

Kardiologie 2012 · 6:12–27
 DOI 10.1007/s12181-011-0395-2
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -
 Herz- und Kreislaufforschung e.V.
 Published by Springer-Verlag -
 all rights reserved 2012

P. Kirchhof¹ · A. Goette² · D. Gulba³ · G. Hindricks⁴ · S.H. Hohnloser⁵

¹ Department für Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Münster sowie University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham

² St Vinzenz-Krankenhaus Paderborn, Paderborn

³ -, Düren

⁴ Herzzentrum Leipzig, Leipzig

⁵ Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt

Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern

Im September 2010 hat die Europäische Gesellschaft für Kardiologie neue Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern veröffentlicht [1, 2]. Die Leitlinien sind das Produkt einer vielschichtigen europäischen Zusammenarbeit: 25 Autoren haben die Leitlinien formuliert, einschließlich Herzchirurgen, Allgemeinärzten, praktischen Ärzten sowie Mitgliedern der verschiedenen Untergruppierungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie. Zudem waren die 17 Mitglieder des „practice guidelines committee“ der ESC an der Erstellung

der Leitlinien beteiligt, die v. a. auf die Konsistenz der Empfehlungen im Vergleich zu anderen Leitlinien der ESC achten, zudem jedoch auch dafür verantwortlich sind, dass alle wesentlichen Aspekte der Behandlung von Vorhofflimmern in den Leitlinien bearbeitet werden. Zudem ist die Leitlinie von 26 Experten durchgesehen worden, die eine Vielzahl von Kommentaren zu den verschiedenen Versionen der Leitlinie abgegeben haben. Insgesamt haben 68 Ärzte und Wissenschaftler aus 28 Ländern von Norwegen bis Griechenland und von Portugal bis zur Tür-

kei und Israel an der Erstellung der Leitlinie mitgewirkt. Die vorliegende Leitlinie ist das Produkt eines Prozesses von mehr als 2 Jahren. Sie fasst das publizierte Wissen um Vorhofflimmern zusammen, das in mehr als 700 zitierten Arbeiten nachlesbar ist, und wertet es im Kontext der medizinischen Erfahrung in ganz Europa. Sie ist im Volltext einschließlich der vollständigen, mehr als 700 Zitate umfassenden Referenzliste auf der Homepage der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (www.escardio.org) verfügbar. Die Kurzfassung der Leitlinie („pocket guidelines“) ist auf Deutsch verfügbar.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie hat die Autoren gebeten, für unsere Gesellschaft den hier vorliegenden Kommentar zu den neuen Leitlinien der ESC für die Behandlung von Vorhofflimmern zu verfassen.

Inhalt der Leitlinie

Die Leitlinie teilt sich in 5 Abschnitte. Nach einem Überblick über Epidemiologie und Pathophysiologie folgt ein Kapitel über Definition, Diagnose und die Akuttherapie, gefolgt von Empfehlungen zu den verschiedenen Komponenten des Langzeitmanagements und schließlich einem Teil über besondere Situationen, die besonderer Empfehlungen bei Vorhofflimmern bedürfen.

Tab. 1 Empfehlungsgrad und Grad der Evidenz

Class I	Eindeutige Empfehlung	Es liegt eine eindeutige Datenlage und/oder eine allgemeine Meinung vor, dass eine Behandlungsform oder ein Vorgehen hilfreich, nützlich und effektiv ist
Class II	Unklare Datenlage	Die Datenlage über eine Behandlungsform oder ein Vorgehen ist nicht eindeutig bzw. die Meinungen gehen auseinander
Class IIa	Unklare Datenlage, wahrscheinlich sinnvolles Vorgehen	Der überwiegende Teil der Daten und Meinungen empfiehlt die Behandlung/das Vorgehen als nützlich und wirksam
Class IIb	Unklare Datenlage, eher nicht sinnvolles Vorgehen	Die Datenlage und Meinungen sprechen eher gegen die Behandlung/das Vorgehen
Class III	Eindeutiges Ab-raten	Die Datenlage und die allgemeine Meinung belegen, dass eine Behandlung/ein Vorgehen nicht nützlich oder effektiv ist und dass es sogar schaden kann
Grad der Evidenz A	Dieser Empfehlung liegen Daten von mehreren randomisierten Studien oder Metaanalysen zugrunde	
Grad der Evidenz B	Dieser Empfehlung liegen Daten einer einzelnen randomisierten Studie oder von großen nicht randomisierten Studien zugrunde	
Grad der Evidenz C	Diese Empfehlung stützt sich auf Expertenmeinung oder kleine Studien, retrospektive Analysen und Register	

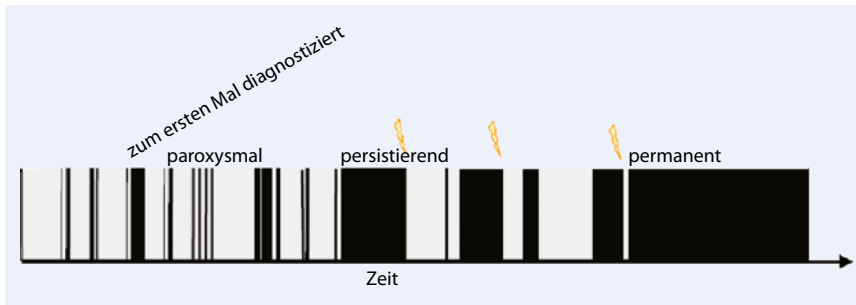


Abb. 1 ▲ „Natürlicher“ Verlauf von Vorhofflimmern. Gezeigt ist die fiktive Rhythmusgeschichte eines Patienten mit Vorhofflimmern, der nach einer Phase von undiagnostiziertem („stummem“) Vorhofflimmern paroxysmales, dann persistierendes, lang anhaltend persistierendes und schließlich permanentes Vorhofflimmern entwickelt. In den wenigen Registern mit einer sehr langen Nachbeobachtung ist die Rate der Patienten, die 20 Jahre nach der ersten Diagnose von Vorhofflimmern noch paroxysmales Vorhofflimmern aufweisen, nur 2–3%. Bei den anderen 95–98% der Patienten schreitet die Erkrankung zu anhaltenden Formen fort. (Mod. nach [24], mit freundl. Genehmigung des Autors)

Erfreulicherweise ist das vorliegende Werk trotz des unbestreitbaren Wissens- und Erfahrungszuwachses seit den letzten Leitlinien im Jahr 2006 deutlich kürzer als die vorherige Leitlinie: Der Text umfasst nur noch weniger als die Hälfte der Worte, die die bisher gültigen Leitlinien von ESC/AHA/ACC aus dem Jahr 2006 benötigten, um die damaligen Empfehlungen darzulegen und zu begründen. Wie alle neuen Leitlinien der ESC ist die vorliegende Leitlinie unabhängig von amerikanischen Fachgesellschaften erstellt worden und somit eine rein europäische Leitlinie. Ziel dieser Regionalisierung war es, Empfehlungen zu formulieren, die möglichst gut auf die Situation in Europa passen. Zunehmende Unterschiede in den regulatorischen Auflagen und Vorgaben, etwa bei der Zulassung und den Indikationsgebieten von Medikamenten und Medizinprodukten, und die großen regionalen Unterschiede in der Praxis der Versorgung von Patienten mit Vorhofflimmern, die es schon innerhalb von Europa gibt und die Europa deutlich von den Vereinigten Staaten von Amerika unterscheiden, begründen dieses Vorgehen.

In den Leitlinien finden sich 210 Empfehlungen („recommendations“). Erfreulicherweise beruhen mehr als zwei Drittel der Empfehlungen auf fundierten Daten (Evidenzgrad A oder B). Mehr als zwei Drittel der Empfehlungen sind Empfehlungen, die von der Mehrzahl der Experten befürwortet werden („class I“ oder „class IIa“, **Tab. 1**). Nur etwas mehr als jede 20. Empfehlung ist eine Warnung („class III“/„wird nicht empfohlen“). Die

Tab. 1 listet die Empfehlungsgrade und die Art der Daten, die die jeweilige Empfehlung stützen, und bietet eine Übersetzung ins Deutsche.

