

mit:

Klaus-Peter Bethge, Neumünster

Ronald W.F. Campbell, Newcastle upon Tyne

Philippe Coumel, Paris

Moderation:

Gero von Böhm, Heidelberg

Werden die Ergebnisse der CAST-Studie nicht hinsichtlich der Indikation zur antiarrhythmischen Therapie überschätzt? Welche Patienten sollen antiarrhythmisch behandelt werden?

COUMEL: Die CAST-Studie konfrontierte uns mit einer Wirklichkeit, die wir bislang ignorierten. In Europa wie in den Vereinigten Staaten wurde bislang die Bedeutung der antiarrhythmischen Behandlung falsch eingeschätzt: Schutz vor dem plötzlichen Herztod. Doch die CAST-Studie rät, die Indikation zur antiarrhythmischen Therapie kritisch zu prüfen. Die Frage, warum dies so ist, blieb durch diese Studie jedoch unbeantwortet.

Doch wie soll pragmatisch behandelt werden?

COUMEL: Eine Behandlung kann ebenso sicher wie unsicher sein. Werden gefährliche Rhythmusstörungen beherrscht, dann bedeutet dies zweifellos, daß ein Leben gerettet werden konnte. Doch wir sprechen nicht allein über Antiarrhythmika, sondern auch über Betablocker. Gegenwärtig können wir an zwei statistischen Aussagen festhalten: Antiarrhythmika wirken in einzelnen Fällen verhängnisvoll und für Betablocker ist in großen Studien ein Nutzen nachgewiesen. Wenn wir im Einzelfall den Unterschied nicht kennen, ist die Behandlung riskant. Nur durch die Kenntnis der pathophysiologischen Zusammenhänge einer Arrhythmie läßt sich die notwendige therapeutische Sicherheit erzielen.

Erweist sich die bisherige Klassifikation antiarrhythmischer Substanzen für die tägliche Behandlung als praktikabel?

BETHGE: Die Klassifizierung von Vaughan Williams, die vor rund 20 Jahren aufgestellt wurde, orientiert sich nach den elektrophysiologischen Wirkungen der Antiarrhythmika, wie z.B. dem schnellen intrazellulären Natriumeinstrom. Die Wirkungsmechanismen im experimentellen Modell stellen sich in der Situation des praktizierenden Arzt völlig anders dar. Gegenüber dem Modell weist der Patient ein völlig unterschiedliches Myokard auf, wo sich neben gesundem Gewebe Narbenregionen und ischämische Areale finden. Dies bedingt für elektrophysiologische Parameter wie Leitungsgeschwindigkeit oder Refraktärzeit ganz andere Voraussetzungen. Daraus erklärt sich der Unterschied

Tabelle 18. Eigenschaften eines idealen Antiarrhythmikums (nach Dreifus und Ogawa 1977)

1. Große therapeutische Breite und geringe Toxizität
2. Geringe Nebenwirkungsrate
3. Wirksamkeit bei allen Störungen der Impulsbildung und -leitung (Automatie, Reentry) sowie Arrhythmien, die über den Kalziumkanal vermittelt werden
4. Günstige hämodynamische Effekte
5. Intravenöse und orale Anwendbarkeit
6. Geringe Interaktionen, aber günstige additive oder synergistische Effekte mit anderen Antiarrhythmika und β -Rezeptorblockern
7. Geringe Effekte auf die normale Sinusknotenfunktion und AV- Leitung
8. Ausreichende Wirkungsdauer, die einen antiarrhythmischen Schutz über 24 h gewährleistet (max. 2 - 3 Dosen)

einer antiarrhythmischen Therapie gegenüber den Ergebnissen des physiologischen Experiments. Die präzise Wirkung eines Medikaments am Patienten läßt sich nicht sicher vorhersagen. Der Wert der bestehenden Klassifizierung liegt darin, daß sich Antiarrhythmika der verschiedenen Gruppen kombinieren lassen, um so gezielt die antiarrhythmische Wirkung zu verstärken. Der klinische Wert dieser Klassifizierung ist dagegen gering; jede antiarrhythmische Therapie ist auf empirische Ergebnisse angewiesen.

CAMPBELL: Es stellt sich die Forderung nach dem universalen Antiarrhythmikum (s. Tabelle 18, die Red.), das bei allen Formen der Rhythmusstörungen eingesetzt werden kann und nicht komplexer Diagnostik bedarf. In Großbritannien wurde früher Disopyramid als eine solche universelle Substanz angesehen, da man sie sowohl bei Vorhofflimmern und -flattern, supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien einsetzen konnte. Heute wissen wir aber, daß dies eine Fehleinschätzung war. Liegt eine Rhythmusstörung vor, so erfordert dies die Erhebung einer präzisen Anamnese. Arrhythmien, die mit Bewußtseinsstörungen einhergehen, indizieren m.E. in jedem Fall die stationäre Behandlung.

