

4. Diskussion

4.1 Hauptergebnisse dieser Studie

Bei etwa 10 % der Patienten kam es nach 2 erfolgreichen transthorakalen Kardioversionen zum Auftreten von IRAF. Andere Studien dazu zeigen ähnliche Häufigkeiten.^{34,35} Es gab keine Prädiktoren für das Auftreten von IRAF. Die Patienten mit und ohne IRAF unterschieden sich weder in ihren demographischen noch in den klinischen Charakteristika. Das mittlere Kopplungsintervall der Vorhofextrasystolen nach elektrischer Kardioversion war in der IRAF-Gruppe mit 412 ± 65 Millisekunden signifikant kürzer als bei Patienten ohne IRAF (525 ± 94 Millisekunden, $P < 0,001$). Der Zeitpunkt bis zum Auftreten der ersten Vorhofextrasystole und die Anzahl der Extrasystolen in den ersten 5 Minuten waren in beiden Gruppen hingegen nicht unterschiedlich.

Bei der Anzahl der Vorhofextrasystolen in den ersten 5 Minuten nach der Kardioversion konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den mit Verapamil behandelten Patienten ($0,5 \pm 0,8$) und den mit Amiodaron behandelten Patienten (16 ± 9) festgestellt werden ($P = 0,04$). Dies spricht für die Effektivität von Verapamil. In seiner Wirkung als Ca^{2+} -Kanal-Blocker verlängert Verapamil das Aktionspotential. Dadurch ist auch die absolute Refraktärzeit verlängert und der Schutz vor zu schneller Wiedererregung gegeben.

In der vorliegenden Studie konnte hinsichtlich der Effektivität zur Vermeidung von IRAF kein Unterschied zwischen Amiodaron und Verapamil gezeigt werden. Bei 46 % der initial mit Amiodaron behandelten Patienten und 29 % der initial mit Verapamil behandelten Patienten konnte ein Frührezidiv verhindert werden ($P = n.s.$). Im Falle einer IRAF-Episode nach Verapamilgabe konnte die Verabreichung von Amiodaron die Vorhofflimmer-Frührezidive verhindern, was umgekehrt nicht der Fall war. Amiodaron hat also sowohl vor dem Wechsel in den anderen Medikamentenarm als auch danach einen weitaus positiveren Einfluss auf den Erhalt des Sinusrhythmus als Verapamil. Insgesamt konnte bei 53 % der mit Amiodaron behandelten Patienten IRAF vermieden werden, während nur bei 20 % der mit Verapamil behandelten Patienten ein Erhalt des Sinusrhythmus möglich war. Diese Ergebnisse zeigen einen Trend zur Überlegenheit von Amiodaron bei der Behandlung von Vorhofflimmer-Frührezidiven. Insgesamt konnte bei 50 % der Patienten mit IRAF durch eine

einzigste Dosis von Amiodaron und/ oder Verapamil das erneute Auftreten eines Frührezidivs verhindert werden.

Da es bezüglich des Auftretens von Spätrezidiven keine Unterschiede zwischen den Patienten mit IRAF und den Patienten ohne IRAF gibt, sind weitere Kardioversionsversuche nach Behandlung mit Amiodaron und/ oder Verapamil gerechtfertigt. Beim langfristigen Erhalt des Sinusrhythmus zeigte sich ein Trend zur Überlegenheit von Amiodaron gegenüber Verapamil. Alle IRAF-Patienten ohne Spätrezidiv wurden, entweder initial oder nach Wechsel in den anderen Medikamentenarm, mit Amiodaron behandelt. Bei nur einem Patienten aus der Verapamilgruppe konnte, nach Wechsel zu Amiodaron, langfristig der Sinusrhythmus erhalten werden.

4.2 Prävalenz von IRAF

In der vorliegenden Studie lag die Prävalenz von IRAF bei 11 %. Damit liegt sie in dem in anderen Studien angegebenen Bereich von 7 bis 26 %.^{26,27,34,35} Die unterschiedlichen Angaben der Prävalenz können durch unterschiedliche Definitionen von IRAF erklärt werden. Während in anderen Studien^{36,37} IRAF als Vorhofflimmer-Rezidiv innerhalb von 60 oder 90 Sekunden nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus festgelegt ist, ist IRAF in der vorliegenden Arbeit als Rezidiv innerhalb von 5 Minuten nach erfolgreicher Konversion in den Sinusrhythmus definiert. Dieser Zeitraum wurde gewählt, da zum Zeitpunkt der Konzipierung der Studie Definitionen für IRAF zwischen 60 Sekunden und 10 Minuten galten.