Diagnose von Vorhofflimmern

Die Definition und Diagnose von Vorhofflimmern hat sich durch die neuen Leitlinien nicht geändert, sie ist jedoch klar formuliert worden: Die Diagnose von Vorhofflimmern kann nur in einem EKG gestellt werden. Andererseits erlaubt jedes EKG, in dem mit ausreichender Sicherheit Vorhofflimmern erkannt werden kann, die Diagnose zu stellen, mit allen therapeutischen Konsequenzen. Diese Definition von Vorhofflimmern entspricht der Definition, die fast allen vorliegenden Daten zugrunde liegt. Die minimale Dauer, die die Rhythmusstörung haben sollte, um die Diagnose zu stellen, begründet sich eher durch technische Überlegungen als durch eine „klinisch relevante Dauer“ von Vorhofflimmern: Im 12-Kanal-EKG reichen in der Regel schon wenige Sekunden aus, um die Diagnose Vorhofflimmern sicher zu stellen, während etwa die Erkennungsalgorithmen in Herzschrittmachern Episoden von ca. 5–6 min Dauer oder länger benötigen, um Vorhofflimmern sicher zu erkennen.

Vorhofflimmern ist eine progrediente Erkrankung

Vorhofflimmern neigt zum Wiederkehren und zur Chronifizierung: 20 Jahre nach der ersten Diagnose „Vorhofflim-

mern“ weisen mehr als 90% der Patienten permanentes Vorhofflimmern auf (**Abb. 1**). Nur einige ausgewählte Patientinnen und Patienten ohne weitere nachweisbare kardiovaskuläre Erkrankung behalten paroxysmales Vorhofflimmern über Dekaden bei. Interessanterweise sind dies auch die Patientinnen und Patienten, die eine gute Prognose haben. Alle anderen Patienten sind gefährdet, die schweren Folgen von Vorhofflimmern zu erleiden (**Tab. 2**).

Einteilung von Vorhofflimmern

Die Leitlinien enthalten 2 Klassifizierungen von Vorhofflimmern, eine nach der Dauer des Vorhofflimmerns und die andere nach den Vorhofflimmer-assoziierten Symptomen.

Die Einteilung von Vorhofflimmern nach seiner Dauer folgt dem bekannten Schema von paroxysmal – persistierend – permanent. Dieses Schema wird um eine neuartige Entität erweitert, das lang anhaltend persistierende Vorhofflimmern. Somit gibt es nun 5 Typen von Vorhofflimmern:

- erstmalig diagnostiziertes Vorhofflimmern kann in jeder der hier aufgeführten Formen auftreten. Oft ist es bei anhaltendem, erstmals diagnostiziertem Vorhofflimmern schwierig, permanentes von nichtpermanentem Vorhofflimmern zu unterscheiden,
- paroxysmales Vorhofflimmern, also binnen 48 h bis maximal 7 Tagen selbst terminierendes Vorhofflimmern,
- persistierendes Vorhofflimmern, also anhaltendes Vorhofflimmern, das in einer gemeinsamen Entscheidung von Arzt und Patient in den Sinusrhythmus überführt werden und rhythmuserhaltend behandelt werden soll,
- lange anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern bezeichnet Vorhofflimmern, das länger als 1 Jahr kontinuierlich besteht („lange anhaltend“) und das dennoch rhythmuserhaltend behandelt werden soll („persistierend“),
- permanentes Vorhofflimmern bedeutet akzeptiertes Vorhofflimmern, des-

sen Fortbestehen nicht mehr verhindert werden soll.

Lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern findet sich in vielen neueren Arbeiten zu anhaltendem Vorhofflimmern, das oft mit extensiven Ablationsprozeduren behandelt wird mit dem Ziel, Sinusrhythmus wiederherzustellen und zu erhalten. Insofern spiegelt diese neue Klassifizierung den Anspruch der modernen rhythmuserhaltenden Behandlung wider, auch schwer zu behandelndes, lange anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern zumindest für einige Zeit erfolgreich rhythmuserhaltend behandeln zu können. Die Leitlinien erlauben auch eine „Reklassifizierung“ von permanentem in persistierendes Vorhofflimmern. Auch diese Umklassifizierung ist der Hoffnung geschuldet, dass neue rhythmuserhaltende Verfahren Vorhofflimmern besser verhindern können als bisherige Behandlungsformen. Die Zukunft wird zeigen, wie hilfreich diese neue Einteilung ist.

Einteilung nach Symptomen

Die neuen Leitlinien schlagen erstmals eine Klassifizierung von Vorhofflimmern anhand der mit der Rhythmusstörung verbundenen Symptome vor. Dieser sog. „EHRA-Score“ (EHRA-Klassifizierung), nach der European Heart Rhythm Association benannt, wurde erstmals bei der ersten Konsensuskonferenz des Kompetenznetzes Vorhofflimmern (AFNET) und der EHRA im Jahr 2007 vorgeschlagen [3]. Eine ähnliche Klassifizierung wurde auch von der Canadian Cardiovascular Society (CCS-SAF) vorgeschlagen [4] und kürzlich validiert [5]. Die EHRA-Klassifizierung soll in einem einfachen Schema die Symptome erfassen, die durch Vorhofflimmern verursacht werden. Sie orientiert sich an der weit gebräuchlichen NYHA-Klassifizierung der Symptome bei Herzinsuffizienz. Die EHRA-Klassifizierung (■ Tab. 3) von Vorhofflimmern nach den Symptomen, die mit Vorhofflimmern assoziiert sind, wird es erleichtern, die Symptomatik von Patienten mit Vorhofflimmern zu erfassen und im Verlauf zu beurteilen. Vor allem für die Entscheidung zu einer rhythmuserhaltenden

Kardiologie 2012 · 6:12–27 DOI 10.1007/s12181-011-0395-2

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Published by Springer-Verlag - all rights reserved 2012

P. Kirchhof · A. Goette · D. Gulba · G. Hindricks · S.H. Hohnloser

Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern

Zusammenfassung

Die neuen Leitlinien der ESC für die Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern fassen die Evidenz für die Behandlung von Vorhofflimmern in 210 Empfehlungen zusammen. Sie beschreiben, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern eine gute Therapie kardiovaskulärer Grunderkrankungen und eine antithrombotische Behandlung sowie eine adäquate, oft nicht besonders streng eingestellte frequenzregulierende Behandlung wichtig sind. Bei Patienten, die unter dieser Behandlung symptomatisch bleiben, sollten zusätzlich rhythmuserhaltende Maßnahmen ergriffen werden. Übergeordnetes Behandlungsziel, das allerdings nur zum Teil erreicht werden kann, sollten eine Reduktion der Übersterblichkeit und eine Verhinderung von schweren kardiovaskulären Komplikationen, wie etwa Schlaganfall, akute Herzinsuffizienz und Herzinfarkt, sein. Dies wird im Wesentlichen durch Antikoagulation, Behandlung kardiovaskulärer Grunderkrankungen und eine Frequenzregulierung erreicht. Ein weiteres Behandlungsziel ist die Verbes-

serung von Symptomen aufgrund von Vorhofflimmern, die durch eine rhythmuserhaltende Behandlung erzielt werden kann. Für die Erfassung der Symptomatik steht der EHRA-Score zur Verfügung. Sicherheitsaspekte sollten das Leitprinzip bei der Auswahl rhythmuserhaltender Medikamente und bei Patienten mit symptomatischen Vorhofflimmerrezidiven unter antiarrhythmischer Therapie bei der Entscheidung zur Katheterablation sein. Die Leitlinien stellen eine gute und bei der Mehrzahl der Patienten einfach anwendbare Grundlage für die moderne, evidenzbasierte Behandlung von Vorhofflimmern dar. Neue Daten werden bald eine Aktualisierung erfordern, wahrscheinlich schon im Jahr 2012

Schlüsselwörter

Vorhofflimmern · Antikoagulation · Antiarrhythmika · Frequenzregulierung · β -Blocker · Vitamin-K-Antagonisten · Aspirin · Sterblichkeit · Schlaganfall · Risikoprädiktion · Epidemiologie · Diagnose · Dabigatran · Rivaroxaban · Apixaban

Commentary on the ESC guidelines on atrial fibrillation

Abstract

The new guidelines for the management of atrial fibrillation issued by the European Society of Cardiology summarize the evidence for the management of atrial fibrillation patients in 210 recommendations. AF requires therapy of associated cardiovascular disorders, anticoagulant therapy, rate control, and – to relieve symptoms – rhythm control therapy. To prevent strokes in AF, oral anticoagulation outperforms antiplatelet therapy in almost all patients. Rate control may be lenient in most patients. To assess symptoms, the EHRA score is useful. Rhythm control therapy should be guided by safety considerations, whether it

relies on antiarrhythmic drugs or on catheter ablation. These guidelines represent a reasonable guidance for AF management, applicable in the majority of patients. New data will call for renewal of the guidelines in due time, possibly already in 2012

Keywords

Atrial fibrillation · Management · Anticoagulation · Antiarrhythmic drugs · Rate control · β blocker · Vitamin K antagonists · Aspirin, mortality · Stroke · Risk prediction · Epidemiology · Diagnosis · Dabigatran · Rivaroxaban · Apixaban

Therapie und für die Beurteilung des Erfolgs einer solchen Behandlung steht somit erstmals ein einfaches Maß zur Verfügung, das von allen an der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern Beteiligten angewandt werden kann. Erste Erfahrungen mit dieser Klassifizierung legen nahe, dass sich diese neue, einfache Klassifizierung als klinisch brauchbar erweisen könnte.

