

Neues zur Therapie des Vorhofflimmerns

Die Therapie des Vorhofflimmerns, die häufigste Herzrhythmusstörung beim Erwachsenen, stellt bei steigender Prävalenz in einer immer älter werdenden Gesellschaft eine zunehmende Herausforderung dar. Für Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Hirnschlagrisiko, die keine orale Antikoagulation einnehmen können, gibt es mit Clopidogrel plus Azetylsalizylsäure (ASS) eine neue und wirksame Option zum Schutz vor einem Hirnschlag. Ein Newcomer unter den Antiarrhythmika ist Dronedaron, dessen Zulassung kurz bevorsteht und das einen wichtigen Platz in der Therapie des Vorhofflimmerns einnehmen wird.

Patienten mit persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern wird zur oralen Antikoagulation geraten, sofern weitere Risikofaktoren für einen Hirnschlag vorliegen und keine Kontraindikation besteht. Zu den Risikofaktoren gehören neben Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Diabetes und einer Ejektionsfraktion unter 35 Prozent auch ein Alter über 75 Jahre. Als Hochrisikofaktoren gelten Hirnschlag oder TIA in der Anamnese. Diese Empfehlung hat den Evidenzgrad A, da zahlreiche Studien belegten, dass mit zunehmendem Alter das Hirnschlagrisiko infolge Vorhofflimmerns ansteigt und dass eine orale Antikoagulation diese Patienten vor einem Hirnschlag schützt. Die BAFTA-Studie mit 973 Patienten – alle über 75 Jahre alt – ergab eine hoch signifikante Reduktion systemischer Embolien und Hirnschläge um fast 50 Prozent gegenüber ASS, ohne dass die Blutungsrate wesentlich erhöht war (1).

Doch viele Patienten mit Vorhofflimmern erhalten trotz bestehender Indikation oft keine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten zum Schutz vor einem Hirnschlag, da sie aus diversen Gründen (spezifisches Blutungsrisiko, mangelnde Compliance, schlechte INR-Kontrolle oder ausgesprochener Wunsch des Patienten) vom Arzt als dafür ungeeignet eingestuft werden. Untersuchungen zeigen, dass in der Praxis nur etwa jeder zweite Patient eine orale Antikoagulation erhält. Als einzige Alternative galt bisher die Prophylaxe mit ASS, die deutlich schwächer ist und nur bei geringem Hirnschlagrisiko empfohlen wird. Mit Clopidogrel (Plavix®) plus ASS steht nun für Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Hirnschlagrisiko, die keine orale Antikoagulation einnehmen können, eine neue Option zur Verfügung, mit der einem Hirnschlag – dem primären Therapieziel – wirksam und sicher vorgebeugt werden kann. Dies belegten die in einer «late breaking

session» am ACC in Orlando erstmals vorgestellten Resultate der Studie ACTIVE A.

Hintergrund von ACTIVE A

Beim Auftreten eines Vorhofflimmerns ist bereits nach wenigen Stunden eine gesteigerte Plättchenaktivierung nachweisbar. Auch andere Hirnschlagrisikofaktoren sind mit einer gesteigerten Plättchenaktivierung assoziiert. Diese Beobachtung und die Evidenz, dass die duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und anderen thrombembolischen Erkrankungen von Vorteil ist, führten zum Start der ACTIVE-Studie, die aus zwei Komponenten besteht. Patienten, die für eine orale Antikoagulation infrage kamen, wurden in ACTIVE W (Clopidogrel plus ASS vs. Warfarin)

