

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Forum Rhythmologie

Herzrhythmusstörungen.

**Weiterentwicklung der
medikamentösen Therapie - eine
realistische Perspektive?**

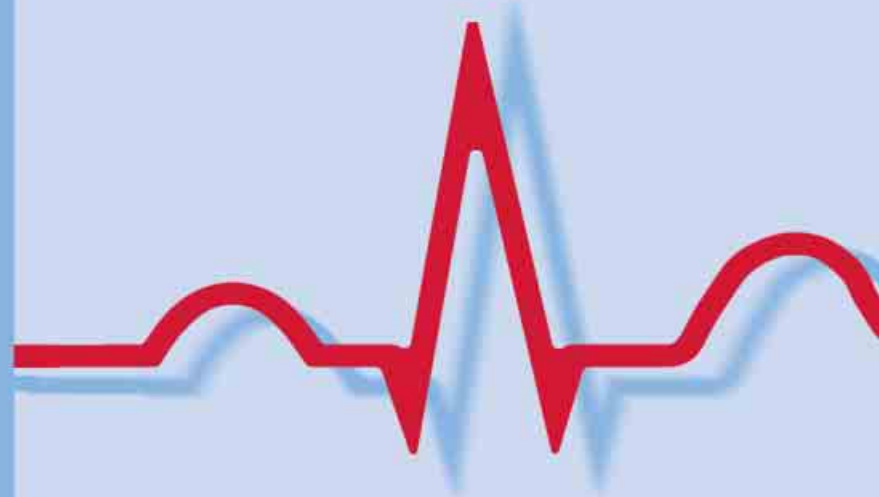
Meinertz T, Lüdertiz B

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2007; 14

(Supplementum B - Forum

Rhythmologie), 9-14



Homepage:

www.kup.at/kardiologie

www.forum-rhythmologie.at

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

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

**www.kup.at/kardiologie
www.forum-rhythmologie.at**

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstungskalender

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

Herzrhythmusstörungen

Weiterentwicklung der medikamentösen Therapie – eine realistische Perspektive?

T. Meinertz¹, B. Lüderitz²

Kurzfassung: Im Gegensatz zur medikamentösen Therapie von Herzrhythmusstörungen hat sich die nicht-medikamentöse Therapie (Hochfrequenzstromablation, Defibrillatortherapie) in den vergangenen Jahren vehement weiterentwickelt. Dennoch ist auch heute die medikamentöse Therapie die quantitativ häufigste und wichtigste Maßnahme zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen.

Vorliegende Arbeit untersucht die Ursachen für die stagnierende Weiterentwicklung antiarrhythmisch wirksamer Medikamente, beleuchtet den Stellenwert der in den vergangenen Jahren zugelassenen Antiarrhythmika sowie jenen der derzeit in der klinischen Entwicklung befindlichen und analysiert, welchen Stellenwert die derzeit in der experimentellen Entwicklung befindlichen Substanzen haben.

Schlußfolgernd scheint es kaum möglich, durch eine „monokausale“ Therapie mit einem neuen Anti-

arrhythmikum vom Typ eines selektiven Ionenkanalblockers den „Durchbruch“ in der Behandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen zu erreichen, auch scheint es unwahrscheinlich, daß sich durch ein neues Antiarrhythmikum mit multiplen Angriffsorten die Mehrzahl aller Arrhythmien günstig beeinflussen läßt. Vielmehr erscheint eine frühzeitige Therapie des elektrischen und strukturellen Remodellings eine erfolgversprechende therapeutische Strategie darzustellen.

Abstract: Development of New Antiarrhythmic Agents: A Realistic Perspective? Non-pharmacological therapy of cardiac arrhythmias (long linear radiofrequency ablation, defibrillator therapy) has undergone substantial development over the past years, as opposed to pharmacological therapy. Still, pharmacological therapy is the most frequently used and most important treatment for atrial and ventricular arrhythmias.

This paper looks into the causes for the stagnating further development of antiarrhythmical agents, examines the significance of antiarrhythmic agents approved over the past years as well as antiarrhythmics presently under development. Furthermore, it will evaluate the significance of drugs that are still at an experimental level of development.

As a conclusion, it seems hardly possible to achieve a break through in the therapy of cardiac arrhythmias by applying a “monocausal” therapy using a new antiarrhythmic type of selective ion channel blocker. Neither is it probable that a new antiarrhythmic with multiple target areas can positively impact the majority of all arrhythmias. It seems that an early therapy of electric and structural remodelling is a promising therapeutic strategy. **J Kardiologie 2007; 14 (Suppl B, Forum Rhythmologie): 9–14.**

■ Einleitung

Die medikamentöse Therapie von Herzrhythmusstörungen hat sich im vergangenen Jahrzehnt kaum weiterentwickelt. Ganz anders dagegen die nichtmedikamentöse: Hier haben Techniken wie die Hochfrequenzstromablation und Defibrillatortherapie das Szenario geradezu revolutioniert. Dessen ungeachtet ist auch heute die medikamentöse Therapie quantitativ die bei weitem häufigste und wichtigste Therapiemaßnahme zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen. In Anbetracht der bekannten Defizite aller verfügbaren Antiarrhythmika war und ist der Versuch zur Entwicklung neuer Substanzen auch heutzutage verständlich. Warum ist dieser Versuch bis heute so wenig erfolgreich? Welchen Stellenwert haben die in den vergangenen Jahren zugelassenen Antiarrhythmika? Was kann man von jenen Substanzen erwarten, die derzeit in der klinischen und experimentellen Entwicklung sind?

