

**Diplomarbeit**

# **Upstream-Therapie bei Vorhofflimmern**

eingereicht von

**Magdalena Hirzberger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**LKH-Univ. Klinikum Graz**

**Klinischen Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Daniel Scherr

Dr.med.univ. Ursula Rohrer

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 01.11.2022

Magdalena Hirzberger eh.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	
Abkürzungsverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	6
Zusammenfassung .....	7
Abstract.....	9
Einleitung .....	11
1. Vorhofflimmerarrhythmie .....	13
1.1.    Klinische Präsentation.....	13
1.2.    Epidemiologie .....	14
1.3.    Risikofaktoren .....	14
1.4.    Klassifikation und Charakterisierung .....	15
1.5.    Pathophysiologie .....	17
1.6.    Remodeling.....	22
2. Therapie.....	25
2.1.    A - Antikoagulation .....	25
2.2.    B – Symptomkontrolle .....	29
2.3.    C – Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten .....	30
3. Upstream-Therapie.....	30
3.1.    Definition .....	30
3.2.    ACE-Inhibitoren und ARBs .....	31
3.2.1.    Wirkungsweise .....	32
3.2.2.    Aktuelle Studienlage .....	33
3.2.3.    Zusammenfassung.....	35
3.3.    Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) .....	35
3.3.1.    Wirkungsweise .....	35
3.3.2.    Aktuelle Studienlage .....	37

3.3.3. Zusammenfassung.....	38
3.4. MRA .....	38
3.4.1. Wirkungsweise .....	38
3.4.2. Aktuelle Studienlage .....	40
3.4.3. Zusammenfassung.....	41
3.5. Statine.....	42
3.5.1. Wirkungsweise .....	42
3.5.2. Aktuelle Studienlage .....	44
3.5.3. Zusammenfassung.....	46
3.6. Omega-3-Fettsäuren .....	47
3.6.1. Wirkungsweise .....	47
3.6.2. Aktuelle Studienlage .....	48
3.6.3. Zusammenfassung.....	49
Material und Methoden .....	51
Ergebnisse.....	52
Diskussion .....	54
Literaturverzeichnis .....	56

## Abkürzungsverzeichnis

AAD	antiarrhythmische Medikamente
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ADH	antidiuretisches Hormon
AHRE	atriale Hochfrequenzepisode
ALA	alpha-Linolensäure
ALP	alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATPase	Adenosintriphosphatase
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
Ca	Kalzium
CGRP	Calcitonin-Gen-bezogene Peptide
Cl	Chlor
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator
CRT-P	Kardiale Resynchronisationstherapie-Schrittmacher
CT	Computertomographie
cTnT-hs	hochsensitiver Troponin T-Test
DAMP	Schaden assoziierte molekulare Muster
DHA	Docosahexaensäure
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthese
EPA	Eicosapentaensäure
ERP	effektive Refraktärperiode
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie

FPP	Farnesylprophosphonat
GDF	Wachstumsdifferenzierungsfaktor
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GGPP	Geranylgeranylprphosphonat
GLP	Glucagon-like-Peptide
GLUT	Glukosetransporter
GTPase	Guaninnukleotid-bindendes Protein
HbA1c	Hämoglobin A1c
HF	Herzinsuffizienz
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
IPP	Isopentanyl-5-Phosphate
K	Kalium
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Mg	Magnesium
miRNA	micro-Ribonukleinsäure
mmHg	Millimeterquecksilbersäule
MPAP	mittlerer Druck der Pulmonalarterie
MRA	Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten
MRT	Magnetresonanztomographie
Na	Natrium
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NDCCB	Nicht-Dihydropyridine Kalzium Kanal Blocker
NOAK	Neue orale Antikoagulation
NT-pro BNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
O3FA	Omega-3-Fettsäuren
OAK	Orale Antikoagulation

pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCWP	pulmonaler Keildruck
PINP/PIIINP	N-terminales Prokollagen-I/III-Propeptid
PPAR	Peroxisomen-aktivierender Rezeptor
PVI	Pulmonalvenenisolation
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RNA	Ribonukleinsäure
ROCK	Rho-Kinase
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
TAG	Triacylglyceride
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumornekrosefaktor
TTR	Zeit im therapeutischen Bereich
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikofaktoren für die Entstehung von VHF .....	15
Abbildung 2: 4S-Schema .....	16
Abbildung 3: EHRA - Einteilung der Patient*innen anhand der Symptomschwere .....	17
Abbildung 4: Phasen eines Membranpotenzials .....	19
Abbildung 5: zeitlicher Verlauf von VHF .....	21
Abbildung 6: ABC-Pfad der Therapie von VHF .....	25
Abbildung 7: CHA2DS2-VASc-Score zur Abschätzung des Thrombembolierisikos .....	26
Abbildung 8: CHA2DS2-VASc-Score bezogen auf das jährliche Insultrisiko .....	26
Abbildung 9: HAS-BLED-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos .....	27
Abbildung 10 Zusammenhang zwischen der Punktezahl und dem Risiko für schwere Blutungen.....	28
Abbildung 11: Verlauf der Arrhythmie.....	31
Abbildung 12: Wirkungsmechanismus der Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan .....	36
Abbildung 13: Cholesterinbiosynthese und Angriffspunkt von Statinen.....	44

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung**

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen, wobei die Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter steigt. Die klinische Präsentation reicht von asymptomatischen Verläufen bis hin zu schwerer hämodynamischer Instabilität und geht mit Symptomen wie Palpitationen, Dyspnoe, Synkopen, Schwindel- und Angstgefühl, thorakalem Druck, Polyurie, sowie unregelmäßigem Puls mit Pulsdefizit einher. Patient\*innen mit Vorhofflimmern haben eine erhöhte Morbidität wie Mortalität und jährlich sind etwa 25% der Insulte kardioembolischer Genese. Zahlreiche Risikofaktoren beeinflussen die Arrhythmieentstehung maßgeblich.

Im Rahmen der Erkrankung passieren Anpassungen auf elektrophysiologischer, metabolischer und struktureller Ebene. Diese werden als Remodeling bezeichnet. Die elektrophysiologischen Modifikationen umfassen eine Veränderung in der Integrität, Verteilung und Funktion von Ionenkanälen und Ionenströmen. Die strukturelle Komponente beinhaltet vor allem eine Dilatation der Herzhöhlen, eine Hypertrophie der Myozyten und eine zunehmende Fibrosierung des myokardialen Gewebes.

Die Therapie der Erkrankung beinhaltet eine Vermeidung von thromboembolischer Geschehen, eine Symptomkontrolle durch Rhythmus- oder Frequenzkontrolle sowie die Optimierung von Risikofaktoren und kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Als Erweiterung der klassischen Therapiekonzepte werden sogenannte „Upstream-Therapien“ eingesetzt. Unter diesem Begriff verstandene Wirkstoffe gehören nicht zu den klassischen Antiarrhythmika, die das zugrunde liegende Substrat modifizieren. Substanzen, welche dieser Therapieform zugeordnet werden, sind: Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensinrezeptorblocker (ARB), Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist (MRA), Statine und Omega-3-Fettsäuren.

## **Material und Methoden**

Mittels strukturierter Recherche in Datenbanken, wie Google Scholar und Pubmed wurden die entsprechenden Daten zusammengetragen und ausgewertet.

## **Ergebnisse**

In bereits existierenden Studien zeigten der Eingriff in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) sowie der Einsatz von Statinen, sowohl in der Primär- als auch der Sekundärprävention eine Wirksamkeit. Die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren ist hingegen noch umstritten. Um einen Einblick in die Wirkpotenz der Substanzen zu bekommen, sind zusätzliche Studien erforderlich. Von zukünftiger Relevanz könnte zudem das Kombinationspräparat aus Sacubitril und Valsartan werden. Auch dieses muss jedoch in Folgestudien weiter geprüft werden.

## **Konklusion**

Die als „Upstream“-Therapie untersuchten Substanzen werden in der klinischen Praxis zur Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren eingesetzt und tragen somit ebenso zur Behandlung von Vorhofflimmern bei. Wobei es aufgrund der aktuellen Datenlage keinen Nachweis gibt, dass das stattgehabte Remodeling durch eine dieser Therapien wieder rückgängig gemacht werden kann.

# **Abstract**

## **Introduction**

Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia in humans and shows an increasing prevalence with age. Clinical presentation ranges from asymptomatic courses to severe hemodynamic instability and is associated with symptoms such as palpitations, dyspnea, syncope, dizziness and anxiety, chest pain, polyuria, and irregular pulse with pulse deficit. Patients with atrial fibrillation show increased morbidity and mortality, and approximately 25% of all ischaemic strokes are of cardioembolic origin. Numerous risk factors significantly influence the development of arrhythmias.

In the course of the disease, an electrophysiological, metabolic, and structural remodeling drives the arrhythmia. The electrophysiological alterations include changes in the integrity, distribution, and function of ion channels and ionic currents. The structural component primarily include dilatation of the cardiac cavities, hypertrophy of cardiomyocytes, and increased fibrosis of myocardial tissue.

The therapeutic concept consists of preventing thromboembolic events, controlling symptoms by rhythm or rate control, and optimization of risk factors and concomitant cardiovascular disease. So-called "upstream therapies" are used as an extension of the classical therapy concepts. The substances understood by this term do not belong to the classical antiarrhythmic drugs and are intended to modify the underlying substrate. Substances which are assigned to this form of therapy are angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE-Inhibitors), angiotensin-receptor-blockers (ARB), mineralcorticoid-receptor-blockers (MRA), statins and omega-3 fatty acids.

## **Material and Methods**

With the help of a structured research in databases such as Google Scholar and Pubmed, the relevant data were collected and analyzed.

## **Results**

In previous studies, intervention in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), as well as the use of statins, showed efficacy in both primary and secondary prevention. Omega-3 fatty acids, on the other hand, are controversial, and future

studies are needed to gain insight into their potency of action. In addition, the combination preparation of sacubitril and valsartan may become of future relevance.

### **Conclusion**

The „up-stream“ therapy agents discussed above are effectively used to treat cardiovascular risk factors, therefore they are taking part in the treatment of atrial fibrillation. While, there is currently no evidence for an effective upstream effect to reverse cardiac remodeling with the known substances in clinical practice.

## Einleitung

Die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen ist die Vorhofflimmerarrhythmie. Ab der siebten Lebensdekade sind etwa 15% der Bevölkerung betroffen, wobei die Zahlen in den letzten Jahren kontinuierlich anstiegen. Problematisch ist dies, da die Arrhythmie nicht nur mit einem erhöhten Insultrisiko, sondern allgemein mit einem signifikanten Anstieg der Morbidität und Mortalität der Patient\*innen einhergeht. Die primäre Genese sowie auch die Progression des Vorhofflimmerns werden durch zahlreiche Risikofaktoren und Prädispositionen begünstigt, welche für Prävention und Therapie von großer Bedeutung sind.

Die Therapie des Vorhofflimmerns beruht im Wesentlichen auf drei zentralen Säulen: Die Antikoagulation zur Vermeidung von Thrombembolien, die Symptomkontrolle, erreicht mittels Rhythmus- und Frequenzkontrolle, sowie dem Management von Risikofaktoren und kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Eine Erweiterung im Therapieregime wird durch eine Upstream-Therapie versucht. Bei dieser Therapieform werden Medikamente eingesetzt, welche primär nicht in das Rhythmusgeschehen an sich eingreifen, sondern begünstigende Faktoren und Substrate beeinflussen. Zu diesen Wirkstoffen zählen Angiotensin-kovertierendes-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensinrezeptorblocker (ARB), Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA), Statine und auch Omega-3-Fettsäuren.

Ziel dieser Arbeit ist eine Darstellung der Erkrankung per se, deren Pathophysiologie, der klinischen Präsentation, der aktuellen Therapiemöglichkeiten, wie auch der Möglichkeiten, die sich durch den Einsatz einer Upstream-Therapie eröffnen. Die Forschungsfrage lautet wie folgt: Stellt der Einsatz der Upstream-Therapie eine effektive Ergänzung beziehungsweise gar einen Ersatz herkömmlicher Therapieregime dar und kann ein Remodelingprozess aufgehalten oder gar verhindert werden? Als Datengrundlage dienen Studienergebnisse und Forschungserkenntnisse der letzten Jahre.

Im ersten Kapitel werden die allgemeinen Daten und Fakten sowie aktuellen Therapiemöglichkeiten der Vorhofflimmerarrhythmie bearbeitet. Ebenfalls behandelt werden die pathophysiologischen Mechanismen, welche zur Entstehung der Arrhythmie und des damit verbundenen Remodelingprozesses beitragen. Der

zweite Teil der Arbeit befasst sich mit der Upstream-Therapie und dient der Bearbeitung der Forschungsfrage.

# 1. Vorhofflimmerarrhythmie

## 1.1. Klinische Präsentation

Vorhofflimmern (VHF) ist eine atriale Tachyarrhythmie, charakterisiert durch eine unkontrollierte und hochfrequente (350-650/min) Erregung der Atria in Verbindung mit einer ineffektiven atrialen Kontraktion. Daraus resultierend sind im EKG keine P-Wellen abgrenzbar, möglicherweise jedoch eine Art Flimmerbewegung, welche in Ableitung V1 am deutlichsten erkennbar ist. Die Ventrikel-erregung stellt sich als absolute Arrhythmie mit unregelmäßigen RR-Abständen und schmalen QRS-Komplexen dar. (1)

Palpitationen, Dyspnoe, Synkopen, Schwindel- und Angstgefühl, thorakaler Druck, Polyurie sowie ein unregelmäßiger Puls mit Pulsdefizit sind mögliche Symptome eines Vorhofflimmerns. (1) Die Spannweite der klinischen Präsentation reicht von asymptomatischen Patient\*innen bei erhaltener hämodynamischer Stabilität bis hin zu Hypotension, myokardialer Schädigung oder kardiogenem Schock bei Patient\*innen mit hämodynamischer Instabilität. (2) Darüber hinaus sind ein Neuauftreten beziehungsweise eine Verschlechterung der Symptomatik bei Herzinsuffizienzpatient\*innen sowie in Kombination mit einer Tachy- oder Bradyarrhythmie und Synkopen möglich. (3)

Vorhofflimmern geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Patient\*innen einher. Mögliche Komplikationen sind ischämischer Insult, vaskuläre Demenz, Depression und Herzinsuffizienz, welche jeweils bei 20-30% der Patient\*innen auftreten. (2) Bis zu 25% der Insulte werden jährlich durch ein VHF ausgelöst. (4) Dieser Fakt verdeutlicht die Relevanz der Antikoagulation im therapeutischen Management der Erkrankung. Verursacht wird das erhöhte Thrombembolierisiko durch eine Verwirbelung des Blutes aufgrund der unkoordinierten Kontraktionen und den damit verbundenen Strömungsverhältnissen im Atrium. (3)

Für die Diagnosestellung ist die Dokumentation eines Oberflächen-EKGs notwendig. Klassisch wäre dafür das 12-Kanal-EKG, alternativ wäre die Dokumentation einer 30 Sekunden andauernden Arrhythmie auch mittels Langzeit-EKG oder Event Recorder ausreichend. Aber auch Smart Health Systeme, wie zum Beispiel Smartwatches mit der Möglichkeit zur EKG-Analyse, können für die Diagnosefindung herangezogen werden. (2, 5) Noch in Erforschung ist was die

optimale Therapie hinsichtlich Schlaganfallprävention bei Patient\*innen mit subklinischem Vorhofflimmern ist. Dabei geht es um sogenannte „atriale Hochfrequenzepisoden“ (AHRE), die mittels implantiertem Herzschrittmacher oder Defibrillator festgehalten werden und vom klinischen Vorhofflimmern abzugrenzen sind. (5)

## **1.2. Epidemiologie**

Die Vorhofflimmerarrhythmie stellt die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen dar. Sie betrifft etwa 15% der über 70-Jährigen und ist mit einer beträchtlichen Mortalität und Morbidität vergesellschaftet. Österreich zählt, neben den USA, Kanada, Norwegen, Schweden und Finnland, mit einer Prävalenz von >900/100.000 zu jenen Ländern mit dem höchsten Vorkommen. Zudem ist davon auszugehen, dass diese in den kommenden Jahren, aufgrund der Zunahme der Risikofaktoren, noch weiter anwachsen wird. (2)

## **1.3. Risikofaktoren**

Risikofaktoren, welche die Genese eines Vorhofflimmerns beeinflussen, sind: Alter, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Herzversagen, Klappenerkrankungen, Koronare Herzkrankheit (KHK), chronische Nierenerkrankungen, inflammatorische Erkrankungen, obstruktives Schlafapnoesyndrom und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (siehe *Abbildung 1*). Lebensstilfaktoren, wie körperliche Inaktivität, Übergewicht, Alkohol- und Nikotinabusus begünstigen ebenfalls maßgebend die Genese der Arrhythmie. (2)

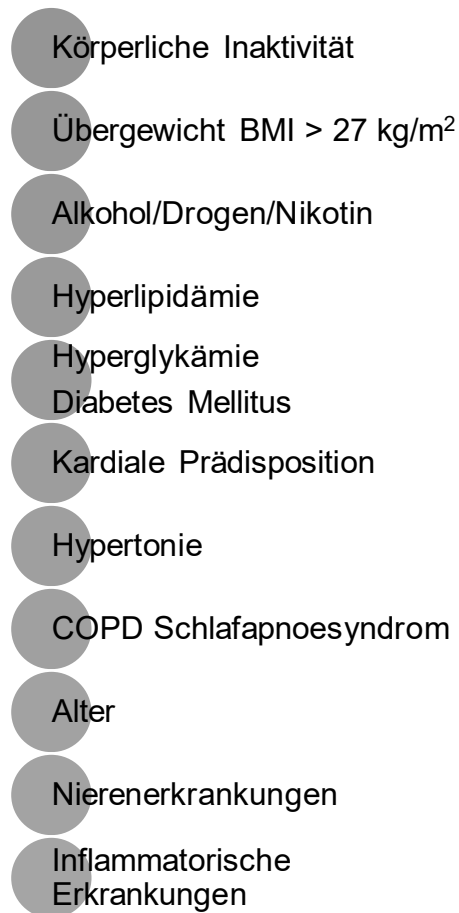


Abbildung 1: Risikofaktoren für die Entstehung von VHF (2)

Das Wissen um diese Risikofaktoren kann einerseits zur Senkung des Risikopotenzials über entsprechende Lebensstiländerungen sowie andererseits zur Indikationsstellung für Screening und Intervention herangezogen werden (siehe Kapitel 2.3). Jene Risikofaktoren, welche primär die Entstehung eines VHF bewirken, begünstigen in weiterer Folge durch strukturelle und elektrophysiologische Veränderungen auch dessen Progression. (2)

#### **1.4. Klassifikation und Charakterisierung**

Anhand des klinischen Auftretens können vier Verlaufsformen differenziert werden. Zu diesen zählen: paroxysmales, persistierendes, längerfristig persistierendes und permanentes Vorhofflimmern (VHF). Eine paroxysmale Arrhythmie besteht bei episodentem Auftreten und meist spontaner Terminierung zurück in den Sinusrhythmus. Besteht die Rhythmusstörung länger als sieben Tage durchgehend, spricht man von einer persistierenden, überschreitet

die Dauer jedoch ein Jahr, spricht man von einer längerfristig persistierenden Form.  
(1)

Eine strukturelle Charakterisierung der Erkrankung ist unter Einbeziehung von Schlaganfallrisiko, Symptomschwere, Häufigkeit des Auftretens sowie der Ausprägung des arrhythmogenen Substrats anhand des 4S-Schemas möglich (siehe *Abbildung 2*). Dieses unterstützt auch die weitere Entscheidungsfindung hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten der Patient\*innen. (2) All diese Punkte sind wichtige Parameter und beeinflussen die Therapieentscheidung maßgeblich.  
(5)

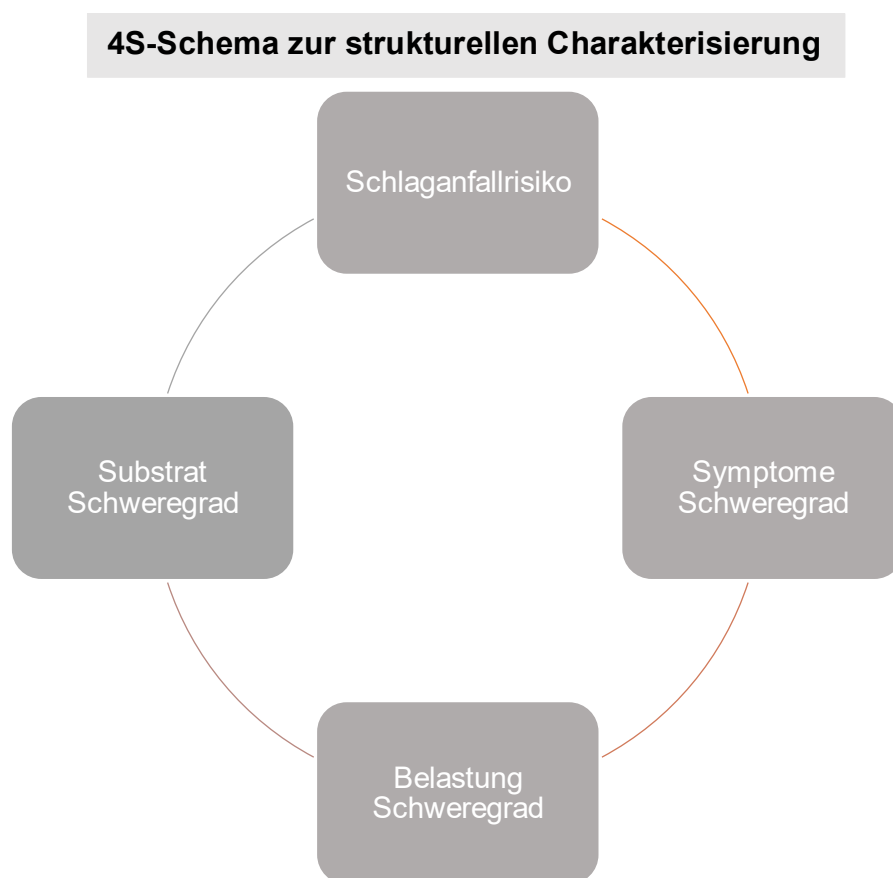


Abbildung 2: 4S-Schema (5)

Anhand der bestehenden Symptomatik können vier Schweregrade der Erkrankung unterschieden werden, wobei bei Kategorie eins keine Symptome vorhanden sind und bei Kategorie vier eine Einschränkung des täglichen Lebens besteht. (2) Eine Beurteilung der Symptome sollte sowohl vor als auch nach einer Intervention erfolgen. (5)

Schweregrad des VHF (EHRA-Klassifikation)	Symptom schwere	Beschwerden der Patient*innen
1	keine	Die Arrhythmie verursacht keine Symptome.
2a	mild	Es bestehen leichte Symptome, aber keine Alltagseinschränkungen.
2b	moderat	Die Patient*innen spüren die Symptome, können aber ohne Einschränkungen ihren Alltag bestreiten.
3	schwer	Alltägliche Tätigkeiten werden durch die Symptome beeinträchtigt.
4	sehr schwer	Normale alltägliche Aktivitäten können aufgrund der Arrhythmie und der damit einhergehenden Beschwerden nicht mehr ausgeübt werden.

Abbildung 3: EHRA - Einteilung der Patient\*innen anhand der Symptomschwere (2)

Der Schweregrad der Belastung durch VHF kann durch dessen Ausmaß einerseits über die zeitliche Komponente der Arrhythmie (paroxysmal, persistierend, langanhaltend persistierend, permanent), andererseits über die Gesamtdauer eines Flimmerereignisses sowie Anzahl und Dauer der Flimmerepisoden, eingeschätzt werden (siehe *Abbildung 3*). (5)

Das Ausmaß des Substrats der atrialen Arrhythmie wird hauptsächlich durch Vorbeziehungsweise Begleiterkrankungen der Patient\*innen bestimmt. VHF selbst fördert die Progression eines strukturellen und elektrophysiologischen Remodelings und somit das Voranschreiten der Erkrankung. Eine klinische Bewertung dessen erfolgt mittels Risikoscores für VHF und bildgebenden Untersuchungen, wie Echokardiographie, sowohl thorakal als auch transösophageal, Computertomografie (CT) und Kardio-Magnetresonanztomografie. (5)

## 1.5. Pathophysiologie

Durch Faktoren wie das Alter, kardiovaskuläre Erkrankungen und neurohumorale Aktivität passiert eine elektrophysiologische und strukturelle Veränderung im

Herzmuskel. Diese wird als Remodeling bezeichnet und beinhaltet eine Dilatation des Atriums, eine Fibroblastenaktivierung und Fibrosierung, Hypertrophie der Myozyten und Änderungen in der Funktion der Ionenkanäle, sowie auch der  $\text{Ca}^{2+}$  Homöostase. Elektrophysiologisch kann dies mittels Veränderungen im Refraktärverhalten, der Wellenlänge oder der Potenzialverläufe im Atrium veranschaulicht werden. Diese Veränderungen sind einerseits für das Auftreten von Vorhofflimmern selbst, andererseits auch für dessen Progression verantwortlich. (4)

Die hohe Frequenz der Arrhythmie verursacht eine Verkürzung der Refraktärzeit und in weiterer Folge eine Reduktion der Kontraktilität. Somit wird die Ventrikelfüllung reduziert, was eine Verminderung des Herzminutenvolumens bewirkt. Dieser Umstand beeinflusst schlussendlich auch die Leistungsfähigkeit der Patient\*innen maßgeblich. Besteht nun neben dem VHF zusätzlich eine Linksherzinsuffizienz, beträgt die Reduktion des Herzzeitvolumens bis zu 40%. (1, 4, 6) Durch die Wirkung des AV-Knotens werden nicht alle Aktionspotenziale auf die Ventrikel weitergeleitet. Jedoch besteht aufgrund der unkoordinierten Erregungen der Vorhöfe ebenfalls eine arrhythmische Aktivität der Ventrikel, welche sich als Pulsdefizit und als schwankende, systolische Blutdruckwerte manifestiert. (1)

Durch die strukturellen und elektrophysiologischen Modifikationen erklärt sich auch der zumeist progressive Verlauf der Erkrankung. So entwickelt sich aus einem primär paroxysmalen VHF, angetrieben durch die zugrundeliegenden Risikofaktoren und Arrhythmie bedingten Prozesse, eine permanente Form. (6)

Die grundlegenden elektrophysiologischen Funktionen von atrialen und ventrikulären Myozyten sind ähnlich, jedoch besteht ein Unterschied in der Dichte der Ionenströme und in der Kinetik des Repolarisationsverhaltens. (4) Das Ruhemembranpotenzial der Myozyten wird über die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, einen stabilisierenden  $\text{K}^+$ -Strom ( $I_{\text{K1}}$ ), über gleichrichtende  $\text{K}^+$ -Kanäle der Kir2-Familie, und einen  $\text{K}^+$ -Hintergrundstrom ( $I_{\text{KP}}$ ), über Tandem-Poren-Kaliumkanäle, stabilisiert. Dies führt zu einer Ruhemembranpotenzialbildung von -80 bis -90mV. (7) Bei Betrachtung der Aktionspotenziale fällt auf, dass die Depolarisation durch eine rapide Potenzialänderung gekennzeichnet ist. (7) Diese wird über schnelle  $\text{Na}^+$  und L-Typ-Kalziumkanäle vermittelt. (4) Anschließend folgt eine Repolarisation mit einer

daraufliegenden Plateauphase, welche im Atrium, im Gegensatz zu den Ventrikeln, weniger stark ausgeprägt ist. (7) Die erste kurze Repolarisation, nach Erreichen der maximalen Amplitude von 30mV, wird über einen transienten  $K^+$ -Auswärtsstrom und einen Chlor-Einstrom verursacht. Darauf folgt eine Plateauphase, in welcher ein transienter  $Ca^{2+}$ -Einstrom ( $I_{Ca}$ ) über L-Typ-Kalzium-Kanäle der Zellen passiert. (7) Nachfolgend findet eine Repolarisation durch einen  $K^+$ -Ausstrom über ultraschnelle ( $I_{Kur}$ ) und langsame ( $I_{Ks}$ ) Ionenkanäle statt. Die finale Einstellung des Ruhepotenzials erfolgt mittels gleichrichtender  $K^+$ -Kanäle ( $I_{K1}$ ) und dem  $K^+$ -Hintergrundstrom ( $I_{KP}$ ). Um die Ionenkonzentrationen wieder in die Ausgangssituation zu manövrieren, werden die  $Na^+/K^+$ -ATPasen, die  $Ca^{2+}$ -ATPasen und die  $Na^+-Ca^{2+}$ -Austauscher aktiviert. (7) Die Länge eines Aktionspotenzials (AP) wird hauptsächlich von funktionellen  $K^+$ -Kanälen bestimmt. Die Dauer des Aktionspotenzials ist im Ventrikel länger als im Atrium, wobei die Dauer auch in den unterschiedlichen Myokardschichten variiert. (7)

Ruhemembranpotenzial (- 80 bis - 90 mV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>Na^+/K^+</math> - ATPase</li> <li>- stabilisierender <math>K^+</math> - Strom (<math>I_{K1}</math>)</li> <li>- <math>K^+</math> - Hintergrundstrom (<math>I_{KP}</math>)</li> </ul>
Depolarisation (Max. 30 mV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>Na^+</math> - Einstrom</li> <li>- <math>Ca^{2+}</math>- Einstrom</li> </ul>
Repolarisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- transienter <math>K^+</math> - Auswärtsstrom</li> <li>- <math>Cl^-</math> - Einstrom</li> </ul>
Plateauphase	<ul style="list-style-type: none"> <li>- transienter <math>Ca^{2+}</math> - Einstrom (<math>I_{Ca}</math>)</li> </ul>
Repolarisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>K^+</math> - Ausstrom (<math>I_{Kur}</math>), (<math>I_{Ks}</math>)</li> <li>- stabilisierender <math>K^+</math> - Strom (<math>I_{K1}</math>)</li> <li>- <math>K^+</math> - Hintergrundstrom (<math>I_{KP}</math>)</li> </ul>

Abbildung 4: Phasen eines Membranpotenzials (7)

Einen interessanten Ansatzpunkt für eine mögliche therapeutische Intervention bilden Ionenkanäle, welche nur im atrialen Myokard vorkommen. Über diese könnten atriale Arrhythmien gezielt behandelt werden. (4) Ein potenzieller Wirkstoff, welcher allerdings noch durch umfassendere Studien bestätigt werden muss, ist Tertiapin q. Dieser blockiert die alpha-Untereinheit ( $Kir 3.x$ ), welche nur im Atrium exprimiert wird, und beeinflusst so den Acetylcholin-aktivierten, gleichrichtenden

Einwärtsstrom, welcher bei vagaler Aktivierung zu einer Reduktion der Dauer des Aktionspotenzials führt. (4)

Die Zahl der gleichrichtenden  $K^+$ -Kanäle, welche den stabilisierenden  $K^+$ -Strom ( $I_{K1}$ ) erzeugen, weisen im Atrium eine geringere Dichte als im Ventrikel auf. Dies bedeutet, dass die atrialen Myozyten leichter erregbar sind und somit auch ein ektopter Rhythmusgeber eine geringere kritische Größe überschreiten muss, um ein elektrisches Potenzial auslösen zu können. (4) Die Auslösbarkeit und Erregungsabläufe variieren jedoch nicht nur zwischen ventrikulären und atrialen Myozyten, sondern auch innerhalb der Atria. Diese Unterschiede basieren, wie auch zwischen Ventrikel und Atrium, auf einer andersartigen Dichte der Ionenkanäle. (4)

Überschreitet ein ektopter Fokus eine bestimmte kritische Größe, kann er folglich als Auslöser von Erregungen agieren. (4) Dieser Fokus ist zumeist in den Ostien der Pulmonalvenen zu finden. Bei etwa 11% der Patient\*innen sind andere Herde Treiber der Arrhythmie. (8) Diese sind hauptsächlich in der Mitral- und Trikuspidalregion, im Bereich der Crista terminalis, der Valvula Eustachii, des interatrialen Septums, an der atrialen Hinterwand, im Auriculum oder der Mündung von Venen, wie der Vena cava oder dem Sinus coronarius, aber auch dem Marshall-Band zu finden. (8) Die Wahrscheinlichkeit lokaler Fokusse außerhalb der Pulmonalvenen nimmt mit zunehmendem Verlauf der Arrhythmie beziehungsweise bei bereits mittels Katheterablation vorbehandelten Patient\*innen zu. (6) Im Rahmen einer Radiofrequenz- oder Kryoablation werden die Pulmonalvenen durch Läsionen isoliert. Somit kann ein in den Myozyten der Pulmonalvenen entstehendes Potenzial nicht mehr auf das atriale Myokard übergeleitet werden. Befindet sich der Herd an einer anderen Lokalisation, kann dieser mittels bestimmter Protokolle ausfindig gemacht und ebenfalls isoliert, beziehungsweise mittels fokaler Ablation unschädlich gemacht werden. (8)

Die grundsätzliche Struktur von VHF zeichnet sich durch eine schnelle und unkoordinierte Erregung der Vorhöfe aus. (6) In der Theorie kann diese supraventrikuläre Arrhythmie sowohl eine hierarchische als auch anarchische Struktur aufweisen. Wichtig ist diese Überlegung, da bei unterschiedlicher Strukturierung auch variable Mechanismen die Arrhythmie vorantreiben, weshalb andere Behandlungsstrategien erforderlich werden. Im Rahmen einer

hierarchischen Form besteht eine übergeordnete Quelle, ein sogenannter Trigger, dessen Ablation die Arrhythmie beendet. Bei einer anarchischen Strukturierung fungieren mehrere, nicht-lokalisierbare Quellen als Arrhythmieauslöser. Eine fokale Ablation ist hier nicht erfolgsversprechend, jedoch kann eine Ablation, mit dem Ziel der Unterdrückung der Erregungsfronten, erfolgreich sein. (4) Grundvoraussetzung für die Entstehung eines ektopen Fokus und der Möglichkeit für eine unkoordinierte Erregungsausbreitung ist die Bildung eines entsprechenden Substrats. Dieses kommt durch ein elektrophysiologisches und strukturelles Remodeling zustande. (6)

Die theoretische Teilung der Arrhythmie in eine hierarchische und eine anarchische Struktur könnte, laut neueren Theorien, auch die Progression der Arrhythmie erklären. Wenn ein entsprechendes Substrat vorhanden ist, kann also ein fokaler Trigger VHF induzieren. Die Arrhythmie per se erzeugt ein funktionelles Substrat in welchem, noch mit hierarchischer Grundstruktur, Reentrant-Wellenfronten zirkulieren. Im Laufe der weiteren Progression und zunehmender Umbauprozesse wird die Struktur immer weiter verändert bis sie schließlich anarchisch, mit multiplen nicht-lokalisierbaren Quellen und Reentrant-Wellenfronten, erscheint. Für die Patient\*innen äußert sich dies in der Weiterentwicklung eines paroxysmalen Flimmerns in Richtung einer permanenten Arrhythmie. (6)

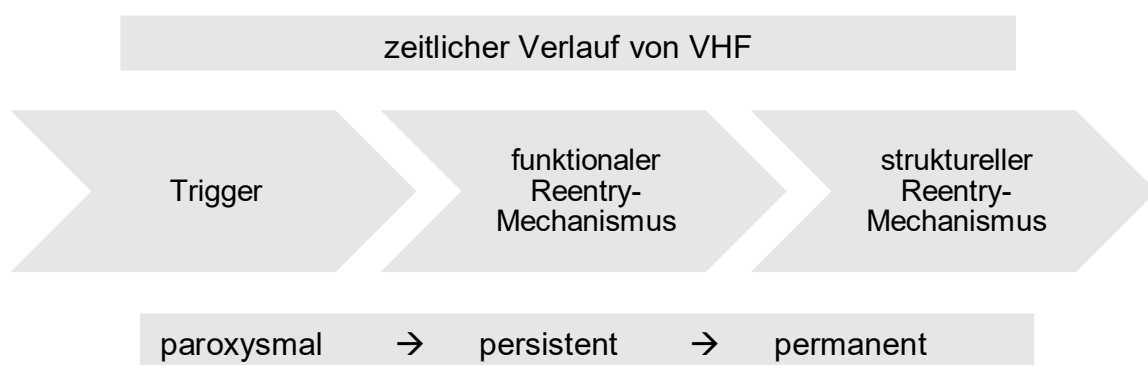


Abbildung 5: zeitlicher Verlauf von VHF (6)

Erste Theorien gingen davon aus, dass es sich bei kreisenden Erregungen um kreisförmige Impulse handelt, welche um eine zentrale anatomische Barriere, beispielsweise einer Narbe, kreisen. Ein „leading-cycle“-Reentry-Mechanismus kreist um ein refraktäres Zentrum und ist somit nicht durch anatomische, sondern funktionale Mechanismen gebunden. (6) Einige Autoren beschrieben auf Basis der funktionellen Reentry-Theorie sogenannte Rotoren. Bei diesen bestimmt der Grad der Krümmung die Impulsleitungsgeschwindigkeit, welche im Zentrum zu einer Blockade der Erregung führt. Dies bedeutet jedoch auch, dass diese Impulsfront an keine Struktur gebunden ist und ihre Lokalisation verändern kann. (6) Eine lokal fixierte Erregung kann jedoch zu einer chaotischen Erregung im Vorhof führen, da die Erregungsausbreitung nicht linear sondern fragmentiert erfolgt. Zudem könnten sich die Erregungen in den Schichten des Myokards in ihrer Leitungsgeschwindigkeit und Ausbreitungstendenz unterschiedlich verhalten. (6) Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass zahlreiche chaotische Erregungen zur Entstehung der supraventrikulären Arrhythmie führen und auch eine individuelle Genese hinter dem VHF stehen könnte, wobei sich dessen Charakter im Verlauf ändern kann. (6)

## **1.6. Remodeling**

Als Remodeling wird ein Umbauprozess verstanden, welcher strukturelle Änderung auf makro- und mikroskopischer Ebene, elektrophysiologische Anpassungen von Ionenkanälen und Ionenströmen, wie auch metabolische Veränderungen umfasst. (6) Die Leitfähigkeit von L-Typ- $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen wird reduziert und auch die Weiterleitung des Impulses zwischen den Zellen wird über eine Änderung in der Expression von Connexinen beeinflusst. (6, 9) Die metabolischen Anpassungen beinhalten eine Umstellung des Stoffwechsels hin zu fetaler Glykolyse, welche auf der Beta-Oxidation von Fettsäuren basiert. Dies hat aber Einbußen in der Energieausschöpfung der Zellen zur Folge. (10)

Zahlreiche Veränderungen, welche nicht nur das Atrium per se betreffen, gehen ebenfalls mit VHF einher. Zu eben diesen zählen: eine systemische Inflammation und eine endotheliale Dysfunktion. Studien zeigen eine beeinträchtigte ventrikuläre Funktion und mikrovaskuläre Störungen der Koronargefäße. (6)

Die strukturelle Komponente des Remodelings wird hauptsächlich durch eine Dilatation der Herzhöhlen und einer zunehmenden Fibrosierung im Myokard bestimmt. Die fibrösen Veränderungen bieten optimale Voraussetzungen für Reentry-Mechanismen und über die Vorhöfe zirkulierende Erregungsimpulse. (6) Der Pathomechanismus hinter einer zunehmenden Fibrosierung wird durch den Alterungsprozess, aber auch durch kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten vorangetrieben. VHF selbst verursacht ebenfalls ein Remodeling und fördert somit eine Progression der Rhythmusstörung. (6)

Kommt es beispielsweise im Rahmen einer ischämischen Kardiomyopathie zu einer myokardialen Schädigung, passiert auf molekularer Ebene eine Verletzung und Zerstörung von Myozyten. In weiterer Folge steigen die Konzentrationen von DAMPs (intrazellulären damage associated molecular patterns), Troponin, BNP, ANP und auch NT-pro BNP an. Dies aktiviert die kardialen Fibroblasten und induziert die Entstehung eines proinflammatorischen Milieus. Dies wird durch die Freisetzung von Zytokinen, wie IL-1, IL-6 und TNF, sowie einzelne Chemokine mediiert. Die Zytokine wiederum fördern eine Proliferation von Fibroblasten und bestärken die Progression der Inflammation. Als Folge des vorherrschenden molekularen Substrats passiert eine gesteigerte Kollagensynthese, Fibrosierung und Narbenbildung. Dieser Prozess ist verantwortlich für die Entstehung und Progression kardialer Funktionseinschränkungen und somit auch der klinischen Symptomatik. (11)

Neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten besteht zudem eine genetische Komponente, welche mit der Entwicklung der atrialen Arrhythmie in Verbindung steht. In einer Studie mit über einer Million Teilnehmer\*innen wurden 142 unabhängige Risikovarianten in 111 unterschiedlichen Lokalisationen gefunden. Schlussendlich wurden 151 Gene mit der Genese von VHF in Verbindung gebracht. Auffällig hierbei war, dass sich die Gene oftmals in der Nähe von Genen befanden, welche für die kardiale Entwicklung, sowie Integrität und Funktionalität der Muskulatur verantwortlich sind. Funktionell relevant für die Pathogenese von VHF sind zudem fetales, kardiales Gewebe beziehungsweise Gene, welche Informationen für wichtige Vorgänge der kardialen Entwicklung enthalten. Laut Theorie wird entweder bereits in der Entwicklung der

Grundstein für eine spätere Arrhythmieentstehung gelegt oder die entsprechenden Entwicklungsgene im späteren Leben über Stressreaktionen reaktiviert. (12)

Um die Diagnostik der supraventrikulären Rhythmusstörung zu erleichtern, untersuchten Wissenschaftler\*innen die Relevanz von sogenannten micro RNAs (miRNA). Diese sind für die Herzentwicklung wichtig und sowohl im zirkulierenden Blut als auch im atrialen Gewebe messbar. Ein kardiales Remodeling, welches das Substrat für VHF darstellt, ist mit einer Dysregulation der Expression von miRNAs verbunden. Die Umstrukturierung und Veränderungen in der Dichte der Ionenkanäle werden unter anderem über miRNAs vermittelt. Somit könnten diese ein frühes Erkennen ermöglichen und auch das Management für Patient\*innen verbessert werden. Weitere Studien sind in diesem Zusammenhang jedoch noch notwendig, um den Einsatz in der klinischen Praxis zu ermöglichen. (9)

Grundsätzlich betrifft das kardiale Remodeling alle vier Herzhöhlen und wird durch eine Vergrößerung von Atrien und Ventrikel, eine Zunahme von Volumen und Masse, eine verringerte systolische Funktion und eine schlechtere diastolische Relaxation verdeutlicht. (11)

Um die kardiovaskuläre Prognose abschätzen zu können, werden vor allem bei ventrikulärer diastolischer Dysfunktion und VHF, die linksatrialen Größenmaße als Parameter herangezogen. (10) Besteht eine Vergrößerung des linken Atriums erst seit kurzer Zeit, so ist diese Veränderung, nach Verschwinden des auslösenden Stressors, rasch reversibel. Kontrastär verhält sich eine chronische Anpassung, welche grundsätzlich irreversible strukturelle, funktionelle und metabolische Auswirkungen hat. Auch Veränderungen des autonomen Nervensystems werden beschrieben. (10) Choi et al. untersuchten dies anhand eines Tiermodells und kamen zu dem Schluss, dass einer Episode von VHF stets eine Aktivität der kardialen intrinsischen Nerven vorausgeht und diese somit ebenfalls einen Trigger in der Arrhythmieentwicklung darstellt. (13). Durch die Arrhythmie selbst und die strukturellen Umbauprozesse, sowie die Größenzunahme entsteht ein Funktionsverlust mit reduzierten diastolischen Volumina und einer insgesamt weniger suffizienten Herzaktion. (10)

## 2. Therapie

In der Behandlung laut ESC-Guidelines für Diagnose und Management von VHF kann der „ABC“-Pfad (siehe *Abbildung 6*) herangezogen werden. Dieser beinhaltet die Punkte: Antikoagulation, bessere Symptomkontrolle sowie die Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen. (5) (2)

ABC – Pfad in der Therapie von VHF		
Antikoagulation	Symptomkontrolle <ul style="list-style-type: none"><li>- Rhythmus- und</li><li>- Frequenzkontrolle</li></ul>	Management von <ul style="list-style-type: none"><li>- Risikofaktoren und</li><li>- kardiovaskulären Begleiterkrankungen</li></ul>

Abbildung 6: ABC-Pfad der Therapie von VHF (5)

Die Therapie sollte im Optimalfall mit einer strukturierten Diagnostik beginnen und in eine leitliniengerechte Behandlung inklusive einer strukturierten Nachsorge, münden. Wichtig sind in diesem Zusammenhang auch die ganzheitliche Behandlung und die gemeinsame Erstellung eines Therapiekonzepts in Zusammenarbeit mit den Patient\*innen. Die mit den unterschiedlichen Therapieoptionen zusammenhängenden Vor- und Nachteile sollten den Patient\*innen erklärt, eine Nutzen/Risiko-Abschätzung durchgeführt und somit ein für die jeweilige Person zutreffender Therapieplan erarbeitet werden. (5)

### 2.1. A - Antikoagulation

Zahlreiche Risikoscores ermöglichen eine Abschätzung des individuellen thrombembolischen Risikos, wie auch der Wahrscheinlichkeit für Blutungskomplikationen. Die Therapieentscheidung muss unter Abwägen aller Risiko- und Einflussfaktoren erfolgen. (2)

Die grundlegende Bewertung hinsichtlich möglicher thrombembolischer Komplikationen erfolgt mithilfe des CHA2DS2-VASc-Scores (siehe *Abbildung 7* und *Abbildung 8*): Dieser umfasst die Faktoren Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter, Diabetes Mellitus, stattgehabtes thrombembolisches Ereignis, vaskuläre Erkrankungen, wie pAVK, KHK und Status post Myokardinfarkt als auch das weibliche Geschlecht. (1)

Risikofaktoren	Score (Punkte)
Herzinsuffizienz/linksventrikuläre Dysfunktion	1
Hypertonie	1
Alter $\geq 75$	2
Diabetes Mellitus	1
Thrombembolie	2
vaskuläre Erkrankungen, pAVK, KHK, MI	1
Alter 65-74	1
Weibliches Geschlecht	1
<b>insgesamt</b>	<b>9</b>

Abbildung 7: CHA2DS2-VASc-Score zur Abschätzung des Thrombembolierisikos  
(1)

CHA2DS2-VASc-Score	Jährliches Schlaganfallrisiko (%)
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2

Abbildung 8: CHA2DS2-VASc-Score bezogen auf das jährliche Insultrisiko (1)

Bei Männern besteht ab zwei und bei Frauen ab drei erreichten Punkten eine eindeutige Empfehlung zur Antikoagulation, bei Männern mit einem Punkt und Frauen mit zwei Punkten sollte die Antikoagulation jedoch ebenso evaluiert werden. NOAKs sollten hierbei den VKA vorgezogen werden. Dies gilt jedoch nicht bei Patient\*innen mit valvulären Vorhofflimmern, wobei dazu Patient\*innen mit mechanischer Herzklappe oder mittelschwerer bis schwerer Mitralklappenstenose zählen, die ausschließlich mit einem Vit-K-Antagonisten antikoaguliert werden dürfen. (2)

Eine Erhebung des individuellen Blutungsrisikos mithilfe des HAS-BLED-Scores (siehe *Abbildung 9*) wird empfohlen. Wichtig sind hier die Identifikation von Risikopatient\*innen und eine ihrem Risiko entsprechende Wahl der Therapie, eine häufigere Nachbetreuung und eine neuerliche Bewertung des Risikoprofils. Ist eine Therapie mit NOAKs nicht möglich sollte ein INR von 2,0-3,0 mit einem TTR von über 70% angestrebt werden. (5) Im Vergleich zu einem Placebo kann eine optimale orale Antikoagulation das Schlaganfallrisiko um 64% und die absolute Mortalität um 26% reduzieren. (2)

H	Hypertonie	1 Punkt
A	abnorme Nierenfunktion	1 Punkt
	abnorme Leberfunktion	1 Punkt
S	Schlaganfall	1 Punkt
B	Blutungsgeschehen in der Anamnese	1 Punkt
L	labile INR-Einstellung	1 Punkt
E	Alter > 65 Jahre	1 Punkt
D	Medikamente	1 Punkt
	Alkohol/Drogen	1 Punkt

Abbildung 9: HAS-BLED-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos (14)

Die maximale Punkteanzahl beim HAS-BLED Score beträgt neun Punkte. Ab einem Wert von 3 Punkten besteht ein hohes Risiko für Blutungen (siehe *Abbildung 10*). (14) Zur Patientengruppe mit abnormer Nierenfunktion zählen: Dialyse- und

Transplantationspatient\*innen, wie auch Personen mit erhöhten Serumkreatininwerten (>200µmol/l). (5) Bei Leberzirrhose und einem mindestens zweifach höheren Bilirubinwert oder einer über dreifachen Konzentration der Aspartat-Aminotransferase (AST), der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der alkalischen Phosphatase (ALP) ist von einer abnormen Leberfunktion auszugehen. (5)

erreichte Punkte (HAS-BLED-Score)	Risiko für schwere Blutungen (%)
0	0.9
1	3.4
2	4.1
3	5.8
4	8.9
5	9.1

Abbildung 10 Zusammenhang zwischen der Punktezahl und dem Risiko für schwere Blutungen. (14)

Absolute Kontraindikationen für eine Antikoagulation sind: eine aktive und klinisch relevante Blutung, Erkrankungen mit relevantem Blutungsrisiko sowie auch klinische Gegebenheiten und Läsionen mit einem hohen Blutungspotenzial, wie zum Beispiel rezente Hirn- und Rückenmarksverletzungen, intrakranielle Hämorrhagien und Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko. (2) Neben diesen gibt es auch zahlreiche modifizierbare, beziehungsweise potenziell modifizierbare Risikofaktoren für Blutungsereignisse. Zu diesen zählen die Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf die Gerinnung, übermäßiger Alkoholkonsum, ein gefährliches Hobby oder ein risikoreicher Beruf, sowie auch Blutarmut und extreme Gebrechlichkeit verbundenen mit einem erhöhten Sturzrisiko. Der Wachstumsdifferenzierungsfaktor (GDF) -15, die renalen Parameter Cystatin C wie auch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), der hochsensitive Troponin T-Test (cTnT-hs) zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos, der van Willebrand-Faktor sowie andere Gerinnungsparameter stehen für die Überwachung des Blutungsrisikos zur Verfügung. (5)

## 2.2. B – Symptomkontrolle

Die symptombezogene Therapie von Patient\*innen mit VHF beinhaltet Frequenz- oder Rhythmuskontrolle. Erstere bildet einen zentralen Aspekt im therapeutischen Regime und beeinflusst die Symptomatik der Patient\*innen oftmals wesentlich. (2) Im pharmakologischen Bereich stellen Beta-Blocker die Erstlinientherapie dar. Gemeinsam mit Diltiazem oder Verapamil sind diese bei Patient\*innen mit einer LVEF ab 40% empfohlen. Liegt die LVEF unter dieser Marke, kann eine Kombination des  $\beta$ -Blockers mit Digoxin erwogen werden. Sollte eine Frequenzkontrolle mit einer Zielfrequenz von unter 110 Schlägen pro Minute nicht erreicht werden, können weitere Optionen, wie Herzglykoside, NDCCB und auch Amiodaron ergänzend erwogen werden. Wird wiederum kein Therapieerfolg erzielt, stehen eine kardiale Resynchronisationstherapie mittels Defibrillator (CRT-D) oder Schrittmacher (CRT-P), eine Schrittmacherimplantation und eine AV-Knoten-Ablation zur Verfügung. (5)

Die Rhythmuskontrolle, bei welcher eine Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus als Ziel angesehen wird, ist ebenfalls für eine Aufrechterhaltung und Wiederherstellung der Lebensqualität symptomatischer Patient\*innen empfohlen. (5)

Therapeutische Interventionsmöglichkeiten sind die elektrische und medikamentöse Kardioversion (KV), eine antiarrhythmische Medikation und eine Katheterablation. (2) Für die medikamentöse KV, welche nur bei hämodynamisch stabilen Patient\*innen nach Abwägen des thrombembolischen Risikos durchgeführt werden sollte, werden bei erst kürzlich aufgetretenem VHF Vernakalant, Flecainid oder Propafenon empfohlen. Wobei Vernakalant nicht bei Patient\*innen mit kürzlich aufgetretenem akuten Koronarsyndrom oder schwerer Herzinsuffizienz, und Propafenon nicht bei schwerer struktureller Herzerkrankung angewendet werden sollten. Bei Patient\*innen mit Herzinsuffizienz und/oder struktureller Herzerkrankung wird eine intravenöse Injektion von Amiodaron empfohlen. (5)

Die Katheterablation ist bei symptomatischen Patient\*innen indiziert, sollte eine medikamentöse Therapie nicht gewünscht, nicht effizient oder nicht vertragen werden. Das Prinzip dieser Therapieform ist die Isolierung der Pulmonalvenen (PVI) mittels gezielter Radiofrequenz- oder Kryoablation. (5)

### **2.3. C – Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten**

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Behandlungsstrategie ist die Modifikation des Lebensstils, um primär das Risiko für die Entstehung von VHF zu reduzieren und bei bestehender Rhythmusstörung den Erfolg einer Therapie zu verbessern. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Übergewicht, arterieller Hypertonus, Alkoholabusus, Nikotin und körperliche Inaktivität begünstigen ein kardiales Remodeling und somit die Bildung des Substrats der Arrhythmie. Spezifischere Risikofaktoren und Komorbiditäten sollten in einem umfassenden Therapiekonzept ebenfalls eine Rolle spielen. Zu diesen zählen Diabetes mellitus, das Schlaf-Apnoe-Syndrom, Koronarerkrankungen und Herzinsuffizienz. (2)

## **3. Upstream-Therapie**

### **3.1. Definition**

Bei der Upstream-Therapie handelt es sich um eine Therapieform des Vorhofflimmerns mit Medikamenten, welche in erster Linie nicht in das Rhythmusgeschehen per se eingreifen, sondern Modulatoren beziehungsweise Substrate der Arrhythmie beeinflussen. Eingesetzt werden Wirkstoffe, welche nicht Teil der Vaughan-Williams-Klassifikation sind. Zu diesen zählen: ACE-Inhibitoren/ARBs, MRAs, Statine und Omega-3-Fettsäuren.

Der Grundgedanke ist es die bereits stattgehabten strukturellen und elektrophysiologischen Veränderungen wieder rückgängig zu machen, ein sogenanntes „Reverse-Remodeling“ zu erreichen. (2, 15)

Dies könnte einen großen Fortschritt in der Therapie von VHF bedeuten, da bisher nur der Fortschritt aufgehalten werden kann, eine tatsächliche Rückbildung der strukturellen Veränderung aber nicht möglich war.

Ziele eines modernen Behandlungsmanagements sind die Abdeckung der extrinsischen und intrinsischen Treiber der Rhythmusstörung inklusive der Veränderungen auf molekularer Ebene. (16)

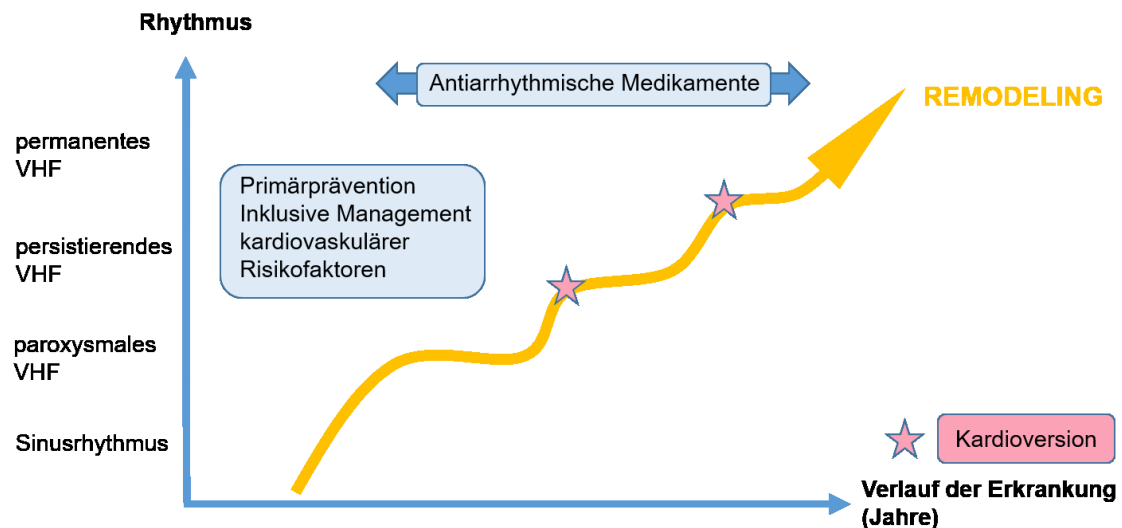


Abbildung 11: Verlauf der Arrhythmie

Rienstra et al. (17) stellen die These auf, dass eine Rhythmuskontrolle bei persistierendem VHF mittels einer gezielten Therapie der Grunderkrankung verbessert werden kann. (17) Diese Annahme wurde in der RACE-3-Studie (18) bestätigt. Die Patient\*innen wurden zwei Gruppen zugeteilt und erhielten demnach, neben einer Kausaltherapie (VHF, HF) und einer Rhythmuskontrolle, in der einen Gruppe eine konventionelle Therapie und in der anderen Gruppe eine gezielte Therapie ihrer Risikofaktoren und Grunderkrankungen im Sinne einer Upstream-Therapie. Letztere enthielt MRA, Statine, ACE-I/ARB, sowie eine kardiale Rehabilitation. Nach einem Jahr zeigten, in der Gruppe der Patient\*innen mit Upstream-Therapie 12% mehr Patient\*innen einen Sinusrhythmus als in der konventionellen Behandlungsgruppe. Dies bedeutet eine relative Risikoreduktion von 32%. Auch zeigte sich eine unterschiedlich starke Verbesserung der Werte der Interventionskohorte hinsichtlich Blutdruck, NT-proBNP, Gewicht, BMI und Lipidprofil, wobei ein Reverse-Remodeling nicht nachgewiesen werden konnte. Dieses Ergebnis unterstreicht die Wichtigkeit der Reduktion des kardiovaskulären Risikos in der Prävention und Therapie von VHF. (17–19)

### 3.2. ACE-Inhibitoren und ARBs

Das RAAS hat eine zentrale Schlüsselrolle in der Aufrechterhaltung eines stabilen Wasser- und Elektrolythaushalts und somit in weiterer Folge eines stabilen Kreislaufs. Im Rahmen eines Vorhofflimmerns können erhöhte Angiotensin II- und ACE-Spiegel beobachtet werden. Dies spricht für eine Aktivität des RAAS. (20)

Angiotensin II bewirkt eine erhöhte Sympathikusaktivität, eine gesteigerte Wasser- und Natriumretention, eine Kaliumsekretion, eine ADH-Sekretion, einen erhöhten Aldosteronspiegel und eine Vasokonstriktion mit konsekutivem Anstieg des Blutvolumens, wie auch des Blutdrucks. Hypertonie alleine ist bereits mit einem 1,8-fach höheren Risiko für neu aufgetretenes VHF verbunden. (20)

Der klinische Zusammenhang zwischen Hypertonie und VHF ist deutlich: 90% der Patient\*innen mit VHF leiden gleichzeitig an einem erhöhten Blutdruck, womit dieser die am häufigsten vorkommende Komorbidität darstellt. Eine prospektive Studie zeigte, dass ein Anstieg des Blutdrucks um 20 mmHg für Patient\*innen ein um 24% höheres Risiko für VHF bedeutet. (20) Aufgrund dieser Wirkung des RAAS, als Bindeglied in der Pathogenese von Hypertonie und VHF, könnte ein Eingreifen in diesen Kreislauf eine Entstehung beziehungsweise das Fortschreiten der Arrhythmie verhindern. (15, 20, 21)

### **3.2.1. Wirkungsweise**

Im Atrium per se zeigen sich durch die Aktivierung des RAAS: eine Kalziumüberladung, eine verstärkte Fibrosierung, eine Dilatation der Herzhöhlen, eine verstärkte Apoptose, ein Umbau der Gap Junctions, sowie Einflüsse auf Struktur, Funktion und Verteilung von Ionenkanälen. Auf molekularer Ebene werden zudem ein proinflammatorischer Effekt mittels Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen, eine Phänotypveränderung von Makrophagen und die Induktion von oxidativem Stress beobachtet. (22)

Alle oben genannten Faktoren bilden ein optimales Substrat für die Entstehung und das Voranschreiten eines Vorhofflimmerns. Eine zusätzliche Erhöhung des Vorhofdrucks und der Vorhofdehnung durch linksventrikuläre Hypertrophie, ventrikuläre Fibrose und abnorme Entspannung wirken zudem als Promotoren. (23)

Hall et al. (24) beschrieben in ihrer Studie am Ziegenmodell sowohl in der Candesartan- als auch der Placebo-Gruppe einen Anstieg von Angiotensin II. Der ARB-Blocker zeigte keine Auswirkung auf die elektrophysiologische Umstrukturierung oder die Stabilität des Vorhofflimmerns. Die Autoren vermuten, dass die positiven Auswirkungen einer RAAS-Blockade nicht unbedingt auf das Remodeling per se wirken, sondern mittels positivem Effekt auf die linksventrikuläre

Funktion und zugrundeliegender kardiovaskulärer Erkrankungen eine Progression der Rhythmusstörung verhindern könnten. (24)

### **3.2.2. Aktuelle Studienlage**

In der randomisiert kontrollierten Studie ACTIVE I (25) führte Irbesartan zu keiner Verringerung der Krankenhausaufenthalte und kardiovaskulärer Ereignisse verursacht durch VHF. (25)

Die Studien CAPRAF (26), GISSI-AF (27) und ANTIPAF (28), in welchen ein Sartan jeweils einem Placebo gegenüber gestellt wurde, zeigten keinen Einfluss auf das Voranschreiten von VHF und haben somit, laut erhobenen Daten, keine Berechtigung in der Sekundärprävention. (28) Die Patient\*innen der prospektiven Studie GISSI-AF (27) zeigten innerhalb von 12 Monaten in der Valsartan-Gruppe eine Rezidivrate von 51,4% und in der Kontrollgruppe 52,1%. (15)

In einigen experimentellen Studien wurde ein Effekt durch ACE-Hemmer und Sartane auf die Remodeling Prozesse nachgewiesen. (29, 30) Ein hämodynamisch positiver Effekt von Enalapril zeigte sich in einer Studie von Li et al. Die Konzentrationen von Angiotensin-II sowie von phosphorylierter ERK waren signifikant reduziert. Auch die interstitielle Fibrosierung wurde durch die Verabreichung von Enalapril deutlich abgeschwächt. (31) Im klinischen Kontext untersuchten Pedersen et al. die Auswirkungen einer Tradolapril-Therapie auf das Auftreten von VHF bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion nach akutem Myokardinfarkt. Hier zeigte sich im Verlauf der zwei- bis vierjährigen Nachbeobachtungszeit eine signifikant höhere Rate an Patienten mit VHF in der Placebo-Gruppe. (32) In einer prospektiven und randomisiert kontrollierten Studie von Madrid et al. (33) wurden die Patient\*innen zwei Therapiekonzepten zugeteilt. Gruppe A erhielt eine Amiodaron Therapie und Gruppe B eine Kombinationstherapie aus Amiodaron und Irbesartan. Im Fokus stand die Dauer nach elektrischer Kardioversion bis zum Auftreten einer erneuten Flimmerepisode. Die Ergebnisse zeigten eine geringere Inzidenz bei Flimmerrezidiven in der Gruppe B. (33)

In einer elektropharmakologischen Studie zeigten Chen et al. (34), dass Angiotensin II eine rhythmusgenerierende Aktivität in den Pulmonalvenen begünstigt und das

Auftreten einer verzögerten Nachdepolarisation vermehrt. Diese Wirkung konnte mittels Losartan inhibiert werden. (34)

Wachtell et al. (35) verglichen in der LIFE-Studie die Wirkung von Losartan mit jener von Atenolol und kamen zu dem Schluss, dass der ARB bei gleichwertiger Blutdrucksenkung die Rate von neu aufgetretenem VHF um 33% verringern kann. Zudem zeigten die Patient\*innen mit RAAS-Inhibition eine längere Persistenz eines Sinusrhythmus. Im Gegensatz dazu wiesen mit Atenolol behandelte Patient\*innen eine geringere Anzahl an Krankenhausaufenthalten und ein reduziertes Risiko für plötzlichen Herztod auf. Diese Ergebnisse erklären sich die Wissenschaftler\*innen mit der Wirkung auf die LVEF in Kombination mit einer stärkeren Senkung der Herzfrequenz. (35) Marott et al. (36) verglichen den Effekt von ACE-Inhibitoren oder ARB und  $\beta$ -Blockern bei Hypertoniepatient\*innen hinsichtlich ihres Risikos für VHF. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine RAAS-Inhibition mittels Kontrolle des Blutdrucks eine Risikoreduktion für VHF bewirkt. (36)

Eine Meta-Analyse von Healey et al. (37), welche insgesamt 11 Studien mit 56.308 Patient\*innen umfasst, kommt zu dem Schluss, dass ACE-Inhibitoren und ARBs in der Primärprävention einen Nutzen aufweisen. Das relative Risiko für VHF wurde durch die Einnahme von RAAS-Inhibitoren um 28% reduziert. Vor allem, eine Anwendung nach vorangegangener Kardioversion wird als zukunftssträchtig angesehen. (37)

Eine weitere Meta-Analyse von Schneider et al. (38), welche 23 randomisiert kontrollierte Studien mit 87.048 Patient\*innen beinhaltet, unterstützt das Konzept einer RAAS-Hemmung als Therapieform in der Primär- und Sekundärprävention. Insgesamt konnte eine um 30% geringere Inzidenz von VHF nachgewiesen werden. (38) ACE-I und ARB sind laut Zhang et al. (39) in ihrer Wirksamkeit als gleichwertig einzustufen. (39)

Ein aktueller Ansatz in der Therapie von VHF mittels RAAS-Inhibitoren, stellt eine Unterbindung der Akkumulation von epikardialem Fettgewebe dar. Dieses trägt zur Genese von VHF mittels Infiltration des atrialen Myokards durch Adipozyten direkt, sowie über die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren indirekt bei. Zudem kommt es im Rahmen einer Fettgewebshypertrophie zu einer Änderung in der Funktion der Makrophagen, welche die Freisetzung von Zytokinen und

Chemokinen fördert. Aufgrund der Wirkung auf das epikardiale Fettgewebe könnten ACE-Inhibitoren und ARB durch eben jenes Gewebe ausgelöstes VHF reduzieren. (22)

### **3.2.3. Zusammenfassung**

Die ersten Studien, welche sich mit dem Einsatz von RAAS-Inhibitoren in der Therapie von VHF beschäftigen, kommen zu konträren Ergebnissen. Daten der letzten Jahre wiederum stützen den Einsatz von ACE-Inhibitoren und ARB vor allem in Primär-, aber auch in der Sekundärprävention. Durch den unumstrittenen Einfluss auf die Hypertonie und die vermuteten Effekte auf das Remodeling wie auch das epikardiale Fettgewebe sind RAAS-Inhibitoren, neben bereits etablierten Behandlungsoptionen in der Therapie von VHF eine zukunftssträchtige Therapiemöglichkeit, um den Krankheitsverlauf der Patient\*innen im positiven Sinne zu beeinflussen, wobei bis dato kein reverse Remodeling durch eine RAAS-Hemmung nachgewiesen werden konnte.

### **3.3. Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI)**

Die Substanz LCZ696 ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse und ist eine Wirkstoffkombination aus einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker und einem Neprilysin-Inhibitor, welcher primär zur Therapie einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) eingesetzt wird. Am häufigsten verwendet wird hierbei ein supramolekularer Salzkomplex, bestehend aus den Komponenten Sacubitril (Neprilysin-Inhibitor) und Valsartan (Angiotensin-II- Rezeptor- Antagonisten), besser bekannt unter dem Handelsnamen Entresto ®.

#### **3.3.1. Wirkungsweise**

Das Enzym Neprilysin ist für den Abbau von über 50 Substraten verantwortlich (siehe *Abbildung 12*). Zu eben diesen zählen: Das atriale natriuretische Peptid (ANP), das B-Typ natriuretische Peptid (BNP), das C-natriuretische Peptid (CNP), Bradykinin, Urodilatin, Adrenomedullin, Substanz P, vasoaktive intestinale Peptide, das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), das Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) und Apelin. Eine Kombination mit einem RAAS-Inhibitor ist notwendig, da eine alleinige Blockade von Neprilysin zu einem Anstieg von Angiotensin II führt. (40)

Im Rahmen einer ARNI-Therapie kommt es über die Blockade von Neprilysin zur Abbauehemmung und somit zum Anstieg der Konzentration oben genannter Moleküle. ANP beispielsweise hat eine modulierende Wirkung auf das vegetative Nervensystem und beeinflusst auch die Funktion von Ionenkanälen. Insgesamt bedeutet eine Konzentrationserhöhung der Neprilysinsubstrate einen vasodilatierenden Effekt, verbunden mit einer Senkung des Blutdrucks, wie auch von Vor- und Nachlast. Weitere Konsequenzen, auch in Verbindung mit einer RAAS-Blockade, sind eine Reduktion der Sympathikusaktivität, ein Abfall der Aldosteronkonzentration, eine Steigerung von Natriurese und Diurese sowie eine Verminderung der kardialen Fibrosierung und Hypertrophie. (40)

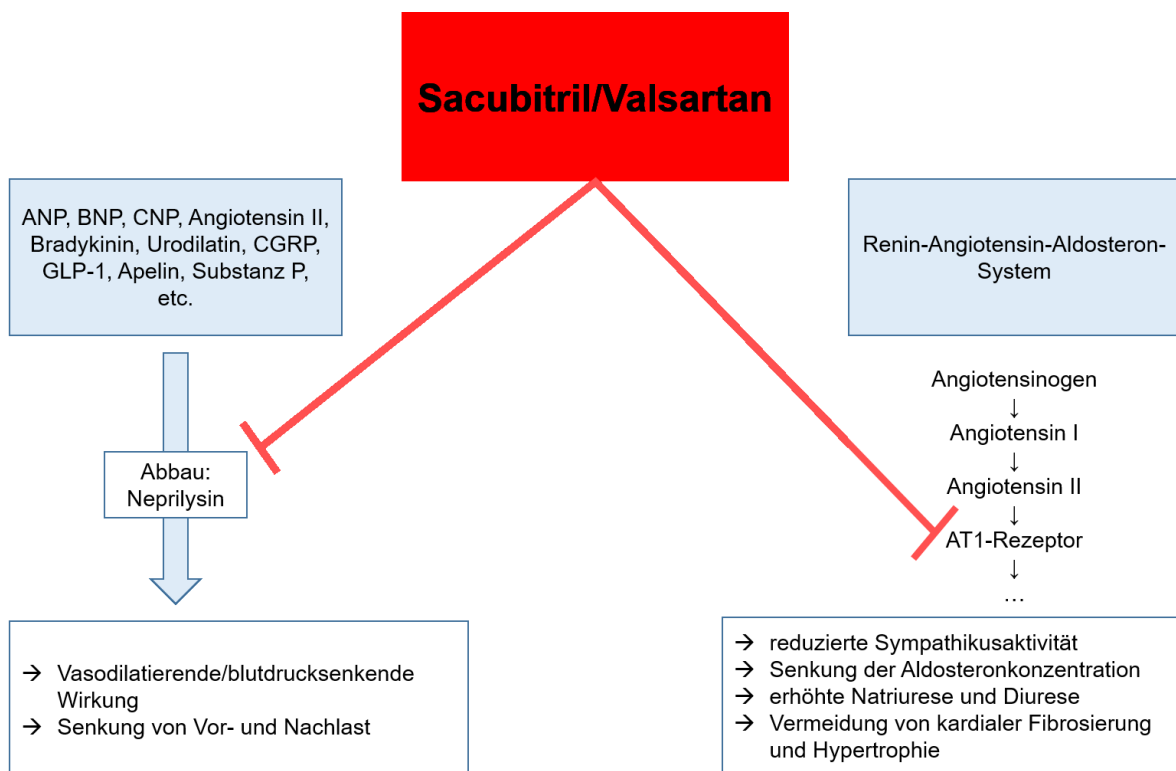


Abbildung 12: Wirkungsmechanismus der Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan

Das Nebenwirkungsprofil des Präparats umfasst unter anderem symptomatische Hypotonie, Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörungen sowie Angioödem. (40)

Bei der Anwendung eines ARNI sollten einige wichtige Aspekte bedacht werden: Neprilysin ist, wie auch das ACE, für den Abbau von Bradykinin verantwortlich. Bei einer gleichzeitigen Anwendung eines ACE-Inhibitors und eines ARNI ist das Risiko eines Angioödems deutlich erhöht und die Kombination dieser Wirkstoffe kontraindiziert. (41)

Ein Nachweis der kardioprotektiven Effekte kann durch entsprechende Laborparameter nachgewiesen werden. Neprilysin hat zwar keinen direkten Einfluss auf Troponin und NT-pro BNP, jedoch ergibt sich durch eine ARNI-Therapie eine Reduktion der myokardialen Schädigung und somit eine Konzentrationsminderung der entsprechenden Parameter. Eine geringere profibrotische Aktivität wird im Rahmen der sinkenden Konzentrationen von Aldosteron und eine reduzierte Kollagensynthese anhand von Procollagen aminoterminal propetide type I/III (PINP, PIIINP) nachweisbar. (40)

Niedrige oder sinkende NTproBNP Konzentrationen korrelieren mit einer gut kompensierten chronischen Herzinsuffizienz und verhalten sich somit indirekt proportional zur Lebensqualität der Patient\*innen. Es gilt zu bedenken, dass durch eine Therapie mit einem Sacubitril/Valsartan- Kombipräparat die BNP Werte ansteigen und diese somit keinen geeigneten Parameter zur Verlaufskontrolle darstellen. Das NT-pro BNP bleibt unbeeinflusst und eignet sich somit als Biomarker. (41)

### **3.3.2. Aktuelle Studienlage**

In der Zulassungsstudie PARADIGM-HF (40) wurden zahlreiche positive Effekte des Sacubitril/Valsartan Kombinationspräparates angeführt, welche in Folgestudien genauer analysiert wurden. Wesentliche Ergebnisse sind u.a. eine signifikante Verminderung von Größe und Volumen des linken Atriums und auch Ventrikels, sowie konsekutiv eine Reduktion der sekundären Mitralklappeninsuffizienz, wenn vorhanden. Des Weiteren zeigten sich im linken Ventrikel eine Senkung des enddiastolischen Drucks und eine Steigerung der Ejektionsfraktion um 9,4% (95% KI: 8,8 – 9,9;  $p < 0.001$ ). (40)

Die derzeit durchgeführte Studie PARRRADISE-MI (42) untersucht zudem auch die Effektivität einer ARNI Therapie in der Akutphase nach einem Myokardinfarkt. (40) Es zeigten sich eine signifikante Reduktion kardialer Ereignisse und eine geringere Rate an Patient\*innen, die mit einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz in der Notaufnahme betreut oder aufgenommen wurden. Neben positiven Effekten auf die Morbidität, sind bei LCZ696 verglichen mit einem AT1 Antagonisten, ebenso positive Effekte auf die Mortalität zu beobachten. Insbesondere bei Patient\*innen im Alter zwischen 55 und 65 Jahren unter ARNI Therapie zeigte sich in den Follow-up

Analysen der Daten aus PARADIGM-HF (40) ein um 1.4 Jahre (95% KI: -0.1–2.8) verlängertes Überleben. (40) Für die betroffenen Patient\*innen bedeutet das neben einer geringeren Morbidität und Mortalität auch eine Steigerung der Lebensqualität. (40)

### **3.3.3. Zusammenfassung**

All diese Effekte könnten Folgen eines, durch Sacubitril/Valsartan induzierten, kardialen Reverse Remodeling sein. Zu diesen zählen unter anderem: eine Reduktion von Stress im Myokard, ein positiver Einfluss auf die Ventrikeldilatation, antifibrotische Mechanismen, sowie eine Verminderung von Verletzungen und Hypertrophie von Myozyten. (40)

## **3.4. MRA**

Aldosteron wirkt über die Bindung an Mineralkortikoidrezeptoren an unterschiedlichen Lokalisationen. Es weisen sowohl Niere, Herz, Gehirn und Endothel jene Rezeptoren auf. (44)

### **3.4.1. Wirkungsweise**

Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten haben wie auch ACE-Inhibitoren und ARB eine antifibrotische Wirkung und könnten so zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus in der Primärprävention wie auch nach erfolgter Kardioversion beitragen. (17) In Tiermodellen und anhand klinischer Studien wurde ein erhöhter Aldosteronspiegel bei VHF beobachtet. Rückschlüsse hinsichtlich eines treibenden Effekts auf die Progredienz der Arrhythmie können getroffen werden, da die Inzidenz von VHF bei Patient\*innen mit primärem Hyperaldosteronismus zwölf Mal höher ist als bei einer vergleichbaren Gruppe mit essentieller Hypertonie. (20)

Neben einer erhöhten Aldosteronkonzentration werden im Rahmen eines VHF zudem eine Überexpression von Mineralkortikoidrezeptoren und ein durch Aldosteron verursachtes Remodeling beschrieben. (45) Dieses wird durch die fördernde Wirkung hinsichtlich Hypertrophie, Fibrose und Nekrose von Kardiomyozyten und Endothelzellen, sowie einer Stimulation der Synthese von Kollagen Typ I und Typ III verursacht. Weitere Wirkungen des Aldosterons sind: Die vermehrte Rückresorption von Natrium und Wasser sowie ein signifikanter Verlust von Kalium und Magnesium, eine Hemmung der Na-Wiederaufnahme, eine erhöhte

Barorezeptorsensitivität gegenüber Katecholaminen sowie die Förderung von Entzündungsprozessen und oxidativem Stress. (46)

Zudem sind Veränderungen im Glukose- und Lipidstoffwechsel dokumentiert. (47) All diese Funktionen bilden ein optimales Substrat für die Entstehung und Progression von VHF und somit erscheint eine Hemmung des Aldosterons in der Therapie der Rhythmusstörung als überaus interessanter Ansatzpunkt.

Sowohl Spironolakton als auch Eplerenon zeigten in den Studien RALES (48) und EPHEBUS (49) eine deutliche Reduktion von Mortalität und Morbidität. Auch in der Hypertonietherapie können beide Wirkstoffe brillieren und eine deutliche Blutdruckreduktion erzielen. (48, 49) Wichtig ist eine Überwachung der Kaliumkonzentration im Serum, da vor allem Patient\*innen mit Herzinsuffizienz und renaler Dysfunktion ein erhöhtes Risiko haben eine Hyperkaliämie zu entwickeln. (44, 50)

Ein neuer nicht-steroidaler Wirkstoff, Finerenon (BAY 94-8862), befindet sich derzeit in Entwicklung und könnte die therapeutische Einsatzbreite von MRA erweitern, da dieser mit einer geringeren Inzidenz von Hyperkaliämie und einer besseren renalen Verträglichkeit verbunden ist. In den USA wurde Finerenon im Juli 2021 bereits zugelassen. (51)

Anhand eines Tiermodells untersuchten Shroff et al. (52) das Ausmaß der Suppression von atrialen Tachyarrhythmien bei Herzinsuffizienz durch Eplerenon. Jene Hunde, welche eine Eplerenon-Therapie erhielten, zeigten eine verringerte Induzierbarkeit einer Vorhoftachyarrhythmie, eine selektive Verlängerung der atrialen effektiven Refraktärperiode, sowie eine Reduktion des linksventrikulären Remodelings. (52)

Yang et al. (53) kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass Spironolakton zur Vorbeugung eines VHF bei Hunden beiträgt, wobei kein signifikanter Einfluss auf die kardiale Hämodynamik durch Spironolakton nachgewiesen werden konnte. Die Hunde zeigten, nach sechs wöchigem ventrikulären Pacing, eine Erhöhung aller Druckparameter. Erhoben wurden hier der rechtsatriale Druck, der mittlere Druck der Pulmonalarterie (MPAP), der Lungenkeildruck (PCWP) sowie der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP). Die Studie umfasste 21 Tiere, wobei diese in drei Untergruppen unterteilt wurden. Eine dieser Gruppen erhielt

Spironolaktone für insgesamt sieben Wochen, wobei die MRA-Therapie bereits eine Woche vor dem ventrikulären Pacing, mit einer Frequenz von 220 bpm, verabreicht wurde. Jene Tiere, welche eine Spironolaktone-Therapie erhielten, zeigten eine größere elektrophysiologische Stabilität und die Induzierbarkeit, sowie auch die Dauer von VHF, waren deutlich reduziert. Histologische Unterschiede zeigten sich in der atrialen Kollagenmenge, welche durch Spironolaktone signifikant reduziert wurde. Das Ausmaß der Fibrosierung, als Teil des kardialen Remodeling, korreliert negativ mit der atrialen Leitungsgeschwindigkeit und führt somit zu einer Störung der kardialen Leitungseigenschaften. (53) In einem weiteren Hundemodell von Zhao et al. (54) konnten Forscher\*innen nach mehrwöchiger atrialer Stimulationstherapie eine positive Auswirkung einer Spironolaktone-Therapie auf das Remodeling im Herzen nachweisen. Es zeigte sich eine Reduktion von myokardialer Apoptose, Myolyse sowie auch atrialer Fibrosierung und Dilatation. (54)

#### **3.4.2. Aktuelle Studienlage**

In der SPIR-AF Studie von Dabrowski et al. (46) wurde ein MRA einem ACE-Inhibitor gegenübergestellt. Ziel war es den antiarrhythmischen Effekt der Medikamentengruppen zu vergleichen. Nach einer Beobachtungszeit von 12 Monaten kamen Forscher\*innen zu dem Schluss, dass Spironolactone in Kombination mit einem  $\beta$ -Blocker eine gute Behandlungsmöglichkeit für die Prävention von Flimmerepisoden, bei Patient\*innen mit paroxysmalem VHF und erhaltener LV-Funktion, darstellt. Es wurde eine signifikante Reduktion neuerlicher Flimmerereignisse festgestellt, wobei die Effektivität einer Spironolactone-Therapie im Vergleich mit Enalapril, in Kombination mit einem  $\beta$ -Blocker oder ohne diesem, signifikant höher war. (46)

Auf elektrophysiologischer Ebene zeigen sich, ausgelöst durch VHF, zahlreiche Veränderungen. In einem Zellmodell mit HL-1 Vorhofmyozyten konnte bei VHF eine deutliche Überexpression von Mineralkortikoidrezeptoren dokumentiert werden. Darüber hinaus zeigten jene Rezeptoren auch eine erhöhte Sensibilität gegenüber eines Aldosteronstimulus, welcher mittels Spironolaktone abgeschwächt werden konnte. Tsai et al. (55) konnten zudem eine verstärkte Expression des T-Typ-Kalziumkanals dokumentieren. Diese steigert den Kalziumeinstrom in die Schrittmacherzellen des Sinusknotens und hat somit Auswirkungen auf die Erregbarkeit und Depolarisationseigenschaften des kardialen Reizleitungssystems.

