

# Paradigmenwechsel in der antiarrhythmischen Medikation

E. Wunderlich

## Einleitung

In den 80er-Jahren des letzten Jahrhunderts war es noch ganz einfach: mit immer mehr Langzeit-EKG-Aufzeichnungen konnten immer mehr Rhythmusstörungen erfasst werden und mit immer mehr antiarrhythmischer Medikation unterdrückt werden.

Der erste Paradigmawechsel erfolgte 1990 mit der Veröffentlichung der CAST-Studie. Hier konnte gezeigt werden, dass Flecainid, ein Klasse I (= Hemmung des Na-Kanals) Antiarrhythmikum (AA), entgegen der Erwartungen bei Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt die Sterblichkeit und vor allem auch die rhythmusbedingte Sterblichkeit deutlich erhöhte. Dieser Effekt blieb bei gleichzeitiger Gabe von  $\beta$ -Rezeptorenblockern (=AA Klasse II) aus. Kurz danach zeigte auch die SWORD-Studie mit D-Sotalol, einem Klasse III (=Hemmung des K-Kanals) AA eine Übersterblichkeit.

Seitdem wird zu Recht ein äußerst vorsichtiger Umgang mit AA der Klassen I und III angemahnt, insbesondere bei kardialer Vorschädigung. Dies ist auch ein wesentlicher Grund dafür, dass die Verordnungszahlen drastisch zurückgingen und nach und nach Medikamente vom deutschen Markt verschwanden, auch weil weitere Studien zur Nachzulassung technisch und finanziell nicht mehr möglich waren. Das betrafen Tiracisin (Bonnicor®), Disopyramid (zum Beispiel Rhythmodul®) (auf dem europäischen Markt noch vorhanden), das alleinige Chinidin, Mexiletin (Mexitil®) und die beiden oralen Ajmalinpräparate Neo-Gilurymal® und Tachmalcor®. Andere neue und hoffnungsvolle Medikamente, wie die Klasse III-AA Dofetilide und Ibutilide (in Amerika zugelassen), schafften es nicht zur Zulassung.

Diese meist unangekündigten Weglassungen führten zu erheblichen Verunsicherungen von Patienten, aber auch von Ärzten. Die neuen Bundesländer waren hiervon besonders betroffen, hatten sie doch einmal die AA-Euphorie in Ermangelung von Geräten und Medikamenten nicht in gleichem Maße mitmachen können, andererseits hatten sie mit Bonnicor® und Tachmalcor®, letzteres bis Ende 2009, gut wirksame und verträgliche Medikamente in der Hand. Therapeutischer Nihilismus wurde nicht selten.

Zu Recht wird auf zunehmende nichtmedikamentöse Alternativen verwiesen. Der plötzliche Herztod durch Kammerflimmern wird bei hoch gefährdeten Patienten durch einen implantierbaren Defibrillator erheblich seltener, diese Geräte können auch durch eine Überstimulation eine ventrikuläre Tachykardie durchbrechen. AV-Knoten-Tachykardien, typisches Vorhofflattern und WPW-Syndrom werden heute in erster Linie ablativ, also durch einen Kathetereingriff behandelt. Die Ablationsindikation dehnt sich neben ventrikulären Extrasystolieherden und ventrikulären Tachykardien zunehmend auch auf das Vorhofflattern aus, eine flächendeckende Therapie wird bei dieser häufigen und im Alter zunehmenden Störung auf diese Weise sicher nicht erreicht werden können.

Es verbleibt eine große Anzahl von Patienten, bei denen eine rhythmusstabilisierende Medikation indiziert ist. Viele Rhythmusstörungen sind für einen Eingriff nicht geeignet, das sind insbesondere supraventrikuläre Extrasystolen, auch in Salvenform, weniger auch ventrikuläre Extrasystolen. Andere Patienten wünschen keinen Eingriff oder sie haben nach einem nicht erfolgreichen Eingriff genug. Auch können Rhythmusstörungen zwar nicht gefährlich aber doch krankheitsverschlechternd sein, beispielsweise Verschlechterung der Hämodynamik oder Entwicklung von Vorhofflattern aus salvenförmigen supraventrikulären Extrasystolen. Oder sie sind „nur“ lästig und angst-

auslösend, neuere Untersuchungen zeigen dies bei 90 % der Patienten in bedeutendem Maße. Ein nicht steuerbares erneutes Missgefühl in der Brust nach einer auch noch so gründlichen Untersuchung und Aufklärung wird immer wieder als Bedrohung empfunden. Zwar kann ein ausführliches Gespräch über Auslösung und Bedeutung der Missempfindungen eine Besserung bringen, danach aber über die Beschwerden hinwegzugehen ist nicht immer ausreichend. Hier ist insbesondere der Hausarzt der geeignete Partner, er soll mit diesen Zeilen ermutigt werden, sich dieser Patienten anzunehmen.

## Erneuter Paradigmawandel

Dieser wurde eingeleitet durch die Neuzulassung des Dronedaron (Multaq®) Anfang 2010. Ihr zugrunde liegt die ATHENA-Studie an über 4.600 Patienten, die erstmals zeigen konnte, dass ein gemeinsamer Endpunkt von kardiovaskulär bedingter Krankenhausaufnahme und Tod günstig beeinflusst werden konnte. Zudem wurde auch die Schlaganfallrate signifikant gesenkt. Es wird weiterhin allmählich gewiss, dass gerade eine frühzeitige Beendigung des Vorhofflatterns auch positive Effekte hat, indem elektrophysiologische und strukturelle Folgen vermieden werden können.

Eben dies ist auch mit der Injektion von Vernakalant (Brinavess®) zu erreichen, das die europäische Zulassungsbehörde im September 2010 für die intravenöse Therapie eines seit höchstens 7 Tagen bestehenden Vorhofflatterns zuließ.

Dieses vorwiegend auf das Vorhoffmyokard einwirkende AA hatte in mehreren Studien in etwa der Hälfte aller Fälle das Vorhofflattern innerhalb von 90 Minuten terminiert, weit günstiger als mit allen anderen Medikamenten erreichbar. Dies muss aber noch durch gut kontrollierte klinische Beobachtungen bestätigt werden. Dekompensierte und schwerkranke Patienten sind für AA nicht geeignet, auf Bradykardien, QRS-Verbreiterungen und QT-Verlängerun-

gen ist zu achten. 4 Stunden vor und nach einer Infusion soll kein Klasse I- oder Klasse III-AA gegeben werden. Die Rhythmisierung während oder nach der Infusion (max. 5 mg/kg Körpergewicht in 24 Stunden) erfolgt teilweise über Vorhofflattern, das darum kein Abbruchgrund ist.

### Antiarrhythmische Medikation heute

Immer ist der **elektrokardiografische Nachweis** einer Rhythmusstörung anzustreben. Gelingt dies nicht im Routine-EKG, insbesondere auch während einer Beschwerdephase, so ist ein Langzeit-EKG sinnvoll, gegebenenfalls auch für stark verlängerte Zeiten. Ereignisrecorder können auch vom Patienten im Anfall bedient werden. Die Implantation eines Ereignisrecorders ist dagegen nur bei ungeklärter bedrohlicher Symptomatik gerechtfertigt.

Bei Nachweis von Rhythmusstörungen müssen Überlegungen und Untersuchungen zur Ursache erfolgen, um eine **kausale Therapie** zu ermöglichen. Dazu reichen in der Regel eine gründliche einfühlsame Anamnese und subtile klinische Untersuchung. Weiterführende Untersuchungen haben spezielle Indikationen, wobei auch Kosten und Kapazitäten sowie Belastungen für den Patienten bedacht werden müssen.

Neu aufgetretene Rhythmusstörungen können auch ein Indiz für eine akute Erkrankung wie Hyperthyreose, Karditis und Ischämie sein. Laboruntersuchungen bringen weitere Hinweise, ein normales NT-proBNP schließt eine Herzinsuffizienz praktisch aus, Troponin spricht für Myokardnekrose.

Je nach Basissituation können ACE-Hemmer oder Sartane oder Renin antagonist,  $\beta$ -Blocker oder Verapamil (zum Beispiel Isoptin®) (= Klasse IV-AA, Hemmung des Ca-Kanals), Omega-3-Fettsäuren (zum Beispiel Zodin®) und Statine auch zur Rhythmusstabilisierung sinnvoll sein. Die  $\beta$ -Blocker haben in zahlreichen Studien ihren mortalitätsreduzierenden Effekt unter Beweis gestellt. Heute

sollte deswegen bei Zustand nach Herzinfarkt und bei Herzinsuffizienz immer, wenn irgend möglich, auch ein  $\beta$ -Blocker eingesetzt werden. Er gilt deshalb aber auch als Basis für eine rhythmusstabilisierende Medikation, auch wenn dadurch Rhythmusstörungen häufig nicht ausreichend supprimiert werden. Kombinationen sind also durchaus sinnvoll. Auch ohne Mangelzustände, die Rhythmusstörungen provozieren und unter Diuretika nicht selten sind, können K-Mg-Präparate stabilisieren. Für Torsade-de-pointes-Tachykardien ist Mg (hier natürlich intravenös) die erste Wahl.

Die Anwendung von anderen AA sollte gut begründet sein, wozu jedoch auch stärkere Beschwerden auch ohne größere hämodynamische Bedeutung gehören können. Sieht man von dem heute nicht mehr empfohlenen Lidocain ab, so stehen in der Klasse I, die die stärkste arrhythmogene aber auch negativ inotrope Wirkung hat, nur noch **Cor-dichin®**, eine Kombination aus Chinidin und Verapamil, Flecainid bis 300 mg/d (zum Beispiel Tambocor®) und **Propafenon** bis 900 mg/d (zum Beispiel Rytmonorm®) zur Verfügung, letzteres auch als Retardpräparat Rytmonorm SR (=slow release). Alle 3 werden in erster Linie zur Verhütung von Vorhofflimmern eingesetzt, sie hemmen aber auch die Extrasystoliebildung, mehr supraventrikulär als ventrikulär. Neben einigen extrakardialen Nebenwirkungen sind aber auch arrhythmogene zu bedenken, schließlich gab es mit Flecainid in der CAST-Studie missliche Erfahrungen. Auch im Vorhofbereich können SA-Blockierungen und Asystolien sowie Vorhofflattern auftreten und eine Ausweitung der Therapie bewirken. Typisches Vorhofflattern kann durch Flecainid auch bewusst provoziert werden, um dann durch eine zusätzliche Isthmus-Ablation (Hybridtherapie) auch Vorhofflimmern seltener werden zu lassen.

Vagal ausgelöste Vorhofflimmeranfalle können auch durch das Langzeitvagolytikum **Ipratropiumbromid** (Itrop®) zum Beispiel mit abendlicher Einnahme mit oder ohne

Antiarrhythmikum günstig beeinflusst werden, hier wirken höhere  $\beta$ -Blockerdosen eher ungünstig. **Disopyramid** mit einer eigenständigen vagolytischen Nebenwirkung kann leider nur noch als Rythmodan® aus dem europäischen Raum bezogen werden. Bei ausgeprägten Vorhoffbradykardien im Sinne eines Bradykardie-Tachykardie-Syndroms ist jedoch die Vorhofstimulation sinnvoller und auch zur Verhütung von Vorhofflimmerepisoden in gewissen Maße wirksam.