4.3 Pathophysiologie von IRAF

Das Interesse am Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen des Vorhofflimmerns als Grundlage zur Entwicklung einer effektiven Therapiestrategie ist in den vergangenen Jahren stetig gewachsen. Einen wichtigen Ausgangspunkt der pathophysiologischen Überlegungen stellt die 1962 von Moe et al. aufgestellte Hypothese der multiplen Erregungsfronten dar. Hierbei ging man von verschiedenen individuellen Erregungsfronten in den beiden Vorhöfen aus.³⁸ Durch experimentelle Studien an Hundeherzen konnte diese

Theorie 1985 bestätigt werden.³⁹ Seit dieser Zeit ist man auf der Suche nach pathophysiologischen Faktoren, die einerseits die Initiierung und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns begünstigen und andererseits nach Triggermechanismen, die die Kreiserregungen und so das Vorhofflimmern initiieren.

Bereits 1965 wurde die Bedeutung von atrialen Extrasystolen für die Initiierung von Vorhofflimmern dargestellt.⁴⁰ Nach interner Kardioversion zeigte sich, dass atriale Extrasystolen Vorhofflimmern reinitiiieren können.^{35,41} Die Länge des Kopplungsintervalls ist dabei ein Prädiktor für den frühen Wiedereintritt von Vorhofflimmern. Den häufigsten Trigger für das Auftreten von Extrasystolen und damit für die Entstehung von Vorhofflimmern stellen Potentiale aus den Pulmonalvenenmündungen dar.^{21,22}

Auch dem autonomen Nervensystem kommt Bedeutung bezüglich der Induktion von Vorhofflimmern zu. Durch vagale Stimulation oder Gabe von Acetylcholin konnte an gesunden, normalen Vorhöfen Vorhofflimmern ausgelöst werden.^{39,42} Untersuchungen der Herzfrequenzvariabilität an Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen, die postoperativ Vorhofflimmern entwickelten, deuten auf einen intermittierend auftretenden vagalen Tonusverlust bei eher adrenerger Reaktionslage hin⁴³ und stützen damit die Hypothese eines veränderten autonomen Tonus vor dem Beginn des Vorhofflimmerns.

Weiterhin scheinen Sinusbradykardien zu den Triggern des Vorhofflimmerns zu gehören. Patienten mit Sinusknotendysfunktion zeigen eine deutlich erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern. Auch bei Patienten ohne Sinusknotendysfunktion konnte im Langzeit-EKG vor Beginn des Vorhofflimmern eine Verlangsamung der Herzfrequenz und/ oder ein bradykarder Grundrhythmus gefunden werden.⁴⁴ Durch lange Pausen kommt es zu einer Zunahme der Dispersion von atrialen Refraktärzeiten und damit zu einer Zunahme der atrialen Vulnerabilität mit der Induktion von Vorhofflimmern durch vermehrt einfallende atriale Extrasystolen.

Vorhofflimmern kann also durch verschiedene Mechanismen initiiert werden. In einer Analyse der atrialen Frequenzprofilidiagramme und der Marker-EKG's der Atrial Fibrillation Therapy Studie⁴⁵ wurde die dominierende Bedeutung der atrialen Extrasystolie für den Beginn von Vorhofflimmern festgestellt.⁴⁶

Bis heute ist nicht bekannt, in welchem Maße anatomische und elektrophysiologische Eigenschaften die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern beeinflussen. In den 90er Jahren gelang es am Tiermodell elektrophysiologische und strukturelle Veränderungen bei atrialen Arrhythmien zu beobachten. Diese Veränderungen, die die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern begünstigen, werden als atriales Remodeling bezeichnet.¹⁰ Man unterscheidet heutzutage elektrisches, ionales und strukturelles Remodeling.

