

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Forum Rhythmologie

**Medikamentöse und alternative
Konzepte zur Behandlung von
Vorhofflimmern: Neuere
Klasse-III-Antiarrhythmika
Hybridtherapien
(Kardioversion-Defibrillation
Ablation, Pacing)**

Pürerfellner H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2004; 11

(Supplementum E - Forum

Rhythmologie), 3-14

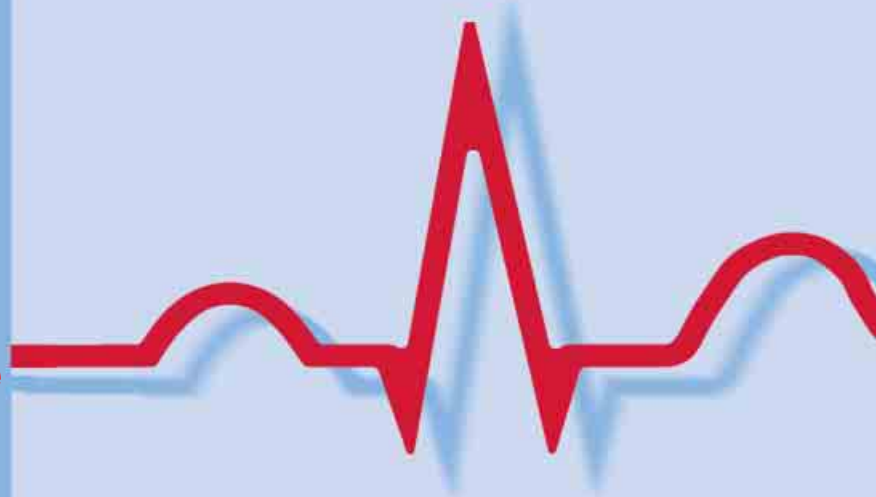
Krause & Pachernegg GmbH

Verlag für Medizin und Wirtschaft

A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

www.forum-rhythmologie.at



Homepage:

www.kup.at/kardiologie

www.forum-rhythmologie.at

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstungskalender

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

Medikamentöse und alternative Konzepte zur Behandlung von Vorhofflimmern: Neuere Klasse-III-Antiarrhythmika, Hybridtherapien (Kardioversion-Defibrillation, Ablation, Pacing)*

H. Pürerfellner

Kurzfassung: Trotz Fortschritten in der nicht-pharmakologischen Therapie spielen antiarrhythmische Medikamente noch immer eine führende Rolle in der Behandlung kardialer Arrhythmien. Große randomisierte kontrollierte klinische Studien haben die Wichtigkeit einer geeigneten Risiko-Nutzen-Evaluierung bei unterschiedlichen Patientengruppen herausgearbeitet. Das hat dazu geführt, daß Natrium-Kanal-Blocker wegen ihrer potentiell proarrhythmischen Wirkung speziell bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und ischämischer Herzerkrankung immer weniger eingesetzt wurden.

Dagegen wurden Betablocker und komplexere Klasse-III-Substanzen wie Sotalol und Amiodaron immer öfter verordnet. Allerdings haben häufig auftretende Nebenwirkungen die Entwicklung von Substanzen mit einer einfachen Ionen-Kanal-Blockade vorangetrieben. In diesem Review werden neuere sogenannte reine Klasse-III-Substanzen diskutiert. Ihr gemeinsamer Wirkmechanismus ist ein antifibrillatorischer Effekt auf Vorhof und Kammer. Klinisch werden sie bei der medikamentösen Kardioversion und zur Prävention von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern genauso wie zum Erhalt des Sinusrhythmus nach dessen erfolgreicher Wiederherstellung eingesetzt. Der Bericht enthält eine

detaillierte Analyse zur Pharmakokinetik, referiert die Ergebnisse klinischer Studien und erläutert Implikationen in bezug auf die tägliche Anwendung dreier spezieller Substanzen: Ibutilid, Dofetilid und Azimilid. Nachdem ihre Effektivität noch immer begrenzt ist, wird die gegenwärtige und zukünftige Rolle von Hybridtherapien, d. h. eine Kombination von medikamentöser Therapie mit alternativen Behandlungsmethoden (implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren, Katheterablation, Schrittmacher) diskutiert. Darüber hinaus gibt es einen Ausblick auf ein zukünftiges Medikamentendesign, dessen Ziel das im Sinne eines Remodellings elektrisch veränderte Vorhofgewebe darstellt.

Abstract: Recent Developments in Cardiovascular Drug Therapy. Treatment of Atrial Arrhythmias with New Class III Drugs and Beyond. Despite recent advances in non-pharmacologic approaches antiarrhythmic drugs still play a dominant role in the treatment of cardiac arrhythmias. Large randomized controlled clinical trials have pointed out the importance of a proper benefit to risk evaluation in various patient subsets. This led to a continuous decline in the use of sodium channel blockers due to their possible proarrhythmic effects particularly in patients with reduced

left ventricular function and ischemic heart disease. On the contrary, beta-blockers and more complex class III compounds such as sotalol and amiodaron have been prescribed increasingly. However, side effects commonly observed boosted the development of agents with simpler ion channel-blockade and less adverse reactions. In this review newer so-called "pure" class III agents will be discussed. Their common mechanism of action is an antifibrillatory effect both on the atrial and ventricular level. Clinically, they are used in the chemical cardioversion and the prevention of atrial fibrillation or atrial flutter as well as for the maintenance of sinus rhythm after its successful restoration. This report contains a detailed analysis of the pharmacokinetics, results of clinical studies and implications regarding the use in daily practice for three distinct compounds: ibutilide, dofetilide and azimilide.

As efficacy is still limited their current and future role in hybrid therapies combining drug therapy with alternative treatment modalities (catheter ablation, pacemakers and implantable cardioverter defibrillators) is discussed. In addition, an outlook for a future drug design implementing changes in electrically remodelled atrial tissue will be given. **J Kardiologie 2004; 11 (Suppl E, Forum Rhythmologie): 3–14.**

■ Einleitung

Ergebnisse der CAST-Studie (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) [1] zeigten, daß die Einnahme eines Klasse-I-Antiarrhythmikums mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten nach Myokardinfarkt mit ventrikulären Arrhythmien und eingeschränkter Linksventrikelfunktion einhergeht, was in den letzten 10 Jahren zu einer stetigen Abnahme in der Verwendung dieser Medikamente geführt hat. Als Konsequenz daraus werden die derzeit verfügbaren antiarrhythmischen Medikamente der Klasse I, darunter Chinidin, Propafenon und Flecainid, mit Vorsicht eingesetzt oder sind bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung sogar kontraindiziert. Zum Einsatz kommen sie nach wie vor speziell in der Indikation eines paroxysmalen Vorhofflimmerns, wo sie eine effektive Maßnahme zur Konversion in den Sinusrhythmus und zur Rhythmuserhaltung darstellen [2].

Parallel zum Rückgang von Klasse-I-Substanzen begannen sowohl reine Betablocker als auch komplexere Klasse-III-Substanzen wie Sotalol [3] und Amiodaron [4] – deren Wir-

kung gleichzeitig auf einer verlängerten Repolarisation und Blockade der adrenergen Stimulation beruht – eine größere Rolle zu spielen. Ihr Nebenwirkungsprofil hat die Entwicklung neuerer und einfacherer Substanzen vorangetrieben und reine Klasse-III-Substanzen wie Ibutilid, Dofetilid und Azimilid oder Amiodaron-Derivate mit weniger Nebenwirkungen, etwa Dronedaron [5], hervorgebracht.

Im folgenden werden reine Klasse-III-Substanzen in Hinblick auf die Elektropharmakologie, Pharmakokinetik und ihre gegenwärtige klinische Rolle auf Basis von Studien diskutiert. Zusätzlich wird über hybridtherapeutische Ansätze in der Behandlung kardialer Arrhythmien berichtet, d. h. über die Kombination von alternativen Behandlungsmethoden (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, Katheterablation, Schrittmacher) mit antiarrhythmischen Medikamenten. Weiters beinhaltet der Beitrag ein Kapitel zum atrialen Remodelling und über ein modellhaftes zukünftiges Medikamentendesign.

Die vorliegende Arbeit basiert auf zwei rezenten, von Singh [6] und Murgatroyd [7] veröffentlichten Reviews. Zusätzlich werden eigene Erfahrungen speziell in der Hybridtherapie berichtet.

■ Elektrophysiologische Grundlagen

Kardiale Depolarisation resultiert aus dem Fluß von Na⁺- und Ca²⁺-Ionen, den beiden langsam und schnell in das Zellinnere

Aus der Abteilung Kardiologie, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Helmut Pürerfellner, Innere Medizin, Abteilung Kardiologie, Krankenhaus der Elisabethinen, A-4010 Linz, Fadingerstraße 1; E-Mail: helmut.puererfellner@elisabethinen.or.at

*Erschienen unter dem Titel „Recent Developments in Cardiovascular Drug Therapy: Treatment of Atrial Arrhythmias with New Class III Drugs and Beyond“. Current Medicinal Chemistry – Cardiovascular & Hematological Agents 2004; 2 (1): 79–91. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

strömenden Ionen. Repolarisation ist das Resultat einer Balance aus der Inaktivierung des langsamen Einwärtsstroms und der Aktivierung des repolarisierenden (auswärtsgerichteten) K^+ -Stroms. Die frühe Repolarisation resultiert aus einem durch Membran-Depolarisation rasch aktivierten transienten Auswärtsstrom (ITO). Die terminale Repolarisation wird durch einen nach außen gerichteten verzögerten K^+ -Strom (IK) verursacht, der durch Membran-Depolarisation langsam (über eine Zeit von 200–300 ms) aktiviert wird und durch Membran-Repolarisation ausgeschaltet oder relativ langsam deaktiviert wird. IK-Ströme können in 2 Komponenten unterteilt werden: eine schnell aktivierende Komponente, IK_r , und eine langsamere Komponente, IK_s ; beide Komponenten werden durch eigene Ionenkanalmoleküle vermittelt. HERG-Kanäle sind verantwortlich für IK_r , während IK_s mit KvLQT1-Kanälen assoziiert sind. Spezifische IK_r -Blocker werden somit als reine Klasse-III-Antiarrhythmika bezeichnet, weil sie nur eine Verlängerung der Aktionspotentialdauer und dadurch auch eine Verlängerung des QT-Intervalls bewirken. Diese Wirkungen können zu einer Terminierung oder Suppression der Arrhythmie führen, können aber auch in eine exzessive QT-Prolongation münden und polymorphe ventrikuläre Tachykardien vom Typ der Torsade de pointes-Tachykardien verursachen. Beispiel für einen spezifischen IK_r -Blocker ist Dofetilid. Zusätzlich zur IK_r -Blockade wirkt Ibutilid durch Verstärkung des inaktivierten Na^+ -Kanals. Dagegen bewirkt Azimilid eine dominante semiselektive Blockade von IK_s (des verzögerten Kalium-Stroms).

■ Elektropharmakologische Grundlagen

Die elektropharmakologischen Eigenschaften von reinen Klasse-III-Substanzen werden in Tabelle 1 zusammengefasst. Als Wirkmechanismus üben diese Substanzen einen selektiven antifibrillatorischen Effekt auf die Muskulatur des Vorhofs aus und vermögen dadurch Vorhofflimmern und Vorhofflattern in den Sinusrhythmus zu konvertieren und letzteren auch zu erhalten. Das ist auch die Basis für ihren klinischen Einsatz, der im weiteren ausführlich diskutiert wird. Der einzige (aber auch limitierende) Nachteil ist ihre Fähigkeit, Torsade de pointes-Arrhythmien zu induzieren, z. B. polymorphe ventrikuläre Tachykardien, die möglicherweise in Kammer-

flimmern degenerieren und einen plötzlichen Herztod hervorrufen können.