Es bleibt abzuwarten, ob eine pathophysiologische Klassifizierung verschiedener Typen von Vorhofflimmern, wie sie kürzlich vorgeschlagen wurde [6], in Zukunft die Behandlung von Vorhofflimmern verbessern kann. Patienten mit Vorhofflimmern werden hiernach klassifiziert als

1. fokales Vorhofflimmern,
2. genetisch bedingtes Vorhofflimmern,

Tab. 2 Folgen von Vorhofflimmern	
Ereignis	Relative Veränderung bei Patienten mit Vorhofflimmern
Tod	Todesraten sind verdoppelt
Schlaganfall (einschließlich hämorrhagischer Schlaganfälle und zerebraler Blutungen)	Das Schlaganfallsrisiko ist erhöht; Vorhofflimmern ist mit besonders schweren Schlaganfällen assoziiert
Krankenhausaufenthalte	Krankenhausaufenthalte sind häufig bei Patienten mit Vorhofflimmern und können zu einer reduzierten Lebensqualität beitragen
Lebensqualität und Belastbarkeit	Es gibt eine große Variation bei Patienten mit Vorhofflimmern, die von keinem Effekt bis zu einer massiven Erniedrigung reichen kann. Vorhofflimmern kann die Lebensqualität stark einschränken, z. B. durch Palpitationen und andere mit Vorhofflimmern assoziierte Symptome
Linksventrikuläre Funktion	Es gibt eine große Variabilität in der Auswirkung von Vorhofflimmern auf die linksventrikuläre Funktion. Bei einigen Patienten gibt es überhaupt keine Beeinflussung, bei anderen liegt eine akute Tachykardiomyopathie mit Herzinsuffizienz vor

Tab. 3 EHRA-Klassifizierung von Symptomen bei Vorhofflimmern	
Schwere der Symptome	Definition
EHRA I „Keine Beschwerden“	
EHRA II „Milde Beschwerden“	Die normale tägliche Aktivität ist nicht eingeschränkt
EHRA III „Schwere Beschwerden“	Die normale tägliche Aktivität ist eingeschränkt
EHRA IV „Massiv behindernde Beschwerden“	Die normale tägliche Aktivität ist unmöglich

Die Beschwerden werden während (dokumentierter oder angenommener) Vorhofflimmerepisoden erfasst. Folgende Beschwerden sind wesentlich: Palpitationen, Müdigkeit, Schwindel, Atemnot, Brustschmerz, Angst. Zusätzlich sollte die Häufigkeit in 3 Gruppen erfasst werden, nämlich selten (weniger als einmal pro Monat); intermediär (einmal monatlich – beinahe täglich) und häufig (mindestens täglich).

Tab. 4 CHADS ₂ -Score und CHADSVASc-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern			
Risikofaktor	Bewertung in CHADS ₂	Bewertung in CHADSVASc	HASBLED-Blutungsore
Chronische Herzinsuffizienz (CHADSVASc) oder linksventrikuläre Dysfunktion)	1	1	
Hypertonie (Bluthochdruck)	1	1	Hypertonie
Alter ≥75 Jahre	1	2	Alter
Diabetes mellitus	1	1	
Schlaganfall/transitorisch ischämische Attacke/Thromboembolie	2	2	Schlaganfall
Vaskuläre Vorerkrankung	–	1	
Alter 65–74 Jahre	–	1	
Weibliches Geschlecht („sex category“)	–	1	
			Vorherige Blutung
			Gestörte Leber- oder Nierenfunktion
			Labile INR-Werte
			Zusätzliche Therapie mit Plättchenhemmern, Alkohol (oder Drogen)-Abusus
Maximaler Punktwert	6	9	

Nach den Empfehlungen der ESC sollten alle Patienten mit einem CHADSVASc-Score von 2 oder mehr eine orale Antikoagulation erhalten. Bei Patienten mit einem CHADSVASc-Score von 1 kann diese erwogen werden. Nur Patienten, die keinen dieser Risikofaktoren aufweisen, haben ein so kleines Schlaganfallrisiko, dass auf eine antithrombotische Therapie verzichtet werden kann.

- monogen,
- polygen,

3. „komplexes“ Vorhofflimmern und
 4. postoperatives Vorhofflimmern [6].
 Die Autoren vermuten, dass eine Berücksichtigung von pathophysiologischen Faktoren die Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern in der Zukunft verbessern kann. Klinische Erfahrungen mit einer solchen Klassifikation gibt es jedoch noch nicht.

Antithrombotische Therapie

Patienten mit Vorhofflimmern haben zumeist ein hohes Risiko, kardiogene thrombembolische Schlaganfälle zu erleiden. Etwa jeder vierte Schlaganfall ist auf Vorhofflimmern zurückzuführen, und dies betrifft v. a. schwere Schlaganfälle. Die orale Antikoagulation kann etwa zwei Drittel dieser ischämischen Schlaganfälle verhindern. Die antithrombotische Wirksamkeit von Aspirin ist im Vergleich dazu deutlich schwächer. Schwere Blutungen, die durch eine orale Antikoagulation verursacht werden können, sind deutlich (Faktor 5–8) seltener als ischämische Schlaganfälle. Die Verhinderung von Schlaganfällen, die sich in Metaanalysen in ein besseres Überleben übersetzt, spricht eindeutig für eine Antikoagulation bei den meisten Patienten mit Vorhofflimmern. Die Leitlinien integrieren wesentliche neue Studien wie etwa BAFTA [7] und RELY [8]. Als initialer Zugang für die Entscheidung zur Antikoagulation wird, wie in anderen Leitlinien im Vorfeld [9], der CHADS₂-Score (■ Tab. 4) zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern empfohlen (■ Abb. 2, 3). In Ergänzung zum etablierten CHADS₂-Score wird der CHA₂DS₂VASc-Score zur Abschätzung des Schlaganfallsrisikos bei Vorhofflimmern empfohlen, der somit v. a. bei Patientinnen und Patienten mit mittelhohem Schlaganfallrisiko Anwendung findet. Dieser Score, der insgesamt 7 klinisch leicht erfassbare Parameter integriert, erlaubt es, die meisten Patienten mit Vorhofflimmern eindeutig einer Gruppe von Patienten mit einem hohen Schlaganfallrisiko (und damit einer Notwendigkeit zur Antikoagulation) oder einem niedrigen Schlaganfallrisiko (und

