

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Vernakalant: Medikamentöse Kardioversion bei Vorhofflimmern

Sigmund E, Martinek M

Derndorfer M, Nesser H-J

Pürerfellner H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2014; 21

(3-4), 82-84

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Vernakalant: Medikamentöse Kardioversion bei Vorhofflimmern

E. Sigmund, M. Martinek, M. Derndorfer, H.-J. Nesser, H. Pürerfellner

Kurzfassung: *Einleitung:* Seit Jänner 2011 ist Vernakalant, welches zur Substanzgruppe ARDA („atrial repolarization-delaying agents“) gehört, in Österreich erhältlich und wird zur raschen Kardioversion bei Erwachsenen mit Vorhofflimmern von kurzer Dauer (≤ 7 Tage) eingesetzt. Die Effizienz und Sicherheit dieses Wirkstoffes, der selektiv atriale Ionenkanäle blockiert und damit ein niedriges proarrhythmisches Potenzial für ventrikuläre Arrhythmien besitzt, konnten in mehreren Studien belegt werden. Unter stationären Bedingungen wird Vernakalant individuell körperlsgewichtsadaptiert über 10 Minuten unter kontinuierlichem Herzrhythmus-Monitoring verabreicht. Wir berichten über unsere eigenen Erfahrungen seit der Markteinführung dieses Medikaments. *Methodik:* 48 Patienten (Pat.) (22 weiblich/26 männlich) im Alter von $65,9 \pm 12,3$ Jahren wurden bislang an unserer Abteilung mit Vernakalant behandelt. Bei diesen Pat. lag ein erst kürzlich aufgetretenes, symptomatisches Vorhofflimmern vor, mit einer mittleren Arrhythmiedauer von $19,6 \pm 18,7$ Stunden (davon 48 % ≤ 12 Stunden). *Resultate:* Die Gesamtkonversionsrate lag bei 27 Pat. (56,3 %), davon konvertierten 22 Pat. (45,8 %) bereits nach der Initialdosis in den Sinusrhythmus, bei 5 Pat. (10,4 %) war die Gabe einer 2. Dosis (15 Minuten nach Erstdosis) erforderlich. Die mittlere Konversionszeit war rasch und lag bei $19,9 \pm 11,8$ Minuten. 17 Pat. (35,4 %) wurden nach frustrierender Applikation von Vernakalant elektrisch kardiovertiert. Bei 18 Pat. (37,5 %) traten am Ende der Infusion unerwünschte Wirkungen auf (Husten, Niesen, Hitzegefühl, Dysgeusie, Vertigo, einmalig nicht-

anhaltende VT), diese dauerten zwischen 3 und 5 Minuten und waren selbstlimitierend ohne Einschränkung der Therapie. Relevante Blutdruckentgleisungen konnten wir nicht beobachten, bei einem mittleren systolischen Blutdruck-Ausgangswert von 127 ± 16 mmHg zeigte sich nach Beendigung der Infusion ein mittlerer systolischer Blutdruck von 135 ± 22 mmHg. Relevante Hypotonien wurden nicht verzeichnet. *Diskussion:* Vernakalant ist aus unserer Sicht durchaus ein effektives und sicheres Mittel zur Akutkonversion von Vorhofflimmern von kurzer Dauer. Der Wirkungseintritt erfolgt rasch, relevante Nebenwirkungen konnten wir bislang nicht dokumentieren. Vernakalant ist mittlerweile in den aktuell gültigen ESC-Guidelines verankert und hat in unserem klinischen Routinebetrieb einen festen Stellenwert gefunden.

Schlüsselwörter: Vorhofflimmern, medikamentöse Kardioversion, Antiarrhythmika, Vernakalant

Abstract: Pharmacological Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Background:* Intravenous Vernakalant has been approved in Austria in January 2011 as an atrial-selective antiarrhythmic drug for the acute conversion of recent-onset atrial fibrillation (≤ 7 days). Due to its atrial-selective properties, vernakalant prolongs the effective refractory period of the atria with minimal effects on the ventricles, being associated with a low proarrhythmic risk. Vernakalant is dosed by patient body weight to be infused over a 10 minutes period in a monitored clinical setting. *Methods:* A total of 48 patients (pts.) (22