Kürzlich wurden die Grundlagen der Therapie des Vorhofflimmerns mit neuen Antiarrhythmika ausführlich dargestellt [1, 2]. Im folgenden sollen die klinischen Aspekte angesprochen werden.

In dieser Arbeit werden wir versuchen, die folgenden Fragen zu beantworten.

■ Worin liegen die Ursachen für die stagnierende Weiterentwicklung antiarrhythmisch wirksamer Medikamente?

Zu unterscheiden sind allgemeine von spezifischen Ursachen. Zu den allgemeinen zählt z. B. die immer schwieriger und kostenaufwendiger werdende Entwicklung von Medikamenten überhaupt; außerdem die schon erwähnte verbesserte Verfügbarkeit und erfolgreiche Entwicklung alternativer therapeutischer Verfahren wie Hochfrequenzstromablation und Defibrillatortherapie.

Viel gravierender und tiefgreifender sind jedoch die Ursachen, die als spezifisch und sachimmanent anzusehen sind. Am wichtigsten: Das veränderte Verständnis von Pathogenese und Pathomechanismus der Herzrhythmusstörungen. Nach diesem ist es unwahrscheinlich, daß ein Antiarrhythmikum – auch bei multiplen Angriffspunkten – sämtliche einer Herzrhythmusstörung zugrundeliegenden Mechanismen ausschalten bzw. wirksam bekämpfen kann. Gelingt es trotzdem durch hohe Konzentrationen eines Antiarrhythmikums, alle für die Arrhythmie ursächlichen Ionenbewegungen zu beeinflussen, wird immer auch der normale elektrische Funktionsablauf des Herzens im Sinne einer Erregungs- und Leitungshemmung ungünstig mitbetroffen. Hierdurch entstehen entsprechend bradykarde sowie tachykarde Herzrhythmusstörungen im Sinne eines proarrhythmischen Effektes.

Ebenso relevant: Es gibt keine krankheitsspezifischen Ionenkanäle und bislang keine Möglichkeit einer Beeinflussung allein der pathologischen Komponente eines Ionenkanals. Dies macht es unwahrscheinlich, daß jemals ein Universalantiarrhythmikum zur Behandlung aller Arrhythmien oder ein spezifisches zur Behandlung einer bestimmten Arrhythmie gefunden wird.

Eingelangt am 2. Oktober 2007; angenommen am 3. Oktober 2007

Aus der ¹Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und der ²Medizinischen Klinik und Poliklinik II (Innere Medizin, Kardiologie, Pneumologie), Universitätsklinikum Bonn

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Angiologie, Universitäres Herzzentrum Hamburg, D-20246 Hamburg, Martinistraße 52; E-Mail: meinertz@uke.uni-hamburg.de

Weiterhin: Die Vorstellung, daß die Störung eines einzelnen Ionenkanals für die Auslösung und Unterhaltung einer Herzrhythmusstörung verantwortlich ist, gilt selbst für „Ionenkanalerkrankungen“ nur im Ausnahmefall. Bei praktisch allen wichtigen und häufigen Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern, „maligne“ Kammerarrhythmien bei struktureller Herzkrankheit) liegen konsekutiv und/oder simultan eine Vielzahl elektrischer und struktureller Veränderungen des Herzens vor. Zwischen diesen bzw. zwischen den Mechanismen, die zur Arrhythmiegenese führen, besteht meist ein komplexes Wechselspiel von im Einzelfall gegenseitiger Verstärkung oder Antagonisierung. Es erscheint geradezu naiv, darauf zu vertrauen, mit einem quasi monokausal wirkenden Antiarrhythmikum (Einfluß z. B. überwiegend auf einen einzelnen Ionenkanal) einer multikausal verursachten Arrhythmie therapeutisch beikommen zu wollen. Dies ganz besonders zu einem Zeitpunkt des Krankheitsprozesses, zu dem heutzutage üblicherweise Arrhythmien behandelt werden: Im fortgeschrittenen Stadium einer Erkrankung, wenn meist schon erhebliche strukturelle Veränderungen des Herzens vorliegen.

Eine weitere Tatsache läßt die Erfolgswahrscheinlichkeit eines neuen Antiarrhythmikums ebenfalls gering erscheinen: Bislang ist es bei keinem Antiarrhythmikum gelungen, arrhythmieunterdrückende und arrhythmieauslösende Effekte wirklich zu dissoziieren. Dies gilt nicht nur für die klassischen Antiarrhythmika, sondern auch für die in den vergangenen Jahren in den USA zugelassenen neuen Substanzen (z. B. Dofetilid und Ibutilid).

Bei Antiarrhythmika, die zur Prävention des plötzlichen Herztodes eingesetzt werden, müßte die unerwünschte proarrhythmische Wirkung durch einen mehrfach größeren präventiven antiarrhythmischen Effekt gegenüber Kammerflimmern überkompensiert werden.

Bei Patienten, die wegen symptomatischer Herzrhythmusstörungen behandelt werden (z. B. Vorhofflimmern), sollte ein neues Antiarrhythmikum möglichst überhaupt kein proarrhythmisches Potential besitzen. Dies könnte mit Substanzen erreicht werden, die nur auf im Vorhofgewebe vorhandene Ionenkanäle Einfluß nehmen und die Ionenströme im Ventrikel dagegen praktisch unbeeinflusst lassen.

