

2. Patienten und Methoden

2.1. Behandlungsablauf

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Freien Universität Berlin genehmigt. Jeder Patient erhielt innerhalb von 4 Wochen vor der Kardioversion ein Echokardiogramm zur Erfassung des linksatrialen Diameters und der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Vor, während und nach der Behandlung wurde kontinuierlich ein 12-Kanal EKG registriert und gespeichert (BARD-Duo, EP-System). Vorhofflimmern ist durch unregelmäßige QRS-Komplexe gekennzeichnet. Die Kardioversion wurde unter Kurznarkose mit Midazolamhydrochlorid und Etomidat durchgeführt. Es wurde je eine großflächige Elektrode über der Herzbasis und über der Herzspitze oder transthorakal (paravertebral) angebracht.

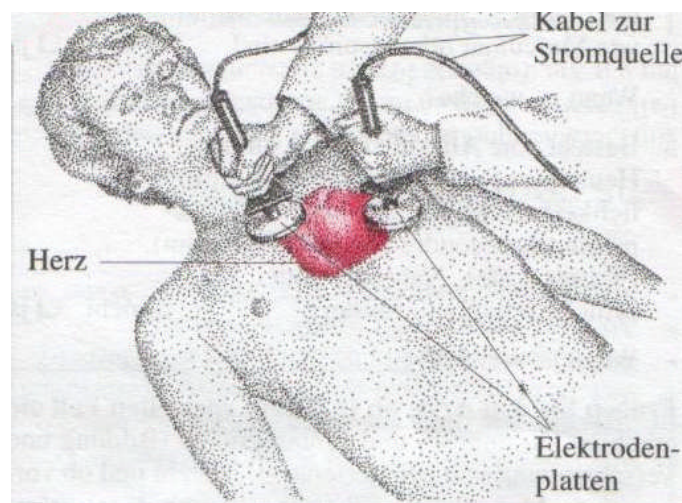


Abbildung 1: schematische Darstellung der Kardioversion

Anschließend wurde ein biphasischer Schock abgegeben (M Serie, ZOLL Medical Corporation, Burlington, MA).

Gelang die Kardioversion nicht, wurde die Stärke des Stromstoßes nach einem „step-up“ Protokoll erhöht: beginnend mit 75 Joule, gefolgt von 120 J, 150 J und 200 J biphasischen Schocks.³² Eine erfolgreiche Kardioversion wurde als das Auftreten von mindestens 2 klar

identifizierbaren Sinuskomplexen nach Abgabe des Schocks definiert. IRAF wurde als die Wiederkehr von Vorhofflimmern innerhalb von 5 Minuten nach erfolgreicher Kardioversion definiert.

Die folgenden Abbildungen zeigen ein Beispiel einer Originalregistrierung einer Kardioversion, wobei der Verlauf von Vorhofflimmern – Schock – Sinusrhythmus zu erkennen ist.