Der Begriff des elektrischen Remodeling wurde von Wijffels et al. geprägt. Am Ziegenmodell konnte gezeigt werden, dass Vorhofflimmern sich selbst unterhalten kann.¹⁰ Die atriale Überstimulation beim Vorhofflimmern bewirkt eine deutliche Verkürzung der atrialen Refraktärzeit sowie einen Verlust der normalen physiologischen Anpassung der Refraktärzeiten an die zugrunde liegende Herzfrequenz und erhöht damit die Wahrscheinlichkeit von Vorhofflimmer-Rezidiven.¹⁰ Wie inzwischen in mehreren Studien gezeigt wurde, sind diese elektrophysiologischen Veränderungen reversibel.^{28,30,31} Das elektrische Remodeling entwickelt sich im Verlauf von mehreren Stunden bis Tagen und bildet sich in einem vergleichbaren Zeitraum nach Unterbrechung des Vorhofflimmerns wieder zurück. Dieser Zeitverlauf steht im Einklang mit der klinischen Erfahrung, dass die Wahrscheinlichkeit einer Spontankonversion oder einer erfolgreichen elektrischen Kardioversion mit der Dauer der vorausgegangenen Flimmerepisode abnimmt. Damit gewinnt auch das flimmerfreie Intervall an Bedeutung, da sich mit zunehmender Dauer dieses Intervalls die Ca^{2+} -Überladung der Myokardzellen und damit die Refraktärzeitverkürzung zurückbilden kann, wodurch die Wahrscheinlichkeit eines Verbleibs im Sinusrhythmus zunimmt. Zusätzlich wurde in anderen Studien eine verminderte atriale Leitungsgeschwindigkeit bei Vorhofflimmern festgestellt.⁴⁷ Diese Veränderungen führen zu einer Verkürzung der Wellenlänge der funktionellen Reentry-Kreise bei Vorhofflimmern, wodurch das gleichzeitige Auftreten mehrerer Reentry-Kreise im Vorhof und damit der Erhalt des Vorhofflimmerns begünstigt wird.^{48,49}

Am Hundemodell⁵⁰ sowie an menschlichen Vorhofszellen von Patienten mit dilatierten Vorhöfen⁵¹ konnten sowohl eine Verkürzung der Refraktärzeit und Abnahme der Aktionspotentialdauer unter Vorhofflimmern als auch eine Reduktion der L-Typ Ca^{2+} -Kanäle

beobachtet werden. Beim Menschen zeigten Daoud et al., dass die kurzzeitige reversible Verkürzung der atrialen Refraktärzeit auf intrazellulärer Ca^{2+} -Überladung während schneller Vorhoffrequenzen beruht und eine Prädisposition für rezidivierendes Vorhofflimmern darstellt.²⁸ Eine Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration wird beim Menschen auch durch die Verabreichung von Digoxin hervorgerufen. Dies führt zu einer Verstärkung des elektrischen Remodelings nach kurzen Vorhofflimmerepisoden und macht die Patienten anfälliger für Vorhofflimmer-Rezidive.⁵²

Als möglicher Mechanismus kommt die intrazelluläre Ca^{2+} -Überladung durch repetitive hochfrequente Myozytenaktivierung in Betracht. Die Ca^{2+} -Überladung könnte einerseits zur Down-Regulation der Ca^{2+} -Kanäle führen, andererseits auch die Na^+ -Kanäle, die für die atriale Leitungsgeschwindigkeit bestimmend sind, beeinflussen, da diese unter progressiver Vorhofstimulation hochsignifikant in ihrer Stromdichte abnehmen.⁵³

Am Ziegenmodell konnten licht- und elektronenmikroskopisch strukturelle Veränderungen bei induziertem Vorhofflimmern festgestellt werden, unter anderem eine Zellvergrößerung mit Einlagerung von Glykogen, Zeichen einer ausgeprägten Myolyse sowie mitochondriale Veränderungen und Dispersion von Heterochromatin.⁵⁴ Außerdem wiesen atriale Gewebebiopsien von Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten im Sinusrhythmus deutlich mehr fibrotische Veränderungen auf.^{35,55,56} Immunhistochemisch ließen sich Veränderungen der extrazellulären Kinasen Erk1/Erk2 in interstitiellen Zellen sowie Veränderungen des Gehalts an Angiotensin-converting Enzym (ACE) und der ACE-Rezeptorsubtypen am Vorhofmyokard nachweisen.

4.4 Verhinderung des atrialen Remodelings

Am Tiermodell verhinderte der Einsatz von Ca^{2+} -Kanal-Blockern eine durch Vorhofflimmern induzierte Verkürzung der atrialen Refraktärzeit.^{11,12,15,57} Die Rolle der Ca^{2+} -Kanal-Blocker zur Prävention des atrialen Remodelings ist bis jetzt allerdings noch nicht klar. So wurde festgestellt, dass der Einsatz von Verapamil beim Menschen die durch das Vorhofflimmern induzierten elektrophysiologischen Veränderungen abschwächt. Bei den mit Verapamil behandelten Patienten gab es bezüglich der atrialen effektiven Refraktärzeit keinen Unterschied vor und nach dem Vorhofflimmern.¹¹ Andere Studien besagen, dass die Ca^{2+} -

Kanal-Blockade nicht die Veränderungen des langzeitigen elektrischen Remodelings bzw. weitere Vorhofflimmer-Rezidive verhindert.^{17,58} Allerdings liegen auch Daten vor, die zeigen, dass Verapamil, akut im Vorhofflimmern verabreicht, die Zykluslänge des Vorhofflimmerns sowie die atrialen Refraktärzeiten verkürzt und somit Vorhofflimmern sogar unterhält.^{14,18,59} Auch in der vorliegenden Arbeit hat sich gezeigt, dass bei der Behandlung mit Verapamil deutlich mehr Frührezidive auftreten als bei der Behandlung mit Amiodaron. Amiodaron ist, wie klinisch gezeigt wurde, das effektivste Medikament zur Prävention von Vorhofflimmer-Rezidiven.³³ Amiodaron hat Effekte auf nahezu alle am kardialen Aktionspotential beteiligten Kanäle. Die Mechanismen, die dies bewirken sind bis jetzt unklar. Auch hier gibt es widersprüchliche Darstellungen über die Effekte von Amiodaron auf die atriale effektive Refraktärzeit. Fynn et al. zeigten bei 15 Patienten mit Vorhofflimmer-Rezidiven, welche für mindestens 4 Wochen mit oralem Amiodaron behandelt worden sind, keine Zunahme der atrialen effektiven Refraktärzeit.⁶⁰ Bei anderen Untersuchungen hingegen wurde eine Verlängerung der atrialen effektiven Refraktärzeit festgestellt.⁶¹ Eine Studie von Cotter et al. konnte zeigen, dass intravenöses Amiodaron einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo bei der Konversion in den Sinusrhythmus hat. Allerdings bestand das Vorhofflimmern bei diesen Patienten unter 48 Stunden.⁶² Im Fall von chronischem Vorhofflimmern konnten Kochiadakis et al. keinen Vorteil von Amiodaron gegenüber dem Klasse Ic-Antiarrhythmikum Propafenon feststellen. Beide Medikamente erzielten eine relativ hohe Konversionsrate.⁶³

4.5 IRAF und atriales Remodeling

Es gibt einige Hinweise, dass IRAF zumindest teilweise mit dem elektrischen Remodeling in Zusammenhang steht und dass es kritisch sein kann, eine „vulnerable Phase“ nach der Kardioversion zu überwinden. Am Ziegenmodell konnte gezeigt werden, dass eine kombinierte Senkung der atrialen effektiven Refraktärzeit und der Leitungsgeschwindigkeit sofort nach der Konversion des Vorhofflimmerns zu einer Verkürzung der atrialen Wellenlänge führt. Dies bringt eine erhöhte Vulnerabilität für Reentry mit sich.⁶⁴ Während dieser "supervulnerablen" Phase haben sowohl frühe als auch späte Extrasystolen IRAF wieder ausgelöst. Theoretisch sollte IRAF weniger wahrscheinlich sein, wenn weniger elektrisches Remodeling vorhanden ist und wenn weniger vorzeitige supraventrikuläre

Extrasystolen, die IRAF triggern, auftreten.³⁵ In einer früheren Studie wurde festgestellt, dass die Prävention von IRAF durch Verapamil mit der Suppression von supraventrikulären Extrasystolen nach der Kardioversion verbunden ist.¹³ In der vorliegenden Studie hat sich gezeigt, dass nach der Gabe von Verapamil die Anzahl der Vorhofextrasystolen signifikant niedriger als nach der Behandlung mit Amiodaron war. Verapamil hat also direkten Einfluss auf die IRAF induzierenden Mechanismen. Trotzdem ist IRAF in der Verapamilgruppe deutlich häufiger aufgetreten als in der Amiodarongruppe. Ein Zusammenhang zwischen der Unterdrückung von Vorhofextrasystolen und dem Auftreten von IRAF konnte also nicht festgestellt werden.