■ Ibutilid

Unter den reinen Klasse-III-Medikamenten wurde Ibutilid als erste Substanz von der FDA (Food and Drug Administration) zur akuten Terminierung von Vorhofflattern und Vorhofflimmern zugelassen.

Pharmakokinetik

Wegen des First-pass-Phänomens mit schneller Metabolisierung in der Leber ist Ibutilid nur als intravenöse Darreichung verfügbar. Es hat eine variable Halbwertszeit zwischen 2 und 12 Stunden (durchschnittlich 6 Stunden). Der Metabolismus der Substanz ist erheblich, die Ausscheidung findet beinahe ausschließlich über die Niere statt. Dennoch benötigt die intravenöse Verabreichung keine Dosisanpassung hinsichtlich renaler oder hepatischer Parameter. Die gleichzeitige Einnahme anderer antiarrhythmischer Medikamente wie Digoxin, Betablocker oder Kalziumkanalblocker beeinflusst die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit der Substanz und kann nach der Kardioversion zur Sinusbradykardie führen, die ihrerseits das Risiko für Torsade de pointes-Tachykardien erhöhen kann. Die Pharmakokinetik wird auch durch das Patientenalter, das Geschlecht und die Art der behandelten Arrhythmie beeinflusst [8].

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Ibutilid zur raschen Termination von Vorhofflimmern und Vorhofflattern wurde in zwei Zulassungsstudien evaluiert, die 1996 publiziert wurden. Ellenbogen et al. [9] berichteten von 200 Patienten mit einer Arrhythmiedauer zwischen 3 Stunden und 90 Tagen. Die Studienteilnehmer mußten hämodynamisch stabil sein, Herzinsuffizienz oder Angina pectoris waren Ausschlussgründe. Patienten wurden in 5 gleich große Studienarme randomisiert und erhielten entweder Placebo oder 4 Dosierungen der Substanz (0,005; 0,010; 0,015 und 0,025 mg/kg als 10-Minuten-Infusion). Die Konversionsraten betrugen 3 % unter Placebo versus 12 %, 33 %, 45 % und 46 % mit entsprechend gesteigerten Dosen. Unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Arrhythmien wurden Vorhofflattern bei 38 % und Vorhofflimmern bei 29 % konvertiert. Die mittlere Zeit zur Konversion betrug 19 Minuten. Wie erwartet wurde die Konversion von einer Verlängerung des QT- und QTc-Intervalls im Oberflächen-EKG begleitet. Die Inzidenz von polymorphen ventrikulären Tachykardien betrug 3,6 %. Stambler et al. [10] inkludierten 266 Patienten mit Vorhofflimmern und Vorhofflattern (Dauer zwischen 3 Stunden und 45 Tagen). Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert; die Behandlungsarme bestanden aus 2 Regimen mit unterschiedlichen Dosierungen: entweder Ibutilid 1,0 und 0,5 mg oder Ibutilid 1 und 1 mg verabreicht zu zwei Infusionen über je 10 Minuten. Die meisten Patienten hatten eine zugrunde liegende Herzerkrankung und der linke Vorhof war bei den meisten vergrößert. Die Konversionsrate betrug 2 % unter Placebo versus 47 % unter Ibutilid. Die Wirksamkeit war bei Vorhof-

Tabelle 1: Elektropharmakologische Eigenschaften von reinen Klasse-III-Substanzen [6]

- Selektive Verlängerung der Repolarisation und der kardialen Refraktärzeit ohne signifikante autonome Interaktion
- Erhöhung der ventrikulären und atrialen Flimmerschwelle
- Reduktion der atrialen und ventrikulären Defibrillationsschwelle
- Verlangsamung von Kammer-Tachykardien und dadurch Prävention eines Übergangs der Arrhythmie in Kammerflimmern
- Prävention einer durch programmierte elektrische Stimulation induzierbaren ventrikulären Tachykardie bzw. von Kammerflimmern
- Schwach suppressive Wirkung auf vorzeitige Ventrikelkontraktionen
- Schwache oder keine Tendenz zur Induktion negativ inotroper Effekte oder zur Blockade der AV-Knoten-Leitung
- Unterschiedlich häufige Induktion von Torsades de pointes-Arrhythmien

flattern mit 63 % höher als bei Vorhofflimmern mit 31 %. Die mittlere Zeit zur Konversion betrug 27 Minuten; die Inzidenz von Torsade de pointes-Tachykardien betrug 8,3 % und war mit 12,5 % bei Vorhofflattern höher (6,2 % bei Vorhofflimmern). Bei 1,7 % der Patienten waren polymorphe Tachykardien anhaltend und erforderten eine elektrische Kardioversion.

Diese Ergebnisse wurden in Nachfolgestudien bestätigt und bilden die Basis für den Einsatz der Substanz bei akuter Konversion von Vorhofflattern und Vorhofflimmern. Zusätzlich ist Ibutilid bis heute die einzige intravenöse Substanz, die seit kurzem von der FDA für die standardisierte medikamentöse Konversion von Vorhofflattern und Vorhofflimmern zugelassen ist. Bislang hat noch keine Studie andere Medikamentenregime bei der akuten Konversion von Vorhof-Tachyarrhythmien mit Ibutilid verglichen.

Es wurden rezent allerdings zwei zusätzliche Aspekte im Zusammenhang mit dem Einsatz von Ibutilid berichtet: die gleichzeitige Anwendung bei Patienten unter chronischer Amiodaron-Therapie und die Fähigkeit, die Defibrillationsschwelle der elektrischen Kardioversion herabzusetzen. Glatzer et al. [11] untersuchten 70 Patienten, die mit einer oralen Amiodaron-Langzeitmedikation versorgt (153 ± 259 Tage) und für eine Kardioversion wegen (19 %) Vorhofflatterns oder Vorhofflimmerns (81 %) vorgesehen waren. Die meisten Patienten (79 %) hatten eine strukturelle Herzerkrankung, die Auswurfraction war weitgehend normal, die Arrhythmiedauer lag zwischen 196 ± 508 Tagen. Allen Patienten wurden 2 mg Ibutilid intravenös verabreicht. Die Konversionsraten von Vorhofflattern und Vorhofflimmern betrugen 54 % und 39 %. Bei Respondern erfolgte die Konversion innerhalb von 30 Minuten nach der Infusion. 39 Non-Responder wurden mit einer Erfolgsrate von 90 % (35/39 Patienten) elektrisch kardiovertiert. Die QT-Intervalle gemessen an 12 Ableitungen im EKG waren nach Ibutilid von 371 ± 361 ms auf 479 ± 492 ms signifikant verlängert. Es wurde lediglich ein Ereignis (1,4 %) einer nicht anhaltenden Torsade de pointes-Tachykardie registriert. Diese Daten unterstützen die These, daß Amiodaron das Risiko von Torsade de pointes-Tachykardien, wie sie gewöhnlich mit Ibutilid assoziiert sind, trotz einer weiteren Verlängerung des QT-Intervalls sogar noch reduzieren kann.

Die niedrige Inzidenz von polymorphen Tachykardien unter einer Langzeit-Amiodarontherapie kann mehrere Ursachen haben. Im physiologischen Ventrikelmyokard gibt es eine Heterogenität der Refraktärzeiten, wobei die M- (Mittel-) Zellen die längste Aktionspotentialdauer der ventrikulären Zell-Subtypen aufweisen. Eine frühe Nachdepolarisation (early afterdepolarisation) während der Phase 3 des Aktionspotentials, die in einer getriggerten Aktivität resultiert, kann Genese (und Dauer) von Torsade de pointes-Tachykardien erklären. Diese entstehen in M-Zellen und wurden in Purkinje-Fasern von Hunden nachgewiesen. Amiodaron verlängert die Dauer des Aktionspotentials aller ventrikulären Zell-Subtypen im Tierexperiment (Hunde), am wenigsten jedoch in den M-Zellen, wodurch Amiodaron die transmurale Dispersion der Repolarisation reduziert [12]. Diese Beobachtungen kontrastieren mit den meisten Klasse-III-Medikamenten, die bevorzugt die Aktionspotentialdauer der M-Zellen verlängern und deswegen die transmurale Heterogenität erhöhen. Zusätzlich blockiert Amiodaron den langsamen Kalzium-Einwärtsstrom und unterdrückt die durch Barium induzierte Kalzium-abhängige frühe Nachdepolarisation in tierexperimentellen

Purkinje-Fasern, was ebenfalls zur Entwicklung von Torsade de pointes-Tachykardien beitragen kann. Schließlich kann die Fähigkeit von Amiodaron, eine beta-adrenerge Rezeptorblockade hervorzurufen, auch die getriggerte Aktivität unterdrücken.

Oral et al. [13] untersuchten den Effekt von Ibutilid auf den Energiebedarf einer atrialen Defibrillation und untersuchten weiters, ob Ibutilid die transthorakale Kardioversion eines gegenüber konventionellen transthorakalen Kardioversionen resistenten Vorhofflimmerns erleichtert. 100 Patienten mit Vorhofflimmern zwischen 117 ± 201 Tagen Dauer wurden randomisiert in eine transthorakale Kardioversion mit oder ohne Vorbehandlung von 1 mg Ibutilid. Verwendet wurde ein stufenweises Protokoll mit Schocks bei 50, 100, 200, 300 und 360 Joule. Bei nicht erfolgreicher transthorakaler Kardioversion in der Gruppe der Patienten ohne medikamentöse Vorbehandlung wurde Ibutilid schlußendlich verabreicht und dann erneut eine Kardioversion versucht. Die Konversionsrate durch elektrische transthorakale Schocks betrug 72 % bei den Patienten, die die Substanz nicht erhalten hatten, und 100 % bei medikamentös vorbehandelten Patienten. Bei allen 14 Patienten, bei denen die alleinige transthorakale Kardioversion versagt hatte, wurde Sinusrhythmus nach einer Ibutilid-unterstützten Kardioversion wieder hergestellt. Eine Vorbehandlung mit dieser Substanz war mit einer signifikanten Reduktion des durchschnittlich für eine Defibrillation benötigten Energiebedarfs (166 ± 180 Joule vs. 228 ± 293 Joule) assoziiert. Anhaltende polymorphe ventrikuläre Tachykardien ereigneten sich bei 2/64 Patienten (3,1 %); diese beiden Patienten hatten eine stark reduzierte linksventrikuläre Auswurfraction. In der Kaplan-Meier-Analyse zur Rezidivrate innerhalb der ersten Monate nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Implikationen für die tägliche Praxis

Es gibt mittlerweile umfangreiche (publizierte) Erfahrungen für Ibutilid bei der akuten intravenösen pharmakologischen Konversion atrialer Tachyarrhythmien. Die Wirkung ist am stärksten ausgeprägt, wenn der Arrhythmiebeginn erst kurz (weniger als 7 Tage) zurückliegt und sich als Vorhofflattern manifestiert hat, das im Unterschied zu Vorhofflimmern besser für eine Kardioversion geeignet ist. Die einzige schwere Nebenwirkung, die man bei einer geringen Zahl von Patienten erwarten kann, ist das Auftreten von Torsade de pointes-Tachykardien. Zu den Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung dieser Nebenwirkung zählt der Ausschluß von Patienten mit verlängertem QTc-Intervall (> 440 ms) oder solcher Patienten, bei denen bereits Torsade de pointes-Tachyarrhythmien durch Einnahme anderer Antiarrhythmika festgestellt wurden; weiters die Behebung signifikanter Bradykardien, ein niedriger Kalium- und Magnesium-Spiegel sowie das Absetzen einer eventuellen Begleitmedikation mit QT-verlängernder Wirkung – mit Ausnahme von Amiodaron – vor der Ibutilid-Verabreichung. Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg verabreicht über 10 Minuten bei Patienten mit einem Körpergewicht über 60 kg. Die gleiche Dosis kann für den Fall, daß die Arrhythmie bestehen bleibt, am Ende der ersten Infusion noch einmal verabreicht werden. Eine Rhythmuskonversion ist innerhalb der ersten Stunde zu erwarten. Die Patienten müssen

nach der Infusion kontinuierlich über einen Zeitraum von 4 h monitorisiert werden. Patienten mit rezidivierendem Vorhofflimmern oder -flattern unter einer Langzeit-Amiodaron-Therapie können durch zusätzliche Verabreichung von Ibutilid i. v. in den Sinusrhythmus konvertiert werden, ohne daß dabei – trotz zusätzlicher QT-Verlängerung – ein erhöhtes Risiko für polymorphe ventrikuläre Tachykardien zu erwarten ist. Die Effektivität einer transthorakalen Kardioversion wird durch eine Vorbehandlung mit Ibutilid erhöht.

