

Stellenwert der neuen Substanz Vernakalant intravenös

Die Kardioversion des Vorhofflimmerns

Die Kardioversion eines Vorhofflimmerns ist ein häufiges kardiologisches Problem. Eine erfolgreiche Kardioversion garantiert keinen stabilen Sinusrhythmus.

La cardioversion de la fibrillation auriculaire est un problème cardiologique fréquent. Une cardioversion réussie ne garantit pas un rythme sinusal stable.

Das Vorhofflimmern (VHFLi) wird in den nächsten 40 Jahren um einen Faktor $\geq 2,5x$ zunehmen. Bei einem VHFLi steigen Morbidität, Mortalität und Hospitalisationsrate stark an. Die Notwendigkeit einer Kardioversion eines symptomatischen Vorhofflimmerns ist ein häufiges kardiologisches Problem. Eine primär erfolgreiche Kardioversion garantiert allerdings keinen stabilen Sinusrhythmus im Verlauf. Im Langzeitverlauf braucht nicht jedes VHFLi eine Rhythmuskontrolle. In vielen Fällen ist eine Frequenzreduktion sinnvoll und ausreichend.

Indikation zur Konversion eines Vorhofflimmerns

Je länger ein VHFLi andauert, desto eher kommt es zu einem Umbau des linken Vorhofes mit elektrophysiologischen, kontraktilen, endothelialen/inflammatorischen und strukturellen Veränderungen. Dies macht eine Konversion in einen dauerhaften Sinusrhythmus schwieriger. Daher und zur Vermeidung von Langzeitfolgen und zur Verbesserung der Symptome ist ein rascher Unterbruch des VHFLi wünschenswert. Grundsätzlich soll jedes neu aufgetretene, symptomatische VHFLi schnell (innerhalb von 48 Stunden) in den Sinusrhythmus konvertiert werden. Die spontane Konversionsrate bei einem neu aufgetretenen VHFLi ist relativ hoch. Sie beträgt ca. 30% in den ersten 24 Stunden bzw. mehr als 50% innerhalb von 48 Stunden.

Die eher seltenen reversiblen Ursachen sollten vor einer Konversion ausgeschlossen werden. Oft ist ein rascher pragmatischer Konversionsversuch sinnvoll.

Wenn das VHFLi nicht neu aufgetreten oder nicht symptomatisch ist, gelten die folgenden Regeln, entsprechend den ESC Guidelines: (www.escardio.org/guidelines):

- ▶ Patienten mit symptomatischem VHFLi trotz adäquater Frequenzkontrolle (Klasse I)
- ▶ Bei Patienten mit VHFLi und VHFLi abhängiger Herzinsuffizienz zur Verbesserung der Symptome (IIa)
- ▶ Als initialer Schritt bei jungen symptomatischen Patienten, bei welchen eine Katheterablation nicht ausgeschlossen ist (IIa)



Dr. med. Urs N. Dürst
Zollikon

- ▶ Bei VHFLi nach einem Trigger oder Substrat, welches korrigiert wurde (z.B. Ischämie, Hyperthyreose) (IIa)

Antikoagulation zur Konversion des Vorhofflimmerns

Zu beachten ist bei einer Konversion immer die Gefahr von Thromboembolien und die Notwendigkeit der Antikoagulation (OAK). Bei einer Konversion über 48 Stunden nach Auftreten des VHFLi ist das Thromboembolierisiko ohne OAK um das 6–7 fache erhöht, auf 5,3% vs. 0,8% mit OAK. Bei VHFLi ≥ 48 Stunden muss daher zuerst ein Thrombus im linken Vorhofsohr ausgeschlossen (TEE) oder zuerst eine mindestens 3-wöchige gute OAK durchgeführt werden bevor eine Konversion in Erwägung gezogen wird. Wenn die 48 Stunden-Grenze nicht klar zu eruieren ist, bedarf es vor der Konversion einer TEE-Untersuchung und einer iv - Heparinisierung. Nach einer Konversion in einen Sinusrhythmus ist für weitere 4 Wochen eine gute OAK mit einem INR von 2,0–3,0 angezeigt. Eine Langzeit-Antikoagulation richtet sich nach den Risikofaktoren gemäss dem CHA2DS2-VASc Score (1).

Elektrokonversion

Mehrere Optionen stehen zur Kardioversion in den Sinusrhythmus zur Verfügung, wobei die Elektrokonversion am häufigsten eingesetzt wird. Der Nachteil der Elektrokonversion gegenüber einer medikamentösen Strategie ist die Notwendigkeit einer Kurznarkose und potentielle Nebenwirkungen (Hypotonie, Bradykardie, Kammertachykardie, ventrikulären Arrhythmie und Hautverbrennung). Der grosse Vorteil ist die hohe Effektivität von gegen 90% und auch der Einsatz bei hämodynamischer Instabilität. Bei instabilen Patienten (ACS, Hypotonie, Lungenstauung, kardiogener Schock, schwere akute Dyspnoe) ist die Elektrokonversion die einzige Möglichkeit. Eine weitere Klasse I Indikation für die Elektrokonversion ist ein sehr tachykardes VHFLi bei WPW und hämodynamischer Instabilität. Sie ist auch die beste Therapieoption nach Versagen eines medikamentösen Behandlungsversuches. Bei einem länger andauerndem VHFLi mit evt. antiarrhythmischer Vorbehandlung und OAK ist bei persistierender

Symptomatik meist eine Elektrokonversion ebenfalls indiziert. Die biphasische Elektrokonversion und eine anteroposteriore Elektrodenlage ist heute die gängige Technik.

Medikamentöse Konversion

Eine **medikamentöse Konversion** bei hämodynamisch stabilen Patienten ist mit den Medikamenten Amiodaron, Flecainid, Propafenon und Ibutilid i.v. möglich. Der Nachteil dieser Medikamente ist, dass sie nicht vorhofspezifisch wirken. Auch sind die Antiarrhythmika (AR) der Klasse IC bei einer strukturellen Herzerkrankung kontraindiziert. Gleichzeitig besteht die Gefahr von Hypotonien und bei Auftreten von Vorhofflattern kann es zur gefährlichen 1:1 Überleitung kommen.

Amiodaron beschränkt sich auf Patienten mit hochgradig reduzierter LV-Funktion, LV-Hypertrophie sowie auf Patienten mit akutem Koronarsyndrom und auf Intensivpflegepatienten (z.B. Sepsis). Die Wirkung ist verzögert, innert 24 Stunden, jedoch besteht ein rascher Abfall der Herzfrequenz. Cave: Hyperthyreose oder Vorhofflimmern bei Präexzitation (WPW). Bei WPW mit VHFLi und einer dadurch verursachten unregelmässigen Brei komplex tachykardie dürfen nur die AR der Klasse IC, Ajmalin (Deutschland) oder Ibutilid oder eine Elektrokonversion durchgeführt werden.

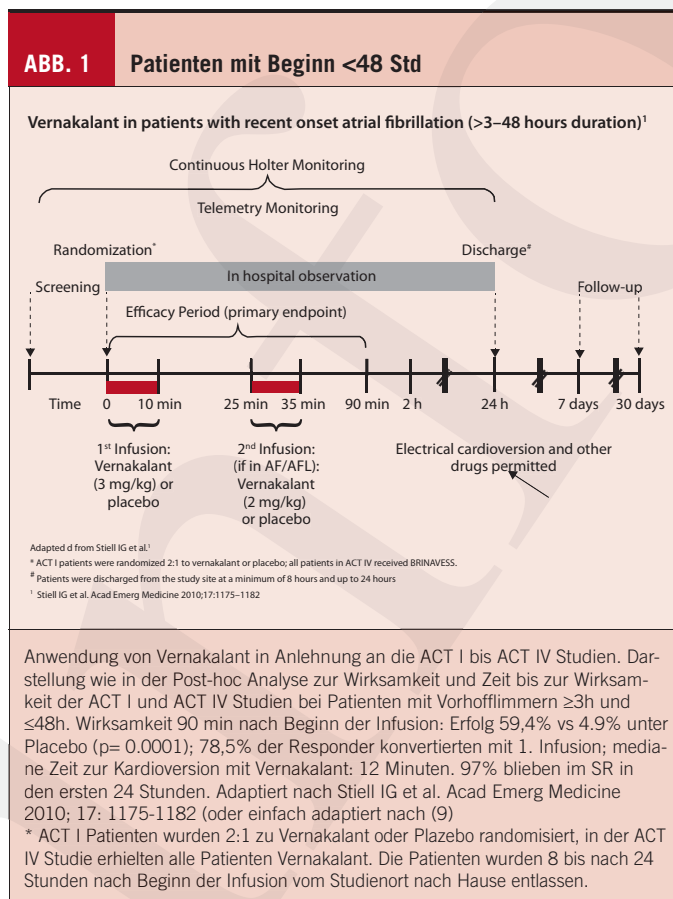
Bei postoperativem VHFLi wurde bisher Sotalol, Amiodaron oder Ibutilid eingesetzt, bei Hochrisikopatienten (Klappen) bereits prophylaktisch. Ibutilid ist vor allem bei Vorhofflattern günstig und bei Kontraindikation gegenüber den Antiarrhythmika der Klasse IC (d.h. Flecainid, Propafenon). Da Ibutilid Torsades de pointes auslösen kann, ist eine mehrstündige EKG-Überwachung notwendig (QT-Zeit).

