

Vorhofflimmern: Wer braucht welche Therapie?

Antikoagulation, Ablation, Frequenz- und Rhythmuskontrolle

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Form der Arrhythmie, und die Anzahl von Patienten mit dieser Rhythmusstörung wird sich voraussichtlich in den kommenden Dekaden mehr als verdoppeln. Grundstein der VHF-Therapie ist die Prophylaxe von thromboembolischen Insulten. Hierzu stehen Vitamin-K-Antagonisten sowie die sogenannten NOAK oder DOAK zur Verfügung. Die Prinzipien einer kardiologischen VHF-Therapie bestehen aus reiner Frequenzkontrolle oder einer Rhythmuskontrolle. Für die rhythmuserhaltende Therapie stehen Antiarrhythmika sowie die Katheterablation zur Verfügung. Die pathophysiologischen und vor allem molekularen Erkenntnisse bei Patienten mit VHF haben zudem zu neuen Therapieoptionen beigetragen, die unter dem Begriff der Upstream-Therapie zusammengefasst werden.

Andreas Goette und Thorsten Lewalter

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste kardiale Arrhythmie und zudem eine der wesentlichen Ursachen für thromboembolische Organinfarkte (3, 10, 12, 18, 25, 27, 33). Epidemiologische Arbeiten zeigen eindeutig, dass die VHF-Rate mit steigendem Lebensalter exponentiell ansteigt. Aufgrund der demografischen Entwicklung wird sich die Häufigkeit von Patienten mit VHF in den nächsten 30 Jahren mehr als verdoppeln (3, 10, 12, 18, 25, 27, 33). Insgesamt tritt VHF bei zirka 5 Prozent aller Menschen ab der 6. Lebensdekade auf, bei den über 80-jährigen Menschen beträgt die Inzidenz nahezu 20 Prozent. Aufgrund der klinisch eingeschränkten Möglichkeit zur pharmakologischen Therapie mit klassischen antiarrhythmischen Substanzen wurden in den letzten

zehn Jahren die Katheterablation von VHF vorangetrieben und vermehrt auch nicht ionenkanalblockierende Substanzen zur Behandlung von VHF untersucht (12, 14, 21, 22, 31, 35). Pathophysiologische Untersuchungen zum VHF zeigten hierbei, dass VHF einen progressiven elektrischen Prozess selbst initiiert, wodurch «Vorhofflimmern weiteres Vorhofflimmern bedingt» (35). Zudem führt VHF zu strukturellen Veränderungen des atrialen Myokards, wodurch eine homogene Erregungsausbreitung innerhalb der Vorhöfe gehemmt und wiederum VHF begünstigt wird. Diese zumeist auf interstitieller Fibrose beruhenden Prozesse sind zu einem grossen Teil durch eine verstärkte Aktivierung des Angiotensin-II-Systems bedingt. Erste experimentelle Daten konnten eine Überexpression des «angiotensin-converting enzyme» (ACE) sowie weiterer intrazellulärer Signalkaskadenkomponenten zeigen (35, 31, 14, 22, 21, 2, 11). Weitergehende In-vivo-Untersuchungen konnten belegen, dass die Behandlung mit einem Angiotensin-II-hemmenden Pharmakon ein therapeutisches Prinzip darstellt (14). Die Gabe von zum Beispiel ACE-Hemmern beziehungsweise Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB, Sartane) wird deshalb als Upstream-Therapie von VHF bezeichnet, da sie über die klassische Ionenkanalblockade mit Antiarrhythmika der Klassen I bis IV hinausgeht.

Antikoagulation

Thromben entstehen im Körper, wenn die Faktoren der Virchow-Trias erfüllt sind:

- ❖ Stase des Blutes
- ❖ endotheliale Läsionen
- ❖ gesteigerte Gerinnungsaktivität (Hyperkoagulabilität).

Erreichen diese Komponenten eine gewisse Schwelle, kann es an der Gefässwand zur Bildung von Thromben kommen. Hierbei entsteht eine komplexe Interaktion von Gewebefaktoren mit Blutplättchen und Gerinnungsfaktoren. Das Risiko, eine thromboembolische Komplikation zu erleiden, ist abhängig von begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren sowie dem Patientenalter. Für Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, welches aktuell nach dem CHA₂DS₂-VASc-Score eingestuft wird (vgl. *Tabelle 1*), ist die Einleitung einer oralen Antikoagulation als Dauertherapie die Therapie der Wahl (22).

Thromben entstehen bei VHF zumeist im linken Herzhorn. Hieraus wird auch erklärbar, dass systemische Embolien häufig bei VHF auftreten, während aus dem Vorhof stammende Lungenembolien eine Rarität bei Patienten mit VHF zu sein

MERKSÄTZE

- ❖ Das Risiko einer Thromboembolie bei Vorhofflimmern hängt vom Patientenalter und von verschiedenen kardiovaskulären Faktoren ab.
- ❖ Eine Frequenzkontrolle kommt immer bei asymptomatischen Patienten mit Vorhofflimmern in Betracht.

Tabelle 1:

Risikoscore (CHA₂DS₂-VASc) zur Abschätzung des Thromboembolierisikos

| Risikofaktor | Score |
|---|-------|
| Herzinsuffizienz/LV-Dysfunktion | 1 |
| Arterielle Hypertonie | 1 |
| Alter ≥ 75 Jahre | 2 |
| Diabetes mellitus | 1 |
| Vorhergehender apoplektischer Insult/TIA/Thromboembolie | 2 |
| Gefässerkrankung | 1 |
| Alter 65–74 Jahre | 1 |
| Geschlechtskategorie (weiblich) | 1 |
| Maximale Punktzahl | 9 |

CHA₂DS₂-VASc steht für Congestive heart failure, Hypertension, Age 75, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65–74, Sex category. Die maximale Punktzahl beträgt 9, da für das Alter 0, 1 oder 2 Punkte vergeben werden können. Ab 2 Punkten ist eine gerinnungshemmende Therapie zu empfehlen.

Mechanismus für die Expression prothrombogener Oberflächenmoleküle am Endokard zu sein. Das endokardiale Remodeling ist wesentlich durch Angiotensin II vermittelt. Diese pathophysiologischen Erkenntnisse zum endokardialen Remodeling können auch erklären, warum begleitende kardiovaskuläre Faktoren wie arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus zu einer gesteigerten Häufigkeit von Vorhoffthromben führen (Parameter des CHA₂DS₂-VASc-Scores), denn diese Faktoren beeinflussen selbst den Grad des oxidativen Stresses im Vorhof und somit die Expression der Adhäsionsmoleküle im Endokard. Wichtig ist, dass dieser Teil des endokardialen Remodelings vollkommen unabhängig vom bestehenden Vorhofrhythmus ist. Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen stehen derzeit Marcumar® oder NOAK zur Verfügung. Die Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist deutlich ineffektiver und zeigt im Vergleich zu Apixaban ähnlich hohe Blutungs-raten. NOAK steht für «neue orale Antikoagulanzen» und fasst Thrombininhibitoren und Faktor-Xa-Inhibitoren zusammen. Die Begrifflichkeit NOAK ist jedoch längerfristig unglücklich, da die Bezeichnung «neu» nach wenigen Jahren nicht mehr aktuell ist. Aus diesem Grund sollte künftig besser die Kurzform DOAK (direkte orale Antikoagulanzen) verwendet werden.

Alle Patienten mit einem Score von ≥ 2 sollten antikoaguliert werden. Bei einem Score-Wert von 1 ist die Datenlage noch nicht eindeutig, wobei die orale Antikoagulation auch bei diesen Patienten eher positiv gesehen wird.

Umgang mit NOAK

Wenn die Indikationsstellung der Antikoagulation bei einem Patienten mit AF überprüft wurde, muss festgelegt werden, wie die orale Antikoagulation erfolgen soll. Hierzu kommen Vitamin-K-Antagonisten und NOAK in Betracht. Im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Analyse sollte beispielsweise anhand der uns zur Verfügung stehenden Score-Systeme (CHA₂DS₂-Vasc, HAS-BLED) sowie der Vorgeschichte des Patienten ein Status quo erhoben werden (Abbildung 1). Ebenso sollten sowohl die gegenwärtige Medikation als auch geplante Therapien wie operative Eingriffe berücksichtigt werden.

Vor der Behandlung mit einem NOAK (vgl. Tabelle 2 und 5) ist ein sorgfältiges Informationsgespräch unerlässlich. Themen wie mögliche Komplikationen, Interaktionen mit anderen Substanzen, Zeitpunkt beziehungsweise Intervall der Einnahmen, Verhalten bei Dosierungsfehlern, Wirkdauer etc. sollten detailliert besprochen werden. Der Patient sollte einen entsprechenden Ausweis zur Therapie erhalten (Tabelle 3).

Im Rahmen der Dauertherapie sollten Änderungen von Organfunktionen (Niere, Leber etc.) aufgrund möglicher Wirkverstärkungen beziehungsweise Interaktionen beachtet werden (Tabelle 3 und 4). Die Nierenfunktionsparameter müssen bei allen Patienten einmal im Jahr gemessen werden. Bei eingeschränkter errechneter glomerulärer Filtrationsrate (GFR < 50 ml/min) sollte diese Messung zwei- bis dreimal pro Jahr erfolgen und gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorgenommen werden. Eine Dosisreduktion wird für Dabigatran bei Patienten mit einer Kreatinin-clearance (CrCl) zwischen 30 und 50 ml/min und einem HAS-BLED-Score > 3 generell empfohlen. Keine NOAK sollten bei einer GFR > 30 ml/min

