

Eine der häufigsten Rhythmusstörungen

# Neuigkeiten bei der Behandlung von Vorhofflimmern

**Vorhofflimmern ist assoziiert mit Thromboembolien, Herzinsuffizienz, vermehrter Hospitalisation und einer verkürzten Lebensdauer. Die neuen Behandlungsoptionen betreffen vor allem die Thromboembolieprophylaxe.**

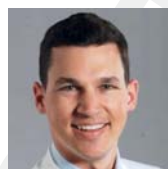
Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung im klinischen Alltag und betrifft in etwa ein Prozent der allgemeinen Bevölkerung. Es handelt sich primär um eine Erkrankung des älteren Menschen, und Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Aus klinischer Sicht liegt der Hauptfokus der Therapie bei der Behandlung der mit Vorhofflimmern assoziierten Symptome und der Thromboembolieprophylaxe.

## Thromboembolieprophylaxe

Etwa zwanzig Prozent aller Schlaganfälle sind mit Vorhofflimmern assoziiert, und die mit Vorhofflimmern vergesellschafteten Insulte sind meist schwerwiegender als Schlaganfälle anderer Genese. Das Risiko eines Schlaganfalls kann durch eine orale Antikoagulation gesenkt werden. Jedoch ist nicht bei jedem Patienten mit Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation indiziert. Zur Entscheidungsfindung ist eine Gegenüberstellung des Thromboembolierisikos auf Grund des Vorhofflimmerns und des Blutungsrisikos auf Grund einer allfälligen oralen Antikoagulation notwendig. Zur Risikostratifizierung wird in den aktuellen Richtlinien der sogenannte CHA2DS2VASC Score propagiert (1).

Im Gegensatz zum bisher verwendeten CHADS2 Score wird im neuen CHA2DS2VASC Score das Alter stärker gewichtet und zudem ein vaskulärer Risikofaktor und ein Geschlechtsrisikofaktor erfasst (Tab. 1).

Bis anhin bedeutete die orale Antikoagulation den Beginn einer INR gesteuerten Therapie mit einem Vitamin K Antagonisten, zum Beispiel Phenprocoumon (Marcoumar). Verglichen mit Placebo führt die Therapie mit Vitamin K Antagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern zu einer relativen Risikoreduktion bezüglich Auftreten von Schlaganfällen von circa 60%, verglichen mit Aspirin immer noch zu einer signifikanten Senkung um circa 40% (2). Obwohl bei der Therapie mit Vitamin K Antagonisten ein grosser Erfahrungsschatz besteht, ist die Anwendung dieser Substanzen mit etlichen Problemen behaftet. Die geringe therapeutische Breite, die Interaktionen, der Einfluss der Ernährung und die Notwendigkeit der INR-Kontrolle sind die wichtigsten Negativpunkte dieser Substanzen. Positiv zu Buche schlägt auf der anderen Seite der fast unschlagbare Preis der Vitamin K Antagonisten (ohne Monitoring circa 20 Rappen pro Tag). In den letzten Jahren wurde fieberhaft nach Alternativen gesucht und neue Substanzen in grossen randomisierten Nicht-Unterlegenheitsstudien untersucht.



PD Dr. med. Michael Kühne  
Basel

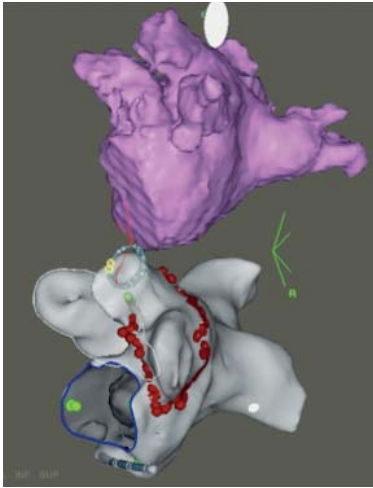
Die RELY Studie untersuchte den direkten Thrombininhibitor Dabigatran in zwei Dosierungen (110 mg 2 Mal täglich und 150mg 2 Mal täglich) (3).

In der niedrigen Dosierung war Dabigatran dem Warfarin ebenbürtig bezüglich Schlaganfallprophylaxe und führte gleichzeitig zu weniger relevanten Blutungen. In der höheren Dosis führte Dabigatran sogar zu signifikant weniger Schlaganfällen, dies bei gleich vielen relevanten Blutungen im Vergleich zu Warfarin. Eine erwähnenswerte Nebenwirkung von Dabigatran ist das Auftreten einer Dyspepsie in 11–12% der Fälle. Die ROCKET AF Studie analysierte die Wirkung von Rivaroxaban (20 mg 1 Mal täglich) bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem erheblichen Risiko für Schlaganfall (4).

Die Studie konnte ebenfalls zeigen, dass Rivaroxaban dem Warfarin bezüglich Verhinderung von Schlaganfall und systemischer Embolien mindestens ebenbürtig (in der per-protocol Analyse sogar überlegen) war. Relevante Blutungen waren insgesamt

TAB. 1 CHA2DS2VASC Score	
Risikofaktor	Score
Herzinsuffizienz/LV-Dysfunktion	1
Hypertonie	1
Alter ≥75	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
Gefässkrankheit	1
Alter 65–74	1
Weibliches Geschlecht	1

Die Abschätzung des Thromboembolierisikos erfolgt gemäss aktueller Richtlinien durch Berechnung des CHA2DS2VASC Scores. Ab 2 Punkten ist eine orale Antikoagulation indiziert, bei 0 Punkten ist sie nicht notwendig, bei einem Punkt muss individuell abgewogen werden. Der Punkt Gefässkrankheit meint das Vorhandensein eines Status nach Myokardinfarkt, einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit oder von Plaques in der Aorta.



**Abb. 1:** Ziel der interventionellen Therapie des Vorhofflimmerns ist die elektrische Isolation der Pulmonalvenen. Der dreidimensional rekonstruierte linke Vorhof des Patienten ist in grau dargestellt (linkslaterale Ansicht), die Ablationspunkte um die linken Pulmonalvenen in rot. In rosa ist die dreidimensionale Rekonstruktion basierend auf einem Herz-MRI dargestellt.

in beiden Gruppen gleich häufig. Zu guter Letzt zeigte die ARIS-TOTLE Studie, dass Apixaban (5 mg 2 Mal täglich) dem Warfarin hinsichtlich Verhinderung von Schlaganfall und systemischen Embolien überlegen ist, wobei dies vorwiegend durch die Verminderung der hämorrhagischen Schlaganfälle und nicht durch die Reduktion ischämischer Schlaganfälle bedingt war. Bezüglich des Auftretens von Blutungen scheint die Substanz ebenfalls ein sehr günstiges Profil zu haben, so kam es insgesamt in der ARIS-TOTLE Studie zu einer signifikanten Reduktion der relevanten Blutungen (5). Die wahrscheinlich für den Patienten bedeutsamsten intrakraniellen Blutungen konnten durch den Einsatz aller drei oben beschriebenen Substanzen im Vergleich zu Warfarin signifikant reduziert werden.

### Neue Antikoagulantien und doppelte Plättchenhemmung

Auf Grund dieser doch sehr ermutigenden neuen Daten stellt sich die Frage, was abgesehen vom Preis aus klinischer Sicht noch für den Einsatz der Vitamin K Antagonisten spricht. Da in all den aufgeführten Studien mit den neuen Substanzen Patienten mit einer schwer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin Clearance <30 ml/min.) ausgeschlossen wurden, sollten diese bei Patienten mit relevanter Niereninsuffizienz nicht eingesetzt werden. Ein weiteres Problem stellen Patienten dar, welche auf Grund einer koronaren Herzerkrankung eine doppelte Plättchenhemmung erhalten (Aspirin in Kombination mit Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor). In dieser Situation ist beim Einsatz der neuen Substanzen Vorsicht geboten. Dies gilt aber auch für die Triple-Therapie mit doppelter Plättchenhemmung in Kombination mit Vitamin K Antagonisten. Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Manuskripts war noch keines der drei besprochenen neuen Medikamente in der Schweiz zur Thromboembolieprophylaxe mit der Indikation „Vorhofflimmern“ zugelassen. Daher ist auch bei keinem der Substanzen der Preis der Therapie bekannt. Dieser wird aber sicherlich um ein vielfaches höher sein als der von Marcoumar. Abschliessend sei noch zu erwähnen, dass in den aktuell geltenden Richtlinien noch keine Empfehlungen bezüglich Einsatz der besprochenen drei neuen Medikamente vorliegen. Somit müssen die Interpretation der vorhandenen Evidenz und das Gespräch mit dem Patienten als Entscheidungsgrundlage dienen.

### Frequenz- oder Rhythmuskontrolle – die alte Frage

Die Strategie bezüglich der Therapie der Rhythmusstörung per se richtet sich in erster Linie nach der Symptomatik des Patienten. Patienten mit ausgeprägten Symptomen wie Palpitationen oder Leistungsintoleranz oder auch Patienten, die auf Grund einer dauerhaft erhöhten Herzfrequenz eine Verschlechterung der Pumpfunktion (Tachykardiomyopathie) erleiden, profitieren von der Wiederherstellung und Erhaltung des Sinusrhythmus. Hier gibt es grundsätzlich die Möglichkeit der medikamentösen oder interventionellen Therapie. Bei der medikamentösen Therapie können bei Patienten ohne strukturelle Kardiopathie Antiarrhythmika der Klasse IC (z.B. Flecainid oder Propafenon) kombiniert mit Betablocker oder Kalziumantagonisten eingesetzt werden, bei Patienten mit relevanter struktureller Kardiopathie oder Herzinsuffizienz ist Amiodarone Mittel der Wahl. Letzteres ist das potenteste verfügbare Antiarrhythmikum, ist jedoch in der Langzeitbehandlung auch mit einer relevanten Toxizität behaftet (Schilddrüse, Lunge, Auge, Haut). Das erst seit kurzem verfügbare Dronedarone wird auf der Basis neuerer Studiendaten (PAL-LAS-Studie) von den Autoren grundsätzlich mit grösster Zurückhaltung und nur noch bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eingesetzt (6).

Das Problem aller Antiarrhythmika inklusive Amiodarone besteht darin, dass ihre Wirksamkeit sehr limitiert ist. So kommt es circa ein Jahr nach Therapiebeginn bei 50 bis zu 80% der Patienten zu einem Rezidiv des Vorhofflimmerns. Eine Elektrokonzersion (eventuell kombiniert mit Antiarrhythmika) vermag das Problem oftmals vorübergehend zu lösen, stellt aber keine dauerhafte Lösung dar. Daher wurde in den Neunziger Jahren intensiv nach einer alternativen Therapie gesucht und in Form der Pulmonalvenenisolation gefunden (7). Hierbei handelt es sich um eine katheterbasierte Verödungsbehandlung (Ablation), bei der Auslöser für Vorhofflimmern in den Pulmonalvenen mittels Radiofrequenzablation eliminiert werden (Abb. 1).

### Pulmonalvenenisolation – in ausgewählten Fällen Therapie der ersten Wahl

Die Pulmonalvenenisolation ist heute in der Kardiologie zu einem Routineeingriff geworden, bedarf aber einem technisch sehr gut ausgerüsteten Elektrophysiologielabor. Wie bei allen Behandlungsformen gilt es, bei der Indikationsstellung sorgfältig Nutzen und Risiko abzuschätzen. Den grössten Nutzen sehen die Autoren bei hochsymptomatischen Patienten mit der paroxysmalen Form des Vorhofflimmerns. Hier können auch sehr gute Resultate erzielt werden, was eine eigene Arbeit mit einer Erfolgsrate von circa 90% nach einem Jahr belegt (8). Auf Grund der enttäuschenden Therapieerfolge mit den Antiarrhythmika stellt die Pulmonalvenenisolation in gut ausgewählten Fällen sogar die Therapie der ersten Wahl dar, und es muss nicht zuerst das Versagen der antiarrhythmischen Therapie gezeigt werden.

Vor allem bei asymptomatischen Patienten steht die Kontrolle der Herzfrequenz im Vordergrund. Dass dies vor allem bei älteren Patienten ein akzeptables Therapiekonzept darstellt, ist spätestens seit der AFFIRM Studie auch wissenschaftlich belegt (9). Hier wird der Patient im Vorhofflimmern belassen und lediglich die Kammerfrequenz mittels Betablocker, Kalziumantagonisten oder seltener auch Digoxin gebremst. Natürlich muss in dieser Situation dann weiterhin eine orale Antikoagulation durch-

geführt werden (gemäss CHA2DS2VASC Score). Falls die medikamentöse Frequenzkontrolle nicht den gewünschten Effekt erzielt, besteht die Möglichkeit der interventionellen Frequenzkontrolle als Ultima Ratio. Dabei wird mittels Katheterablation eine Durchtrennung des AV-Knotens durchgeführt, was zur endgültigen Kontrolle der Kammerfrequenz aber gleichzeitig natürlich auch zur Schrittmacherabhängigkeit führt. An letztere Therapieoption wird oft zu wenig gedacht, ist sie doch mit sehr hoher Erfolgsrate (99%) vergesellschaftet und hat für den Patienten den positiven Nebeneffekt, dass die frequenzbremsenden Medikamente (und deren Nebenwirkungen) wegfallen.

**PD Dr. med. Michael Kühne**  
**Prof. Dr. med. Christian Sticherling**  
**Prof. Dr. med. David Conen**  
**Prof Dr. med. Stefan Osswald**  
 Elektrophysiologie/Kardiologie  
 Universitätsspital Basel  
 Petergraben 4, 4031 Basel  
 MKuehne@uhbs.ch

### Take-Home Message

- ◆ Die schwerwiegendste Komplikation des Vorhofflimmerns ist der Schlaganfall
- ◆ Dem Entscheid über eine allfällige Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten oder einer der neuen Antikoagulantien sollte eine sorgfältige Risikostratifizierung vorausgehen (CHA2DS2VASC score)
- ◆ Die Pulmonalvenenisolation ist vor allem bei hochsymptomatischen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eine gute und erfolgversprechende Therapieoption
- ◆ Falls die medikamentöse Kontrolle der Herzfrequenz scheitert, ist bei älteren Patienten die interventionelle Durchtrennung des AV-Knotens mit gleichzeitiger Schrittmacherimplantation eine alternative Behandlungsmöglichkeit

### + Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

### Literatur

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
2. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
6. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomström P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacrétaiz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidebüchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsányi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH; the PALLAS Investigators. Dronedarone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Nov 14. [Epub ahead of print]
7. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-666.
8. Kühne M, Suter Y, Altmann D, Ammann P, Schaer B, Osswald S, Sticherling C. Cryoballoon Versus Radiofrequency Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Biomarkers of Myocardial Injury, Recurrence Rates and Pulmonary Vein Reconnection Patterns. *Heart Rhythm* 2010;7:1770-1776.
9. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1825-1833.