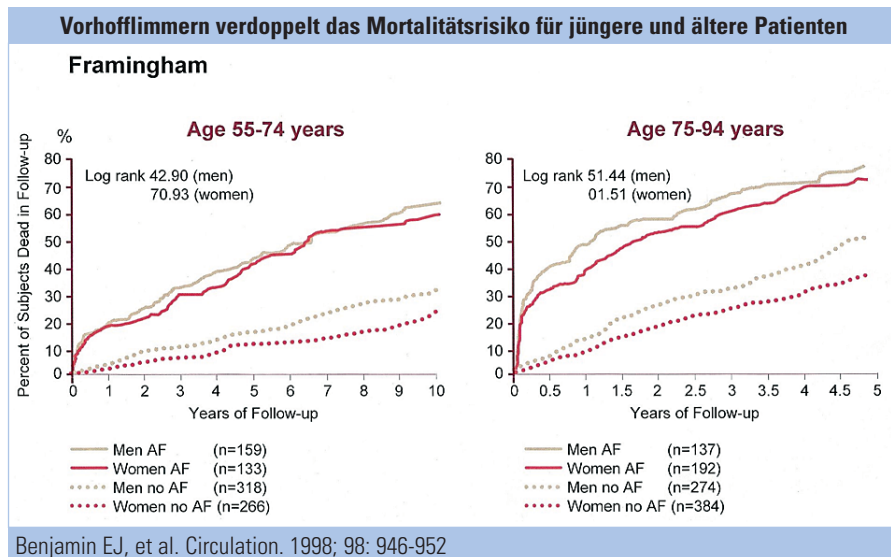
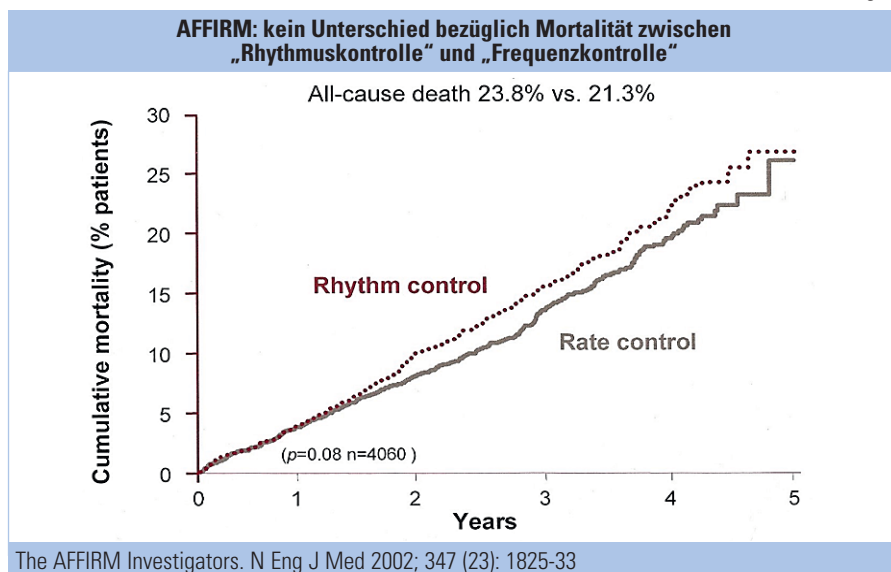


Abbildung 2



Ereignisse traten in beiden Therapiestrategien in etwa gleich häufig auf, in beiden Gruppen entweder bei frühzeitigem Absetzen der Antikoagulation oder bei subtherapeutischen INR-Werten.

Aufgrund dieser Daten ist heute bei vielen Patienten auch die Frequenzkontrolle die primäre Therapiestrategie. Ziel dieses Vorgehens ist es zum einen, Tachykardie-assoziierte Symptome wie Herzrasen oder Atemnot sowie einen hämodynamische Instabilität durch sehr hohe Herzfrequenzen zu vermeiden, zum anderen bei unkontrollierter hoher Herzfrequenz über längere Zeit die Entwicklung einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie zu vermeiden. Die am meisten eingesetzten Substanzen sind Betarezeptorenblocker und auch Kalziumkanal-blockierende Medikamente. Bei ungenügendem Ansprechen, besonders bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz, empfiehlt sich aber auch zur Frequenzkontrolle der frühzeitige Einsatz von Amiodaron.

Patienten, bei denen ein Erzielen und Erhalten von Sinusrhythmus angestrebt werden sollte, sind vor allem symptomatische Patienten im Vorhofflimmern, die über Herzrasen, Atemnot, deutliche Einschränkung ihrer Belastbarkeit, Angina pectoris ähnliche Beschwerden oder auch Zeichen von Herzinsuffizienz berichten. Aber auch die Nichterreichbarkeit einer adäquaten Herzfrequenz sowie der Wunsch des Patienten nach dem Versuch, Sinusrhythmus zu erzielen, legitimiert das oft schwierige Vorgehen, unter wirksamer oraler Antikoagu-

lation Antiarrhythmika zu probieren bzw. eine elektrische transthorakale Kardioversion durchzuführen.

Die großen europäischen und amerikanischen kardiologischen Gesellschaften

haben ein praktikables Vorgehen in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Herzerkrankung bzw. struktureller Veränderungen am Herzen und der Empfehlung für bestimmte antiarrhythmisch wirksame Substanzen (bzw. dem Einsatz nicht-medikamentöser Verfahren/Katheterablation) entworfen (Abb. 3). So kommen zusammengefasst (Abb. 4) Klasse-I-Antiarrhythmika wie Flecainid oder Propafenon eigentlich nur bei Patienten ohne oder nur mit minimalen strukturellen Veränderungen am Herzen zum Einsatz, ebenso das Klasse-III-Antiarrhythmikum Sotalol; für alle anderen Patienten mit Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit, aber auch linksventrikulärer Hypertrophie bei Hypertonie ist derzeit Amiodaron das einzige Medikament, das ohne relevante Gefahren für Proarrhythmie oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz empfohlen ist. Auch ist es im Langzeitverlauf, wie eine große Studie zeigen konnte, den beiden anderen Antiarrhythmika Propafenon und Sotalol (CTAF – Canadian Trial of Atrial Fibril-

Abbildung 3

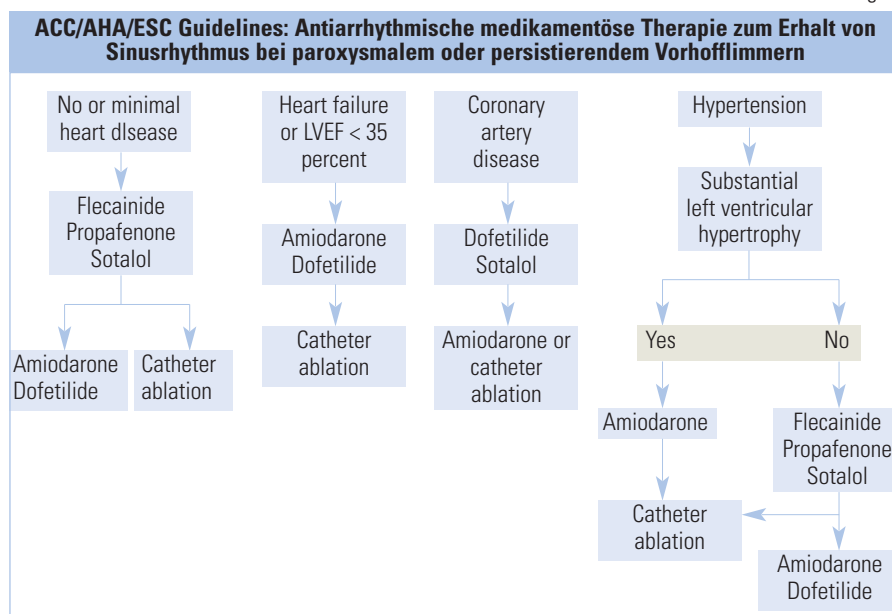


Abbildung 4

Antiarrhythmika werden nach ihren wichtigsten electrophysiologischen Eigenschaften in 4 Klassen eingeteilt

| Vaughan-Williams Klasse | blockierter Kanal | Aktions-potential phase | Beispiele | eingesetzt bei |
|-------------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------|
| I | Na ⁺ | 0 | Flecainid, Propafenon | Rhythmuskontrolle |
| II | β-Rezeptoren | 4 | β-Blocker | Frequenzkontrolle |
| III | K ⁺ | 3 | Sotalol, Amiodarone | Rhythmuskontrolle |
| IV | Ca ²⁺ | 2 | Diltiazem, Verapamil | Frequenzkontrolle |

Vaughan Williams EM, J Clin Pharmacol. 1984 Apr; 24(4): 129-47

lation) in der Erhaltung des Sinusrhythmus deutlich überlegen.

Natürlich muss jeder Patient auf die möglichen Nebenwirkungen – kardiale und nichtkardiale – aller empfohlenen Substanzen hingewiesen werden bzw. Dysfunktionen vor Antiarrhythmikagabe ausgeschlossen werden. Trotz der hohen antiarrhythmischen Effizienz und des vor allem geringen proarrhythmischen Potentials von Amiodaron sind es vor allem die extrakardialen Nebenwirkungen wie erhöhte Photosensibilität, Schilddrüsen-dysfunktion, Polyneuropathie sowie Bradykardie, die vor dem Einsatz des Medikaments in Betracht gezogen werden müssen. Dennoch ist Amiodaron der-

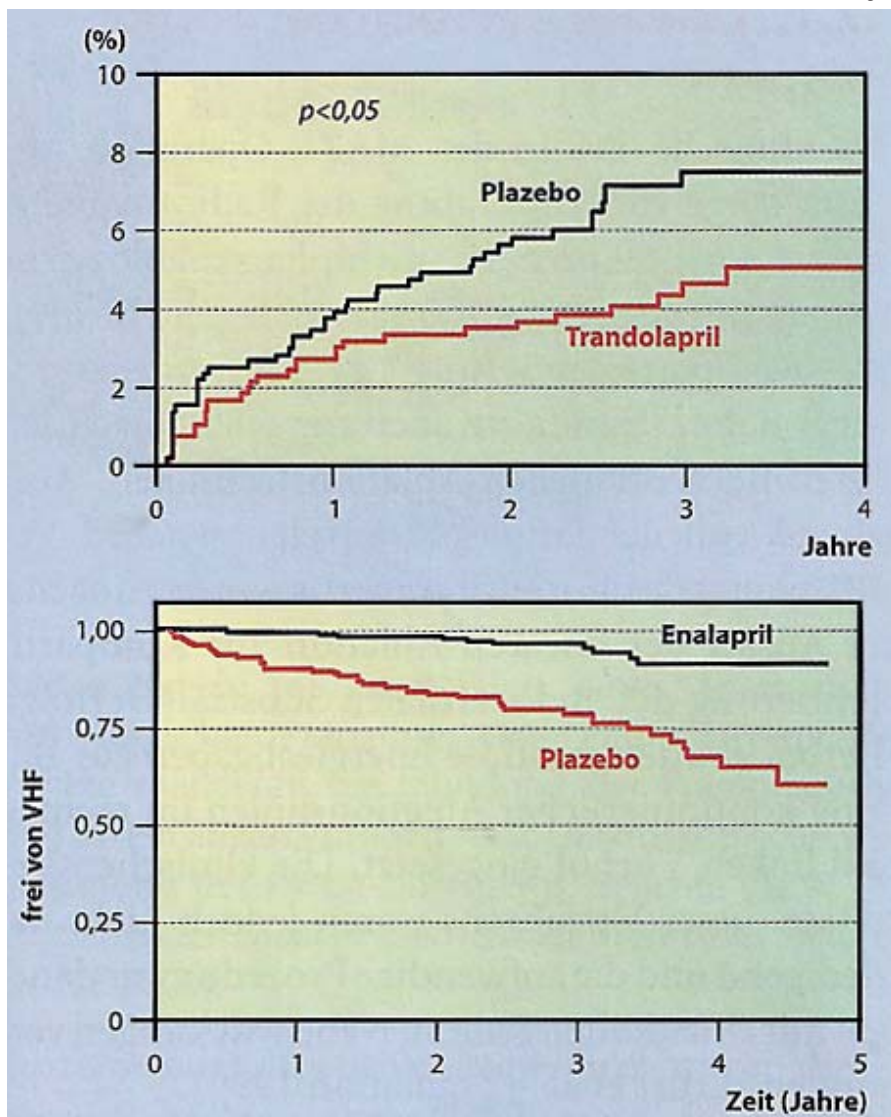
zeit das „Maß der Dinge“ bezüglich antiarrhythmischer Medikation.

