

Liebe Leserinnen und Leser,

wir freuen uns, Ihnen eine weitere Ausgabe unseres Newsletters präsentieren zu können. Auch diesmal wollen wir Ihnen wieder ausgewählte aktuelle Forschungsprojekte aus dem AFNET vorstellen. Viele der Forschungsaktivitäten, die im vergangenen Jahr begonnen wurden, bringen jetzt publikatorisch-wissenschaftlich erste Ergebnisse, so zum Beispiel in der pathophysiologischen Grundlagenforschung. Der kürzlich in „Circulation“ publizierte Beitrag von Dr. Dobromir Dobrev, Dresden, gibt einen Einblick in die Aufklärung neuer Mechanismen des elektrischen Remodeling (siehe auch nebenstehenden Artikel).

Auf dem Projektleitertreffen des Bereichs C am 24. November 2004 wurden auch aus anderen Teilprojekten neue Ergebnisse vorgestellt. Dieser sehr fruchtbare Informationsaustausch hat die



interne Kooperationsbereitschaft stimuliert. Auch in der klinischen Forschung im Bereich B tragen die Aufarbeiten der letzten Monate allmählich Früchte. So ist die von Prof. Dr. Andreas Schuchert, Hamburg, im Teilprojekt

B5 initiierte BACE-PACE-Studie Mitte Januar offiziell angelaufen. Mehr darüber erfahren Sie auf der zweiten Seite dieses Newsletters und auf unseren Internetseiten. Weitere klinische Studien, mit deren Beginn in den nächsten Wochen zu rechnen ist, sind die Flec-SL-Studie und die GAP-AF-Studie.

Die Patientenbetreuung für das bundesweite Vorhofflimmer-Register wächst erfreulicherweise kontinuierlich. Insgesamt wurden bislang rund 5000 Patienten aus Kliniken und Praxen rekrutiert.

Ich grüße im Namen des Vorstandes ganz herzlich alle Mitglieder und Freunde des Kompetenznetzes und wünsche uns eine erfolgreiche Zusammenarbeit.

Ihr P. Hanrath

Hemmung von Proteinphosphatasen bei Vorhofflimmern: eine neue therapeutische Option?

Ziel des Forschungsprojektes C4 ist es, den molekularen Mechanismen des elektrischen Remodeling bei Vorhofflimmern auf den Grund zu gehen und die Beeinflussbarkeit durch Pharmaka aufzuklären. Elektrisches Remodeling bei Vorhofflimmern, d.h. die Veränderungen der elektrischen Eigenschaften des Vorhofgewebes, ist durch eine Verkürzung der atrialen Aktionspotentialdauer charakterisiert. Diese wird unter anderem auf die verminderte Aktivität des L-Typ Calciumstroms zurückgeführt. Eine Normalisierung des Calciumstroms könnte die kontraktile Dysfunktion abschwächen und damit das Thromboserisiko reduzieren.

Die Wissenschaftler im Teilprojekt C4 haben unter der Leitung von PD Dr. Dobromir Dobrev, Dresden, die Hypothese geprüft, ob bei Vorhofflimmern eine veränderte Regulation der Kanäle durch Proteinkinasen und Phosphatasen vorliegt. Die kleinere Amplitude des Calciumstroms bei Vorhofflimmern ist auf eine gestörte Kanalregulation zurückzuführen, denn die Expression der Kanalproteine war bei Vorhofflimmern unverändert. Die Aktivität des Calciumstroms wird durch Phosphorylierung

der Kanalproteine erhöht, durch Dephosphorylierung vermindert. Für die Dephosphorylierung sind Serin/Threonin-Proteinphosphatasen verantwortlich. Durch die Hemmung der Phosphatasen konnten die Unterschiede zwischen den Calciumstromamplituden bei Vorhofflimmern und bei Sinusrhythmus aufgehoben werden. Dieser Befund deutet darauf hin, dass eine erhöhte Aktivität der Proteinphosphatasen ein möglicher molekularer Mechanismus für die verminderte Amplitude des Calciumstroms bei Vorhofflimmern ist. In der Tat geht Vorhofflimmern mit einer gesteigerten Phosphataseaktivität einher (Christ et al., Circulation 2004; 110: 2651-7.). Es ist deshalb denkbar, dass die Hemmung von Proteinphosphatasen eine neue therapeutische Option für Vorhofflimmern darstellt.

Dobromir Dobrev



PD Dr. Dobromir Dobrev,
Teilprojektleiter C4



Fortbildung für Ärzte: Neue Studien zum Vorhofflimmern

Am 8.12.2004 fand im Rahmen der rhythmologischen Fortbildungsseminare der Medizinischen Klinik und Poliklinik C des Universitätsklinikum Münster eine Veranstaltung zum Thema Vorhofflimmern mit einem Schwerpunkt auf neuen klinischen Studien im Kompetenznetz Vorhofflimmern statt. Rund 100 Kardiologen, Internisten und Allgemeinmediziner aus der Region waren nach Münster gekommen, um sich über aktuelle Fragestellungen und Forschungsaktivitäten zu informieren.

Die Vortragenden waren Prof. Dr. Stefan Knecht, PD Dr. Paulus Kirchhof und PD Dr. Lars Eckardt. Prof. Knecht berichtete über das Thema „Vorhofflimmern und Schlaganfall“ und präsentierte dazu erste Forschungsergebnisse aus dem AFNET-Teilprojekt B8. Dr. Kirchhof stellte neue klinische Studien vor, die im Kompetenznetz laufen bzw. in den kommenden Wochen beginnen sollen: in der

ANTIPAF-Studie und in der Flec-SL-Studie (Teilprojekte B10 und B11) geht es um eine Verbesserung der antiarrhythmischen Medikamentenbehandlung bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (ANTIPAF) und persistierendem Vorhofflimmern (Flec-SL). Näheres zu den Studien finden Sie auf unseren Internetseiten. Dr. Lars Eckardt, der Organisator der Veranstaltung, fasste darüber hinaus wesentliche neue Ergebnisse klinischer Studien zum Thema Vorhofflimmern zusammen, die für die tägliche Behandlung von Vorhofflimmer-Patienten relevant sind.

Im Anschluss an die wissenschaftlichen Vorträge hatten die Teilnehmer Gelegenheit, sich über das AFNET zu informieren. Netzwerk-Sprecher Prof. Dr. Günter Breithardt und Geschäftsführer Dr. Thomas Weiß standen den Ärzten als Ansprechpartner zur Verfügung. Die Veranstaltung wurde von der Firma Cordis Biosense Webster unterstützt.

BACE-PACE-Studie gestartet: Schrittmacherstimulation zur Prävention von paroxysmalem Vorhofflimmern

Mitte Januar 2005 ist im Teilprojekt B5 die BACE-PACE-Studie angelaufen. Worum es in dieser klinischen Studie geht, erklärt Studienleiter Prof. Dr. Andreas Schuchert vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf:

Eine Möglichkeit zur Prävention von paroxysmalem Vorhofflimmern ist bei Schrittmacherpatienten die Vorhofstimulation. Getriggerte Stimulationsfunktionen setzen nur nach Detektion bestimmter Trigger ein und stimulieren dann nur kurzfristig schneller als die Sinusfrequenz. Typische Trigger, nach denen gehäuft Vorhofflimmerepisoden einsetzen, sind Vorhofextrasystolen, die spontane Terminierung der Vorhofflimmerepisode und rasche Veränderungen der Vorhoffrequenz. Frühere Arbeiten wie das VIP-Register und die 3:4 Studie konnten zeigen, dass getriggerte Vorhofstimulation der permanenten Vorhofstimulation beziehungsweise permanenten plus getriggerten Stimulation überlegen ist. Der Stellenwert bisheriger Antiarrhythmika zur Rhythmuskontrolle wird kritischer als früher bewertet. Eine Ausnahme sind Betablocker. In den letzten fünf Jahren haben zahlreiche Untersucher gezeigt, dass Patienten unter ACE-Hemmer- oder AT-1 Rezeptor-Antagonisten-Therapie seltener Vorhofflimmern hatten als die Kontrollpatienten.

Die Idee der randomisierten BACE-PACE-Studie ist, bei 224 Patienten mit Indikation zur Schrittmachertherapie und bekanntem paroxysmalem Vorhofflimmern den Stellenwert präventiver getriggelter Vorhofstimulation in Kombination mit Betablocker beziehungsweise ACE-Hemmern / AT-1-Rezeptorantagonisten zu prüfen. Die Umsetzung erfolgt in Kooperation mit dem Schrittmacherhersteller Vitatron. Die Patienten erhalten wegen symptomatischer Bradykardien den Zweikammerschrittmacher T 70 DR, Selection 9000 oder Prevent AF (Viatron). Diese Aggregate verfügen über getriggerte präventive Stimulationsfunktionen und haben erweiterte Funktionen zur permanenten Erkennung und Speicherung schneller atrialer Arrhythmien.

In den ersten drei Monaten nach Implantation wird die medikamentöse Therapie im Hinblick auf Betablocker, ACE-Hemmer oder AT-1 Rezeptorantagonisten nach klinischer Einschätzung des behandelnden Arztes optimiert. Drei Monate nach Implantation werden die Patienten entsprechend ihrer medikamentösen Therapie stratifiziert und im jeweiligen Stratus entweder auf getriggerte präventive Vorhofstimulation oder auf Belassen der konventionellen Vorhofstimulation randomisiert. Die Nachuntersuchung erstreckt sich über sechs Monate.



BACE-PACE-Studienleiter Prof. Dr. Andreas Schuchert

Das primäre Studienziel ist, dass mit präventiver Stimulation signifikant mehr Patienten als in der Kontrollgruppe eine mindestens 25prozentige Reduktion der Vorhofflimmerbelastung „AF burden“ über den Nachbeobachtungszeitraum haben.

Inzwischen wurden die ersten Patienten in die Studie eingeschlossen. Wenn Sie als Arzt teilnehmen und Patienten für die BACE-PACE-Studie rekrutieren möchten, wenden Sie sich bitte an das Institut für klinisch-kardiovaskuläre Forschung (IKKF GmbH), AFNET-Team, Bayerstr. 21, 80335 München (Tel.: 089/5488440). *Andreas Schuchert*



Impressum Kompetenznetz Vorhofflimmern

Vorstand: Prof. Dr. Günter Breithardt, Münster
Prof. Dr. Peter Hanrath, Aachen
Prof. Dr. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. Gerd Steinbeck, München

Redaktion: Dr. Angelika Leute (V.i.S.d.P.)

Universitätsklinikum Münster / Netzwerkzentrale
Waldeyerstr. 30, 48149 Münster
Tel.: 0251 / 83-45341, Fax.: 0251 / 83-45343
E-Mail: info@kompetenznetz-vorhofflimmern.de
www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de

Gefördert vom



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Forschungspreis

PD Dr. Paulus Kirchhof erhielt von der Universität Münster den Sibylle-Hahn-Preis für Medizin. Der mit 15.000 € dotierte Preis zeichnet seine herausragenden Forschungsleistungen aus, die zum größten Teil im Rahmen des Kompetenznetzes Vorhofflimmern erbracht wurden.

Erste Studienpatienten randomisiert

Sowohl in der BACE-PACE-Studie als auch in der ANTIPAF-Studie wurden im Januar die ersten Patienten randomisiert. Mit dem Start dieser beiden klinischen Studien hat das AFNET zwei weitere wichtige Meilensteine erreicht. Das Institut für klinisch-kardiovaskuläre Forschung (IKKF) und die Netzwerkzentrale danken den Projektleitern und -partnern für die gute Zusammenarbeit.

Veranstaltungen

13.-15.02.2005, Hamburg, CCH:
Gemeinsamer Infostand der drei kardiologischen Kompetenznetze (Angeborene Herzfehler, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern) auf der 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (*Stand 79, Ebene C3*)

13.04.2005, Hamburg, Hotel Elysee 18 - 22 Uhr:
Symposium des Herzzentrums Hamburg zum Thema Vorhofflimmern. Die Vorträge informieren über das Kompetenznetz Vorhofflimmern, die BACE-PACE-Studie (B5) und die GAP-AF-Studie zur Katheterablation (B4). Sponsor der Veranstaltung ist die Firma Vitatron.