

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Forum Rhythmologie

**Amiodaron: Unersetzliches Rhythmusmittel
oder „Teufelszeug“?**

T. Meinertz

**Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz – Die Rolle
von Amiodaron**

D. Scherr

**Antikoagulation bei Vorhofflimmern: Wie und
mit welchem Medikament?**

T. Gary



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the



ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Inhalt

Editorial	3
G. Stark	
Amiodaron: Unersetzliches Rhythmusmittel oder „Teufelszeug“?	4
T. Meinertz	
Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz – Die Rolle von Amiodaron	8
D. Scherr	
Antikoagulation bei Vorhofflimmern: Wie und mit welchem Medikament?	12
T. Gary	
Pharma-News	15

Impressum

FORUM RHYTHMOLOGIE:

Herausgeber, für den Inhalt verantwortlich:

Univ.-Prof. Ing. Dr. Gerhard Stark
Ärztlicher Direktor
Krankenhaus der Elisabethinen GmbH
A-8020 Graz, Elisabethnergasse 14
E-Mail: gerhard.stark@elisabethinen.at

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE:

Herausgeber/Chefredaktion

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie
und Erstversorgung, Wilhelminenspital
A-1171 Wien, Montleartstraße 37
E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen,

Vertrieb: Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10
Internet: www.kup.at/kardiologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. G. Voss

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Ueberreuter Print GmbH
A-2100 Korneuburg, Industriestr. 1

Verlagsort: A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

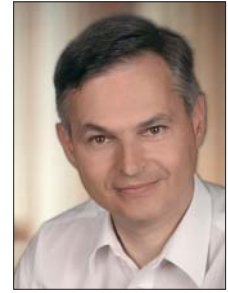
Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die vorliegende Ausgabe von *Forum Rhythmologie* widmet sich im Artikel von **Prof. Meinertz** der Substanz Amiodaron aus klinisch pharmakologischer Sicht. Kein anderes Antiarrhythmikum gibt dem Therapeuten im Hinblick auf die Wirksamkeit und die geringe proarrhythmogene Potenz so viel therapeutische Sicherheit und verunsichert doch durch eine breite Palette an möglichen extrakardialen Nebenwirkungen. In diesem Artikel wird eine komprimierte Übersicht über dieses spannungsreiche Thema gegeben.



Kollege **Scherr** greift in seinem Beitrag das Thema Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern auf und beschreibt hier die Rolle von Amiodaron. In Anlehnung an die geltenden Richtlinien und aktuelle Literatur wird der Einsatz von Amiodaron zur Rhythmus- und Frequenzkontrolle bei diesem therapeutisch herausfordernden Patientenkollektiv beschrieben und diskutiert.

Die zunehmende Zahl an neuen oralen Antikoagulantien in der Indikation zur Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern schafft immer wieder Unsicherheiten, insbesondere bezogen auf das Alter der Patienten und deren Begleiterkrankungen. Im Artikel des Kollegen **Gary** wird ein Überblick über die direkten oralen Antikoagulantien als Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten gegeben. Es werden die aktuellen Literaturergebnisse diskutiert und kompakte Hinweise für den sicheren Einsatz dieser neuen Substanzen bei Patienten mit unterschiedlichen Begleiterkrankungen gegeben.

Ich hoffe, Sie finden auch in dieser Ausgabe von *Forum Rhythmologie* wieder etwas Interessantes für Ihre tägliche Arbeit im Bereich der Rhythmologie und wünsche Ihnen viel Freude beim Lesen.

*Ihr
Gerhard Stark*

Amiodaron: Unersetzliches Rhythmusmittel oder „Teufelszeug“?

T. Meinertz

Kurzfassung: Die Probleme der Amiodaron-Therapie beruhen auf Handhabungsfehlern. Bei korrekter Handhabung (niedrige Dosierung, engmaschige Überwachung des Patienten) ist die Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen gering. Wichtig ist die Kontrolle der Schilddrüsenfunktion, von Hautveränderungen, Augenveränderungen, Leberfunktionsstörungen, neuromuskulären Nebenwirkungen sowie Lungenschäden. Hauptindikation für Amiodaron sind therapieresistentes Vorhofflimmern sowie maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, die zu häufigen ICD-Entladungen führen.

Schlüsselwörter: Amiodaron, schwerwiegende Nebenwirkungen, therapieresistentes Vorhofflimmern, therapieresistente ventrikuläre Herzrhythmusstörungen

Abstract: Amiodarone. The most Effective or the most Toxic Antiarrhythmic agent? The problem of amiodarone is not related to the drug itself but to its use in clinical practice. If the drug is prescribed correctly (low dose, close follow up of the patient) serious side effects are rare. Pa-

tients treated with amiodarone should be regularly check for thyroid function, skin changes, disorders of the eyes, increases in liver enzymes, neuromuscular disorders and lung fibrosis. Amiodarone is indicated for atrial fibrillation refractory to other antiarrhythmic agents and in patients with frequent ICD shocks due to ventricular arrhythmias. **J Kardiolog 2015; 22 (Suppl A, Forum Rhythmologie): 4–7.**

Key words: amiodarone, serious side effects, atrial fibrillation refractory to antiarrhythmic agents, frequent ICD shocks

■ Einleitung

Über Amiodaron kursieren einige falsche Vorstellungen unter Kollegen, ja selbst unter Fachleuten. Daher läuft einiges in der Behandlung mit Amiodaron schief. Auch aus diesem Grund muss man heutzutage über Amiodaron reden. Immerhin ist es neben Flecainid das am häufigsten eingesetzte Antiarrhythmikum. Auch in der Ära der Ablationstherapie von Vorhofflimmern und im Zeitalter des ICD zur Behandlung maligner ventrikulärer Arrhythmien ist Amiodaron unerlässlich.

■ Wo liegt das Problem?

Obwohl Amiodaron seit Jahrzehnten im klinischen Einsatz ist und eine Unmenge wissenschaftlicher Publikationen zur Therapie mit Amiodaron vorliegt, ist die Handhabung dieses Medikaments alles andere als einfach und selbst für Spezialisten häufig eine Herausforderung. Die meisten Probleme der Amiodaron-Therapie beruhen auf Handhabungsfehlern und gehen damit auf das Konto der Ärzte.

Viel zu dieser falschen Handhabung von Amiodaron hat die vor allem in den USA praktizierte „Hochdosistherapie“ beigetragen. Nach dem Motto „viel hilft viel“ wurden aus heutiger Sicht sowohl zur Aufsättigung als auch zur Erhaltungstherapie unvernünftige und toxische Dosen von Amiodaron verordnet. Die Folge waren unbefriedigende therapeutische Resultate (nicht besser als bei niedriger Dosierung) und vor allem eine unglaubliche Zahl schwerer Nebenwirkungen.

Aus diesen Erfahrungen hat man gelernt: Heute wird Amiodaron nur noch in „niedriger“ Dosierung (Tagesdosis 200 mg im Mittel, Dosissbereich zwischen 100 und 300 mg) eingesetzt.

■ Wann ist heutzutage der Einsatz von Amiodaron indiziert?

1. Symptomatisches paroxysmales Vorhofflimmern bei Patienten mit schwerer struktureller Herzkrankheit sowie bei betagten Patienten.
2. Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern nach DC-Kardioversion bei diesen Patientengruppen.
3. Immer dann, wenn sich bei Vorhofflimmern durch andere Antiarrhythmika keine ausreichenden therapeutischen Wirkungen erzielen lassen.
4. Monomorphe oder polymorphe Kammertachykardie bei schwerer struktureller Herzkrankheit.
5. Häufige adäquate ICD-Entladungen trotz Optimierung der ICD-Programmierung.
6. Rezidivierend auftretendes Kammerflimmern in der Reanimationssituation.

Dosierung

Fast alle Nebenwirkungen von Amiodaron sind Dosisabhängig (Ausnahme: Schilddrüsenfunktionsstörungen). Ausschlaggebend für die extrakardialen Nebenwirkungen sind die über die Zeit verabreichte Gesamtdosis sowie die Höhe der Plasmakonzentration von Muttersubstanz und Metabolit bei Dauertherapie. Bei akut toxischen Wirkungen spielt zusätzlich die Höhe der Aufsättigungsdosis eine Rolle. Es kommt darauf an, die Dosierung von Amiodaron möglichst niedrig zu halten. Dies gilt sowohl für die Aufsättigungs- als auch die Erhaltungsdosis (siehe Therapieschema, Tab. 1).