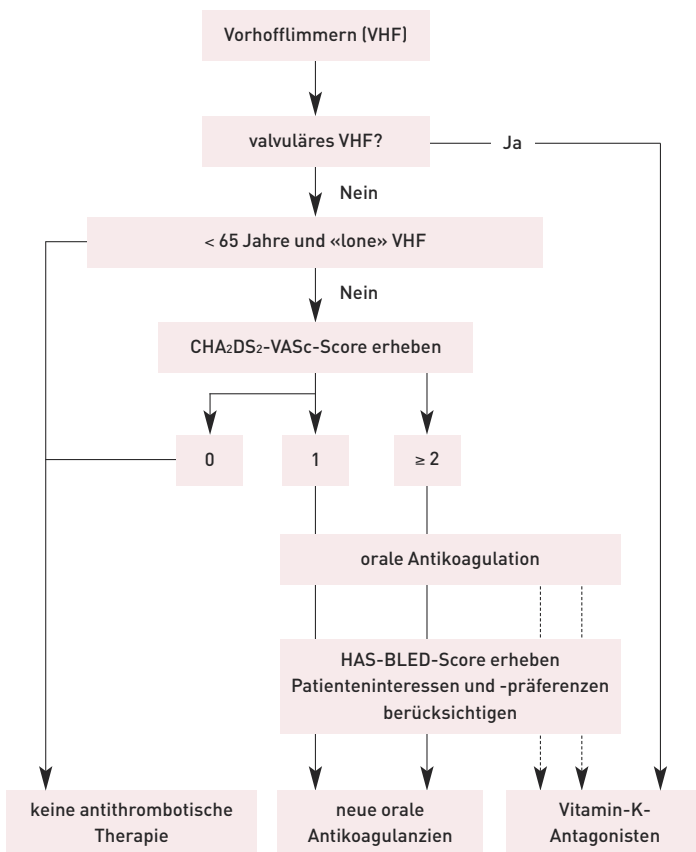


Abbildung 1: Entscheidungsschema für die Wahl der angemessenen antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmern (nach [4])

scheinen. Die prothrombogenen Veränderungen der Herzvorhöfe am Endokard bei VHF werden als endokardiales Remodeling zusammengefasst. Pathophysiologisch scheint das Auftreten von oxidativem Stress ein wesentlicher

Tabelle 2:

Neue orale Antikoagulanzen (NOAK): Dosierungen zur Prävention thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit nicht klappenassoziertem Vorhofflimmern

| | Dabigatran | Apixaban | Edoxaban | Rivaroxaban |
|-----------|-----------------------------------|---------------------------------|---|---------------------------------|
| Wirkung | direkter Thrombininhibitor | Faktor-Xa-Inhibitor | Faktor-Xa-Inhibitor | Faktor-Xa-Inhibitor |
| Dosierung | 150 mg 2× tgl. 110 mg 2× tgl.* | 5 mg 2× tgl. 2,5 mg 2× tgl.* | 60 mg 1× tgl. 30 mg 1× tgl.* 15 mg 1× tgl.* | 20 mg 1× tgl. 15 mg 1× tgl.* |

* reduzierte Dosierung

Tabelle 3:

Vor Initiierung der Therapie sind folgende Schritte zu überprüfen:

- ❖ Indikation zur Antikoagulation
- ❖ Auswahl der Substanz
- ❖ Entscheidung zur Verordnung eines Protonenpumpeninhibitors
- ❖ Bestimmung von Blutbild, Nieren- und Leberparametern
- ❖ ausführliche Patientenschulung
- ❖ Aushändigung des Antikoagulationsausweises
- ❖ Organisation und Terminvereinbarung zum Follow-up (Welcher Arzt? Wann?)

Tabelle 4:

Aspekte, die beim Follow-up bei Patienten unter NOAK zu berücksichtigen sind:

- ❖ Compliance des Patienten?
- ❖ Gab es seit der letzten Vorstellung thromboembolische Ereignisse?
- ❖ Blutungsereignisse?
- ❖ andere begleitende Ereignisse?
- ❖ neue Begleitmedikation?
- ❖ Blutuntersuchung?

angewandt werden. Hierin weichen die VHF-Leitlinien von den Fachinformationen der Substanzen ab, die zum Teil einen Einsatz bis 15 ml/min erlauben.