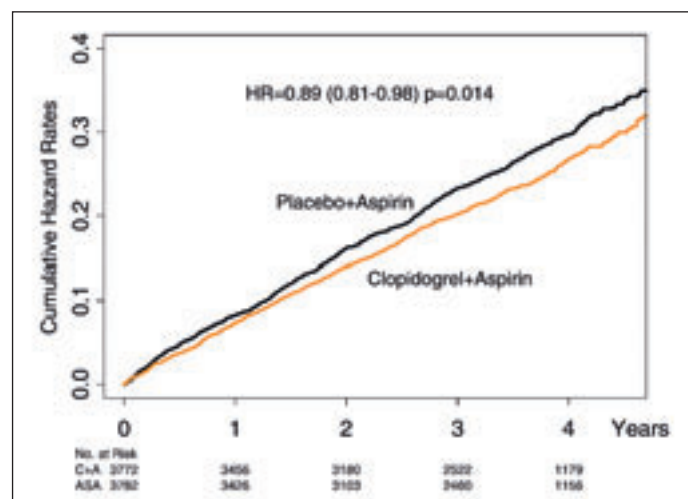


Abbildung 1: Der primäre Studienendpunkt (Stroke, Myokardinfarkt, Nicht-ZNS-Embolie, vaskulärer Tod) wurde von 7,6% im Placeboarm auf 6,8% im Clopidogrel/ASS-Arm gesenkt.

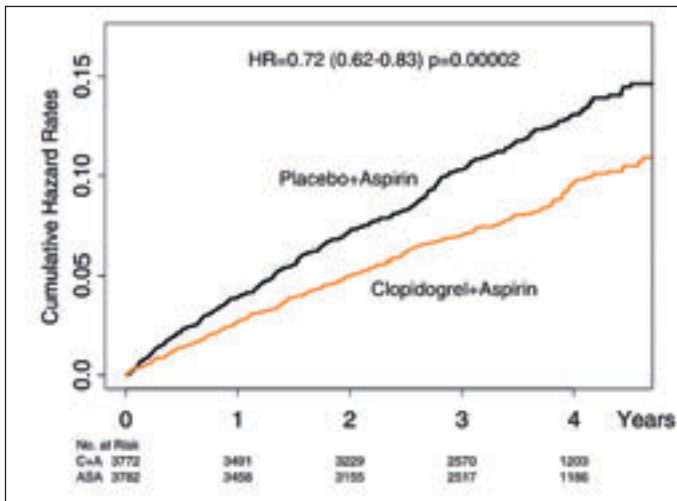


Abbildung 2: Der grösste Nutzen zeigte sich in der Reduktion der Hirnschlagrate.

randomisiert; Patienten, die trotz hohem Hirnschlagrisiko nicht für Warfarin geeignet waren, in ACTIVE A (Clopidogrel plus ASS vs. ASS allein). Die Active-W-Studie wurde frühzeitig abgebrochen, nachdem sich zeigte, dass die orale Antikoagulation vaskuläre Ereignisse – insbesondere Hirnschläge – signifikant besser verhindern konnte als ASS plus Clopidogrel (5,6% pro Jahr vs. 3,93% pro Jahr, $p = 0,0003$). Bemerkenswert war dabei, dass schwere Blutungen nicht signifikant häufiger auftraten. Interessant war weiter, dass die INR-Kontrolle bei jenen Patienten, die bereits mit oraler Antikoagulation vertraut waren (77% aller Patienten), deutlich besser war als bei warfarinnaiven Patienten (64,8% vs. 60,4%, $p = 0,001$) und diese auch einen besseren Outcome und weniger Blutungskomplikationen hatten. Dagegen schnitt die orale Antikoagulation bei schlechter INR-Kontrolle nicht besser ab als Clopidogrel plus ASS.

Weniger Hirnschläge mit Clopidogrel plus ASS

An ACTIVE A nahmen 7554 Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Hirnschlagrisiko, die keine orale Antikoagulation einnehmen konnten, teil. Die Patienten wurden entweder mit Clopidogrel 75 mg einmal täglich plus ASS (empfohlene Tagesdosis 75–100 mg) oder ASS allein in der genannten Dosierung behandelt. Primärer Studienendpunkt war eine Kombination aus den kardiovaskulären Ereignissen Hirnschlag, Myokardinfarkt, systemische Embolie und vaskulär bedingter Tod. In der Beobachtungszeit von median 3,6 Jahren trat in der Clopidogrelgruppe signifikant seltener ein vaskuläres Ereignis auf als unter ASS allein (6,8% vs. 7,6% pro Jahr, $p = 0,014$) (Abbildung 1). Dieser Unterschied entspricht einer signifikanten Risikoreduktion um 11 Prozent. Dabei zeigte sich der grösste Nutzen in der Verhinderung von Hirnschlägen, nämlich um 28 Prozent (2,4% vs. 3,3% pro Jahr, $p < 0,001$), wie in Abbildung 2 dargestellt. Für die anderen Einzel-

komponenten (Myokardinfarkt, systemische Embolie, vaskulärer Tod) wurde keine statistische Signifikanz erreicht.

Positive Nutzen-Risiko-Bilanz

Wie zu erwarten war, kam es unter der dualen Plättchenhemmung zu einer signifikanten Zunahme von schweren Blutungen (2,0% vs. 1,3% pro Jahr unter ASS allein, $p < 0,001$); tödliche Blutungen traten allerdings nicht signifikant häufiger auf (0,3% vs. 0,2% pro Jahr, $p = 0,07$). Trotz erhöhter Blutungsrate ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv, wie der Studienleiter Stuart Connolly bilanzierte: Behandelt man 1000 Patienten über drei Jahre mit Clopidogrel plus ASS, können 28 Hirnschläge (17 davon würden zur Pflegebedürftigkeit oder zum Tod führen) und 6 Myokardinfarkte verhindert werden. Dafür müsse man 20 schwere Blutungen (3 davon würden tödlich verlaufen) in Kauf nehmen.

ACTIVE A ist die bisher grösste Studie zur antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmern mit mehr als dreimal so vielen Hirnschlagereignissen als in anderen Studien, so der Studienleiter. Nach seiner Einschätzung ermöglicht die duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS für viele Patienten mit Vorhofflimmern einen wichtigen Vorteil zur Vorbeugung von vaskulären Ereignissen, insbesondere Hirnschlägen, bei akzeptablem Blutungsrisiko.

Konventionelle Antiarrhythmika effektiv, aber limitiert

Bei Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern gibt es neben der Katheterablation zwei Therapiemöglichkeiten: Kardioversion und nachfolgend Antiarrhythmika zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle) oder medikamentöse Frequenzkontrolle. Über lange Zeit lag der Fokus der Behandlung auf der Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Ein 2006 publizierter systematischer Review randomisierter, kontrollierter Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr zeigte, dass alle heute zur Verfügung stehenden Antiarrhythmika zur Sinusrhythmus-Aufrechterhaltung nach Kardioversion geeignet sind, wobei Amiodaron (z.B. Cordarone®) am potentesten zu sein scheint (2). Doch die damit verbundenen Erwartungen, zum Beispiel auch die Prognose der Patienten zu verbessern, bestätigte sich nicht: Die AFFIRM-Studie ergab, dass die Rhythmuskontrolle gegenüber der Frequenzkontrolle keine Vorteile bezüglich Mortalität und Hirnschlagrisiko bietet (3). Auffallend in dieser Studie war aber, dass Patienten mit Sinusrhythmus einen besseren Outcome hatten, jene unter Antiarrhythmika jedoch einen schlechteren. In der SAFE-T-Studie (Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial) war die Wiedererlangung und Erhaltung eines Sinusrhythmus mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität und Belastbarkeit assoziiert (4). Somit ist anzunehmen, dass ein Sinusrhythmus zwar von Vorteil ist, jedoch die aktuelle medikamentöse Therapie zur Wiederherstellung und Erhaltung eines Si-

nusrhythmus mit konventionellen Antiarrhythmika aufgrund deren begrenzten Sicherheit und Tolerabilität eingeschränkt ist. Das primäre Ziel besteht also darin, neue wirkungsvolle Medikamente zu entwickeln, die ein möglichst geringes Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Dronedaron – neue Therapie des Vorhofflimmerns

Dronedaron (Multaq®) ist ein neues Antiarrhythmikum, dessen Zulassung in den USA und Europa in Kürze erwartet wird. Dieser Multikanalblocker ist ein Amiodaron-Analogon, jedoch ohne dessen bekannte unerwünschte Wirkungen. Dronedaron ist das erste Antiarrhythmikum, das in einer grossen Studie zu Vorhofflimmern – der ATHENA-Studie – untersucht wurde (5). Diese Meilensteinstudie wurde in über 550 Studienzentren in 37 Ländern durchgeführt. 4628 Patienten mit Vorhofflimmern, die mindestens einen Risikofaktor für einen Hirnschlag aufwiesen, beteiligten sich daran. Der kombinierte primäre Studienendpunkt – kardiovaskuläre Hospitalisation und Tod jeglicher Ursache – wurde mit Dronedaron gegenüber Placebo um signifikante 24 Prozent reduziert ($p < 0,01$). Wurden die Todesfälle gesondert betrachtet, ergab sich eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um signifikante 29 Prozent ($p = 0,03$) und der arrhythmiebedingten Mortalität sogar um 45 Prozent ($p = 0,01$). Bezüglich Gesamtmortalität bestand ein Trend zugunsten von Dronedaron, der aber keine statistische Signifikanz erreichte.

Überraschende Senkung des Hirnschlagrisikos

Beeindruckend waren die Resultate einer Sekundäranalyse der ATHENA-Daten, die am ESC 2008 in München präsentiert wurden (5): Diese zeigten eine signifikante Reduktion der Hirnschlaginzidenz um 34 Prozent ($p = 0,027$) im Vergleich zu Placebo. Damit wurde erstmals nachgewiesen, dass ein Wirkstoff zur Rhythmuskontrolle imstande ist das Hirnschlagrisiko zu senken.

Metaanalyse bestätigt ATHENA-Studie

Die Resultate von ATHENA wurden durch eine ebenfalls am ACC in Orlando vorgestellte Metaanalyse von Hohnloser und Kollegen bestätigt, die neben ATHENA noch auf vier weiteren Dronedaron-Studien (DAFNE, EURIDIS, ADONIS, ERATO) basiert und insgesamt 6157 Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern einschloss (6). Wie in ATHENA wurde die Inzidenzrate für den primären Endpunkt (kardiovaskuläre Hospitalisation oder Tod) unter Dronedaron gegenüber Placebo um 24 Prozent signifikant gesenkt ($p < 0,0001$). Das Risiko für einen kardiovaskulären Tod reduzierte sich im Vergleich zu Placebo um 32 Prozent ($p = 0,0065$) und jenes für einen plötzlichen Herztod um 51 Prozent ($p = 0,0118$).

In der Sicherheitsanalyse zeigten sich keine neuen Sicherheitsbedenken; Dronedaron war gut verträglich und sicher

in der Anwendung. Schwere Nebenwirkungen waren nicht signifikant häufiger als unter Placebo (18% vs. 19,7%). Als häufigste Nebenwirkungen traten gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö und Übelkeit (24,1% vs. 20,8%), Hautreaktionen (10,2% vs. 7,4%) und ein Anstieg des Serumkreatinins (4% vs. 1,1%) auf. Bradykardien (3,3% vs. 1,3%) sowie Verlängerungen des QT-Intervalls traten unter Dronedaron etwas häufiger auf als unter Placebo (1,3% vs. 0,5%). Insgesamt war das Risiko für Proarrhythmien aber gering.

Vorzustellen ist der Einsatz von Dronedaron zur Erhaltung eines Sinusrhythmus sicherlich bei Patienten ohne Grunderkrankung des Herzens sowie bei Patienten mit Hypertonie und KHK. Ob Dronedaron auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz empfohlen werden kann, bleibt abzuwarten. Die ATHENA-Daten zeigen jedenfalls auch eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Gerhard Emrich

Literatur:

1. Mant J et al.: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.
2. Lafuente C et al.: Antiarrhythmic Drugs for Maintaining Sinus Rhythm After Cardioversion of Atrial Fibrillation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 719–728.
3. Wyse DG et al.: A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *NEJM* 2002; 347: 1825–1833.
4. Singh BN et al.: Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation. *NEJM* 2005; 352: 1861–1872.
5. Hohnloser SH et al.: Effect of Dronedaron on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. *NEJM* 2009; 360: 668–678.
6. Hohnloser SH et al.: Effect of Dronedaron on Cardiovascular Outcomes: A Meta-analysis of 5 Randomized Controlled Trials in 6157 Patients With Atrial Fibrillation/Flutter, Abstract 1020–50, ACC 2009.

Quellen:

- Cardiology News Desk: Optimizing Outcomes with Antiplatelet Therapy, ACC 2009.
- Joint Session of the French Society of Cardiology and the American College of Cardiology: Arrhythmias, ACC 2009.
- ACTIVE-A Results Presentation – Hotline Session, ACC 2009.

Interessenlage: Die Berichterstattung erfolgt mit Unterstützung von Sanofi-aventis sa, 1217 Meyrin 1.