Therapeutische Wirkungen treten bei oraler Aufsättigung bei einer Gesamtdosis zwischen 6 und 10 g auf (d. h. z. B. 3 × 200 mg für 10 Tage, anschließend 2 × 200 mg für 10 Tage). Mit der vollen therapeutischen Wirkung ist bei dieser Art der Aufsättigung erst etwa 4 Wochen nach Einleitung der Therapie zu rechnen. Die Erhaltungsdosis liegt auf Dauer zwischen 100 und 300 mg tägl., die mittlere Dosis bei 200 mg tägl. Der therapeutische Plasmakonzentrationsbereich liegt bei 0,5–1,0 µg/ml für Muttersubstanz und Hauptmetabolit (Desethylamiodaron). Damit liegen sowohl die Erhaltungsdosis als auch die Plasmakonzentration deutlich niedriger als früher

Eingelangt und angenommen am 17. Dezember 2014

Aus dem Klinikum Stephansplatz, Hamburg

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Klinikum Stephansplatz, Alte Oberpostdirektion, D-20354 Hamburg, Stephansplatz 3; E-Mail: meinertz@ks-hamburg.de

häufig üblich. Der Dosisbedarf variiert von Patient zu Patient. Das liegt nicht nur an der unterschiedlichen Empfindlichkeit der Rhythmusstörungen, sondern auch an der variablen Bioverfügbarkeit (im Mittel 50 %, Bereich zwischen 20 und 70 %).

Praktisch hat sich bei der elektiven Therapieeinleitung das in Tabelle 1 dargestellte Dosierungsschema bewährt. Eine schnelle Aufsättigung sollte nur dann durchgeführt werden, wenn hierzu die klinische Notwendigkeit besteht. Bei der schnellen Aufsättigung ist mit erheblich mehr Nebenwirkungen zu rechnen als bei der langsamen Aufsättigung.

Der Nutzen der Bestimmung der Plasmakonzentration von Amiodaron und dessen Hauptmetaboliten ist umstritten. Aus meiner Sicht steht der Nutzen in bestimmten Situationen außer Frage.

Die Bestimmung der Muttersubstanz und des Hauptmetaboliten im Plasma ist nur nach Aufsättigung sinnvoll. Für das Erreichen der Aufsättigung spricht eine Plasmakonzentration beider Substanzen im ähnlichen Größenordnungsbereich (0,5–1 µg/ml). Bestimmt man die Plasmakonzentration z. B. 3 Monate nach Beginn der Therapie, sollte der Wert für beide Substanzen in diesem Bereich liegen. Liegt der Wert deutlich > 1,0 und wird die therapeutische Wirkung erzielt, kann die Dosis von Amiodaron erniedrigt werden.

Durch die Bestimmung der Plasmakonzentration können folgende Fragen beantwortet werden:

- Nimmt der Patient Amiodaron wie verordnet ein?
- Liegt die Plasmakonzentration im therapeutischen Bereich?
- Liegen die Plasmakonzentration der Muttersubstanz und des Hauptmetaboliten in der gleichen Größenordnung (spricht für Erreichen des Gleichgewichtes)?

■ Nebenwirkungen von Amiodaron

Kardiale Nebenwirkungen sind bei Anwendung des oben genannten Dosisschemas selten. Proarrhythmische Effekte treten deutlich seltener auf als bei anderen Antiarrhythmika (ebenso selten wie bei Dronedaron). Eine Verlängerung des QT-Intervalls um bis zu 10 % bzw. des QT-Intervalls bis auf 0,5 sec. kann bei Amiodaron in Kauf genommen werden.

Früher dachte man, Amiodaron würde die linksventrikuläre Funktion nicht beeinträchtigen. Diese Vorstellung war falsch. Amiodaron hat betablockierende und kalziumantagonistische Wirkungen und kann so insbesondere bei rascher Aufsättigung durchaus zu einer relevanten Beeinträchtigung der Hämodynamik führen. Zu deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion kann es hierzu auch bei der niedrigen Dosierung kommen.

Klinisch relevanter als die kardialen sind die extrakardialen Nebenwirkungen von Amiodaron. Bei der früher geübten (insbesondere in den USA) Hochdosistherapie (z. B. 400–600 mg Tagesdosis) waren sie so häufig und schwerwiegend, dass Amiodaron oftmals wenige Monate nach Therapiebeginn abgesetzt werden musste.

Tabelle 1: Aufsättigung orale Amiodaron-Therapie

Modus	Dosierung
Langsame Aufsättigung	600 mg/d für 10 Tage, dann 400 mg/d für 10 Tage, dann 200 mg/d (bzw. individuell 100–300 mg)
Schnelle Aufsättigung	1000 mg/d für 10 Tage, dann 200 mg/d (bzw. individuell 100–300 mg)

Doch auch bei der heutzutage gebräuchlichen Niedrigdosistherapie (Erhaltungsdosis 100 bis max. 300 mg tägl.) spielen die Nebenwirkungen gerade unter Langzeitbedingungen eine therapielimitierende Rolle. Nebenwirkungen mit Todesfolge oder bleibenden Schäden lassen sich bei sorgfältiger Überwachung jedoch vollständig oder nahezu vollständig vermeiden.

Schilddrüsenfunktionsstörungen

Hypothyreosen treten bei 3–22 % und Hyperthyreosen bei 0–12 % der mit Amiodaron Behandelten auf. Die Häufigkeit ist u. a. von der Jodversorgung in der entsprechenden Region abhängig. Bei hoher Jodversorgung finden sich häufiger Hypothyreosen, bei niedriger Jodversorgung häufiger Hyperthyreosen. Die Schilddrüsenfunktionsstörungen sind weitgehend dosisunabhängig.

Klinisch sind sie schwierig zu diagnostizieren. Die Kontrolle der Schilddrüsen-typischen Laborwerte ist daher unerlässlich. Viele Patienten haben unter Amiodaron eine Erhöhung der T₄-Werte um 20–40 % und eine Erniedrigung der T₃-Werte. Gleichzeitig sind die TSH-Werte erhöht (10–20 µg/ml).

Um Schilddrüsenprobleme frühzeitig zu erfassen, empfiehlt es sich, das „Reverse T₃“ (rT₃, die inaktive Form des T₃) zu messen. Wenn dieser Wert das 2- bis 3-Fache der Norm beträgt, liegt die Dosierung bezüglich der Schilddrüsenfunktion im vernünftigen Bereich.

Bei einer Amiodaron-induzierten Hypothyreose sind die TSH-Werte deutlich erhöht (> 20 µg/ml). Unter diesen Umständen muss Amiodaron nicht abgesetzt, sondern zusätzlich L-Thyroxin verordnet werden.

Die Amiodaron-induzierte Hyperthyreose ist klinisch meist durch einen Anstieg der Sinusfrequenz, erneut auftretendes Vorhofflimmern oder erneut auftretende maligne ventrikuläre Arrhythmien gekennzeichnet. Ebenso finden sich weitere Zeichen der Hyperthyreose. Allerdings kann das klinische Bild durch die gleichzeitige Gabe des Amiodarons auch maskiert sein. Laborchemisch ist TSH erniedrigt oder der TRH-Test pathologisch.

Eine Amiodaron-induzierte Hyperthyreose entwickelt sich meist erst Monate nach Beginn der Amiodaron-Therapie. Grundsätzlich werden 2 Formen dieser Hyperthyreose unterschieden: Die Typ-I-Hyperthyreose beruht wahrscheinlich auf den hohen Jodmengen des Amiodarons und einer vorbestehenden Schilddrüsenerkrankung (z. B. latente Autonomie). Deshalb spricht die Typ-I-Hyperthyreose auf Thyreostatika an. Eine vorbestehende Schilddrüsenerkrankung sollte defini-

tiv saniert werden, z. B. durch Operation oder Radio-Jod-Therapie, bevor Amiodaron verabreicht wird.

Die Typ-II-Hyperthyreose gründet auf einer direkten destruktiven Wirkung von Amiodaron auf das Schilddrüsengewebe und wird mit Glukokortikoiden behandelt. Eine Kombination von Thyreostatika und Glukokortikoiden eignet sich, falls keine sichere Unterscheidung zwischen Typ-I- und Typ-II-Amiodaron-induzierter Hyperthyreose gelingt.

Hautveränderungen

Die Häufigkeit von Hautveränderungen wird durch folgende Faktoren beeinflusst: Pigmentstatus des Patienten (hellhäutige Patienten sind vermehrt betroffen), Tagesdosis von Amiodaron, Intensität der Sonneneinstrahlung bzw. der Gebrauch von Lichtschutzfaktoren.

Die Hautveränderungen manifestieren sich in flüchtigen Exanthemen, Photosensibilität (am häufigsten) und Hautverfärbungen. Effektivste Maßnahme gegenüber allen Hautveränderungen ist eine hochwirksame Lichtschutztherapie (Lichtschutzfaktor 50) und eine Vermeidung direkter Sonneneinstrahlung.

Augenveränderungen

Bei länger dauernder Behandlung mit Amiodaron (z. B. > 1 Jahr) finden sich bei > 90 % der Patienten Mikroablagerungen in der Hornhaut. Diese sind teils schon mit bloßem Auge, mit Sicherheit aber durch die Untersuchung mit der Spaltlampe erkennbar. Sie sind in der Regel asymptomatisch, bei ausgeprägten Einlagerungen finden sich jedoch Sehstörungen in Form von Blendungsempfindlichkeit, Farbsehen und Lichthöfen. Nach Dosisreduktion bzw. Absetzen bilden sich diese Veränderungen regelmäßig zurück. Bei einer asymptomatischen Hornhauteinlagerung ist ein Absetzen von Amiodaron nicht notwendig. Andere, durch Amiodaron induzierte Augenveränderungen sind extrem selten, zu diesen gehört die Nervus-opticus-Neuropathie.

Leberveränderungen

Asymptomatische Anstiege der Transaminasen, der Gamma-GT und in einigen Fällen auch der alkalischen Phosphatase (jeweils bis zum 2–3-Fachen der oberen Norm) finden sich insbesondere in der Aufsättigungsphase. Sie bleiben trotz Fortsetzung der Therapie folgenlos. Ausgeprägtere Anstiege, häufig mit einem gleichzeitigen Anstieg des Bilirubins verbunden, sind meist die Folge einer aggressiveren Aufsättigungsstrategie und zwingen zum passageren Aussetzen der Aufsättigung, zum Teil auch zum Absetzen von Amiodaron.

Neuromuskuläre Nebenwirkungen

In seltenen Fällen treten bei einer Langzeittherapie Zeichen einer peripheren Polyneuropathie auf. Beim Auftreten erster klinischer Zeichen (Verdacht!) sollte die Amiodaron-Therapie sofort abgesetzt werden. In der Regel sind die klinischen Folgen dieser Polyneuropathie nicht reversibel. Eine wirksame Therapie existiert nicht.

Lungenschäden

Die Lungenfibrose als Folge einer Amiodaron-Therapie ist eine gefürchtete Komplikation. Sie ist bei frühzeitiger Erkennung

in den allermeisten Fällen vermeidbar. Bei normaler Dosierung von Amiodaron ist die Lungenschädigung extrem selten. Eine vorbestehende Lungenerkrankung (mit Ausnahme der Lungenfibrose) stellt keine Kontraindikation für eine niedrigdosierte Amiodaron-Therapie dar.

Die Diagnose einer drohenden Lungenfibrose muss vor Auftreten klinischer Symptome gestellt werden. Allerdings gibt es kein spezifisches Testverfahren, um eine solche Diagnose im asymptomatischen Stadium zu stellen. Diesbezüglich empfindlich, aber nicht spezifisch ist die Bestimmung der CO-Differenzierungskapazität. Diese ist schon in den Frühstadien einer Lungentoxizität vermindert. Im weiteren Verlauf treten bei Fortsetzung der Therapie eine eingeschränkte Vitalkapazität und restriktive Lungenfunktionsstörungen auf. Im Verdachtsfall einer Amiodaron-induzierten beginnenden Lungenfibrose sollte das Medikament abgesetzt werden.

■ Häufige Fehler im Umgang mit Amiodaron

- Unnötig hohe Dosierung (dies betrifft sowohl die Aufsättigung als auch die Erhaltungsdosis)
- Zu seltene Kontrolluntersuchungen (seltener als in 3-monatigen Abständen)
- Übereiltes Absetzen von Amiodaron wegen
 - Veränderungen der Schilddrüsenlaborwerte
 - Anstieg der Transaminasen
 - Corneaablagerungen

■ Amiodaron bei Vorhofflimmern

Die Indikation zum Einsatz von Amiodaron wurde bereits besprochen. Zwei spezielle Indikationen bei der Amiodaron-Therapie bei Vorhofflimmern sollen erwähnt werden:

Bei sehr alten Patienten ist bei symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern durchaus eine niedrigdosierte Langzeittherapie zu empfehlen. Ich habe ältere Patienten, die Amiodaron problemlos schon über 5–8 Jahre einnehmen; dies meist mit einer Wochendosis von 1 g oder weniger. Eine solche Therapie würde ich in Anbetracht der potenziellen Nebenwirkungen bei einem 45-Jährigen beispielsweise nicht über mehrere Jahre durchführen. Hier besteht eine Indikation zum Einsatz von Amiodaron z. B. dann, wenn eine Wartezeit bis zu einer Ablationstherapie überbrückt werden muss.

In einer weiteren Situation ist Amiodaron ebenfalls nützlich. Dazu ein Beispiel: Ein Patient hat seit vermutlich etwa einem Jahr persistierendes Vorhofflimmern. Mehrfache DC-Kardioversionen waren trotz Vorbehandlung mit Flecainid nur für maximal 1–2 Tage erfolgreich. Vermutlich durch Vorhofflimmern bedingt, fühlte sich der Patient zunehmend schlecht und leistungsgemindert. Nach einer Vorbehandlung mit Amiodaron (für etwa 4 Wochen) gelingt häufig eine DC-Kardioversion mit nachfolgendem Sinusrhythmus und fortlaufender Amiodaron-Therapie über Wochen und Monate. Unter diesen Bedingungen kann der Patient selbst beurteilen, inwieweit seine vermutlich durch Vorhofflimmern bedingten Beschwerden nachlassen. Kommt es jetzt unter Sinusrhythmus zu einer durchgreifenden Besserung der Beschwerden, ist eine Ablation

tionstherapie von Vorhofflimmern durchaus indiziert, um eine Langzeittherapie mit Amiodaron, gerade bei jungen Patienten, zu vermeiden. Bei einem Patienten jenseits des 75. Lebensjahres kann dagegen die niedrigdosierte Amiodaron-Therapie durchaus über Jahre fortgeführt werden.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur: beim Verfasser

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 15

Arterin® – 60 Tabletten. Nahrungsergänzungsmittel. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 335 mg Rotes Reismehl. **Wirkstoff:** Monacolin K (10 mg pro Tablette). **Anwendungsgebiete:** Arterin® wird zur Aufrechterhaltung eines gesunden Cholesterinspiegels eingesetzt. Die einzigartige Qualität von Arterin® garantiert eine standardisierte Konzentration an Monacolin K und ist frei von Citrinin und Aflatoxinen (Mykotoxinen). Eine positive Wirkung stellt sich bei der täglichen Aufnahme von einer Tablette ein. **Gegenanzeigen:** Arterin® soll nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit verwendet werden. Nicht zu empfehlen bei Einnahme von Lipidsenkern sowie bei Leber- oder Nierenproblemen. Die Wirkung von Arterin® wird durch den zeitnahen Verzehr von Grapefruit und Grapefruitprodukten (wie etwa Saft) gehemmt. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Füllstoffe: mikrokristalline Cellulose, Calciumphosphat und Maltodextrin. Trennmittel: Natriumcarboxymethylcellulose. Schmiermittel: Magnesiumsalze der Speisefettsäuren. Bindemittel: Siliciumdioxid. Stabilisator: Polyvinylpyrrolidon. **Vertrieb:** Omega Pharma Austria Health Care GmbH, Rennweg 17, 1030 Wien. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, sowie Nebenwirkungen sind der Gebrauchsinformation zu entnehmen.**

Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz – Die Rolle von Amiodaron

D. Scherr

Kurzfassung: Vorhofflimmern (VHF) und Herzinsuffizienz (HI) sind häufige kardiale Erkrankungen mit jeweils prognostischen Implikationen und gegenseitiger Beeinflussung/Verstärkung. Bei Patienten mit VHF und HI ist in den meisten Fällen die Frequenzkontrolle die Therapie der Wahl des VHF, jedoch bei ausgeprägter Symptomatik durch VHF, Zunahme der HI durch VHF oder bei Vorliegen einer Tachykardiomyopathie kann der Versuch der Rhythmisierung (Sinusrhythmus, SR) angestrebt werden. In diesem Fall ist Amiodaron bei HI-Patienten das Antiarrhythmikum der Wahl zur Rezidivprophylaxe des VHF. Einer 45%igen 5-Jahres-Rate des SR-Erhalts bei Patienten mit VHF unter Amiodaron steht eine ca. 20%ige Nebenwirkungsrate gegenüber. Aber auch bei einer Strategie der Frequenzkontrolle des VHF ist

Amiodaron bei HI-Patienten eine Second-line-Therapieoption. Zudem ist Amiodaron i. v. eine medikamentöse Therapieoption im Rahmen der akuten Rhythmuskontrolle (Kardioversion) wie auch im Rahmen der akuten Frequenzkontrolle (tachykardes VHF) bei HI-Patienten.

