Vorhofflimmern – neue Therapieoptionen

Dr. Karsten Filzmaier

Leiter des CoC Medical Underwriting &
Claims Consulting
Munich RE, München

Résumé

Le fibrillation auriculaire est un trouble du rythme cardiaque aussi fréquent que protéiforme. Les connaissances acquises au cours des dernières années ont permis de développer de nouvelles stratégies et options thérapeutiques. Le médecin traitant dispose en principe de deux options thérapeutiques pour le contrôle du rythme et de la fréquence cardiaques, options qui doivent être considérées comme équivalentes du point de vue des résultats cliniques. Les inhibiteurs oraux de la thrombine et du facteur X annoncent une nouvelle ère dans le traitement anti-thrombotique. La simplification du maniement de ces médicaments devrait notamment faciliter les choses dans la pratique clinique quotidienne. L'isolation des veines pulmonaires (qui nécessite le positionnement intra-auriculaire d'un cathéter) représente une option thérapeutique dans la fibrillation auriculaire qui – malgré des taux de récurrence encore élevés – permet de parvenir à une guérison de

ce trouble du rythme chez beaucoup de patients. En attendant, on manque de résultats à long terme pour nombre de ces nouvelles options thérapeutiques et les succès enregistrés à ce jour doivent encore être jugés avec une certaine circonspection.

Zusammenfassung

Das Vorhofflimmern ist eine ebenso häufige wie facettenreiche Herzrhythmusstörung. Durch den Erkenntnisgewinn der letzten Jahre haben sich neue Therapiestrategien und Behandlungsoptionen entwickelt. So stehen mit der Rhythmus- und Frequenzkontrolle dem behandelnden Arzt prinzipiell zwei Behandlungsoptionen gegenüber, die von den klinischen Endpunkten her als gleichwertig zu betrachten sind. Die oralen Thrombin- und Faktor-X-Inhibitoren läuten eine neue Ära der antithrombotischen Therapie ein. Insbesondere die einfachere Handhabung dieser Medikamente dürfte im klinischen Alltag eine Erleichterung darstellen. Die Pulmonalvenenisolation ist eine katheterbasierte Behandlungsmöglichkeit des Vorhofflimmerns, mit der – trotz noch hoher Rezidivraten – bei vielen Patienten eine Heilung von dieser Rhythmusstörung

erzielt werden kann. Für viele dieser neuen Therapieoptionen fehlen Langzeiterkenntnisse und die bisherigen Erfolge sind noch mit einer gewissen Vorsicht zu betrachten.

Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste Form der Herzrhythmusstörung und eine der Hauptursachen für Arztkonsultationen und Spitalaufenthalte. In der Schweiz sind rund 100 000 Menschen davon betroffen. Das Risiko, an Vorhofflimmern zu erkranken, verdoppelt sich ab dem 50. Lebensjahr mit jeder Altersdekade. Leiden bei den unter 50-Jährigen weniger als 1% an Vorhofflimmern, so steigt diese Zahl auf 9 bis 16% bei den über 80-Jährigen an. Aufgrund der demografischen Entwicklung wird mit einer Verdoppelung der Fallzahlen in den nächsten 50 Jahren gerechnet. Das Vorhofflimmern stellt somit auch aus sozioökonomischen Gründen eine Herausforderung dar.

Klassifikationen und Formen des Vorhofflimmerns

Die aktualisierte Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [1] teilt das Vorhofflimmern nach dem zeit-

lichen Verlauf sowie den therapeutischen Optionen wie folgt ein:

- erstmals entdecktes Vorhofflimmern
- paroxysmales Vorhofflimmern
- persistierendes Vorhofflimmern
- lang anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern und
- permanentes Vorhofflimmern

Vorhofflimmern gilt als paroxysmal, wenn es innerhalb von 48 Stunden bis 7 Tagen nach vermutetem Beginn spontan endet. Ein Vorhofflimmern wird als persistierend bezeichnet, wenn es durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet und rhythmuserhaltend behandelt wird. Ein mehr als 1 Jahr bestehendes Vorhofflimmern wird als «lang anhaltend persistierend» bezeichnet, wenn es rhythmuserhaltend behandelt werden soll (z. B. mittels einer Katheterablation). Als permanent wird ein Vorhofflimmern dann klassifiziert, wenn keine rhythmisierende Behandlung versucht und das Vorhofflimmern als lebenslanger Zustand akzeptiert wird.

