

WISSEN AKTUELL

Häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung

Neue Entwicklungen in der Therapie des Vorhofflimmerns



Vorhofflimmern ist eine paroxysmale oder intermittierende oder dauerhafte Herzrhythmusstörung mit ungeordneter Tätigkeit der Herzvorhöfe, die mit einer signifikanten Morbidität hinsichtlich arrhythmiebedingter Symptome, Herzinsuffizienz und Thromboembolie assoziiert ist.

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und wird bei insgesamt 0,4–2 % der Gesamtbevölkerung beobachtet. Die Prävalenz steigt altersabhängig von weniger als ein Prozent bei unter 60-jährigen auf etwa sechs Prozent bei über 65-jährigen und acht bis zehn Prozent bei über 80-jährigen an, erläuterte Dr. S. Andreas Müller, Kardiologie Triemlispital Zürich. Vorhofflimmern ist bei Männern etwas häufiger als bei gleichaltrigen Frauen. Es ist definiert als Herzrhythmusstörung mit den folgenden Charakteristika:

1. Das EKG zeigt absolut irreguläre RR Intervalle (arrhythmia absoluta)
2. Keine distinkten P Wellen im EKG
3. Variable atriale Zykluslänge (<200ms)

Die Differentialdiagnose umfasst

- ▶ Vorhofflattern
- ▶ Multifokale atriale Tachykardie
- ▶ Reguläre supraventrikuläre Tachykardie
- ▶ Häufige atriale und ventrikuläre Ektopie oder duale AV Knotenleitung

Trigger (Auslöser) und Substrat sind die Eckpfeiler für die Auslösung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern. Als Trigger kommen infrage: Stimulation durch Sympathikus oder Parasympathikus, Bradykardie, Extrasystolen oder Tachykardie (z.B. bei Vorhofflattern), Akzessorische Leitungsbahnen, Dehnung des

Vorhofgewebes, Ektopie Foci. Das sogenannte Substrat, das für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns verantwortlich ist, besteht hauptsächlich aus der Muskulatur des linken Vorhofes, der die Aufrechterhaltung von multiplen kreisenden Erregungswellen erlaubt.

Das Management des Vorhofflimmerns besteht aus der Prävention der Symptome, des Schlaganfalls und der Hospitalisierung durch antithrombotische Massnahmen, Frequenzsteuerung, Rhythmuskontrolle.

TAB. 1 Risikostratifizierung für Thromboembolie

CHA2DS2-VASC score		Adjustierte Schlaganfallraten	
Risikofaktor	Score	CHA2DS2-VASC score	Schlaganfallrate (%/J)
CHF/LVEF<40%	1	0	0
Hypertonie	1	1	1.3
Alter >75Jahre	2	2	2.2
Diabetes mellitus	1	3	3.2
Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2	4	4.0
Vaskuläre Erkrankung	1	5	6.7
Alter 65–74	1	6	9.8
Weibliches Geschlecht	1	7	9.6
		8	6.7
		9	15.2

Quelle: ESC Guidelines Eur Heart J 2010

Die Risikostratifikation für Thromboembolie wird mit Hilfe des CHA2DS2-VASC score (Tab. 1).

Die empfohlenen Massnahmen zur Prävention eines Schlaganfalls/TIA: Bei Score 0 keine Massnahme (oder Aspirin.. Bei Score 1 OAC (oder Aspirin), Score 2 OAC.

Das Blutungsrisiko wird durch den HAS-BLED Score beschrieben (Tab. 2) (Peters R et al Chest online, March 18, 2010, ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2010).

Das Blutungsrisiko steigt mit der Anzahl von Medikamenten in der Kombinationstherapie an (Hansen ML et al Arch Intern Med 2010;70:1433-41). Die Abbildung 1 illustriert die Hazard Ratio für das Risiko nicht-tödlicher (n=12191) und tödlicher (n=1381) Blutungen im Zusammenhang mit dem Gebrauch von Warfarin, Aspirin, Clopidogrel und Kombinationen dieser Medikamente.

