

III – 11.2.1 Vorhofflimmern und Vorhofflattern – eine aktuelle Übersicht

L. TROLESE, J. STEINFURT und T. S. FABER¹⁾

1 Vorhofflimmern

1.1 Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und tritt bei 1–2 % der Bevölkerung auf. Über 6 Millionen Europäer leiden an VHF. VHF ist die mit Abstand häufigste Herzrhythmusstörung. Schätzungen zufolge entwickeln zumindest 25 % der aktuell 40-Jährigen im Verlauf ihres Lebens VHF. VHF ist mit einem 1,5- bis 2,0-fach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert und für ca. 20–30 % der Hirninfarkte verantwortlich.

Die betroffenen Patienten sind häufiger hospitalisiert und ihre Lebensqualität sowie körperliche Belastbarkeit werden durch VHF eingeschränkt. Darüber hinaus ist VHF durch die schnelle, arrhythmische Überleitung auf die Ventrikel, den Verlust der atrialen Kontraktion und dem damit verbundenen erhöhten enddiastolischen linksventrikulären (LV) Füllungsdruck mit einer reduzierten systolischen LV-Pumpfunktion assoziiert.

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology – ESC), die Europäische Vereinigung für Herz-Thoraxchirurgie (European Association of Cardio-Thoracic Surgery – EACTS) und die Europäische Schlaganfall-Organisation (European Stroke Organisation – ESO) haben erstmals gemeinsam Ende August 2016 die Leitlinie für die Behandlung des VHF publiziert (im Folgenden „Leitlinie“). Neben neuen Aspekten zu Diag-

nostik, Antikoagulation und Behandlungsstrategien enthalten die Leitlinien erstmalig die Empfehlung, unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten in interdisziplinären Teams (bestehend aus Kardiologen, Anästhesisten, Neurologen, Chirurgen, Hausärzten und erfahrenen Pflegern) abzustimmen.

Merke: Etwa 25 % der aktuell 40-Jährigen entwickeln im Verlauf ihres Lebens VHF.

VHF tritt häufig mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen auf. So ist das Risiko bei Patienten mit Herzklappenvitien, Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus erhöht. Aufgrund der hohen Prävalenz hat die arterielle Hypertonie den größten Stellenwert als Risikofaktor. Neben den genannten kardiovaskulären Grunderkrankungen sind auch extrakardiale Faktoren für die Entstehung von VHF bekannt, wie zum Beispiel genetische/familiäre Dispositionen, Hyperthyreose, Alkoholabusus, Ausdauersport oder Schlafapnoesyndrom.

1.2 Diagnose und Klassifikation

Die Diagnose wird elektrokardiographisch (12-Kanal-Ruhe-EKG, 24-h-EKG, implantierbarer Ereignisrekorder) gestellt. Das klinische Bild reicht von Beschwerden wie Palpitationen und Schwindel bis hin zu thorakalen Schmerzen und Belastungsdyspnoe. Es lassen sich 5 Typen von VHF unterscheiden: VHF als Erst-diagnose sowie die paroxysmale (auch VHF, das innerhalb von 7 Tagen kardiovertiert wird), persistierende, lang-persistierende und permanente Form. Paroxysmales VHF ist

¹⁾ Dieser Artikel stellt eine Aktualisierung der im Jahre 2012 von J. Biermann und T. S. Faber veröffentlichten Fassung dar.

selbstlimitierend und hat eine Dauer von bis zu 7 Tagen. Beim persistierenden VHF tritt keine spontane Konversion mehr auf, es ist eine gezielte medikamentöse oder elektrische Kardioversion notwendig. Die Dauer des VHF beträgt meist länger als 7 Tage. Von einem langpersistierenden VHF spricht man bei einer Dauer von länger als einem Jahr. VHF, das nicht mehr kardiovertiert werden kann, ist als permanent zu bezeichnen.