■ Dofetilid

Dofetilid ist der Prototyp eines reinen Klasse-III-Antiarrhythmikums. Eine orale Darreichungsform wurde vor kurzem von der FDA zur Aufrechterhaltung von Sinusrhythmus bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflattern und -flimmern zugelassen. Ähnlich wie Ibutilid ist Dofetilid ein Medikament zur Akutkonversion atrialer Tachyarrhythmien, das in dieser Indikation zur Routineanwendung allerding noch nicht zugelassen ist.

Pharmakokinetik

Dofetilid wird nach oraler Einnahme – unabhängig von der Nahrungsaufnahme – zu mehr als 90 % absorbiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 10 h, maximale Konzentrationen finden sich 2–3 h nach der Einnahme. 80 % der Substanz werden renal ausgeschieden, weniger als 20 % in der Leber verstoffwechselt. Es gibt keine klinisch aktiven Metaboliten. Plasmakonzentrationen sind linear mit der Einnahme des Medikaments assoziiert, eine erhöhte Plasmakonzentration steht in direkter Beziehung zu einem verlängerten QTc-Intervall. Eine Dosisadaptierung ist bei Patienten mit verringerter Nierenfunktion erforderlich. Das Medikament hat keinen Einfluß auf die myokardiale Kontraktilität, Hämodynamik und den Blutdruck. Aus diesem Grund kann Dofetilid auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz sicher verabreicht werden [14].

Klinische Studien

EMERALD

Zwei verblindete placebokontrollierte Studien bilden die Grundlage der Zulassung durch die FDA. In der EMERALD-Studie (European and Australian Multicenter Evaluative Research on Atrial Fibrillation of Dofetilid) [15] wurden 534 Patienten mit Vorhofflattern und -flimmern (Dauer zwischen einer Woche und 2 Jahren) inkludiert. Die Patienten wurden für eine Studiendauer von 12 Monaten zu 25, 250 und 500 µg zweimal täglich versus Placebo randomisiert. Die Konversionsrate für die zweimal täglich verabreichte Dosis von 500 µg betrug 29 % verglichen mit 1 % in der Placebogruppe ($p = 0,001$). Eine elektrische Kardioversion wurde bei allen Patienten durchgeführt, die unter pharmakologischer Therapie arrhythmisch blieben. Insgesamt konnten 427 Patienten nachverfolgt werden, wobei mit der höchsten Dosis 66 % im Sinusrhythmus blieben, was gegenüber der Gruppe unter Placebo (26 %) am Ende des ersten Jahres signifikant besser war. In den mit 250 und 500 µg dosierten Gruppen betrug die mittlere Zeit bis zum Rezidiv der Tachyarrhythmie 365 Tage (in der Placebogruppe 34 Tage).

SAFIRE-D

325 Patienten wurden in die SAFIRE-D-Studie aufgenommen (Symptomatic Atrial Fibrillation and Randomized Evaluation of Dofetilid) [16] und – ähnlich wie in der EMERALD-Studie – in drei unterschiedliche Dosierungen der Substanz versus Placebo randomisiert. Die Patienten befanden sich über 2 Wochen bis 6 Monate vorher in einer chronischen Vorhoffarrhythmie (Flattern oder Flimmern). Die Konversionsraten für die 125, 250 und 500 µg Dosis waren 6,1 %, 9,8 % und 29,9 % (versus 1 % unter Placebo). Die Mehrzahl der Konversionen ereigneten sich während der ersten 24 (70 %) oder 36 (91 %) Stunden. Eine elektrische Kardioversion war bei allen Patienten nach 48 h vorgesehen, bei denen die medikamentöse Rhythmuskorrektur nicht zum Erfolg geführt hatte. Patienten, die weder auf medikamentöse noch elektrische Kardioversion ansprachen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. 250 Patienten mit stabilem Sinusrhythmus konnten nachbeobachtet werden. Ein Erfolg wurde nur mit der höchsten Dosis von 500 µg, 2mal täglich, erzielt: 58 % der Patienten befanden sich 12 Monate nach Studienbeginn unter der laufenden Medikation noch im Sinusrhythmus, verglichen mit 25 % in der Placebogruppe ($p = 0,001$). Die mediane Zeitdauer, bis zu der Patienten erneut ein Rezidiv von Vorhofflimmern oder -flattern zeigten, betrug mehr als 365 Tage mit Dofetilid versus 27 Tage unter Placebo. Zwei Fälle von Torsade de pointes-Tachykardien (0,8 % aller Patienten unter aktiver Medikation) und ein plötzlicher Herztod (0,4 %) ereigneten sich unter Dofetilid. Die Autoren schlußfolgern aus dieser Studie, daß die Einleitung der Therapie unter stationären Bedingungen erfolgen muß und eine Dosisanpassung nach dem QTc-Intervall und der Kreatininclearance erforderlich ist, um die zwar geringen, aber nicht vernachlässigbaren proarrhythmischen Nebenwirkungen zu minimieren.

Diese zwei Studien stellen die Grundlage hinsichtlich der Effektivität von Dofetilid zur Wiedererlangung und zum Aufrechterhalten des Sinusrhythmus bei Patienten mit atrialen Tachyarrhythmien dar.

DIAMOND

Die DIAMOND-Studie (Danish Trial In Acute Myocardial Infarction On Dofetilid) [17] untersuchte als primären Endpunkt die Mortalität bei zwei Patientengruppen nach Myokardinfarkt: solchen mit ventrikulärer Dysfunktion und solchen mit manifester kongestiver Herzinsuffizienz. 1518 Patienten wurden zu Placebo versus der aktiven Therapie randomisiert, mit dem Ergebnis, daß über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten Dofetilid die Mortalität weder positiv noch negativ beeinflusst hat. Als sekundäre Parameter wurden bei 508 Patienten mit Vorhofflimmern entweder bereits zu Studienbeginn oder während des Studienverlaufs der Rhythmusverlauf evaluiert. In dieser Subgruppe konnte unter Dofetilid das Vorhofflimmern bei 12 % der Patienten in den Sinusrhythmus konvertieren werden (verglichen mit 2 % in der Placebogruppe). Zusätzlich blieb der Sinusrhythmus, nachdem er entweder medikamentös oder apparativ wiederhergestellt werden konnte, bei 79 % der Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten unter aktiver Medikation erhalten (verglichen mit 42 % unter Placebo).

Falk et al. [18] berichteten über die Wirkung von Dofetilid in der akuten Konversion von Vorhofflattern und -flimmern, wenn die Substanz intravenös verabreicht wurde. In der place-

bokontrollierten verblindeten Studie bei 91 Patienten betrug die Konversionsrate bei einer Dosis von 8 µg/kg 31 % bei Vorhofflimmern und 54 % bei Vorhofflattern.

Implikationen für die Anwendung in der täglichen Praxis

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen placebokontrollierter klinischer Studien ist Dofetilid speziell zur Aufrechterhaltung von Sinusrhythmus nach pharmakologischer oder elektrischer Kardioversion von Vorhofflattern oder -flimmern effektiv. Der wesentliche Nachteil besteht im Auftreten von Torsade de pointes-Tachykardien, was zu einer strengen Patientenselektion und strikten Dosierungskontrolle geführt hat. So ist Dofetilid bei Patienten mit erworbenem oder angeborenem langen QT-Syndrom kontraindiziert. Kontraindiziert ist die Substanz auch bei anamnestisch erhobenen Torsade de pointes-Tachykardien nach einer einmal erfolgten Einnahme von Dofetilid bzw. nach Einnahme anderer Substanzen, die eine Verlängerung der kardialen Repolarisation bewirken können. Das Medikament wird unter Berücksichtigung der Nierenfunktion dosiert: Die Startdosis beträgt bei Patienten mit normaler Kreatininclearance (> 60 ml/min) 500 µg zweimal täglich, bei einer Kreatininclearance zwischen 40 und 60 ml/min wird die Dosis auf 250 µg zweimal täglich reduziert. Bei einer Kreatininclearance zwischen 20 und 40 ml/min wird die Dosis weiter auf 125 µg zweimal täglich eingeschränkt. Liegt die Kreatininclearance unter 20 ml/min ist Dofetilid kontraindiziert. Nachdem es eine lineare Beziehung zwischen Plasmakonzentration, verabreichter Dosis und dem QT/QTc-Intervall gibt, wird das 12-Elektroden-EKG als zusätzliches Instrument einer adäquaten Dosierung eingesetzt. Daher besteht eine weitere Kontraindikation für Dofetilid in einem Ausgangs QT- oder QTc-Intervall (im Sinusrhythmus gemessen), das 440 ms übersteigt (oder im Fall eines intraventrikulären Leitungsdefekts > 500 ms beträgt). Aufgrund der Tatsache, daß die meisten Torsade de pointes-Tachykardien am Beginn der Therapie auftreten, muß Dofetilid unter stationären Bedingungen unter kontinuierlichem elektrokardiographischem Monitoring (über zumindest 3 Tage oder 5 Dosierungen) verabreicht werden. Dofetilid muß weiter reduziert werden, wenn es zu einer Verlängerung des QT/QTc-Intervalls auf über 15 % oder über 500 ms hinaus kommt (Abb. 1). Wie in vorangegangenen Studien gezeigt werden konnte (z. B. SAFIRE-D), haben diese Vorsichtsmaßnahmen zu einer signifikanten Reduktion maligner ventrikulärer Arrhythmien beigetragen. Nicht zuletzt ist der gleichzeitige Einsatz von Medikamenten, die zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Dofetilid führen kön-

nen (und damit zu einem erhöhten Risiko von Torsade de pointes-Tachykardien) kontraindiziert: dazu zählen Verapamil, Ketoconazol, Cimetidin, Prochlorperazin, Trimetoprim-Sulfat und Magerol.

■ Azimilid

Azimilid ist ein reines Klasse-III-Antiarrhythmikum, dessen Entwicklung noch nicht abgeschlossen ist. Es verlängert das myokardiale Aktionspotential hauptsächlich dadurch, daß es die langsame Komponente des K-Stroms (IKs) blockiert (weniger durch eine Blockade der schnellen Komponente). Das führt dazu, daß es seinen Klasse-III-Effekt bei hoher Stimulationsrate aufrecht erhält und damit einer „reversed use and rate dependence“ entgegenwirkt, was bei einer Reihe von anderen Klasse-III-Substanzen (wie D-Sotalol, Dofetilid, Ibutilid) ein limitierender Faktor ist. Als Konsequenz daraus wäre es möglich, daß unter Azimilid – ähnlich wie bei Amiodaron – weniger Torsade de pointes-Tachykardien auftreten.