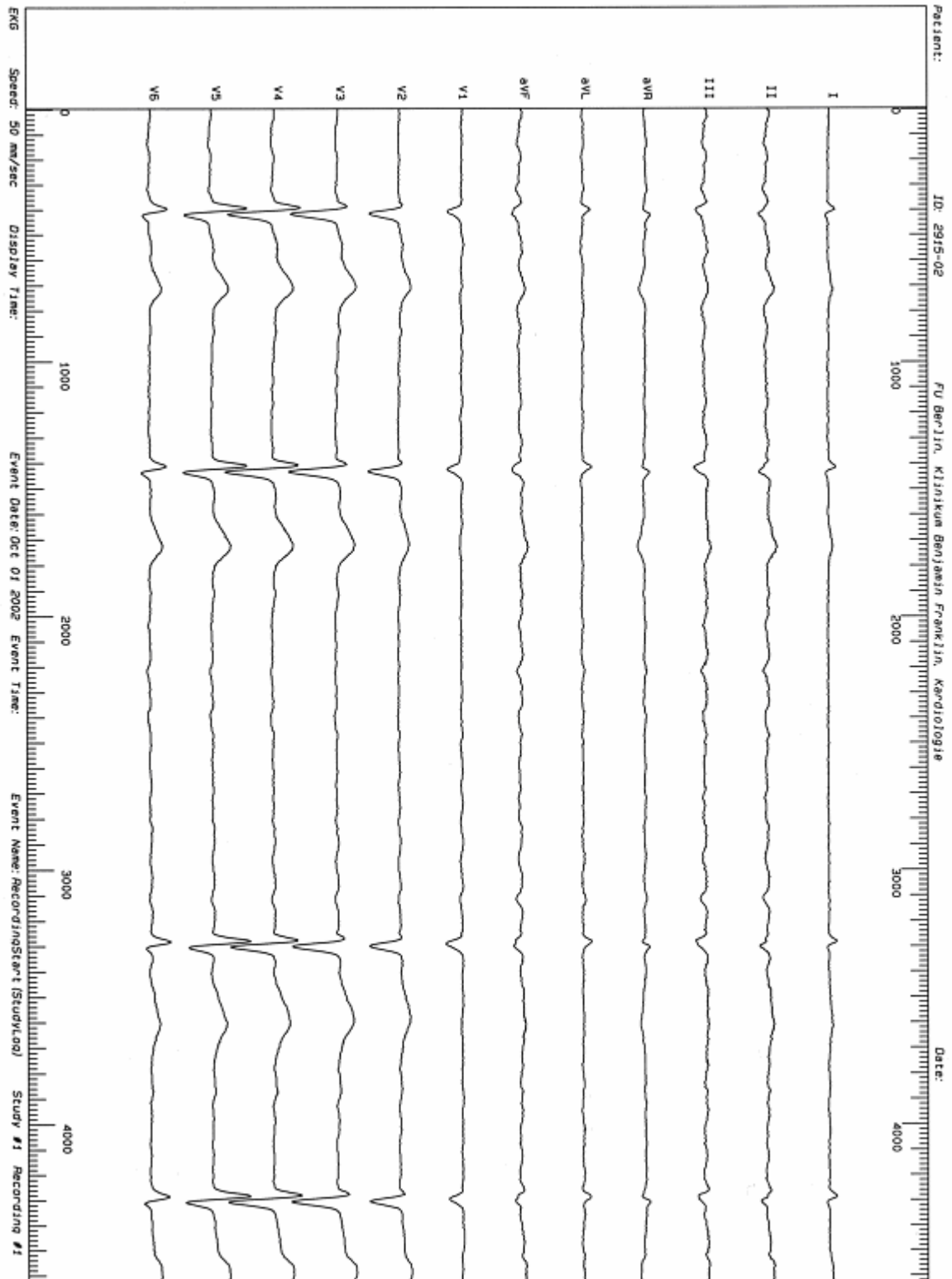


Abbildung 2: Aufzeichnung des EKG's vor der Kardioversion: normofrequente absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern

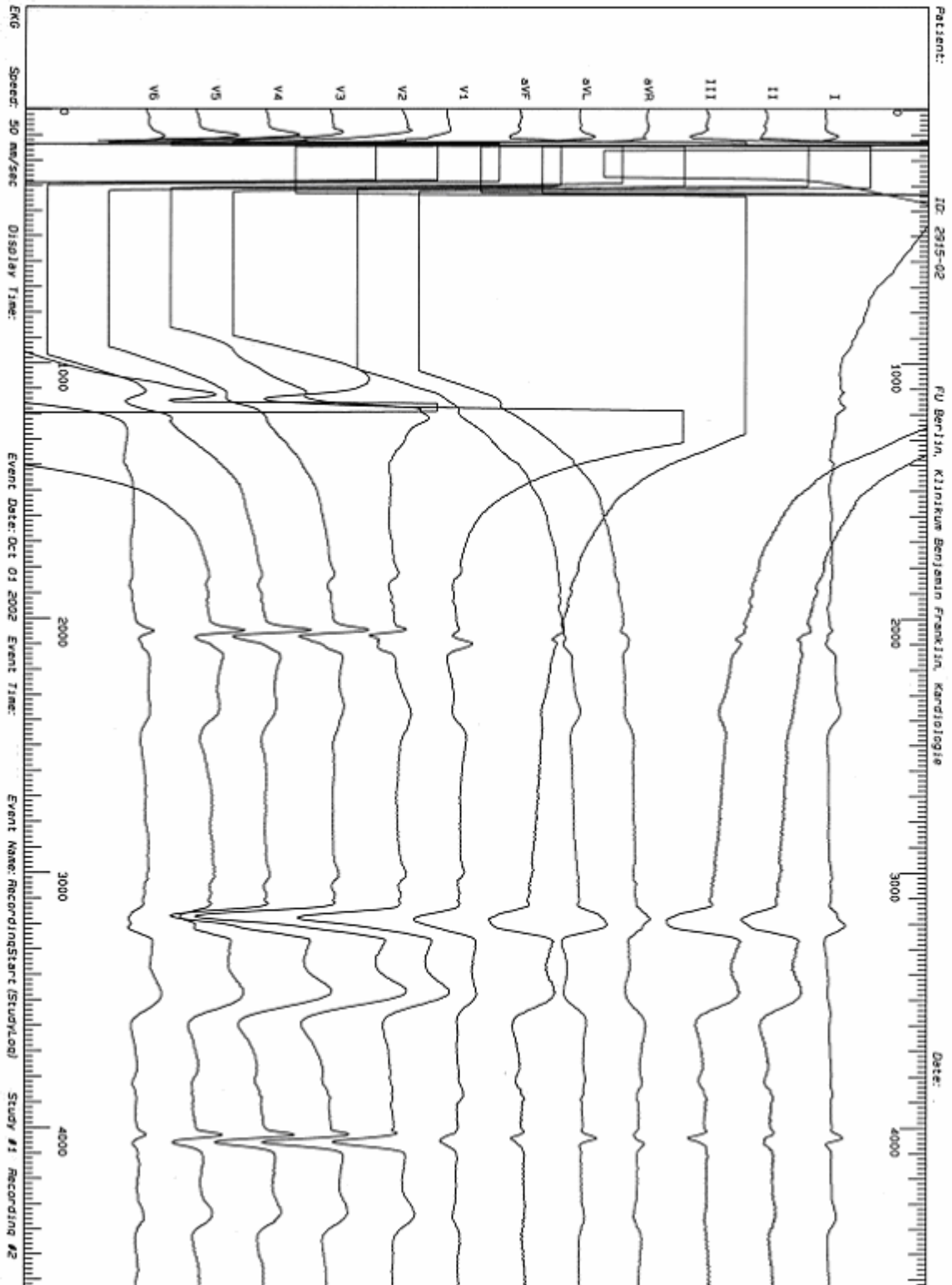


Abbildung 3: Abgabe des Kardioversionsschocks (100 Joule) und sofortige Konversion in den Sinusrhythmus

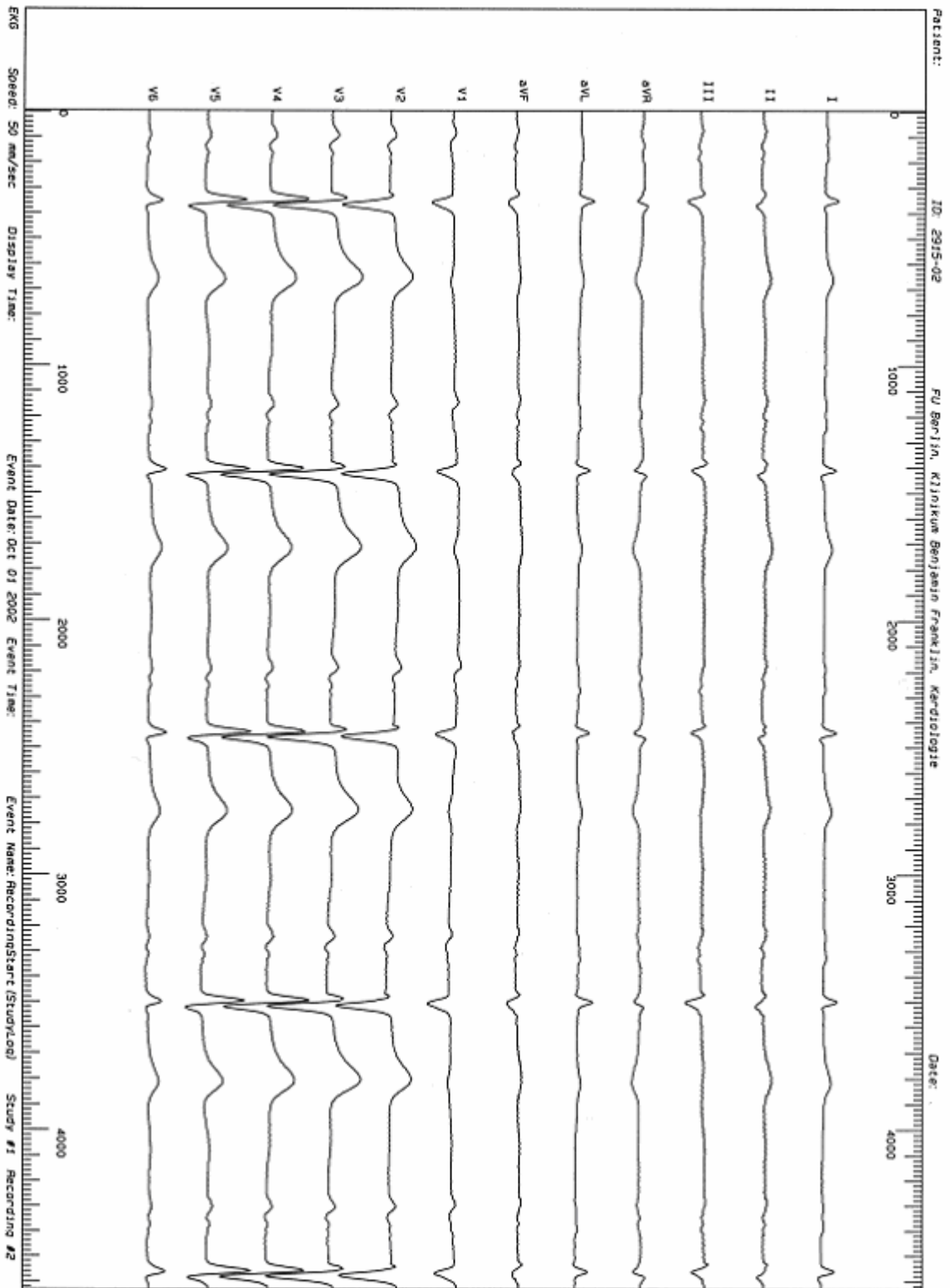


Abbildung 4: Sinusrhythmus nach erfolgreicher Kardioversion

Ist ein Frührezidiv aufgetreten, wurde eine weitere Kardioversion mit der gleichen Energie wie die primär Erfolgreiche durchgeführt. Kam es zu einem zweiten Frührezidiv, erhielt der Patient randomisiert entweder Verapamil in der Dosierung 0,15 mg/kg mit 2 mg/min oder 5 mg/kg Amiodaron über 5 Minuten. Konvertierte der Patient nicht innerhalb der folgenden 10 Minuten nach Beendigung der Infusion spontan in den Sinusrhythmus, wurde ein weiterer Schock der gleichen Energie wie der primär Erfolgreichen verabreicht. Kam es nun zu einem weiteren Rezidiv, wurde ein Wechsel in den anderen Medikamentenarm durchgeführt. Erfolgte keine spontane Konversion in den Sinusrhythmus wurde nochmals ein Schock verabreicht. War dieser Schock nicht erfolgreich wurde der Kardioversionsversuch eingestellt. Das folgende Schema zeigt den oben beschriebenen Ablauf der Kardioversion:

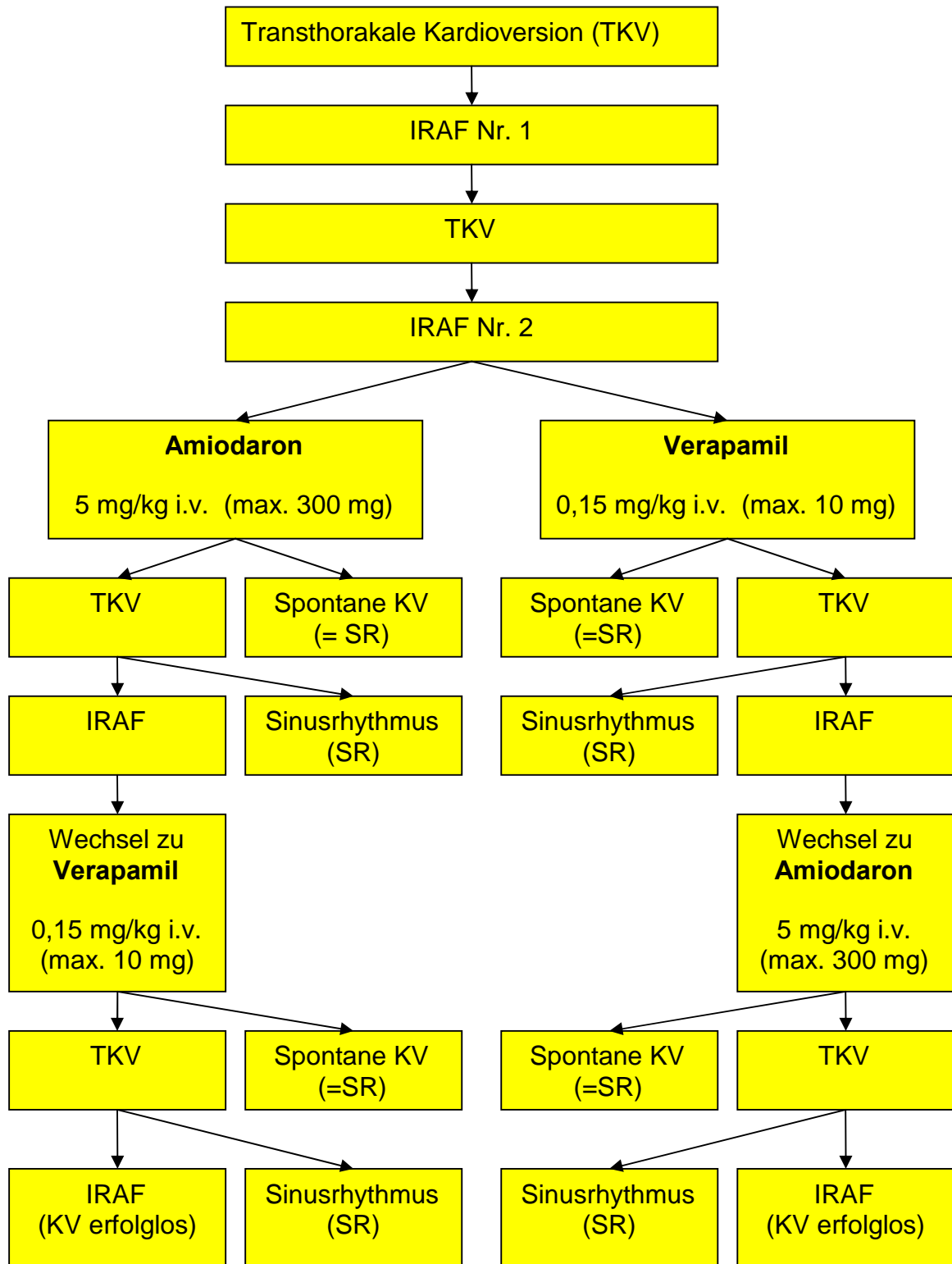


Abbildung 5: Kardioversionsablauf und Studienprotokoll

Das während der Behandlung aufgezeichnete Oberflächen-EKG wurde anschließend hinsichtlich möglicher Veränderungen der Dichte der Vorhofextrasystolen analysiert. Dabei wurden die Zeit bis zur ersten Extrasystole, die Anzahl und die mittlere Dauer der Extrasystolen bestimmt.

2.2 Patientenkollektiv

Die demographischen Daten aller konsekutiven Patienten, die sich im Zeitraum August 2001 bis Juli 2003 im Universitätsklinikum Benjamin Franklin und in der „Klinik am See“ in Rüdersdorf bei Berlin einer Kardioversion zur Behandlung von Vorhofflimmern unterzogen haben, wurden erhoben. Zu den erhobenen Patientendaten gehören: Name, Alter, Datum der Kardioversion, Geschlecht, Größe, Gewicht, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, linksatrialer Durchmesser, Vorliegen und Art einer Herzerkrankung (koronare Herzkrankheit, dilatative Kardiomyopathie oder sonstige Herzerkrankungen), Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung, Dauer des Vorhofflimmerns, Anzahl vorheriger Kardioversionen, eingenommene Medikamente (Amiodaron, Chinidin, Propafenon, Flecainid, Sotalol, Verapamil, Diltiazem, Digitalis, ACE-Hemmer, β -Blocker, Schilddrüsenmedikamente), Art des Elektroschocks (mono- oder biphasisch) und Energie in Joule sowie je nach Häufigkeit des Elektroschocks: Erfolg oder Eintreten eines Rezidivs und Zeit bis zum Rezidiv, Gabe von Amiodaron und/oder Verapamil und deren Dosis sowie das Auftreten einer spontanen Kardioversion. Diese Daten wurden in ein Kardioversionsprotokoll eingetragen. In der nächsten Abbildung ist ein solches Protokoll dargestellt. Eine Übersicht aller aufgenommenen Daten gibt Punkt 7.

Identifizierung von Risikofaktoren und Evaluierung von Amiodarone und Verapamil zur Behandlung von Vorhofflimmer/-flutter-Frührezidiven (IRAF) nach externer Kardioversion

12-Kanal EKG über BARD-Einheit während der ges. Kardioversion registrieren!!!!

3 12-kanal EKG Ausdrücke (50 mm/sec) vor, während und 10 min. nach CV (bzw. von IRAF)

Vorhofflimmern/Vorhofflattern/post-OP VHF

Name: _____ Datum der Kardioversion: _____
 Alter: _____ Gewicht (kg): _____ Größe (cm): _____ HK Nr.: _____ Optical Disk: _____
 LVEF: _____ LA (mm): _____ Herzerkrankung: KHK/DCM/keine
 Schilddrüsenerkr.: J N andere: _____

Dauer des VHF (Tage): _____ # vorheriger Kardioversionen: _____

Medikamente (Dosis): Amiodaron Chinidin ACE-I
 Sotalol Propafenon Digoxin Flecainide Diltiazem
 Verapamil β -Blocker SD-Medikamente

Step-up für VHF -monophasisch 200J 300J 360J

Step-up für VHF -biphasisch 100 J 150J 200J

Zur primär erfolgreichen Kardioversion benötigte Energie: J (mono/bi)

Rezidiv #1 binnen 10 Minuten? J N (falls J, KV mit gleicher Energie)

Rezidiv #2 binnen 10 Minuten ? J N

Dauer bis zum Rezidiv nach primär erfolgreicher KV: _____ Sek.

Patientenrandomisierung:

Verapamil (0.15 mg/kg i.v.- max. 10 mg) **vs.** **Amiodaron** (5mg/kg i.v.-max. 300mg)

(über 10 Minuten)

Spontane KV binnen 10 Minuten: J N

KV mit gleicher Energie wie zuvor KV erfolgreich J N

Frührezidiv (binnen 10 Min) ? J N

Falls J "cross-over":

Verapamil 0.15 mg/kg i.v. Amiodaron 5mg/kg i.v. (über 10 Minuten)

Spontane KV binnen 10 Minuten: J N

KV mit gleicher Energie wie zuvor KV erfolgreich J N

Frührezidiv (binnen 10 Min) ? J N

Abbildung 6: Kardioversionsprotokoll

Insgesamt wurden die Kardioversionsprotokolle von 185 Patienten, davon 126 Männer und 59 Frauen im Alter von 64 ± 11 Jahren ausgewertet. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug $0,54 \pm 0,16$, der mittlere linksatriale Diameter 46 ± 6 mm. Die mittlere Dauer des Vorhofflimmerns, welche durch Prüfung der Krankengeschichte und anhand früherer EKG-Aufzeichnungen eingeschätzt wurde, betrug 309 ± 820 Tage. 60 Patienten (32 %) hatten sich bereits $1,1 \pm 1,2$ früheren Kardioversionen unterzogen. Bei 142 Patienten (77 %) waren strukturelle Herzerkrankungen bekannt. Am häufigsten trat die koronare Herzerkrankung mit 75 betroffenen Patienten auf (41 %). 26 Patienten (14 %) hatten eine nicht-ischämische Kardiomyopathie und bei 41 Patienten (22 %) bestanden andere Arten struktureller Herzerkrankungen.