Die stagnierende Entwicklung neuer Antiarrhythmika kann auch daran abgelesen werden, daß nicht die in den vergange-

nen Jahren eingeführten neuen Medikamente, sondern seit langem bekannte, von vielen schon als obsolet betrachtete Antiarrhythmika wie Flecainid oder Amiodaron heutzutage die Medikamente der ersten Wahl darstellen (siehe kürzlich publizierte Leitlinien zur Behandlung des Vorhofflimmerns [3]). Dagegen sind die neuen, in der letzten Zeit außerhalb Deutschlands zugelassenen Substanzen wie Dofetilid und Ibutilid auch heute im wesentlichen Reservemedikamente bzw. Spezialindikationen vorbehalten.

■ Welchen Stellenwert haben die in den vergangenen Jahren zugelassenen Antiarrhythmika?

In Deutschland wurden in den vergangenen Jahren Adenosin und in den USA Dofetilid und Ibutilid eingeführt.

Adenosin

Adenosin ist eine körpereigene Substanz, die nach intravenöser Gabe in pharmakologischen Konzentrationen (vielfaches der physiologischen Konzentration) bestimmte supraventrikuläre Tachykardien zu unterbrechen vermag. Praktisch wird Adenosin zur Unterbrechung der AV-Knotenumkehrtachykardie eingesetzt und ist bei dieser Indikation aufgrund seiner Spezifität heute Substanz der ersten Wahl.

Ibutilid

Ibutilid ist ein sogenanntes Klasse-III-Antiarrhythmikum mit Wirkung auf die Ionenströme I_{Kr} und I_{Ks} , die schnelle und die langsame Komponente eines Kaliumstroms. Bei akuter intravenöser Gabe ist es in der Lage, Vorhofflattern bei der Mehrzahl der Patienten zu unterbrechen und in Sinusrhythmus umzuwandeln. Es kann daher im Einzelfall eine elektrische Kardioversion entbehrlich machen. Nachteil dieser medikamentösen Konversionstherapie ist die mögliche Auslösung von Torsade-de-Pointes-Tachykardien und potentiell von Kammerflimmern bei bis zu 10 % der Patienten. Eine Alternative zu dieser medikamentösen Konversion von Vorhofflattern ist die elektrische Kardioversion, die bei praktisch allen Patienten wirksam ist und keine proarrhythmischen Begleiteffekte hat.

Dofetilid

Dofetilid ist ein neues, sogenanntes Klasse-III-Antiarrhythmikum, das in ähnlicher Weise wie Ibutilid die schnelle und die langsame Komponente dieses Kaliumauswärtsstroms hemmt und so antiarrhythmisch gegenüber supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien wirkt. Eine prognostisch günstige Wirkung bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt konnte nicht nachgewiesen werden.

Eindeutig dagegen ist die Wirksamkeit gegenüber Vorhofflimmern. Ein Nachteil dieses Medikamentes ist sein proarrhythmisches Potential mit z. B. Torsade-de-Pointes-Arrhythmien im einstelligen Prozentbereich gerade in der Initialphase der Therapie. Daher muß diese Therapie derzeit unter stationären Bedingungen eingeleitet werden, dies auch bei der

Tabelle 1. Antiarrhythmika in der klinischen Prüfung

Dofetilid (in den USA zugelassen)

- Klasse III
- hemmt I_{Kr} und I_{Ks}
- wirkt gegenüber Vorhofflimmern und ventrikulären Arrhythmien
- Auslösung von Torsade-de-Pointes-Tachykardien

Azimilid (nicht zugelassen)

- Klasse III
- hemmt I_{Kr} und I_{Ks}
- wirkt gegenüber Vorhofflimmern und ventrikulären Arrhythmien
- Auslösung von Torsade-de-Pointes-Tachykardien

Dronedaron (noch nicht zugelassen)

- Klasse III
- hemmt zahlreiche Ionenströme (ähnlich Amiodaron)
- wirkt präventiv gegenüber Vorhofflimmern
- geringes proarrhythmisches Potential (ähnlich Amiodaron?)

Behandlungsindikation Vorhofflimmern. Besonders kritisch bei der Therapie mit Dofetilid ist eine genaue Beachtung der Nierenfunktion. Schon bei leichter Nierenfunktionseinschränkung kommt es zu einer verminderten Ausscheidung und zu einem vermehrten Auftreten gefährlicher proarrhythmischer Nebenwirkungen. Die Erhaltungsdosis muß daher nach Abschätzung der Kreatininclearance schon bei leicht- bis mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion angepaßt werden.

Es ist zweifelhaft, inwieweit Dofetilid in Anbetracht der vorbeschriebenen Limitationen große Verbreitung erreichen wird. Hierfür sprechen auch die bisherigen Erfahrungen mit dem Einsatz dieses Medikamentes in den USA: Gegen eine weite Verbreitung von Dofetilid als Antiarrhythmikum spricht zudem, daß die antiarrhythmische Wirksamkeit gegenüber Vorhofflimmern deutlich weniger ausgeprägt ist als z. B. die von Amiodaron.

■ Welcher Stellenwert kommt den derzeit in der klinischen Entwicklung befindlichen Antiarrhythmika zu?

Azimilid und Dronedaron sind Antiarrhythmika, die sich seit Jahren in der klinischen Erprobung befinden (beide in der Phase III). Für Dronedaron wurde die Zulassung bereits beantragt, aber zunächst weder in Europa noch in den USA erteilt.