Neue orale Antikoagulantien

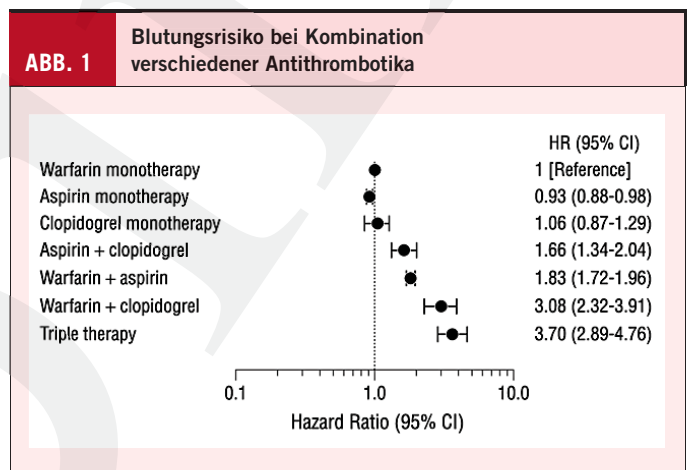
Vitamin K Antagonisten dienten während der letzten 50 Jahre zur Prävention von Schlaganfällen beim Vorhofflimmern. Trotz der guten Wirksamkeit dieser Medikamente haben das enge therapeutische Fenster und die zahlreichen Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Medikamenten zur Entwicklung neuer oraler Antikoagulantien geführt, die selektiv einzelne Schlüsselfaktoren in der Gerinnungskaskade blockieren. Dazu gehören Dabigatran Etxilat, ein Thrombinhemmer, und die Faktor Xa Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban, die in Phase III Studien zur Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern und zur Sekundärprophylaxe von venösen Thromboembolien getestet worden sind. Die entsprechenden Studien RE-LY, Rocket AF und ARISTOTLE sind in der Tabelle 3 und 4 zusammengefasst.

Trotz der eindrücklichen Resultate bleiben Fragen zum klinischen Umgang mit den neuen oralen Antikoagulantien. Es existiert kein Routineparameter für das Monitoring der Intensität der Antikoagulation, zudem keine Wirksamkeits- und Sicherheitserfassung. Es gibt noch keine spezifischen Antidots. Viele Patienten mit Vorhofflimmern werden vom Wechsel profitieren, ausser Patienten, die gut kontrolliert sind und stabile INR im therapeutischen Bereich haben. Die Frage nach welchem Medikament für welchen Patienten kann noch nicht beantwortet werden, da die drei grossen Studien Re-Ly, Rocket-AF und ARISTOTLE nicht direkt verglichen werden können. Ein weiterer Punkt ist die Kosteneffektivität. Dabigatran ist in den USA ungefähr 20 Mal teurer als Warfarin. Es ist indessen zu erwarten, dass der vermehrte Gebrauch und die Konkurrenz zwischen den einzelnen Anbietern zu niedrigeren Preisen führen wird.

Strategie zur Rhythmus-Kontrolle

Die Strategie richtet sich nach den Empfehlungen zum Management von Vorhofflimmern der ESC (Eur Heart J 2010). Das Management von Vorhofflimmern verfolgt zwei Ziele: Einerseits die Besserung der Symptomatik (durch eine adäquate Frequenz- oder Rhythmuskontrolle) und andererseits das Verhindern schwerwiegender mit dem Vorhofflimmern assoziierter Komplikationen, allen voran zerebraler Insulte und peripherer Thromboembolien. Letzteres Ziel lässt sich nur durch eine adäquate Antikoagulationstherapie erreichen. Die weiteren wesentlichen Therapieansätze sind einerseits Frequenzkontrolle oder ein Wiederherstellen und Aufrechterhalten des Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle).

TAB. 2 Blutungsrisiko			
HAS-BLED score		Risiko für schwere Blutung innerhalb 1 Jahr	
Risikokriterien	Score	Risikoscore	Blutungen per 100 Pat. Jahre
Hypertonie	1	0	1.13
Abnormale Nieren-/Leberfunktion	1 oder 2	1	1.02
Schlaganfall	1	2	1.88
Blutung	1	3	3.74
Labile INRs	1	4	8.70
Betagt (alter >65)	1	5	12.5
Medikamente oder Alkohol	1 oder 2	6	0.0
		7	-
		8	-
		9	-



nach: Hansen ML et al Arch Intern Med 2010;70:1433-41

TAB. 3	Design der Studien Re-Ly, Rocket-AF und ARISTOTLE		
Trial	Re-Ly	Rocket-AF	ARISTOTELE
Drug	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Doses	150 mg or 110 mg 2x/d	20 mg 1x/d	5 mg 2x/d
Numbers of patients	18'113	14'264	18'201
Design Inclusion	Open label	Double blind	Double blind
Age-yr	AF within 6 months + 1 risk factor	AF within 6 months + 2 risk factors	AF within 6 months + 1 risk factors
Female -%	71.5	73	70
Mean CHADS2	36	40	35
Prior stroke/TIA	2.1	3.5	2.1
Comparator	20%	55%	20%
	VKA - INR 2-3	VKA - INR 2-3	VKA - INR 2-3