Der Erfolg einer medikamentösen Konversion liegt bei knapp 70%. In den ersten 24 Stunden ist die Erfolgsrate am grössten.

Vernakalant

Mit Vernakalant (Brinavess®) iv ist seit Sommer 2011 in der Schweiz eine neue Substanz auf dem Markt. Vernakalant ist ein vorhofspezifischer Frequenz und Amplituden-abhängiger Natriumkanalblocker. Das Medikament hat auch blockierende Wirkung auf die während dem atrialen Aktionspotential sehr früh aktivierten Kaliumkanäle (IKACH, IKur). Seine Selektivität für atriale Ionenkanäle fördert keine ventrikulären Arrhythmien. Es verzögert die Überleitungsgeschwindigkeit im Vorhof in Abhängigkeit von der Kammerfrequenz und verlängert signifikant die atriale Refraktärzeit (2, 3, www.documed.ch).

Indikation: Die Indikation des ersten Vertreters eines vorhofspezifischen Antiarrhythmikums ist aufgrund der aktuellen Datenlage vor allem angezeigt bei Patienten mit einem neu aufgetretenen symptomatischen VHFLi ≤7 Tage. Am besten ist die Konversionsrate bei spontan oder postoperativ neu aufgetretenem VHFLi innerhalb der ersten 48 Stunden. So konnte das postoperative VHFLi in den ersten 3 Tagen erfolgreich in 47% mit Vernakalant innert 90 Minuten konvertiert werden (ACT II) (4). Auch bei Patienten welche keine Narkose wünschen, nicht nüchternen Patienten und Patienten mit einer ischämischen Herzkrankheit kann Vernakalant eingesetzt werden. Bei länger bestehendem VHFLi wirkt das Medikament deutlich schlechter. Bei einer in den Studien untersuchten Dauer des VHFLi von 7–45 Tagen, war die Wirksamkeit nicht signifikant besser als Placebo. Ebenso zeigt es keine Wirksamkeit bei vorbestehendem Vorhofflattern (2,3).



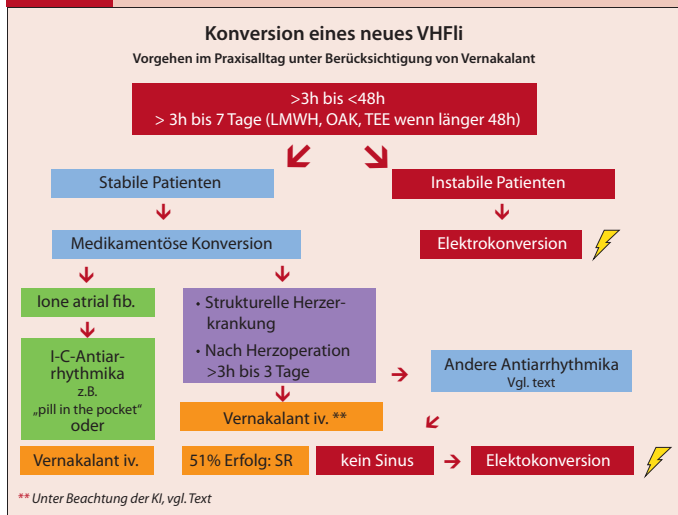
Insgesamt 5 kleine klinische Phase III Studien mit total 814 Patienten haben Vernakalant als positiv und sicher beurteilt (2). Die Erfolgsrate liegt in 3 doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien (ACT I–III) bei 47 resp. 51%. Das Medikament wirkt innert 8–11 Minuten bei sehr guter Verträglichkeit. Nebenwirkungen treten infusionsnah auf und sind meist transientser Natur. Die häufigsten Nebenwirkungen sind: Geschmacksstörung – kurzer metallischer Geschmack (20%) und Niesen (10%); Parästhesien, Nausea und Hypotonie sind weitere Nebenwirkungen die in den ersten 2 Stunden nach Infusion auftreten. Vorübergehend kann es zu einer kleinen QRS und QT-Verlängerung kommen. Es besteht nach 24 Stunden eine niedrige Rezidivrate; so blieben beeindruckende 97% der Patienten im Sinusrhythmus (5,6).

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 3 bis 5,5 Stunden ist der Überwachungsaufwand mit 2 Stunden kontinuierlichem EKG und regelmässiger Blutdruckkontrolle bis 15 min nach Infusion gering. Der Einsatz ist somit auch in einer kardiologischen Praxis mit entsprechender Überwachungsmöglichkeit (EKG-Monitor, Vitalzeichen) über 2 Stunden denkbar. Bei unzureichender Wirkung kann eine Elektrokonversion angeschlossen werden. Im erwähnten Zeitfenster von VHFLi seit ≤48h war der medikamentöse Konversionserfolg in 90 Minuten 59,4% (9). Der zukünftige Einsatz muss sich im Praxisalltag noch beweisen.

Die AVRO-Studie (7) bei 232 Patienten verglich die Konversion unter **Vernakalant vs. Amiodaron** iv über einen Zeitraum von 2 Stunden. Bei einem VHFLi zwischen 3–48 Stunden Dauer mit einer 10 minütigen Vernakalant-Kurzinfusion von 3mg/kg, und einer 2. Infusion von 2mg/kg falls notwendig nach 15 Minuten, konnte in 51,7% ein Sinusrhythmus innert 90 Minuten erreicht werden. In der Amiodaron Gruppe mit 5 mg/kg über 60 Minuten und gefolgt von 50 mg über

ABB. 2

Praktisches Vorgehen bei der Konversion eines neu aufgetretenen Vorhofflimmerns



60 Minuten gelang dies innert 90 Minuten nur bei 5,2% der Patienten, innert 4 Stunden in 22,6%. Die Konversion trat unter Vernakalant im Mittel sehr schnell nach 11 Minuten ein. 2 Stunden nach Konversion wurden 37% der Patienten, ca. 75% der Responder unter Vernakalant, als zur Entlassung aus dem Spital qualifiziert. Diese Studie deutet darauf hin, dass Amiodaron iv zur akuten Konversion eines VHFli zu häufig eingesetzt wird. Cordarone® ist als Akutmedikament gut zur Frequenzreduktion. Zur akuten Konversion in einen Sinusrhythmus wird Amiodaron kontrovers beurteilt. Zur Langzeit -Frequenz- und Rhythmuskontrolle ist Amiodaron aber gut geeignet.

Kontraindikationen für Vernakalant sind: hämodynamisch instabile Patienten, einschliesslich solcher mit schwerer Aortenklappenstenose, akutem Koronarsyndrom/Myokardinfarkt in den letzten 30 Tagen. Intravenöse Gabe von Klasse I und III Antiarrhythmika innerhalb 4–24 Stunden vor und nach Vernakalant-Infusion, sowie QT-Zeit >440msec unkorrigiert, Bradykardie <50/min., BD systolisch <100 mmHg, schwere Herzinsuffizienz NYHA III und IV, Sinusknotenerkrankung, AV-Block II und III Grades ohne Herzschrittmacher.

Vorsichtsmassnahmen bei der Anwendung von Vernakalant: Bei einer strukturellen Herzerkrankung wie einer hypertensiven Kardiomyopathie, einer stabilen koronaren Herzkrankheit oder einer leichten Herzinsuffizienz NYHA I und II ist der Einsatz von Vernakalant möglich. Keine Dosisanpassung ist erforderlich bei älteren Patienten und bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. Vernakalant ist ein moderater kompetitiver CYP2D6-Hemmer, bei dem relevante Arzneimittelinteraktionen nicht zu erwarten sind (www.documed.ch). Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein und eine Hypokaliämie sollte vor der Gabe von Vernakalant korrigiert werden.

Zur weiteren Rhythmusstabilisierung muss nach Vernakalant die zusätzliche Gabe eines Betablockers oder einer anderen Erhaltungstherapie auf den individuellen Patienten abgestimmt, diskutiert werden (7, 8). Die Fortführung oder Einleitung einer oralen Erhaltungstherapie mit Antiarrhythmika kann 2 Stunden nach der Infusion von Vernakalant in Betracht gezogen werden. Der Preis einer Ampulle beträgt Sfr 545.- zusätzlich Überwachung inklusive EKG für 2 Stunden ca. Sfr 270.- ; der Gesamtpreis einer ambulanten Elektrokonversion an einer Klinik beträgt Sfr 880.- bis 1040. Ein Vorteil ist sicher die nicht notwendige Anästhesie oder Sedierung, so wie die Entlastung personeller Ressourcen.

Pill-in-the-Pocket

Bei einer fehlenden strukturellen Herzerkrankung und einem symptomatischen paroxysmalen Vorhofflimmern (max. 2–3x/Monat) können auch Antiarrhythmika der Klasse IC (200–300 mg Flecainid oder 600 mg Propafenon per os) erfolgreich und preiswert eingesetzt werden. Dabei wird das immer mitgetragene Medikament beim Auftreten von Vorhofflimmern selbstständig eingenommen (= „pill in the pocket“ Prinzip). Wegen einer potentiell möglichen 1:1 Überleitung bei Übergehen in Vorhofflattern ist aber die Kombination mit einem Betablocker zu empfehlen. Der Erfolg wieder einen Sinusrhythmus zu erlangen ist >80% (10). Die erste Gabe der „pill in the pocket“ sollte in einer kardiologischen Praxis oder in einer Klinik erfolgen. Die erwähnten Medikamente können auch als Kurzinfusion gegeben werden.

Ein lesenswerter, guter und praktischer Übersichtsartikel zum gesamten Thema der Kardioversion von Vorhofflimmern und -flattern, noch ohne Berücksichtigung der neuen Substanz, wurde von J. Reisinger 2005 verfasst (11).

Dr. med. Urs N. Dürst

Kardiologie und Innere Medizin FMH
Zollikerstr. 79, 8702 Zollikon
urs.n.duerst@hin.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Kardioversion eines Vorhofflimmerns ist elektrisch oder in gewissen Fällen je nach Klinik und Hämodynamik auch medikamentös möglich.
- ◆ Ein neues vielversprechendes Medikament ist Vernakalant (Brivanness®, ein vorhofspezifischer Natriumkanalblocker, welcher seit Sommer 2011 in der Schweiz zur i.v. Konversion zur Verfügung steht.
- ◆ Bei einem neu aufgetretenen Vorhofflimmern (<7 Tage) ist die Erfolgsrate in den ersten Tagen bei 50%. Brivanness® kann auch bei strukturell veränderten Herzen unter Beachtung der Kontraindikationen und auch nach einer Herzoperation in den ersten 3 Tagen erfolgreich eingesetzt werden.
- ◆ Ein Vorteil ist sicher die Vermeidung einer Anästhesie und eine kurze Überwachung von 2 Stunden.
- ◆ Der Einsatz muss sich nun im Praxisalltag bewähren

Mots clés

- ◆ La cardioversion de la fibrillation auriculaire est possible électriquement ou dans certains cas, en fonction de la clinique et de l'hémodynamique avec des médicaments.
- ◆ Un nouveau médicament prometteur est le vernakalant (brivanness®, un bloqueur auriculaire spécifique du canal sodique, qui depuis l'été 2011 est disponible en Suisse pour la conversion par voie intravéneuse.
- ◆ Lors d'une apparition récente d'une fibrillation auriculaire (<7 jours) le taux de réussite dans les premiers jours est de 50%. Brivanness® peut aussi être utilisé avec succès chez des cœurs structurellement modifiés tout en respectant les contre-indications et aussi après une chirurgie cardiaque dans les 3 premiers jours.
- ◆ Un avantage est certainement d'éviter une anesthésie et la surveillance courte de 2 heures
- ◆ L'utilisation doit faire ses preuves dans la pratique quotidienne

Literatur:

1. Chest 2008;133; 546 S- 592 S
2. Cardiology in Review; Jan./Feb. 2011; Vol. 19, Nr.1: 41-44
3. Drug 2011;71(2):237-252
4. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;2:652-659
5. Circulation 2008;117(12):1518-1525
6. Am J Cardiol. 2010;106 (9):1277-1283
7. J Am Coll Cardiol. 2011;57(3):313-321
8. Cardiology nature Reviews 2011; Vol. 8: 188-190
9. Academic Emergency Medicine 2010;17:1175-1182
10. N Engl J Med. 2004; 351: 2384-2391
11. Journal für Kardiologie 2005; 12 (Suppl A, Forum Rhythmologie) 3-11