Pharmakokinetik

Die terminale Halbwertszeit des Medikaments liegt zwischen 4 und 5 Tagen, es kann einmal täglich verabreicht werden. Wegen seiner ausgezeichneten Absorption nach oraler Einnahme und der fehlenden Notwendigkeit zur Dosistitration kann eine Therapie mit Azimilid ambulant eingeleitet werden. Für den Fall, daß keine initial höhere Dosis (loading dose) verabreicht wurde, braucht es zwei Wochen zum Erreichen der steady state-Konzentration [19]. Nachdem die Plasmaspiegel von der Nierenfunktion unbeeinflusst sind, ist *a priori* eine Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht erforderlich (auch nicht bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion) [20].

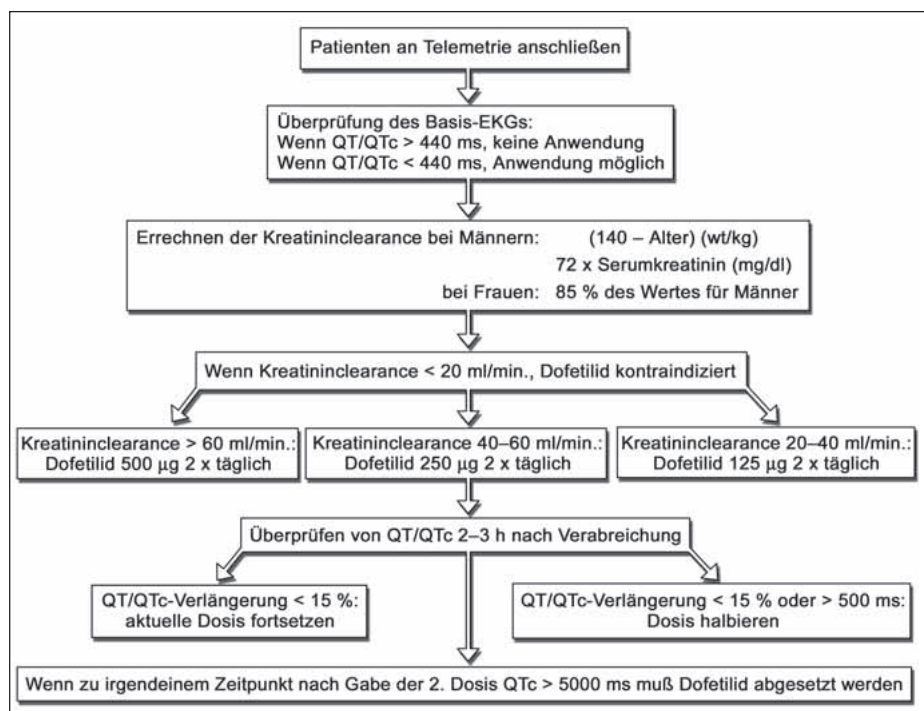


Abbildung 1: Vorschlag zur Patientenselektion und zur Dosiseinleitung von Dofetilid im Spital (Adaptiert nach der Packungsbeilage, Pfizer, New York, NY)

Klinische Studien

Ähnlich wie bei anderen Klasse-III-Substanzen wurde die Wirkung von Azimilid primär bei Patienten mit Vorhofflattern und Vorhofflimmern untersucht.

Pritchett et al. [21] berichteten anhand dreier Behandlungsgruppen versus Placebo über die durchschnittliche Zeitspanne, die nach Wiederherstellung von Sinusrhythmus vergeht, bis ein neuerliches Vorhofflimmern auftritt. Patienten die eine Dosis von 125 mg/Tag eingenommen hatten, profitierten mit 130 Tagen ($p = 0,002$) von einem signifikant längeren rezidivfreien Intervall im Sinusrhythmus als Patienten, die eine Dosis von 100 mg, 50 mg oder Placebo eingenommen hatten (41, 22 und 17 Tage im Sinusrhythmus).

Wegen des vielversprechenden Sicherheitsprofils wurde die ALIVE-Studie (Azimilid post-Infarct surVival Evaluation) initiiert, deren Design die Wirkung der Substanz auf die Gesamtmortalität von Postmyokardinfarkt-Patienten mit erhöhtem Risiko für einen plötzlichen Herztod evaluieren sollte, wobei die linksventrikuläre Auswurfraction auf 15–25 % reduziert sein mußte.

Die Studienpopulation bestand aus 3717 Patienten, von denen 1264 wegen eines Herzfrequenzvariabilitäts-Index (heart rate variability Index) von < 20 Einheiten als Hochrisikopatienten eingestuft wurden. Die Patienten wurden zu 100 mg Azimilid oder Placebo randomisiert und bis zu 365 Tage nach der Randomisierung nachbeobachtet. Erste Ergebnisse wurden im Rahmen eines Updates klinischer Studien unlängst von Louis et al. berichtet [22]. Zusammenfassend ist es durch Azimilid weder zu einem positiven noch zu einem negativen Effekt auf die Gesamtmortalität von Patienten nach Myokardinfarkt gekommen. Azimilid war mit einer geringen Inzidenz an Torsade de pointes-Tachykardien (5 Patienten gegenüber einem Patient in der Placebogruppe) und schweren Neutropenien assoziiert (0,9 %). Eine niedrige Herzfrequenzvariabilität stellte sich als Indikator für Postinfarkt-Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko heraus.

Im abgeschlossenen „Azimilid Supraventricular Arrhythmia“-Programm (SVA) war das Mortalitätsrisiko in den placebokontrollierten Studien zwischen Azimilid (0,9 %) und Placebo (0,7 %) vergleichbar. Auf Basis mündlich berichteter Nebenwirkungen ist die einmal tägliche Dosis von 100 oder 125 mg Azimilid gut verträglich und sicher. Die Inzidenz von Torsade de pointes-Tachykardien scheint mit < 1 % gering zu sein [6].

■ Atriales Remodelling und zukünftiges Design von Antiarrhythmika

Auf Basis von Berichten aus der Literatur der letzten Jahre ist evident geworden, daß arrhythmiebedingte Veränderungen in der Reizleitung des Vorhofs oder präexistente strukturelle Abnormitäten das wesentliche Substrat für ein Vorhofflimmern darstellen. Ein wichtiges Paradigma wurde in der Publikation von Wijffels et al. [23] postuliert, das jene Mechanismen beleuchtet, unter denen Vorhofflimmern seinerseits das nächste Rezidiv von Vorhofflimmern begünstigt („Afib begets Afib“).

Danach wird atriales Remodelling auf zellulärer Ebene durch eine Überladung mit Ca^{2+} -Ionen initiiert und involviert

im weiteren eine Reihe von Mechanismen, unter denen einer – die Downregulation von L-Type Ca^{2+} -Ionenkanälen (ICaL) – besonders auffällt. Es scheint, als ob unterschiedliche Mechanismen zu unterschiedlichen Zeitpunkten aktiv sind, mit innerhalb von Minuten bis Stunden eintretenden funktionellen und schnell reversiblen Veränderungen. Weiters gibt es Hinweise, daß beim Langzeit-Remodelling über Tage und Monate eine genetische Reprogrammierung stattfindet [24]. Es konnte gezeigt werden, daß Kurzzeit-Remodelling bevorzugt auf eine breite Palette von pharmakologischen Interventionen anspricht, wie ICaL-Blocker [25, 26], INa-Blocker [27], Angiotensin-Rezeptor-Blocker [28], ACE-Hemmer [28] und Na^+ , H^+ -Austausch-Blocker [29]. Langzeit-Remodelling scheint dagegen auf eine medikamentöse Intervention eher resistent zu sein (bislang gibt es wenig positive Berichte). Medikamente mit einer Ca^{2+} -Kanal blockierenden Wirkung wie Mibefradil und Amiodaron haben eine präventive Wirkung gegen atriale profibrillatorische Aktivität bei Patienten mit einwöchigem Vorhofflimmern [30, 31].

Die derzeit verwendeten reinen Klasse-III-Medikamente üben ihre antiarrhythmische Wirkung hauptsächlich in der späten Phase des Aktionspotentials aus. Elektrisches Remodelling tritt bei rezidivierendem Vorhofflimmern auf, was zu einer tiefgreifenden Veränderung des Aktionspotentials führt, das verkürzt wird und seine Plateauphase verliert [32] (Abb. 2a–c). Als Konsequenz daraus könnten Medikamente, die im normalen Vorhofgewebe wirken, in diesem Setting ihre Wirksamkeit verlieren. Das hat zum Design von (noch immer im Experimentalstadium befindlichen) Medikamenten mit vorhofspezifischer antifibrillatorischer Wirkung geführt. Blaauw et al. (als Abstract vorgestellt bei der Tagung der American Heart Association, November 2002) haben rezent über eine neue Substanz berichtet (AVE 0118), die spezifisch ITO- und IKur-Kanäle im Tierexperiment bei Ziegen blockieren. Das führt zu einer Verlängerung der Aktionspotentialdauer verbunden mit der Wiederherstellung der Plateauphase. Über Messungen der monophasischen Aktionspotentialdauer konnte eine Verlängerung der effektiven Refraktärperiode bei laufendem Vorhofflimmern gezeigt werden. Das Medikament zeichnete sich zudem durch eine Vorhofselektivität aus, sodaß das QT-Intervall auf ventrikulärer Ebene nicht beeinflusst wurde.

Die klinische Entwicklung solcher in der Frühphase des Aktionspotentials wirksamen Klasse-III-Medikamente scheint vielversprechend, weil sie ihre Wirksamkeit bei laufendem Vorhofflimmern in einem durch elektrisches Remodeling veränderten Atrium nicht verlieren. Dazu kommt, daß keine QT-Verlängerung zu erwarten ist und deswegen das Risiko für maligne ventrikuläre Arrhythmien gering anzusetzen ist.

■ Hybrid-Therapeutische Konzepte

Obwohl antiarrhythmische Substanzen die Eckpfeiler in der Behandlung von Vorhofflimmern bleiben, haben ihre bekannten und gut dokumentierten Mängel zur Erforschung einer Vielzahl an alternativen Behandlungsmethoden geführt. Zur Zeit erreicht keine dieser Entwicklungen die Idealvorstellung, die sich durch hohe Effektivität bei günstigem Preis und niedrigem Komplikationsrisiko auszeichnen würde. Die Kombination von Antiarrhythmika mit nicht-pharmakologischen

Behandlungen wurde vor kurzem mit dem Terminus Hybrid-Therapie belegt. Nachfolgend werden einige der neueren Techniken beschrieben und ihre Evidenz sowie ihr Potential zur Erzielung besserer Ergebnisse analysiert.