Spironolakton zeigte im Modell einen schwächenden Einfluss auf diese elektrophysiologische Umstrukturierung. (55)

VHF führt zu einer verstärkten Aktivierung des Glukose- und einer Downregulation des Lipidstoffwechsels. So sind beispielsweise die Konzentrationen zahlreicher Zwischenprodukte der Glykolyse im Rahmen eines VHF erhöht und eine stärkere Expression von Glukosetransporter-1 (GLUT-1) und Glukosetransporter-4 (GLUT-4) nachweisbar. Durch die Verabreichung von Eplerenon wird die Konzentration von Lipiden sowie Acylyarnitinen erhöht und die Expression von GLUT-4 verringert. (47)

Williams et al. (56) stellten die Hypothese auf, dass eine zusätzliche Spironolakton-Therapie bei Patient\*innen mit VHF klinische Vorteile mit sich bringt. Insgesamt umfasste die retrospektive Studie ein Patient\*innenkollektiv von 83 Personen. Das Ergebnis zeigte eine signifikante Reduktion der Belastung durch VHF, was sich in einer geringeren Rate an Spitalsaufenthalten und Kardioversionen verdeutlichte. (22% vs. 53%,  $P=0.027$ ) (56)

Der Vorteil einer Eplerenon-Therapie, bei Patient\*innen mit längerfristig persistierendem VHF nach einer Radiofrequenzkatheterablation, wurde von Ito et al. (57) untersucht. Insgesamt 161 Patient\*innen nahmen an der Studie teil, wobei Eplerenon bei 55 Personen eingesetzt wurde. Durch die MRA-Therapie konnte die Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus signifikant verbessert werden. (57)

Der Einsatz von MRA bei Patient\*innen mit Herzinsuffizienz wurde in den Studien RALES (43), EPHEMUS-HF (58) und EMPHASIS-HF (59) beleuchtet. In der EMPHASIS-HF Studie konnte Eplerenon das Auftreten von VHF oder Vorhofflattern, bei Patient\*innen mit systolischer Herzinsuffizienz und leichten Symptomen, signifikant reduzieren. (60) Eine Meta-Analyse von Neefs et al. (61) ergab für Patient\*innen mit MRA-Therapie, eine signifikante Reduktion des VHF-Risikos, einschließlich einer geringeren Rate an neu aufgetretenem oder rezidivierendem VHF. (61) Vor allem bei Patient\*innen mit Herzinsuffizienz nach Herzoperationen und nach Katheterablation profitieren stark von dieser Therapieform. (62)

### **3.4.3. Zusammenfassung**

In Anbetracht der oben genannten Studienergebnisse, welche die Rolle des Aldosterons und des Mineralkortikoidrezeptors in der Genese und im Verlauf von

VHF unterstreichen, erscheint eine Therapie von VHF mit Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten als effektiv. Vor allem bei vorbestehenden Erkrankungen, bei welchen das RAAS hochreguliert wird, könnten MRAs einen großen Fortschritt bedeuten. Da sowohl das Risiko, eine Arrhythmie zu entwickeln, als auch strukturelle und elektrophysiologische Komponenten beeinflusst werden, sind MRA sowohl für die Primär- als auch Sekundärprävention interessant. Weitere klinische Studien sind jedoch notwendig, um die Effekte genauer zu begutachten und Therapiekonzepte für die Zukunft zu erstellen.

### **3.5. Statine**

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, auch Statine genannt, werden im klinischen Alltag bei Hypercholesterinämie in der Primärprävention von Arteriosklerose und zur Sekundärprävention nach stattgehabten Gefäßereignissen wie zum Beispiel nach einem akuten Myokardinfarkt eingesetzt. Aufgrund ihres breiten Wirkungsspektrums könnten jedoch weitere Indikationen für eine Statintherapie sprechen. Die entzündungshemmende und antioxidative Wirkung macht Statine für die Therapie von kardialen Rhythmusstörungen interessant, da diese das Remodeling verhindern und somit zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus beitragen könnten. (17, 63) In der Therapie von postoperativem VHF verringerten vorgelagerte Therapien mit Colchizin, Magnesium, Statinen und Antioxidantien, neben den in den Leitlinien empfohlenen  $\beta$ -Blockern und AADs, beispielsweise die Prävalenz der Arrhythmie. (64) Zusätzlich wurde anhand von Tiermodellen eine Verlängerung der Refraktärzeit der atrialen Myozyten, eine Reduktion von proinflammatorischen Parametern und eine Desensibilisierung hinsichtlich noradrenerger Stimuli beschrieben. (65)

#### **3.5.1. Wirkungsweise**

Statine hemmen das geschwindigkeitsbestimmende Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese, die HMG-CoA-Reduktase (siehe *Abbildung 13*). Dadurch wird die Konzentration von Cholesterin in der Leber reduziert und infolgedessen die Zahl der LDL-Rezeptoren hochreguliert, was zu einer verstärkten Aufnahme von LDL durch die Hepatozyten führt. Neben dieser Reduktion des LDL-Cholesterins im Blut werden zudem sogenannte pleiotrope Wirkungen beschrieben. Zu diesen zählen: eine Verbesserung der endothelialen Funktion, durch Erhalt der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS), ein entzündungshemmender

Effekt, sowie eine Auswirkung auf die Stabilität von atherosklerotischen Plaques. Zudem werden Effekte auf die Reaktivität von Thrombozyten und die Entstehung von kardialer Hypertrophie und Fibrosierung beschrieben. Gleichzeitig stehen aber auch eine muskuläre Toxizität, eine höhere Rate an Diabeteserkrankungen und Katarakt in Verbindung mit der Wirkung von Statinen. (65, 66)

Die kardioprotektiven Effekte werden nicht über einen sinkenden LDL-Cholesterinwert ausgelöst, sondern über die pleiotropen Wirkungen. Wird nun die Reduktion von HMG-CoA zur Mevalonsäure durch Statine gehemmt, hat dies einerseits eine verminderte Cholesterinsynthese und andererseits auch eine Reduktion in der Synthese von Farnesylprophosphonaten (FPP) und Geranylgeranylprophosphaten (GGPP) zur Folge. Diese sind an der posttranslationalen Modifikation von Proteinen, wie zum Beispiel von den G-Proteinen Rho und Ras, beteiligt. In weiterer Folge ergeben sich Auswirkungen auf grundlegende zelluläre Funktionen, wie die Differenzierung, die Proliferation, die Zytoskelettstruktur und den programmierten Zelltod. Die schlussendlich ebenso bewirkte Hemmung der Rho-Kinase (ROCK) reduziert die kardiale Fibrosierung und das Remodeling. Ein weiteres G-Protein aus der Rho GTPase Familie, Rac, ist, ebenso wie Ras und Rho, bei der Entstehung von linksventrikulärer Hypertrophie beteiligt. Dieser Effekt entsteht durch die Aktivität der NADPH-Oxidase, zu deren Produkten u.a. ROS zählen, z.B. Superoxidradikale. In einem Mausmodell von Adam et al. konnten Wissenschaftler\*innen eine verringerte Aktivität von Rac1 und NADPH-Oxidase im Herzen, verbunden mit einer mehrmonatigen Statinbehandlung, nachweisen. Dadurch ergab sich eine um 50% reduzierte Inzidenz für VHF. (67)

Ein weiterer Angriffspunkt von Statinen ist der Transkriptionsfaktor PPAR- $\gamma$  in Adipozyten, dessen Liganden beispielsweise vor einem Fortschreiten von Atherosklerose schützen. Zusätzlich zeigt sich durch die verstärkte Aktivierung des Peroxisomen-aktivierenden-Rezeptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), welcher über Mavelonat, FPP und GGPP gehemmt wird, ebenfalls eine antifibrotische Wirkung. (19, 65, 66)

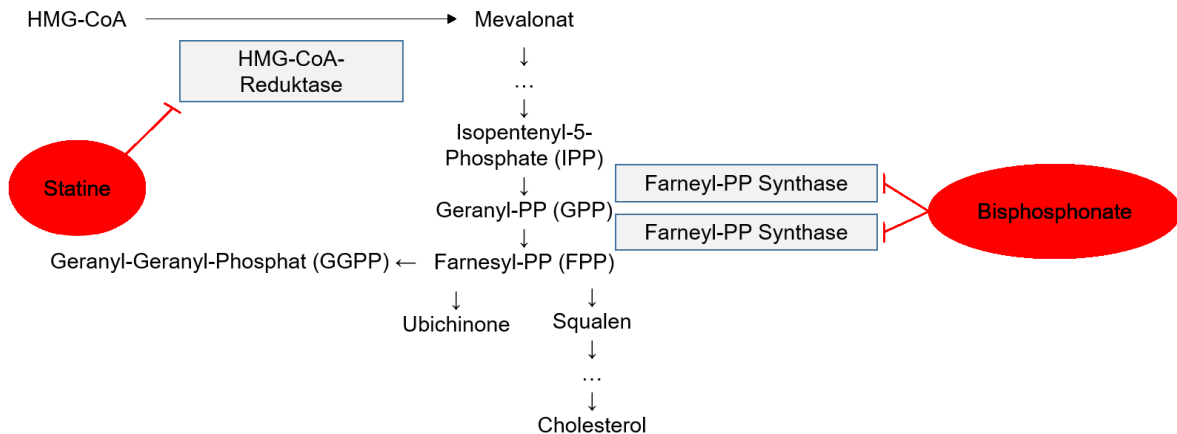


Abbildung 13: Cholesterinbiosynthese und Angriffspunkt von Statinen

Statine können in lipophile und hydrophile Wirkstoffe unterteilt werden. Lova-/Simva-/Fluva-/Atorva- und Pitavastatin zählen zu ersteren und sind durch eben diese Eigenschaft weniger selektiv. Rosuva- und Pravastatin können aufgrund der hydrophilen Eigenschaften nicht durch die Zellmembranen diffundieren und wirken somit selektiver auf Hepatozyten. Trotz dieser Unterschiede werden die pleiotropen Eigenschaften bei allen Statinen beschrieben. (65)

### 3.5.2. Aktuelle Studienlage

Erste Studien, welche sich mit dem Einsatz von Statinen in der Primärprävention beschäftigen, kommen zu positiven Ergebnissen. Die Inzidenz von VHF war in der Studie GISSI-HF (65) um 13% reduziert. (65) Bei Patient\*innen, mit einem erhöhten CRP-Wert und einer Reduktion von diesem mittels Rosuvastatin, zeigte sich eine 27%ige Reduktion des relativen Risikos für VHF. (68)

Eine Meta-Analyse von Fange et al. (69), welche 20 Studien mit insgesamt 23577 Patient\*innen umfasst, verdeutlicht die positiven Wirkungen einer Statintherapie, wobei hier einzelne Indikationen, wie Primär- oder Sekundärprävention, aber auch der Einsatz bei postoperativem VHF getrennt analysiert wurden. Zusammenfassend zeigte sich eine generelle Reduktion von VHF bei allen Gruppen, jedoch mit unterschiedlicher Ausprägung. In der Primärprävention konnte ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden, jedoch auf Basis heterogener Daten. (69) Im Gegensatz dazu zeigte die Meta-Analyse von Fauchier et al. (70), in der Primärprävention, mit fast identem Ergebnis, keine Auswirkungen einer Statintherapie auf das Auftreten von VHF. (70)

In der Sekundärprävention wurde die Verbindung zwischen erhöhten CRP-Werten und der Anzahl an Flimmerepisoden untersucht. Atorvastatin zeigt hier eine Reduktion der CRP-Werte und der Flimmerereignisse. (71)

Kleinere Studien zeigten hingegen keine Auswirkungen einer Hemmung der HMG-CoA-Reduktase in Bezug auf wiederauftretendes VHF. (65) Aus diesem Grund wurden zwei größere Meta-Analysen mit der Fragestellung, ob Statine in der Sekundärprävention nach einer Kardioversion das Wiederauftreten von VHF reduzieren, durchgeführt. Fauchier et al. (70) zeigten eine signifikante Auswirkung durch eine Statintherapie, jedoch liegen teils heterogene Daten aus randomisiert kontrollierten Studien vor, die keinen eindeutigen Benefit einer Statintherapie beweisen. (70) In einer Meta-Analyse von Yan et al. (72) wurden 5 Studien mit 524 Patient\*innen erfasst und verglichen. Das Ergebnis spricht vor allem Atorvastatin und Rosuvastatin eine vermindernde Wirkung auf Wiederholungsereignisse zu. (72)

Giannopoulos et al. (73) untersuchten die Statinwirkung nach einer Radiofrequenzablation. In dieser Arbeit wird keine Auswirkung auf den Zeitpunkt eines Wiederauftretens der Arrhythmie zwischen der Statin- und der Placebogruppe beschrieben. (73)

Einige Studien zeigten zudem einen positiven Effekt bei der Prävention von postoperativem VHF. (70, 74) Bei Patient\*innen mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) wurde ein präoperativer Start einer Statintherapie mit einem geringeren Risiko für postoperatives VHF in Verbindung gebracht. (75) In diesem Kontext wurde daher eine große randomisiert kontrollierte Studie durchgeführt. Diese beinhaltete 1922 Patient\*innen, welche vor der Operation einen Sinusrhythmus aufwiesen. Die Ergebnisse waren jedoch negativ. Rosuvastatin zeigte keine Auswirkung auf das Risiko eines postoperativen VHF. Eine mögliche Erklärung für eben dieses Resultat könnte in der hydrophilen Eigenschaft des Wirkstoffs liegen. (76) In einer Meta-Analyse von Sai et al. (77) zeigte Atorvastatin eine Reduktion von postoperativem Vorhofflimmern. Diese Arbeit umfasste 4003 Statin-naive Patient\*innen mit Sinusrhythmus vor der Operation. Simvastatin konnte ebenfalls einen protektiven Einfluss auf das kardiale Rhythmusgeschehen zeigen. (77)

Statine sind überaus wirksam in der Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen. Im Zusammenhang mit Komplikationen von VHF, wie einem Insult, könnten Statine ebenfalls positive Auswirkungen haben. Eine Arbeit von Eun et al. (78) untersuchte eben diesen Zusammenhang und kam zu dem Schluss, dass Statine sowohl vor als auch nach einem Insult die Mortalität reduzieren und das funktionelle Endergebnis beeinflussen. Ein Therapiebeginn nach einem Insultgeschehen ist demnach sogar mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos von 36% verbunden. Jedoch sollten diese Resultate mittels weiterer Studien, vor allem randomisiert kontrollierter Studien, bestätigt werden. (78) Diese Auswirkungen auf das Insultgeschehen könnten für Patient\*innen einen großen Fortschritt bedeuten, da ein mit VHF-assoziiertes Schlaganfall schwerwiegender verläuft. In einer Meta-Analyse mit insgesamt 100 287 VHF-Patient\*innen, von denen 23 228 mit Statinen behandelt wurden, war bereits nach einem Jahr ein positiver Effekt auf die Gesamtmortalität erkennbar, welcher sich auch bei längerer Beobachtungszeit nicht veränderte. Bei Patient\*innen mit einer Statintherapie führt der Einsatz von HMG-CoA-Reduktase-Hemmer zu einer 40%igen Verringerung der Gesamt- und einer 25%igen Reduktion der kardiovaskulären Mortalität. In Bezug auf Blutungskomplikationen zeigten jene Patient\*innen mit Statintherapie ein signifikant reduziertes Risiko für ein entsprechendes Ergebnis. Trotz der zahlreichen kardiovaskulären Komplikation in Verbindung mit VHF basiert die Bewertung hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos auf den vorliegenden Begleiterkrankungen und nicht auf der Arrhythmie selbst. (79)

### **3.5.3. Zusammenfassung**

Statine sind durch ihr breites Wirkungsspektrum eine zukunftssträchtige Komponente der Therapie von VHF. Einerseits könnten die antifibrotischen und antioxidativen Wirkungen in Primär- und Sekundärprävention eingesetzt werden, andererseits bieten auch die Stabilisierung atherosklerotischer Plaques und das Einwirken auf die kardiovaskuläre Mortalität einen Vorteil für Patient\*innen mit VHF. Durch das hohe Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen ist ein strikteres Management in der Therapie zu empfehlen, da die häufigsten Todesursache dieses Patientenkollektivs kardiovaskuläre Ereignisse sind, was deren Prävention unabdingbar macht. Statine sind bereits bei zahlreichen anderen kardiovaskulären

Erkrankungen sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention erfolgreich vertreten und könnten für Patient\*innen mit VHF eine signifikante Verbesserung hinsichtlich Mortalität, Komplikationsrate und Lebensqualität bewirken. (79)

### **3.6. Omega-3-Fettsäuren**

Omega-3-Fettsäuren (O3FA), ungesättigte Fettsäuren aus der Familie der alpha-Linolensäuren, werden bei Patient\*innen mit erhöhten Triglycerid-Werten im Blut zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse eingesetzt. (80) Erhöhte Blutfette, wie LDL und Triglyceride (TG), stehen in Verbindung mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Aufgrund dieser Tatsache erscheinen O3FA, welche die TG-Spiegel im Blut senken und zudem noch weitere physiologische Prozesse mediiieren, für jene Patient\*innen wirkungsvoll. (81) Sowohl in vitro als auch am Tiermodell durchgeführte Versuche zeigten einen direkten Einfluss der O3FA auf die kardiale Elektrophysiologie. Diese modulierende Wirkung könnte zu einer Reduktion der Herzfrequenz und auch des Arrhythmierisikos beitragen. (82)

#### **3.6.1. Wirkungsweise**

Im Zusammenhang mit Omega-3-Fettsäuren sind zahlreiche positive Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System beschrieben: Zu diesen zählen: eine Reduktion des Plasma-TAG-Gehalts, eine Verminderung der Herzfrequenz wie auch des Blutdrucks, sowie möglicherweise auch entzündungshemmende Effekte und eine Verbesserung der myokardialen und vaskulären Funktionalität. Auf molekularer Ebene werden ein direkter Einfluss auf Lipidmembranen, Interaktion und Modulation von Ionenkanälen, sowie eine Regulation der Expression bestimmter Gene beschrieben. (82)

Die Alpha-Linolensäure (ALA) kann im menschlichen Organismus nicht synthetisiert werden und zählt somit zu den essenziellen Fettsäuren. Bezüglich einer kardioprotektiven Wirkung wurden einige Studien durchgeführt, wobei jedoch variable Resultate veröffentlicht wurden. (82) Mittels Elongierung und Desaturierung kann ALA zu Eicosapentaeinsäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) verstoffwechselt werden. (83) Jedoch stellt dies nur einen Bruchteil der beiden O3FA dar und die Konzentration im Körper wird hauptsächlich durch die über die Nahrung aufgenommenen Fettsäuren bestimmt. (82) Ebenfalls als essenzielle Fettsäure gelten jene der Omega-6-Klasse. Wie auch O3FA sind diese ein

essenzieller Bestandteil von zentralen Funktionen und Strukturen des menschlichen Körpers und beide Klassen (O3 und O6) bilden das Substrat für unterschiedliche Eicosanoide mit teils antagonistischen Effekten. (84)

Die Wirkungen von O3FA auf das Herz und das Gefäßsystem, welche sich durch eine Reduktion der Herzfrequenz und des Blutdrucks manifestieren, entstehen durch Modulation physiologischer Prozesse. Eine Reduktion des systemischen Gefäßwiderstandes, eine verstärkte Freisetzung und Sensibilisierung bezüglich vasodilatativer Mediatoren und eine verringerte Reaktivität auf vasokonstriktive Reize tragen maßgeblich zu diesem Effekt bei. Die kardialen Wirkungen entstehen über direkte Einwirkung in elektrophysiologische Prozesse, aber auch indirekt über die diastolische Füllung vor allem des linken Ventrikels und Einflüsse auf den Vagotonus. (82)

### **3.6.2. Aktuelle Studienlage**

In-vitro Studien mit Kardiomyozyten suggerieren einen direkten Einfluss von EPA und DHA auf deren Exzitation und Automatizität. (84)

In einer Meta-Analyse von Lombardi et al. (81), hinsichtlich kardiovaskulärer Auswirkungen von niedrig und höher dosierter Supplementierung von O3FA, zeigten sich zahlreiche positive Auswirkungen. Patient\*innen mit einer O3FA Supplementierung hatten ein signifikant geringeres Risiko für kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris oder größere vaskuläre Komplikationen. VHF trat bei diesen Studienteilnehmer\*innen jedoch signifikant häufiger auf als in den entsprechenden Kontrollgruppen. (81)

Neuere Daten deuten darauf hin, dass Omega-3- Fettsäuren VHF nicht verhindern und in höheren Dosierungen sogar Auslöser der Arrhythmie sind. (85)

Vier größere Studien wurden in den letzten Jahren durchgeführt. In der Arbeit von Albert et al. (86) zeigte ein Vergleich von Eicosapentaeinsäure (EPA) - Docosahexaensäure (DHA) (Dosierung: 460mg/d EPA; 380 mg/d DHA) versus Placebo keinen Unterschied in der Prävalenz von VHF. (86) Kalstad et al. (87) verglichen in der OMEMI-Studie (Omega-3 Fatty acids in Elderly with Myokardial Infarction) Patient\*innen, mit einer täglichen Dosis an Omega-3-Fettsäuren (930mg/d EPA; 660 mg/d DHA) mit einer Placebogruppe. Nach einer zweijährigen Beobachtungszeit bestand kein signifikanter Unterschied den primären

zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkt betreffend. (87) Im Vergleich zur Maisöl-Gruppe entwickelten jedoch mehr Patient\*innen der O3FA-Gruppe ein Vorhofflimmern (4,0% vs. 7,2%; Hazard Ratio, 1,84; 95% CI, 0,98-3,45; P=.06). (85)

In zwei weiteren Studien von Nicholls et al. (88) und Bhatt et al. (89) erhielten die Patient\*innen die höchste Dosierung an Omega-3-Fettsäuren (4g/d). Erstere Arbeit wurde aufgrund des nicht zu erwartenden klinischen Effekts vorzeitig abgebrochen. (88) In beiden Studien wiesen die Patient\*innen der O3FA-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Vorhofflimmern auf. (85, 89)

Auch in der Sekundärprävention deuten die bisher erhobenen Daten auf keinen signifikanten Effekt bei der Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus hin. Kowey et al. (90) untersuchten dies mithilfe einer randomisiert kontrollierten Studie. Bei Patient\*innen mit paroxysmalem VHF zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit eines Wiederauftretens von VHF zwischen den Patient\*innen mit O3FA-Supplementierung gegenüber den Patient\*innen der Kontrollgruppe. (90)

Interessant für die Zukunft der O3FA in der Therapie von VHF werden die Ergebnisse der PROMISE-AF Phase II Studie (91), welche im März 2019 startete. Mittels eines synthetischen Analogons zu Omega-3-Epoxyecosanoide, dem Molekül OMT-28, werden die Auswirkungen auf die Persistenz des Sinusrhythmus nach elektrischer Kardioversion bei Patient\*innen mit persistierendem VHF untersucht. (91) Frühere Arbeiten deuten darauf hin, dass eben dieses synthetische Analogon eine entzündungshemmende Funktion besitzt und eine Kalziumüberladung der kardialen Myozyten verhindert, sowie auch die mitochondriale Funktion verbessert. (16)

### **3.6.3. Zusammenfassung**

Im Großen und Ganzen zeigen die Daten der letzten Jahre keine positive Zukunft für den Einsatz von Omega-3-Fettsäuren in der Prävention von VHF. Zahlreiche Studien belegen, dass eine Supplementierung mit einem erhöhten arrhythmischen Risiko verbunden ist. Warum dieser Effekt erzielt wird, ergibt eine Fragestellung für zukünftige Arbeiten.

Ob synthetische Analoga einen positiven Effekt erwirken können, wird sich mit den Ergebnissen der PROMISE-AF Phase II Studie (91) zeigen, welche noch

ausständig sind und einen neuen Diskussion bezüglich Omega-3-Fettsäuren und Arrhythmie- Behandlung eröffnen könnten.

## **Material und Methoden**

Ziel dieser Arbeit ist es die aktuelle Datenlage hinsichtlich einer Upstream-Therapie im Rahmen des Managements von Vorhofflimmern zu erarbeiten. Um die Forschungsfrage der vorliegenden Arbeit zu beantworten, erfolgte eine umfassende Literaturrecherche. Auf diese Weise konnten relevante und signifikante Ergebnisse recherchiert und eine Beantwortung der Forschungsfrage erreicht werden.

Die Datensammlung erfolgte über eine strukturierte Suche in renommierten Datenbanken wie Pubmed und Google Scholar. Mithilfe definierter Suchbegriffe wurde eine systematische Recherche durchgeführt und für diese Arbeit relevante Studien und Daten ausgewertet. Zudem wurden auch die 2020 Guidelines for Management of Atrial Fibrillation (2) sowie Lehrbücher als Recherchegrundlage herangezogen.

Für diese Arbeit relevante Themen sind wie folgt: eine genaue Definition der Erkrankung, eine Beschreibung der Risikofaktoren, Symptome und Komplikationen und auch eine Analyse der pathophysiologischen Vorgänge. Des Weiteren wurde die derzeitige, in den Leitlinien empfohlene, Therapie erarbeitet. Auf Basis dessen konnten im zweiten Teil der Arbeit die Möglichkeiten durch eine Upstream-Therapie aufgezeigt und analysiert werden. Das Hauptaugenmerk der Recherche liegt bei Daten und Studien der letzten Jahre, wobei auch ältere Arbeiten eingeschlossen wurden.

Die Analyse der Daten erfolgte quantitativ. Die einzelnen Daten und Studienergebnisse wurden in dieser Arbeit gegenübergestellt und ein beschreibender Vergleich der Studienergebnisse vorgenommen.

## Ergebnisse

ACE-Hemmer und ARB wurden in zahlreichen Studien untersucht und bezüglich ihrer Wirkung als gleichwertig eingestuft. (39) Im Zusammenhang mit VHF zeigten erste Studien (15, 25–27) keinen Einfluss auf die Progression der atrialen Arrhythmie infolge einer RAAS-Inhibierung. Im Rahmen weiterer Forschungsarbeiten (29–38) wurden jedoch positive Effekte beschrieben. Aufgrund ihres Einflusses auf das epikardiale Fettgewebe, Hypertonie sowie Remodeling könnten ACE-Hemmer und ARB zukünftig den Krankheitsverlauf von Patient\*innen positiv beeinflussen. Ein Reverse-Remodeling konnte durch die genannten Wirkstoffklassen jedoch bis dato nicht nachgewiesen werden.

Die Wirkstoffkombination, bestehend aus Sacubitril und Valsartan, zeigte in der Zulassungsstudie (40) zahlreiche positive kardiale Effekte. Die exakte Wirkung im Zusammenhang mit VHF sowie ein mögliches Reverse-Remodeling sind Themen aktueller Forschungsarbeiten.

MRA zeigten zahlreiche positive Auswirkungen auf Genese und Progression von VHF (48, 49, 52–57). Somit sind die Wirkstoffe sowohl in der Primär- als auch der Sekundärprävention wirkungsvoll. Ein Reverse-Remodeling im Sinne einer Upstream-Therapie wurde jedoch (Stand April 2022) nicht nachgewiesen.

Statine sind sehr effiziente Wirkstoffe sowohl in der Primär- als auch der Sekundärprävention von VHF. Einige Studien (70, 73, 76) konnten diese Annahme nicht unterstützen und zeigten keine signifikanten Unterschiede zur Placebogruppe. Die Mehrzahl der Forschungsarbeiten (65, 69, 72, 77–79) bestätigten jedoch die positiven Effekte. Ein Reverse-Remodeling wird in keiner der Studien nachgewiesen womit der Einsatz im Sinne einer Upstream-Therapie nicht gerechtfertigt ist.

Eine weitere Wirkstoffklasse, die als mögliche Upstream-Therapie für VHF erforscht wurde, sind Omega-3-Fettsäuren. Die bis dato durchgeführten Studien konnten hinsichtlich eines potentiellen Reverse-Remodeling-Effektes keine positiven Daten liefern. In den Arbeiten wurden entweder neutrale (86, 87, 90), oder sogar proarrhythmische Effekte (85, 88, 89) beobachtet, wobei sich diese offenbar dosisabhängig zeigten. Diese Daten sprechen klar gegen einen Einsatz hochdosierter Omega-3-Fettsäuren in der Prävention von Vorhofflimmern. Klar

abzugrenzen davon ist hingegen die Empfehlung von Ernährungsgesellschaften, welche sich mit Omega-3-Fettsäuren und deren Konzentration im Rahmen einer gesunden und ausgewogenen Ernährung beschäftigen. Daten der derzeit durchgeführten Studie PROMISE-AF II hinsichtlich des Einsatzes eines modifizierten synthetischen Präparates könnten neue Daten zum Thema liefern und die Diskussion diesbezüglich neuerdings anregen. (91)

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es bisher für keine der oben genannten Substanzen einen statistisch signifikanten Nachweis für ein Reverse-Remodeling gibt.

## Diskussion

Die Upstream-Therapie, mit dem großen Ziel die Entstehung, wie auch das Voranschreiten der Arrhythmie zu beeinflussen, kann durchaus eine wirkungsvolle Ergänzung zu bereits standardisierten Therapiemöglichkeiten bieten. Vor allem bei Patient\*innen mit zahlreichen Risikofaktoren verbessert eine Behandlung dieser die Genese und auch Progression der Erkrankung. Die positiven Wirkungen konnten in der RACE-3 Studie von Rienstra et al. (17) bestätigt werden. Patient\*innen, welche im Sinne einer Upstream-Therapie behandelt wurden, zeigten häufiger einen Sinusrhythmus als jene mit einer rein konventionellen Therapie. Die relative Risikoreduktion wurde hier mit 32% angegeben. (17)

Jedoch ist anzumerken, dass nicht alle Wirkstoffe, welche der Upstream-Therapie zuzuordnen sind, auch dieselbe Wirksamkeit zeigen. Die Berechtigung von RAAS Inhibitoren in der Therapie von VHF wird durch den starken Zusammenhang zwischen einer arteriellen Hypertonie und VHF bekräftigt. Große Meta-Analysen (37, 38) bestärken mit ihren Ergebnissen den Einsatz sowohl in der Primär-, als auch in der Sekundärprävention.

Eine Kombination eines Angiotensin-Rezeptor-Blockers und eines Neprilysin-Inhibitors (ARNI) könnte zukünftig ebenfalls einen großen Fortschritt in der Therapie bedeuten. Die Substanz LCZ696, welche bisher erfolgreich in der Therapie einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) eingesetzt wird, bietet ein großes Potenzial. Das Ausmaß der Wirksamkeit und die Effekte, wie eine Reduktion beziehungsweise ein Aufhalten des Remodelings bis hin zu einem Reverse Remodeling, muss in großen Studien noch nachgewiesen und belegt werden.

Mineralkortikoidrezeptorantagonisten (MRA), welche ebenfalls der Hochregulation des RAAS entgegenwirken, sind ebenfalls für die Primär- und Sekundärprävention von VHF interessant. Zahlreiche Studien unterstreichen die positiven Effekte.

Statine beziehungsweise HMG-CoA-Reduktase-Hemmer sind durch ihren Effekt auf die Blutfettwerte für die Therapie ebenfalls relevant. Eine Reduktion der Hyperlipidämie zieht einen protektiven Effekt auf das kardiovaskuläre System nach sich. Durch eben diese Wirkung sind Statine sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention von großer Relevanz. Auch Komplikationen der Arrhythmie,

wie beispielsweise der Insult, werden durch deren Einsatz im Therapieregime positiv beeinflusst.

Als durchaus kritisch ist der Einsatz von Omega-3-Fettsäuren, in therapeutischer Dosierung, bei der Behandlung von Vorhofflimmern einzustufen. Patient\*innen mit einer Supplementierung zeigten in der Prävalenz von VHF keinen Unterschied zur Placebogruppe. (86) Zudem wird ein proarrhythmischer Effekt beobachtet, welcher in der Therapie einer Arrhythmie als kontraproduktiv zu werten ist. (85) Eine derzeit laufende Studie, deren Ergebnisse noch ausständig sind, könnte neue Erkenntnisse in der Thematik liefern.

Resümierend kann die Relevanz von RAAS-Inhibitoren, wie ACE-Hemmer, ARB und MRA sowie auch jene von Statinen bestätigt werden. Die Wirksamkeit ist sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention nachgewiesen. Die Kombination von einem ARB mit einem Neprilysin-Inhibitor wird zurzeit in Studien untersucht und könnte ebenfalls eine wirkungsvolle Behandlungsmöglichkeit bieten. Hier sind die Ergebnisse von zukünftigen, beziehungsweise zurzeit laufenden Studien mit großer Spannung zu erwarten. Umstritten ist hingegen die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren. All diese Effekte entsprechen jedoch nicht dem Ziel der Upstream-Therapie. Da bis dato keine Studien ein Reverse-Remodeling durch oben genannte Wirkstoffklassen belegen, ist der Einsatz jener Wirkstoffe im Rahmen einer Upstream-Therapie nicht indiziert.