Generell ist unter einer Behandlung mit NOAK keine routinemässige Bestimmung der koagulatorischen Parameter erforderlich. Darüber hinaus wird eine Dosisanpassung unter Berücksichtigung dieser Laborwerte nicht empfohlen. Im Rahmen eines operativen Eingriffs beziehungsweise einer invasiven Prozedur muss eine zeitweilige Pause der Behandlung mit NOAK erfolgen. Obschon unter der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten ein Bridging zur Vermeidung thromboembolischer Ereignisse vorgeschlagen wird, benötigt ein Patient unter NOAK unter dem Aspekt des vorhersehbaren Zeitintervalls bis zur Normalisierung der anti-koagulatorischen Wirkung lediglich eine entsprechende Pausierung der Medikation vor und nach dem Eingriff. Stehen Eingriffe ohne Blutungsrisiko wie zum Beispiel Katarakt-

oder Glaukomoperationen bevor, sollte die Einnahme 12 beziehungsweise 24 Stunden zuvor pausiert werden, abhängig davon, ob die entsprechende Substanz ein- oder zweimal pro Tag eingenommen werden muss. Bei Eingriffen mit einem niedrigen Blutungsrisiko sollte die Einnahme mindestens 24 Stunden zuvor, bei einem erhöhten Blutungsrisiko mindestens 48 Stunden zuvor pausiert werden. Patienten mit gestörter Nierenfunktion sollten unter Rivaroxaban bei einem niedrigen Blutungsrisiko mindestens 36 Stunden, bei einem erhöhten Blutungsrisiko mindestens 48 Stunden pausieren.

Frequenzkontrolle

Die Therapiestrategie der Frequenzkontrolle ist für viele Patienten mit VHF ausreichend. Eine Frequenzkontrolle kommt immer dann in Betracht, wenn der Patient hinsichtlich des VHF asymptomatisch ist. Zur Kontrolle der Herzfrequenz sollten Betablocker oder Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp eingesetzt werden. Diese Substanzgruppen begrenzen die Ventrikelfrequenz auch bei körperlicher oder psychischer Belastung. Digitalisglykoside wirken im Gegensatz in diesen Situationen nur bedingt, sodass der frequenzsenkende Effekt von Digitalisglykosiden vor allem in Ruhe auftritt. Die Studien RACE und RACE-II konnten zeigen, dass eine Kontrolle der Herzfrequenz auf <100/min im Tagesmittel in einem Langzeit-EKG wahrscheinlich ausreichend ist. Eine strenge Kontrolle der mittleren Herzfrequenz zeigte keinen Vorteil.

Katheterablation von Vorhofflimmern

Da die ersten Berichte der intraoperativen Therapie von VHF, die die Anlage langer Inzisionen in das Myokard beider Vorhöfe vorsah, beeindruckende Ergebnisse lieferten, wurde diese Strategie mit linearen Läsionen durch «Punkt für Punkt»-Ablationen in ein interventionelles Verfahren übertragen (5, 37). Dabei fiel bei den so behandelten Patienten eine häufige atriale Extrasystolie aus den Ostien der Lungenvenen auf, die als VHF-Trigger identifiziert werden konnte (15). Die Ausschaltung dieser Trigger durch punktförmige Hochfrequenzstromablation innerhalb der Lungenvenen verhinderte das Wiederauftreten von VHF (sog. Triggerablation) (19).

Weil die Bedeutung des linken Vorhofs und triggernder Pulmonalvenenfoci in den Vordergrund rückte, hat sich eine Reihe von Ablationsstrategien entwickelt, die alle eine Pulmonalvenenisolation (PVI) umfassen (vgl. *Abbildung 3*), aber je nach Profil des Patienten und dem Charakter des VHF (z.B. persistierende Form) auch die Behandlung des Vorhofs selbst vorsehen. Zur Durchführung der Katheterablation stehen Hochfrequenzstrom, Kryoenergie und neuerdings auch Laserballonverfahren zur Verfügung. Der Erfolg der PVI beträgt bei paroxysmalem VHF bis zu 80 Prozent, wobei bei rund 50 Prozent der Patienten eine zweite Prozedur notwendig wird. Die Erfolgsrate ist bei Patienten mit persistierendem VHF oder gar lang anhaltendem persistierendem VHF deutlich schlechter (ca. 50%).

Auch nach erfolgreicher PVI sollte entsprechend dem Risikoscore die orale Antikoagulation beibehalten werden, wenn diese primär aufgrund des CHA₂DS₂-VASc-Scores indiziert ist. Nur bei Patienten ohne Risikofaktoren für Thromboembolien (Score = 0) kann die Antikoagulation drei Monate nach PVI beendet werden.

