

IN ZUSAMMENARBEIT MIT DEM BUNDESVERBAND NIEDERGELASSENER KARDIOLOGEN

Redaktion: D. JESINGHAUS, Saarbrücken; I. KRUCK, Ludwigsburg; F. SONNTAG, Henstedt-Ulzburg; N. WITTLICH, Mainz; R. ZIMMERMANN, Pforzheim
Für den BNK: N. SMETAK, Kirchheim (Erster Bundesvorsitzender); J.-H. WIRTZ, Dinslaken (Stellvertr. Bundesvorsitzender), F. de HAAN, Solingen

13. Jahrgang 2010; Nr. 15

Antiarrhythmika, eine Übersicht

Die Behandlung von supraventrikulären wie auch ventrikulären Rhythmusstörungen hat in den letzten 25 Jahren einen dramatischen Wandel erfahren. In den CAST-Studien I und II¹ (multizentrische Doppelblindstudien), bei denen 1987 mehr als 4.400 Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion mit Klasse I A-Antiarrhythmika (Flecainid, Encainid, Moricizine) zur Prophylaxe des plötzlichen Herztodes behandelt wurden, zeigte sich eine signifikante und ausgeprägte Übersterblichkeit in der Verumgruppe.

Zum etwa selben Zeitpunkt ergab sich aus der SWORD-Studie², bei der das Klasse III-Antiarrhythmikum d-Sotalol bei mehr als 6.000 Patienten mit gleicher Zielsetzung eingesetzt wurde, ebenfalls eine Übersterblichkeit in der behandelten Gruppe. Dies führte zum Umdenken und Paradigmenwechsel in der Behandlung von ventrikulären Rhythmusstörungen, sie sind nun weitgehend eine Domäne des ICD, vor allem bei hochgradig reduzierter LV-Pumpfunktion.

Moderne Ablationsverfahren verdrängen die medikamentöse Therapie bei akzessorischen Leitungsbahnen, Tachykardien des RV-Ausflusstraktes, Kammerextrasystolien und Vorhofflattern, zum einen weil sie kurative Ansätze haben, aber auch eine sehr hohe Erfolgsrate aufweisen. Nur bei Vorhofflimmern (persistierend oder paroxysmal)⁶ sind die Erfolgsaussichten der Katheterablation geringer (derzeitige Erfolgsquote je nach Zentrum und Art des Vorhofflimmerns zwischen 45 und 80 %), hier ist eine kombinierte Behandlung (Hybridtherapie mit Katheterablation und begleitender Medikation) oder eine isolierte Pharmakotherapie angezeigt.

Zur Therapie (Rhythmisierung und/oder Frequenzkontrolle) des Vorhofflimmerns kann Amiodarone (als Klasse III-Antiarrhythmikum aufgrund der Datenlage aus EMIAT³ und CAMIAT^{4,5} Studien mit mehr als 6.000 Postinfarktpatienten ohne Übersterblichkeit und dies auch bei Patienten mit hochgradig reduzierter LV-Pumpfunktion) eingesetzt werden. Es zeigt jedoch ein ausgeprägtes extrakardiales Nebenwirkungsprofil (Cornea, Pulmo, Thyroidea, Photosensibilisierung), wie auch eine extrem schlechte Steuerbarkeit aufgrund der enorm langen Halbwertszeit und letztendlich bindet das zentrale Furangerüst 2 Jodatome.

Dronedarone (Multaq®) als seit Ende 2009 von der EMEA zur Behandlung des nicht permanenten Vorhofflimmerns zugelassene neue Substanz, wirkt gleichzeitig auf mehrere Ionenkanäle (Klasse II, III und IV-Eigenschaften = dirty drug) und zeigt in der ATHENA-Studie⁶ (mehr als 4.500 Patienten) erstmals, im Gegensatz zu älteren Studien, bei denen ein prognostischer Nutzen bezüglich Frequenz- oder Rhythmuskontrolle nicht erzeugt werden konnte,¹¹ einen deutlichen prognostischen Benefit. So war im Vergleich zu Placebo die Hospitalisierungsrate aus kardiovaskulären

Gründen um 25 % reduziert, Tod aus jeder Ursache um 16 % und Tod durch Arrhythmien um 45 %. Aufgrund der Pharmakokinetik kann die Substanz ohne Aufsättigung oral eingesetzt werden, ein steady state ist nach ca 5 Tagen erreicht. Dronedarone enthält analog Amiodarone ein Furangerüst, ist aber vollkommen jodfrei und als Substanz lipophil. Sie erzeugt bei Vorhofflimmern eine Frequenzreduktion von etwa 20 % (Daten aus ADONIS- und EURIDIUS-Studie),⁹ bei Sinusrhythmus Frequenzreduktion etwa 5–6 Schläge/Minute (ERATO-studie),⁹ ist jedoch bezüglich der Konversionsrate Amiodarone² unterlegen.