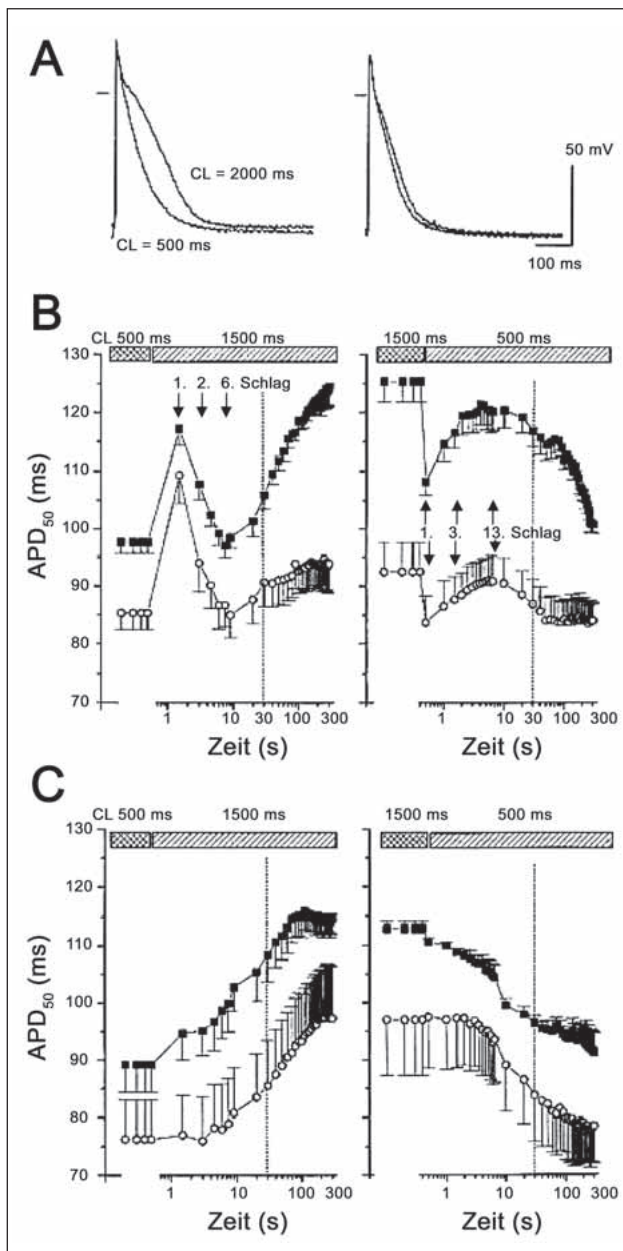


Abbildung 2: A: Vorhofflimmern und Aktionspotential (AP) des Herzens: Das AP bei einer Zykluslänge von 2000 und 500 ms eines normalen rechten Vorhoffendokards (Abbildung links) und das eines chronisch flimmernden Hundes. Beachte die kürzere Aktionspotentialdauer bei letzterem und die stets gleiche Aktionspotentialdauer bei wechselnden Frequenzen. B: Aktionspotentialdauer bis zu 50 % der Repolarisation im Endokard eines normalen (gefüllte Fläche) und flimmernden (offener Kreis) Vorhofs (am Hunde-Modell). Links: die Zykluslänge steigert sich abrupt von 500 auf 1500 ms. Beachte die initiale Verlängerung der Aktionspotentialdauer, danach die Verkürzung, und dann die graduelle Verlängerung. Zu jedem Zeitpunkt ist die Aktionspotentialdauer des flimmernden Vorhofs kürzer als die Aktionspotentialdauer des Kontrollherzens. Rechts: die Zykluslänge verkürzt sich abrupt von 1500 auf 500 ms. Beachte die markant kürzere und abgeschwächtere Aktionspotentialdauer beim Vorhofflimmern. Dadurch kommt es mit Einsetzen des Vorhofflimmerns zu einer abnormen Frequenzadaptation. C: Die gleiche Population aber nach der Behandlung mit dem SR Kalziumfreisetzungsblocker Ryanodine. Beachte daß bei beiden unterschiedlichen Zykluslängen die Frühphase der Frequenzadaptation durch Ryanodine blockiert wird. Die Spätphase bleibt intakt. Das zeigt die Wichtigkeit von Kalzium freisetzenden Mechanismen bei der Bestimmung der Frequenz-Adaptation sowohl im normalen als auch im flimmernden Vorhof. Modifiziert aus [32]

Elektrische Kardioversion

In den meisten Berichten kann ein Gleichstrom-Schock Vorhofflimmern unmittelbar terminieren und den Sinusrhythmus bei 60–90 % der Patienten wiederherstellen. Eine Vortherapie mit Antiarrhythmika kann die Effektivität weiter steigern. Cappucci et al. [33] randomisierten 92 Patienten mit Vorhofflimmern von mehr als 2 Wochen Dauer entweder für Amiodaron (400 mg/Tag über den Zeitraum von einem Monat vor der Kardioversion, gefolgt von 200 mg/Tag nach der Kardioversion), Diltiazem (180 mg/Tag vor und nach der Kardioversion plus einer Glucose/Insulin-Infusion und Kalium 24 h davor) oder Diltiazem alleine. In dieser Studie führte Amiodaron zu einer signifikant höheren Erfolgsrate für die Kardioversion selbst (88 % vs. 56 % und 65 %), zudem wurden signifikant höhere spontane (medikamentös induzierte) Kardioversionen vor dem geplanten Schock (25 % vs. 6 % und 3 %) erzielt.

Oral et al. [13] zeigten, daß Ibutilid verglichen mit Placebo die Wirksamkeit der externen Kardioversion von 72 % auf 100 % steigert ($p < 0,001$) und den Energiebedarf von 228 ± 293 Joule auf 166 ± 180 Joule ($p < 0,001$) reduziert.

Zusammenfassend sprechen diese Daten dafür, daß Patienten von einer Vorbehandlung mit Amiodaron profitieren, wenn eine externe elektrische Kardioversion vorgesehen ist. Zudem empfiehlt sich der Einsatz von Ibutilid zur intravenösen Verabreichung für Patienten, bei denen eine elektrische Kardioversion unmittelbar zuvor fehlgeschlagen hat.

Erhalt des Sinusrhythmus nach Kardioversion

Trotz einer relativ hohen Erfolgsrate bei elektrischen Kardioversion sind die Langzeitergebnisse zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus schlecht. In vielen Publikationen beträgt die Rezidivrate innerhalb des ersten Jahres etwa 70 %. Zur Zeit verwendete Klasse-I-Medikamente (Flecainid, Propafenon, Chinidin) und Sotalol als Klasse-III-Substanz können die Rezidivrate auf ca. 50 % reduzieren, mit dem Nachteil vermehrter Nebenwirkungen und einem größeren Risiko für Proarrhythmien. Amiodaron ist offensichtlich die effektivste Substanz in dieser Indikation mit einer 70%igen Erfolgsrate für die Erhaltung von Sinusrhythmus ein Jahr nach Therapiebeginn [34].

Das elektrische Remodelling wurde 1995 durch Wijffels et al. [23] im Tierversuch (Ziegen) als ein Prozeß erstbeschrieben, bei dem durch rasche Stimulation des Vorhofs wiederholt Vorhofflimmern induziert wurde, was seinerseits zu einer Verkürzung der effektiven Refraktärperiode führte und dadurch wieder das nächste Rezidiv von Vorhofflimmern erleichterte. Letztlich wurde dadurch Vorhofflimmern zu einem selbsterhaltenden Prozeß. Dennoch schien dieser Vorgang reversibel. Zusätzlich scheint der Remodelling-Prozeß durch einen intrazellulären Kalzium-Overload vermittelt und wird im experimentellen Modell durch den Kalziumantagonisten Verapamil abgeschwächt [35]. Das hat zu Studien am Menschen geführt, die die Wirkung von Verapamil im Rahmen der elektrischen Kardioversion untersuchten.

De Simone et al. [36] randomisierten 107 Patienten in drei Gruppen: Die erste Gruppe erhielt drei Tage vor und nach der Kardioversion Verapamil, die zweite Gruppe bekam Verapamil drei weitere Monate lang, die dritte Gruppe erhielt Placebo. Alle Patienten standen über den Zeitraum der Studie auch

unter einer Medikation mit Propafenon. Als Ergebnis blieben die Patienten in den zwei Verapamil-Gruppen signifikant länger im Sinusrhythmus. Es gab keine Unterschiede zwischen der ersten und zweiten Studiengruppe, was darauf schließen läßt, daß der gesamte Nutzen im Zeitraum unmittelbar um die Kardioversion erzielt wurde. Allerdings konnten andere Studien diese Ergebnisse bislang nicht bestätigen [37, 38].

Katheterablation (KA)

Die Einführung der perkutanen Katheterablation (KA) hat die Behandlung von supraventrikulären Tachykardien revolutioniert, darunter Rhythmusstörungen wie die AV-Knoten-Re-entry-Tachykardie und das Wolff-Parkinson-White-Syndrom. Revolutioniert deshalb, weil die Methode eine dauerhafte Heilung bei einer geringen Komplikationsrate ermöglicht. In den letzten Jahren konnte sich die KA mehr und mehr in der Behandlung von atrialen Tachykardien, bei Vorhofflattern und letztlich Vorhofflimmern etablieren.

KA des cavotrikuspidalen Isthmus

Frühe Erfahrungen mit der Ablation des rechten Vorhofs innerhalb des Isthmus zwischen dem Ring der Trikuspidalklappe und der Vena cava inferior (cavotrikuspidaler Isthmus) erzielten bei Patienten mit reinem Vorhofflattern eine Erfolgsrate von über 90 %. Vorhofflattern ist auch ein häufiger Befund bei Patienten mit Vorhofflimmern, entweder spontan auftretend oder als Ergebnis der Behandlung mit Klasse-I oder Klasse-III-Antiarrhythmika (medikamentös induziertes Vorhofflattern).

In der Serie von Tai et al. [39] trat ein typisches (Isthmus-abhängiges) Vorhofflattern bei 15/136 Patienten (11 %) auf, die Amiodaron oder Propafenon wegen eines paroxysmalen Vorhofflimmerns erhielten. Ein Jahr nach der Isthmus-Ablation waren 93 % der Patienten mit ihrer ursprünglichen Medikation noch im Sinusrhythmus. Nabar et al. [40] berichteten in ihrer Studie über 82 Patienten mit Isthmus-Ablation bei einer Nachbeobachtung zwischen 14 und 187 Monaten: Vorhofflimmern ereignete sich bei 8 % der Patienten, in deren Anamnese nur Vorhofflattern ausgewiesen war, aber bei 38 % der Patienten, deren Anamnese vorwiegend durch Vorhofflattern gekennzeichnet war bzw. bei 86 % der Patienten mit anamnestisch erhobenen prädominantem Vorhofflimmern. Auf der anderen Seite zeigten nur 27 % der Patienten mit medikamentös induziertem Vorhofflattern (Klasse-Ic-Substanzen) ein rezidivierendes Vorhofflimmern. Die Hypothese, daß ein medikamentös induziertes Vorhofflattern ein Marker für das Ansprechen auf ein bestimmtes Antiarrhythmikum wäre, wurde prospektiv von Stabile et al. [41] untersucht. 71 Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen eine Flecainid-Infusion (2 mg/kg Körpergewicht, intravenös) Vorhofflimmern in typisches Vorhofflattern transformierte, wurden für ein 3armiges Regimen randomisiert: eine Therapie aus Flecainid oral (Gruppe A, 23 Patienten), eine Hybridtherapie aus Flecainid oral plus einer Isthmus-Ablation (Gruppe B, 24 Patienten) oder sie wurden nur ablativ behandelt (Gruppe C, 24 Patienten). 37 Patienten mit fehlendem Response auf intravenös verabreichtes Flecainid wurden einer Hybridtherapie zugeführt und dienten als Kontrollgruppe (Gruppe D). Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungs-Periode von 24 ± 27 Monaten war die kombinierte Rezidivrate von Vorhofflimmern und Vorhofflattern

in der Gruppe B signifikant niedriger als in allen anderen Gruppen (42 % vs. 87 %, 92 % und 92 % für die Gruppen A, C, und D).