Zum Zeitpunkt der Kardioversion nahmen 49 Patienten (26 %) Amiodaron, 116 Patienten (63 %) einen β -Blocker, 55 Patienten (30 %) einen ACE-Hemmer, 51 Patienten (28 %) Digoxin und 13 Patienten (7 %) ein Klasse-Ic-Antiarrhythmikum (Propafenon oder Flecainid) ein. Kein Patient nahm Sotalol ein.

2.3. Eingesetzte Medikamente

2.3.1 Anwendung und Wirkung von Antiarrhythmika

Amiodaron und Verapamil werden pharmakologisch in die Klasse der Antiarrhythmika eingeordnet. Antiarrhythmika sind Substanzen, die die Erregungsbildung und –ausbreitung im Herzen beeinflussen. Nach ihrem antiarrhythmischen Wirkungsprinzip bzw. ihrer Wirkung auf das Aktionspotential der Myokardzelle werden vier Klassen von Antiarrhythmika unterschieden. Amiodaron gehört zu den Klasse-III-Antiarrhythmika, welche eine Hemmung des K^+ -Ausstroms bewirken. Dies führt zu einer Verlängerung der Repolarisationsphase. Verapamil ist ein Vertreter der Klasse IV, diese Antiarrhythmika wirken durch eine Blockade langsamer Ca^{2+} -Kanäle (L-Typ-Calciumkanäle). Insbesondere die lange Plateauphase des Aktionspotentials der Herzmuskelzelle ist durch den Einwärtsstrom von Ca^{2+} -Ionen geprägt.

2.3.2 Amiodaron

2.3.2.1 Allgemeines

Das zur Behandlung von IRAF eingesetzte Amiodaron hat folgende Strukturformel:

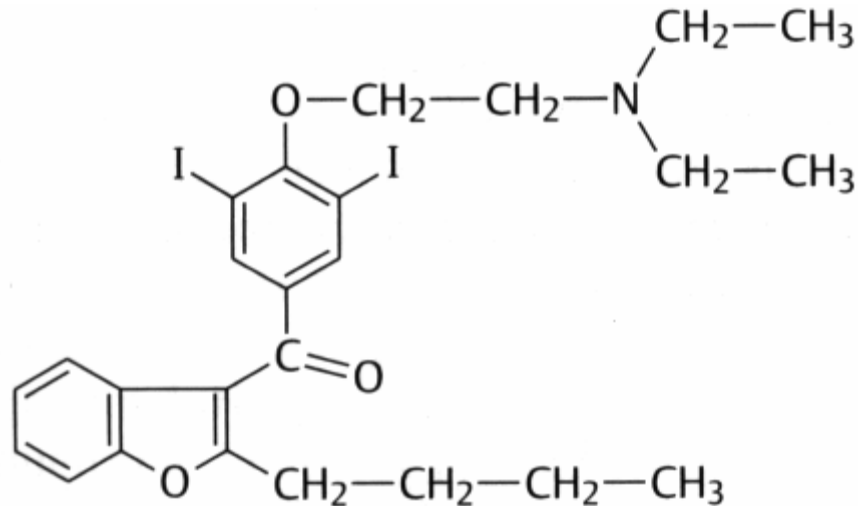


Abbildung 7: Strukturformel Amiodaron

Es ist ein 2- Butyl- 3- benzofuranyl 4- [2- (diethylamino)ethoxy]- 3,5- diiodphenyl keton.

Amiodaron wurde ursprünglich 1968 als Koronardilatator eingeführt, erst später wurde seine antiarrhythmische Wirkung bekannt, nachdem Vaughan Williams die Verlängerung der Aktionspotentialdauer durch Amiodaron auffiel.

2.3.2.2 Anwendungsbereich/Pharmakodynamik

Amiodaron ist für die Behandlung von symptomatischen und behandlungsbedürftigen ventrikulären und supraventrikulären Rhythmusstörungen wie z. B. Vorhofflimmern zugelassen.

In der Klinik wird es vor allem zur Rezidivprophylaxe, aber auch zur medikamentösen Kardioversion eingesetzt. Die aktuellen Guidelines der American Heart Association empfehlen Amiodaron zur Behandlung von Vorhofflimmern/ -flattern bei normaler

Herzfunktion (Rhythmuskontrolle, Dauer des Vorhofflimmerns < 48 h). Bei eingeschränkter Pumpfunktion oder Vorhandensein eines Wolff-Parkinson-White Syndroms wird Amiodaron zur Frequenzkontrolle (normale und eingeschränkte Herzfunktion) und zur Rhythmuskonversion bei Dauer des Vorhofflimmerns < 48 h empfohlen.