Dronedaron

Dronedaron ist ein seit langem gesuchtes Derivat von Amiodaron, das kein Jod enthält und eine deutlich kürzere Eliminationshalbwertszeit hat. Elektrophysiologisch ist es Amiodaron ähnlich (Tab. 1). Es hemmt die Leitfähigkeit zahlreicher Ionenkanäle (z. B. für Natrium und Kalzium) sowie verschie-

dener Kaliumkanäle und verlängert die atriale sowie ventrikuläre Repolarisationsphase.

In einer Dosisfindungsstudie bei Patienten mit Vorhofflimmern konnte gezeigt werden, daß Dronedaron die Häufigkeit von Vorhofflimmern nach elektrischer Kardioversion reduziert [4].

Nach den bislang zu Dronedaron vorliegenden Studienergebnissen (EURIDIS-Studie, ADONIS-Studie) läßt sich zur Wirksamkeit und zum Nebenwirkungsprofil folgendes feststellen: Dronedaron ist in der Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern wirksam und vermindert im Vergleich zu Placebo die Rezidivhäufigkeit von Vorhofflimmern innerhalb des ersten Behandlungsjahres um etwa 20 % (Abb. 1).

Obwohl bislang keine Daten zu einem direkten Vergleich mit Amiodaron vorliegen, scheint die therapeutische Wirksamkeit bei dieser Indikation geringer als die von Amiodaron. Positiv zu bewerten ist das Fehlen der für Amiodaron typischen Nebenwirkungen und der bislang fehlende Nachweis proarrhythmischer Nebenwirkungen. Bekannt ist, daß die proarrhythmische Wirkung von Amiodaron ebenfalls deutlich geringer ist als die anderer Antiarrhythmika. Insofern kann nicht ausgeschlossen werden, daß es unter Langzeitbedingungen auch mit Dronedaron zu proarrhythmischen Effekten kommt, die in einer ähnlichen Größenordnung wie bei Amiodaron liegen (< 1 %). Um eine endgültige Aussage bezüglich Dronedaron zu treffen, bedarf es kontrollierter Studien an größeren Patientenkollektiven.

Günstig ist die Tatsache, daß Dronedaron zur Senkung der Kammerfrequenz bei Rezidiven von Vorhofflimmern führt (Kammerfrequenz um etwa 10–20 Schläge/min. reduziert).

Eine weitere Studie (ANDROMEDA) mit Dronedaron bei Patienten mit Herzinsuffizienz mußte wegen Übersterblich-

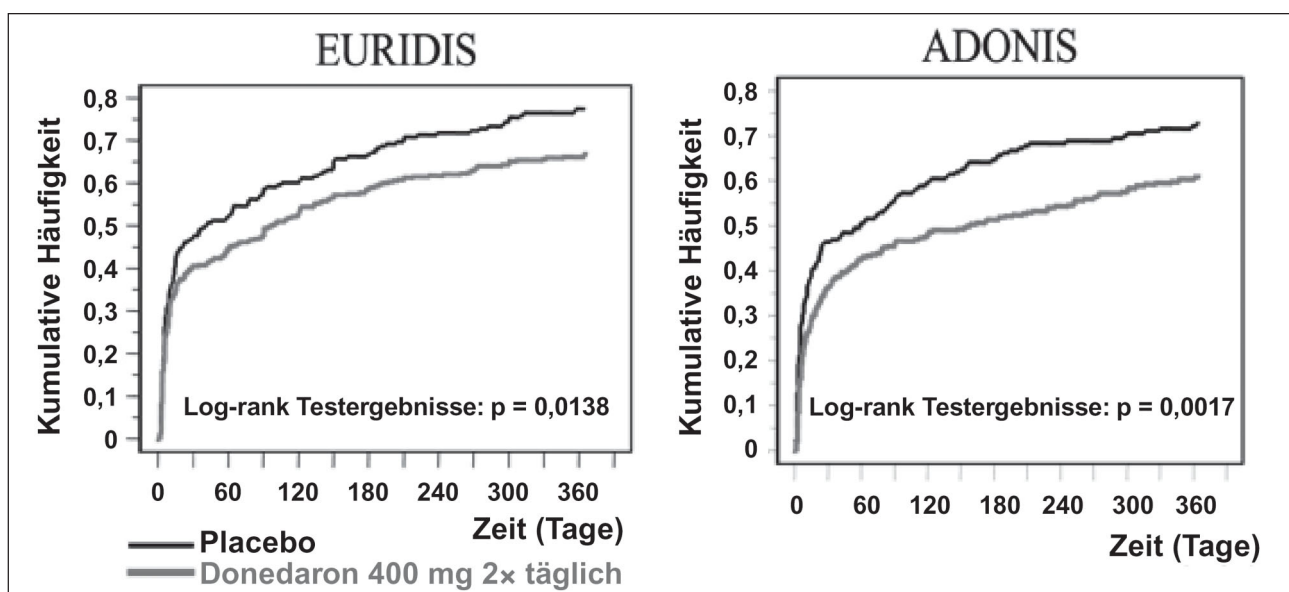


Abbildung 1: Kumulative Häufigkeit von Vorhofflimmern unter Placebo und unter Dronedaron (Ergebnisse der EURIDIS- und ADONIS-Studien). Nachdruck mit Genehmigung aus: [CCS Oral Session: Supraventricular Arrhythmias/Ablations. 293 – Connolly SJ, Roy D, EURIDIS and ADONIS Investigators. Randomized trials of dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter: euridis and adonis. 57th Annual Meeting of the Canadian Cardiovascular Congress 2004, Abstracts. Canadian J Cardiology, 2004; 20: Suppl D]. <http://www.pulsus.com/ccv2004/abs/a593.htm>

keit in der Verumgruppe abgebrochen werden. Die Ursachen sind bis heute spekulativ. Endgültige Klärung werden vermutlich die Ergebnisse der ATHENA-Studie erbringen, in die mehr als 4000 Patienten eingeschlossen wurden und deren Nachbeobachtungsphase läuft.