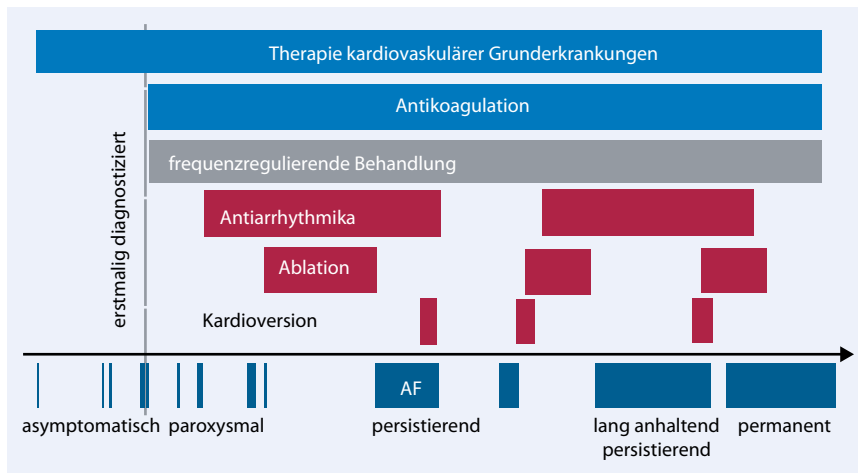


Abb. 2 ▲ Management von Patienten mit Vorhofflimmern. Der untere Balken reproduziert den typischen Verlauf von Vorhofflimmern als progrediente Rhythmusstörung. Jeder der waagerechten Balken zeigt eine Komponente des Managements an. Blaue Balken (Therapie kardiovaskulärer Grunderkrankungen, Antikoagulation) sind nach den vorliegenden Daten prognoseverbessernd, graue Balken (frequenzregulierende Behandlung) möglicherweise prognoseverbessernd, rote Balken (rhythmuserhaltende Behandlung) nach den vorliegenden Daten nicht prognoseverbessernd, sondern initiiert zur Verbesserung von Symptomen (s. EHRA-Klassifizierung, Tab. 3). Die Beobachtung, dass Vorhofflimmern bei fast allen Patienten eine chronisch fortschreitende Erkrankung ist, führt zu der eindeutigen Empfehlung, prognoseverbessernde Behandlungen nicht zu unterbrechen. AF Vorhofflimmern. (Aus [2], mit freundl. Genehmigung)

damit keiner Notwendigkeit zur Antikoagulation) zuzuordnen. Dies führt erfreulicherweise dazu, dass die Gruppe der Patienten, bei denen der behandelnde Arzt keine eindeutige Empfehlung erhält, kleiner geworden ist.

Wie unterscheiden sich CHADS₂ und CHA₂DS₂VASc?

Wenn man die vorherigen Leitlinien der American Heart Association, des American College of Cardiology und der ESC sorgfältig liest, so findet man die im CHA₂DS₂VASc scheinbar „neu“ formalisierten Kriterien auch schon als „weniger gut belegte Risikofaktoren“ („less validated risk factors“) aufgeführt, nämlich vaskuläre Erkrankung und das weibliche Geschlecht [10]. Das Alter wird im CHA₂DS₂VASc Score differenzierter bewertet, was in Anbetracht der Tatsache, dass das Schlaganfallrisiko mit zunehmendem Alter kontinuierlich zunimmt, gerechtfertigt erscheint: Ist im CHADS₂-Score ein Alter >75 Jahre ein etablierter Risikofaktor und in den 2006-Leitlinien der ESC ein Alter von 65 bis 74 Jahre als weniger gut belegter Risikofaktor, so wertet der CHA₂DS₂VASc-Score ein Alter >75 Jah-

re mit 2 Punkten und ein Alter von 6 bis 74 Jahre mit 1 Punkt. Seit der Publikation der Leitlinien sind mehrere Validierungen des CHA₂DS₂VASc-Score in Studienpopulationen und in Registern publiziert worden, die die Verwendung des CHA₂DS₂VASc-Score unterstützen [6, 11, 12, 13].

Ausweitung der Indikation zur Antikoagulation

Die Anwendung der neuen Empfehlungen zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern führt dazu, dass nur noch wenige Patienten ohne eindeutige Empfehlung für oder gegen eine Antikoagulation verbleiben. Die meisten der Patienten, die in den bisherigen Leitlinien als „intermediäres Risiko“ eingestuft wurden und bei denen der behandelnde Arzt mit der Entscheidung für einen Vitamin-K-Antagonisten allein gelassen wurde, erhalten nun eine Empfehlung zur Antikoagulation [14]. Dies ist durch randomisierte Studien wie BAFTA oder ACTIVE-W, aber auch die im September 2010 präsentierte AVERROES-Studie gut belegt [7, 15, 16]. Die Erwartung, dass für Patienten, die unter Vitamin-K-Antagonisten Komplikationen erleiden oder nicht gut ein-

stellbar sind, in naher Zukunft alternative Antikoagulanzen zur Verfügung stehen werden, erleichtert die Entscheidung zu einer Antikoagulation im Einzelfall wahrscheinlich. Interessanterweise nähert sich die Gruppe der antikoagulierten Patienten in 2010 wieder den Empfehlungen von 2001 an [17]. Die Ausweitung der Indikation zur Antikoagulation im Vergleich zu den Leitlinien von 2006 ist nach den vorhandenen Daten eindeutig gerechtfertigt. Die Entscheidung für eine Antikoagulation, die ja in seltenen Fällen auch unangenehme Folgen haben kann, bedarf jedoch immer einer individualisierten Abwägung.

Abschätzung des Blutungsrisikos unter Antikoagulation

Die Leitlinien beschreiben erstmals einen Blutungsscore (HAS-BLED), der es erlauben soll, Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko unter Antikoagulation zu identifizieren und z. B. intensiver während der Behandlung zu überwachen. Auch wenn die Validierung dieses Scores in der Zwischenzeit fortschreitet [11, 12], muss angemerkt werden, dass die Entwicklung von Blutungsscores, wie etwa HAS-BLED, ATRIA oder HEMORRHAGES, noch in einer Startphase ist. Interessanterweise ist der CHADS₂-Score ein exzellenter Score zum Abschätzen eines Blutungsrisikos.

Eine rein numerische Abwägung von Schlaganfall- und Blutungsrisikoscore ist zur klinischen Entscheidungsfindung ungeeignet: Einige, allerdings nicht alle „major bleeds“ lassen sich gut und ohne bleibende Folgen behandeln, wohingegen viele Schlaganfälle bei Vorhofflimmern lang anhaltende Folgen für Patient und Umfeld haben. Daher ist eine Nutzung von Blutungsscores weniger für die Entscheidung für oder gegen eine Antikoagulation bei Vorhofflimmern wichtig, sondern mehr für die Intensität des Monitorings oder in Zukunft für Auswahl eines speziellen Antikoagulans hilfreich, wenn oral verfügbare Thrombininhibitoren oder Faktor-Xa-Inhibitoren klinisch verfügbar werden und Erfahrung mit diesen Substanzen im Alltag vorliegt.

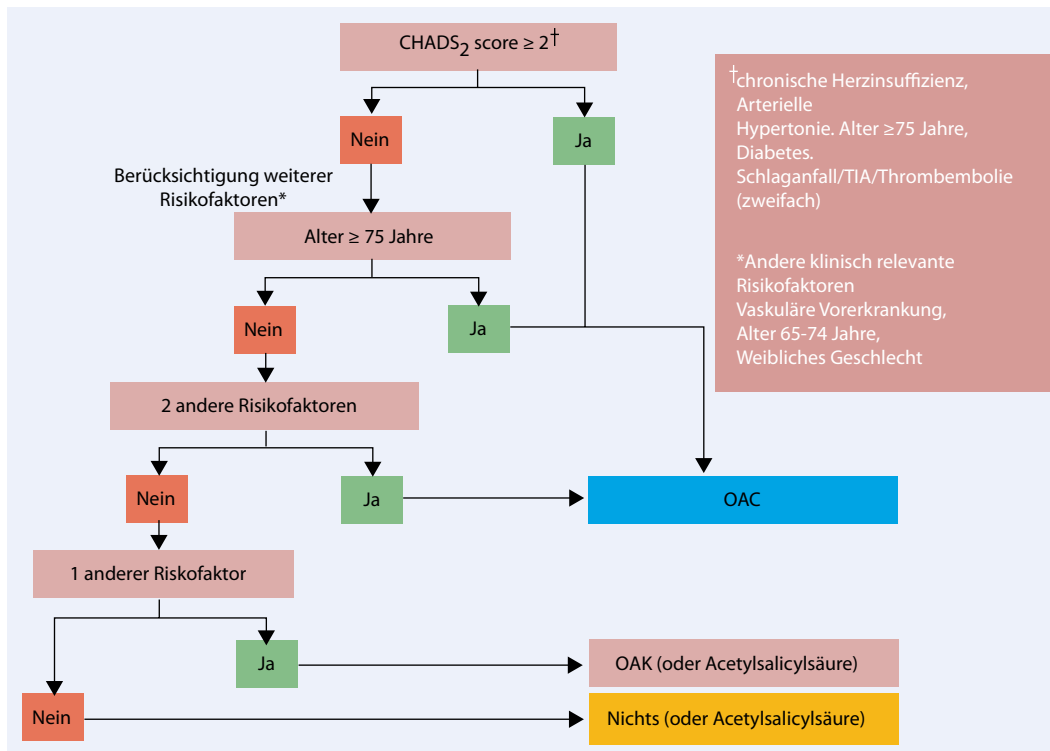


Abb. 3 ◀ Flussdiagramm zur antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmern. Fast alle Patienten mit Vorhofflimmern benötigen eine medikamentöse Schlaganfallprophylaxe, die in den meisten Fällen mit einer oralen Antikoagulation erfolgen sollte. Nur die wenigen Patienten ohne Schlaganfallrisikofaktoren benötigen keine antithrombotische Therapie. Die Behandlung mit Aspirin und anderen Plättchenhemmern wird eher nicht empfohlen, da diese Schlaganfälle bei Vorhofflimmern deutlich schlechter verhindern als Vitamin-K-Antagonisten oder die neueren Antikoagulanzen. OAK orale Antikoagulation, TIA transitorisch ischämische Attacke. (Aus [2], mit freundl. Genehmigung)

Acetylsalicylsäure (ASS) oder Vitamin-K-Antagonisten?