Amiodaron bewirkt durch die Hemmung des Kaliumausstroms eine Verlängerung der Repolarisationsphase und damit eine Zunahme der Dauer des Aktionspotentials. Außerdem besitzt Amiodaron Natrium-Kanal-, Kalzium-Kanal- und β -blockierende Eigenschaften. Dieses hochpotente Antiarrhythmikum wird trotz vieler Nebenwirkungen häufig eingesetzt, da es nur gering negativ inotrop wirkt und eine geringe intraventrikuläre Leitungsverzögerung verursacht. Daher ist es auch bei eingeschränkter Ventrikelfunktion und bei schweren intraventrikulären Leitungsverzögerungen anwendbar.

2.3.2.3 Pharmakokinetik

Nach intravenöser Injektion von Amiodaron wird das Wirkmaximum nach 15 Minuten erreicht. Danach kommt es zu einer Umverteilung ins Gewebe und zu einem schnellen Abfall des Plasmaspiegels innerhalb von 4 Stunden. Amiodaron ist sehr lipophil und reichert sich im Gewebe an. Das Verhältnis zwischen Gewebe- und Plasmakonzentration reicht von 20:1 (Myokard) bis zu 300:1 (Fettgewebe). Amiodaron hat eine lange Halbwertszeit, die interindividuell zwischen 20 und 100 Tagen variiert. Die Metabolisierung erfolgt vor allem hepatisch, 10 % der Substanz werden renal ausgeschieden.

2.3.2.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei der Anwendung von Amiodaron ist mit vielfältigen Nebenwirkungen zu rechnen. Diese können z. B. im Bereich der Augen (korneale und retinale Mikroablagerungen), der Haut (Photosensibilisierung), der Schilddrüse (Hyper-/ Hypothyreose), der Lunge (Lungentoxizität), des Magen-Darm-Traktes (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen) oder am Herzen (Sinusbradykardie, Überleitungsstörungen) auftreten. Nebenwirkungen lassen sich insbesondere bei längerfristiger oraler Anwendung beobachten. Bei einmaliger intravenöser Injektion ist mit einem geringen Nebenwirkungsprofil zu rechnen.

2.3.3 Verapamil

2.3.3.1 Allgemeines

Verapamil hat folgende Strukturformel:

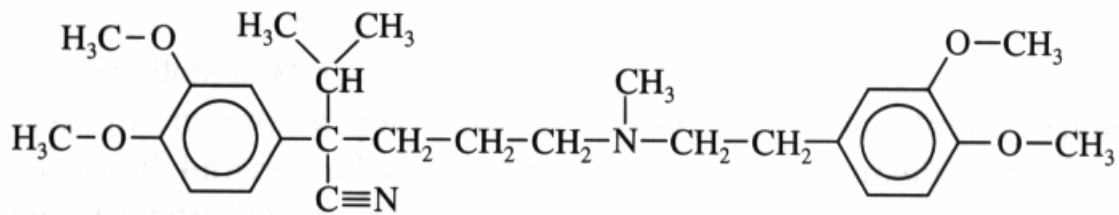


Abbildung 8: Strukturformel Verapamil

Es ist ein (RS)- 2- Isopropyl- 2,8- bis(3,4- dimethoxyphenyl)- 6- methyl- 6- azaoctannitril.

2.3.3.2 Anwendungsbereich/Pharmakodynamik

Verapamil wurde erstmalig 1959 produziert und wird seit September 1963 in Deutschland verwendet. Es wird zur Behandlung von tachykarden Herzrhythmusstörungen, wie paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien sowie Vorhofflimmern/ -flattern mit schneller AV-Überleitung, eingesetzt.

Der KKB Verapamil blockiert den langsamen Kalzium-Einstrom und bewirkt dadurch eine Verlangsamung der Sinusknotenfrequenz und eine Verlängerung der Sinusknoten-erholungszeit. Die anterograde Fortleitung über AV-Knoten und akzessorische Bündel wird herabgesetzt, während die retrograde Ausbreitung unbeeinflusst bleibt. Außerdem wirkt Verapamil am Myokard negativ inotrop und es verursacht an den Gefäßen eine geringe arterielle Vasodilatation.

Durch den negativ inotropen Effekt, der durch die Hemmung des Kalzium-Einstroms in der Plateauphase des Aktionspotentials entsteht, ist der Einsatz von Verapamil bei Patienten mit geminderter linksventrikulärer Funktion eingeschränkt.

2.3.3.3 Pharmakokinetik

Die Eliminationshalbwertszeit von Verapamil liegt bei 3-7 Stunden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen. Verapamil wird zu etwa 70 % renal vorwiegend als Metaboliten ausgeschieden, der unveränderte Anteil liegt bei 3-4 %. Mit den Fäzes werden etwa 16 % der verabreichten Dosis eliminiert.

2.3.3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen bei der intravenösen Anwendung von Verapamil gehören Störungen in Bezug auf die Erregungsleitung im Herzen (AV-Blockierungen) und die Herzfrequenz (Sinusbradykardie, Sinusstillstand mit Asystolie). Des Weiteren kann sich gelegentlich eine Herzinsuffizienz entwickeln oder eine vorbestehende Herzinsuffizienz verschlechtern. Neben diversen anderen Nebenwirkungen kann es auch zu einem übermäßigen Blutdruckabfall und/ oder orthostatischen Regulationsstörungen kommen.