Azimilid

Azimilid unterscheidet sich grundlegend in seinen elektrophysiologischen Charakteristika von Dronedaron. Es wirkt deutlich Ionenkanal-selektiver als Dronedaron und blockiert sowohl die schnelle als auch die langsame Komponente des Kaliumauswärtsstroms (Tab. 1). Azimilid wurde eingehend und systematisch bezüglich seiner Wirksamkeit gegenüber malignen ventrikulären Arrhythmien und gegenüber Vorhofflimmern untersucht. Ähnlich wie für andere Antiarrhythmika konnte auch für Azimilid keine bedeutsame antiarrhythmische Wirkung gegenüber malignen ventrikulären Arrhythmien nachgewiesen werden. Wie bei allen derzeit verfügbaren Antiarrhythmika ließ sich eine Verbesserung der Prognose von Patienten mit malignen Kammerarrhythmien nicht erreichen.

Dagegen war die präventive Wirkung von Azimilid gegenüber Vorhofflimmern eindeutig nachweisbar, quantitativ aber relativ gering ausgeprägt.

So hat die A-COMET-I-Studie keine eindeutigen, dagegen die A-COMET-II-Studie einen quantitativ geringen, aber deutlichen Effekt in der Prävention von Vorhofflimmern erbracht [5]. Allerdings war die Wirksamkeit deutlich schwächer als beispielsweise die von Sotalol. Gleichzeitig war die Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. deutlicher proarrhythmischer Effekte mit Torsade-de-Pointes-Tachykardien) deutlich höher als unter Placebo [6].

Sowohl die beschränkte Wirksamkeit als auch die Häufigkeit proarrhythmischer Effekte (bei etwa 1 % der Behandelten) läßt erwarten, daß Azimilid vermutlich keinen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie von Vorhofflimmern zu leisten in der Lage sein wird.

■ Welchen Stellenwert besitzen die derzeit in der experimentellen Entwicklung befindlichen Substanzen?

Aufgrund experimenteller Ergebnisse läßt sich der potentielle Nutzen eines neuen Antiarrhythmikums keinesfalls voraussagen. Ebenso erlauben erste klinische Ergebnisse der Anwendung eines neuen Antiarrhythmikums beim Menschen keine derartigen Schlußfolgerungen. „Maß aller Dinge“ für ein neues Arzneimittel ist daher die Bewertung von dessen Nutzen/Risikorelation im entsprechenden Indikationsgebiet. Eine derartige Bewertung läßt sich in der Regel nur aufgrund der Ergebnisse umfangreicher randomisierter Studien im Vergleich zu Placebo und zu Referenzsubstanzen treffen.

Man hat im vergangenen Jahrzehnt gelernt, daß sich durch eine antiarrhythmische Therapie – mit Ausnahme von Beta-

rezeptorenblockern – die Prognose eines Patienten nicht verbessern läßt. Bei der Entwicklung neuer Antiarrhythmika stehen daher Substanzen im Vordergrund, die gegenüber Vorhofflimmern wirksam sein sollen. Dabei werden unterschiedliche Konzepte verfolgt:

Die Weiterentwicklung bekannter Antiarrhythmika durch Optimierung von Pharmakokinetik und Nebenwirkungsprofil. Augenscheinliches Beispiel hierfür ist Dronedaron. Durch Modifikation des Amiodaron-Moleküls sollte das Potential problematischer Nebenwirkungen der Muttersubstanz soweit wie möglich reduziert werden, ohne die gute antiarrhythmische Wirksamkeit einzubüßen. Fraglos gelang es, die Mehrzahl der schwerwiegenden Nebenwirkungen von Amiodaron (wenn nicht alle) durch Veränderung des Moleküls zu eliminieren und so ein deutlich nebenwirkungsärmeres Antiarrhythmikum zu kreieren. Auch pharmakokinetisch ist Dronedaron besser handhabbar als Amiodaron. Besonders positiv ebenfalls das fehlende oder zumindest geringe Proarrhythmie-Potential. Leider verlor die neue Substanz im Vergleich zu Amiodaron auch deutlich an therapeutischer Wirksamkeit, z. B. gegenüber Vorhofflimmern. Obwohl ein direkter Vergleich mit Amiodaron nicht vorliegt, scheint das therapeutische Potential geringer als das von Amiodaron zu sein.

Warum ist Dronedaron zumindest gegenüber Vorhofflimmern deutlich weniger wirksam als Amiodaron? Diese Frage kann nur spekulativ beantwortet werden. Offensichtlich hat man durch die Modifikation des Amiodaron-Moleküls die an den Ionenkanälen wirksame Substanz tiefgreifender geändert als angenommen. Dies obwohl nach formalen elektrophysiologischen Kriterien Dronedaron ein ähnliches Wirkungsspektrum gegenüber verschiedenen Ionenströmen besitzt wie Amiodaron (Tab. 1). Es ist wahrscheinlich, daß die besondere Wirksamkeit von Amiodaron doch etwas mit der jodhaltigen Struktur, der besonderen sterischen Konfiguration, der außergewöhnlich langen Eliminations-Halbwertszeit und der ausgeprägten Gewebebindung zu tun hat.

Ein weiteres Konzept besteht in der Auswahl von Substanzen, die selektiv auf Ionenkanäle des Vorhofgewebes wirksam sind und keine negativen Auswirkungen auf die elektrischen und mechanischen Eigenschaften der Herzkammer besitzen. Nahezu ideale Charakteristika unter diesem Aspekt besitzt das in Entwicklung befindliche Antiarrhythmikum AVE 0118 [7, 8]. Funktionsfähige Ionenkanäle des ultraschnell aktivierenden Kaliumauswärtsstroms (I_{Kur}) sind nur im Vorhofgewebe nachweisbar. Antiarrhythmika, die diesen Kanal blockieren, sollten daher eine vorhofselektive Verlängerung des Aktionspotentials und der Refraktärzeit bewirken. Dies insbesondere dann, wenn Aktionspotential und Vorhofrefraktärzeit ohnehin wie bei Vorhofflimmern verkürzt sind. Erwartungsgemäß kommt es unter dieser Substanz entsprechend bei isolierten Vorhoffpräparaten mit chronischem Vorhofflimmern zu einer therapeutisch günstigen Verlängerung beider Parameter, die deutlich stärker ausgeprägt ist als die z. B. von Dofetilid (Abb. 2). Außerdem kam es beim gleichen Präparat ebenfalls im Vergleich zu Dofetilid, aber auch zu Ibutilid, zu einer deutlich ausgeprägteren Zunahme der Zykluslänge von Vorhofflimmern. Dieser Effekt von AVE 0118 war sowohl dosis- als auch zeitabhängig [9]. In dieser Arbeit konnte auch gezeigt werden,

daß AVE 0118 zu einer deutlichen Verlängerung der atrialen Refraktärperiode während Vorhofflimmern führte – deutlicher als z. B. Dofetilid. Dieser verlängernde Effekt auf das Aktionspotential ist auch bei humanem Vorhofgewebe während Vorhofflimmern nachweisbar [10].

Dieses Idealbild einer quasi krankheitsselektiven Ionenkanalbeeinflussung durch AVE 0118 wird durch folgenden Befund gestört: Im Laufe der elektrophysiologischen Untersuchungen stellte sich heraus, daß diese Substanz nicht nur den ultraschnell aktivierenden Kaliumauswärtsstrom, sondern auch andere auf ventrikulärer Ebene exprimierte Ionenkanäle bzw. Auswärtsströme (transienter Auswärtsstrom sowie acetylcholin sensitiver Kaliumstrom) beeinflusst. Ob hierdurch ein proarrhythmisches Potential entsteht, müssen Erfahrungen an Patienten zeigen.

Schon tierexperimentell stellte sich heraus, daß die pharmakokinetischen Eigenschaften von AVE 0118 für die Dauertherapie beim Menschen ungeeignet sind (z. B. sehr kurze Eliminationshalbwertszeit).

AVE 1231, chemisch mit AVE 0118 eng verwandt, besitzt nahezu identische elektrophysiologische, jedoch für die Anwendung beim Menschen besser geeignete pharmakokinetische Charakteristika. Ähnlich AVE 0118 zeigte auch AVE 1231 günstige Wirkungen auf die elektrischen Parameter des linken Vorhofs, deutlich günstiger zumindest als Dofetilid [11].

Besonders relevant für die klinische Anwendung: Während die Wirkung von I_{Kr} -Blockern mit zunehmender atrialer Aktivierung bzw. ausgeprägtem Remodelling abnimmt, ist der Effekt dieses Typs von Kaliumkanalblockern mit zunehmender atrialer Aktivierung bzw. ausgeprägterem Remodelling sogar gesteigert [11].

Die bisherigen Erfahrungen mit dieser Substanzgruppe beim Menschen sind begrenzt. In einer ersten Studie in den USA und Kanada führte die intravenöse Gabe eines Blockers des ultraschnell aktivierenden Kaliumauswärtsstroms (RSD 1235) bei Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern (3–72 h Dauer) bei 61 % der Patienten zur Kardioversion im Vergleich zu 5 % unter Placebo [12].

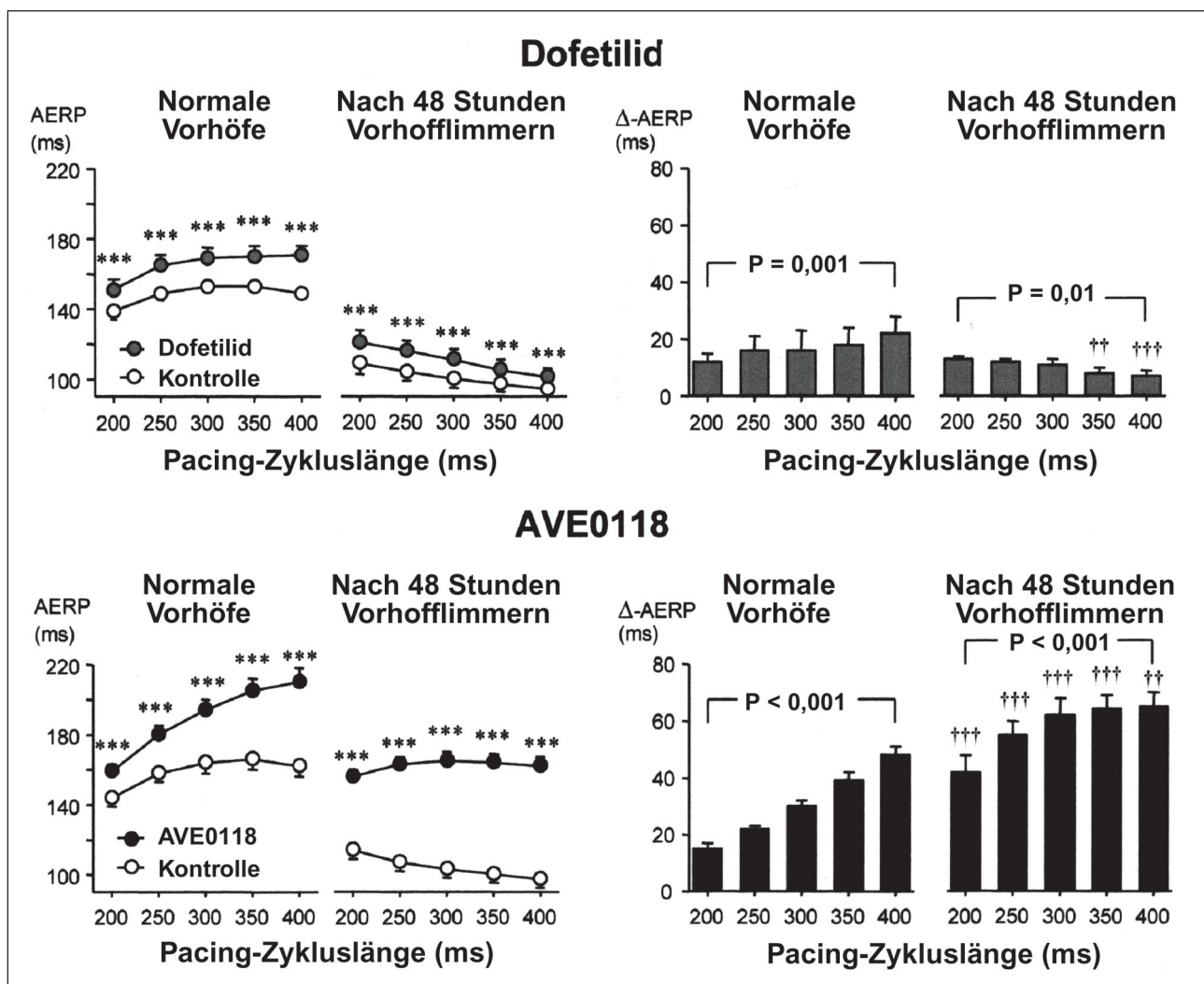


Abbildung 2: Effekte von Dofetilid und AVE 0118 auf das Vorhofgewebe der Ziege. AERP: Atriale Effektive Refraktärperiode; Δ AERP: Zunahme der effektiven atrialen Refraktärperiode. Die atriale Refraktärperiode wird durch Dofetilid und AVE 0118 verlängert. Dies sowohl im Sinusrhythmus als auch nach einer 48 h-Periode von Vorhofflimmern. Der Effekt von AVE 0118 ist besonders im Vorhofflimmern deutlich ausgeprägter als der von Dofetilid; *** $p < 0,001$ vs. keine Medikation; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. normale Vorhöfe. Nachdruck mit Genehmigung aus [8].

Ein drittes Konzept bei der Entwicklung neuer Antiarrhythmika sucht gezielt nach Substanzen, die das elektrische und/oder mechanische Remodelling der Vorhöfe günstig beeinflussen. Beispiel hierfür sind Substanzen, die z. B. die konstitutive Aktivität von acetylcholin sensitiven Kaliumkanälen beeinflussen (z. B. das aus Bienengift stammende Peptid Tertiapin). Das elektrische Remodelling geht mit einer Verkürzung des Aktionspotentials und gleichzeitigem Verlust der Adaptationsfähigkeit gegenüber einer erhöhten Depolarisationsfrequenz einher. Kürzlich konnte an atrialen Myozyten von Patienten gezeigt werden, daß die einwärts gerichteten Kaliumströme bei Vorhofflimmern unter basalen Bedingungen im Vergleich zum Sinusrhythmus erhöht sind. Diese erhöhte Amplitude ist zumindest zum Teil auf eine konstitutive Aktivität der acetylcholinabhängigen Kaliumkanäle zurückzuführen [13]. Diese erhöhte Aktivität kann durch Substanzen, wie z. B. das genannte aus dem Bienengift stammende Peptid Tertiapin unterdrückt werden [13, 14]. Dieser Wirkmechanismus könnte Grundlage einer therapeutischen Beeinflussung des elektrischen Remodellings sein (Tab. 1).

Ein ganz anderes Konzept liegt einer möglichen Beeinflussung ventrikulärer Arrhythmien bei systolischer Herzinsuffizienz zugrunde. Es ist eine allgemein akzeptierte Vorstellung, daß es bei systolischer Herzinsuffizienz zu einem Anstieg des ionisierten freien Kalziums kommt. Ursache ist die verminderte Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum (SR) sowie der Verlust von Kalzium über den Ryanodinrezeptor aus dem SR in das Myoplasma. Dieses erhöhte myoplasmatische Kalzium wird u. a. über das membranständige $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschsystem (1 Kalzium gegen 3 Na^+) durch Natriumaufnahme in die Zelle teilkompensiert. Dieser Mechanismus wirkt ebenso arrhythmogen wie das erhöhte myoplasmatische Kalzium selbst. Eine Hemmung der so entstehenden Arrhythmie läßt sich z. B. durch Hemmung des Kalziumlecks über den Ryanodinrezeptor erreichen. Entsprechende Modellsubstanzen zur Hemmung des Ryanodinrezeptors („Stabilisierung der Kalziumfreisetzung“) sind an verschiedenen Arrhythmie-modellen untersucht worden (Literatur siehe [1]). Günstige Wirkungen können potentiell bei Patienten mit Herzinsuffizienz und ventrikulären Arrhythmien erwartet werden. Allerdings werden solche Erwartungen in der klinischen Realität – gerade bei antiarrhythmisch wirksamen Substanzen – häufig nicht bestätigt.