Schlüsselwörter: Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Atrium, Tachykardie, Amiodaron

Abstract: Atrial Fibrillation and Heart Failure – The Role of Amiodarone. Atrial fibrillation (AF) and heart failure (HF) are common cardiovascular pathologies with severe prognostic implications that show bidirectional interactions. Current rhythm-control strategies using antiarrhythmic drugs in patients with HF do not im-

prove outcome but may be indicated in case of significant AF-associated symptoms or tachycardiomyopathy. Amiodarone is currently the only antiarrhythmic drug generally available for patients with AF and HF. The 5-year success rate of 45% with amiodarone (prevention of AF recurrence) is limited by a 20% rate of extra-cardiovascular toxicity. Amiodarone is also a second line therapy option for rate control in AF with HF, and is also used in the acute setting of AF and HF, both for acute rate control as well as for acute rhythm control (cardioversion). **J Kardiologie 2015; 22 (Suppl A, Forum Rhythmologie): 8–11.**

Key words: atrial fibrillation, heart failure, atrium, tachycardia, amiodarone

■ Einleitung

Die Prävalenz des Vorhofflimmerns (VHF), der häufigsten anhaltenden Herzrhythmusstörung, liegt derzeit in den westlichen Industrienationen bei 1,5–2 %. In Österreich leiden schätzungsweise 120.000–180.000 Patienten an VHF. Da VHF eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist, könnte sich die Zahl der betroffenen Patienten in den kommenden 30 Jahren verdoppeln. Patienten mit VHF haben im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung ein 5-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko, eine erhöhte Hospitalisierungs-, eine verdoppelte Mortalitätsrate und eine reduzierte Lebensqualität.

Paroxysmales VHF endet von allein, üblicherweise innerhalb von 48 Stunden. Obwohl Paroxysmen von VHF bis zu 7 Tage oder sogar länger anhalten können, ist die Zeitdauer von 48 Stunden klinisch bedeutsam. Nach dieser Zeit ist die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Konversion von VHF gering und eine orale Antikoagulation sollte erwogen werden. Persistierendes VHF liegt vor, wenn eine Episode von VHF entweder länger als 7 Tage andauert oder aktiv beendet wird, entweder mittels Medikamenten oder durch eine elektrische Kardioversion. Lang anhaltend persistierendes VHF hat ein Jahr oder länger angehalten, bevor die Entscheidung zu einer Rhythmus-erhaltenden Behandlung getroffen wird. Permanentes VHF liegt vor, wenn die VHF durch den Patienten (und den Arzt) akzeptiert wird.

Im Jahr 2010 bzw. 2012 wurden von der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) die neuesten Guidelines zum VHF publiziert [1, 2]. In diesem Artikel wird vor allem die Rolle des Antiarrhythmikums Amiodaron in der Therapie von Patienten mit VHF und Herzinsuffizienz (HI) im Rahmen dieser Guidelines beleuchtet. **Konkrete Empfehlungen zum VHF-Management bei HI-Patienten, die sich aus den ESC-Guidelines ergeben, sind im Text hervorgehoben, soweit sie den Einsatz von Amiodaron betreffen.** Diese Empfehlungen sind hinsichtlich Klasse und Evidenzgrad dargestellt (Tab. 1).

■ Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz

VHF und HI sind häufige kardiale Erkrankungen mit jeweils eigenständigen prognostischen Implikationen und beeinflussen sich zudem gegenseitig [3]. Die HI ist einer der stärksten Risikofaktoren für das Auftreten von VHF (Hazard Ratio 4,5–5,9) [4]. Durch HI kommt es zu atrialem Stretch, atrialer Dilatation sowie zu Myozyten-Hypertrophie, Myofibroblastenproliferation und atrialem Remodeling, was das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigt [5]. Die Prävalenz von VHF in der HI-Population beträgt 13–27 % und korreliert mit dem Schweregrad der ventrikulären Funktionseinschränkung [6]. In großen HI-Studien wie SOLVD, VALIANT und COMET war zudem VHF ein Prädiktor einer signifikant schlechteren Prognose gegenüber Patienten ohne VHF [7–9].

Auch VHF, vor allem bei tachykarder Überleitung, kann eine HI nach sich ziehen oder eine bereits bestehende HI verstärken. Der pathophysiologische Hintergrund beinhaltet sowohl die erhöhte Herzfrequenz als auch den Verlust der atrialen Kontraktion und die Irregularität der Ventrikelaktionen. Insgesamt kann chronisches VHF in erster Linie als ein Marker für den Schweregrad der HI betrachtet werden, während neu auf-

Eingelangt und angenommen am 17. Dezember 2014

Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. Daniel Scherr, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: daniel.scherr@medunigraz.at

Tabelle 1: Einteilung der Empfehlungsklassen und deren Evidenzgrad in den Vorhofflimmer-Guidelines der ESC. Mod. nach [2] mit Genehmigung der Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, www.escardio.org/guidelines.

Klasse I	Eindeutige Empfehlung	Es liegt eine eindeutige Datenlage und/oder eine allgemeine Meinung vor, dass eine Behandlungsform oder ein Vorgehen hilfreich, nützlich oder effektiv ist.
Klasse II	Unklare Datenlage	Die Datenlage über eine Behandlungsform oder ein Vorgehen ist nicht eindeutig bzw. die Meinungen gehen auseinander.
Klasse IIa	Unklare Datenlage, wahrscheinlich sinnvolles Vorgehen	Der überwiegende Teil der Daten und Meinungen empfiehlt die Behandlung/das Vorgehen.
Klasse IIb	Unklare Datenlage, eher nicht sinnvolles Vorgehen	Die Datenlage und Meinungen sprechen eher gegen die Behandlung/das Vorgehen.
Klasse III	Eindeutiges Abraten	Die Datenlage und die allgemeine Meinung belegen, dass eine Behandlung/ein Vorgehen nicht nützlich oder effektiv ist und dass es sogar schaden kann.
Grad der Evidenz A	Dieser Empfehlung liegen Daten von mehreren randomisierten Studien oder Meta-Analysen zugrunde.	
Grad der Evidenz B	Dieser Empfehlung liegen Daten einer einzelnen randomisierten Studie oder von großen nicht-randomisierten Studien zugrunde.	
Grad der Evidenz C	Diese Empfehlung stützt sich auf eine Expertenmeinung oder kleine Studien, retrospektive Analysen und Register.	

getretenes VHF bei bestehender HI mit einer erhöhten Mortalität, Schlaganfallrate und Verschlechterung der HI-Symptomatik verbunden ist [1, 2].

Die akute Behandlung von VHF sollte sich, gerade auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz, auf die Besserung von Symptomen und das Abschätzen des VHF-assoziierten Risikos konzentrieren [1, 2]. Die initiale Behandlung umfasst:

- Erfassung und Regulierung der ventrikulären Herzfrequenz
- Überprüfung der Erfordernis für eine Antikoagulation
- Entscheidung, ob eine Rhythmus-erhaltende Behandlung erfolgen sollte
- Behandlung der zugrunde liegenden Herzinsuffizienz

■ Frequenz- vs. Rhythmuskontrolle

Eine Frequenz-regulierende Behandlung ist bei den meisten Patienten mit VHF notwendig, außer wenn die Herzfrequenz während VHF bereits niedrig ist. Permanentes Vorhofflimmern wird immer mittels Frequenzregulierung behandelt. Paroxysmales VHF wird oft mittels Rhythmuserhalt therapiert, besonders wenn es symptomatisch ist und keine oder nur eine leichte HI vorliegt. Eine Rhythmus-erhaltende Behandlung kann zusätzlich zur Frequenzregulierung durchgeführt werden, wenn der Patient trotz adäquater Frequenzregulierung weiter symptomatisch bleibt oder wenn die Strategie des Rhythmuserhalts aufgrund des hohen Ausmaßes der Symptomatik, jüngeren Lebensalters oder aufgrund höherer Aktivität gewählt wird. Diese schweren VHF-assoziierten Symptome oder eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion können bei ausgewählten HI-Patienten in dem Versuch münden, den Sinusrhythmus (SR) wiederherzustellen. Die Entscheidung, eine Rhythmus-erhaltende Therapie zur Behandlung des VHF bei Patienten mit HI hinzuzufügen, muss individuell getroffen und daher ergebnisoffen diskutiert werden. Nach derzeitiger Studienlage haben Rhythmus-kontrollierende Strategien mit Antiarrhythmika bei VHF keinen positiven Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Patienten, auch nicht bei Patienten mit HI [10, 11].