Zusammenfassend scheint das medikamentös induzierte typische Vorhofflattern bei Patienten mit Vorhofflimmern zu einem gewissen Grad (wenn auch nicht zur Gänze) eine spezifische Antwort auf die medikamentöse antiarrhythmische Therapie und sollte folglich nicht als Versagen der antiarrhythmischen Therapie aufgefaßt werden.

Eine Hybridtherapie mit cavotrikuspidaler (Isthmus-)Ablation erzielt aller Voraussicht nach einen zusätzlichen Nutzen.

KA der Arrhythmie-auslösenden Trigger (Pulmonalvenen)

Haissaguerre et al. [42] berichteten als erste über eine erfolgreiche Katheterablation von Arrhythmie-auslösenden Foci innerhalb der Pulmonalvenen (PV) bei jüngeren Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern. Das hat ein breites Echo nach sich gezogen und zu umfangreichen Bemühungen in der weiteren Entwicklung von Ablationstechniken innerhalb und um die Pulmonalvenen bei größeren Patientenkollektiven mit paroxysmalem Vorhofflimmern geführt. Wegen der inhärenten Risiken der Ablation innerhalb der PV-Stenosen, Schwierigkeiten beim Mapping ektopter Foci und eine hohe Rezidivrate – wurde eine strategische Änderung in dem für die Ablation vorgesehenen Zielgewebe vorgenommen, und zwar in Richtung einer elektrischen Isolation der PV durch Block-Linien im Bereich des Ostiums.

Nach einem Mapping (Erstellen einer elektrischen Kartographie) und der Ablation von 197 arrhythmogenen Foci innerhalb der PV berichteten Haissaguerre et al. [43] bei 90 Patienten über eine Erfolgsrate von 71 % (64/90) ohne antiarrhythmische Medikation und einer mittleren Nachbeobachtung von 5 ± 8 Monaten. Zusätzlich waren 12 Patienten (13 %), die zuvor ineffektive Antiarrhythmika genommen haben, rezidivfrei. Cheng et al. [44] führten eine ähnliche Strategie durch und ablatierten 116 arrhythmogene Herde (103 in den PV, die anderen im posterioren linken Vorhof oder an der Crista terminalis) bei 79 Patienten. In dieser Serie steigerte die Zugabe einer antiarrhythmischen Substanz den Prozentsatz der Patienten ohne rezidivierendes Vorhofflimmern von 86 % auf 99 % in einer mittleren Nachbeobachtung von 6 ± 2 Monaten.

Pappone et al. [45] verfolgten eine etwas andere Ablationstechnik im Bereich des PV-Ostiums und setzten ein elektroanatomisches Mapping ein. Dabei wurde eine Erfolgsrate berichtet, die bei einer Nachbeobachtung von 9 ± 3 Monaten von 62 % auf 85 % anstieg, wenn (bei insgesamt 26 Patienten) Antiarrhythmika begleitend verabreicht wurden, die zuvor ineffektiv waren.

KA des zugrundeliegenden Substrats (linkes und rechtes Atrium)

Basierend auf Ergebnissen, die zeigen, daß im Atrium vom Patienten mit langdauerndem Vorhofflimmern nicht nur ein elektrisches, sondern auch ein strukturelles Remodelling (inklusive Fibrose) möglich ist, konnte man davon ausgehen, daß die Elimination von Trigger-Arealen (speziell in den PV) nicht ausreichen wird, das Vorhofflimmern bei jedem Patienten zu heilen.

Das Konzept, anatomische Barrieren zu erzeugen, um das Substrat des Vorhofflimmerns zu eliminieren und so die Möglichkeit einer dauerhaften Heilung erreichen zu können, wur-

de zuerst von Chirurgen entwickelt und von Cox et al. [46] als Maze-Technik etabliert. Eine Simulation dieser Methode durch KA ist schwierig, nachdem die Methode technisch anspruchsvoll, langdauernd und risikoreich ist. Darüberhinaus stehen lineare Läsionen nicht immer in einem kontinuierlichem Zusammenhang, was die Entwicklung eines (atypischen) Vorhofflatterns zur Folge haben kann. Haissaguerre et al. [47] berichteten über das Outcome von Patienten mit multiplen linearen Läsionen im rechten Vorhof. Ein klinischer Erfolg wurde nur bei 13 % der Patienten ohne Begleitmedikation, aber bei bis zu 60 % der Patienten in Kombination mit zuvor ineffektiven Substanzen erzielt. Allein durch Hinzufügen linearer Läsionen im linken Vorhof (Verbindung der 4 PV mit Ausweitung zum Mitralling) konnten die Ergebnisse substantiell verbessert werden. Wieder erhöhte die gleichzeitige Verabreichung antiarrhythmischer Medikamente die Erfolgsrate von 45 % auf 89 %.

Medikamente und implantierbare Systeme (Schrittmacher, Defibrillator)

Viele Anstrengungen wurden in den letzten Jahren dahingehend unternommen, daß man eine neue Generation an implantierbaren Schrittmachern und Defibrillatoren eingesetzt hat und ihre Rolle in der Prävention (Vorbeugung) und der Terminierung (Beendigung) atrialer Arrhythmien zusätzlich zur standardisierten antibradykarden Stimulation neu definiert hat. Darüber hinaus bieten erweiterte Speicherkapazitäten aktuell entwickelter Geräte auch neue Möglichkeiten in der Abschätzung der therapeutischen Wirksamkeit.

Schrittmacher zur Prävention

Schrittmacher können atriale Arrhythmien über mehrere Mechanismen verhindern: durch eine Reduktion von Extrasystolen, durch Unterdrückung einer abnormen Automatie, durch Elimination der atrialen Zykluslängenvariabilität und der Reduktion einer Leitungsverzögerung. Im klinischen Setting kann entweder der Stimulationsort oder der Schrittmacheralgorithmus (oder beides) verändert werden.

Daubert et al. [48] entwickelten ein Konzept des biatrialen Pacings unter Einsatz einer konventionellen rechtsatrialen Elektrode und einer zweiten Elektrode im Sinus coronarius zur Behandlung atrialer Arrhythmien, die mit einer verlängerten intraatrialen Leitungszeit verbunden sind. Langzeitergebnisse einer über neun Jahre reichenden Erfahrung wurden von D'Alonnes et al. kürzlich vorgestellt [49]. Saksena et al. haben das Konzept der zweiortigen (dualen) rechtsatrialen Stimulation eingeführt, bei dem die zweite atriale Elektrode aktiv im oder um das Ostium des Sinus coronarius fixiert ist. In der kürzlich publizierten DAPPAF-Studie [50] zeigte Saksena eine Reduktion an Vorhofflimmer-Rezidiven durch ein duales rechtsatriales Pacing in Kombination mit einer medikamentösen Therapie.

Neuere Schrittmacheralgorithmen wurden von allen großen Herstellern entwickelt. Eine Möglichkeit besteht darin, eine kontinuierliche atriale Schrittmacherüberstimulation dadurch zu gewährleisten, daß man das atriale Escape-Intervall kürzer als die spontane Sinuszykluslänge hält. Ein anderer Algorithmus wurde zur Unterdrückung von atrialen Ektopien und zur Vermeidung von Kurz-lang-Sequenzen geschaffen, oder auch zur Prävention von frühen Vorhofflimmerrezi-

diven durch Überstimulation des Atriums nach Mode-Switch-Episoden. Hinzu kommt, daß unterschiedliche Stimulationsorte bei chronischen Schrittmacher-Patienten (Bachmann-Bündel, unteres rechtsatriales Septum) einen Nutzen bei der Unterdrückung von Vorhofflimmern haben können [51, 52]. Bis heute sind die Ergebnisse dieser Schrittmacherstudien bis zu einem gewissen Grad enttäuschend, zumindest ohne die Zugabe von Antiarrhythmika. Antiarrhythmika wiederum verursachen oft Bradykardien, was die Anwendung höherer Dosen, die effektiver sein könnten, möglicherweise verhindert. Als Konsequenz daraus kann der Einsatz eines Standard-Schrittmachers zur Prävention von medikamentös induzierten Bradyarrhythmien selbst schon als Hybridtherapie angesehen werden.

Stimulationsinduzierte Terminierung (Pace Termination)

Es konnte in experimentellen Tierstudien und beim Menschen gezeigt werden, daß bei laufendem Vorhofflimmern eine erregbare Lücke (excitable gap) existiert. Das könnte ein Konzept nach sich ziehen, bei dem Vorhofflimmern in Zukunft durch eine Stimulation mit einem Schrittmacher beendet wird.

Allerdings ist ein auch nur regionäres Beschleunigen (entrainment) von Vorhofflimmern selten machbar, sodaß diese Möglichkeit zum gegenwärtigen Zeitpunkt eher unrealistisch erscheint. Auf der anderen Seite wechselt Vorhofflimmern mitunter spontan in ein Vorhofflattern. Außerdem können Klasse I- und III-Substanzen, wie oben beschrieben, Vorhofflimmern in Vorhofflattern konvertieren, wobei letzteres durch ein antitachykardes Pacing gestoppt werden kann. Auf die gleiche Weise kann die Terminierung mittels Schrittmacher auch bei Patienten eingesetzt werden, bei denen eine pharmakologische Therapie zur Kardioversion des Vorhofflatterns bereits fehlgeschlagen hat.

Stamler et al. [53] berichteten über 54 Patienten, bei denen eine atriale Überstimulation angewendet wurde, um Vorhofflattern sofort nach einer wirkungslosen Medikamenteninfusion zu terminieren. Die Erfolgsrate für die Stimulation betrug 88 % für Patienten, die Procainamid erhalten hatten, 87 % für Patienten, die Ibutilid erhalten hatten und nur 18 % bei Placebo behandelten Patienten. Israel et al. [54] berichteten anhand von 40 Patienten mit atrialen Arrhythmien über den Einsatz einer neuen Schrittmachergeneration (Medtronic AT 500 DDDR) mit erweitertem Gerätespeicher (inklusive Elektrogramm-Speicher) und antitachykarden (auch präventiven) Schrittmachertherapien. Nach visueller Analyse von 824 gespeicherten Elektrogrammen innerhalb des ersten Monats nach Implantation waren 43 % als hochorganisiert eingestuft, 47 % zeigten einen intermediären und 10 % einen niedrigen Organisationsgrad. Innerhalb der nachfolgenden 5 Monate unter einer aktiven Therapie war die vom Schrittmacher ermittelte Erfolgsrate der stimulationsinduzierten Terminierung 62 % bei Arrhythmien mit hohem Organisationsgrad, 32 % bei Arrhythmien mit intermediärem Grad und 0 % bei wenig organisierten Arrhythmien. Interessanterweise zeigten auch Patienten, bei denen vor dem Implantat nur Vorhofflimmern dokumentiert worden war, einen hohen Anteil an organisierten Arrhythmien. Weiters war der Einsatz von Klasse I- oder Klasse III-Medikamenten mit einem höheren Organisationsgrad bei anhaltenden Tachykardien assoziiert. Ähnliche Ergebnisse wurden von Adler et al. [55] mit dem

Einsatz eines spezialisierten implantierbaren Zweikammer-Defibrillators (Medtronic 7250 Jewel AF) erreicht. In der Serie des Autors betrug die Erfolgsrate der Schrittmacher-induzierten Termination atrialen Tachykardien 48 %.

Schlußfolgernd können antiarrhythmische Medikamente nicht nur bei der Terminierung einer Arrhythmie erfolgreich sein, sondern auch helfen, Arrhythmien zu verlangsamen oder eine Tachykardie mit niedrigem Organisationsgrad in Arrhythmien zu konvertieren, die durch eine antitachykarde Stimulation beendet werden können. Erste Studien berichten von einer Erfolgsrate bei ungefähr 50 % aller Episoden. Es werden prospektive Studien benötigt, um zu zeigen, daß Medikamente tatsächlich den Anteil an Episoden erhöhen, die durch Stimulation terminierbar sind oder daß die „Arrhythmiebelastung“ (arrhythmic burden) durch antitachykardes Pacing reduziert wird.

