

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

## Klinische Studien/Klinische Praxis: Valsartan und Vorhofflimmern: Ein neues Kapitel im Zeitalter der Pleiotropieforschung

Gasser R, Lercher P, Gasser S  
Ablasser K, Mubarak H  
Kraigher-Krainer E, Lewinski D  
Pieske B

*Journal für Kardiologie - Austrian  
Journal of Cardiology* 2009; 16  
(3-4), 115-117

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://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

# 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](http://www.kup.at/images/ads/kongress.pdf)

# Valsartan und Vorhofflimmern: Ein neues Kapitel im Zeitalter der Pleiotropieforschung\*

R. Gasser, P. Lercher, S. Gasser, K. Ablasser, H. Mubarak, E. Kraigher-Krainer, D. von Lewinski, B. Pieske

Vorhofflimmern stellt eine häufige Rhythmusstörung dar. Ein Drittel aller Hospitalisierungen wegen Arrhythmien erfolgt aufgrund von Vorhofflimmern. Die pharmakologische Kardioversion und die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus stellen eine komplexe Herausforderung dar. Neuere Daten zeigen, dass auch die Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems hier eine Rolle spielt. Während die Rolle der traditionellen antiarrhythmischen Therapie unbestritten ist, weisen mehrere Studien auf eine erfolgreiche Prävention von Vorhofflimmern bei Patienten mit Hypertonie hin. Zuletzt erschien im November 2008 eine Untersuchung von Valsartan in diesem Zusammenhang, wobei Valsartan Ramipril und Amlodipin in der Prävention von Vorhofflimmern bei Patienten mit Hypertonie deutlich überlegen war.

## ■ Pleiotrope Arzneimittelwirkungen

Von der Antike bis zur Neuzeit sowie in anderen Kulturkreisen (Indien, China, Tibet) sind Multikomponenten-Präparate mit pflanzlichen Inhaltsstoffen genauso wie bei uns einzeln wirksame pharmakologische Komponenten ein wesentlicher Bestandteil der medizinischen Therapie von unterschiedlichen Krankheitsbildern. Noch bis in die 1960er Jahre waren Multikomponenten-Präparate (z. B. das „Scherfpulver“/altes Myocardon) als Standardtherapeutika ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Therapie. Erst ab den 1960er und 1970er Jahren setzte sich die Single-Target-Therapie durch, wobei Monopräparate vermehrt zum Einsatz kamen, deren Wirkungen und Nebenwirkungen besser abschätzbar waren.

## ■ ACE-Hemmer und AT<sub>2</sub>-Rezeptorblocker

Während sich auf der einen Seite die pharmakologische Monotherapie durchsetzte und Kombinationspräparate nur mühsam im Sinne von ganz einfachen Kombinationen (z. B. Beta-blocker und Diuretikum) Fuß fassten, begann in den späten 1970er Jahren die Suche nach neuen Indikationen und in den 1980er Jahren die gezielte Suche nach pleiotropen Wirkungen. Als eines der frühen Beispiele lässt sich hier Captopril anführen, welches als reines Antihypertensivum zugelassen war und nur als solches Anwendung fand. Für die Therapie der Herzinsuffizienz kamen damals weder Betablocker noch ACE-Hemmer infrage. Captopril war eines der ersten Medikamente, das dann im Sinne der neurohumoralen Steuerung Eingang in die Therapie der Herzinsuffizienz fand und eine Revolution auslöste, welche dann von dem Einsatz der Beta-blocker ergänzt wurde.

Marketingstrategien auf der einen Seite und auf der anderen Seite das Vorhandensein von ausreichenden Medikamentengruppen, welche im kardiovaskulären Bereich für die wesent-

lichen Risikofaktoren und Krankheitsbilder zur Verfügung standen, führten dazu, dass in allen pharmakologischen Gruppen nach Präparaten mit veränderten Eigenschaften gesucht wurde, aber auch nach pleiotropen Effekten. So wurde zum Beispiel im Bereich der AT<sub>2</sub>-Rezeptorblocker durch Veränderung des wirksamen Moleküls ein neues Patent, andererseits aber auch eine mögliche neue oder zusätzliche Wirkung erreicht. Diese so genannten pleiotropen Wirkungen, welche in völlig anderen, dem Zielrezeptor gar nicht zugeordneten Bereichen, stattfinden (z. B. im Bereich der Metalloproteinasen, der Entzündungsmediation etc.), erlauben auf der einen Seite den Einsatz solcher Präparate für gewisse Zieluntergruppen, andererseits eine entsprechende Positionierung im Marketing.