■ Frequenzkontrolle bei VHF und HI

Im Rahmen von VHF besteht eine chaotische und hochfrequente atriale Aktivierung, die über das spezifische Reizlei-

tungssystem auf die Ventrikel übergeleitet wird. Die einzige Möglichkeit der Senkung der Kammerfrequenz besteht daher in der negativ chronotropen Beeinflussung des AV-Knotens. Diese kann bei Patienten mit HI und VHF einerseits durch Betablocker, andererseits durch Digitalis und Amiodaron erfolgen. Aufgrund der positiven Auswirkungen von betablockierenden Substanzen auf die Prognose von HI-Patienten sind Betablocker das wichtigste Instrument der Frequenzsenkung in dieser Patientengruppe (Klasse I, Evidenzgrad A). **Wenn durch eine Kombination von Betablocker und Digitalis nicht das Auslangen gefunden wird oder eine höhere Betablockerdosis hämodynamisch nicht toleriert wird, kann auf eine Therapie mit Amiodaron zur Frequenzkontrolle zurückgegriffen werden (Klasse IIb, Evidenzgrad C) [1].** Verschlechtert sich allerdings die HI und bleibt die Frequenzkontrolle trotz maximal möglicher medikamentöser Therapie ineffektiv, müssen nicht-pharmakologische Maßnahmen, allen voran eine AV-Knoten-Ablation und eine gleichzeitige permanente Schrittmacherimplantation, in Betracht gezogen werden („Ablate and Pace“-Strategie) (Klasse IIa, Evidenzgrad B). Aufgrund rezenter Studienergebnisse erscheint es ausreichend, sich bei der Frequenzkontrolle auf eine Ruhe-Herzfrequenz von 80–110/min zu beschränken, wenn dabei das Befinden des Patienten (insbesondere die HI-Symptomatik) stabil bleibt [1].

Eine weitere, wichtige Indikation für die Frequenz-regulierende Therapie mit Amiodaron bei VHF besteht bei hämodynamisch kompromittierten Patienten bei akuter HI und tachykardem VHF. Amiodaron i. v. kann in diesem Fall zur raschen Senkung der Ventrikelfrequenz eingesetzt werden (Klasse I, Evidenzgrad B).

■ Rhythmuskontrolle mit Antiarrhythmika

Die Basis der Rhythmuskontrolle bei Patienten mit VHF ist die Therapie der Grunderkrankung. Daher sollte bei Patienten mit HI und VHF zunächst die neurohumorale Therapie optimiert werden. Als wichtigster Bestandteil dieser Maßnahme ist hier die Betablockertherapie zu nennen, wobei auch eine hoch dosierte Betablockertherapie nur bei 30 % der herzgesunden Patienten langfristig in der Lage ist, VHF zu verhindern. Daher müssen Betablocker oft mit antiarrhythmischen Substanzen kombiniert werden. Antiarrhythmika der Klasse I

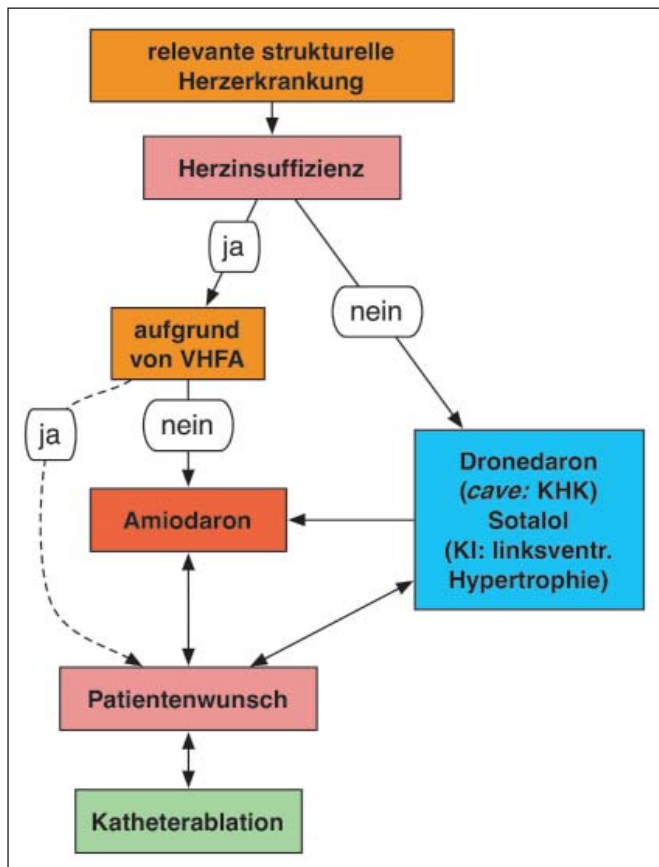


Abbildung 1: Zentraler Stellenwert von Amiodaron im Therapie-Algorithmus bei Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern im Fall des Anstrebens des Sinusrhythmus-Erhalts (Rhythmuskontrolle). Mod. nach [2] mit Genehmigung der Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, www.escardio.org/guidelines.

sind bei Patienten mit HI kontraindiziert, sodass in dieser Patientenpopulation auf Klasse-III-Antiarrhythmika (im Wesentlichen Amiodaron) zurückgegriffen werden muss (Abb. 1). Erstes Behandlungsziel einer antiarrhythmischen Therapie ist eine Reduktion der durch VHF verursachten Symptome. Ein klinisch erfolgreiches und realistisches Behandlungsziel einer antiarrhythmischen Therapie ist eine Reduktion und keinesfalls eine völlige Vermeidung der VHF-Episoden.

Im Rahmen von VHF kann Amiodaron als einziges Antiarrhythmikum auch generell bei Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung eingesetzt werden (Klasse I, Evidenzgrad C). Bei fortgeschrittener (NYHA-Klasse III oder IV) bzw. instabiler Herzinsuffizienz ist Amiodaron überhaupt das einzig mögliche Antiarrhythmikum in der Therapie von VHF (Klasse I, Evidenzgrad A).

In der CHF-STAT-Studie zeigt sich, dass bei Patienten mit HI und VHF unter Amiodaron eine signifikant höhere Konversionsrate in den SR und eine reduzierte VHF-Rezidivrate gegenüber unbehandelten HI-Patienten auftritt. Allerdings zeigte die AF-CHF-Studie auch, dass eine medikamentöse Rhythmus-erhaltende Therapie bei HI-Patienten mit VHF nicht notwendigerweise die Mortalität dieser Patienten reduziert [11]. Insgesamt besteht somit keine Indikation für eine routinemäßige Rhythmuskontrolle bei Patienten mit VHF und HI. Die Entscheidung, ob ein Patient mit VHF und HI dennoch in den SR konvertiert werden und dieser auch mit Amiodaron aufrechterhalten werden soll, muss wie gesagt individu-

ell getroffen werden. Insbesondere bei ausgeprägter Symptomatik durch VHF, Zunahme der HI durch das VHF oder bei Vorliegen einer Tachykardiomyopathie (Verschlechterung der LV-Funktion durch tachykardes VHF) kann der Versuch der Rhythmisierung mithilfe von Amiodaron sinnvoll sein.

Interessanterweise zeigt eine rezente Meta-Analyse der AF-FIRM- und der AF-CHF-Studie, dass die Rate des SR-Erhalts bei Patienten mit VHF unter Amiodaron bei 45 % nach 5 Jahren liegt und diese Erfolgsrate durch das Vorliegen einer systolischen HI nicht negativ beeinflusst wird. Mit anderen Worten: Die Effektivität von Amiodaron im SR-Erhalt bei VHF-Patienten wird durch das Vorliegen einer HI nicht verschlechtert [12].

Amiodaron ist somit zwar die stärkste Substanz zur Verhinderung von VHF, kann in Kombination mit Betablockern aber zur Sinusbradykardie führen und weist außerdem eine signifikante extrakardiale Toxizität auf. Jährlich müssen > 20 % der Patienten, die mit Amiodaron behandelt werden, dieses wegen Fotosensitivität, Corneaablagerungen, Hepatotoxizität, Lungenfibrosen und Schilddrüsenfunktionsstörungen absetzen.

Eine weitere Rhythmus-erhaltende Therapieindikation für Amiodaron bei VHF besteht bei HI-Patienten, die in den SR kardiovertiert werden sollen. Hier kann Amiodaron entweder *per se* zur Kardioversion eingesetzt, oder aber durch vorherige Gabe bzw. Aufsättigung mit Amiodaron die Erfolgsrate einer elektrischen Kardioversion gesteigert werden (Klasse IIa, Evidenzgrad B).

■ Zusammenfassung

Bei Patienten mit VHF und HI ist in den meisten Fällen die Frequenzkontrolle die Therapie der Wahl des VHF. Insbesondere bei ausgeprägter Symptomatik durch VHF, Zunahme der HI durch das VHF oder bei Vorliegen einer Tachykardiomyopathie kann der Versuch der Rhythmisierung (SR) angestrebt werden. In diesem Fall ist Amiodaron bei HI-Patienten das Antiarrhythmikum der Wahl zur Rezidivprophylaxe. Einer 45%igen 5-Jahres-Rate des SR-Erhalts bei Patienten mit VHF unter Amiodaron steht eine ca. 20%ige Nebenwirkungsrate gegenüber. Auch bei einer Frequenzkontrolle ist Amiodaron als Second-line-Therapie bei HI-Patienten eine Option. Zuletzt ist Amiodaron eine medikamentöse Therapieoption im Rahmen der akuten Rhythmuskontrolle (Kardioversion) als auch im Rahmen der akuten Frequenzkontrolle (tachykardes VHF) bei HI-Patienten.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12: 1360–420.

2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2012; 14: 1385–413.

3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 399–410.
4. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation* 2012; 125: 945–57.
5. De Jong AM, Maass AH, Oberdorf-Maass SU, Van Veldhuisen DJ, Van Gilst WH, Van Gelder IC. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2011; 89: 754–65.
6. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation* 2009; 119: 2516–25.
7. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Wacziarg MA, Stevenson LW. J 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. Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695–703.
8. Køber L, Swedberg K, McMurray JJ, Pfeffer MA, Velazquez EJ, et al. Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: a major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 591–8.
9. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005; 26: 1303–8.
10. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–33.
11. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–77.
12. Cadrin-Tourigny J, Wyse DG, Roy D, Blondeau L, Levesque S, et al. Efficacy of Amiodarone in Patients with Atrial Fibrillation with and without Left Ventricular Dysfunction: A Pooled Analysis of AFFIRM and AF-CHF Trials. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 1306–13.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

Sedacoron® 50 mg/ml – Injektionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Ampulle mit 3 ml Injektionslösung enthält das Äquivalent von 150 mg Amiodaronhydrochlorid. 1 ml enthält 50 mg Amiodaronhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Eine Ampulle mit 3 ml enthält 60,6 mg Benzylalkohol. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse III. **ATC-Code:** C01B D01. **Anwendungsgebiete:** Sedacoron ist für die Prophylaxe und Behandlung schwerwiegender Herzrhythmusstörungen indiziert, wenn andere Behandlungen nicht wirksam oder kontraindiziert sind: – Vorhofflimmern wie Vorhofflimmern oder Vorhofflattern; – AV-Knoten-Arrhythmien und AV-Reentry-Tachykardien, z. B. im Rahmen eines Wolff-Parkinson-White-Syndroms; – Lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich persistierende oder nicht persistierende ventrikuläre Tachykardien oder Episoden von Kammerflimmern. Sedacoron wird bei Patienten verwendet, bei denen ein schnelles Ansprechen auf die Behandlung erwünscht oder eine orale Verabreichung nicht möglich ist. **Gegenanzeigen:** – Sinusbradykardie, sinoatrialer Block (Risiko eines Sinusstillstands); – Sick-Sinus-Syndrom bei Patienten ohne Schrittmacher. – AV-Block zweiten oder dritten Grades bei Patienten ohne Schrittmacher. In diesen Fällen darf Amiodaron in Spezialabteilungen und nur in Verbindung mit einem Schrittmacher injiziert werden. – Schilddrüsenfunktionsstörungen; – Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern; – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Polysorbat 80 (E433), Benzylalkohol, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A., 2705-906 Terrugem SNT. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** Oktober 2014. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Sedacoron® 200 mg – Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 200 mg Amiodaronhydrochlorid. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse III. **ATC-Code:** C01B D01. **Anwendungsgebiete:** Therapie von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden, gegen andere Antiarrhythmika therapieresistente Herzrhythmusstörungen (Last-Line Therapie) oder wenn andere Antiarrhythmika nicht vertragen werden. Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich hämodynamisch instabilen Tachykardien: – höhergradige komplexe ventrikuläre Extrasystolen; – rezidivierende Kammerflimmern; – rezidivierendes Kammerflimmern. Supraventrikuläre Arrhythmien: – Vorhofflimmern und -flattern; – paroxysmale Tachykardien; – AV-Knoten-Tachykardien; – WPW-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Sedacoron darf nicht angewendet werden bei: – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; – schwerer arterieller Hypotonie, drohendem Herzversagen, kardiovaskulärem Kollaps und Schock; – Sinusbradykardie (< 55 Schläge/min), allen Formen einer Leitungsverzögerung einschließlich sinuaurikuläre und nodale Leitungsverzögerung; – Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades sowie bi- und trifasikulären Blocken, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist (Gefahr eines Sinusknotenstillstands); – Torsade de Pointes; – schweren Schilddrüsenfunktionsstörungen; – Jodallergie; – Hypokaliämie; – vorbestehender QT-Verlängerung; – Lungenfibrose; – schweren Leberparenchymschäden; – gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern; – gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern bzw. Torsade de pointes auslösen können; – gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin in einer Tagesdosis > 20 mg; – gleichzeitiger Anwendung von Colchizin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion; – in der Schwangerschaft, außer unbedingt notwendig; – während der Stillzeit. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, A-4866 Unterach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** März 2014. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Antikoagulation bei Vorhofflimmern: Wie und mit welchem Medikament?

T. Gary

Kurzfassung: Direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) sind Alternativen zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA)-Patienten und werden diese in dieser Indikation zu weiten Teilen ersetzen. Bei VHFA-Patienten mit Dialyse oder mechanischen Herzklappen sind VKA nach wie vor die einzige Option. Bei der Gabe von DOAKs sollte vor Therapieeinleitung auf das Vorhandensein von Begleiterkrankungen (z. B. Niereninsuffizienz, stattgehabte gastrointestinale Blutungen etc.) sowie auf die Begleittherapie der Patienten (z. B. Amiodaron etc.) ge-

achtet werden, um die passende Substanz in der richtigen Dosierung zu wählen.

Schlüsselwörter: Antikoagulation, Vorhofflimmerarrhythmie, Vitamin-K-Antagonisten

Abstract: Anticoagulation in Atrial Fibrillation. Direct oral anticoagulants (DOACs) are suitable alternatives to the treatment with vitamin K antagonists (VKA) in atrial fibrillation patients and will replace these substances in

this indication in wide parts. In atrial fibrillation patients with hemodialysis or with mechanical heart valves VKA still is the treatment of choice. In case of DOAC treatment concomitant disease (eg renal impairment, GI bleeding) and concomitant medication (eg amiodarone) should be checked to choose the right substance and the correct dosage. **J Kardiologie 2015; 22 (Suppl A, Forum Rhythmologie): 12–4.**

Key words: anticoagulation, atrial fibrillation, vitamin k antagonists

■ Einleitung

Patienten mit Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA) haben ein erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle [1]. Um diese zu verhindern, sollten sie in Abhängigkeit vom Schlaganfallrisiko einer Hemmung des plasmatischen Gerinnungssystems unterzogen werden. Diese war bis vor Kurzem ausschließlich mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) möglich. In den vergangenen Jahren wurden neue, direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) (Tab. 1) als Ersatz für die VKA-Therapie zugelassen. Diese Substanzen sollen mit den vorliegenden Studien und ihren möglichen Vor- und Nachteilen im nachfolgenden Übersichtsartikel kurz zusammengefasst werden.

■ Vorhofflimmerarrhythmie

Die VHFA ist eine häufige Rhythmusstörung und nimmt im Alter an Häufigkeit zu [2]. Das Schlaganfallrisiko kann mithilfe des CHADS₂- (Tab. 2) und des CHA₂DS₂-VASc-Scores (Tab. 3) bestimmt werden [3]. Je höher der Score, desto höher ist auch das Schlaganfallrisiko bei VHFA-Patienten. Ab CHADS₂-Score 2 empfehlen Leitlinien eine Antikoagulation. Der Score von 1 stellt eine Grauzone dar. In dieser sollte man sich als behandelnder Arzt je nach Risiko und Nutzen eher zugunsten einer oralen Antikoagulation entscheiden. In diesem Fall kann auch der CHA₂DS₂-VASc-Score zur weiteren Entscheidungshilfe herangezogen werden. Sollte der CHA₂DS₂-VASc-Score 0 sein, ist das Schlaganfallrisiko sehr gering und es kann auf eine antikoagulatorische Therapie verzichtet werden. Auch eine Therapie mit Aspirin scheint bei diesen Patienten, so keine andere Indikation vorhanden ist, keinen Vorteil zu bringen.

Die Antikoagulation erfolgte in den vergangenen Jahrzehnten mit VKA. Aufgrund verschiedener Nachteile dieser Substan-

zen (z. B. der indirekten Wirkung über den Vitamin-K-Stoffwechsel sowie der damit vergesellschafteten Interaktion mit der Nahrung und den Medikamenten) wurden in den vergangenen Jahren neue gerinnungshemmende Substanzen (DOAKs) entwickelt, die die VKA derzeit immer mehr ersetzen.