COUMEL: Jedem Arzt kann nur geraten werden, Antiarrhythmika so gering wie möglich zu dosieren. Wirken diese Medikamente gering dosiert nicht, können bei Dosissteigerungen Komplikationen auftreten.

Häufig werden Herzrhythmustörungen zufällig durch die Ableitung eines EKG diagnostiziert. Wann soll der Arzt behandeln und wie kann er seine Behandlung überprüfen?

BETHGE: Nicht jede Rhythmusanomalie ist behandlungsbedürftig. Dies ist von den Symptomen und der Ursache abhängig. Arrhythmien ohne zugrundeliegende strukturelle Herzerkrankung bedürfen keiner spezifischen Behandlung.

COUMEL: Zweifellos konnten durch den breiten Einsatz des Langzeit-EKG viele Arrhythmien demaskiert werden, aber wir haben daraus auch gelernt, daß nicht alle Rhythmusstörungen behandelt werden müssen.

Arrhythmien werden durch komplexe Mechanismen ausgelöst; läßt sich hieraus ableiten, daß antiarrhythmische Substanzen mit einem komplexen Wirkungsprofil effektiver sind?

CAMPBELL: Dies ist bestimmt der Fall. Warum das so ist, ist letztlich unbekannt, aber je komplexer der Wirkungsmechanismus einer therapeutischen Substanz ist, desto eher wird man eine Effizienz auf den Patienten beobachten können.

In jüngster Zeit wird der Bedeutung der adrenergen Beteiligung bei der Entstehung von Rhythmusstörungen besondere Beachtung geschenkt. Ist dies nur eine Modeerscheinung oder welcher pathophysiologische Mechanismus verbirgt sich dahinter?

COUMEL: Hier besteht ein pathophysiologischer Zusammenhang, der lange Zeit nicht richtig erkannt worden ist. Hierfür standen die technischen Möglichkeiten einfach noch nicht zur Verfügung. Daß es dennoch eine Modeerscheinung geworden ist, kann gut sein. Man fällt leicht von einem Extrem ins andere. Doch es ist begrüßenswert, daß diese Sache ins rechte Licht gerückt wird, da es hier ganz konkrete therapeutische Ansätze gibt.

Heißt das, daß antiarrhythmische Medikamente mit einem breiten Wirkprofil mehr Bedeutung erlangen?

CAMPBELL: Weil Arrhythmien auf komplexem Weg verursacht werden, muß die antiarrhythmische Therapie komplex sein und sowohl das arrhythmische Substrat als auch die Triggermechanismen und begünstigenden Umstände beeinflussen. Die Therapie selbst muß auf die Schwachstelle dieses pathologischen Triplets abzielen. Antiarrhythmika mit komplexem Wirkungsmechanismus schließen alle Bereiche dieses Triplets ein. Der vor uns liegende wissenschaftliche Weg ist schwer. Ich wünschte, nur über eine Übersicht über alle möglichen je aufgetretenen Rhythmusstörungen zu verfügen, um dann festzustellen, daß die Kombination von z.B. Propafenon und Mexitilin am effektivsten wirkt. Solche Urteile und diese Empfehlungen können wir derzeit nicht abgeben. Viele Eigenschaften der antiarrhythmischen Substanzen im klinischen Einsatz sind nicht bekannt. Die Beschreibung und Erklärung einer Arrhythmie erfordert höchste Sorgfalt; hiermit sind wir bislang recht schlampig umgegangen. Wir sprechen z.B. von der ventrikulären Tachykardie, als ob es sich um ein einheitliches Geschehen handeln würde und orientieren uns vorwiegend an der Frequenz einer solchen Tachykardie, obwohl völlig verschiedene Ursachen vorliegen können.

Welche Medikamente stehen zur antiarrhythmischen Therapie zur Verfügung? Nach welchen Kriterien werden sie eingesetzt?

CAMPBELL: Es gilt zuerst formale Kriterien herauszuarbeiten und z.B. supraventrikuläre und ventrikuläre Ektopien zu unterscheiden. Jede Therapie muß effektiv und sicher sein. Die therapeutische Sicherheit hat vor ihrer Effizienz Vorrang. Die Wirksamkeit eines Antiarrhythmikums sollte sich in niedrigen Dosierungen zeigen. Viele Kollegen sehen in den Betablockern wichtige antiarrhythmisch wirksame Medikamente.

Worin liegt die Bedeutung von Propafenon und ähnlicher Substanzen?

COUMEL: Wie bei allen Antiarrhythmika gilt es auch bei Propafenon das Verhältnis von Nutzen und Risiko zu beachten, aber ich glaube, daß Propafenon im Vergleich zu anderen Substanzen weniger Nebenwirkungen hat. Der Indikationsbereich für die Therapie mit Propafenon ist noch nicht völlig erforscht. Propafenon weist komplexe pharmakologische Wirkungen auf ...