Das Vorhofflimmern kann auch nach ätiologischen Gesichtspunkten eingeteilt werden. Vorhofflimmern ist oft keine eigenständige Erkrankung, sondern als Symptom einer Grunderkrankung

kung zu werten. Herzerkrankungen wie die KHK, Herzklappenfehler oder Kardiomyopathien prädisponieren für das Auftreten eines Vorhofflimmerns. Auch die arterielle Hypertonie erhöht das Risiko für diese Rhythmusstörung und wird als ätiologischer Auslöser gewertet. Auch Operationen, Lungenembolien, schwere Infekte oder eine Schilddrüsenüberfunktion können mit einem Vorhofflimmern vergesellschaftet sein. Demgegenüber steht das idiopathische Vorhofflimmern oder lone atrial fibrillation. Dieses liegt vor, wenn der Patient jünger als 60 Jahre ist und an keiner Grunderkrankung leidet. Die genaue Prävalenz des idiopathischen Vorhofflimmerns ist nicht bekannt, wird aber auf ca. 15–30 % aller Fälle geschätzt. Neuere Studienergebnisse weisen darauf hin, dass Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern nicht selten eine positive Familienanamnese für diese Erkrankung haben und somit genetische Faktoren eine Rolle spielen [2].

Klinische Auswirkungen des Vorhofflimmerns

Das Auftreten von Vorhofflimmern ist in der Regel kein akut lebensgefährliches Ereignis. So wird dem amerikanischen

Kardiologen Bernard Gersh das Zitat zugeschrieben: «Es ist besser, einen unregelmässigen Herzschlag zu haben als gar keinen.» Die klinischen Auswirkungen des Vorhofflimmerns können sich jedoch auf die Mortalität und Morbidität des Betroffenen auswirken.

Bei Vorhofflimmern führt die ungeordnete elektrische Erregung der Vorhöfe zu einem Verlust der koordinierten Vorhofkontraktion. Gleichzeitig wird bei Vorliegen einer Tachyarrhythmie die Diastolendauer verkürzt. Das Resultat ist eine Abnahme des Herzzeitvolumens um bis zu 20 %. Der Wegfall der Vorhofkontraktion wird von einem gesunden Herzen in der Regel gut toleriert. Bei einem Patienten mit Herzvorerkrankung kann jedoch akut bis subakut eine Herzinsuffizienz resultieren. Allerdings kann auch bei einem Herzgesunden eine anhaltende Tachyarrhythmie langfristig zu einer Herzinsuffizienz, einer Tachykardiomyopathie, führen. Diese Komplikation sollte aufgrund moderner Therapiemöglichkeiten heutzutage vermeidbar sein.

Die gefürchtetste Auswirkung des Vorhofflimmerns ist die arterielle Thromboembolie. Durch die fehlende Vorhofkon-

traktion und der daraus resultierenden Verlangsamung des Blutflusses kann es insbesondere im Bereich des linken Vorhofs zur Bildung von Blutgerinnseln kommen. Thromben, die von dort in die arterielle Strombahn gelangen, verursachen einen arteriellen Verschluss, zumeist in Form eines apoplektischen Insults. So wird zum Beispiel bei rund 20 % aller Schlaganfallpatienten ein Vor-

hofflimmern festgestellt. Das Thromboembolierisiko hängt erheblich vom Alter und Risikoprofil des Patienten ab. Zur Risikostratifizierung bedient man sich Score-Systemen wie z. B. dem CHADS₂-Index (Abbildung 1). Die Schlaganfallrate steigt dabei von 1,9 % pro Jahr bei Patienten ohne Risikofaktoren auf über 18 % pro Jahr bei Patienten mit allen Risikofaktoren [3].

Abbildung 1: Schlaganfallrisiko bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern

CHADS ₂ -Risikokriterien	Score
Früherer Schlaganfall oder TIA	2
Alter 75 Jahre	1
Arterielle Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
Herzinsuffizienz	1

Patienten (n = 1733)	Jährliche Schlaganfallrate (Prozent pro Jahr) (95 % CI)	CHADS ₂ -Score
120	1,9 (1,2–3)	0
463	2,8 (2–3, 8)	1
523	4 (3, 1–5, 1)	2
337	5,9 (4, 6–7, 3)	3
220	8,5 (6, 3–11, 1)	4
65	12,5 (8,2–17,5)	5
5	18,2 (10,5–27,4)	6