Neue Perspektiven ergeben sich möglicherweise durch den Einsatz von Dronedaron, das als nichtjodiertes Benzofuranderivat sehr ähnliche elektrophysiologische Eigenschaften wie Amiodaron aufweist, ohne zu den durch den Jodanteil bedingten Nebenwirkungen zu führen. Über die guten antiarrhythmischen Eigenschaften und die sichere Anwendungsmöglichkeiten – die Rolle der Substanz bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist derzeit noch nicht gesichert – hat eine Studie mit Dronedaron über das antiarrhythmische Potential hinaus erstmals bei kardio-vaskulär erkrankten Patienten mit Vor-

hofflimmern einen positiven Effekt auf Gesamt mortalität und Rehospitalisierung gezeigt.

Neben den antiarrhythmisch wirksamen Medikamenten soll auf den zusätzlichen Einsatz von Substanzen, die in das Renin-Angiotensin-System eingreifen, hingewiesen werden („Upstream-Therapie“). In mehreren Untersuchungen konnte sowohl für ACE-Hemmer als auch Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) vor allem für das Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz sowie Hypertonie in der Primärprophylaxe ein positiver Effekt gezeigt werden (Abb. 5), in der Sekundärprävention nach erfolgter Kardioversion ist nach Vorliegen der neuesten GISSI-AF-Studie die Empfehlung für diese Medikamente nicht mehr so eindeutig. Eine ähnliche positive Rolle wird für den Einsatz von Statinen bei Vorhofflimmerpatienten diskutiert: bei nahezu allen diesen Patienten liegen erhöhte CRP-Spiegel als Hinweis für Inflammation vor und die Gabe von Statinen kann das Wiederauftreten von Vorhofflimmern günstig beeinflussen. Dennoch erlaubt die Datenlage bezüglich Statinen derzeit noch keine generelle Empfehlung zur Einnahme im Hinblick auf Vorhofflimmer-Prävention.

Abbildung 5



Oben: Kumulative Inzidenz von Vorhofflimmern unter Therapie mit Trandolapril bzw. Placebo (modifiziert nach Pedersen et al., Circulation 1999).

Unten: Anteil von Patienten ohne Vorhofflimmern bei herzinsuffizienten Patienten unter Enalapril bzw. Placebobehandlung (modifiziert nach Vermees et al., Circulation 2003).

Prim. Univ.-Doz.
Dr. Andrea Podczeck-Schweighofer
Kaiser-Franz-Josef-Spital
5. Medizinische Abteilung/Kardiologie
Kundratstraße 3, A-1100 Wien
Tel.: +43/1/601 91-25 08
andrea.podczeck-schweighofer@wienkav.at