Die Durchbrechung eines Arrhythmieanfalls durch eine einmalige Einnahme von Flecainid (bis max. 250 mg) oder Propafenon (bis max. 600 mg) als **pill in the pocket** hat den Charme, dass der Patient durch Selbstbestimmung freier ist und stationäre Aufnahmen wie auch Dauermedikation vermieden werden. Diese nach Studienlage und Anglizierung des Ausdrucks auch in Deutschland vermehrt angewandte Bedarfsmedikation sollte erstmalig jedoch unter EKG-Kontrolle (zum Beispiel bei intravenöser Applikation) erfolgen. EKG-Kontrollen sind während intravenöser Therapie durch den Notarzt oder stationär ohnehin üblich. Dronedaron bietet sich nach Wirkeintritt und -profil ebenfalls für eine patientengesteuerte Gabe an. Regelmäßige Tachykardien sollten baldmöglichst durch Notfalltherapie durchbrochen werden (vagale Reflexe, Medikation, gegebenenfalls auch Elektrotherapie).

Bei Vorhofflimmern gelingt dies bislang medikamentös selten sofort, sodass hier die anfallverkürzende orale Bedarfsmedikation einen besonderen Stellenwert hat, Vernakalant könnte dies demnächst ändern.

Das wirkungsvollste Antiarrhythmikum ist **Amiodaron** (zum Beispiel Cordarex®), das deshalb zunehmend auch trotz seines breiten Nebenwirkungsprofils in erster Linie eingesetzt wurde, was auch bei deutlicher kardialer Schädigung möglich ist. Es wird der AA-Klasse III zugerechnet, wirkt aber auch auf andere Kanäle. Gleichmaßen mit supraventrikulä-

ren und ventrikulären Effekten kann es aber nicht bei bedrohten Patienten die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes reduzieren, erhöht diese aber auch nicht. Die seltenen Proarrhythmien werden durch eine zusätzliche  $\beta$ -Blockade noch weiter reduziert, andererseits durch Katecholamine aber provoziert. Dennoch wirkt es bei Reanimation aus Kammerflimmern günstig auf das Überleben. Es hat eine extrem lange Halbwertszeit, deshalb muss eine Aufsättigung erfolgen, zum Beispiel 1 Woche täglich 600 mg, Erhaltungsdosen durchschnittlich 200 mg/d. Erneutes Vorhofflimmern kann durch eine kurzdauernde Dosiserhöhung häufig rhythmisiert werden. Allerdings ist zu beachten, dass Vorhofflimmeranfalle auch weniger subjektiv bemerkt werden, da durch eine Bremsung der AV-Leitung die Kammerfrequenz niedriger ist. Da ohnehin die subjektive Wahrnehmung – individuell unterschiedlich – höchstens 50 % betrifft, ist immer rechtzeitig an eine Antikoagulation zu denken, auch hier steht mit Zulassungen für Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) für das Vorhofflimmern ein Paradigmawechsel an. Bei stabilem Rhythmus ist andererseits die Dosis auch langsam reduzierbar, auch 600 mg/Woche können wirkungsvoll und weniger nebenwirkungsträchtig sein. Nachwirkungen von über einem Vierteljahr sind möglich und zu beachten. Eine Dreifachtherapie Amiodaron +  $\beta$ -Blocker + zusätzlich Digitalispräparate sollte wegen möglicher bedrohlicher Bradykardien vermieden werden.

Das große Problem des Amiodaron sind die extrakardialen Nebenwirkungen. Sind Hornhautablagerungen nur ein Zeichen der Therapie-treue und führen selten zu Sehbeschwerden, so ist die Sonnenempfindlichkeit und schließlich schmutzig graublau Hautverfärbung häufig therapiebegrenzend, beide dosisabhängig und voll reversibel. Das gilt leider nicht für Vaskulitiden sowie atypische und interstitielle Pneumo-

nien, die bedrohlich werden können. Neben der seltenen Hypothyreose werden durch den hohen Jodgehalt auch Hyperthyreosen ausgelöst, die durch das ohnehin erhöhte T4 und erniedrigte TSH auch erschwert diagnostiziert werden können. Deshalb sollte vor der ersten Medikation TSH bestimmt werden, besser noch eine Schilddrüsenszintigraphie zum Ausschluss autonomer Adenome erfolgen.