Stellenwert der Katheterablation als «First-Line-Therapie» des paroxysmalen Vorhofflimmerns

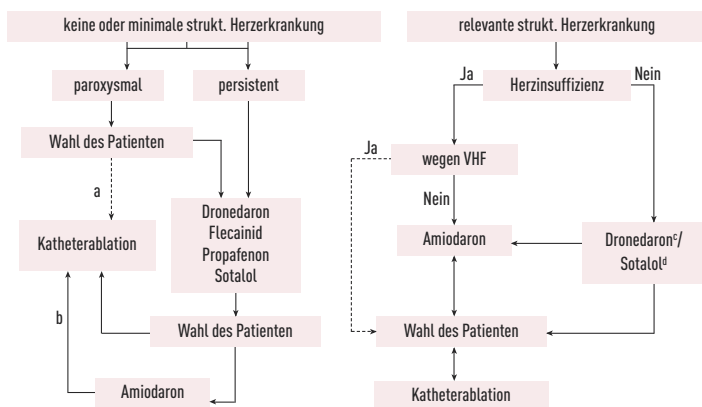
Die aktualisierten Leitlinien eröffnen die Möglichkeit der primären Katheterablation. Welche Daten stehen uns für diese praktisch wichtige Entscheidung zur Verfügung? Zwei Studien zur Effizienz und Sicherheit der Katheterablation als

Tabelle 5:

Spitzen- und Talspiegel der verschiedenen NOAK nach Einnahme

| | Dabigatran | Apixaban | Edoxaban | Rivaroxaban |
|-----------------|------------|----------|----------|-------------|
| Spitzen Spiegel | 2 h | 1–4 h | 1–2 h | 2–4 h |
| Talspiegel | 12–24 h | 12–24 h | 12–24 h | 16–24 h |

Antiarrhythmische Medikation und/oder linksatriale Ablation zur Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern



^a normalerweise Pulmonalvenenisolation; ^b umfassendere LA-Ablation kann notwendig sein; ^c Vorsicht bei KHK
^d nicht empfohlen bei KHK.

Abbildung 2: Aktuelle Empfehlung zur rhythmuserhaltenden Therapie bei Vorhofflimmern (VHF: Vorhofflimmern; LA: linker Vorhof; KHK: koronare Herzkrankheit) (nach [4])

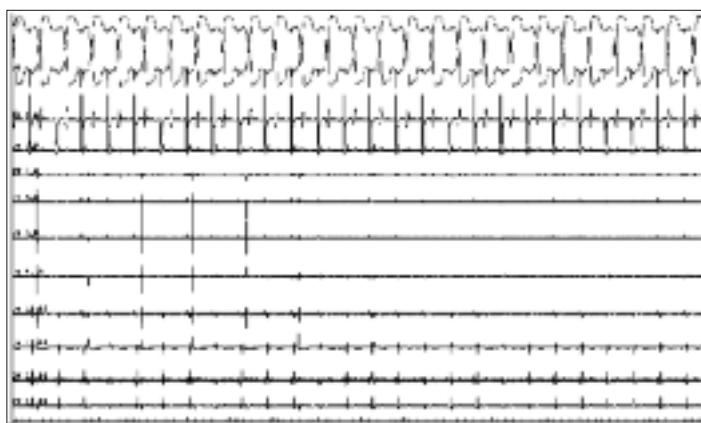


Abbildung 3: Die Abbildung zeigt das Oberflächen-EKG (V1 und V6) und die intrakardialen bipolaren Signale vom Koronarvenensinus (CS 1/2) sowie von der rechten unteren Pulmonalvene (PV 1/2 bis 17/18). Unter Koronarvenen-Sinusstimulation auf der linken Bildhälfte kann eine 2:1-Leitung vom linken Vorhof (LA) in die Pulmonalvene dokumentiert werden. Unter Fortführung der Ablation – hier mit einem Laserballon – kann dann eine komplette Diskonnektion mit Verschwinden des Pulmonalvenenspikes beobachtet werden.

First-Line-Therapie wurden im Jahre 2012 publiziert: Nielsen und Mitarbeiter randomisierten 294 Patienten mit paroxysmalen VHF, die noch keiner medikamentösen antiarrhythmischen Therapie unterzogen worden waren, auf eine primäre Katheterablation oder eine medikamentöse Therapie mit Klasse-IC- oder Klasse-III-Substanzen (28). VHF-Rezidive wurden 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach Ablation beziehungsweise unter Therapie mittels 7-Tage-Holter registriert. Im kumulativen «VHF burden» (Zeit im VHF im Rahmen der Holterregistrierung als Anteil am Nachsorgezeitraum) zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied (13% bei Ablation vs. 19% bei medikamentöser Therapie; p = 0,1). Morillo präsentierte eine weitere Studie zur Katheterablation als First-Line-Behandlung: In der RAAFT-2-Studie erhielten 127 antiarrhythmikanaive Patienten mit paroxysmalen VHF (87,5%) und auch persistierendem VHF (12,5%) eine zeitnahe Ablation oder die Initiierung einer medikamentösen Therapie. Die Rezidivraten für symptomatisches und asymptomatisches VHF fielen in der Ablationsgruppe signifikant geringer aus (Rezidivraten: 55% [Ablation], 72% [medikamentöse Gruppe]) (26). In der Gruppe mit medikamentöser Therapie hatten im Rahmen des zweijährigen Nachsorgezeitraums darüber hinaus 47,5 Prozent der Patienten bei Ineffizienz der pharmakologischen Therapie eine Katheterablation durchführen lassen.