Die langfristige Disposition zu Vorhofflimmern wird durch elektrisches und vor allem strukturelles Remodelling der Vorhöfe bzw. des Herzens bestimmt. Es ist zu erwarten, daß Substanzen, die diese Remodellingprozesse günstig beeinflussen, auch die Neigung zu Vorhofflimmern reduzieren. Diese Substanzen werden unter dem Begriff „Nicht-Ionenkanalblocker“ zusammengefaßt [2]. In diesem Sinne günstig wirken bei Patienten mit struktureller Herzkrankheit ACE-Hemmer, Sartane und wahrscheinlich auch Statine. Dabei werden unterschiedliche Wirkmechanismen für diese indirekten antiarrhythmischen Effekte verantwortlich gemacht.

Ein wichtiger Mechanismus scheint darin zu bestehen, daß bei Vorhofflimmern das kleine G-Protein Rac 1 überexprimiert wird und konsekutiv der oxydative Streß infolge erhöhter NADPH-Oxidaseaktivität zunimmt. Dieser Mechanismus kann durch ACE-Hemmer, Sartane und Statine gehemmt werden.

Nach tierexperimentellen Daten kann das strukturelle Remodelling auch durch Hemmstoffe von Mitogen-aktivierten Proteinkinasen und Metallomatrix-Proteinkinasen günstig beeinflußt werden. Gerade in der Rezidivprophylaxe von chronischem Vorhofflimmern erscheinen Substanzen mit derartigen Anti-Remodellingeigenschaften – zumindest als Zusatzmedikation – erfolgversprechend [2].

■ Schlußfolgerung

Es ist schwer vorstellbar, daß sich durch eine „monokausale“ Therapie mit einem neuen Antiarrhythmikum vom Typ eines selektiven Ionenkanalblockers ein „Durchbruch“ in der Behandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen erreichen läßt. Ebenso ist es unwahrscheinlich, daß sich durch ein neues Antiarrhythmikum mit multiplen Angriffsorten die Mehrzahl aller Arrhythmien günstig beeinflussen läßt.

Wahrscheinlicher ist es, daß eine frühzeitige Therapie des elektrischen und strukturellen Remodellings, z. B. der Vorhöfe bei Vorhofflimmern, eine erfolgversprechende therapeutische Strategie ist.

Literatur:

1. Ravens U, Dobrev D, Goette A. Neue Aspekte in der Therapie des Vorhofflimmerns. *Herzschr Elektrophys* 2006; 17: 61–3.
2. Hammwöhner M, D'Alessandro A, Dobrev D, Kirchhof P, Goette A. Neue Antiarrhythmika in der Therapie des Vorhofflimmerns. *Herzschr Elektrophys* 2006; 17: 73–80.
3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 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 (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. *Circulation* 2006; 114: e257–e354.
4. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns H, Edvardsson N, Hohnloser S. Dronedronone for prevention of atrial fibrillation a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1481–7.
5. Lombardi F, Borggrefe M, Ruzillo W, Lüderitz B. Azimilide vs. placebo and sotalol for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 2224–31.
6. Pratt C, Al-Khalidi H, Brum J, Holroyde M, Schwartz P, Marcello S, Borggrefe M, Dorian P, Camm A. Cumulative experience of azimilide-associated torsades de pointes ventricular tachycardia in the 19 clinical studies comprising the azimilide database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 3: 471–7.
7. Gögelein H, Brendel J, Steinmeyer K, Strubing C, Picard N, Rampe D, Kopp K, Busch AE, Bleich M. Effects of the atrial antiarrhythmic drug AVE0118 on cardiac ion channels. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004; 370: 183–92.
8. Blaauw Y, Gögelein H, Tieleman RG, van Hünik A, Schotten U, Allesie MA. "Early" class III drugs for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 1717–24.
9. Blaauw Y, Schotten U, van Hünik A, Neuberger HR, Allesie MA. Cardioversion of persistent atrial fibrillation by a combination of atrial specific and non-specific class III drugs in the goat. *Cardiovasc Res* 2007; 75: 89–98.
10. Wettwer E, Hala O, Christ T, Heubach JF, Dobrev D, Knaut M, Varró A, Ravens U. Role of I_{Kur} in controlling action potential shape and contractility in the human atrium influence of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 2299–306.
11. Wirth KJ, Brendel J, Steinmeyer K, Linz D, Rütten H, Gögelein H. In vitro and in vivo effects of the atrial selective antiarrhythmic compound AVE1231. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 197–206.
12. Roy D, Rowe BH, Steill IG, Couto B, Phaneuf D, Lee J, Vidaillet H, Dickinson G, Grant S, Ezrin AM, Beatch GN. A randomized controlled trial of RSD1235. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2355–61.
13. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, Knaut M, Ravens U. The G protein-gated potassium current $I_{\text{K(AH)}}$ is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 112: 3697–706.
14. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Villeneuve L, Hébert TE, Nattel S. Characterization of a hyperpolarization-activated time-dependent potassium current in canine cardiomyocytes from pulmonary veins myocardial sleeves and left atrium. *J Physiol* 2004; 557: 583–97.

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](#)