2.4 Langzeitverlauf

Zur Rezidivprophylaxe ist orales Amiodaron Propafenon und Sotalol überlegen.³³

Ziel war es nun, die Langzeiteffektivität der einmaligen Gabe von Amiodaron oder/ und Verapamil zu beurteilen und das Risiko für ein Spätrezidiv zu bestimmen. Dazu wurde bei allen Patienten im Zeitraum von 319 ± 189 Tagen nach der Kardioversion eine Nachuntersuchung vorgenommen. Hierfür wurden die Patienten telefonisch oder schriftlich befragt, ob weiterhin ein Sinusrhythmus besteht und ob eine erneute Kardioversion vorgenommen wurde. Falls kein Sinusrhythmus vorlag, wurde der Zeitpunkt des erneuten Auftretens von Vorhofflimmern anhand von Symptomen und/ oder EKG-Aufzeichnungen bestimmt. Die folgende Abbildung zeigt den Aufbau eines solchen Fragebogens.

Name:
Vorname:
Geburtsdatum:

Haben Sie erneut Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern) gehabt ?

Ja Nein

Falls ja, sind wir Ihnen für die Beantwortung folgender Fragen dankbar:

Wann trat die Rhythmusstörung erstmals wieder auf ? _____

Wie bemerkten Sie die Rhythmusstörung ? Herzrasen/Herzstolpern
 gar nicht, mein Arzt stellte sie im EKG fest

Wurden bei Ihnen **weitere** Kardioversionbehandlungen („Elektroschock“) durchgeführt ?

Ja
wenn ja, wann (Datum) _____

Nein

Welche Herzmedikamente nehmen Sie zur Zeit ein ? _____

Nochmals vielen Dank für Ihre Mitarbeit !

Abbildung 9: Fragebogen zur Nachuntersuchung

2.5 Nachbehandlung

Bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Kardioversion eine Behandlung mit Antiarrhythmika erhielten, wurde diese medikamentöse Therapie nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus beibehalten bzw. während des Zeitraumes der Nachuntersuchung nach Ermessen der behandelnden Ärzte geändert. Die Antikoagulation wurde für mindestens einen Monat aufrechterhalten.

2.6 Statistische Analyse

2.6.1 Angewandte Methoden

Die erhobenen Patientendaten wurden tabellarisch erfasst, Mittelwerte, Standardabweichungen und Median berechnet. Zum Vergleich der Patienten mit IRAF mit den Patienten ohne IRAF wurde entweder der Student's t-Test für kontinuierliche Parameter oder der Chi-Quadrat-Test bzw. bei kleinen Stichproben der Fisher's-Exakt-Test für kategorische Parameter verwendet. Der t-Test ist für eine Stichprobe, für zwei verbundene Stichproben und für zwei unverbundene Stichproben anwendbar. Der t-Test für unverbundene Stichproben vergleicht die Mittelwerte eines stetigen, normalverteilten Merkmals aus zwei unabhängigen Stichproben. Der Chi-Quadrat-Test wurde zum Vergleich der Häufigkeiten eines kategorischen Merkmals aus zwei unabhängigen Stichproben eingesetzt. Es wurde die Hypothese überprüft, ob die Merkmale voneinander unabhängig sind. Mit Hilfe der Kaplan Meier Methode und des Log-Rank Testes wurde die Wahrscheinlichkeit, dass es nach erfolgreicher Kardioversion nicht zum Wiederauftreten von Vorhofflimmern kommt, zwischen den Patienten ohne Frührezidive und den IRAF-Patienten, die nach Gabe von Amiodaron oder/ und Verapamil in den Sinusrhythmus konvertierten, ermittelt.

2.6.2 Aussagekraft des P-Wertes

Der P-Wert ist für die Aussage über die statistische Signifikanz notwendig. Die statistische Signifikanz sagt aus, ob der gemessene Unterschied dem Zufall entspringt. Allgemein üblich ist, einen P-Wert von weniger als 0,05 mit „signifikant“ und weniger als 0,01 mit „sehr

signifikant“ zu bezeichnen. $P < 0,05$ bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit kleiner als 5 % ist, dass der gemessene Unterschied zwischen zwei Vergleichsgruppen nur auf Zufall beruht. Die statistische Signifikanz ist von der Größe der untersuchten Population abhängig. Wenn die Population genügend groß ist, erlangen schon kleine Unterschiede zwischen zwei Gruppen statistische Signifikanz. Der P-Wert ist ein rein statistischer Ausdruck und sagt nichts aus über die klinische Relevanz des Ergebnisses. In der vorliegenden Arbeit wurde mit relativ kleinen Patientengruppen gearbeitet (20 Patienten mit IRAF), so dass ein großer Unterschied notwendig ist, um einen signifikanten P-Wert zu erreichen.