Angiotensin-Rezeptorblocker sind hoch effektive antihypertensive Arzneimittel und finden heute in der Therapie des Bluthochdrucks einen breiten Einsatz. So wurde ein antientzündlicher, antidiabetischer, nephroprotektiver, plättchenhemmender, hypourikämischer, kardioprotektiver und antifibrotischer Effekt nachgewiesen. Bereits Chrysant und Chrysant [1] wiesen 2006 auf die Bedeutung der AT<sub>2</sub>-Rezeptorblocker in der Behandlung von Vorhofflimmern hin. Jibrini et al. [2] wiesen 2008 in einer Übersichtsarbeit auf den Effekt des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in der Pathogenese des Vorhofflimmerns hin. In einer Metaanalyse von 11 randomisierten, kontrollierten klinischen Untersuchungen wurde der Effekt von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern auf die Entwicklung von Vorhofflimmern untersucht. In Summe konnte nachgewiesen werden, dass sowohl ACE-Hemmer als auch Angiotensin-Rezeptorblocker das relative Risiko für Vorhofflimmern bei Patienten mit Bluthochdruck um über 20 % und bei Patienten nach einem Myokardinfarkt um 11 % senken. Die Arbeitsgruppe zeigte auch auf, dass der Effekt im Sinne einer Reduktion des Vorhofflimmerns am ausgeprägtesten nach elektrischer Kardioversion sowie in Patienten mit Herzinsuffizienz war.

Eine mögliche Erklärung liegt in der Hemmung der Entwicklung kardialer Fibrose und Apoptose, wie eine experimentelle Arbeit an hypertonen Ratten von Akashiba et al. [3] nachweisen konnte. Soran et al. [4] haben in einer ausgedehnten Literatursuche in einem Zeitraum von 27 Publikationsjahren zu dem Thema Hemmung des RAS durch ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker im Jahre 2008 darauf verwiesen, dass es keine solide Evidenz gibt, welche darauf hinweist, dass ACE-Hemmer oder AT<sub>2</sub>-Rezeptorblocker als antiarrhythmische Therapie alleine eingesetzt werden sollten. Auf jeden Fall spricht nichts dagegen, schon allein im Hinblick auf andere pleiotrope Wirkungen sowie in Hinsicht auf die geringe Nebenwirkungsrate, diese Arzneimittel bei Patienten mit Episoden von Vorhofflimmern und gleichzeitig bestehender Hypertonie oder Diabetes mellitus einzusetzen. Alternativ in diesem Zusammenhang wäre natürlich auch an Betablocker zu denken, wo die Indikation besteht, insbe-

\* Nachdruck aus J Hyperton 2009; 13 (1): 35–7.

sondere bei Hypertonie und gleichzeitigen Arrhythmien. Betablocker zeigen einen antiarrhythmischen Klasseneffekt, limitieren durch Membranstabilisierung die Häufigkeit spontaner Depolarisationen und zeigen auch gleichzeitig eine exzellente antihypertensive Wirkung [5–7].

## ■ Vorhofflimmern

Vorhofflimmern, eine kardiale Rhythmusstörung, welche vorwiegend durch unkoordinierte elektrische Aktivität des Vorhofs charakterisiert ist, wird von Patienten sehr unterschiedlich wahrgenommen. In Anhängigkeit von Frequenz und Pausen können die Patienten von leichten Palpitationen bis hin zu Schwindel oder Bewusstlosigkeit die unterschiedlichste Symptomatik aufweisen. Vorhofflimmern andererseits kann sich als akut auftretendes, chronisches, paroxysmales, intermittierendes, permanentes einerseits sowie als tachykardes, bradykardes oder normokardes Vorhofflimmern andererseits äußern. Epidemiologisch gesehen ist Vorhofflimmern die häufigste Arrhythmie im klinischen Alltag und macht etwa ein Drittel der rhythmusbedingten Hospitalisierungen aus [8]. Die generelle Prävalenz des Vorhofflimmerns liegt bei 0,4–1 % in der Bevölkerung und nimmt mit Alter und Blutdruck zu [9, 10]. Prognostisch ist Vorhofflimmern sehr wohl ein wesentlicher Faktor, zumal Komplikationen wie Schlaganfall und Herzinsuffizienz in der Überlegung zur Behandlung des Vorhofflimmerns eine wesentliche Rolle spielen. Widersprüchliche Ergebnisse in großen Studien weisen einerseits eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern aus, während andererseits in ebenfalls großen Studien ein solcher Zusammenhang nicht sicher feststellbar war. Hier ist definitiv noch ein Erhebungsbedarf vorhanden [11–15]. Zur pharmakologischen Kardioversion von Vorhofflimmern wird in den ESC-Guidelines zwischen einer Dauer von unter oder über 7 Tagen unterschieden, wobei eine größere Zahl von Antiarrhythmika zur Verfügung steht. Bemerkenswert ist, dass eine Klasse-I-Empfehlung bei Vorhofflimmern, welches über 7 Tage besteht, nur für die Substanz Dofetilid zur Kardioversion gegeben ist.

## ■ Arzneimittel zu Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus

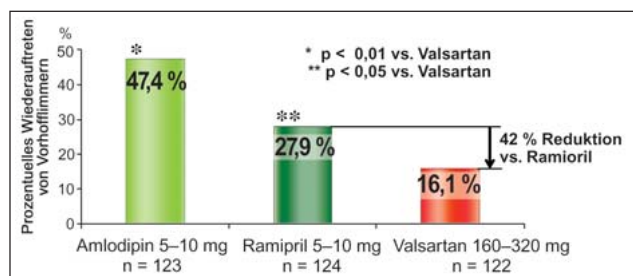
Laut Guidelines der ECC, AHA und ESC gibt es mehrere pharmakologische Substanzen, welche es ermöglichen, den Sinusrhythmus nach Kardioversion aufrecht zu erhalten. Die Guidelines von 2006 verweisen auf 36 kontrollierte Studien, welche sieben antiarrhythmische Substanzen evaluieren. Es wird darauf hingewiesen, dass Amiodaron im Aufrechterhalten des Sinusrhythmus effektiver ist als Klasse-I-Antiarrhythmika sowie Sotalol. Betablocker werden laut Guidelines nicht als First-line-Therapie zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus bei Patienten mit Vorhofflimmern und strukturellen Herzerkrankungen empfohlen [8]. Weiters wurden Dofetilid, Disopyramid, Flecainid, Propafenon und Sotalol empfohlen, wobei darauf hingewiesen wird, dass Klasse-Ic-Medikamente nicht bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder linksventrikulärer Dysfunktion verwendet werden sollten. Für Digitalis, Procainamid, Quinidin, Verapamil und Diltiazem liegt keine ausreichende Evidenz vor, um diese sicher zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus bei Patienten mit Vorhofflimmern zu empfehlen.

## ■ Valsartan

Valsartan gehört zur Gruppe der Angiotensin-II-Rezeptorblocker und ist sehr ausgiebig untersucht. Früh wurde der Wert der pleiotropen Wirkungen von Valsartan erkannt. Bereits in der VALUE-Studie konnten gezeigt werden, dass das relative Diabetesrisiko um 32 % unter dem von Amlodipin in derselben Gruppe von Patienten mit Hypertonie und koronarer Herzkrankheit lag. Natürlich wurde der antidiabetische Effekt bzw. der Effekt antihypertensiver Medikation auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II auch bei anderen Arzneimitteln umfassend untersucht. Dazu gehören insbesondere ACE-Hemmer, Betablocker, Kalziumantagonisten und Diuretika. In der LIFE-Studie [16] wurde beobachtet, dass Losartan gegenüber dem Betablocker Atenolol eine Verminderung der Diabetes-Inzidenz um 25 % erreichte. Auch für Kalziumantagonisten gegenüber Diuretika und Betablockern konnte eine solche Reduktion des Diabetesrisikos gefunden werden [17]. Die Bedeutung möglicher zusätzlicher pleiotroper Effekte von Valsartan zeigte sich bereits in der VALIANT-Studie [18], welche den Effekt von Captopril, Valsartan und der Kombination der beiden bei Patienten nach Myokardinfarkt mit verringerter systolischer Funktion untersuchte. Während damals das Augenmerk auf die Effektivität einer spezifischeren direkten Blockade des Rezeptors gelegt wurde, konnte kein Unterschied zwischen der Wirkung von ACE-Hemmung und AT<sub>2</sub>-Rezeptorblockade durch Valsartan gefunden werden [19].