Interne Kardioversion

Der Einsatz von Stimulations- und von Schocktherapien zur Prävention und Terminierung atrialer Tachyarrhythmien hat die Arrhythmiebelastung in einer Studie von Friedman et al. [56] von 58,5 auf 7,8 Stunden pro Monat reduziert, dies unter Anwendung eines neuen implantierbaren Zweikammer-Defibrillators (Medtronic 7250 Jewel AF) (Abb. 3). Dabei wurden Antiarrhythmika wie Amiodaron, Sotalol oder Substanzen der Klasse I bei 69 % von 52 evaluierten Patienten während der Dauer von 6 Monaten stabil gehalten.

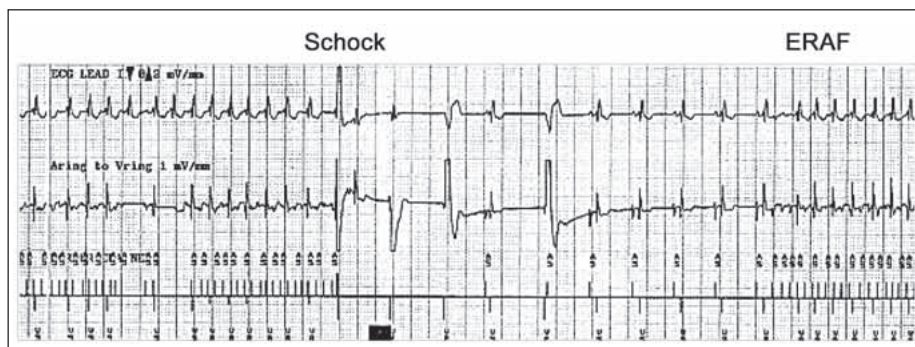


Abbildung 3: Ein vom Jewel AF Device (Medtronic Inc., USA) während eines Vorhofflatters gemessenes EKG und ein kontrolliert gesetzter Vorhofschock während der Gerätetestung. Die oberste Spur entspricht einem Oberflächen-EKG der Ableitung II, die mittlere Spur ist ein Fernfeld-EKG aus den implantierbaren Geräteableitungen (Vorhofringelektrode und Ventrikelringelektrode), und die untere Spur sind atriale und ventrikuläre Markierungskanäle des Geräts. Nach dem Schock etabliert sich ein Sinusrhythmus mit AV-Synchronizität, allerdings setzt nach etwa 9–10 Herzzyklen das Vorhofflimmern erneut ein.

Tabelle 2: Daten zum Schweregrad und zur Häufigkeit der Arrhythmie

Patient	Arrhythmie-Last (Stunden/Tag)		Häufigkeit der Arrhythmie (Episoden/Tag)	
	Vor Ablation	Nach Ablation	Vor Ablation	Nach Ablation
1	2,43	0,15	1,17	0,36
2	6,12	2,56	13,92	35,38
3	4,85	0,32	5,71	0,35
4	2,04	0,33	16,60	0,84
5	3,96	0,15	3,03	0,06
Durchschnitt ± SA	3,88 ± 1,69	0,70 ± 1,04*	8,09 ± 6,81	7,40 ± 15,64†

*p = 0,004; †p = n.s.; SA = Standardabweichung

Invasives Monitoring

Die Evaluierung des Erfolges einer verabreichten Therapie – medikamentös oder nicht-pharmakologisch – bei atrialen Arrhythmien ist schwierig. Im speziellen können periodische EKG-Aufzeichnungen und ein Holter-Monitoring zur Rezidiv-Dokumentation inadäquat sein, weil Stichprobenfehler (sampling errors) aus einem verlängerten Arrhythmie-freien Intervall zwischen gehäuft auftretenden Episoden (clusters) resultieren können [57].

Die Dokumentation von mit Vorhofflimmern assoziierten Symptomen, inklusive der sog. Event-Recorder können mitunter zu Fehlinterpretationen führen, da viele Episoden asymptomatisch (klinisch stumm) verlaufen [58]. Somit scheinen die Gesamtdauer der Arrhythmie oder die sog. Arrhythmiebelastung besser geeignet, weil diese Parameter Vorhofflimmern unabhängig von der klinischen Symptomatik – sensitiver – erfassen als alternative Endpunkte und dabei keinem Stichprobenfehler unterliegen. Darüber hinaus ist die Auswirkung von Vorhofflimmern und seiner Behandlung auf die Lebensqualität noch nicht ganz geklärt [59].

Vor kurzem wurde ein neuer Schrittmacher mit der Möglichkeit zum erweiterten atrialen Monitoring (etwa der Berechnung der Arrhythmiebelastung) gezielt zur Behandlung von Patienten mit Bradykardien und begleitenden atrialen Tachyarrhythmien entwickelt. Wir haben prospektiv Patienten mit einer vorbestehenden Standardindikation zur permanenten Schrittmachertherapie auf Basis ihrer klinischen Symptomatik und bestimmter Charakteristika von Vorhofflimmerrezidiven im Gerätespeicher für eine ostiale PV-Isolation ausgewählt.

Die Studienziele*) bestanden darin, 1. die Arrhythmiebelastung zu quantifizieren und 2. die Korrelation zwischen der Lebensqualität und der vom Gerät bestimmten Arrhythmiebelastung vor und nach der Ablationsprozedur zu bestimmen.

*) Die Ergebnisse wurden auf dem jährlichen Treffen der Nordamerikanischen Gesellschaft für Schrittmacher und Elektrophysiologie (North American Society for Pacing and Electrophysiology), das vom 14.–17. Mai 2003 in Washington/USA stattgefunden hat, präsentiert.

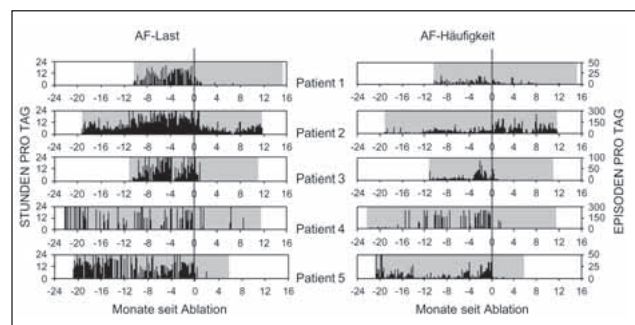


Abbildung 4: Die Arrhythmie-Last (Stunden/Tag) und die Arrhythmie-Häufigkeit (Episoden/Tag) eines individuellen Patienten über Zeit. Es zeigt sich eine signifikante Reduktion der Arrhythmie-Last in der Zeit vor und nach der Ablation (p = 0,004), aber nicht in der Häufigkeit der Arrhythmien (p-Wert nicht signifikant). Die grauen Bereiche zeigen die Laufzeit des Device-Implantats mit Follow-up.

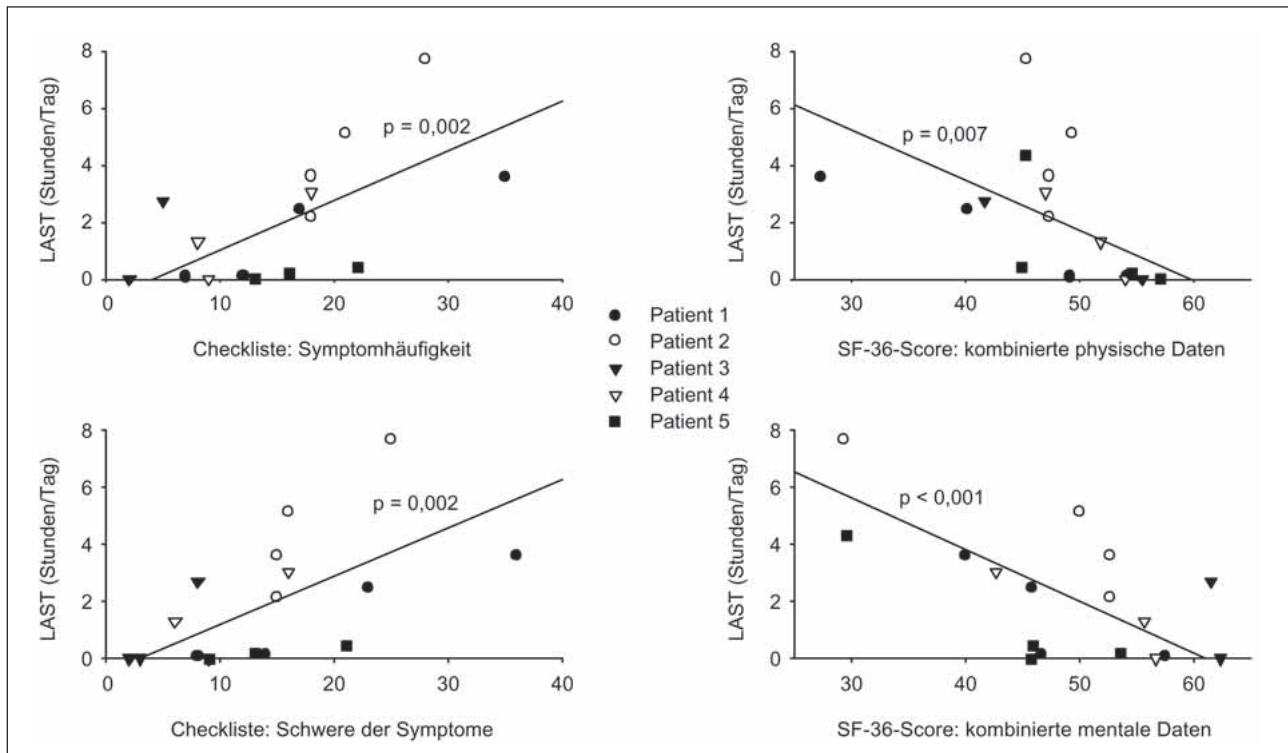


Abbildung 5: Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Lebensqualität-Analysen und der Arrhythmie-Last. Alle 4 Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität waren signifikant mit der Arrhythmie-Last assoziiert (die Checkliste zur Häufigkeit von Symptomen mit einem p-Wert von 0,002; die Checkliste zur Schwere von Symptomen mit einem p-Wert von 0,002, der SF-36-Score zur Erfassung physischer Daten mit einem p-Wert von 0,007 und der SF-36-Score zur Erfassung mentaler Daten mit einem p-Wert kleiner als 0,001).

5 Patienten (4 männlich, 56 ± 4 Jahre) erhielten einen DDDR-Schrittmacher (AT500, Fa. Medtronic), der über zusätzliche Möglichkeiten zum Monitoring und zum Nachweis von Arrhythmien verfügt. Die PV-Isolation wurde 531 ± 210 Tage nach der Implantation wegen eines häufig rezidivierenden und medikamentös therapieresistenten paroxysmalen Vorhofflimmerns durchgeführt. Das vom Gerät gesammelte Arrhythmie-Profil wurde dabei als Selektionskriterium verwendet ($> 80\%$ der Episoden < 10 min Dauer). Arrhythmie-last und Episodenhäufigkeit wurden kontinuierlich monitorisiert und täglich vom Gerät aufgezeichnet. Fragebögen zur Lebensqualität wurden unmittelbar vor der Ablation und 1, 3, und 6 Monate danach gesammelt. Die Patienten wurden 17 ± 6 Monate vor und 10 ± 4 Monate nach der Ablation beobachtet. Über den Follow-up-Zeitraum hinweg konnte die PV-Isolation die Arrhythmie-last signifikant reduzieren ($3,9 \pm 1,7$ vs. $0,7 \pm 1,0$ Stunden/Tag) (Tab. 2; Abb. 4), ebenso die Symptommhäufigkeit (27 ± 9 vs. 10 ± 6) und die Symptomschwere (26 ± 10 vs. 9 ± 5), sowie den SF (Short Form)-36 Score in bezug auf die kombinierte physische Lebensqualität (40 ± 11 vs. 53 ± 4) und auf die kombinierte mentale Lebensqualität verbessern (35 ± 7 vs. 55 ± 6). Die Auswertungen waren mit einem p-Wert $< 0,001$ hochsignifikant (Abb. 5). Die Arrhythmie-last war zudem mit allen Parametern zur Lebensqualität positiv assoziiert ($p < 0,01$).