Vorhofflimmern beeinflusst auch die Lebensqualität. In der STAF-Studie [4] war der Lebensqualitäts-Score bei Patienten mit Vorhofflimmern deutlich niedriger als in der Normalbevölkerung. Herzrhythmusstörungen können für den Betroffenen erhebliche Konsequenzen im seelischen und sozialen Bereich bedeuten. Ein «Herzstolpern» wird von vielen Patienten als sehr unangenehm und angstaussendend empfunden. Bei einer per se nicht lebensbedrohlichen Erkrankung wie dem Vorhofflimmern ist die Lebensqualität ein wichtiger Einflussfaktor auf die Therapieentscheidung.

Therapie des Vorhofflimmerns

Prinzipiell können zwei unterschiedliche Behandlungsstrategien verfolgt werden: die Rhythmuskontrolle und die Frequenzkontrolle. In verschiedenen Studien zeigte sich hinsichtlich der Symptomatik sowie anderer klinischer Endpunkte (inklusive der Mortalität) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien [4].

Rhythmuskontrolle

Die Wiederherstellung und der anschließende Erhalt des Sinusrhythmus ist das

Therapieziel der Rhythmuskontrolle und sollte in Betracht gezogen werden bei:

- Patienten mit erstmalig aufgetretenem Vorhofflimmern und hoher Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Kardioversion sowie Erhalt des Sinusrhythmus.
- Patienten, die trotz eines normfrequenten Vorhofflimmerns symptomatisch sind (Palpitationen, Luftnot, Schwindel, Synkope, Herzinsuffizienzzeichen).
- Patienten, bei denen trotz medikamentöser Behandlung keine Frequenzkontrolle möglich ist und mittel- bis langfristig die Gefahr einer Tachykardiomyopathie besteht.
- Patienten, die aus sonstigen Gründen – zum Beispiel Angstzuständen – ein Vorhofflimmern nicht tolerieren.

Seit Einführung der externen elektrischen Kardioversion im Jahr 1962 hat sich dieses Therapieverfahren etabliert. Führt eine externe Kardioversion nicht zum Erfolg, kann eine katheterbasierte interne Kardioversion versucht werden. Die primäre Erfolgsrate liegt bei der internen Kardioversion höher, der langfristige Erfolg – das heisst der anhal-

tende Verbleib des Patienten im Sinusrhythmus – wird durch die Kardioversionsmethode jedoch nicht beeinflusst. Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern sollte aufgrund der hohen spontanen Kardioversionsrate in den ersten 48 Stunden kein elektrischer Kardioversionsversuch unternommen werden. Antiarrhythmika können die Häufigkeit, Dauer und Symptomatik von Vorhofflimmerrezidiven verringern. Heutzutage sind Medikamente wie Amiodaron, Sotalol, Dofetilide, Dronedaron, Flecainid und Propafenon im klinischen Einsatz und die Effektivität dieser Medikamente ist gegenüber Placebo nachgewiesen. Dennoch haben weniger als 75 % der Patienten ein Jahr nach Kardioversion einen stabilen Sinusrhythmus – trotz medikamentöser Rezidivprophylaxe. Das Ansprechen auf die Medikation ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich, da das Nebenwirkungsspektrum den Einsatz dieser Medikamente limitiert. So muss eine Therapie mit Amiodaron in über 20 % der Fälle aufgrund von Nebenwirkungen beendet werden. Auch proarrhythmische oder negativ inotrope Effekte müs-

sen bei der Wahl des Antiarrhythmikums beachtet werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird zum Beispiel Amiodaron oder Dofetilide zur Rezidivprophylaxe empfohlen, während Flecainid, Propafenon, Dronedaron und Sotalol kontraindiziert sind.

Bei herzgesunden Patienten wird in erster Linie ein Betablocker zur Rezidivprophylaxe eingesetzt, da keine proarrhythmischen Effekte zu erwarten sind. Mittlerweile gibt es für diese Patientengruppe eine weitere Therapieoption: das «pill-in-the-pocket»-Prinzip. Hierbei wird auf eine dauerhafte Rezidivprophylaxe verzichtet und nur im Anfall ein Antiarrhythmikum (zumeist Flecainid) vom Patienten selbstständig eingenommen. Innerhalb von 1 bis 3 Stunden nach Einnahme kann in über 80 % der Fälle das Vorhofflimmern terminiert werden.

Bei Versagen der medikamentösen Therapie kann heutzutage eine Katheterablation erwogen werden. Hierbei wird durch Hochfrequenzstrom die Spitze eines Ablationskatheters erhitzt, sodass punktuelle Verödungsnarben im Vorhoffmyokard gesetzt werden können. Durch Aneinanderreihung dieser Verödungspunkte entstehen lineare Läsionen, die

eine Ausbreitung elektrischer Impulse verhindern können. Diese Technik findet bei der Pulmonalvenenisolation Anwendung. Bei der Entstehung von Vorhofflimmern spielt der Übergangsbereich zwischen den Pulmonalvenen und dem linken Vorhof eine zentrale Rolle, da hier elektrische Störimpulse entstehen, die ein Vorhofflimmern auslösen können. Bei der Pulmonalvenenisolation werden über einen Ablationskatheter «Punkt-für-Punkt» Verödungsnarben um die Pulmonalvenen gezogen und diese elektrisch vom Vorhofmyokard isoliert, sodass die Störimpulse nicht mehr auf das übrige Vorhofmyokard übergreifen können.

Neben diesen Verfahren gibt es eine Reihe weiterer therapeutischer Möglichkeiten wie die chirurgische Ablation (MAZE-Prozedur), die vor allem im Rahmen anderer kardiochirurgischer Eingriffe bei Patienten mit Vorhofflimmern eingesetzt wird. Auch implantierbare atriale Defibrillatoren kommen in speziellen Fällen heutzutage zum Einsatz.

Frequenzkontrolle

Das Bestehen eines Vorhofflimmerns kann aus verschiedenen Gründen auch akzeptiert werden. Bei diesem Vorgehen

muss häufig zur Vermeidung einer Tachyarrhythmie eine Kontrolle der Herzfrequenz erfolgen. Durch ein normfrequenten Vorhofflimmern können die Symptome des Patienten gebessert und die hämodynamischen Folgen verringert werden. Bevorzugt werden aufgrund ihrer negativ chronotropen und dromotropen Eigenschaften Betablocker oder Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ eingesetzt. Bei älteren, wenig aktiven Patienten oder bei Vorliegen einer linksventrikulären Dysfunktion kann auf ein Digitalispräparat ausgewichen werden.

Die optimale Zielherzfrequenz für Patienten mit Vorhofflimmern wurde bislang nicht eindeutig bestimmt. Verschiedene Leitlinien geben eine Zielherzfrequenz in Ruhe von unter 80 Schlägen / Minute und unter moderater Belastung von unter 110 Schlägen / Minute an. In der RACE-II-Studie hat man sich mit dieser Frage befasst [5]. 614 körperlich aktive Patienten mit permanentem Vorhofflimmern wurden entweder einer strikten (Ruhe < 80; moderate Belastung < 110 Schläge / Minute) oder einer weniger strikten (Ruhe < 110 Schläge / Minute) Frequenzkontrolle unterzogen. Bezüglich des kombinierten

primären Endpunkts der Studie (Kardio-vaskulärer Tod, Spitalaufnahme wegen Herzinsuffizienz oder Schlaganfall, Embolie, Blutung oder lebensgefährlicher Arrhythmien) fand sich nach drei Jahren Beobachtungszeitraum kein signifikanter Unterschied zwischen der strikten und weniger strikten Frequenzkontrolle. Allerdings benötigten Patienten mit strikter Frequenzkontrolle häufiger eine medikamentöse Kombinationstherapie und die Zahl der ambulanten Arztkontakte lag im Vergleich höher. In manchen Fällen ist eine Frequenzkontrolle trotz optimaler medikamentöser Therapie oder aufgrund von Nebenwirkungen nicht möglich. In diesen Fällen kann ein (erneuter) Versuch der Rhythmisierung erfolgen oder als ultima ratio die Ablation des AV-Knotens mit konsekutiver Implantation eines Herzschrittmachers in Erwägung gezogen werden.

Antithrombotische Therapie

Eine antithrombotische Therapie senkt das Risiko einer systemischen Embolie bei Vorhofflimmern um bis zu 70 Prozent und die Mehrzahl der Patienten mit Vorhofflimmern profitiert von dieser Therapie. Die Art der Therapie richtet sich nach dem Alter und den vorliegenden Begleiterkrankungen des Patienten (Abbildung 2). Unabhängig davon muss bei jedem Patienten vor Therapiebeginn eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, die das Blutungsrisiko der Reduktion des Schlaganfallrisikos gegenüberstellt. Ist die Indikation zur Antikoagulation gegeben, so gilt diese (im Prinzip) lebenslang. Das Verlaufsmuster des Vorhofflimmerns (paroxysmal, persistierend, permanent) hat keinen Einfluss auf die Indikation oder Art der Antikoagulation [1].

Abbildung 2: Antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern

Schwacher Risikofaktor	Moderater Risikofaktor	Hoher Risikofaktor
Weibliches Geschlecht	Alter ≥ 75 Jahre	Früherer Schlaganfall, TIA oder Embolie
Alter 65–74 Jahre	Arterielle Hypertonie	
Koronare Herzkrankheit	Herzinsuffizienz	Mitralstenose
Hyperthyreose	LVEF ≤ 35 %	Künstliche Herzklappe
	Diabetes mellitus	

Liegt bei einem Patienten eindeutig ein idiopathisches Vorhofflimmern vor (< 60 Jahre, keine relevante Grunderkrankung, keine Risikofaktoren), so kann auf eine antithrombotische Therapie verzichtet werden. Die Entscheidung für oder gegen eine antithrombotische Therapie sollte in regelmässigen Abständen oder bei einer Veränderung der Gesundheitssituation überprüft werden.

Seit Jahrzehnten werden zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern Cumarinderivate benutzt, deren Wirksamkeit in vielen Studien – auch bei Patienten über 75 Jahren – nachgewiesen wurde [6]. Problematisch bei Cumarinderivaten ist der enge therapeutische Bereich (INR 2–3) mit einem bei Überdosierung schnell ansteigenden Blutungsrisiko. Die regelmässig durchzuführenden INR-Kontrollen sowie die notwendige Compliance bei der Einnahme stellt für den behandelnden Arzt oft eine Herausforderung dar.

Eine neue Therapiemöglichkeit stellen der direkte Thrombininhibitor Dabigatran sowie die beiden Faktor-X-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban dar. Im Vergleich zu Cumarinderivaten (INR 2–3)

zeigte sich in Studien eine vergleichbare oder sogar niedrigere Rate an ischämischen Infarkten und Blutungskomplikationen bei Patienten mit Vorhofflimmern und mittlerem bis hohem Schlaganfallrisiko [7, 8, 9]. Vorteilhaft ist auch, dass regelmässige Kontrollen des INR-Wertes unter der neuen Therapie entfallen und weniger Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder bestimmten Nahrungsmitteln zu befürchten sind. Nachteilhaft ist das Fehlen eines wirksamen Antidots sowie das Risiko bislang nicht identifizierter Nebenwirkungen im Rahmen einer zeitlich unbegrenzten Verabreichung. Vorsicht ist auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz geboten.

Im Jahr 2011 wurde Dabigatran in die Leitlinien der amerikanischen und europäischen kardiologischen Gesellschaften zur Behandlung des Vorhofflimmerns aufgenommen [10]. In der Schweiz sind Rivaroxaban und Dabigatran zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern zugelassen. Natürlich sind die neuen Präparate teurer als die äusserst kostengünstigen Cumarinderivate. Auf der anderen Seite sind Einsparungen durch den Wegfall der regelmässigen INR-Kontrollen und gegebenenfalls

durch eine niedrigere Rate an Schlaganfällen und Blutungskomplikationen zu erwarten. Eine kürzlich durchgeführte Analyse hat ein akzeptables Kosten-Nutzen-Verhältnis für die Therapie mit Dabigatran gezeigt [11]. Die Anwesenheit von verschiedenen Anbietern dieser Medikamente wird auch einen gewissen Kostendruck ausüben.

Quellenangaben

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2010; 31, 2369–2429
2. Marcus GM et al.: A first-degree family history in lone atrial fibrillation patients. *Heart Rhythm* 2008; 5(6): 826–830
3. Gage BF et al.: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285(22): 2864–70
4. Carlsson J et al.: Randomized Trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) Study. *Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690–6
5. Van Gelder IC et al.: Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362(15): 1363–73
6. Hart RG et al.: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492–501
7. Connolly SJ et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151
8. Patel MR et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891
9. Granger CB et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992
10. 2011 ACCF / AHA / HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on Dabigatran). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(11): 1330–1337
11. Freeman JV et al.: Cost-Effectiveness of Dabigatran compared with Warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 1–11