Die Klassifikation des valvulären VHF wird in der Leitlinie nicht mehr verwendet. Zur besseren Differenzierung der Symptomatik wurde 2010 die EHRA- (European Heart Rhythm Association) Klassifikation eingeführt. Für die wenig symptomatischen Patienten (EHRA II) wird mit den Leitlinien eine Unterteilung zwischen geringer (EHRA IIa) und moderater (EHRA IIb) Symptomatik eingeführt. Bei EHRA II sind die Alltagsaktivitäten zwar nicht eingeschränkt, aber bei EHRA IIb wird VHF als störend empfunden. Ab EHRA III ist das tägliche Leben durch VHF relevant beeinträchtigt und bei EHRA IV wird die normale tägliche Aktivität durch VHF unterbrochen.

Merke: Es lassen sich 5 Typen von VHF unterscheiden: VHF als Erstdiagnose sowie die paroxysmale, persistierende, langpersistierende und permanente Form.

Über das 12-Kanal-Ruhe-EKG und das 24-h-EKG hinaus, ist es heute möglich, einen subkutanen Ereignisrekorder zu implantieren. Dieser Ereignisrekorder wird links-pectoral implantiert und kann über eine Zeit von 2–3 Jahren Herzrhythmusstörungen automatisch und patientenaktiviert aufzeichnen.

Echokardiographisch lassen sich ventrikuläre, atriale oder valvuläre Erkrankungen als Ursache des VHF diagnostizieren. In seltenen Fällen sind kongenitale Herzerkrankungen die Ursache. Im Rahmen der Ursachensuche werden zudem eine Bestimmung der Schilddrüsen- und Nierenfunktion (inkl. Proteinurie), der Infektwerte, des Blutbildes, des arteriellen Blutdrucks

und des Blutzuckertagesprofils empfohlen. Besteht ein kardiovaskuläres Risikoprofil, sind Belastungsuntersuchungen sinnvoll. Patienten mit anhaltenden Zeichen einer LV-Dysfunktion und/oder myokardialer Ischämie sind Kandidaten für eine Koronararteriographie.

Zudem ermöglichen auch moderne Herzschrittmacher durch die Speicherung von AHRE (atriale Hochfrequenzepisoden), ein VHF zu diagnostizieren. Sofern AHRE in Herzschrittmachern oder Defibrillatoren festgestellt werden, wird eine weiterführende EKG-Diagnostik empfohlen. Soweit es sich bei den AHRE ($>5\text{--}6/\text{min}$ und $>180/\text{min}$) im Schrittmacherelektrogramm eindeutig um ein VHF handelt, sollte in Abhängigkeit vom $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score eine orale Antikoagulation begonnen werden (siehe hierzu Abschn. 1.3) (Healey et al. 2012).

1.3 Therapie

Die Hauptziele der Therapie sind die Reduktion der Symptome, die Vermeidung von Komplikationen und die Behandlung der Begleiterkrankungen. Die Eckpfeiler der Therapie stellen die therapeutische Antikoagulation und die Herzfrequenz- bzw. Herzrhythmuskontrolle dar. Vor der Einleitung dieser spezifischen Therapie muss nach kausalen oder zumindest begünstigenden kardialen wie extrakardialen Grunderkrankungen gesucht werden. VHF ohne zugrunde liegende kardiale oder extrakardiale Erkrankung findet sich nur bei ca. 12–30 % aller Patienten („lone atrial fibrillation“).

Merke: Die Eckpfeiler der Therapie stellen die therapeutische Antikoagulation und die Herzfrequenz- bzw. Herzrhythmuskontrolle dar.