TAB. 4 Resultate der Phase III Studien mit neuen oralen Antikoagulantien			
Trial	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Primary endpoint Stroke/systemic embolism – %/yr	1.71% VKA 1.54% D 110 mg 1.11% D 150 mg*	2.42% VKA 2.12% R	1.60% VKA 1.27% A*
Major bleeding	3.57% VKA 2.87% D 110 mg* 3.32% D 150 mg	3.4% VKA 3.6% R	3.09% VKA 2.13% A*
Intra cranial hemorrhage – %/yr	3.74% VKA 0.23% D 110 mg 0.30% D 150 mg	0.74% VKA 0.4% R*	0.47% VKA 0.24% A*
Risk of death	VKA-D150 HR 0.88, p=0.051	VKA-R HR 0.92, p=0.15	VKA-A HR 0.89, p=0.047
INR in therapeutic range	64%	55%	62%

>7 Tage beträgt, noch scheint es bei Vorhofflattern zu wirken. Bisherige Untersuchungen zur Prävention und Sicherheit bei Vorhofflimmern mit oralem Vernakalant haben gezeigt, dass 51% der Patienten in der Lage sind, den Sinusrhythmus zu erhalten verglichen mit 37% der Patienten, die Placebo erhielten. Vernakalant scheint ein sicheres Medikament zu sein. Häufigste Nebenwirkungen sind Dysgeusie, Niesen, Parästhesien, Übelkeit und Hypotonie. In den klinischen Studien wurden minimale Medikamenten-induzierte ventrikuläre Arrhythmien beobachtet.

Katheterablation

Die Katheterablation ist mittlerweile ein Routineverfahren zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen. Die Mehrzahl der Eingriffe verläuft komplikationslos. Wie bei anderen Katheteruntersuchungen mit Gefässzugängen kann es im Bereich

der Punktionsstelle zu Hämatomen oder Verletzungen der Gefässe kommen. Die Komplikationen sind selten und heilen in der Regel komplikationslos ab. Lebensgefährliche Blutungen durch Verletzungen des Herzens, einer Herzklappe oder eines grösseren inneren Gefässes sind sehr selten und liegen weit unter 1%.

In einer Metaanalyse von 63 Studien mit Katheterablation und 34 Studien mit anti-arrhythmischen Medikamenten wurde eine höhere Wirksamkeit der Katheterablation im Vergleich zur medikamentösen Therapie beobachtet (Calkins H et al Circ Arrhythm Electrophys 2009;2:349–61). Die Erfolgsraten sowie die Häufigkeit von Komplikationen sind stark vom Typ der durchgeführten Verödung abhängig.

Einer Katheterablation sollten Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern, die refraktär oder intolerant für eine antiarrhythmische Therapie mit Medikamenten sind oder Patienten mit einer hohen prä-prozeduralen Erfolgswahrscheinlichkeit und zufriedenstellendem Risiko/Nutzen Verhältnis zugeführt werden.

Die Empfehlungen zur medikamentösen antiarrhythmischen Therapie bei Vorhofflimmern umfassen im Wesentlichen die älteren antiarrhythmischen Medikamente Amiodarone, Sotalol, Dofetilide (Klasse III) und Disopyramid und Quinidin (Verapamil) (Klasse 1A), Propafenon und Flecainid (Klasse 1C). Neuere Medikamente sind Dronedarone (Klasse III) sowie Vernakalant. Eine Übersicht findet sich bei Savelieva I et Camm I. Europace 2008; 10:647–65).

Dronedarone und Vernakalant

Dronedarone wurde in den Studien ATHENA und PALLAS getestet. Während in ATHENA eine mit anderen Antiarrhythmika vergleichbare Wirksamkeit mit weniger Nebenwirkungen als Amiodarone und eine Senkung der Hospitalisierungen und der kardiovaskulären Mortalität beobachtet wurde, ergab sich in der PALLAS-Studie mit NYHA III-IV-Patienten eine erhöhte Mortalität.

Vernakalant ist ein neues Antiarrhythmikum, das selektiv im Atrium wirkt. Vernakalant ist sowohl intravenös als auch in oraler Formulierung verfügbar. In Phase-II- und III-Studien mit intravenösem Vernakalant konnte eine Wirksamkeit bei akutem Vorhofflimmern, mit Dauer >3 Stunden und <7 Tage (~50% Wirkungsgrad im Vergleich zu 10% für Placebo) gezeigt werden. Es scheint dagegen nicht wirksam zu sein bei Vorhofflimmern, dessen Dauer

▼ WFR

Quelle: Forum für Medizinische Fortbildung, Allgemeinmedizin, Nov. 2011, Technopark Zürich