Bewertet man diese Daten, dann hat die Studie von Nielsen einen entscheidenden Nachteil: Das Kriterium, das in dieser Untersuchung als elektrophysiologischer Endpunkt der Ablation gewählt worden ist (Signalreduktion bzw. keine Signale > 0,2 mV innerhalb des ablatierten Areals), entspricht nicht dem international akzeptierten Stand einer kompletten PVI. Von daher bleibt es offen, wie die Studie mit dem Endpunkt einer PVI ausgegangen wäre. Dennoch: Die Erstbehandlung mit einem Antiarrhythmikum hat eine akzeptable Erfolgsrate. Durch ein intensives Monitoring mittels Event-Rekorder und durch einen akzeptierten elektrophysiologischen Endpunkt ist die RAAFT-2-Studie näher an der aktuellen klinischen Praxis: Die Rezidivrate ist signifikant geringer bei einer Ablationsbehandlung, allerdings muss der Patient eine 7,7-prozentige Komplikationsrate akzeptieren. In der klinischen Praxis gewinnen die Aufklärung und die Information des VHF-Patienten zunehmend an Bedeutung: Patienten, die eine geringe Compliance gegenüber einer medikamentösen Therapie signalisieren und eine möglichst durchgreifende Behandlung eines symptomatischen VHF anstreben, sind Kandidaten für eine First-Line-Ablation. Diese Patienten müssen allerdings über die Komplikationsgefahren einer Ablationsbehandlung adäquat informiert werden.

Rhythmuskontrolle

Die antiarrhythmische medikamentöse Therapie ist nach wie vor die Behandlung der ersten Wahl bei VHF (vgl. Abbildung 2). Zur Rhythmuskontrolle bei paroxysmalen VHF oder persistierendem VHF nach Kardioversion erfolgt primär eine medikamentöse Therapie mit Betablockern, Dronedaron, Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmika. Besondere Bedeutung haben die Prävention von Remodeling und die Behandlung der kardialen Grunderkrankung, zum Beispiel einer hypertensiven Herzerkrankung, erhalten (im Sinne einer Upstream-Therapie). Unter diesem Prozedere ist damit zu

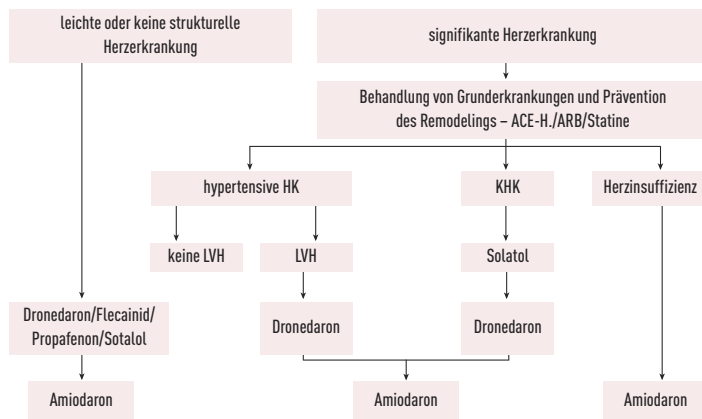


Abbildung 4: Aktuelle Empfehlung der ESC-Leitlinien zum Einsatz einer Upstream-Therapie bei Vorhofflimmern (ACE-H.: ACE [angiotensin-converting-enzyme]-Hemmer; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; HK: Herzkrankheit; KHK: koronare Herzkrankheit; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie) (nach [4])

rechnen, dass sich ein Jahr nach Kardioversion noch rund 50 bis 60 Prozent der Patienten im Sinusrhythmus befinden. Dem steht der Spontanverlauf mit einer Rate von lediglich 20 bis 25 Prozent sinusrythmischer Patienten ohne Antiarrhythmikatherapie gegenüber. Als effektivste Substanz zur Sinusrhythmusstabilisierung gilt das Amiodaron. Insbesondere bei Patienten mit höhergradig reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion und schwerer Herzinsuffizienz stellt bis heute Amiodaron das einzige in Europa handelsübliche Antiarrhythmikum dar, das in prospektiven Studien nicht zu einer Mortalitätszunahme führte und daher in dieser Situation Therapie der Wahl ist. Eine breitere Anwendung von Amiodaron zur Rezidivprophylaxe wird jedoch durch die gelegentlichen, zum Teil schwerwiegenden extrakardialen Nebenwirkungen, wie Lungen- und Hepatotoxizität sowie Induktion einer Hyper- oder Hypothyreose, begrenzt. Neben einer Dauertherapie mit Antiarrhythmika ist in Einzelfällen auch eine orale Akuttherapie aus Patientenhand als Bolus im Falle einer VHF-Episode mit Klasse-IC-Substanzen möglich (pill-in-the-pocket).