Der Nutzen einer Therapie mit Acetylsalicylsäure für die Verhinderung von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern ist nur durch wenige und ältere Studien belegt. Für die nun vorliegenden Empfehlungen standen große neue Datensätze, wie etwa BAF-TA [7], ACTIVE W [18] oder eine japanische kontrollierte Studie [19], zur Verfügung, die einerseits belegen, dass eine orale Antikoagulation einer Plättchenhemmung einschließlich der dualen Plättchenhemmung [16] überlegen ist, und andererseits belegen, dass Acetylsalicylsäure bezüglich der Prognose nicht besser als Placebo ist [19]. Diese Studien wurden bei Patienten durchgeführt, bei denen die Studienzentren nicht sicher waren, ob eine orale Antikoagulation sinnvoll ist. Es gibt auch gute Belege, dass das Blutungsrisiko durch Acetylsalicylsäure deutlich erhöht wird und dass auch unter Berücksichtigung des Risikos schwerer Blutungen ein Nettotonnen einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten bei den allermeisten Patienten vorliegt. Diese neueren Daten bestätigen prinzipiell die schon 2006 verfügbaren Informationen, bei denen nur in einer Studie ein Nutzen von Acetylsali-

cylsäure in der Verhinderung von Schlaganfällen nachgewiesen wurde, und dies bei Patienten, die nach heutiger Kenntnislage eine klare Indikation für eine orale Antikoagulation haben [20]. Die hieraus resultierende Empfehlung, die sich durch die Leitlinien zieht, rät im Zweifelsfall (z. B. CHA₂DS₂VASc-Score 1) zu einer oralen Antikoagulation und bei Patienten ohne Schlaganfallsrisiko dazu, keine antithrombotische Therapie zu verordnen. Diese Empfehlung stützt sich unter anderem auf den „Japan AF Stroke Trial“, der Acetylsalicylsäure mit Placebo bei Patienten mit Vorhofflimmern und niedrigem CHADS₂-Score verglich und keinen Nutzen für Acetylsalicylsäure finden konnte [19]. Diese Empfehlungen werden auch durch die kurz nach der Publikation der Leitlinien präsentierten Ergebnisse der AVERROES-Studie gestützt, in der Apixaban, ein oral verfügbarer Faktor-Xa-Inhibitor, bei 5600 Patienten mit Vorhofflimmern und einem moderat erhöhten Schlaganfallrisiko Schlaganfälle effektiver verhinderte als Acetylsalicylsäure bei einer gleichen Rate von schweren Blutungen [15]. In der Summe mehrten sich die Hinweise, dass eine orale Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe wirksamer ist

als Acetylsalicylsäure, bei nur unwesentlich erhöhtem Blutungsrisiko.

Welche Rolle werden die neuen Antikoagulanzen spielen?

Die Empfehlungen in den ESC-Leitlinien beziehen sich auf Substanzen, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung zugelassen sind. Dies spiegelt die Überzeugung wider, dass nur für in Europa verfügbare Substanzen eindeutige Empfehlungen ausgesprochen werden sollten und dass in die Bewertung neuer Behandlungsformen neben den essenziellen kontrollierten Studien auch andere Erfahrungen, etwa in Registern und Anwendungsbeobachtungen sowie im „klinischen Alltag“, erforderlich sind. Insofern gelten alle Empfehlungen, die in den Leitlinien zur Antikoagulation ausgesprochen werden, für die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten. Andererseits hat sich die Datenlage zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern durch die Publikation der RELY-Studie deutlich erweitert. In RELY war eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten nicht besser als eine Therapie mit dem direkten Thrombininhibitor Dabigatran. In der höheren Dabigatran-Dosis (150 mg 2-mal/Tag) fand sich

Tab. 5 Klinische Variablen, die im HAS-BLED-Score enthalten sind		
Buchstabe	Klinische Variable	Bewertung in HASBLED
H	Arterielle Hypertonie	1
A	Abnormale Leberfunktion, dialysepflichtige Nierenfunktionseinschränkung (je 1 Punkt)	1 oder 2
S	Durchgemachter Schlaganfall	1
B	Vorherige Blutung	1
L	Labile INR	1
E	Alter („Elderly“)	1
D	Drogen oder Alkohol (je 1 Punkt). Hier wird auch die begleitende Therapie mit Plättchenhemmern erfasst	1 oder 2
Maximal 9 Punkte		
Wichtig ist, dass das Blutungsrisiko deutlich niedriger ist als das Schlaganfallrisiko. Nur bei wenigen ausgewählten Patienten sollte daher ein hohes Blutungsrisiko, etwa bei nur niedrigem Schlaganfallrisiko, die Entscheidung zu Antikoagulation verhindern. Fett gedruckte klinische Parameter sind nicht nur Indikatoren für ein Blutungsrisiko, sondern auch für ein Schlaganfallrisiko		

Tab. 6 Unadjustierte Schlaganfall- und Todesraten bei Patienten mit Vorhofflimmern			
Studienakronym	Anzahl der Patienten	Schlaganfallrate (%/Jahr)	Todesrate (%/Jahr)
ACTIVE W	6700	2,4/1,4	4
AFFIRM	4060	1,2	5
RACE	522	3,3	3,4
SPORTIF III	3410	1,6/2,3	3,2
SPORTIF IV	3922	1,6/1,2	3,6/3,8
AMADEUS	4576	0,9/1,3	3,2/2,9
ATHENA	4628	1,8/1,2	2,8/3,4
AF-CHF	1376	1,5	9,5
Re-LY	18.113	1,6/1,4/1,0	4,1/3,8/3,6
ROCKET AF	14.000	2,4/2,1 bzw. 2,1/1,75	
Die Schlaganfallraten sind unter Studienbedingungen und unter oraler Antikoagulation entstanden.			

sogar eine im Vergleich zu den Vitamin-K-Antagonisten verringerte Schlaganfallrate (■ Tab. 5, [8]). In einer Fußnote der Leitlinien findet sich eine längere Bemerkung über das zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinien noch nicht zugelassene Dabigatran, das in den USA und in Kanada für die Behandlung von Vorhofflimmern im vergangenen Jahr zugelassen wurde und das inzwischen auch in Europa zugelassen ist. Aufgrund der erfreulich niedrigen Rate an schweren und insbesondere an lebensbedrohlichen oder intrakraniellen Blutungen in der RELY-Studie empfehlen die Leitlinien in dieser Fußnote, eine Therapie mit Dabigatran zu erwägen, wenn ein hohes Blutungsrisiko vorliegt. Auch das kürzlich publizierte „focused update“ der Leitlinien von AHA und ACC spricht sich für einen Einsatz von Dabigatran bei ausgewählten Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern aus [21]. Die neuen kanadischen Leitlinien zum Vorhofflimmern empfehlen sogar einen etwas weitreichenderen

Einsatz von Dabigatran anstelle von Vitamin-K-Antagonisten.