Studien wie diese können das Konzept eines gerätebasierten kontinuierlichen Monitorings von atrialen Arrhythmien weiter vorantreiben. Sie können auch zu einer exakteren und unabhängigeren Evaluierung des Outcome bei verschiedenen Interventionen inklusive medikamentöser Therapien beitragen.

Fazit

Im klinischen Alltag stellen antiarrhythmisch wirksame Medikamente noch immer den Eckpfeiler in der Behandlung atrialer Arrhythmien dar. Der Einsatz von Klasse I- und von komplexeren Klasse III-Substanzen ist in den letzten Jahren zurückgegangen – dies aufgrund von Nebenwirkungen und einem erheblichen proarrhythmischen Risiko, das speziell bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung in eine lebensbedrohliche Arrhythmie münden kann. Es wurden neuere Klasse III-Substanzen entwickelt, die ihre antiarrhythmische Wirkung in der späten Repolarisationsphase des Aktionspotentials ausüben. Sie gewährleisten eine akzeptable Wirksamkeit und Sicherheit mit einem vorteilhafteren Verhältnis von Nutzen und Risiko. Die Entwicklung von antiarrhythmisch wirksamen Substanzen, die in der frühen Phase des elektrisch umgebauten Vorhofs wirken, scheinen vielversprechend, sind aber nach wie vor im Experimentalstadium. Hybridtherapeutische Ansätze durch Kombination einer medikamentösen Behandlung mit nicht-pharmakologischen Therapien (elektrische Kardioversion, Katheterablation und implantierbare Schrittmacher) können das klinische Resultat verbessern.

Literatur

1. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 721–8.
2. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr, Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and

- the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104: 2118–50.
3. Singh BN. Sotalol: current status and expanding indications. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 1999; 4: 59–65.
4. Singh BN. Current antiarrhythmic drugs: an overview of mechanisms of action and potential clinical utility. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 283–301.
5. Wei S, Sarma JSM, Singh BN. Electrophysiological effects of dronedarone (SR33589), a noniodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart: comparison with amiodarone. *Circulation* 1999; 100: 2276–81.
6. Singh BN, Sarma JSM. What niche will newer class III antiarrhythmic drugs occupy? *Curr Cardiol Rep* 2001; 3: 314–23.
7. Murgatroyd FD. "Pills and pulses": Hybrid therapy for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: S40–S46.
8. Murray KT. Ibutilide. *Circulation* 1998; 97: 493–7.
9. Ellenbogen KA, Clemons HF, Stambler BS, Wood MA, Vanderlugt JT. Efficacy of ibutilide for termination of atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1996; 78: 42–5.
10. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, Vanderlugt JT. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation* 1996; 94: 1613–21.
11. Glatzer K, Yang Y, Chatterjee K, Modin G, Cheng J, Kayser S, Scheinman MM. Chemical cardioversion of atrial fibrillation or flutter with ibutilide in patients on amiodarone therapy. *Circulation* 2001; 103: 253–7.
12. Hohnloser S, Klingenhoven T, Singh BN. Amiodaron-associated proarrhythmic effects: a review with special reference to torsades de pointes tachycardia. *Ann Int Med* 1994; 121: 529–35.
13. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide treatment. *N Engl J Med* 1999; 340: 1849–54.
14. Mounsey JP, Di Marco JP, Dofetilide. *Circulation* 2000; 102: 2665–70.
15. Pfizer Labs: Data on file. New York, NY.
16. Singh S, Zoble RG, Yellen L, Brodsky MA, Feld GK, Berk M, Billing CB Jr, for the Dofetilide Atrial Fibrillation Investigators. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or flutter: the symptomatic atrial fibrillation Investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000; 102: 2383–90.
17. Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE, Kober L, Sandoe E, Egstrup K, Agner E, Carlsen J, Videbaek J, Marchant B, Camm AJ, for the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study group. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999; 341: 857–65.
18. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Fried rich T, for Dofetilide Investigators. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 385–92.
19. Salata JJ, Brooks RR. Pharmacology of azimilide dihydrochloride (NE-10064), a class III antiarrhythmic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1997; 15: 137–56.
20. Corey AE, Agnew JR, Valentine SN, Parekh NJ, Powell, JH, Thompson GA. Effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of azimilide following single dose oral administration. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 449–52.
21. Pritchett E, Page R, Conolly MS, and ASAP Investigators. Azimilide treatment of atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 98: 1–633.
22. Louis A, Manousos R, Coletta A, Clark A, Cleland JGF. Clinical trials update: The Heart Protection Study, IONA, CARISA, ENRICH, ACUTE, ALIVE, MADIT II and REMATCH. *Eur J Heart Failure* 2002; 111–6.
23. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954–68.
24. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Power J, Allesie MA. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: Roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation* 1997; 96: 3710–20.
25. Daoud EG, Knight BP, Weiss R, Bahu M, Paladino W, Goyal R, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation* 1997; 96: 1542–50.
26. Yu WC, Chen SA, Lee SH, Tai CT, Feng AN, Kuo BI, Ding YA, Chang MS. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: Rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs. *Circulation* 1998; 97: 2331–7.
27. Tieleman RG, Blaauw Y, van Gelder IC. Flecainide reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1998; 98: 1–695.
28. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 81: 512–25.
29. Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: Underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 298–308.
30. Shinagawa K, Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Nattel S. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: Insights into the mechanism of amiodarone's superior efficacy. *Circulation* 2003; 107: 1440–6.
31. Fareh S, Benardeau A, Thibault B, Nattel S. The T-type Ca²⁺ channel blocker mibefradil prevents the development of a substrate for atrial fibrillation by tachycardia-induced atrial remodeling in dogs. *Circulation* 1999; 100: 2191–7.
32. Hara M, Shvilkin A, Rosen MR, Danilo P Jr, Boyden PA. Steady state and non-steady state action potentials in fibrillating canine atrium: abnormal rate adaptation and its possible mechanisms. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 455–69.
33. Cappuci A, Villani GO, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21: 66–73.
34. Crijns HJ, Van Gelder IC, Van Gilst WH, Hillege H, Gosselink ATM, Lie KI. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1991; 68: 335–41.
35. Tieleman RG, DeLangen C, Van Gelder IC, de Kam PJ, Grandjean J, Bel KJ, Wijffels MC, Allesie MA, Crijns HJ. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1997; 95: 1945–53.
36. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, Turco P, Di Stasio M, Petrazzuoli F, Gasparini M, De Matteis C, Rotunno R, Di Napoli T. Pre-treatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 810–4.
37. Dan GA, Gonta A, Adam C. The effect of verapamil on atrial remodeling in long-term atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21: 541.
38. Van Noord T, Van Gelder IC, Tieleman RG, Bosker HA, Crijns HJ. The role of intracellular calcium lowering for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation, a randomised study. *PACE* 2000; 23: 577.
39. Tai CT, Chiang CE, Lee SH, Chen YJ, Yu WC, Feng AN, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: Electrophysiological characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1180–7.
40. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermann C, van den Dool A, Smeets JL, Wellens HJ. Effect of right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation: Observations in four patient groups having type I atrial flutter with or without associated atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 1441–5.
41. Stabile G, De Simone A, Turco P, La Rocca V, Nocerino P, Astarita C, Maresca F, De Matteis C, Di Napoli T, Stabile E, Vitale DF. Response to flecainide infusion predicts long-term success of hybrid pharmacologic and ablation therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1639–44.
42. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659–66.
43. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Laverne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J. Electrophysiological endpoint for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101: 1409–17.
44. Cheng SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. *Circulation* 1999; 100: 1879–6.
45. Pappone C, Rosano S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 2619–28.
46. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation, III: development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 569–83.
47. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Clementy J. Radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation in humans: Elaboration of a procedure based on electrophysiological data. In: Murgatroyd FD, Camm AJ (eds). *Nonpharmacologic Management of Atrial Fibrillation*. Futura Publishing Co., Armonk, NY, 1997; 257–79.
48. Daubert C, Gras D, Berder V, Leclercq C, Mabo P. Permanent atrial resynchronization by synchronous bi-atrial pacing in the preventive treatment of atrial flutter associated with high degree interatrial block. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87: 1535–46.
49. D'Almones GR, Pavin D, Leclercq C, Ecke JE, Jauvert G, Mapo P, Daubert JC. Long-term effects of biatrial synchronous pacing to prevent drug-refractory atrial tachyarrhythmia: a nine year experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1081–91.
50. Saksena S, Prakash A, Ziegler P, Hummel JD, Friedman P, Plumb VJ, Wyse DG, Johnson E, Fitts S, Mehra R. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1140–50.
51. Bailin SJ, Adler S, Giudici M. Prevention of chronic atrial fibrillation by pacing in the region of the Bachmann bundle: results of a multicenter randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 912–7.
52. Padeletti L, Pieragnoli P, Ciapetti C, Colella A, Musilli N, Porciani MC, Ricci R, Pignalberi C, Santini M, Puglisi A, Azzolini P, Spampinato A, Martelli M, Capucci A, Boriani G, Botto G, Proclemer A. Randomized crossover comparison of right atrial appendage pacing versus interatrial septum pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia. *Am Heart J* 2001; 142: 1047–55.
53. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA. Comparative efficacy of intravenous ibutilide versus procainamide for enhancing termination of atrial flutter by atrial overdrive pacing. *Am J Cardiol* 1996; 77: 960–6.
54. Israel CW, Ehrlich JR, Gronfeld G, Klesius A, Lawo T, Lemke B, Hohnloser SH. Prevalence, characteristics, and clinical implications of regular atrial tachyarrhythmias in patients with atrial fibrillation: Insights from a study using a new implantable device. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 355–63.
55. Adler SWI, Wolpert C, Warman EN, Musley SK, Koehler JL, Euler DE, Worldwide Jewel AF Investigators. Efficacy of pacing therapies for treating atrial tachyarrhythmias in patients with biventricular arrhythmia receiving a dual-chamber implantable cardioverter defibrillator. *Circulation* 2001; 104: 887–92.
56. Friedman PA, Dijkman B, Warman EN, Xia A, Mehra R, Stanton MS, Hammill SC, Worldwide Jewel AF Investigators. Atrial therapies reduce atrial arrhythmia burden in defibrillator patients. *Circulation* 2001; 104: 1023–8.
57. Rose SM, Gillis AM, Sheldon RS. Evaluation of the bias in using the time to first event when inter-event intervals have a Weibull distribution. *Stat Med* 1999; 18: 139–54.
58. Savellieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: Prevalence, prognosis, quality of life and management. *J Intern Card Electrophysiol* 2000; 4: 369–82.
59. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, Camm J, Akhtar M, Luderitz B. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: Implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1303–9.

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