Kompetenznetz Vorhofflimmern e. V. (AFNET)

Das Kompetenznetz Vorhofflimmern e. V. (AFNET) ist ein interdisziplinäres Forschungsnetz, in dem Wissenschaftler und Ärzte aus Kliniken und Praxen deutschlandweit zusammenarbeiten. Ziel des Netzwerkes ist es, die Behandlung und die Versorgung von Patienten mit Vorhofflimmern in Deutschland und Europa durch koordinierte Forschung zu verbessern. Dazu führt das Kompetenznetz Vorhofflimmern e. V. wissenschaftsinitiierte klinische Studien (investigator initiated trials = IIT) und Register auf nationaler und internationaler Ebene durch. Der Verein ist aus dem seit 2003 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Kompetenznetz Vorhofflimmern hervorgegangen, um die Arbeit des Netzwerkes langfristig weiterzuführen.

Die Autoren Prof. Andreas Goette und Prof. Thorsten Lewalter gehören dem Lenkungsausschuss des AFNET an.

www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de

Im Rahmen einer Update-Publikation der Leitlinien aus dem Jahre 2012 wurde von Camm und Koautoren eine Neubewertung der Rhythmuskontrolle vorgenommen (4). Neben der Möglichkeit einer First-Line-Therapie mittels Katheterablation wurde der Stellenwert von Dronedaron im Bereich der medikamentösen Rhythmuskontrolle neu bestimmt: Als Reaktion auf die Daten der PALLAS-Studie und auf die veränderte Zulassung soll Dronedaron nicht mehr bei Patienten mit Herzinsuffizienz beziehungsweise bei anhaltendem (permanentem) VHF zur Anwendung kommen.

Antiarrhythmische Rezidivprophylaxe nach elektrischer Kardioversion: sinnvoll oder nicht?

Kirchhof präsentierte genau zu dieser Frage die Daten der FLEC-SL-Studie (20): 242 Patienten wurden nach Kardioversion entweder auf eine Therapie mit Flecainid über 4 Wochen (Kurzzeittherapie), Flecainid über 6 Monate (Langzeittherapie) oder keine antiarrhythmische Therapie randomisiert. Dabei zeigte sich, dass eine Therapie mit Flecainid gegenüber keinerlei antiarrhythmischer Therapie nach Kardioversion im Vorteil war. Im Vergleich der beiden Konzepte einer Kurzzeit- versus Langzeittherapie zeigte sich im Rahmen einer Post-hoc-Analyse aller Patienten, die nicht bereits im 1. Monat den primären Endpunkt eines VHF-Rezidivs erlebten, dass die Langzeittherapie der Kurzzeitbehandlung überlegen ist. Für die klinische Praxis bedeuten diese Ergebnisse, dass man bei einem befürchteten frühen Rezidiv nach Kardioversion mit Flecainid eine nachgewiesene effektive Rezidivprophylaxe betreiben sollte. Bei Patienten, bei denen eine längere Flecainideinnahme möglich ist, sollte diese im Sinne einer möglichst geringen Rezidivrate auch bevorzugt werden; mit einer Kurzzeittherapie von 4 Wochen kann man allerdings rund 80 Prozent der Effizienz einer Langzeittherapie erreichen. Diese Kurzzeittherapie stellt also für eine relevante Zahl an Patienten, die man keiner Langzeittherapie unterziehen möchte (Nebenwirkungen, arrhythmogene Effekte), eine akzeptable Alternative dar.

Upstream-Therapie

Aufgrund der experimentellen Befunde wurden zunächst post hoc grosse klinische Studien nachanalysiert, um mögliche Effekte einer ACE-Hemmer-Therapie oder auch einer Sartantherapie (Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) auf das Auftreten von VHF zu belegen (1, 6, 7, 9, 16, 17, 23, 30, 34, 38, 39, 40, 41, 42). Diese Post-hoc-Analysen konnten zeigen, dass gerade in der Primärprävention die Gabe von ACE-Hemmern oder auch von Sartanen bei Patienten mit Herzinsuffizienz beziehungsweise mit arterieller Hypertonie das Auftreten von VHF um bis zu 30 Prozent reduzieren kann. Diese Ergebnisse müssen jedoch aufgrund der retrospektiven Datenerhebung an unterschiedlichen Patientenkollektiven eher kritisch gesehen werden.

Neben diesen initialen positiven Befunden vor allen Dingen im Bereich der Primärprävention zeigten aktuelle Metaanalysen jedoch auch, dass es eine erhebliche Heterogenität zwischen den einzelnen Untersuchungen gibt (17, 1, 34). Die kürzlich publizierte Metaanalyse, die 23 verschiedene Studien mit insgesamt 87 000 Patienten analysierte, konnte zeigen, dass die Gabe eines Angiotensin-II-inhibierenden Pharmakons (ACE-Hemmer, ARB) die Wahrscheinlichkeit

des Auftretens von VHF signifikant reduziert. Hierbei war jedoch vor allen Dingen im Rahmen der Primärprävention bei Patienten mit Herzinsuffizienz beziehungsweise bei denjenigen mit Hypertonie und bestehender linksventrikulärer Hypertrophie ein positives Resultat zu sehen (34). Nach Myokardinfarkt beziehungsweise bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung waren jedoch auch bei dieser Metaanalyse die Ergebnisse nicht positiv.

Bezüglich der Sekundärprävention ist zu berücksichtigen, dass in den vielen Studien eine begleitende klassische antiarrhythmische Therapie, vor allem mit Amiodaron, durchgeführt wurde. Die ANTIPAF-Studie war die erste randomisierte, prospektive, plazebokontrollierte Multicenterstudie, die ein Sartan (Olmesartan) gegen Plazebo bei Patienten mit paroxysmalem VHF ohne begleitende strukturelle Herzerkrankung untersucht hat. In dieser Untersuchung, in der insgesamt 420 Patienten randomisiert und ausgewertet wurden, zeigte sich kein positiver Effekt auf die Häufigkeit von VHF in einem 12-monatigen Follow-up-Intervall (13). Zur Upstream-Therapie wurden in den letzten Jahren sowohl experimentelle als auch klinische Untersuchungen zur Gabe von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern, Aldosteronantagonisten, Statinen und Omega-III-Fettsäuren durchgeführt (12, 31, 13, 32, 36, 8, 24, 29). Upstream-Therapie mit ACE-Hemmern, ARB und Statinen wird aber nicht zur Primärprävention von VHF bei Patienten ohne zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung empfohlen, sondern kommt nur bei Patienten in Betracht, die aufgrund einer Begleiterkrankung eine Indikation zur Therapie mit ACE-Hemmern, ARB oder Statinen haben (vgl. *Abbildung 4*). ❖

Prof. Dr. med. Andreas Goette
Medizinische Klinik II
St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn GmbH
D-33098 Paderborn

Interessenkonflikte: Der Autor hat keine deklariert.

Literatur unter www.arsmedici.ch

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 22/2015. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. Anand K et al.: Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152: 217–222.
2. Anne W et al.: Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 655–666.
3. Benjamin EJ et al.: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840–844.
4. Camm AJ et al.: Guidelines for the Management of atrial fibrillation. *Eur Hear J* 2010; 31: 2369–2429.
5. Defauw JJ et al.: Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with the corridor operation. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 564–570.
6. Disertori M et al.: Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606–1617.
7. Ducharme A et al.: Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86–92.
8. Fauchier L et al.: Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 828–835.
9. Fogari R et al.: Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1034–1039.
10. Go AS et al.: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
11. Goette A et al.: Angiotensin II receptor blockade reduces tachycardia-induced atrial adhesion molecule expression. *Circulation* 2008; 117: 732–742.
12. Goette A et al.: Upstream therapy for atrial fibrillation. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2014; 25(1): 33–40.
13. Goette A et al.: Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5(1): 43–51.
14. Goette A et al.: Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1669–1677.
15. Haissaguerre M et al.: Spontaneous Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659–666.
16. Haywood LJ et al.: Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2023–2031.
17. Healey JS et al.: Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832–1839.
18. Heeringa J et al.: Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–953.
19. Jais P et al.: A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572–576.
20. Kirchhof P et al.: Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012; 380/9838: 238–246.
21. Kumagai K et al.: Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2197–2204.
22. Li D et al.: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2608–2614.
23. Maggioni AP et al.: Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548–557.
24. Marin F et al.: Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2006; 97: 55–60.
25. Miyasaka Y et al.: Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119–125.
26. Morillo C et al.: Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation (RAAFT 2): a randomized trial. *Heart Rhythm Society 2012 Scientific Sessions*; May 11, 2012; Boston, MA. Abstract LB02-1.
27. Naccarelli GV et al.: Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534–1539.
28. Nielsen JC et al.: Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2012; 367: 1587–1595.
29. Patti G et al.: Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 114: 1455–1461.
30. Pedersen OD et al.: Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376–380.
31. Savelieva I et al.: Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace* 2011; 13: 610–625.
32. Savelieva I et al.: Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2010; 381: 1–13.
33. Schnabel RB et al.: Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009; 373: 739–745.
34. Schneider MP et al.: Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2299–2307.
35. Schotten U et al.: Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91: 265–325.
36. Shiroshita-Takeshita A et al.: The effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation-promotion by atrial tachycardia remodeling in dogs. *Circulation* 2004; 110: 2313–2319.
37. Swartz JF et al.: A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 90 (Pt II): I-335.
38. Vermees E et al.: Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926–2931.
39. Wachtell K et al.: In treatment reduced left atrial diameter during antihypertensive treatment is associated with reduced new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Blood Press* 2010; 19: 169–175.
40. Wachtell K et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–719.
41. Wachtell K et al.: Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–719.
42. Yin Y et al.: Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 1841–1846.