## ■ Valsartan und Vorhofflimmern

Wie oben angeführt, wird der Effekt von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern in der Behandlung oder Vorbeugung von Vorhofflimmern diskutiert, allerdings nicht nach ESC-Guidelines empfohlen. In diesem Licht ist auch die Untersuchung des Effekts von Valsartan und Ramipril zur Verhinderung von Vorhofflimmern zu sehen. Fogari et al. berichteten in einer Untersuchung von 369 Patienten mit milder Hypertonie und mindestens zwei Episoden von Vorhofflimmern in den vorangehenden Monaten von einem klaren antiarrhythmischen Effekt von Ramipril und Valsartan [20]. Patienten, welche mit Amlodipin behandelt wurden, zeigten in 47 % einen Rückfall des Vorhofflimmerns, während bei Patienten mit Ramipril sich in 28 % ein Rückfall ereignete. Jene Patienten, welche Valsartan erhielten, zeigten nur in 16 % ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern (Abb. 1). Die Studie argumentiert im Sinne der Arbeit von Jibrini und Soran, dass



**Abbildung 1:** Wiederauftreten von Vorhofflimmern unter verschiedenen antihypertensiven Therapien (Valsartan vs. Ramipril und Amlodipin). Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: American Journal of Hypertension. Fogari R, Derosa G, Ferrari I, Corradi L, Zoppi A, Lazzari P, Santoro T, Preti P, Mugellini A. Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation. Am J Hypertens 2008; 9: 1034–9, © 2008.



in hypertensiven Patienten eine Reduktion des Vorhofflimmerns durch  $AT_2$ -Rezeptorblocker möglich ist. Gespannt ist man, ob in den neuen ESC-Guidelines zur Behandlung des Vorhofflimmerns, welche 2010/2011 erwartet werden, die Verwendung von ACE-Hemmern und  $AT_2$ -Rezeptorblockern in der Behandlung von Vorhofflimmern bei Hypertonikern eine definierte Empfehlung als Upstream-Therapie finden wird. Mit Sicherheit allerdings kann man sagen, dass aus der genannten Studie von Fogari et al. hervorgeht, dass Patienten mit Vorhofflimmerepisoden von der Verabreichung von Valsartan bei bestehender Hypertonie profitieren. Inwieweit zusätzlich eine antiarrhythmische Therapie zur Beibehaltung des Sinusrhythmus notwendig ist, wäre dann im Einzelfall zu klären. Zusammenfassend mehren sich die Hinweise, dass die Beeinflussung des RAS-Systems sich bei episodisch auftretendem Vorhofflimmern günstig auswirkt.

## Literatur:

- Chrysant SG, Chrysant GS. The pleiotropic effects of angiotensin receptor blockers. *J Clin Hypertens* 2006; 8: 261–8.
- Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and metaanalysis. *Am J Ther* 2008; 15: 36–43.
- Akashiba A, Ono H, Ono Y, Ishimitsu T, Matsuoka H. Valsartan improves I-NAME-exacerbated cardiac fibrosis with TGF-beta inhibition and apoptosis induction in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiol* 2008; 52: 239–46.
- Soran H, Ziglam H, Al-Najjar M, Younis N. The role of the renin angiotensin system blocking in the management of atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2008; 63: 457–65.
- Prichard BNC, Graham JM, Cruickshank JM. Beta-blockers in the third millennium – when are they really indicated? *J Clin Bas Cardiol* 2001; 4: 3–10.
- Cruickshank JM, Prichard BN. Beta blockers in clinical practice. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994.
- Cruickshank JM. Beta blockers continue to surprise us. *Eur Heart J* 2000; 21: 354–64.
- ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: 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. *Europace* 2006; 8: 651–745.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and
- Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–5.
- Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469–73.
- Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87: VI102–VI110.
- Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695–703.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920–5.
- Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J* 2002; 144: 597–607.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Opail S, Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Ludvik B. Valsartan: modernes Antihypertensivum mit antidiabetogener Wirkung. *J Kardiologie* 2005; 12: 7–8.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–906.
- Bareza N, Gasser S, Klein W, Gasser R. Editorial: VALIANT, a whiter shade of pale. *J Clin Basic Cardiol* 2004; 7: 1.
- Fogari R, Derosa G, Ferrarini I, Corradi L, Zoppi A, Lazzari P, Santoro T, Preti P, Mugellini A. Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation. *Am J Hypertens* 2008; 9: 1034–9.

## Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Robert Gasser  
Klinische Abteilung für Kardiologie  
Medizinische Universität Graz  
A-8036 Graz  
Auenbruggerplatz 15  
E-Mail: robert.gasser@meduni-graz.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**