■ Studien zu DOAKs bei VHFA

Dabigatran, ein direkter Thrombininhibitor, wurde in der RE-LY-Studie in 2 Dosierungen unverblindet gegen VKA verglichen [4]. Der mittlere CHADS₂-Score war 2,1. Dabigatran war in der höheren Dosierung (2 × 150 mg) effizienter als VKA bei der Verhinderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien. Die niedrigere Dabigatran-Dosis (2 × 110 mg) war gleich wirksam wie VKA, jedoch wurden hier weniger Blutungsereignisse als bei VKA beobachtet. Weiters wurde in beiden Dabigatran-Gruppen eine Reduktion des intrakraniellen Blutungsrisikos beobachtet. Gastrointestinale (GI) Blutungen wurden jedoch in der Dabigatran-Gruppe mit der höheren Dosierung (2 × 150 mg) gehäuft gefunden (1,5%/Jahr vs. 1,0%/Jahr in der VKA-Gruppe). Weiters berichteten ca. 10 % der mit Dabigatran Behandelten über die offensichtlich häufige Nebenwirkung der Dyspepsie. Zusätzlich kam es in der Gruppe mit höherer Dabigatran-Dosis zu einem Anstieg der Myokardinfarkte. In einer Nachanalyse erreichte der Unterschied jedoch nicht Signifikanzniveau und konnte auch in nachfolgenden Untersuchungen, wie einer Studie der FDA an über 134.000 Patienten mit VHFA, nicht bestätigt werden [5]. Speziell bei älteren Patienten scheint die vornehmlich renale Elimination dieser Substanz Nachteile (im Sinne von möglicher Kumulation im Rahmen der Reduktion der Nierenfunktion) mit sich zu bringen. Der Sicherheitsvorteil der Reduktion von schweren Blutungsereignissen, der bei der niedrigeren 2 × 110 mg-Dosierung vorhanden ist, geht bei den > 74-Jährigen verloren. Bei älteren Patienten ist also speziell bei zusätzlicher Einnahme von Verapamil, das den Plasmaspiegel der Substanz zusätzlich hebt, eine Dosisreduktion auf 2 × 110 mg indiziert.

Die zweite große Familie der neuen direkten Gerinnungshemmer sind die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren. Für diese gibt es für die Substanzen Rivaroxaban und Apixaban bereits die Zu-

Eingelangt und angenommen am 17. Dezember 2014

Aus der Klinischen Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. Thomas Gary, Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 2; E-Mail: thomas.gary@medunigraz.at

Tabelle 1: DOAKs im Überblick

Substanz	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Angriffspunkt	Thrombin	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa
Halbwertszeit	12–17 h	7–11 h	12 h	9–10 h
Renale Ausscheidung	80 %	66 %	25 %	50 %
Name der VHFA-Studie	RE-LY	ROCKET AF	AVERROES ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
Normaldosierung (ohne Dosisreduktion)	150 mg 2× tägl.	20 mg 1× tägl.	5 mg 2× tägl.	60 mg 1× tägl.

Tabelle 2: CHADS₂-Score. Mod. nach [3].

Risikofaktor	Punkte
Herzinsuffizienz	1
Arterielle Hypertonie	1
Alter ≥ 75 Jahre	1
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA	2

lassung zur Schlaganfallprophylaxe auf Basis der nachfolgend präsentierten Studiendaten. Für eine dritte Substanz, Edoxaban, gibt es Studiendaten zu dieser Indikation, aber zum Zeitpunkt des Verfassens dieses Berichts noch keine Zulassung.

Die Substanz Rivaroxaban wurde in der ROCKET-AF-Studie zur Schlaganfallprophylaxe bei VHFA untersucht [6]. In diese Studie wurden Patienten mit einem hohen Schlaganfallrisiko (mittlerer CHADS₂-Score von 3,5) eingeschlossen. Die Substanz zeigte sich verglichen mit VKA nicht unterlegen. Bei Patienten, die diese Substanz tatsächlich einnahmen (ohne Studienabbrecher), war sie gegenüber VKA sogar überlegen. Ähnlich wie bei Dabigatran zeigte sich auch hier eine Reduktion der schwerwiegenden Blutungsereignisse, speziell die Zahl intrakranieller Blutungen konnten auch mit dieser Substanz reduziert werden.

Für die Substanz Apixaban wurden für die Indikation VHFA 2 Studien durchgeführt: die AVERROES-Studie doppelblind verglichen mit Acetylsalicylsäure (ASS) und die ARISTOTLE-Studie verglichen gegen VKA.

Die AVERROES-Studie wurde bei VHFA-Patienten, die nicht mit einem VKA therapiert werden konnten, durchgeführt [7]. Dies war zum Beispiel bei Patienten mit sehr hohem Blutungsrisiko oder auch bei Patienten, bei denen engmaschige INR-Kontrollen nicht möglich waren, der Fall. In dieser Studie wurde Apixaban in der Dosierung 2 × 5 mg untersucht. Apixaban zeigte sich gegen ASS hinsichtlich Schlaganfallprophylaxe überlegen, wobei auch speziell Blutungsereignisse unter Apixaban nicht gehäuft auftraten. Auf Basis dieser für diese neue Substanz positiven Information wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Diese Studie zeigte aber vor allem, dass ASS zur Schlaganfallprophylaxe bei VHFA nicht gut geeignet ist und dass Blutungsereignisse auch mit Aspirin keinesfalls selten sind.

Apixaban wurde in der ARISTOTLE-Studie ebenso in der Dosierung 2 × 5 mg bei VHFA-Patienten gegen VKA verglichen [8]. In dieser doppelblinden Studie zeigte sich die Schlaganfallrate in der Apixaban-Gruppe signifikant reduziert. Für

Tabelle 3: CHA₂DS₂-VASc-Score. Mod. nach [3].

Risikofaktor	Punkte
Herzinsuffizienz	1
Arterielle Hypertonie	1
Alter ≥ 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA	2
Gefäßerkrankung (Herzinfarkt, PAVK, Aortenplaque)	1
Alter 65–74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1

Patienten mit besonders hohem Blutungsrisiko wurde eine Patientengruppe mit 2 × 2,5 mg therapiert. Diese Gruppe umfasste Patienten mit Alter > 80 Jahre, Körpergewicht < 60 kg und Serumkreatinin > 1,5 mg/dl. In dieser Studie betrug der mittlere CHADS₂-Score 2,1. Blutungsereignisse traten unter der neuen Substanz gegenüber der VKA-Therapie reduziert auf.

Der dritte Anti-Xa-Hemmer, der in der Indikation VHFA zur Schlaganfallprophylaxe untersucht wurde, ist Edoxaban. Für diese Substanz gibt es bereits seit Jahren die Zulassung zur Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatz in Japan. Für VHFA steht die Zulassung auf Basis der Daten der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie unmittelbar bevor [9]. In dieser Studie wurden bei über 21.000 VHFA-Patienten 2 Dosierungen des direkten Faktor-Xa-Hemmers (60 mg 1× tägl. p. o. und 30 mg 1× tägl. p. o.) gegen den Vitamin-K-Antagonisten Warfarin verglichen. Die Studiensubstanz wurde bei Vorliegen der Faktoren Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min, Körpergewicht von 60 kg oder darunter, oder bei gleichzeitiger Einnahme eines P-Glykoprotein-Inhibitors (z. B. Verapamil) in ihrer Dosierung halbiert. Diese Dosishalbierung musste bei knapp einem Viertel der Patienten erfolgen. Hervorheben muss man bei dieser Studie die große Anzahl von Hochrisikopatienten mit einem CHADS₂-Score von 4–6 von knapp einem Viertel der gesamten Studienpopulation. Der mittlere CHADS₂-Score war insgesamt 2,8. Auch in dieser Studie zeigte sich die Studiensubstanz gegenüber VKA nicht unterlegen, Blutungsereignisse konnten signifikant reduziert werden, wobei diese Reduktion mit der niedrigen Edoxaban-Dosis naturgemäß stärker ausfiel.

■ Welche Substanz bei welchem Patienten?

Ein Blick auf die Komorbiditäten und das Alter der VHFA-Patienten ist bei der Wahl und der Dosierung des Antikoagulans unbedingt erforderlich.

Nierenfunktion

Die Substanz Dabigatran wird zu einem gewichtigen Teil renal eliminiert (Tab. 1), weshalb sie bei einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min nicht angewendet werden darf. Speziell bei älteren Patienten mit grenzwertiger Nierenfunktion können minimale Exsikkosezustände, z. B. im Rahmen einer Gastroenteritis, die Nierenfunktion so weit verschlechtern, dass hier Kumulationsgefahr droht. Blutungskomplikationen sind hier eine mögliche Folge und wurden auch schon berichtet [10]. Daher wurde auch bei Patienten > 80 Jahre eine Gabe der niedrigeren Dosis von Dabigatran (110 mg 2× tägl. p. o.) empfohlen. Auch bei Patienten, die gleichzeitig Verapamil einnehmen ist eine Dosisreduktion auf 110 mg 2× tägl. indiziert, da Verapamil den Plasmaspiegel von Dabigatran relevant steigern kann.