Bezüglich der Anwendung bei gleichzeitig hochgradig reduzierter Pumpfunktion ist die Datenlage (Dionysos- versus Andromeda-studie)¹⁰ widersprüchlich, jedoch ist Dronedarone bei hochgradig reduzierter Pumpfunktion derzeit kontraindiziert. In geringer Inzidenz treten gastrointestinale oder kutane Nebenwirkungen auf, aufgrund der hohen Eiweißbindung und Verstoffwechselung mit CYP3A4 ist eine Dosisreduktion von Statinen und Digoxin, Calciumantagonisten und β -Blockern sinnvoll. Bei wenigen Patienten treten wegen partieller Inhibition der tubulären Kationentransporter erhöhte Retentionswerte auf. Bei Umstellungen von anderen Antiarrhythmika sollte eine Pause von etwa 5 Halbwertszeiten abgewartet werden, bei Amiodarone, wenn es länger als ein Jahr gegeben wurde, 4 Wochen, bei kürzerer Anwendung etwa 14 Tage. Die gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut, Grapefruitsaft, Phenobarbital und Phenytoin ist nicht möglich.

Zusammenfassung

Die erschreckenden Daten der CAST- und SWORD-Studien wie auch die Entwicklung von ICDs und modernen Ablationsverfahren haben die Antiarrhythmikatherapie, vor allem der Klasse I-Antiarrhythmika, deutlich zurückgedrängt. Im klinischen Einsatz über Jahrzehnte war weitgehend nur noch Amiodarone gebräuchlich, welches jedoch ein breites Nebenwirkungsprofil aufweist und aufgrund der extrem langen Plasmahalbwertszeit wie auch der Jodhaltigkeit nur bei strenger Indikation gegeben werden sollte.

Das seit kurzem zugelassene Dronedarone zur Behandlung des nicht permanenten Vorhofflimmerns zeigt im Vergleich zu Amiodarone eine Unterlegenheit bezüglich Konversionsrate und kann derzeit nicht bei hochgradig reduzierter Pumpfunktion angewendet werden. Beachtet werden muss die Komedikation mit Digoxin, β -Blockern, Statinen und Calciumantagonisten. Dronedarone hat jedoch erstmals einen deutlichen prognostischen Benefit bezüglich harter Endpunkte (Hospitalisierungsrate, Rhythmustod, Tod aus anderer Ursache) gezeigt, es ist deutlich nebenwirkungsärmer, nicht jodhaltig und besser steuerbar.

Thomas Thürauf, Bad Schönborn

Literatur: 1. CAST Investigators (1989) N Engl J Med 321: 403 2. The SWORD Investigators (1990) Lancet 348: 7–12 3. EMIAT (1997) Lancet 349: 667–674 4. The effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual patient data on 6.500 patients from randomized trials (1997) Lancet 350: 1417–1424 5. Cairns JA et al. (1997) Lancet 349: 675–682 6. Lip GY, Tello-Montoliu A (2006) Heart 92: 1177–82 7. Hohenloser SH et al. (2009) N Engl J Med: 668–678 8. Dronedarone for the maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter (2007) N Engl J Med 6 (10): 987–99 9. ERATO (2008) Am Heart J 156, 527: e1–527 e9 10. Increased mortality after dronedarone therapy in severe heart failure (2008). N Engl J Med 358 (25): 2678–87 11. Van Gelder IC et al. (2002) (RACE study). N Engl J Med 347: 834–40 12. Lip GY, Tello-Montoliu A (2006) Heart 92: 1177–82

Bei Rückfragen kontaktieren Sie uns bitte unter der Fax-Nummer 089/570 95 126.

Ein wissenschaftlicher Service von



SERVIER Deutschland GmbH - Eisenheimerstraße 53 - 80687 München - www.servier.de
Amtsgericht München HRB 75665 - Geschäftsführer: Christian Bazantay

Procoralan®

=Preterax® N

=BiPreterax® N