Die kürzlich vorgestellten Daten der ROCKET-AF-Studie (■ Tab. 6) legen nahe, dass die Gabe von Rivaroxaban in der „Intention-to-Treat-Analyse“ gleichwertig zu Warfarin in der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern ist, wohingegen in der „On-treatment-Analyse“ die Schlaganfallhäufigkeit unter Rivaroxaban niedriger war als unter Warfarin. Der CHADS₂-Score dieser Phase-III-Studie lag im Mittel um 1 Punkt höher als bei der RELY-Studie. Im August 2011 wurden die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie veröffentlicht, die den oral verfügbaren Faktor-Xa-Antagonisten Apixaban mit Vitamin-K-Antagonisten verglich [22]. Auch in ARISTOTLE fand sich bei den Patienten, die das neue Antikoagulans erhalten haben, eine niedrigere Rate von schweren, insbesondere intrakraniellen Blutungen bei vergleichbarer oder sogar leicht besserer Verhinderung von ischämischen Schlaganfällen. Ergebnisse anderer Pha-

se-III-Studien zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern, z. B. mit Edoxaban (ENGAGE) im Vergleich mit Vitamin-K-Antagonisten, liegen noch nicht vor. Es steht zu erwarten, dass auch die Faktor-Xa-Antagonisten in die Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern eingehen werden.

Die Perspektiven, die sich durch die Einführung der neuen Antikoagulanzen (Thrombinantagonisten, Faktor-Xa-Antagonisten) ergeben, sind sehr ausführlich in der gerade erschienenen Publikation über die 3. AFNET/EHRA Consensus Conference diskutiert [6]. Die dort formulierten Fragen stellen eine erste Hilfe bei der Anwendung der neuen Antikoagulanzen im klinischen Alltag dar.

Dauer der Antikoagulationsbehandlung

Die vorliegenden Studien haben ausnahmslos eine dauerhafte Antikoagulation mit anderen antithrombotischen Behandlungsoptionen verglichen. Der Nutzen der Antikoagulation ist also nur für eine Dauerbehandlung – konzeptionell lebenslang – mit Antikoagulanzen belegt. Daten für ein sicheres Beenden einer einmal begonnenen Antikoagulation gibt es nicht. Des Weiteren sind viele Vorhofflimmerrezidive asymptomatisch und werden auch mit häufigen Langzeit-EKG-Aufzeichnungen nur unzureichend erfasst [23, 24]. Zudem ist aufgrund des chronischen Fortschreitens von Vorhofflimmern mit Rezidiven auch nach längerer scheinbarer Vorhofflimmerfreiheit zu rechnen [23, 24]. Dies gilt nach den vorhandenen Daten auch für Patienten, die mittels Katheterablation behandelt wurden. Somit sollte der fehlende Nachweis von Vorhofflimmerrezidiven nach aktueller Datenlage in der Regel kein Anlass für ein Beenden einer einmal begonnenen Antikoagulation sein. In begründeten Fällen kann, etwa bei nicht beherrschbarem Blutungsrisiko oder bei Formen von Vorhofflimmern mit eindeutig passagerer Ursache, hiervon abgewichen werden,

Interventioneller Vorhofohr-Okkluder-Verschluss

Eindeutige Kontraindikationen zur oralen Antikoagulation werden seltener, aber dennoch gibt es einige Patienten, die nicht für eine medikamentöse Antikoagulation infrage kommen, etwa bei rezidivierenden Blutungen, deren Quelle interventionell oder operativ nicht behebbar ist. Zudem treten auch unter adäquater Antikoagulation noch kardiogen embolische Schlaganfälle auf. Bei diesen Patienten kann ein interventioneller Verschluss des Vorhofohres erwogen werden [6], wobei hierbei nach Studienlage eine gewisse Zeit eine orale Antikoagulation durchgeführt werden sollte [25]. Die nächsten Jahre werden zeigen, welche Rolle diese Intervention im Vergleich zu den neuen Antikoagulanzen spielen wird.

Weniger strikte Frequenzregulierung wird empfohlen

Neben der antithrombotischen Therapie und der Behandlung von kardiovaskulären Grunderkrankungen ist eine frequenzregulierende Therapie ein wichtiger Baustein der Behandlung von Vorhofflimmern. Die Behandlungsoptionen zur Frequenzregulierung bei Vorhofflimmern haben sich nicht wesentlich verändert. Es gab jedoch eine Anpassung der Zielherzfrequenz, die sich durch die RACE-II-Studie begründet: In dieser Studie war eine weniger strenge Regulierung der Herzfrequenz (Zielherzfrequenz laut Protokoll <110 Schläge/min, tatsächliche Zielherzfrequenz in Ruhe 86/min) einer strengen Frequenzregulierung (Ruheherzfrequenz um 80/min sowie Anstieg der Herzfrequenz auf ca. 115/min unter moderater Belastung) nicht unterlegen. Die Patienten mit weniger strenger Frequenzregulierung benötigten jedoch weniger häufig einen Herzschrittmacher [26]. Basierend auf diesen Daten wird eine weniger strikte Regulierung der Kammerherzfrequenz in Ruhe (Ziel: <110/min) initial empfohlen. Nur bei Patienten, die hierunter symptomatisch bleiben oder deren linksventrikuläre Funktion durch Vorhofflimmern beeinträchtigt erscheint, sollten auf eine niedrigere Herzfrequenz einge-

stellt werden. Eine nicht ganz so strenge Frequenzregulierung kann in einem ersten Behandlungsversuch bei vielen Patienten versucht werden. Nur Patienten, die hierunter symptomatisch bleiben, sollten einer strikteren Frequenzregulierung unterzogen werden. Allerdings basieren diese Empfehlungen auf einer einzigen, relativ kleinen, allerdings kontrollierten Studie (RACE II, [26]).

Rhythmuserhaltende Therapie: indiziert zur Besserung von Symptomen

Eine rhythmuserhaltende Behandlung von Vorhofflimmern wird bei Patienten empfohlen, die trotz adäquater frequenzregulierender Behandlung unter Vorhofflimmern leiden. Die Motivation einer rhythmuserhaltenden Behandlung ist eine Verbesserung der Symptomatik. Die AF-CHF-Studie belegte erneut, dass eine rhythmuserhaltende Behandlung von Vorhofflimmern, in dieser Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und im Wesentlichen unter Einsatz von Amiodaron, keinen Effekt auf die Sterberate bei Vorhofflimmern hat [27]. In den neuen ESC-Leitlinien wird daher die rhythmuserhaltende Behandlung für diejenigen Patienten empfohlen, die trotz adäquater Frequenzregulierung symptomatisch bleiben (EHRA-Score II, III oder IV). Diese sinnvolle Bewertung des Stellenwerts der rhythmuserhaltenden Behandlung gilt weiterhin, auch angesichts der von den Autoren geteilten, jedoch nicht durch Interventionsstudien belegten Annahme vieler, dass ein Leben ohne Vorhofflimmern besser und länger sein wird als mit Vorhofflimmern. Auch die hypothesengenerierenden Post-hoc-Beobachtungen in der ATHENA-Studie zur Reduktion von kardiovaskulärer Sterblichkeit und ischämischen Schlaganfällen ändern nichts an der Empfehlung, eine rhythmuserhaltende Behandlung nur zur Besserung von Symptomen durchzuführen [28, 29]. Es bleibt abzuwarten, ob laufende und geplante Studien, wie etwa CABANA oder EAST, prospektive und präzise Antworten auf die ungelöste Frage geben können, inwieweit eine rhythmuserhaltende Therapie unter Nutzung der Katheterablation zur Verhinderung von Komplikationen

wie Schlaganfall und Tod bei Vorhofflimmern beiträgt.

Antiarrhythmika und Katheterablation: Sicherheit steht im Vordergrund

Die neuen Leitlinien formulieren mehrere Prinzipien der antiarrhythmischen Behandlung, die bei der Auswahl eines Antiarrhythmikums helfen können. Es findet sich der Hinweis, dass eine Reduktion von Vorhofflimmerrezidiven ein Behandlungserfolg sein kann, und es wird empfohlen, die Behandlung nach Sicherheitsabwägungen auszuwählen.

Zusätzlich zu den bereits bekannten Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge: Amiodaron, Flecainid, Propafenon, Sotalol) werden 2 neue Antiarrhythmika für die rhythmuserhaltende Behandlung von Vorhofflimmern empfohlen. Dronedaron steht zur antiarrhythmischen Dauertherapie für die Verhinderung von Vorhofflimmerrezidiven zur Verfügung, Vernakalant für die medikamentöse Konversion von Vorhofflimmern. Beide Substanzen haben ein umfangreiches klinisches Studienprogramm durchlaufen. Bemerkenswert an Dronedaron erscheint weniger die moderate Wirksamkeit in der Verhinderung von Vorhofflimmern als vielmehr die kardiale Sicherheit im Vergleich zu anderen Ionenkanalblockern [28, 30]. Wichtig ist in diesem Kontext, dass zumindest in den klinischen Studien Dronedaron ein relativ niedriges Risiko für ventrikuläre Proarrhythmie aufweist [28, 30], aber dennoch bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz zu einer Übersterblichkeit führen kann [31]. Anfang 2011 wurden einige wenige Fälle von Leberversagen in Assoziation mit Dronedaron berichtet, eine Wirkung, die der von Amiodaron vergleichbar ist. Im Jahr 2011, nach der Publikation der Leitlinien der ESC, wurde zudem die sog. PALLAS-Studie vorzeitig gestoppt. PALLAS prüfte die Wirkung von Dronedaron bei permanentem Vorhofflimmern. Dronedaron führte in PALLAS jedoch zu einer Häufung von kardiovaskulären Komplikationen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern. Im Nachhinein kann man sich fragen, welche Wirkung ein Antiarrhythmikum bei Patienten

mit permanentem Vorhofflimmern haben soll. Eine Rationale für diese Studie war allerdings die Beobachtung, dass Dronedaron in retrospektiven Subanalysen der ATHENA-Daten auch bei Patienten kardiovaskuläre Komplikationen verhindert hat, die während der gesamten Studie im Vorhofflimmern waren. Die EMA hat aufgrund dieser neuen Informationen die Zulassung von Dronedaron im September 2011 eingeschränkt [32]:

Dronedaron darf nicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz (nachgewiesen durch Symptome oder eine linksventrikuläre Dysfunktion) angewandt werden. Zudem sollte bei Patienten mit Dronedaron-Therapie regelmäßig geprüft werden, dass nicht permanentes Vorhofflimmern vorliegt.

Die Behandlung sollte von Kardiologen („specialists“) eingeleitet werden. Bei Vorhofflimmerrezidiven sollte ein Absetzen von Dronedaron erwogen werden. Zudem ist es wichtig, die Funktion der Leber sorgfältig zu überwachen, da es selten zu einer Erhöhung der Leberenzyme als Zeichen eines Leberschadens und extrem selten sogar zu einem schweren Lebersversagen kommen kann. Amiodaron hat ähnliche seltene Nebenwirkungen. Diese Beobachtungen, die trotz des großen klinischen Studienprogrammes zu Dronedaron erst nach der Zulassung im „klinischen Alltag“ gemacht wurden, belegen die Notwendigkeit eines sorgfältigen Einsatzes von neuen Pharmaka. Dronedaron soll daher nicht als Ersatz bei Patienten mit Amiodaron-induzierter Nebenwirkung dienen.

Ein weiteres neues Antiarrhythmikum, Vernakalant, führt in mehreren randomisierten Studien zu einer medikamentösen Konversion bei etwa der Hälfte der Patienten mit Vorhofflimmern von kurzer Dauer (<2 bis 7 Tage; [33, 34, 35]). Während Dronedaron bereits seit Anfang 2010 in Deutschland zugelassen ist und inzwischen eine gewisse klinische Erfahrung vorliegt, liegen die ersten Erfahrungen mit Vernakalant, das nun zugelassen ist, erst seit Anfang 2011 vor. Vernakalant steht bis auf Weiteres nur in einer intravenösen Präparation zur Verfügung und kann daher nur zur medikamentösen Konversion von Vorhofflimmern eingesetzt werden. Vernakalant kann bei Patienten mit

struktureller Herzerkrankung verwendet werden, wenn diese in einem stabilen Zustand sind. In den Zulassungsstudien sind unter anderem Hypotonie und Bradykardie als Nebenwirkungen bemerkt worden. In der Zwischenzeit ist Vernakalant in Europa zugelassen und in Deutschland in den Markt eingeführt.

Die Indikationsgebiete für die schon länger zugelassenen Antiarrhythmika haben sich nicht geändert: Flecainid und Propafenon werden bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung und insbesondere ohne koronare Herzerkrankung empfohlen, Sotalol und Dronedaron bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Amiodaron ist die einzige Substanz, die bei schwerer Herzinsuffizienz empfohlen wird. Innerhalb der einzelnen Indikationsgruppen und Empfehlungen sind die Medikamente grundsätzlich alphabetisch gelistet. In diesem Zusammenhang ist es ein Zeichen von inhaltlicher Konsistenz mit der Datenlage, dass die ESC-Leitlinien und der kürzlich von der ACC/AHA publizierte „focused update“ zur Behandlung von Vorhofflimmern die Indikationsempfehlung und die Reihung der einzelnen Antiarrhythmika im Vergleich zu Amiodaron gleich darstellen [21], obwohl die beiden Leitlinien unabhängig voneinander entstanden sind.

Katheterablation von Vorhofflimmern

Die Katheterablation von Vorhofflimmern und, wenn sie im Rahmen einer so wieso indizierten herzchirurgischen Operation mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann, auch die chirurgische Ablation von Vorhofflimmern werden als sinnvolle Maßnahmen zum Rhythmuserhalt empfohlen. Wichtigstes Ziel jeder Ablationsbehandlung ist eine Isolierung der Pulmonalvenen. Weitere Ablationsstrategien, wie etwa lineare Läsionen und andere, werden praktiziert, ohne dass eine Empfehlung über Art und Ausmaß der weiteren Ablation gegeben werden kann. Aufgrund der nicht komplett vermeidbaren schweren Komplikationen ist die Katheterablation allerdings Patienten vorbehalten, die unter einer Antiarrhythmikatherapie symptomatische Vorhofflimmerrezidive aufweisen. Bei diesen ist sie nach

den vorliegenden Daten [36, 37, 38] eine effektive rhythmuserhaltende Behandlung, die die Lebensqualität deutlich verbessert [39], auch wenn es im Langzeitverlauf bei vielen Patienten zu Vorhofflimmerrezidiven kommt [40, 41, 42]. Die neuen Leitlinien formulieren, analog zum damaligen Kommentar der DGK zu den ACC/AHA/ESC-Leitlinien 2006, dass in ausgewählten Fällen in Abstimmung mit dem Patienten die Katheterablation als rhythmuserhaltende Behandlung der ersten Wahl eingesetzt werden kann [43]. Dies spiegelt die zunehmende klinische Verbreitung, Standardisierung und relative Sicherheit der Methode. Allerdings trägt diese Empfehlung nur den Empfehlungsgrad IIb und sollte damit besonders ausgewählten Einzelfällen vorbehalten bleiben.

„Upstream therapy“

Eine adäquate Behandlung von kardiovaskulären Grunderkrankungen kann das Auftreten von Vorhofflimmern verhindern. Zuvorderst ist eine gute und umfassende Reduktion von kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren jedoch geboten, um das bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen zu reduzieren. Die Behandlungsziele etwa der Leitlinien zur Herzinsuffizienz, koronaren Herzerkrankung oder myokardialen Revaskularisierung sollten daher bei Patienten mit Vorhofflimmern besonders genau beachtet werden. In einigen Situationen kann eine solche Behandlung auch das Auftreten von Vorhofflimmern verhindern, etwa die Behandlung mit ACE-Inhibitoren und Angiotensin-Rezeptor-Blockern bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Hypertrophie aufgrund von Hypertonie. Bei Patienten ohne solche Grunderkrankungen ist eine medikamentöse Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems nicht sinnvoll, um Vorhofflimmern zu verhindern. Die innerhalb des deutschen Kompetenznetzes Vorhofflimmern durchgeführte ANTIPAF-Studie konnte in der Analyse von >80.000 Tele-EKGs in einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten bei 425 Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung zeigen, dass die Gabe eines Sartans die Häufigkeit von

Vorhofflimmerepisoden im Vergleich zu Placebo nicht beeinflusst [44]. Dies bestätigt die Beobachtung in der GISSI-AF-Studie [45] und in ACTIVE-I [46]. Kleinere Studien legen jedoch nahe, dass nach einer Kardioversion ACE-Hemmer oder Sartane zusätzlich zu Antiarrhythmika das Auftreten von Vorhofflimmerrezidiven verhindern können. Eine Statintherapie, die bei koronarer Herzerkrankung sinnvoll und gut belegt ist, kann Vorhofflimmern nur in speziellen Situationen, etwa beim postoperativen Vorhofflimmern, verhindern helfen. Für weitere Substanzen, etwa mehrfach ungesättigte Fettsäuren oder Steroide, gibt es keine sicheren Indikationen.

