

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Klinische Studien/Klinische
Praxis: Das Angiotensin-System und
Effekte seiner Inhibierung beim
Vorhofflimmern - Die Rolle von
Candesartan**

Auer J

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2007; 14
(1-2), 35-37

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Das Angiotensin-System und Effekte seiner Inhibierung beim Vorhofflimmern – Die Rolle von Candesartan

J. Auer

■ Einleitung

Vorhofflimmern zählt zu den häufigsten Arrhythmien und ist hinsichtlich der Behandlung komplex. Der Einsatz von pharmakologischen antiarrhythmischen Therapiestrategien zur Erhaltung von Sinusrhythmus ist aufgrund einer inadäquaten Effektivität und potentieller Nebenwirkungen limitiert [1]. Diese Tatsache resultiert in einem erhöhten Interesse, mittels neuer Behandlungskonzepte die Entwicklung eines Substrats für das Auftreten von Vorhofflimmern zu verhindern. Rezente Studien lassen vermuten, daß Hemmer des Angiotensin-Konversionsenzyms (ACE-Hemmer) und AT₁-Rezeptorblocker in diesem Zusammenhang vor allem bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie oder linksventrikulärer Dysfunktion vorteilhaft sein könnten [2]. Das klinische Potential und die zugrundeliegenden Mechanismen werden gegenwärtig intensiv untersucht.

Angiotensin II ist in atriale Umbauprozesse („strukturelles Remodelling“) involviert und hat direkte elektrophysiologische Wirkungen [3, 4]. Experimentelle Studien zeigen eine Schutzwirkung hinsichtlich struktureller und elektrischer Umbauprozesse („elektrisches Remodelling“) unter dem Einsatz von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern. Zusätzlich wurden Effekte auf kardiale Ionenkanäle beschrieben [5, 6] (Abb. 1).

■ RAA-System und Vorhofflimmern – pathophysiologische Grundlagen

Es liegen zunehmend Daten für wichtige Effekte des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in Zusammenhang mit Vorhofflimmern vor. Angiotensinogen-Genpolymorphismen sind mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern assoziiert [8] und ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker können eine Prophylaxe vor dem Auftreten von Vorhofflimmern darstellen.

Angiotensin II ist für die Regulation des Blutdrucks und darüber hinaus für Fibroblastenproliferation und kardiale Hypertrophie verantwortlich. Frühe klinische Studien konnten einen günstigen Effekt von ACE-Hemmern auf Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigen [9, 10]. ACE-Hemmer reduzieren auch ventrikuläre Arrhythmien nach Myokardinfarkt [11]. Eine retrospektive Analyse aus der SOLVD- (Studies Of Left Ventricular Dysfunction-) Studie weist darauf hin, daß ACE-Hemmer bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz das Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern reduzieren können [12]. Andere Studien konnten protektive Effekte von ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptor-

blockern hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern bei Patienten mit Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie mit Linksventrikelhypertrophie [13] oder akutem Myokardinfarkt mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion nachweisen [14]. Eine rezente Metaanalyse weist darauf hin, daß Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems sehr eindrucksvoll das Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion reduzieren können [15].

Experimentelle Evidenz

Drei potentielle Mechanismen können die antiarrhythmischen Wirkungen von ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker bei Vorhofflimmern erklären [2]:

1. Verbesserung der linksventrikulären Hämodynamik und reduzierte atriale Wandspannung.
2. Verminderte Angiotensin-II-induzierte Fibrose.
3. Direkte Modulation von Ionenkanalfunktionen.

■ Inhibierung des RAA-Systems – Bedeutung für die Inzidenz von neu aufgetretenem Vorhofflimmern

Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems scheinen Patienten mit Hypertonie und Linksventrikelhypertrophie, Patienten nach Myokardinfarkt mit linksventrikulärer Dysfunktion und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vor dem Auftreten von Vorhofflimmern zu schützen [12, 14, 16, 17]. Die deutlichste Evidenz besteht für Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und chronischer Herzinsuffizienz. Wie erwähnt konnte eine retrospektive Analyse aus der SOLVD-Studie

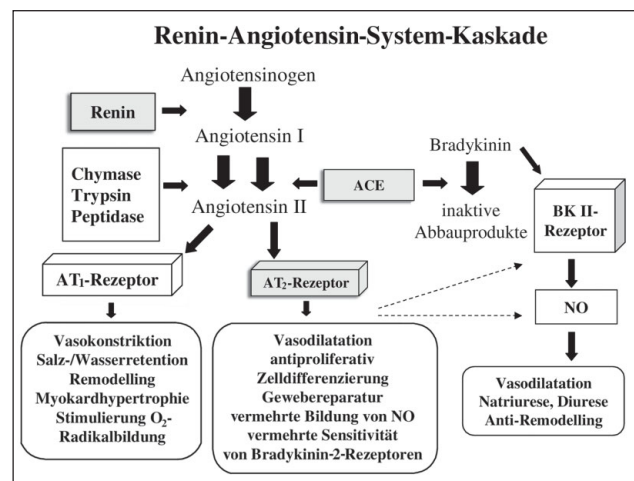


Abbildung 1: Die Renin-Angiotensin-System-Übersicht: Angiotensin II und seine verschiedenen Einflüsse vermittelt über den AT₁- und AT₂-Rezeptor (mod. nach [7]).

demonstrieren, daß ACE-Hemmer bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz das Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern reduzieren können [12].

Eine Reduktion des Auftretens von Vorhofflimmern konnte für den ACE-Hemmer Trandolapril bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion nachgewiesen werden.

Für AT_1 -Rezeptorblocker konnte bisher eine Reduktion des Auftretens von Vorhofflimmern für Candesartan, Losartan und Valsartan in klinischen Studien gezeigt werden.

Die gegenwärtige Evidenz hinsichtlich Renin-Angiotensin-System-Antagonismus und Auftreten von Vorhofflimmern beschränkt sich auf Patienten, die eine obligatorische Indikation für die Anwendung von ACE-Hemmern/ AT_1 -Blockern (Hypertonie, Postmyokardinfarkt, chronische Herzinsuffizienz) haben [15]. Andere Patienten wurden bislang nicht systematisch getestet. Die derzeit laufende ACTIVE-Studie führt einen Studienarm, der Irbesartan vs. Placebo vergleicht [18]. Eine weitere laufende Studie untersucht Olmesartan bei paroxysmalem Vorhofflimmern (ANTIPAF; Angiotensin-II-Rezeptorblocker in „paroxysmal atrial fibrillation trial“).

■ Inhibierung des RAA-Systems und Vorhofflimmerrezidive nach elektrischer Kardioversion

ACE-Hemmer führen zu günstigen hämodynamischen Effekten und verbessern die maximale Sauerstoffaufnahme bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern. Es zeigt sich darüber hinaus ein Trend zu einer besseren Erhaltung von Sinusrhythmus im Vergleich zu Placebo nach Kardioversion [19]. Retrospektive Analysen aus Patienten der AFFIRM-Studie zeigten weniger Vorhofflimmerrezidive bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz [20].

Madrid et al. führten eine prospektive Studie an Patienten nach elektrischer Kardioversion und unter Amiodaron-Thera-

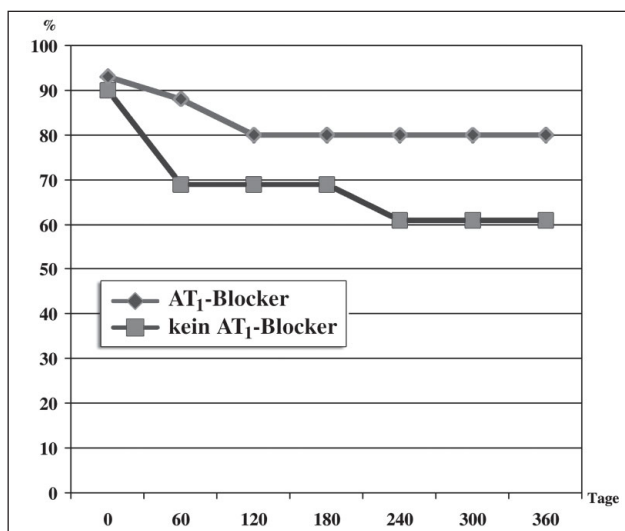


Abbildung 2: Das Wiederauftreten von Vorhofflimmern bei Patienten nach elektrischer Kardioversion mit versus ohne Irbesartan-Therapie (mod. nach [21]).

pie durch und randomisierten diese Patienten zu Irbesartan oder Placebo. Das Wiederauftreten von Vorhofflimmern war unter Irbesartan-Therapie signifikant reduziert [21] (Abb. 2).

Ueng et al. konnten zeigen, daß die Therapie mit einem ACE-Hemmer zusätzlich zu Amiodaron das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach Kardioversion ebenfalls reduzieren kann [22].

■ Prävention von Vorhofflimmern bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz – die Rolle von Candesartan

In der CHARM-Studie wurde in einem groß angelegten Programm der Effekt einer Angiotensin-Rezeptorblocker-Therapie im Hinblick auf kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität untersucht. Damit ergab sich die Gelegenheit, die Effekte von Candesartan auf das Neuaufreten von Vorhofflimmern in dieser Population mit Herzinsuffizienz zu untersuchen. 7601 Patienten wurden mit symptomatischer Herzinsuffizienz zu Candesartan oder Placebo randomisiert und im Mittel 37,7 Monate nachbeobachtet. Das Neuaufreten von Vorhofflimmern war ein vordefinierter sekundärer Endpunkt.

83,9 % der Patienten hatten kein Vorhofflimmern im Ausgangs-EKG. Von diesen Patienten entwickelten 6,15 % während des Nachbeobachtungszeitraums Vorhofflimmern. 5,55 % der Patienten in der Candesartan-Gruppe und 6,74 % in der Placebogruppe zeigten während der Nachbeobachtung Vorhofflimmern ($p = 0,048$). Nach Anpassung für Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika ergab sich eine 20%ige relative Risikoreduktion für das Auftreten des Vorhofflimmerns während des Beobachtungszeitraums [23]. Somit kann festgehalten werden, daß eine Therapie mit dem Angiotensin-Rezeptorblocker Candesartan das Neuaufreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz reduzieren kann (Abb. 3). Diese Erkenntnis könnte insofern von klinischer Relevanz sein, da gezeigt werden konnte, daß Vorhofflimmern verglichen zu Sinusrhythmus bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine deutlich schlechtere Prognose bedingt [23].

Daten aus der ValHeFT-Studie konnten diesen günstigen Effekt der Angiotensin-Rezeptorblockade im Sinne einer Reduktion des Risikos für das Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bestätigen [24].

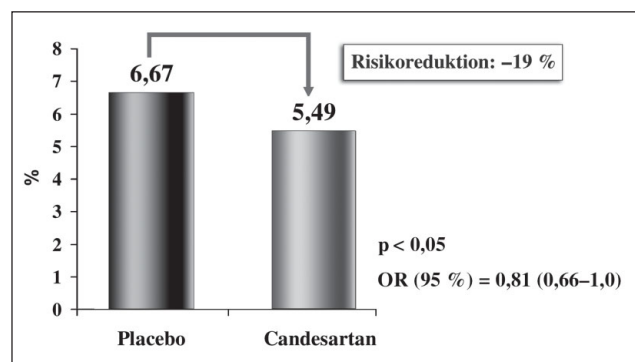


Abbildung 3: Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit versus ohne Therapie mit Candesartan (mod. nach [23]).

Schlußfolgerung

Sowohl ACE-Hemmer als auch Angiotensin-Rezeptorblocker führen zu einer Reduktion der Vorhofflimmerinzidenz und können Komplikationen, die mit Vorhofflimmern in Zusammenhang stehen, reduzieren.

Es sind allerdings weitere Daten aus doppelblinden prospektiven Untersuchungen erforderlich, um über eine solide Evidenz für den Einsatz von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern für die ausschließliche Prävention von Vorhofflimmern zu verfügen. Derzeit laufende Studien werden die Bedeutung dieser Substanzen im gesamten Spektrum des Managements von Vorhofflimmern näher definieren helfen.