female/26 male) at the age of 65.9 ± 12.3 years were treated with Vernakalant in our department. All of them had symptomatic recent-onset atrial fibrillation with a mean duration of 19.6 ± 18.7 hours (48% of pts. ≤ 12 hours). *Results:* Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm occurred in 27 pts. (56.3%), in 22 pts. (45.8%) already after the first infusion and in 5 pts. (10.4%), a second dose was applied (15 minutes after initial dosis). Conversion to sinus rhythm occurred rapidly (the median time to conversion was 19.9 ± 11.8 minutes from start of first infusion). In the remaining 17 pts. (35.4%), electrical cardioversion was performed. Adverse reactions, seen at the end of infusion in 18 pts. (37.5%), included cough, sneezing, flush, dysgeusia, dizziness and a singular non-sustained VT during continuous monitoring. These events were centered around the time of infusion, and transient. Clinically relevant hyper- or hypotension were not observed, systolic blood-pressure of 127 ± 16 mmHg at the beginning of the infusion changed to a systolic blood-pressure of 135 ± 22 mmHg at the end of administration. *Conclusions:* In the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm, Vernakalant is highly effective without clinically significant side effects. Vernakalant is nowadays a recommended drug in the updated ESC-guidelines and has become an important antiarrhythmic drug for the rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation in our department. **J Kardiologie 2014; 21 (3–4): 82–4.**

Key words: atrial fibrillation, pharmacological cardioversion, antiarrhythmic drug, Vernakalant

■ Einleitung

Seit Jänner 2011 steht in Österreich mit Vernakalant eine Substanz zur medikamentösen Kardioversion von Vorhofflimmern von kurzer Dauer zur Verfügung. Im Gegensatz zu den bislang erhältlichen Medikamenten handelt es sich hierbei um einen atrial selektiven Wirkstoff mit dominierender Wirkung auf den im Atrium lokalisierten Ionenkanal IK_{ur} („ultrarapid delayed rectifier“). Durch Inhibition atrialer Ionenkanäle verlängert Vernakalant die atriale Refraktärzeit, sodass es zu einer raschen und effektiven Konversion von Vorhofflimmern kommt. Potenziell gefährliche QT-Zeit-Verlängerungen mit der Gefahr von Torsades-de-pointes-Tachykardien oder mali-

gne ventrikuläre Arrhythmien werden dadurch vermieden. Vernakalant hat eine kurze Halbwertszeit (3–5,5 Stunden) und konnte in mehreren placebokontrollierten Studien eine sichere und rasche Konversion (bereits wenige Minuten nach Infusionsbeginn) zeigen.

Zugelassen ist das Medikament bei Patienten (Pat.) mit kurzer Arrhythmiedauer (einige Stunden bis maximal 1 Woche) und kann auch bei Pat. mit struktureller Herzerkrankung angewendet werden. Kontraindiziert ist Vernakalant bei hochgradiger Aortenklappenstenose, systolischem Blutdruck < 100 mmHg, einer symptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA III, IV), verlängerter QT-Zeit (nicht korrigiert > 440 ms), schwerer Bradykardie, AV-Block II. oder III. Grades ohne Herzschrittmacher, sowie Pat. mit akutem Koronarsyndrom (einschließlich Myokardinfarkt) innerhalb der letzten 30 Tage [1].

Darüber hinaus ist Vernakalant kontraindiziert bei Pat., die innerhalb von 4 Stunden vor geplanter Verabreichung von Vernakalant intravenöse Antiarrhythmika der Klassen I und

Eingelangt am 22. Juli 2013; angenommen am 26. Juli 2013; Pre-Publishing Online am 27. September 2013

Aus der Abteilung für Kardiologie, Krankenhaus der Elisabethinen Linz

Korrespondenzadresse: Dr. med. Elisabeth Sigmund, Abteilung für Kardiologie, Krankenhaus der Elisabethinen, Fadingerstraße 1, A-4010 Linz;

E-Mail: elisabeth.sigmund@elisabethinen.or.at

Tabelle 1: Demographische Parameter (Vernakalant n = 48)

Männliches Geschlecht (n)	26
Alter (a; Mittelwert)	65,9 ± 12,3
Dauer Vorhofflimmern (h)	19,6 ± 18,7
RR systolisch Ausgangswert (mmHg)	127 ± 16
Arterielle Hypertonie (n)	41
Strukturelle Herzerkrankung (n)	18
Herzinsuffizienz (n)	3

III erhalten haben. Zwei Stunden nach frustrierender Anwendung von Vernakalant sind andere Behandlungen, v. a. eine Elektrokardioversion möglich [1].

■ Pharmakologische Eigenschaften

Vernakalant wird hauptsächlich über die CYP2D6-abhängige O-Demethylierung eliminiert.

Eine Dosisanpassung bei Pat. mit moderat eingeschränkter Leberfunktion, Niereninsuffizienz oder älteren Pat. ist nicht erforderlich [1].

■ Anwendung in der Praxis

Die Höhe der Dosis von Vernakalant ist individuell körpergewichtsabhängig mit einer empfohlenen Initialdosis von 3 mg/kg KG, als Infusion über 10 Minuten unter kontinuierlichem Rhythmus- und Blutdruckmonitoring. Erfolgt innerhalb von 15 Minuten nach Ende der ersten Infusion keine Konversion in den Sinusrhythmus, kann eine zweite Infusion mit einer Dosierung von 2 mg/kg KG über 10 Minuten verabreicht werden [1]. Zur alltäglichen Hilfestellung ist eine Dosieranleitung erhältlich.

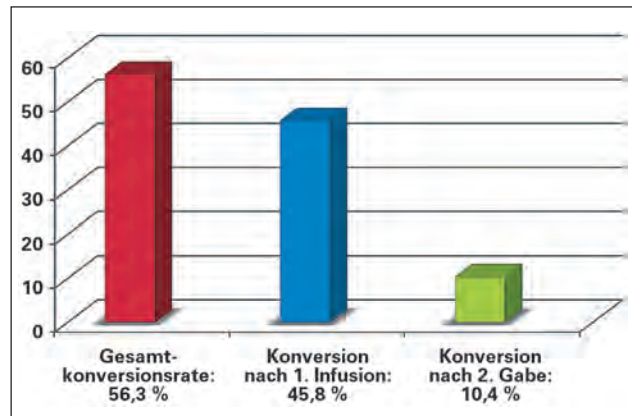
■ Ergebnisse

Bislang wurden an unserer Abteilung 48 Pat. (22 weiblich/26 männlich) im Alter von 65,9 ± 12,3 Jahren mit Vernakalant behandelt (Tab. 1). Die Arrhythmiedauer lag bei 23 Pat. (48 %) < 12 Stunden, bei 11 Pat. (22,9 %) < 24 Stunden, bei 8 Pat. (16,6 %) bei < 48 Stunden und lediglich bei 6 Pat. (12,5 %) bei > 48 Stunden.

Die Gesamtkonversionsrate lag bei 27 Pat. (56,3 %), davon konvertierten 22 Pat. (45,8 %) bereits nach der Initialdosis in den Sinusrhythmus, bei 5 Pat. (10,4 %) war die Gabe einer 2. Dosis (15 Minuten nach Erstdosis) erforderlich (Abb. 1). Die mittlere Konversionszeit war rasch und lag bei 19,9 ± 11,8 Minuten; 17 Pat. (35,4 %) wurden nach frustrierender Applikation von Vernakalant elektrisch erfolgreich kardiovertiert.

■ Diskussion

In mehreren klinischen Studien (ACT I [2], ACT II [3], ACT III [4], ACT IV [5] sowie AVRO-Studie [6]) konnte bei Pat. mit kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern (≤ 7 Tage) innerhalb von 90 Minuten eine Konversionsrate von über 50 % gezeigt werden.

**Abbildung 1:** Ergebnisse

In den Studien ACT I und ACT III wurden insgesamt 390 hämodynamisch stabile Pat. mit kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern (3 Stunden bis maximal 7 Tage) mit Vernakalant untersucht. Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine wirksame Konversion von Vorhofflimmern (51,0 %) in den Sinusrhythmus. Die Konversion erfolgte rasch, mit einer medianen Dauer bis zur Konversion von 10 Minuten ab Beginn der ersten Infusion. In dieser Studie waren Pat. mit arterieller Hypertonie (40,5 %), ischämischer Herzerkrankung (12,8 %), Herzklappenerkrankung (9,2 %) und chronischer Herzinsuffizienz (10,8 %) eingeschlossen [2, 4].

In der ACT-IV-Studie (n = 229) handelte es sich um eine offene, multizentrische Studie, die in Notfallambulatorien und Herzkliniken durchgeführt wurde. Eine Konversionsrate von 59,4 % konnte im Rahmen dieser Studie dokumentiert werden [5].

Im Rahmen der ACT-II-Studie wurde die Wirksamkeit dieses Wirkstoffs bei 150 Pat. mit kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern (3–72 Stunden), das zwischen 24 Stunden und 7 Tagen nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen (Koronararterienbypass und/oder Herzklappenoperation) auftrat, untersucht. Die Behandlung mit Vernakalant führte zu einer wirksamen Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus (47,0 % Vernakalant, 14,0 % Placebo); p-Wert = 0,0001, die mediane Dauer lag bei 12 Minuten ab Infusionsbeginn [3].

In der AVRO-Studie [6] ist Vernakalant im direkten Vergleich mit Amiodaron geprüft worden. Hierfür wurden 232 Pat. mit Vorhofflimmern (3–48 Stunden Dauer) einer intravenösen Therapie mit Amiodaron oder Vernakalant zugeteilt. Primärer Endpunkt war der Anteil der Pat., bei denen Sinusrhythmus innerhalb von 90 Minuten nach Einleitung der Behandlung wiederhergestellt werden konnte. Die Behandlung mit Vernakalant führte bei 51,7 % der Pat. innerhalb von 90 Minuten zur Konversion in den Sinusrhythmus im Vergleich zu 5,2 % unter Amiodaron [6]. Bei typischem primärem Vorhofflattern zeigte Vernakalant keinen Effekt bezüglich der gewünschten Konversion in den Sinusrhythmus [7].

Unsere eigenen Erfahrungen bestätigen diese Studienergebnisse prinzipiell.

Tabelle 2: Nebenwirkungen (Vernakalant n= 48)

Husten	4 (8,3 %)
Niesen	5 (10, 4 %)
Hitzegefühl	8 (16,6 %)
Dysgeusie	4 (8,3 %)
Vertigo	2 (4,2 %)
Nicht-anhaltende VT	1 (2,1 %)

Nebenwirkungen

Basierend auf Daten von 773 Pat. aus den Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen Dysgeusie (20,1 %), Niesen (14,6 %) und Parästhesien (9,7 %). Diese Ereignisse traten während oder kurz nach der Infusion auf, waren vorübergehend und führten nur selten zu einer Einschränkung der Therapie [1]. Eine signifikant unerwünschte Arzneimittelwirkung wurde im Rahmen der ACT-V-Studie mit einer schweren Hypotonie mit kardiogenem Schock beobachtet.

An unserer Abteilung konnten am Ende der Infusion bei 18 Pat. (35,4 %) unerwünschte Wirkungen dokumentiert werden (Husten, Niesen, Hitzegefühl, Dysgeusie, Vertigo, einmalig nicht-anhaltende VT). Diese dauerten zwischen 3 und 5 Minuten und waren selbstlimitierend ohne Einschränkung der Therapie (Tab. 2). Relevante Blutdruckentgleisungen konnten wir bei adäquater Hydrierung nicht beobachten. Bei einem mittlerem systolischen Blutdruck-Ausgangswert von 127 ± 16 mmHg zeigte sich nach Beendigung der Infusion ein mittlerer systolischer Blutdruck von 133 ± 22 mmHg.

Schlussfolgerung

Vernakalant, welches bereits in den aktuell gültigen ESC-Guidelines verankert ist, konnte bislang in unseren eigenen Erfahrungen seine Effizienz im Ausmaß der in den klinischen Studien beobachteten Konversionsrate von etwa 50 % bestätigen. Zudem konnte die Sicherheit bezüglich maligner ventrikulärer Arrhythmien bzw. relevanten Hypotonien verifiziert werden. Je kürzer die Dauer des symptomatischen Vorhofflimmerns ist, desto wahrscheinlicher erscheint die medikamentöse Konversion. Im Kosten-Nutzen-Verhältnis scheinen vor allem diese Pat. (Vorhofflimmern < 48 Stunden) von einer pharmakologischen Kardioversion zu profitieren. Bei hämodynamisch instabilen Pat. ist der elektrischen Kardioversion gemäß den gültigen Richtlinien der Vorzug zu geben.

Somit kommt diesem Medikament nach Auswahl des adäquaten Patientengutes unter Einhaltung einer ausreichenden Hy-

drierung und unter kontinuierlichem Monitoring durchaus ein Stellenwert zur medikamentösen Kardioversion von hochsymptomatischen Vorhofflimmern in der klinischen Routine zu.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Fragen zum Text

- Bei welchen Patienten kommt Vernakalant i.v. zur Anwendung?
 - Bei Patienten mit lang-anhaltendem persistierendem Vorhofflimmern
 - Bei Patienten mit Vorhofflattern
 - Bei Patienten mit erst kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern (≤ 7 Tage)
- Welche Nebenwirkungen sind unter Vernakalant i. v. am ehesten zu erwarten?
 - Husten, Niesen, Dysgeusie, Hitzegefühl
 - Torsades-de-pointes-Tachykardien
 - Kardiogener Schock
- Wie erfolgt die Dosierung von Vernakalant i. v.?
 - In Ampullen
 - Individuell körpertgewichtsadaptiert (3 mg/kg KG bzw. 2 mg/kg KG bei zweiter Infusion)
- Kann Vernakalant auch bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung angewendet werden?
 - ja
 - nein

Lösung

Literatur:

- Fachinformation Brinavess®, Stand 08/2012
- Roy D, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008; 25; 117: 1518–25.
- Kowey PR, et al. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 652–9.
- Pratt CM, et al. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1277–83.
- Calder LA, et al. Vernakalant hydrochloride: A novel atrial-selective agent for the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2010; 17: 1175–82.
- Camm J, et al. A Randomized Active-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Vernakalant to Amiodarone in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 313–321.
- Camm J, et al. Efficacy and safety of vernakalant in patients with atrial flutter: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Europace* 2012; 14: 804–9.

Richtige Lösung: 1c; 2a; 3b; 4a

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung