

Die häufigste Herzrhythmusstörung

# Aktuelle Therapiestrategien bei Vorhofflimmern

**Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter. Die Prävalenz steigt im Alter deutlich an, dennoch kann das VHF auch bereits bei Patienten unter 30 Jahren vorkommen.**

Klinisch zeigt sich das VHF vor allem in Palpitationen, Leistungsminderung oder (Belastungs-)Dyspnoe, kann aber vor allem bei normofrequenter Überleitung auf die Hauptkammern auch völlig asymptomatisch sein. Im Verlauf kann das VHF zu Herzinsuffizienz führen und trägt ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse mit sich, insbesondere für den Apoplex.

Pathophysiologisch unterscheidet man einerseits sogenannte Triggerfaktoren, welche für die Initiierung und andererseits das Substrat, welches für die Perpetuierung des Vorhofflimmerns verantwortlich ist (Abb. 1 und 2). Triggerfaktoren sind die repetitiven elektrischen Entladungen aus den Muskelfasern im Bereich der Pulmonalvenen (weisse Sternchen in Abb. 2). Diese spielen vor allem bei paroxysmalem Vorhofflimmern eine grosse Rolle. Mit Zunahme der Chronifizierung kommt es dann zu fibrotischen Umbauprozessen in den Vorhöfen. Diese Fibrose stellt das Substrat für die kreisenden Erregungen zur Aufrechterhaltung des VHF dar (graue Halbkreise in Abb. 2).

Die Therapiestrategien richten sich individuell nach Art (paroxysmal, persistierend, mehrjährig persistierend) und Dauer des Vorhofflimmerns (Jahre seit Erstdiagnose), den klinischen Beschwerden, dem Alter des Patienten und vorhandenen Begleiterkrankungen.

## Thromboembolische Ereignisse verhindern

Zur Vermeidung thromboembolischer Ereignisse spielt die orale Antikoagulation die entscheidende Rolle. Ihre Indikation richtet sich nach einem Risikoscore für das Auftreten solcher Ereignisse (CHADS<sub>2</sub>-Score; Tab. 1), welcher bestimmte Begleiterkrankungen und auch das Alter des Patienten berücksichtigt. Der neue CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score (Tab. 2), als Weiterentwicklung des CHADS<sub>2</sub>-Scores, integriert unter anderem zusätzlich das Geschlecht und Gefässerkrankungen, erhöht allerdings damit die Indikation für eine Antikoagulationstherapie unter den Patienten deutlich. In den neuen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (1) wird die Anwendung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores bereits empfohlen. Sein klinischer Nutzen muss sich nun über die Jahre zeigen.

Vitamin-K-Antagonisten (Marcoumar®, Sintrom®, Coumadin®), welche die Synthese der inaktiven Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X hemmen, sind seit langem etabliert und bei guter Einstellung sehr effektiv. Häufig gestaltet sich eine optimale Einstellung aber schwierig und birgt dann das Risiko von thromboembolischen Ereignissen oder einer erhöhten Blutungsgefahr. Die dauer-



Dr. med. Kristin Müller  
Zürich



Prof. Dr. med. Hans Kottkamp  
Zürich

haften Quick-Kontrollen zum Monitoring der Antikoagulation sind unabdingbar und für viele Patienten belastend.

Neue Medikamente, welche versuchen diesen Einschränkungen zu begegnen, wirken vor allem als direkte Thrombinhemmer (Dabigatran, Pradaxa®) oder als Faktor-Xa-Hemmer (Rivaroxaban, Xarelto®). Ihr Vorteil liegt in einer besseren Steuerbarkeit, einem deutlich schnelleren Wirkungseintritt und dem Wegfall der regelmässigen Blutkontrollen.

Die Wirksamkeit von Dabigatran (Halbwertszeit 14–17 Std.) wurde in der RE-LY-Studie (2) in zwei verschiedenen Dosierungen untersucht (2x 110mg und 2x 150mg). Es zeigte sich in der höheren Dosierung eine eindruckliche Reduktion von thromboembolischen Ereignissen im Vergleich zu Warfarin, in der niedrigeren Dosierung war es dem Warfarin nicht unterlegen. Beide Dosierungen erhöhten die Rate an Blutungskomplikationen

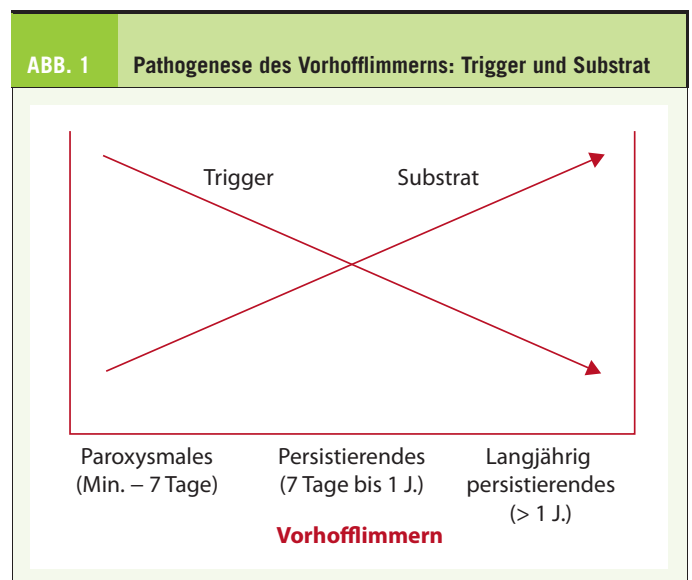
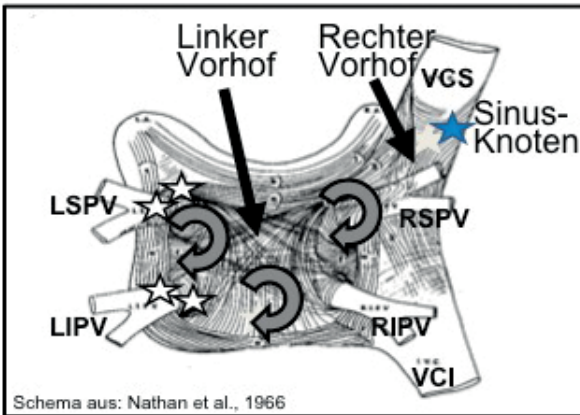


ABB. 2 Vorhöfe von hinten



Schematische Darstellung der Vorhöfe von hinten. LSPV und LIPV, links superiore bzw. links inferiore Pulmonalvene. RSPV und RIPV, rechts superiore bzw. rechts inferiore Pulmonalvene. VCS und VCI, Vena cava superior bzw. inferior (obere und untere Hohlvene)

TAB. 1 CHADS<sub>2</sub>-Score

CHADS <sub>2</sub> -Kriterien	Score
Vorausgegangener Apoplex oder TIA	2
Alter >75 Jahre	1
Arterielle Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
Herzinsuffizienz	1
Score	Empfehlung
0	Aspirin cardio 100 mg/Tag
1	Aspirin oder Marcoumar
2 oder mehr	Marcoumar

TAB. 2 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score und Therapieempfehlung

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC-Kriterien	Score
Vorausgegangener Apoplex oder TIA	2
Alter >75 Jahre	1
Arterielle Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
Herzinsuffizienz	1
Gefässerkrankung	1
Alter 65–74 Jahre	1
Geschlecht weiblich	1
Score	Empfehlung
0	Nichts oder Aspirin cardio 100 mg/Tag
1	Marcoumar (oder Aspirin)
2 oder mehr	Marcoumar

nicht. Rivaroxaban (Halbwertszeit 7–10 Std.) wird 1x täglich eingenommen und zeigt sich in einer grossen Studie (ROCKET-AF (3)) ebenfalls dem Warfarin nicht unterlegen. Die Publikation dieser Studie steht allerdings noch aus. Die neuen Wirkstoffe werden vorrangig über die Niere ausgeschieden. Im Falle einer akuten Blutung ist aktuell die Gabe von Gerinnungsfaktoren und Plasmakonzentraten auf Grund des fehlenden Antidots die einzige Möglichkeit zur Aufhebung der Antikoagulation.

Patienten, die unter Vitamin-K-Antagonisten aktuell nur ungenügend einstellbar sind, werden am meisten von einer Umstellung auf die neuen Medikamente Dabigatran und Rivaroxaban profitieren. Mit der Zulassung des Dabigatran wird in den nächsten Monaten gerechnet.

### Frequenzkontrolle

Der Einsatz von Medikamenten mit Wirkung auf den AV-Knoten zur Frequenzkontrolle ist ein klassischer Therapieansatz. Hierfür eingesetzte Medikamente umfassen Beta-Blocker (Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol), Calciumantagonisten (Verapamil, Gallopamil) und Digitalis. Diese sind vor allem bei Patienten mit tachykardem Vorhofflimmern zur Verbesserung der klinischen Symptome „Herzrasen“ und der Vermeidung der Entwicklung einer Herzinsuffizienz (Tachykardiomyopathie) indiziert, vor allem wenn das Therapieziel die Frequenzkontrolle und nicht das Erreichen eines stabilen Sinusrhythmus ist.