Besondere Situationen

Die Leitlinien schließen mit einem Abschnitt, der 22 besondere Situationen (von WPW-Syndrom und Schwangerschaft bis zu Schlafapnoesyndrom und Herzinsuffizienz) kurz diskutiert, bei denen besondere Empfehlungen für das Management von Vorhofflimmern gelten.

Zusammenfassung

- Die neuen Leitlinien der ESC für die Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern beschreiben umfassend, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern eine gute Therapie kardiovaskulärer Grunderkrankungen und eine antithrombotische Behandlung sowie eine adäquate, oft nicht besonders streng eingestellte frequenzregulierende Behandlung wichtig sind. Bei Patienten, die unter dieser Behandlung symptomatisch bleiben, sollten zusätzlich rhythmuserhaltende Maßnahmen ergriffen werden.
- Übergeordnetes Behandlungsziel, das allerdings nur zum Teil erreicht werden kann, sollte eine Reduktion der Übersterblichkeit und eine Verhinderung von schweren kardiovaskulären Komplikationen, wie etwa Schlaganfall, akuter Herzinsuffizienz und Herzinfarkt, sein.
- Ein weiteres Behandlungsziel ist die Verbesserung von Symptomen aufgrund von Vorhofflimmern, die durch

eine rhythmuserhaltende Behandlung erreicht werden kann.

- Für die Erfassung der Symptomatik steht der EHRA-Score zur Verfügung.
- Sicherheitsaspekte sollten das Leitprinzip bei der Auswahl rhythmuserhaltender Medikamente und bei Patienten mit symptomatischen Vorhofflimmerrezidiven unter antiarrhythmischer Therapie bei der Entscheidung zur Katheterablation sein.
- Die Leitlinien stellen eine gute und bei der Mehrzahl der Patienten einfach anwendbare Grundlage für die moderne, evidenzbasierte Behandlung von Vorhofflimmern dar.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Kirchhof

Department für Kardiologie und Angiologie,
Universitätsklinikum Münster sowie
University of Birmingham Centre for
Cardiovascular Sciences, City Hospital
B17 8QH Birmingham
UK
p.kirchhof@bham.ac.uk

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Beratertätigkeit: 3M Medica, MEDA Pharma, AstraZeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Daicichi-Sankyo, MEDA Pharma, Medtronic, Merck, MSD, Otsuka Pharma, Pfizer/BMS, sanofi, Servier, Siemens, TAKEDA
Forschungsgelder: 3M Medica/MEDA Pharma, Cardiovascular Therapeutics, Medtronic, OMRON, sanofi, St. Jude Medical, BMBF, Fondation Leduq, DFG, EU Reisekostenerstattung: ESC, EHRA, AFNET

Literatur

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (esc). *Europace* 12:1360–1420
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 31:2369–2429
3. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al (2007) Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 9:1006–1023
4. Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR et al (2006) A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: The CCS-SAF Scale. *Can J Cardiol* 22:383–386

5. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR et al (2009) Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: The Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation Scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2:218–224
6. Kirchhof P, Lip GYH, Gelder IC van et al (2011) Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options. A report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Europace* published on line July 26th, 2011. <http://europace.oxfordjournals.org/content/early/2011/07/26/europace.eur241.full.pdf+html>
7. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al (2007) 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* 370:493–503
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361:1139–1151
9. Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al (2008) Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, 8. Aufl. *Chest* 133:546–592
10. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 27:1979–2030
11. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al (2011) Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 342:d124
12. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA (2011) Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the has-bled (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile inr, elderly, drugs/alcohol concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 57:173–180
13. Boriani G, Botto G, Padeletti L et al (2011) Improving stroke risk stratification using the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc risk scores in paroxysmal atrial fibrillation patients by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke* 42:1768–1770
14. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL et al (2011) A comparison of risk stratification schema for stroke in 79884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 9:39–48
15. Connolly S, Eikelboom J, Joyner C et al (2011) Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 364:806–817
16. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al (2009) Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 360:2066–2078
17. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al (2001) ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 22:1852–1923

18. Connolly S, Pogue J, Hart R et al (2006) Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (active w): a randomised controlled trial. *Lancet* 367:1903–1912
19. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A et al (2006) Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 37:447–451
20. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA (1999) Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131:492–501
21. Wann LS, Curtis AB, January CT et al (2011) 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 123:104–123
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:981–992
23. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al (2007) Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 28:2803–2817
24. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C et al (2009) Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd afnet-ehra Consensus Conference, „research perspectives in af“. *Eur Heart J* 30:2969–2977
25. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG et al (2009) Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 374:534–542
26. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ et al (2010) Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 362:1363–1373
27. Roy D, Talajic M, Nattel S et al (2008) Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 358:2667–2677
28. Hohnloser SH, Crijns HJ, Eickels M van et al (2009) Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 360:668–678
29. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C et al (2009) Analysis of stroke in athena: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 120:1174–1180
30. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et al (2007) Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 357:987–999
31. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ et al (2008) Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 358:2678–2687
32. EMA (2011) European medicines agency recommends restricting use of dronedarone. www.ema.europa.eu
33. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB et al (2009) Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2:652–659
34. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C et al (2008) Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 117:1518–1525
35. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser S et al (2011) A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 57:313–321
36. Calkins H, Reynolds MR, Spector P et al (2009) Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2:349–361
37. Calkins H, Brugada J, Packer DL et al (2007) HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) task force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 9:335–379
38. Cappato R, Calkins H, Chen SA et al (2010) Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3:32–38
39. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P et al (2010) Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 303:333–340
40. Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH et al (2010) Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 21:1071–1078
41. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO et al (2010) Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation: the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *J Am Coll Cardiol* 55:2308–2316
42. Ouyang F, Tilz R, Chun J et al (2010) Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 122:2368–2377
43. Lewalter T, Tebbenjohanns J, Wichter T et al (2008) Kommentar zu „acc/aha/esc 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary“. *Kardiologie* 2:181–205
44. Goette A, Schon N, Kirchhof P et al (2010) Antipaf: angiotensin ii-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation trial (hot line abstract). *Eur Heart J* 10:abstract 3772
45. Disertori M, Latini R, Barlera S et al (2009) Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 360:1606–1617
46. Yusuf S, Pogue J, Chrolavicius S et al (2011) Effects of irbesartan on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* (im Druck)

Forschungsprojekt zu Diabetes mit 20.000 Euro gefördert

Das von der Stiftung „Der herzkranke Diabetiker“ (DHD) ausgelobte Stipendium für innovative Forschungsideen ging 2011 an Dr. Katharina Heß vom Universitätsklinikum Aachen.

Das Stipendium mit 20.000 Euro Förder-volumen erhielt sie für ihr Studienvorhaben zum Einfluss verschiedener Therapieregime auf das prothrombotische Risiko bei Typ-2-Diabetes. Das Projekt soll einen wichtigen Beitrag zum Zusammenhang von Diabetes und kardiovaskulärem Risiko liefern.

Die geplante Arbeit beruht auf der Erkenntnis, dass Diabetespatienten eine kompaktere Fibrinstruktur mit kleineren Poren entwickeln und eine längere Lyse-Zeit aufweisen. Diese Fibrinstruktur findet sich auch in den Thromben wieder, was mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und Verschluss der Herzkranzgefäße verbunden ist. In ersten Vorarbeiten konnte die Stipendiatin zeigen, dass bei Frauen mit Diabetes eine signifikant dichtere Fibrinthrombus-Struktur nachweisbar ist. Ihre Fibrinthromben sind resistenter gegen die Thrombus-Lyse. Bei gleichen HbA1c-Werten führte die Therapie mit Metformin zur Verkürzung der Lyse, während Insulin mit einer dichteren Fibrinthrombus-Struktur assoziiert war. Beim geförderten Forschungsprojekt untersucht Katharina Heß nun die Effekte antidiabetischer Therapien auf die Fibrinthrombus-Struktur und -Lyse. Es soll analysiert werden, ob die Gabe von Metformin, Insulin, DPP4-Inhibitoren, GLP-1-Analoga und Sulfonylharnstoffen einen unterschiedlichen Einfluss hat.

Das Forschungsstipendium wird einmal jährlich von der Stiftung DHD an Nachwuchswissenschaftler verliehen. Bis zum 01. September 2012 können Projektideen für das laufende Jahr eingereicht werden. Weitere Informationen sind auf der Homepage der Stiftung einsehbar.

Quelle: Der herzkranke Diabetiker, www.stiftung-dhd.de