... und wirken komplexe antiarrhythmische Substanzen nicht effektiver?

BETHGE: Propafenon weist zusätzlich betablockierende Eigenschaften auf. Nicht alle Pharmakologen würden Propafenon in die Klasse Ic einordnen.

COUMEL: Betablocker allein weisen oft eine nur ungenügende Wirkung auf. Antiarrhythmika mit zusätzlichen antiadrenergen bzw. β -blockierenden Eigenschaften wie Propafenon und Amiodaron haben eine größere antiarrhythmische Potenz und besitzen damit ein insgesamt breiteres Wirkspektrum.

Wie bedeutend ist das Langzeit-EKG? Wird es der Therapieüberwachung gerecht?

CAMPBELL: In vielen Fällen stellt das Langzeit-EKG eine gute diagnostische Methode dar. Vor allem im *follow-up* der Behandlung kommt ihm die herausragende Bedeutung zu; es ist wichtiger, Kammertachykardien durch das Langzeit-EKG zu demaskieren, als in der Fachliteratur über die Ursachen des *sudden death* nachzulesen. Jede Form der Tachyarrhythmie erfordert die häufige Langzeit-EKG-Überwachung. Entscheidend für die Behandlung vieler dadurch entdeckter Arrhythmien ist die Symptomatik des Patienten während einer Rhythmusstörung.

BETHGE: Bei dem Verdacht auf eine Rhythmusstörung muß zuerst das Standard-EKG abgeleitet werden, um die Zeitintervalle auszumessen. Als nächster Schritt vor dem Holter-EKG muß eine Belastungsuntersuchung durchgeführt werden. Die Elektrolytspiegel müssen bestimmt und der Patient nach seiner Medikation befragt werden. Bei malignen Arrhythmien muß der Patient hospitalisiert und elektrophysiologisch untersucht werden.

Welche Rolle kommen elektrophysiologischen Untersuchungen zu?

CAMPBELL: Vor allem lassen sich wirksame Medikamente auswählen. Allerdings müssen die Untersuchungen wiederholt werden, um deren Effizienz objektiv beurteilen zu können. Durch die Progredienz der zugrundeliegenden Krankheit variieren sowohl die Messungen als auch die Wahl des Antiarrhythmikums.

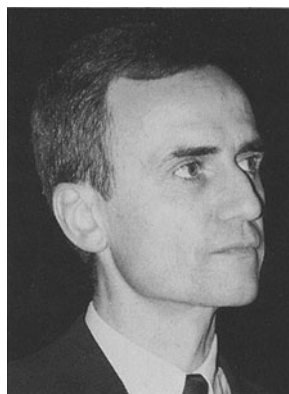
Referenten



J.T. Barbey, Washington



K.-P. Bethge, Neumünster



G. Breithardt, Münster



D. Burckhardt, Basel



R. W. F. Campbell, Newcastle-upon-Tyne



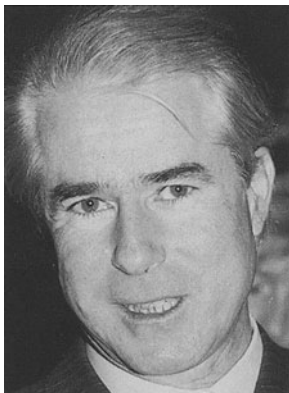
A. P. Fischer, Lausanne



F. Follath, Zürich



J.-J. Goy, Lausanne



L. Kappenberger, Lausanne

Referenten

Foto: Dr. v. Zedlitz, Rühpolding



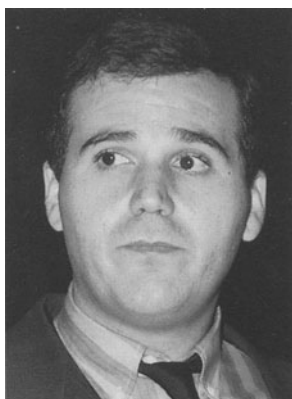
A. Kléber, Bern



H. E. Kulbertus, Liège



B. Lüderitz, Bonn



M. Moyal, Marseille



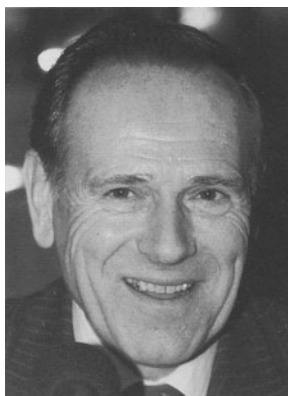
M. Pfisterer, Basel



Ph. J. Podrid, Boston



L. Ryden, Stockholm



E. Sowton, London



M. Zimmermann, Genf