## Literaturverzeichnis

1. Herold Gea. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Herold, Gerd; 2020.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Amboss. Vorhofflimmern; 2021 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.amboss.com/de/wissen/Vorhofflimmern>.
4. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91(1):265–325. doi: 10.1152/physrev.00031.2009.
5. Bosch R, Eckardt L, Michael Gramlich, Gerhard Hindricks, Ellen Hoffmann, Philipp Sommer. Pocket-Leitlinie: Diagnose und Behandlung von Vorhofflimmern (Version 2020): Börm Bruckmeier Verlag GmbH; 2021 [Stand: 28.09.2021]. Verfügbar unter: [https://leitlinien.dgk.org/files/21\\_2021\\_pocket\\_leitlinie\\_vorhofflimmern\\_kompriert.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/21_2021_pocket_leitlinie_vorhofflimmern_kompriert.pdf).
6. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart* 2019; 105(24):1860–7. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314267.
7. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S et al. *Physiologie*. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. (Duale Reihe).
8. Santangeli P, Marchlinski FE. Techniques for the provocation, localization, and ablation of non-pulmonary vein triggers for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14(7):1087–96. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.02.030.

9. Komal S, Yin J-J, Wang S-H, Huang C-Z, Tao H-L, Dong J-Z et al. MicroRNAs: Emerging biomarkers for atrial fibrillation. *J Cardiol* 2019; 74(6):475–82. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.05.018.
10. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10(1):65–77. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.11.003.
11. Abboud A, Januzzi JL. Reverse Cardiac Remodeling and ARNI Therapy. *Curr Heart Fail Rep* 2021; 18(2):71–83. doi: 10.1007/s11897-021-00501-6.
12. Nielsen JB, Thorolfsdottir RB, Fritsche LG, Zhou W, Skov MW, Graham SE et al. Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology. *Nat Genet* 2018; 50(9):1234–9. doi: 10.1038/s41588-018-0171-3.
13. Choi E-K, Shen MJ, Han S, Kim D, Hwang S, Sayfo S et al. Intrinsic cardiac nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmia in ambulatory dogs. *Circulation* 2010; 121(24):2615–23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919829.
14. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CB de, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5):1093–100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
15. Vecchis R de, Paccone A, Di Maio M. Upstream Therapy for Atrial Fibrillation Prevention: The Role of Sacubitril/Valsartan. *Cardiol Res* 2020; 11(4):213–8. doi: 10.14740/cr1073.
16. Dan G-A. Non-traditional antiarrhythmic drugs as upstream and downstream dam for atrial fibrillation burden. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 29:100610. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100610.
17. Michiel Rienstra 1, Anne H Hobbelt 1, Marco Alings 2 3, Jan G P Tijssen 4, Marcelle D Smit 1, Johan Brügemann 1, Bastiaan Geelhoed 1, Robert G Tieleman 5, Hans L Hillege 1, Raymond Tukkie 6, Dirk J Van Veldhuisen 1, Harry J G M Crijns 7 8, Isabelle C Van Gelder 1, RACE 3 Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients

- with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J* 2018; 39(32):2987–96. doi: 10.1093/eurheartj/ehx739.
18. Alings M, Smit MD, Moes ML, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Brügemann J et al. Routine versus aggressive upstream rhythm control for prevention of early atrial fibrillation in heart failure: background, aims and design of the RACE 3 study. *Neth Heart J* 2013; 21(7-8):354–63. doi: 10.1007/s12471-013-0428-5.
  19. Yano M, Matsumura T, Senokuchi T, Ishii N, Murata Y, Taketa K et al. Statins activate peroxisome proliferator-activated receptor gamma through extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *Circ Res* 2007; 100(10):1442–51. doi: 10.1161/01.RES.0000268411.49545.9c.
  20. Ogunsua AA, Shaikh AY, Ahmed M, McManus DD. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2015; 11(4):228–34. doi: 10.14797/mdcj-11-4-228.
  21. Smit MD, van Gelder IC. Upstream therapy of atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(7):763–78. doi: 10.1586/ERC.09.59.
  22. Mascolo A, Urbanek K, Angelis A de, Sessa M, Scavone C, Berrino L et al. Angiotensin II and angiotensin 1-7: which is their role in atrial fibrillation? *Heart Fail Rev* 2020; 25(2):367–80. doi: 10.1007/s10741-019-09837-7.
  23. Disertori M, Quintarelli S. Renin-Angiotensin System and AtrialFibrillation:Understanding the Connection. *J Atr Fibrillation* 2011; 4(4):398. doi: 10.4022/jafib.398.
  24. Hall MCS, Kirubakaran S, Choudhury R, Abidin N, Peters NS, Garratt CJ. Effects of angiotensin receptor blockade on atrial electrical remodelling and the 'second factor' in a goat burst-paced model of atrial fibrillation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2010; 11(4):222–33. doi: 10.1177/1470320310369604.
  25. Yusuf S, Healey JS, Pogue J, Chrolavicius S, Flather M, Hart RG et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364(10):928–38. doi: 10.1056/NEJMoa1008816.
  26. Grundvold I, Tveit A, Smith P, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. The predictive value of transthoracic echocardiographic variables for sinus rhythm

- maintenance after electrical cardioversion of atrial fibrillation. Results from the CAPRAF study, a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Cardiology* 2008; 111(1):30–5. doi: 10.1159/000113424.
27. Disertori M, Lombardi F, Barlera S, Latini R, Maggioni AP, Zeni P et al. Clinical predictors of atrial fibrillation recurrence in the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation (GISSI-AF) trial. *Am Heart J* 2010; 159(5):857–63. doi: 10.1016/j.ahj.2010.02.016.
  28. Goette A, Schön N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Häusler KG et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5(1):43–51. doi: 10.1161/CIRCEP.111.965178.
  29. Shi Y. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovascular Research* 2002; 54(2):456–61. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00243-2.
  30. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41(12):2197–204. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00464-9.
  31. Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104(21):2608–14. doi: 10.1161/hc4601.099402.
  32. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100(4):376–80. doi: 10.1161/01.cir.100.4.376.
  33. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG, Marín I, Peña G, Bernal E et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106(3):331–6. doi: 10.1161/01.cir.0000022665.18619.83.
  34. Chen Y-J, Chen Y-C, Tai C-T, Yeh H-I, Lin C-I, Chen S-A. Angiotensin II and angiotensin II receptor blocker modulate the arrhythmogenic activity of

- pulmonary veins. *Br J Pharmacol* 2006; 147(1):12–22. doi: 10.1038/sj.bjp.0706445.
35. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(5):712–9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.068.
  36. Marott SCW, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2014; 35(18):1205–14. doi: 10.1093/eurheartj/ehf507.
  37. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(11):1832–9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.070.
  38. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(21):2299–307. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.043.
  39. Zhang Y, Zhang P, Mu Y, Gao M, Wang JR, Wang Y et al. The role of renin-angiotensin system blockade therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88(4):521–31. doi: 10.1038/clpt.2010.123.
  40. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril/Valsartan: Neprilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail* 2020; 8(10):800–10. doi: 10.1016/j.jchf.2020.06.020.
  41. Novartis Pharma GmbH. Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Novartis Pharma GmbH; 2015 [Stand: 04/2021]. Verfügbar unter: [https://www.novartis.at/system/files/product-info/FI\\_Entresto.pdf](https://www.novartis.at/system/files/product-info/FI_Entresto.pdf).
  42. Jering KS, Claggett B, Pfeffer MA, Granger C, Køber L, Lewis EF et al. Prospective ARNI vs. ACE inhibitor trial to Determine Superiority in reducing heart failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE-MI): design and

- baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(6):1040–8. doi: 10.1002/ejhf.2191.
43. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail* 2016; 9(3):e002744. doi: 10.1161/circheartfailure.115.002744.
44. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol* 2008; 31(4):153–8. doi: 10.1002/clc.20324.
45. Fudim M, Liu PR, Shrader P, Blanco RG, Allen LA, Fonarow GC et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonism in Patients With Atrial Fibrillation: Findings From the ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) Registry. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(8). doi: 10.1161/JAHA.117.007987.
46. Dabrowski R, Borowiec A, Smolis-Bak E, Kowalik I, Sosnowski C, Kraska A et al. Effect of combined spironolactone- $\beta$ -blocker  $\pm$  enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study). *Am J Cardiol* 2010; 106(11):1609–14. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.07.037.
47. Jie Q-Q, Li G, Duan J-B, Li X-B, Yang W, Chu Y-P et al. Remodeling of myocardial energy and metabolic homeostasis in a sheep model of persistent atrial fibrillation. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 517(1):8–14. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.112.
48. Rousseau MF, Gurné O, Duprez D, van Mieghem W, Robert A, Ahn S et al. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40(9):1596–601. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02382-3.
49. Ferreira JP, Eschalier R, Duarte K, Damman K, Gustafsson F, Schou M et al. Reduced Diuretic Dose in Patients Treated With Eplerenone: Data From the

- EPHESUS Trial. *Circ Heart Fail* 2020; 13(5):e006597. doi: 10.1161/circheartfailure.119.006597.
50. Parviz Y, Iqbal J, Pitt B, Adlam D, Al-Mohammad A, Zannad F. Emerging cardiovascular indications of mineralocorticoid receptor antagonists. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26(4):201–11. doi: 10.1016/j.tem.2015.01.007.
51. BAYER Global. U.S. FDA erteilt Zulassung für Finerenon von Bayer zur Behandlung von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes; 2021 [Stand: 01.08.2021]. Verfügbar unter: <https://www.media.bayer.de/baynews/baynews.nsf/id/78A386714E8FCEC4C125870C0026320C?open&ref=irrefndcd>.
52. Shroff SC, Ryu K, Martovitz NL, Hoit BD, Stambler BS. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(5):534–41. doi: 10.1111/j.1540-8167.2006.00372.x.
53. Yang S, Han W, Zhou H, Dong G, Wang B, Huo H et al. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121(1):38–42.
54. Zhao J, Li J, Li W, Li Y, Shan H, Gong Y et al. Effects of spironolactone on atrial structural remodelling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing. *Br J Pharmacol* 2010; 159(8):1584–94. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00551.x.
55. Tsai C-T, Chiang F-T, Tseng C-D, Hwang J-J, Kuo K-T, Wu C-K et al. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(8):758–70. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.045.
56. Williams RS, deLemos JA, Dimas V, Reisch J, Hill JA, Naseem RH. Effect of spironolactone on patients with atrial fibrillation and structural heart disease. *Clin Cardiol* 2011; 34(7):415–9. doi: 10.1002/clc.20914.
57. Ito Y, Yamasaki H, Naruse Y, Yoshida K, Kaneshiro T, Murakoshi N et al. Effect of eplerenone on maintenance of sinus rhythm after catheter ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013; 111(7):1012–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.020.

58. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, DiCarlo L, Mukherjee R. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation* 2008; 118(16):1643–50. doi: 10.1161/circulationaha.108.778811.
59. Krum H, Shi H, Pitt B, McMurray J, Swedberg K, van Veldhuisen DJ et al. Clinical benefit of eplerenone in patients with mild symptoms of systolic heart failure already receiving optimal best practice background drug therapy: analysis of the EMPHASIS-HF study. *Circ Heart Fail* 2013; 6(4):711–8. doi: 10.1161/circheartfailure.112.000173.
60. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59(18):1598–603. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.063.
61. Neefs J, van den Berg NWE, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P et al. Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol* 2017; 231:155–61. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.029.
62. Liu T, Korantzopoulos P, Shao Q, Zhang Z, Letsas KP, Li G. Mineralocorticoid receptor antagonists and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2016; 18(5):672–8. doi: 10.1093/europace/euv366.
63. Jia Q, Han W, Shi S, Hu Y. The effects of ACEI/ARB, aldosterone receptor antagonists and statins on preventing recurrence of atrial fibrillation: A protocol for systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(1):e24280. doi: 10.1097/MD.00000000000024280.
64. Rezaei Y, Peighambari MM, Naghshbandi S, Samiei N, Ghavidel AA, Dehghani MR et al. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020; 20(1):19–49. doi: 10.1007/s40256-019-00365-1.
65. Oesterle A, Liao JK. The Pleiotropic Effects of Statins - From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. *Curr*

- Vasc Pharmacol 2019; 17(3):222–32. doi: 10.2174/1570161116666180817155058.
66. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res* 2014; 88:3–11. doi: 10.1016/j.phrs.2014.03.002.
67. Adam O, Frost G, Custodis F, Sussman MA, Schäfers H-J, Böhm M et al. Role of Rac1 GTPase activation in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(4):359–67. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.041.
68. Peña JM, MacFadyen J, Glynn RJ, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. *Eur Heart J* 2012; 33(4):531–7. doi: 10.1093/eurheartj/ehr460.
69. Fang W, Li H-J, Zhang H, Jiang S. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74(5):744–56. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04258.x.
70. Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin therapy and atrial fibrillation: systematic review and updated meta-analysis of published randomized controlled trials. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28(1):7–18. doi: 10.1097/HCO.0b013e32835b0956.
71. Dernellis J, Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 2005; 150(5):1064. doi: 10.1016/j.ahj.2005.06.032.
72. Yan P, Dong P, Li Z, Cheng J. Statin therapy decreased the recurrence frequency of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2014; 20:2753–8. doi: 10.12659/MSM.891049.
73. Giannopoulos G, Vrachatis D, Kossyvakis C, Angelidis C, Koutivas A, Tsitsinakis G et al. Effect of Postablation Statin Treatment on Arrhythmia Recurrence in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018; 72(6):285–90. doi: 10.1097/FJC.0000000000000624.
74. Pinho-Gomes AC, Reilly S, Brandes RP, Casadei B. Targeting inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibition with statins. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20(8):1268–85. doi: 10.1089/ars.2013.5542.

75. Zhu C, Yang Q, Wang S, Nie C, Wang S, Song Y et al. Preoperative Statin Use Is Associated With Less Postoperative Atrial Fibrillation After Myectomy in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 33(3):713–9. doi: 10.1053/j.semtcvs.2020.11.003.
76. Antonopoulos AS, Tousoulis D. Statins in atrial fibrillation prevention: A closed chapter? *Hellenic J Cardiol* 2019; 60(1):48–50. doi: 10.1016/j.hjc.2018.10.006.
77. Sai C, Li J, Ruiyan M, Yingbin X. Atorvastatin prevents postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Hellenic J Cardiol* 2019; 60(1):40–7. doi: 10.1016/j.hjc.2017.12.012.
78. Eun M-Y, Jung J-M, Choi K-H, Seo W-K. Statin Effects in Atrial Fibrillation-Related Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 2020; 11:589684. doi: 10.3389/fneur.2020.589684.
79. Pastori D, Baratta F, Di Rocco A, Farcomeni A, Del Ben M, Angelico F et al. Statin use and mortality in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 100,287 patients. *Pharmacol Res* 2021; 165:105418. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105418.
80. Lombardi M, Carbone S, Del Buono MG, Chiabrando JG, Vescovo GM, Camilli M et al. Omega-3 fatty acids supplementation and risk of atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7(4):e69-e70. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab008.
81. Lombardi M, Chiabrando JG, Vescovo GM, Bressi E, Del Buono MG, Carbone S et al. Impact of Different Doses of Omega-3 Fatty Acids on Cardiovascular Outcomes: a Pairwise and Network Meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2020; 22(9):45. doi: 10.1007/s11883-020-00865-5.
82. Mozaffarian D, Wu JHY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58(20):2047–67. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.063.
83. Grune E. Der Einfluss von Omega-3-Fettsäuren als Präventivmaßnahme gegen das Entstehen kardiovaskulärer Erkrankungen in verschiedenen

Bevölkerungen. [Bachelorarbeit]. Hamburg: Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg; 2018.

84. Leaf A, Kang JX, Xiao Y-F, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003; 107(21):2646–52. doi: 10.1161/01.CIR.0000069566.78305.33.
85. Curfman G. Omega-3 Fatty Acids and Atrial Fibrillation. *JAMA* 2021; 325(11):1063. doi: 10.1001/jama.2021.2909.
86. Albert CM, Cook NR, Pester J, Moorthy MV, Ridge C, Danik JS et al. Effect of Marine Omega-3 Fatty Acid and Vitamin D Supplementation on Incident Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325(11):1061–73. doi: 10.1001/jama.2021.1489.
87. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2021; 143(6):528–39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209.
88. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(22):2268–80. doi: 10.1001/jama.2020.22258.
89. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380(1):11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792.
90. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli GV, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(21):2363–72. doi: 10.1001/jama.2010.1735.
91. Berlin S, Goette A, Summo L, Lossie J, Gebauer A, Al-Saady N et al. Assessment of OMT-28, a synthetic analog of omega-3 epoxyeicosanoids, in patients with persistent atrial fibrillation: Rationale and design of the PROMISE-

AF phase II study. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 29:100573. doi:  
10.1016/j.ijcha.2020.100573.