Auch die Kürze des Kopplungsintervalls gehört zu den wichtigen Einflussfaktoren für den frühen Wiedereintritt von Vorhofflimmern. Hier zeigten sich Verapamil und Amiodaron in ihrer Wirkung ähnlich. Das mittlere Kopplungsintervall unterschied sich nicht signifikant.

Da die therapeutische Wirkung einer einzigen Dosis Amiodaron und Verapamil nur wenige Stunden anhält, ist es sehr wahrscheinlich, dass ihre Wirkung in der Überwindung der "vulnerablen" Phase unmittelbar nach der Kardioversion liegt. Dies deutet darauf hin, dass die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus für nur wenige Stunden die Aufhebung des atrialen Remodelings ermöglicht, so dass die Prädisposition für rezidivierendes Vorhofflimmern merklich vermindert ist.

4.6 Frühere Studien zur medikamentösen Beeinflussung von IRAF

Die Verkürzung der atrialen Refraktärzeit gehört zu den bedeutendsten Faktoren bei der Entstehung von IRAF.^{10,15,28} Die Wirkung von Amiodaron und Verapamil in Bezug auf diesen Mechanismus wurde bereits untersucht. Allerdings existieren zu beiden Medikamenten unterschiedliche Studienergebnisse, wobei sowohl eine Verlängerung als auch eine Verkürzung bzw. keine Zunahme der atrialen Refraktärzeit festgestellt wurde.^{11-16,18,59-61}

In einer Studie von Daoud und Kollegen wurde 10 mg Verapamil 19 Patienten mit IRAF intravenös verabreicht. Bei 47 % der Patienten konnte eine weitere Episode von IRAF verhindert werden.¹³ Dies beruht teilweise auf der Reduzierung der Dichte von Vorhofextrasystolen kurz nach der Kardioversion. Ein wichtiger beeinflussender Faktor dieser Studie war jedoch, dass alle Patienten zum Zeitpunkt der Studie β -Blocker einnahmen.

In einer anderen Studie wurde ein Vergleich zwischen Verapamil und dem Klasse-III-Antiarrhythmikum Ibutilide vorgenommen. 20 Patienten erhielten randomisiert intravenös Verapamil (0,15 mg/kg; 2mg/min) oder Ibutilide (1 mg über 10 min) vor der Kardioversion.³⁴ In der Verapamil-Gruppe trat bei 73 % der Patienten erneut IRAF auf. In der Ibutilide-Gruppe war dies nur bei 22 % der Patienten der Fall. Bei den Patienten, bei denen Vorhofflimmern trotz der Verwendung von Ibutilide auftrat, wurde zusätzlich Verapamil intravenös verabreicht. Dies führte zu einer Vermeidung von IRAF in 85 % der Fälle. Allerdings ist Ibutilide in Deutschland nicht zugelassen.

In einer weiteren Studie fand ein Vergleich von Verapamil und Ibutilide bei induziertem Vorhofflimmern statt.¹⁴ Die Verabreichung von Ibutilide (0,02 mg/kg über 10 Minuten) bewirkte eine Verlängerung der atrialen effektiven Refraktärzeit. Durch die Gabe von Verapamil (0,1 mg/kg über 3 Minuten und 0,005 mg/kg/min über 7 Minuten) änderte sich die atriale effektive Refraktärzeit nach Vorhofflimmern nicht. Allerdings verkürzte Verapamil die Zykluslänge des Vorhofflimmerns und verhinderte die spontane frühe Konversion des Vorhofflimmerns. Dies könnte durch die frequenzabhängigen Effekte von Verapamil auf verschiedene Kanäle erklärt werden. Es verringert das Kalziumplateau kurzfristig und verkürzt dabei die Dauer des Aktionspotentials und die effektive Refraktärzeit.⁶⁵ Seine Effekte auf die I_{Kr} -Blockade bei relativ langsamen Vorhoffrequenzen erklären, warum Verapamil während des Sinusrhythmus die effektive Refraktärzeit verlängern kann oder keinen Effekt darauf hat.⁶⁶ Bei schnellen Frequenzen wie dem Vorhofflimmern wird die I_{Ca} -Blockade durch Verapamil gesteigert⁶⁷ wobei die Effekte auf die I_{Kr} abgeschwächt werden.^{68,69}

Der Einsatz von oralem Amiodaron zur Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern ist die mit Abstand effektivste Methode.³³ Allerdings können hier durch die langfristige Einnahme vielfältige Nebenwirkungen auftreten. Eine andere Studie bei Patienten mit IRAF zeigte, dass eine 4-wöchige Therapie mit oralem Amiodaron IRAF bei 91 % der Patienten verhinderte.⁷⁰ Bei fast der Hälfte der Patienten reichte die alleinige Gabe von Amiodaron (ohne elektrische Kardioversion) um eine Konversion in den Sinusrhythmus zu bewirken. Diese positive Wirkung steht im Einklang mit der vorliegenden Arbeit.

De Simone und Kollegen verglichen die Wirkung von Flecainid, Amiodaron, einer Kombinationstherapie aus Flecainid und Verapamil sowie Amiodaron kombiniert mit Verapamil auf Vorhofflimmern.⁷¹ Alle Medikamente wurden oral verabreicht. Zwischen der

Amiodaron- und Flecainidgruppe gab es keine signifikanten Unterschiede, allerdings führte die Kombination mit Verapamil zu einer signifikanten Reduktion der primären Vorhofflimmer-Rezidive. Patienten der Flecainid- und Amiodarongruppe mit Rezidiven wurden zusätzlich mit Verapamil behandelt und erhielten eine zweite Kardioversion. Auch hier kam es sekundär zu einer signifikanten Reduktion der Vorhofflimmer-Rezidive. Dies steht im Gegensatz zur vorliegenden Studie. Hier brachte die zusätzliche Gabe von Verapamil bei Patienten, bei denen durch Amiodaron kein Rezidiv verhindert werden konnte, keinen Nutzen. Ein möglicher Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnte darin liegen, dass in der vorliegenden Studie Amiodaron und/ oder Verapamil einmalig intravenös verabreicht wurden, während in der Studie von De Simone und Kollegen Amiodaron oral über 4 Wochen und Verapamil über 3 Tage vor der Kardioversion verabreicht wurde.

4.7 Limitationen der vorliegenden Studie

Ein Faktor, der die Aussagekraft der Studie einschränkt, ist, dass Amiodaron und/ oder Verapamil nur einmalig in der festgelegten Dosis von 5 mg/kg (Amiodaron) bzw. 0,15 mg/kg (Verapamil) intravenös verabreicht wurden. Es besteht die Möglichkeit, dass eine höhere Dosis und/ oder eine Verabreichung über einen längeren Zeitraum einen größeren Effekt bezüglich der Vermeidung von IRAF haben. Allerdings wird durch eine höhere Dosierung auch das Risiko von Nebenwirkungen erhöht. Dieses wurde durch o. g. Dosierung vermieden. Weitere limitierende Faktoren sind die zum Teil sehr lange Dauer des Vorhofflimmerns (309 ± 820 Tage) sowie die hohe Anzahl früherer Kardioversionsversuche (32 % der Patienten hatten 1 bis 5 frühere Kardioversionen). Die Einschätzung, ob eine Kardioversion angewendet wird, hat jeweils der behandelnde Arzt getroffen.

Eine bereits o. g. mögliche Ursache für Vorhofflimmern ist die Verkürzung der atrialen effektiven Refraktärzeit. Da diese nicht invasiv gemessen wurde, kann eine klare Aussage, welches der beiden Medikamente eine Verkürzung der atrialen Refraktärzeit unterbindet, nicht getroffen werden.

Ein weiterer Faktor, der die Auswertung der Studie einschränkt, ist, dass nicht bei allen Patienten mit IRAF ein Wechsel in den anderen Medikamentenarm durchgeführt wurde. IRAF trat in der vorliegenden Arbeit bei 11 % der Patienten auf. Bei einem Kollektiv von

insgesamt 185 Patienten sind dies 20 Patienten mit 2 Frührezidiven. Bei 7 Patienten (35 %) erfolgte kein Wechsel in den anderen Medikamentenarm, die Behandlung wurde abgebrochen. Das bedeutet, diese Patienten wurden nach einmaliger Gabe von Amiodaron oder Verapamil ohne Wiederherstellung des Sinusrhythmus entlassen. Das Ergebnis der Arbeit zeigte, dass insbesondere beim Wechsel zu Amiodaron Frührezidive vermieden werden konnten, während der Wechsel zu Verapamil erfolglos blieb. Dies legt nahe, dass nach initial erfolgloser Behandlung mit Verapamil kein Abbruch der Behandlung stattfinden sollte, sondern ein weiterer Kardioversionsversuch nach Gabe von Amiodaron angezeigt ist.