### Rhythmuskontrolle

Klasse-1C-Antiarrhythmika (Flecainid, Propafenon), Amiodarone und Dronedarone (Multaq®) dienen aktuell vor allem der Rhythmuskontrolle, mit dem Ziel der Reduktion der Episodenhäufigkeit und –länge des Vorhofflimmerns. Beim Einsatz von Sotalol muss die Möglichkeit einer bedeutsamen QT-Verlängerung mit Auftreten von gefährlichen ventrikulären Tachykardien (Typ Torsade des pointes) bedacht sein.

In grossen Studien wie ATHENA (4) und ADONIS (5) zeigte sich das neue Dronedarone als Mittel zur Stabilisierung eines stabilen Sinusrhythmus nur mässig effektiv. Durch seine zusätzliche Frequenzkontrolle hat es allerdings durchaus positive Effekte auf die Hospitalisationsrate. In den Studien selbst kam es zu keinem signifikanten Anstieg von Fällen mit Leberfunktionsstörungen. In den letzten Monaten wurden dennoch mehrere solcher Fälle, sogar bis hin zum akuten Leberversagen, bekannt. Aktuell wird deshalb jetzt eine regelmässige Kontrolle der Leberwerte bei Patienten unter Therapie mit Dronedarone empfohlen. Zusätzlich ist Dronedarone bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz kontraindiziert und seit neuestem auch bei Patienten mit permanentem (persistierendem) VHF.

### Direkte Katheterablation

Eine weitere, seit einigen Jahren als Routineverfahren etablierte Therapiestrategie bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern stellt die direkte Katheterablation („Pulmonalvenenisolation“) dar. Hierbei werden Katheter (Abb. 3) durch die venösen Leistengefässe zum Herzen geführt. Nach Erstellung eines dreidimensionalen Modells des linken Vorhofes („Mapping“; Abb. 4) können dort diejenigen Muskelfasern durch Abgabe von Energie über die Katheterspitze „ausgeschaltet oder isoliert“ werden, welche für die Initiierung und/oder Aufrechterhaltung des VHF verantwort-



Abb. 3: Katheterspitze eines Ablationskatheters im 3D-Navigationsystem

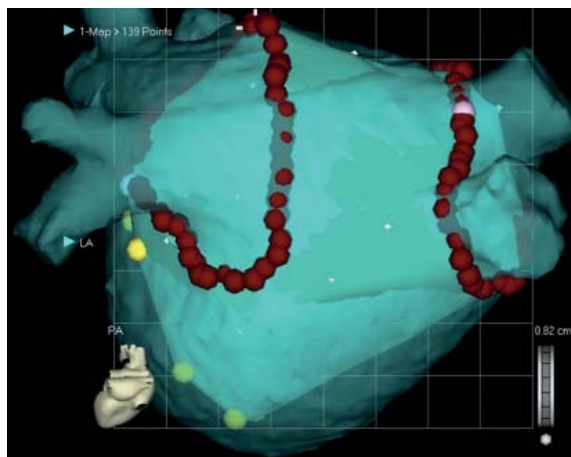


Abb. 4: Integration der 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs in das elektroanatomische Navigationsystem (Darstellung der Pulmonalvenenisolationslinien als rote „Perlenkette“)

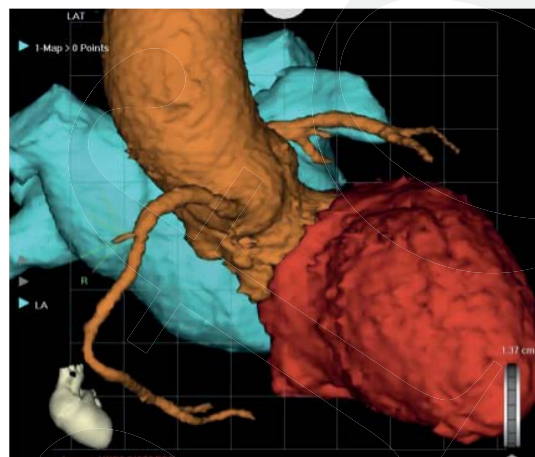


Abb. 5: 3D-Rekonstruktion des Herzens aus dem Computertomogramm

lich sind. Diese Muskelzellen befinden sich überwiegend an der Basis der in den linken Vorhof einmündenden Pulmonalvenen. Durch eine zirkumferenzielle Ablation um die jeweils linken und rechten Pulmonalvenen werden diese elektrisch von den Vorhöfen getrennt (Pulmonalvenenisolation; „rote Perlenkette“ in Abb. 4). Moderne Navigationssysteme unterstützen hierbei die Orientierung im Herzen. Auch kann ein zuvor durchgeführtes Herz-CT in das Herzmodell integriert werden (Abb. 5).

Die Pulmonalvenenisolation kommt vor allem für Patienten mit symptomatischem, paroxysmalem VHF (Episodendauer <7 Tage) als potentiell kurative Therapiemöglichkeit in Betracht. Bei diesen Patienten sind die Erfolgschancen, einen dauerhaften Sinusrhythmus zu erreichen, recht hoch. Bei einem kleinen Teil der Patienten ist im Verlauf eine zweite Katheterablation nötig, um eventuell entstandene Lücken in den Ablationslinien zu schliessen. Bei ca. 75% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern kann aber schon durch eine Intervention ein dauerhafter, stabiler Sinusrhythmus erreicht werden.

Bei Patienten mit persistierendem (Episodendauer >7 Tage) oder mehrjährig persistierendem VHF (VHF seit über 1 Jahr) kommt die Katheterablation nur in individuellen Fällen als Therapiemöglichkeit in Betracht. Hierbei tragen zusätzlich das Alter des Patienten, die Symptomatik und die Begleiterkrankung zur Entscheidung bei. Die Grösse des linken Vorhofes spielt heutzutage keine entscheidende Rolle mehr.

Da es häufig im Verlauf zu einer Progression des paroxysmalen in ein persistierendes Vorhofflimmern kommt, ist für Patienten mit symptomatischem, paroxysmalem Vorhofflimmern die frühzeitige Katheterablation zur Stabilisierung des Sinusrhythmus entscheidend. In späteren Phasen des persistierenden Vorhofflimmerns können die Konzepte der Katheterablation nicht mehr gut greifen.

Bei Vorhöfen, welche durch das persistierende VHF bereits eine starke Fibrose entwickelt haben, käme bei symptomatischen Patienten und vor allem bei tachykardem Vorhofflimmern dann eventuell die Kombination aus Schrittmacherimplantation und AV-Knotenablation in Betracht.

Die Komplikationsraten bei der Katheterablation des VHF sind insgesamt gering und umfassen dabei Komplikationen in der

Leiste (Blutung, Hämatom, Gefässverletzung) mit etwa 1% oder Perikarderguss/Tamponade (1%). Pulmonalvenenstenosen, Ösophagusperforation oder Apoplex werden nur in Ausnahmefällen beschrieben.

**Dr. med. Kristin Müller**

**Prof. Dr. med. Hans Kottkamp**

Klinik Hirslanden

Witellikerstrasse 40, 8032 Zürich

rhythmologie.hirslanden@hirslanden.ch

#### Literatur:

1. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Europace 2010; 12(10):1360-42
2. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.: Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361(12):1139-51
3. Hacke W, Patel MR, Becker RC, et al.: Baseline Characteristics of the ROCKET AF study. Abstract 89267 presented at the ESC 2009, Barcelona, 29.08. – 2.09.2009
4. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al.: Effect of Dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360:668-678
5. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al.: Dronedarone for maintenance of sinus-rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med 2007; 357:987-999

#### Take-Home Message

- ◆ Die orale Antikoagulation zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen ist und bleibt ein wichtiger Pfeiler der VHF-Therapie
- ◆ Darüber hinaus muss bei Patienten mit VHF individuell geprüft werden, ob der Patient in Frage kommt für:
  - eine klassische Frequenzkontrolle
  - den Versuch einer medikamentösen Rhythmuskontrolle
  - oder, insbesondere bei symptomatischem, paroxysmalem VHF, für die potentiell kurative direkte Katheterablation

#### Dronedarone

Swissmedic wurde durch die Zulassungsinhaberin (Sanofi) informiert, dass eine klinische Studie, die Multaq bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern untersuchte, aufgrund vermehrter kardiovaskulärer Ereignisse (insbesondere kardiovaskuläre Todesfälle, zerebrovaskuläre Ereignisse, Hospitalisationen) abgebrochen wurde.