1.3.1 Antikoagulation

Die Empfehlung zur Antikoagulation richtet sich hauptsächlich nach dem Risiko für ein thromboembolisches Ereignis. Mit dem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score verfügen wir über ein

einfaches Schema zur Risikostratifizierung (Tab. 1 und 2). Bei einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score 2 bei Männern und einem Score 3 bei Frauen ist eine therapeutische Antikoagulation indiziert. Soweit der $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score bei Männern bei 1 und bei Frauen bei 2 liegt, wird eine Antikoagulation nur unter Berücksichtigung des jeweiligen Einzelfalls empfohlen (Klasse IIaB). Liegen keine Risikofaktoren vor (Score 0), soll auf eine Antikoagulation gänzlich verzichtet werden. Während die Leitlinien von 2012 noch eine Empfehlung für Plättchenhemmer als Ersatztherapie für die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder die neuen oralen Antikoagulanzen (NOACS) (IIA–B) vorsahen, enthalten die neuen Leitlinien eine solche Empfehlung nicht mehr.

Tab. 1: Die Bewertung der Risikofaktoren im $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score (mod. nach Camm et al. 2010)

Risikofaktoren	Punkte
Herzinsuffizienz/ eingeschränkte LV-EF	1
arterielle Hypertonie	1
Alter ≥ 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA/ Thromboembolie	2
Gefäßerkrankung	1
Alter 65–74 Jahre	1
weibliches Geschlecht	1
maximale Punktzahl	9

Die maximale Punktzahl ist 9, da das Alter mit 0, 1 oder 2 Punkten berücksichtigt wird

In der Schlaganfallprävention treten Blutungsscores im Vergleich zum $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score in den Hintergrund und begründen in der Regel nicht den Verzicht auf eine Antikoagulation.

Nach Katheterablation des VHF oder chirurgischer Ablation sollte die Antikoagulation über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen er-

Tab. 2: Schlaganfallrate nach $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score

$\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score	Patienten (n = 7329)	Schlaganfallrate (%/Jahr)
0	1	0
1	422	1,3
2	1230	2,2
3	1730	3,2
4	1718	4,0
5	1159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

folgen. Die weitere Antikoagulation richtet sich dann nach dem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score. Sollte die Ablation erfolgreich durchgeführt worden sein, ist aufgrund von asymptomatischen VHF-Rezidiven die Antikoagulation weiterhin erforderlich (Hindricks et al. 2005). Bezüglich der weiteren Antikoagulation zeigen aktuelle Daten, dass ein Beenden einer oralen Antikoagulation (OAK) ab einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score ≥ 2 das Schlaganfallrisiko signifikant erhöht (Sjalander et al. 2017).

Merke: Bezüglich thrombembolischer Ereignisse dient der $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score zur Risikostratifizierung.

Paroxysmales VHF geht mit einem ähnlichen Risiko für zerebrale Insulte einher wie persistierendes oder permanentes VHF. Dies gilt auch für Vorhofflattern. Daher sollten Patienten mit Vorhofflattern bezüglich der Antikoagulation wie Patienten mit VHF behandelt werden.

Besteht VHF ohne adäquate Antikoagulation länger als 48 h, müssen vor einer Kardioversion intrakardiale Thromben mittels transösö-

phagealer Echokardiographie (TEE) ausgeschlossen werden. Nach Thrombenausschluss und erfolgreicher Kardioversion muss die Antikoagulation für mindestens 4 Wochen fortgesetzt werden. Danach wird die Antikoagulation je nach Risikoprofil fortgesetzt.

Wird eine Antikoagulation als De-novo-Therapie eingeleitet, sollten laut Leitlinie die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) bevorzugt werden. Patienten, die unter Marcumar gute und stabile INR-Werte zeigen, sollen jedoch nicht umgestellt werden.

In den randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien der NOAK wurde primär auf Nichtunterlegenheit geprüft. Dieses Ziel wurde für alle neuen NOAKs erreicht.

In der RE-LY-Studie (Connolly et al. 2009) war Dabigatran in der Dosierung von 2×110 mg/Tag den VKA bezüglich der Prävention von zerebralen Insulten und systemischen Embolien nicht unterlegen, Blutungskomplikationen traten sogar seltener auf. In der höheren Dabigatran-Dosierung von 2×150 mg/Tag war die Prävention von thrombembolischen Ereignissen besser als in der Gruppe mit VKA bei gleichem Blutungsrisiko. Darüber hinaus hat Dabigatran auch einen Stellenwert in der Sekundärprävention von zerebralen Insulten.

Seit 2016 steht als spezifisches Dabigatran-Antidot Idarucizumab ($2 \times 2,5$ mg) zur Verfügung. Idarucizumab ist das einzige Antidot, das eine rasche Aufhebung der Gerinnungshemmung ermöglicht. Wirksamkeit und Sicherheit dieses vollständig humanisierten Antikörper-Fragments wurden in der RE-VERSE-AD-Studie erfolgreich getestet (Pollack et al. 2015).

Merke: Direkter Thrombin-Inhibitor: Dabigatran.

Als Faktor-Xa-Inhibitoren sind **Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban** zu nennen. Apixaban (2×5 mg/Tag) wurde mit Acetylsalicyl-

säure verglichen (AVERROES-Studie). In der Apixaban-Gruppe traten signifikant weniger thrombembolische Komplikationen auf. Die ROCKET-AF-Studie konnte beweisen, dass Rivaroxaban im Vergleich zum VKA Warfarin in der Schlaganfallprophylaxe nicht unterlegen ist. Die ENGAGE AF-TIMI 48-Studie zeigt bei Edoxaban eine geringfügig bessere Wirkung in Bezug auf Schlaganfallprävention und zusätzlich ein geringeres Risiko unerwünschter Blutungskomplikationen.

Merke: Faktor-Xa-Inhibitoren: Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban.

VKA sollen primär zur Schlaganfallprophylaxe bei mittel- bis hochgradiger Mitralklappenstenose oder mechanischen Herzklappen eingesetzt werden.

Bei Vorliegen einer Kontraindikation für eine Antikoagulation kann der interventionelle Verschluss des linken Vorhofohrs (LAA-Okkluder) erwogen werden. Die Empfehlung ist aktuell noch zurückhaltend, da der Vorteil noch durch eine randomisierte Studie bewiesen werden muss.

Dabei sind Patienten mit einer Kontraindikation zur Antikoagulation als geeignete Kandidaten anzusehen. In der PROTECT-AF-Studie (Holmes et al. 2009) war der perkutane Verschluss des linken Herzohres im Vergleich zu einer Antikoagulation mittels VKA bezüglich der kombinierten Endpunkte zerebraler Insult, kardiovaskulär bedingter Tod und systemische Embolie nicht von Nachteil.

1.3.2 Herzfrequenz- und Herzrhythmuskontrolle

1.3.2.1 Akuttherapie

Bei hämodynamisch stabilen Patienten stehen zur akuten Herzfrequenzkontrolle eines tachykard geleiteten VHF Betarezeptorenblocker und Kalziumkanal-Antagonisten ($EF \geq 40\%$) zur Verfügung. Bei VHF mit langsamen ventri-

kulären Frequenzen sind Atropin und/oder ein temporärer Herzschrittmacher indiziert. Zur medikamentösen Akuttherapie stehen für eine Kardioversion zahlreiche Wirkstoffe zur Verfügung: Flecainid, Propafenon, Amiodaron, Ibutilid und Vernakalant. **Vernakalant** ist von der European Medicines Agency für die rasche Kardioversion von VHF (Dauer 7 Tage für nicht-chirurgische und 3 Tage für chirurgische Patienten) zugelassen (Kowey et al. 2009). Vernakalant ist bei einem systolischen Blutdruck kleiner 100 mmHg, einer hochgradigen Aortenklappenstenose, einer Herzinsuffizienz NYHA III und IV, einem akuten Koronarsyndrom in den letzten 30 Tagen vor der vorgesehenen Anwendung oder einem verlängerten QT-Intervall kontraindiziert. Patienten sollten vor dem Einsatz von Vernakalant gut hydriert sein. Wegen der moderaten Konversionsraten bei hohen Kosten spielt Vernakalant in der Praxis jedoch kaum eine Rolle.

Merke: Medikamentöse Kardioversion:

- Flecainid (2 mg/kg i.v. über 10 min oder 200–300 mg p. o.)
- Propafenon (2 mg/kg i.v. über 10 min oder 450–600 mg p. o.)
- Amiodaron (5 mg/kg i.v. über 1 h)
- Ibutilid (1 mg i.v. über 10 min)
- Vernakalant (3 mg/kg i.v. über 10 min)

Die „Pill-in-the-pocket“-Therapie kann mit Flecainid oder Propafenon realisiert werden. Sie sollte aber auf Patienten mit seltenen, hochsymptomatischen Episoden beschränkt werden.

Die unmittelbare elektrische Kardioversion wird bei hämodynamisch instabilen Patienten empfohlen.

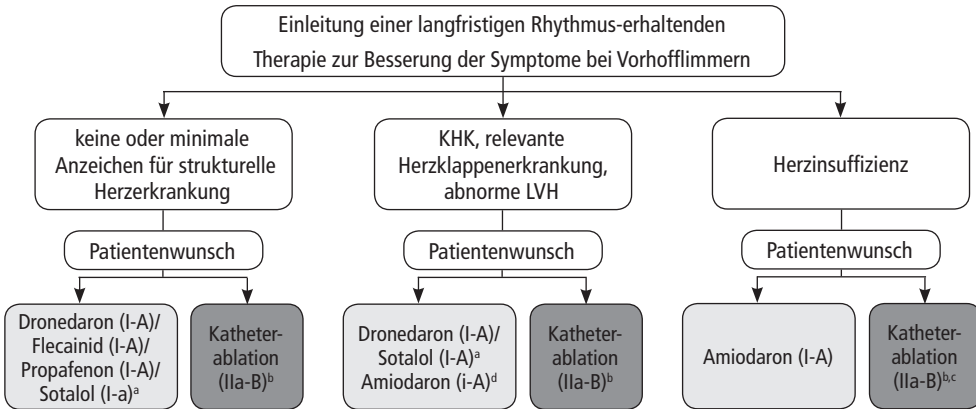
1.3.2.2 Langzeittherapie

Am Anfang der Festlegung einer Langzeittherapie steht die Frage, ob eine Herzfrequenz- oder eine Herzrhythmuskontrolle angestrebt wird. Faktoren wie beispielsweise seit langem

bestehendes VHF, hohes Patientenlebensalter, schwere begleitende Herzerkrankungen oder ein vergrößerter linker Vorhof erschweren die Herzrhythmuskontrolle. Zahlreiche Studien (AFFIRM, RACE, AF-CHF) konnten keine Unterschiede dieser beiden Therapiestrategien bezüglich der Endpunkte Mortalität, zerebraler Insult oder kardiovaskuläre Morbidität zeigen. In einer Substudie von RACE stellte sich jedoch heraus, dass sich die LV-Funktion bei Patienten nach einer Katheterablation und unter Herzrhythmuskontrolle weniger schnell verschlechtert oder sogar verbessert. Eine Post-hoc-Analyse der AFFIRM-Studie macht deutlich, dass der Benefit eines Sinusrhythmus durch die Nebenwirkungen der Antiarrhythmika aufgehoben wird. In diesem Zusammenhang ist die ATHENA-Studie (Hohnloser et al. 2009) bedeutend. Sie zeigt erstmals, dass eine pharmakologische Therapie (mit dem Wirkstoff **Dronedaron**) durch den Erhalt des Sinusrhythmus die Inzidenz von kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung und von Todesfällen signifikant reduziert. Bezüglich einer frequenzkontrollierenden Therapie ergab sich in der RACE-II-Studie kein Unterschied zwischen einer milden (weniger als 110/Schläge pro Minute) oder strikten (weniger als 80/Schläge pro Minute) Frequenzkontrolle in Bezug auf Symptome und Lebensqualität.

Merke: ATHENA-Studie: Durch den Erhalt des Sinusrhythmus mit **Dronedaron** konnte die Inzidenz von kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung und von Todesfällen signifikant reduziert werden.

Um eine rein herzfrequenzkontrollierte Therapie (Ziel <110/Schläge/Minute) zu etablieren, stehen Betarezeptorenblocker, Digitalis, Verapamil und Diltiazem zur Verfügung. Ist eine pharmakologische Frequenzkontrolle nicht ausreichend, stellt die AV-Knoten-Katheterablation nach Implantation eines Herzschrittmachersystems eine Option dar. Aufgrund der aktuellen Studienlage, die eine negative prognostische Auswirkung von Digitalis gezeigt hat,



^a Sotalol erfordert eine sorgfältige Bewertung des proarrhythmischen Risikos
^b Die Katheterablation sollte die Pulmonalvenen isolieren und kann mittels Hochfrequenz oder Kryoballoonkatheter erfolgen
^c Katheterablation als Therapie der 1. Wahl ist üblicherweise Herzinsuffizienz-Kranken mit Tachykardiomyopathie vorbehalten
^d Amiodaron ist aufgrund seiner extrakardialen Nebenwirkungen bei vielen Patienten eine Therapie 2. Wahl

Abb. 1: Therapieoptionen beim VHF zur Herzrhythmuskontrolle (mod. nach Kirchhof et al. 2016)

sollte Digitalis für eine akute Frequenzregulation eingesetzt werden. Die Kombination von Digitalis und Dronedaron ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Vamos et al. 2015, Hohnloser et al. 2014).

Fällt die Entscheidung zugunsten einer Herzrhythmuskontrolle, zum Beispiel bei symptomatischem VHF, verfügen wir über Flecainid (2 × 100–200 mg/Tag), Propafenon (3 × 150–300 mg/Tag), Sotalol (2 × 80–160 mg/Tag), Amiodaron (nach einer Aufsättigungsphase 1 × 200 mg/Tag) und Dronedaron (2 × 400 mg/Tag) als pharmakologische und die Katheterablation als interventionelle Optionen (Abb. 1).

Dronedaron, das Natrium-, Kalium- und Kalziumkanäle blockiert, reicht in seiner Effektivität, einen Sinusrhythmus bei persistierendem VHF zu erhalten, nicht an Amiodaron heran, zeichnet sich dafür aber durch eine deutlich geringere Toxizität aus (DIONYSOS-Studie). Besteht eine symptomatische (NYHA II–IV) Herzinsuffizienz mit hochgradig eingeschränkter LV-Funktion oder lag mindestens eine NYHA-III–IV-Episode mit Krankenhausaufenthalt in den letzten Monaten vor, ver-

schlechtert Dronedaron die Prognose (ANDROMEDA-Studie) und ist daher für dieses Kollektiv nicht zu empfehlen.

Merke: ANDROMEDA-Studie: Bei NYHA II–IV mit hochgradig eingeschränkter LV-Funktion oder einer Episode mit NYHA III–IV und Krankenhausaufenthalt in den letzten Monaten verschlechtert **Dronedaron** die Prognose.

Katherablation: Für Patienten mit symptomatischem VHF und ineffektiver, antiarrhythmischer Therapie oder auch als First-line-Therapie unter Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung des Patientenwunsches, steht aktuell die Katheterablation als Therapiealternative zur Verfügung. Auf der einen Seite konnte in Metaanalysen eine deutlich bessere Herzrhythmuskontrolle nach Katheterablation (77 % Rezidivfreiheit innerhalb eines Jahres) im Vergleich zu Antiarrhythmika (52 % Rezidivfreiheit innerhalb eines Jahres) gezeigt werden, auf der anderen Seite muss die komplexe Ablationsprozedur, möglicherweise assoziiert mit schweren Komplikationen (zere-