Bei einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min können Rivaroxaban und Apixaban prinzipiell angewendet werden, sollten aber mit Vorsicht gegeben und in der Dosis reduziert werden. Unter 15 ml/min sollten auch diese Substanzen nicht gegeben werden. Da sich die Nierenfunktion über Monate/Jahre speziell bei älteren Patienten rasch ändern kann, ist auch in den aktuellen Guidelines der American Heart Association von 2014 bei Gabe von DOAKs zumindest 1× jährlich eine Kontrolle der Nierenretentionsparameter empfohlen [11].

Domänen der VKA-Therapie

Bei Dialysepatienten mit VHFA sind alle DOAKs nicht untersucht. Da eine ausgeprägte Kumulationsneigung anzunehmen ist, sollte bei diesen Patienten auf eine VKA-Therapie zurückgegriffen werden.

Eine weitere Domäne der VKA-Therapie ist die Antikoagulation bei Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz. Bei diesen Patienten wurde eine Studie zur Antikoagulation mit Dabigatran durchgeführt, die Substanz zeigte sich jedoch weniger wirkungsvoll in der Verhinderung von Klappenthrombosen als VKA, daher musste die Studie frühzeitig abgebrochen werden [12].

GI-Blutungen

Bei Patienten mit einer GI-Blutungsanamnese ist bei Antikoagulation mit Dabigatran in der höheren Dosierung Vorsicht geboten, da in der RE-LY-Studie in dieser Dosierung Blutungen gehäuft beobachtet werden konnten. Sollte bezüglich GI-Blutungen eine positive Anamnese bestehen, ist entweder die niedrigere Dabigatran-Dosierung sinnvoll oder ein Faktor-Xa-Hemmer zu wählen. In den Studiendaten gibt es aber unter den DOAKs deutlich weniger intrazerebrale Blutungsereignisse, welche sicherlich die klinisch relevanteren und schwereren Blutungskomplikationen verglichen mit GI-Blutungen darstellen.

Halbwertszeit und Compliance

Die kurzen Halbwertszeiten der DOAKs sind prinzipiell begrüßenswert (Tab. 1). Im Falle von Blutungskomplikationen ist üblicherweise das Pausieren der Antikoagulation ausreichend. Im Falle einer mangelhaften Compliance verkehrt sich aber dieser Vorteil in einen Nachteil. Es ist daher von größter Wichtigkeit, dass, um eine gute Compliance zu gewährleisten, die Patienten im Falle der Gabe von DOAKs ausreichend über die exakte Einnahme aufgeklärt werden.

Fazit

DOAKs sind Alternativen zur VKA und werden diese in der Indikation VHFA zu weiten Teilen ersetzen. Bei VHFA-Patienten mit Dialyse oder mechanischen Herzklappen sind nach wie vor VKA die einzige Option. Bei der Gabe von DOAKs sollte vor Therapieeinleitung auf das Vorhandensein von Begleiterkrankungen (z. B. Niereninsuffizienz, stattgehabte gastrointestinale Blutungen etc.) sowie auf die Begleittherapie des Patienten (z. B. Verapamil, Amiodaron etc.) geachtet werden, um die passende Substanz in der passenden Dosierung zu wählen. Gute Compliance der Patienten ist entscheidend, um die in den Studien gezeigten Vorteile der Substanzen in der Praxis wiederzufinden.

Interessenkonflikt

Beratungs- und Vortragstätigkeit für folgende Firmen: Boehringer-Ingelheim, Bayer, Daiichi Sankyo, BMS.

Literatur:

1. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119: 194S–206S.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. 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.
3. Naccarelli GV, Panaccio MP, Cummins G, Tu N. CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk factors to predict first cardiovascular hospitalization among atrial fibrillation/flutter patients. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1526–33.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
5. Shah R. Myocardial ischemic events in 'real world' patients treated with dabigatran. *Am J Med* 2014; 127: e19.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
7. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovsky O, et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke* 2012; 43: 3291–7.
8. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 127: 2166–76.
9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
10. Legrand M, Mateo J, Aribaud A, et al. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1285–6.
11. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline 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 Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e1–e76.
12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206–14.

Für einen gesunden Cholesterinspiegel

Arterin® ist ein klinisch geprüftes Produkt, das zur Aufrechterhaltung eines normalen Cholesterinspiegels beiträgt. Innerhalb von acht Wochen werden nachweislich der LDL-Cholesterinwert um 21 % und der Gesamtcholesterinwert um 17 % gesenkt [1]. Arterin® zeigt ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil bei Patienten mit Statin-Unverträglichkeit.

Wie wirkt Arterin®?

Durch Monacolin K (= Wirkstoff in rotem Hefereis) wird ein bei der Synthese von Cholesterin wichtiges Enzym, die HMG-CoA-Reduktase, gehemmt. Dadurch verringert sich die Cholesterinproduktion und in weiterer Folge findet eine Reduktion des Gesamt- sowie LDL-Cholesterinwerts statt (Abb. 1).

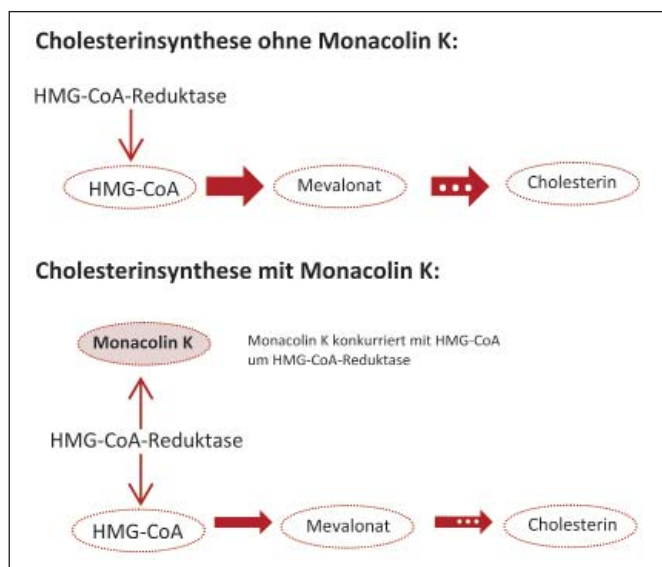


Abbildung 1: Cholesterinsynthese. © Omega Pharma Austria Health Care GmbH, 2015.

Weitere Informationen:

Omega Pharma Austria Health Care GmbH
A-1030 Wien, Rennweg 17
www.omega-pharma.at

Literatur:

1. Baldon Perin S. Arterin in Treating Hypercholesterolemia: Practical Study Conducted in the Field Among 800 Patients Over a Three-year Period. Data on file, PHARCO s.a., Brüssel, Belgien. www.pharco.be

Weiterführende Literatur:

- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011;9: 2304–20.
- Heber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, Elashoff RM, Go VL. Cholesterol-Lowering Effects of Proprietary Chinese Red-Yeast-Rice Dietary Supplement. Am J Clin Nutr 1999; 69: 231–6.
- Moriarty PM, Roth EM, Kams A, Ye P, Zhao SP, et al. Effects of Xuezhikang in Patients With Dyslipidemia: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study. J Clin Lipidol 2014; 8: 568–75.
- Shang Q, Liu Z, Chen K, Xu H, Liu J. A systematic review of xuezhikang, an extract from red yeast rice, for coronary heart disease complicated by dyslipidemia. Evid Based Complement Alternat Med 2012; 2012: 636547. DOI:10.1155/2012/636547.
- Venero CV, Venero JV, Wortham DC, Thompson PD. Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. Am J Cardiol 2010; 105: 664–6.
- Yang CW, Mousa SA. The effect of red yeast rice (Monascus purpureus) in dyslipidemia and other disorders. Complement Ther Med 2012; 20: 466–74.
- Zhao SP, Liu L, Cheng YC, Shishehbor MH, Liu MH, et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. Circulation 2004; 110: 915–20.

ARTERIN®

10 mg Monacolin K

Rotes Reismehl

NEU



FÜR EINEN GESUNDEN CHOLESTERINSPIEGEL

- » Effektives Cholesterin-Management
- » Für Ihre PatientInnen **bei Statin-Unverträglichkeit**
- » Für Ihre PatientInnen zur **Primärprävention**
- » **1 Tablette abends** für einen gesunden Cholesterinspiegel



Fachkurzinformation siehe Seite 7

Omega Pharma Austria Health Care GmbH,
Rennweg 17, 1030 Wien



30

JAHRE

in Österreich

SEDACORON®

Amiodaron