Das nunmehr auf den Markt gekommene **Dronedaron** ist eine Abwandlung des Amiodaron mit Entfernung des Jodes, sodass viele der oben genannten Probleme nicht mehr auftreten. Auch die Wirkdauer ist erheblich kürzer, es soll 2 mal täglich je 400 mg verabreicht werden. Neben nach einigen Tagen vorübergehenden gastrointestinalen Beschwerden tritt auch eine Erhöhung des Creatinin als Sollwertverstellung ohne eine Niereninsuffizienz auf. Das Wirkprofil dürfte dem Amiodaron ähneln, wohl etwas schwächer, zunächst ist es nur für intermittierendes Vorhofflimmern und zur Bremsung der AV-Überleitung zugelassen. Auch bei stabiler nicht hochgradiger Herzinsuffizienz wirkt es günstig, ausgelöste Kammerarrhythmien sind eine Rarität. Nach der Zulassung traten Fälle von Leberversagen auf, weshalb die ALT vor und monatlich für ein halbes Jahr nach der Erstanwendung bestimmt werden soll, danach noch 2 mal vierteljährlich.

**Sotalol** (zum Beispiel Sotalax®) ist ein Racemat aus  $\beta$ -blockierendem L-Sotalol und dem Klasse III-Antiarhythmikum D-Sotalol. Diese Mischung macht es zwar verträglicher, jedoch treten Torsade-de-pointes-Tachykardien und Kammerflimmern auf, auch bradykardisiert es erheblich, weshalb wohl seine Beliebtheit in den letzten Jahren deutlich gesunken ist. Es kann bei supraventrikulären und auch ventrikulären Arrhythmien bis 2 mal 160 mg angewandt werden, die Wirksamkeit liegt zwischen den  $\beta$ -Blockern und Amiodaron.

Es ist bislang nicht der Beweis erbracht, dass die Erhaltung des Sinusrhythmus zu einer geringeren Mortalität führt gegenüber dem Belassen des Vorhofflimmern mit normaler Kammerfrequenz und Antikoagulation, auch wenn Symptomatik und Belastbarkeit im Sinusrhythmus günstiger sind. Daher muss im Verlauf auch der Zeitpunkt erkannt werden, an dem weitere Versuche unterbleiben sollten, den Sinusrhythmus zu erhalten. Die Medikation muss zu diesem Zeitpunkt dann geändert werden. Im Unterschied zu den oft schlecht tolerierten Tachyarhythmieanfällen wird eine ständige Arrhythmie subjektiv besser vertragen. Zur Bremsung der Überleitung ist in erster Linie ein  $\beta$ -Blocker indiziert, alternativ auch Verapamil oder Digoxin. Auch Amiodaron und Dronedaron hemmen die Überleitung. Nur ganz selten wird eine Ablation der AV-Leitung erforderlich, dann muss in der Regel auch ein ventrikulärer Schrittmacher implantiert werden.

Seit alters her wird dem Besenginteralkaloid **Sparteine** (zum Beispiel Spartiol®) eine rhythmusstabilisierende Wirkung zugeschrieben. Wirkung und Nebenwirkungen sind nicht gut belegt, bei Patienten mit Vorliebe zu Phytotherapeutika mag es dennoch eine Alternative und eine Ergänzung zur psychischen Führung sein, der evidenzbewusste Arzt wird jedoch zurückhaltend sein.

**Zusammenfassend** kann festgestellt werden, dass gerade auch für den Hausarzt entsprechend seines Kenntnis- und Erfahrungsstandes Indikationen und Möglichkeiten für medikamentöse Therapie und Prophylaxe von Rhythmusstörungen bestehen. Da er den Patienten auch meist besser und länger kennt, kann er diese auch besonders gezielt und ohne ihn zu gefährden einsetzen.

Dr. med. habil. Eckart Wunderlich, Dresden  
(Der Autor verstarb Ende August 2011)