Es besteht derzeit klinische Evidenz für günstige Effekte von ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorblockern bei Patienten mit Risikofaktoren für Vorhofflimmern wie Herzinsuffizienz, Hypertonie mit Linksventrikelhypertrophie oder Postmyokardinfarkt mit linksventrikulärer Dysfunktion. Jedoch fehlen gegenwärtig weitgehend experimentelle Daten über die Effekte der Inhibierung des Renin-Angiotensin-Systems nach bereits aufgetretenen strukturellen Schäden, die ein hohes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern darstellen (Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Linksventrikelhypertrophie). Zusätzlich ist der Effekt einer Kombination von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern zur Prävention von Vorhofflimmern gegenwärtig nicht ausreichend untersucht.

Die klinisch nachzuweisenden „antiarrhythmischen“ Effekte von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern sind vermutlich auf eine Prävention von strukturellen Umbauprozessen („Remodelling“) zurückzuführen. Direkte Effekte auf Ionenkanäle könnten zusätzlich einen Beitrag leisten. Weitere experimentelle Daten aus derzeit laufenden Studien über atriales Remodelling und direkte elektrophysiologische Effekte der ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker werden in naher Zukunft eine weitere Charakterisierung und exaktere Klärung der zugrundeliegenden Pathomechanismen bringen.

Literatur:

- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–33.
- Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition

in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006; 27: 512–8.

- McEwan PE, Gray GA, Sherry L, Webb DJ, Kenyon CJ. Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial perivascular fibrosis in vivo. *Circulation* 1998; 98: 2765–73.
- Goette A, Arndt M, Rocken C, Spiess A, Staack T, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2000; 101: 2678–81.

5. DeMello WC. Intracellular angiotensin II regulates the inward calcium current in cardiac myocytes. *Hypertension* 1998; 32: 976–82.

6. DeMello WC, Monterrubio J. Intracellular and extracellular angiotensin II enhance the L-type calcium current in the failing heart. *Hypertension* 2004; 44: 360–4.

7. Willenheimer R, Dahlöf B, Rydberg E, Erhardt L. AT₁-receptor blockers in hypertension and heart failure: clinical experience and future directions. *Eur Heart J* 1999; 20: 997–1008.

8. Tsai CT, Lai LP, Lin JL, Chiang FT, Hwang JJ, Ritchie MD, Moore JH, Hsu KL, Tseng CD, Liao CS, Tseng YZ. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109: 1640–6.

9. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–35.

10. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.

11. Fletcher RD, Cintron GB, Johnson G, Orndorff J, Carson P, Cohn JN. Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT II VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VI): VI49–VI55.

12. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926–31.

13. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, Olsen MH, Horneast B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–9.

14. Pedersen OD, Bagge H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376–80.

15. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkel M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin

receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832–9.

16. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, Yu H, Guertin MC, Tardif JC. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 159–64.

17. Alsheikh-Ali AA, Wang PJ, Rand W, Konstam MA, Homoud MK, Link MS, Estes NA 3rd, Salem DN, Al-Ahmad AM. Enalapril treatment and hospitalization with atrial tachyarrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2004; 147: 1061–5.

18. Hohnloser SH, Connolly SJ. Combined antiplatelet therapy in atrial fibrillation: review of the literature and future avenues. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14 (Suppl 9): S60–S63.

19. Van Den Berg MP, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Griep N, De Kam PJ, Lie KI. Effects of lisinopril in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. *J Card Fail* 1995; 1: 355–63.

20. Murray KT, Rottman JN, Arbogast PG, Shemanski L, Primm RK, Campbell B, Solomon AJ, Olgin JE, Wilson MJ, Dimarco JP, Beckman KJ, Dennish G, Naccarelli GV, Ray WA; the AFFIRM Investigators. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM. *Heart Rhythm* 2004; 1: 669–75.

21. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of ibesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331–6.

22. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, Chen CY, Wu DJ, Lin CS, Chen SA. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090–8.

23. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni P, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Yusuf JB, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 151: 985–91.

24. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the valsartan heart failure trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548–57.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Johann Auer

II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Kreuzschwestern

A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42

E-Mail: johann.auer@klinikum-wels.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung