

Aus der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Wirkung von Amiodaron auf die Inzidenz von ICD-Therapien

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Viviane Möller
aus München

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Zabel

2. Prof. Dr. med. W. Haverkamp

3. Prof. Dr. med. H. Bonnemeier

Datum der Promotion: 18.11.2011

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	METHODIK	3
2.1	Studienkollektiv	3
2.2	Studiendesign	3
2.3	Ziel der Studie	3
2.4	Studienprotokoll	4
2.5	ICD Implantation	5
2.6	ICD Programmierung	6
2.7	Nebenwirkungen von Amiodaron	9
2.8	ICD-Nachsorge	10
2.9	DFT Testung	13
2.10	Auswertung	14
2.10.1	Primäre Endpunkte	14
2.10.2	Sekundäre Endpunkte	14
2.11	Statistische Auswertung	14
2.11.1	Powerkalkulation	14
2.11.2	Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeit	15
2.11.3	Multivariate Cox-Regressionsanalyse	15
3	ERGEBNISSE	16
3.1	Patientenkollektiv	16
3.2	ICD-Indikationen	16
3.3	Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICDs)	16
3.4	Randomisierung	17

3.5	Kardiale Grunderkrankungen	17
3.6	Kardiale Medikation	20
3.7	ICD-Ereignisse im Verlauf	21
3.7.1	Primäre Endpunkte	21
3.7.2	Sekundäre Endpunkte	22
3.7.3	Tod	22
3.8	Kaplan-Meier-Überlebenskurven	23
3.8.1	Gesamtmortalität	23
3.8.2	Erster Schock	24
3.8.3	Erste appropriate Therapie	25
3.8.4	Erster inappropriater Schock	26
3.8.5	Elektrischer Sturm	27
3.9	Multivariate Cox-Regressionsanalyse	27
3.10	Neubeginn oder Abbruch einer Amiodaron-Therapie	30
3.11	Einfluss von Amiodaron auf die DFT	31
4	DISKUSSION	33
5	ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG	46
6	LITERATUR	47
7	ANHANG	54
7.1	Aufklärungsbogen und Patienteninformation	54
7.2	Nachverfolgungsprotokoll für arzneimittelbedingte Nebenwirkungen von Amiodaron	57
8	ABKÜRZUNGEN	59
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	61
10	TABELLENVERZEICHNIS	62

11	LEBENS LAUF	63
12	ERKLÄRUNG	64
13	DANKSAGUNG	65

1 Einleitung

Für Patienten mit lebensbedrohlichen, malignen ventrikulären Arrhythmien wurde in großen randomisierten Studien gezeigt, dass deren Überleben durch die Therapie mit einem implantierbaren Defibrillator (ICD) verlängert wird [1-5]. Auf der anderen Seite kann die Lebensqualität dieser Patienten durch schmerzvolle ICD-Schocks trotz verbesserter Prognose eingeschränkt werden [6]. So konnte sogar gezeigt werden, dass ICD-Schocks zu Angstsyndromen bei bis zu 16,7% der Patienten führen können [7]. Insofern wäre eine zusätzliche antiarrhythmische medikamentöse Therapie sinnvoll. Eine antiarrhythmische Therapie bei ICD-Patienten reduziert auch das Auftreten von Vorhofflimmern, sowie anhaltenden und nicht-anhaltenden ventrikulären Tachycardien (VT). Darüber hinaus kann ein klinischer Nutzen von Antiarrhythmika auch über eine Verlangsamung einer VT und eine konsekutiv erleichterte Terminierung über anti-tachycardes Pacing (ATP) erreicht werden. Insgesamt wird durch eine Verminderung der Schockhäufigkeit auch die Lebensdauer der Batterie, also der Zeitraum bis zum notwendigen Austausch des ICDs verlängert [8].

Sotalol, ein Klasse III- Antiarrhythmikum mit betaadrenerg blockierender Aktivität, reduzierte in einer Studie von Pacifico et al. die Inzidenz von ICD Schocks [9]. In dieser Studie wurde allerdings nur eine kleine Anzahl von Patienten in der Kontrollgruppe mit Betablockern behandelt. Die Notwendigkeit Herzinsuffizienz-Patienten mit Carvedilol oder Metoprolol zu behandeln, um ihre Mortalität signifikant zu reduzieren und gleichzeitig die Hämodynamik zu verbessern, limitiert eine ausgedehntere Applikation von Sotalol [9]. Klasse I- Antiarrhythmika sind bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit vor allem wegen ihrer proarrhythmischen Effekte, aber auch aufgrund ihrer negativ-inotropen Effekte weitgehend kontraindiziert [10]. Für Azimilide, ein neues Antiarrhythmikum mit IKr- und IKs- blockierender Wirkung, konnte kürzlich eine Reduktion der ICD-Schocks bei 633 Defibrillator-Patienten gezeigt werden [11]. Dieses Medikament ist jedoch noch nicht zugelassen. Der Gebrauch von Amiodaron, einem Antiarrhythmikum mit komplexen pharmakologischen Wirkungen stellt eine weitere wirksame Möglichkeit zur Behandlung von Patienten mit lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien dar. So galt die medikamentöse Therapie mit Amiodaron in der Vor-ICD-Ära als Therapie der Wahl bei diesen Patienten, bevor die bereits

genannten randomisierten Studien die Überlegenheit des ICDs zeigten [1-5, 8, 12, 13]. Obwohl eine große Anzahl von ICD-Patienten tatsächlich mit Amiodaron über einen kurzen Zeitraum behandelt werden, wird aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils der Substanz bisher auf eine generelle prophylaktische Gabe verzichtet. In einer umfassenden Metaanalyse von 17 Studien mit insgesamt 2878 Patienten beschrieb Hohnloser eine Rate von 2% an proarrhythmischen Ereignissen mit einer Häufigkeit von 0,7% an Torsade-de-points-Tachycardien [14]. Die extrakardialen Nebenwirkungen stellen die wichtigsten Limitierungen in der klinischen Anwendung von Amiodaron dar. Wegen unerwünschter Nebenwirkungen wurde Amiodaron in EMIAT bei 38,5% , in CAMIAT bei 26% abgesetzt. Unter Placebo kann es nur zu halb so vielen Therapieabbrüchen [15, 16]. Die Erhaltungsdosis von Amiodaron ist aufgrund schwerer Nebenwirkungen insbesondere an Leber und Schilddrüse von 400 mg auf 200 mg reduziert worden. Dies hat das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen wesentlich gesenkt. Im Gegensatz dazu aber weiterhin wirksame Unterdrückung von quad vitam relevanten ventrikulären Rhythmusstörungen wie Kammertachykardien, Kammerflattern, Kammerflimmern.

Die Defibrillator-Therapie verbessert die Prognose . Eine Metaanalyse der drei großen, randomisierten Studien zur Sekundärprävention (AVID, CIDS, CASH) ergab eine signifikante Reduktion der Mortalität durch den ICD um 28% [17].

Jedoch ist bekannt, das vermehrte Schocks bei ICD-Patienten mit einer schlechteren Prognose einhergehen [18]. Auch inappropriate Schocks können in Einzelfällen zum Tod des Patienten führen [19].

Die Unterdrückung von Schockereignissen beim ICD-Patienten ist daher aus verschiedenen Gründen, nicht zuletzt aus vitaler Indikation, sehr wichtig.

Die vorliegende Studie hatte daher zum Ziel zu untersuchen, ob Amiodaron die Inzidenz von Schocks bei Patienten nach ICD-Implantation reduzieren kann. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob die DFT unter Amiodaron ansteigt. Hier konnte in früheren Studien gezeigt werden, dass Amiodaron die DFT signifikant anhebt und damit die Sicherheitsmarge des Defibrillator Schocks eingeschränkt wird [20, 21].

2 Methodik

2.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv umfasste alle Patienten, denen konsekutiv ein ICD in der Charité Campus Benjamin Franklin neu implantiert wurde. Es wurden insgesamt 194 Patienten zwischen Oktober 2002 und November 2004 eingeschlossen.

2.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit gleichzeitiger Weiterbeobachtung der Patienten, die Ausschlusskriterien erfüllten. Patienten, die der Gruppe ohne Amiodaron Therapie zugeordnet waren, erhielten kein Placebo. Daher waren sowohl die Untersuchenden und die behandelnden Ärzte, als auch die Patienten nicht verblindet. Um zum einen das Auftreten von malignen Arrhythmien bei ICD-Patienten und das Nebenwirkungsprofil auf der anderen Seite besser festzustellen wurden alle Patienten, die nicht randomisiert werden konnten zum Vergleich weiterbeobachtet.

Bei Patienten, die Amiodaron wegen bereits stattgehabten anhaltenden spontanen ventrikulären Arrhythmien oder zur Rezidivprophylaxe nach Kardioversion wegen Vorhofflimmern klinisch indiziert einnehmen mussten, wurde ein höheres Risiko für das Auftreten von ICD-Ereignissen erwartet als bei Patienten, die auf Amiodaron randomisiert wurden.

2.3 Ziel der Studie

Ziel der Studie war es, die Wirkungen von nach einer ICD-Implantation gegen maligne ventrikuläre Arrhythmien bzw. Vorhoffarrhythmien verordnetem Amiodaron zu untersuchen.

2.4 Studienprotokoll

Vor Studienbeginn wurde zunächst geprüft, ob die Patienten entweder in die Nicht-Amiodaron oder die Amiodaron Gruppe, randomisiert werden konnten. Dies war nicht der Fall, wenn Patienten Amiodaron als Antiarrhythmikum bereits klinisch indiziert einnehmen mussten. Ebenso wurden Patienten, bei denen eine Kontraindikation bestand (z.B. Z.n. Unverträglichkeit oder allergischer Nebenwirkung) oder ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen unter Amiodaron angenommen wurde (z.B. Schilddrüsenfunktionsstörungen) nicht für eine Randomisierung vorgesehen. Alle Patienten wurden über das Wesen der Studie, die Wichtigkeit der Vermeidung von ICD-Schocks, sowie den potentiellen Nutzen und die Nebenwirkungen von Amiodaron aufgeklärt. Auf Wunsch des Patienten konnte sowohl die Einnahme von Amiodaron auch ohne Nebenwirkungen wie auch die Beobachtung im Rahmen dieser Studie überhaupt beendet werden. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Nach mitgeteilter Zustimmung wurden die Patienten, die nicht in den oben erwähnten Beobachtungsarm fielen, in die zwei Gruppen 1:1 randomisiert und erhielten wie geplant ihren ICD. Alle Patienten sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Amiodarongruppe nahmen einen Betablocker ein.

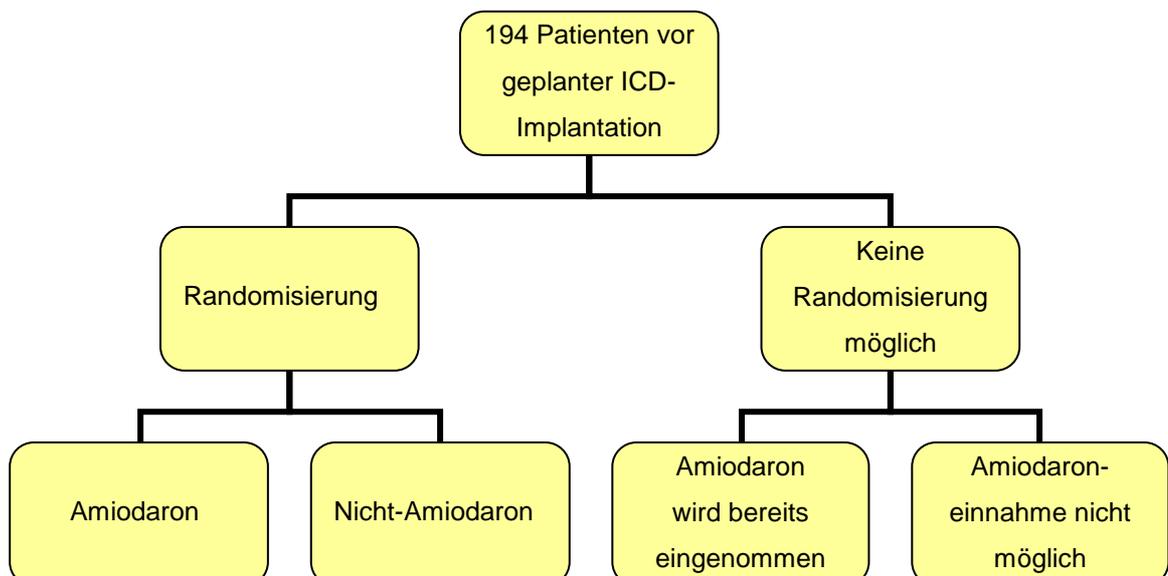


Abbildung 1: Studienprotokoll

2.5 ICD Implantation

Die Implantation des ICD-Systems umfasste im Normalfall die Implantation von einer oder mehreren transvenösen Elektroden und des linksseitig pektoral gelegenen ICD-Aggregates sowie die intraoperative Testung der Geräte- und Sondenfunktion. Als Zugangsweg für die transvenösen Elektroden wurde die linke V. subclavia oder die V. cephalica gewählt [22].

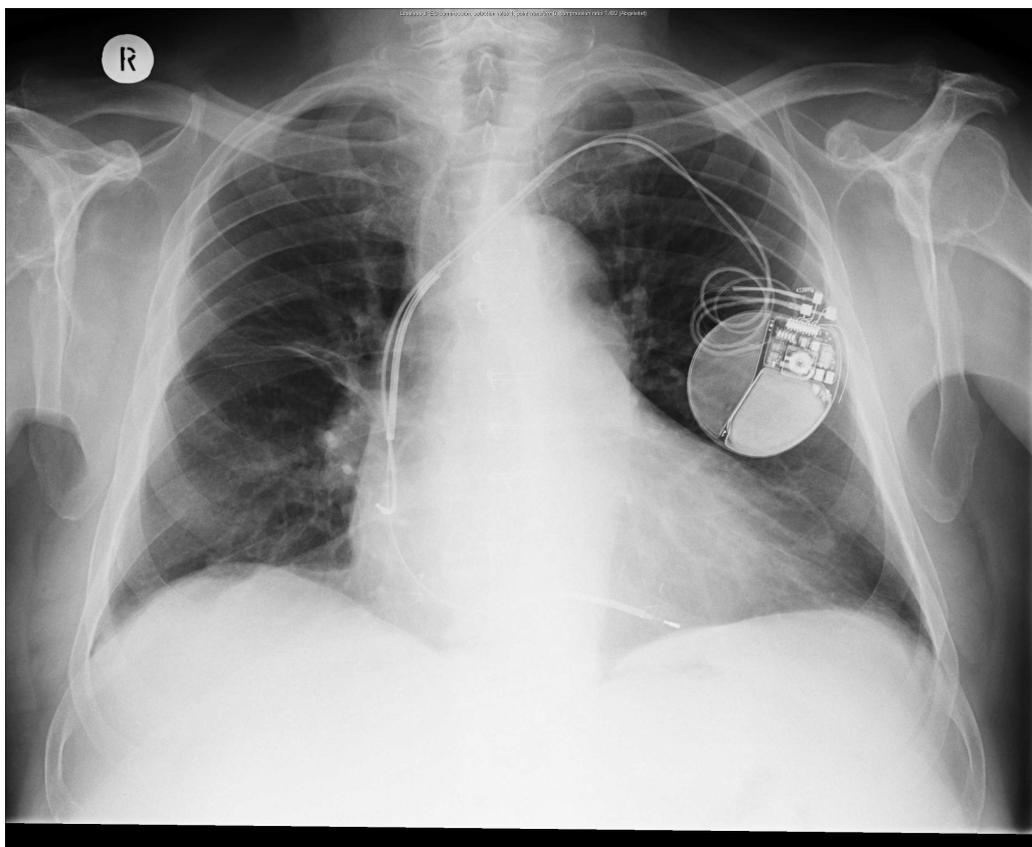


Abbildung 2: Links pektoral implantierter ICD mit zwei endokardialen Elektroden (lateraler rechter Vorhof und rechtsventrikulärer Apex) [22]

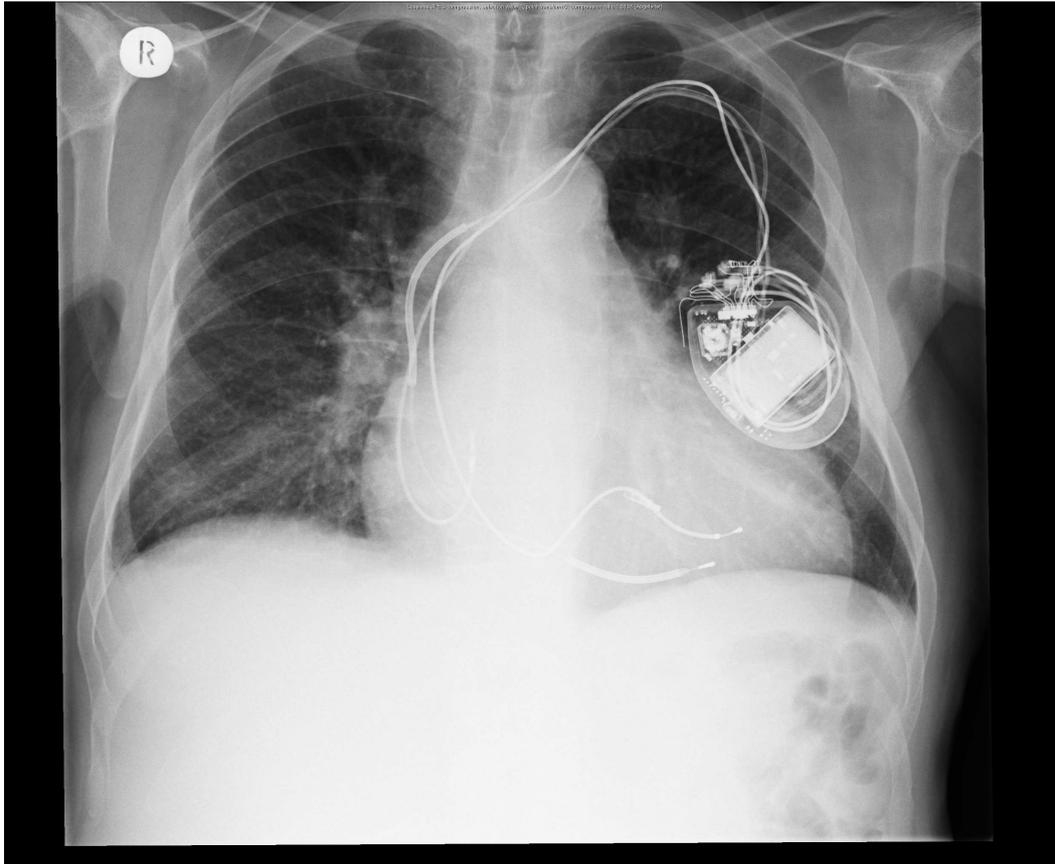


Abbildung 3: Implantierter biventrikulärer ICD (CRT-D) mit einer zusätzlichen linksventrikulären Elektrode [22]

Fester Bestandteil des intraoperativen Vorgehens am Ende der Prozedur war die Messung der Defibrillationsschwelle (DFT) in einem absteigenden Protokoll mit 20J, 14J und 11J, um die erfolgreiche Terminierung von durch T-Wellen Schock oder Burst-Stimulation induziertem VF zu prüfen. Die niedrigste erfolgreiche Energie musste einmal bestätigt werden.

2.6 ICD Programmierung

Alle ICDs wurden als so genanntes 2 Zonen Gerät programmiert. In der VT-Zone zwischen 180 und 220 Schlägen pro Minute wurden mindestens zwei ATP-Versuche, meist jedoch mehr, vor einem Schock mit maximaler Stärke programmiert. Die untere Grenze der VT Zone wurde bei klinischem Auftreten von langsameren VT entsprechend

verschoben, um diese bei erneutem Vorkommen mit dem ICD zu behandeln. Zur Vermeidung von inappropriaten Schocks wurden Diskriminationskriterien, wie Onset und Stabilität programmiert.

In der so genannten VF-Zone (Herzfrequenz von > 220 Schlägen pro Minute) wurden ausschließlich Schocks mit maximaler Energie abgegeben. Diese lag je nach Aggregat und getesteter DFT bei 30 bis 35 Joule.

	Kammertachykardien	Kammerflimmern
Herzfrequenz	180-220 VT-Zone	>220 VF-Zone
Therapie	↓ mind. 2xATP ↓ anschließend Schock Mit maximaler Energie	↓ Schock mit maximaler Energie

Tabelle 1: ICD Programmierung

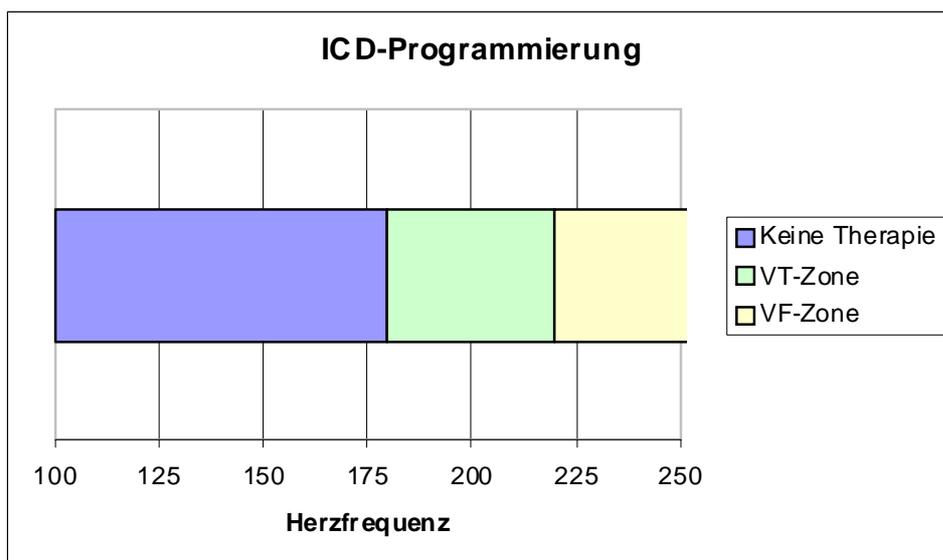


Tabelle 2: ICD-Programmierung in Zonen

Direkt im Anschluss an die ICD-Implantation wurde bei den Patienten in der Amiodaron-Gruppe die Medikation verordnet. Im Rahmen der üblichen Aufsättigungsphase erhielten diese eine Dosis von 3x400 mg p.o. Amiodaron (1,2 g) pro Tag für eine Woche. Danach wurde eine Erhaltungsdosis von 200 mg p.o. pro Tag verabreicht. In den ersten 4 Tagen nach Beginn der Amiodaron-Aufsättigung wurde die kardiale Wirkung bei allen Patienten telemetrisch und mittels 12-Kanal-Oberflächen-EKG

überwacht. Bei einem Auftreten von Sinusbradykardien oder Störungen der AV-Überleitung wurde die Aufsättigung mit Amiodaron pausiert.

Bei Patienten in der Gruppe ohne Amiodaron wurde die kardiale Medikation unverändert verordnet. Fast alle Patienten erhielten grundsätzlich auch eine Betablocker-Medikation, diese wurde grundsätzlich fortgeführt.

Im Allgemeinen wurden die Patienten drei bis fünf Tage nach der ICD-Implantation entlassen.

2.7 Nebenwirkungen von Amiodaron

Vor der Einnahme von Amiodaron erhielten die Patienten eine Laboruntersuchung, in der insbesondere die Funktion der Schilddrüse, sowie der Leberenzyme kontrolliert wurden. Des Weiteren erfolgte eine Lungenfunktionsuntersuchung (Body-Plethysmographie). Der Patient wurde darauf hingewiesen, dass regelmäßige Nachkontrollen notwendig sind, um eventuelle Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen.

Im Entlassungsbrief wurde der weiterbehandelnde Hausarzt ebenfalls auf diese notwendigen Kontrolluntersuchungen aufmerksam gemacht. Als diese wurden identifiziert:

- 1) Augenärztliche Kontrolluntersuchungen alle 6 Monate, um Ablagerungen des Medikamentes an der Hornhaut (unbedenklich) bzw. Störungen des Visus (ggf. Indikation zum Absetzen von Amiodaron) zu dokumentieren.
- 2) Internistische Laborkontrollen auf Schilddrüsenfunktionswerte (fT3, fT4, TSH) und Leberwerte (GOT, GPT, γ -GT, AP) alle 3-6 Monate, um eine anhaltende Erhöhung der Leberwerte bzw. eine Amiodaron-induzierte Hyperthyreose oder Hypothyreose zu erfassen. Eine Hyperthyreose, die zumeist durch Aufnahme von Jod aus der Substanz Amiodaron in heiße Knoten oder eine disseminierte Autonomie resultiert, erfordert die Beendigung der Amiodaron-Therapie sowie spezifische Gegenmaßnahmen wie eine Thiamazol- und Irenat-Therapie, in vielen Fällen ist eine Sanierung der zugrundeliegenden Schilddrüsenerkrankung

mittels Operation oder Radiojod-Therapie indiziert. In Fällen von jodinduzierter Hypothyreose kann die Amiodaron-Therapie oft fortgesetzt werden.

- 3) Halbjährliche Wiederholung der Lungenfunktionsprüfung mittels Body-Plethysmographie. Sehr selten (je nach Studienlage 0,1% bis 1%) kann es unter Amiodaron zu einer schwerwiegenden toxischen Lungenschädigung bzw. Lungenfibrose kommen. Bei der Bewertung der Ergebnisse auf interstitielle Lungenerkrankungen wird vor allem die CO-Diffusionskapazität herangezogen. Im Zweifel wird Amiodaron bei V.a. pulmonale Toxizität aufgrund der Beurteilung der Lungenfunktionsprüfung sofort abgesetzt.
- 4) Zum Ausschluß von Bradycardien bei Einstellung eines Einkammer-ICDs auf 40 bpm im VVI-Modus (also 45-55 bpm) sowie übermäßiger QT- und QTU-Verlängerung sollte vierteljährlich ein 12-Kanal-Oberflächen-EKG abgeleitet werden.
- 5) Zur Vermeidung von UV-strahlenbedingten Amiodaron-bedingten Photodermatosen (Hautrötungen) erfolgte ein Hinweis zum Vermeiden direkter Sonnenexposition bzw. zur Anwendung hochwirksamer Sonnenschutzcremes.

Während der Nachkontrollen in der ICD-Ambulanz wurde jeder Patient zu zwischenzeitlich aufgetretenen Nebenwirkungen befragt. Bei Unklarheiten erfolgte eine telefonische Besprechung mit dem Hausarzt.

Im Anhang finden sich hierzu den Aufklärungsbogen sowie das Nachverfolgungsprotokoll für arzneimittelbedingte Nebenwirkungen (s. Kapitel 7).

2.8 ICD-Nachsorge

Die Nachsorge der Patienten in der ICD-Ambulanz erfolgte alle drei Monate, darüber hinaus auch sofort je nach Bedarf. Beispielsweise wurden alle Patienten angewiesen, sich bei einem Schock telefonisch in der Klinik zu melden. Sofern ein inappropriater Schock nicht ausgeschlossen werden konnte, erfolgte eine kurzfristige ambulante Nachsorge des betreffenden Patienten. Bei zwei oder mehr Schocks sollte generell eine sofortige stationäre Aufnahme zur Überwachung erfolgen. Bei der Vorstellung des

Patienten in der ICD-Ambulanz wurden die Informationen des ICD-Therapiespeichers ausgelesen und die ICD-Funktion überprüft (Batteriestatus, Reizschwellen und Impedanzen, elektrische Wahrnehmung) sowie eine ärztliche Begutachtung des ICD-Befundes und der klinischen Gesamtsituation des betreffenden Patienten vorgenommen. Alle Arrhythmieepisoden wurden wie üblich auf Papier dokumentiert und für eine spätere erneute Klassifizierung aufbewahrt. Eine automatische tägliche Informationsübertragung über ein Home-Monitoring-System (Cardio Messenger, Fa. Biotronik GmbH, Berlin) erfolgte bei 96 Patienten zusätzlich. Die hierüber übermittelten Informationen zu Arrhythmieepisoden oder ICD-Funktion wurden bei der nächsten Abfrage des Aggregates in der Klinik verifiziert.

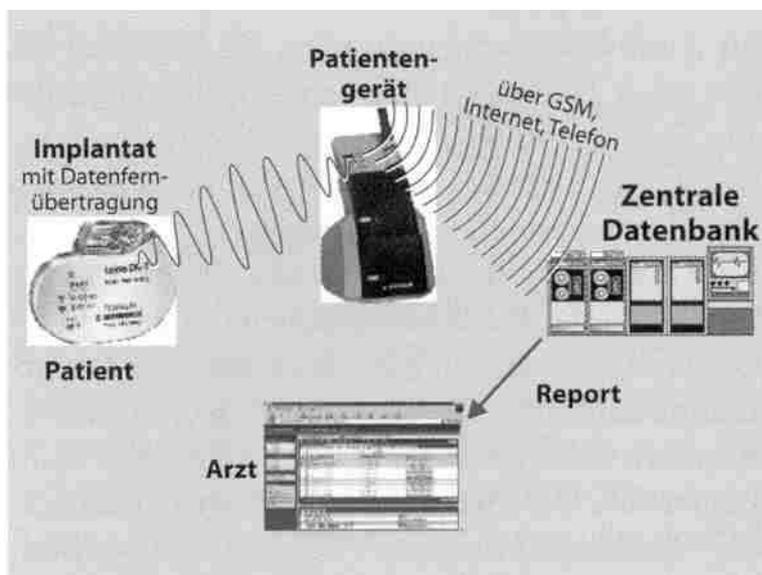


Abbildung 4: Datenfluss-Schema des Home-Monitoring-Systems [22].

Alle VT-/VF- Episoden wurden in symptomatisch und asymptomatisch eingeteilt und die exakte Zykluslänge und die Frequenz der Arrhythmie vor der Therapie aufgezeichnet. Des Weiteren erfolgte durch einen erfahrenen Arzt unter Verblindung der Behandlung und der Gruppe die Entscheidung zwischen appropriater und inappropriater Therapie.

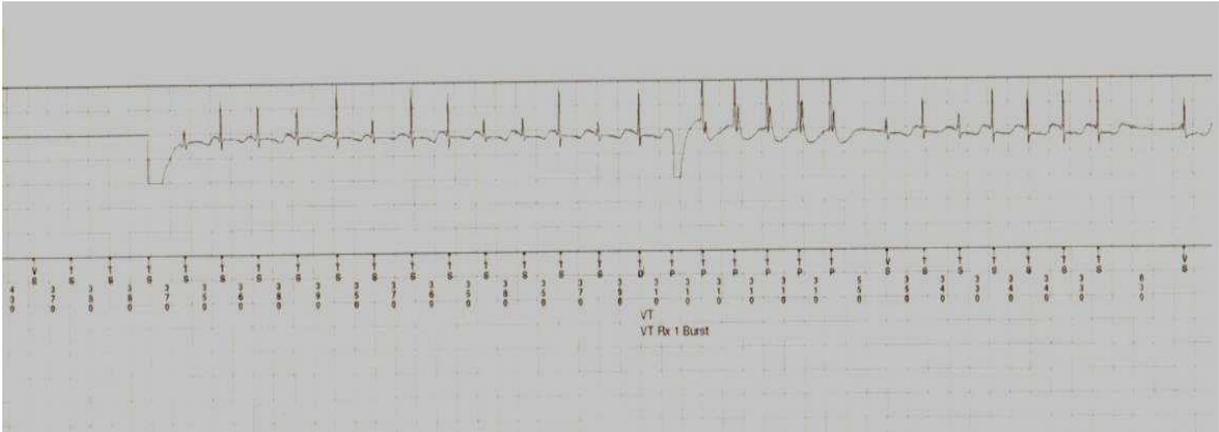


Abbildung 7: Patient mit VT-Episode (CL 350 – 370 ms). Ein Versuch diese Rhythmusstörung mittels ATP (Burst CL 310 ms) zu terminieren, gelingt nicht. Im Anschluss zeigt sich weiterhin die VT-Episode.

2.9 DFT Testung

Alle Patienten, die auf Amiodaron randomisiert wurden, erhielten eine zweite DFT-Testung nach 4-6 Wochen, um einen etwaigen Anstieg der DFT unter der begonnenen Medikation mit Amiodaron auszuschließen. Dieses Vorgehen entsprach zum Zeitpunkt der Studie internationaler fachlicher Lehrmeinung, um den seltenen, aber lebensgefährlichen Eintritt einer DFT-Erhöhung und damit verbundenen ineffektiven ICD-Therapie bei malignen Arrhythmien abwenden zu können (z.B. durch Implantation zusätzlicher Elektroden in die V. cava superior oder linksthorakal subcutan). In einer von Pelosi et al. veröffentlichten älteren Studie führte die Einnahme von Amiodaron zu einem um ca. 62% erhöhtem Defibrillationsenergiebedarf bei ICD-Patienten [23].

Erst nach der Publikation der OPTIC-Substudie von Hohnloser et al. [24], nach Beendigung der vorliegenden Arbeit, wurde dieses Vorgehen geändert, da die Informationen des zweiten DFT-Tests erkennbar keine klinische Konsequenz mehr entwickelten. Inzwischen wird sogar die klinische Relevanz des ersten intraoperativen

DFT-Tests in Zweifel gezogen und in groß angelegten randomisierten Studien untersucht.

2.10 Auswertung

2.10.1 Primäre Endpunkte

Als primäre Endpunkte wurden zum einen die Anzahl aller ICD Schocks – appropriate und inappropriate Schocks - , zum anderen die Anzahl aller appropriaten ICD Therapien festgelegt. Dabei wurden zusätzlich zu den Schocks symptomatische VT-Episoden > 180 bpm, die mit antitachykarder Stimulation oder Schock behandelt wurden, eingeschlossen.

2.10.2 Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden alle inappropriaten ICD-Schocks und alle Episoden eines elektrischen Sturms (\geq drei Arrhythmieepisoden, die ICD-Therapien nach sich ziehen innerhalb von 24 Stunden) definiert.

2.11 Statistische Auswertung

2.11.1 Powerkalkulation

Bei einer erwarteten Inzidenz von appropriaten und inappropriaten Schocks (primärer Endpunkt) von 35% über 3 Jahre wurde eine Fallzahl von 120 Patienten (60 Patienten pro Gruppe) errechnet um eine 33% Reduktion der Patientenzahl mit Schocks (in der Amiodaron-Gruppe) nach 3 Jahren mit einer Power von 0,8 und einem zweiseitigen $p < 0,05$ nachzuweisen.

2.11.2 Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeit

Die Kaplan-Meier-Methode erlaubt es, die zeitliche Verteilung bis zum ersten Auftreten von ICD-Schocks zu untersuchen und mit oder ohne Amiodaron anhand des log-rank Test zu vergleichen.

Zusätzlich wurde die kumulierte Anzahl der Ereignisse berechnet als Funktion der Nachverfolgungszeit verglichen mit dem recurrence analysis Test (JMP 5.1, SA Institute, Cary, NC). Der prozentuale Anteil der ereignisfreien Patienten wurde zwischen den Gruppen mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests verglichen. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von $< 0,05$ angesehen.

Die vorliegende randomisierte, kontrollierte Studie wurde nach dem „intention-to-treat“-Prinzip analysiert. Dabei wurde ein Patient, der Amiodaron an- oder abgesetzt hatte zum Zeitpunkt des jeweiligen Ereignisses, ganz in der Gruppe gewertet, in der er zu Beginn war.

2.11.3 Multivariate Cox-Regressionsanalyse

Mit Hilfe dieses Verfahrens kann man untersuchen, wie bestimmte Variablen, die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussen. In der vorliegenden Arbeit wurde die multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Bestimmung der multivariaten Prädiktion des Endpunktes Schock und zum anderen des Endpunktes Mortalität angewandt. Eingebracht wurden die Parameter Amiodaron, Alter, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Einnahme eines ACE-Hemmers/AT1-Antagonisten, Einnahme von Digitalis, Einnahme eines Diuretikums, ischämische oder nicht-ischämische Grunderkrankung, LVEF, primär- oder sekundärprophylaktische Indikation. Die Auswahl erfolgte aufgrund der Verfügbarkeit in der Studiendatenbank einerseits und einem univariat signifikantem Zusammenhang mit dem betreffenden Studienendpunkt ($p < 0,05$). Die multivariate Analyse wird dann nach Elimination des Parameters mit dem höchsten p-Wert wiederholt, bis man bei der unten gezeigten Endtabelle ankommt. Dieses Verfahren nennt man backward-Elimination. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von $< 0,05$ angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 *Patientenkollektiv*

Es wurden insgesamt 194 Patienten eingeschlossen, davon waren 162 männlich (84%). Das mittlere Lebensalter betrug 64 ± 13 Jahre.

3.2 *ICD-Indikationen*

In der vorliegenden Arbeit war die primäre Prophylaxe des plötzlichen Herztodes bei 117 Patienten (60%) die Indikation zur ICD-Implantation. Nach MADIT II - und SCD-HeFT-Kriterien erhielten 85 Patienten (44%) einen ICD. MADIT I Kriterien trafen auf 27 Patienten (14%) zu und eine Kombination der Risikofaktoren bei 5 Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie [4, 25].

Bei 77 Patienten (40%) erfolgte eine Implantation aus sekundärprophylaktischen Gründen. Davon hatten 28 Patienten (14%) einen plötzlichen Herzstillstand aufgrund von Kammerflimmern überlebt. 29 Patienten (15%) wiesen eine symptomatische anhaltende VT auf und eine arrhythmogene Synkope mit positiver elektrophysiologischer Untersuchung war in 20 Fällen (11%) der Grund für eine ICD-Implantation.

3.3 *Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICDs)*

Ein-Kammer-ICDs wurden bei 59 Patienten (30%) implantiert. Bei 29 Patienten (15%) wurde ein Ein-Kammer-ICD mit VDD Elektrode implantiert (Biotronik A+ Lexos/Belos). Zwei-Kammer-ICDs wurden bei 80 Patienten (41%) und biventrikuläre ICDs bei 26 Patienten (13%) implantiert.

3.4 Randomisierung

Von den insgesamt 194 Patienten wurden 74 nicht randomisiert. Grund hierfür war bei 36 Patienten eine bereits bei Studienbeginn bestehende längerfristig angelegte Amiodarontherapie. Diese erfolgte bei 15 Patienten wegen rezidivierender VT, bei 21 Patienten wegen Vorhofflimmern oder Vorhofflattern.

Bei 16 Patienten war die Einnahme von Amiodaron kontraindiziert (n=4 wegen erhöhter Leberenzyme, n=1 angeborenes long QT-Syndrom, n=1 Vorhofthrombus mit zunächst obsoletter Rhythmisierung, n=10 verschiedene Schilddrüsenerkrankungen, die eine Behandlung mit Amiodaron in gemeinsamer Entscheidung mit dem Endokrinologen nicht sinnvoll erschienen ließen). 22 Patienten lehnten eine Teilnahme an der Studie ab.

Alle anderen Patienten (n=120) wurden 1:1 auf die beiden Gruppen, also entweder auf

A Amiodaron (8-10g Sättigungsdosis + 200mg Erhaltungsdosis) mit Betablocker
(n = 60)

oder

B Betablocker ohne Amiodaron (kein Placebo) randomisiert. (n = 60)

3.5 Kardiale Grunderkrankungen

Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion aller Patienten betrug $37 \pm 19\%$. 140 Patienten (72%) hatten eine koronare Herzkrankheit (KHK), davon wiesen 80 Patienten (41%) eine koronare- Drei-Gefäß-Erkrankung auf. Einen stattgehabten Myokardinfarkt hatten 102 Patienten (53%). 51 Patienten (26%) hatten zuvor einen aorto-koronaren-Venenbypass operativ erhalten. Die restlichen 54 Patienten (28%) wiesen eine Kardiomyopathie als kardiale Grunderkrankung auf.

Diese und weitere Patientencharakteristika werden in der Tabelle 4 zwischen den randomisierten Patienten mit und ohne Amiodaron und allen Patienten verglichen. In Tabelle 5 werden diese klinischen Patientencharakteristika zwischen den nicht randomisierten Patienten mit und ohne Amiodaron und allen Patienten verglichen.

	Randomisierte Patienten			P
	Alle Patienten (n=194)	Amiodaron (n=60)	Kein Amiodaron (n=60)	
Männliches Geschlecht	162 (84%)	48 (81%)	50 (82%)	Ns
Alter (in Jahren)	64 ± 13	66 ± 10	62 ± 13	.03
LVEF (%)	37 ± 19	34 ± 14	38 ± 18	.07
Primär-prophylaktische Indikation	117 (60%)	41 (69%)	37 (61%)	Ns
Kardiomyopathie	54 (28%)	11 (19%)	17 (28%)	Ns
Koronare-Drei-Gefäß- Erkrankung	80 (41%)	31 (52%)	26 (43%)	Ns
Z.n. Myokardinfarkt	102 (53%)	39 (67%)	33 (54%)	Ns
Z.n. ACVB	51 (26%)	25 (42%)	14 (23%)	< .03
Diabetes mellitus	57 (29%)	18 (31%)	16 (26%)	Ns
Hypertonus	118 (62%)	39 (66%)	35 (58%)	Ns

Tabelle 3: Klinische Patientencharakteristika im Vergleich zwischen randomisierten Patienten mit bzw. ohne Amiodaron und allen Patienten.

	Nicht-randomisierte Patienten			P
	Alle Patienten (n=194)	Amiodaron (n=36)	Kein Amiodaron (n=38)	
Männliches Geschlecht	162 (84%)	162 (84%)	34 (89%)	Ns
Alter (in Jahren)	64 ± 13	64 ± 13	59 ± 14	< .01
LVEF (%)	37 ± 19	36 ± 18	41 ± 21	Ns
Primär-prophylaktische Indikation	117 (60%)	14 (39%)	25 (65%)	< .02
Kardiomyopathie	54 (28%)	10 (28%)	16 (42%)	Ns
Koronare-Drei-Gefäß- Erkrankung	80 (41%)	16 (44%)	7 (18%)	Ns
Z.n. Myokardinfarkt	102 (53%)	14 (40%)	16 (42%)	Ns
Z.n. ACVB	51 (26%)	10 (28%)	4 (8%)	< .01
Diabetes mellitus	57 (29%)	13 (36%)	10 (26%)	Ns
Hypertonus	118 (62%)	21 (60%)	23 (62%)	Ns

Tabelle 4: Klinische Patientencharakteristika im Vergleich zwischen nicht-randomisierten Patienten mit bzw. ohne Amiodaron und allen Patienten.

Diese Tabellen zeigen, dass die meisten Variablen gleichmäßig unter den einzelnen Gruppen verteilt sind. Der signifikant unterschiedliche Anteil der Patienten, die operativ einen Aorto-Koronaren-Venenbypass erhalten hatten, ist klinisch nicht relevant ($p < 0.03/0.01$). Dies gilt auch für den Befund, dass die Patienten, die Amiodaron erhielten älter waren ($p < 0.03/0.01$). Bei der Gruppe, die nicht randomisiert mit Amiodaron behandelt wurden, war die ICD-Indikation seltener prophylaktisch und häufiger aufgrund vorangegangener maligner ventrikulärer Arrhythmien ($p < 0.02$). Dieser Unterschied war erwartet.

3.6 Kardiale Medikation

Die übrige kardial-medikamentöse Therapie war typisch für Patienten mit schwerer kardialer Grunderkrankung und Herzinsuffizienz, wie sie oft zur ICD-Implantation führt. Alle Patienten wurden mit einem Betablocker behandelt. Überwiegend nahmen die Patienten Metoprolol (47,5 mg p.o. bis 200 mg p.o.) ein. Neben Metoprolol wurde Carvedilol (6,25 – 25 mg p.o.), Bisoprolol (5 mg – 10 mg p.o.), Celiprolol (200 mg p.o.) und Sotalol (160 mg p.o.) eingenommen. Ein grosser Anteil von Patienten war ebenso mit Diuretika (86%) und ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten (87%) behandelt. Im Vergleich dazu erhielten nur zwischen 30 und 40% der Patienten Glykoside. Die Häufigkeit der medikamentösen Therapie unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 6 + 7).

	Randomisierte Patienten			P
	Alle Patienten (n=194)	Amiodaron (n=60)	Kein Amiodaron (n=60)	
Diuretika	165 (86%)	55 (95%)	49 (80%)	< .01
Digitalis	72 (38%)	21 (37%)	26 (43%)	Ns
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	166 (87%)	52 (90%)	51 (83%)	Ns

Tabelle 5: Kardial-medikamentöse Basistherapie im Vergleich zwischen allen Patienten und den randomisierten Patienten mit bzw. ohne Amiodaron.

	Nicht-randomisierte Patienten			
	Alle Patienten (n=194)	Amiodaron (n=36)	Kein Amiodaron (n=38)	P
Diuretika	165 (86%)	31 (88%)	30 (78%)	Ns
Digitalis	72 (38%)	10 (28%)	15 (39%)	Ns
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	166 (87%)	30 (85%)	33 (86%)	Ns

Tabelle 6: Kardial-medikamentöse Basistherapie im Vergleich zwischen allen Patienten und den Nicht-randomisierten Patienten mit bzw. ohne Amiodaron.

Der Anteil an Patienten, die mit Diuretika behandelt wurden ist höher in der Gruppe, die auf Amiodaron randomisiert wurde ($p < 0.01$).

3.7 ICD-Ereignisse im Verlauf

3.7.1 Primäre Endpunkte

Bei 43 von 194 Patienten (22%) traten während eines mittleren Nachverfolgungszeitraums von 797 Tagen im Sinne von primären Endpunkten 134 ICD-Therapien (ICD Schocks inklusive ATP) auf. Darunter waren 31 Patienten (16%), die einen ICD-Schock erhielten. Eine Terminierung von VT/VF mittels antitachycardem Pacing (ATP) erfolgte bei 22 Patienten (11,3%).

	Patienten insgesamt (n = 194)	
Häufigkeit	Absolut (n)	relativ (%)
Patienten mit ICD Schocks	31	16,0
Patienten mit ATP	22	11,3
Pat. mit adäquaten ICD Therapien (Schock + ATP)	43	22,2

Tabelle 7: ICD Therapien aller Patienten

3.7.2 Sekundäre Endpunkte

Zu 8 Episoden eines elektrischen Sturmes kam es bei 8 Patienten mit 5 ± 3 Schocks innerhalb von 24 Stunden.

Davon waren 5 Patienten randomisiert (n = 4 ohne Amiodaron vs. n = 1 mit Amiodaron nach 203 ± 109 Tagen vs. 377 Tagen, $p = 0.08$ nach Kaplan-Meier Analyse).

Nach 189 ± 16 Tagen kam es bei den übrigen 3 Patienten zu einem elektrischen Sturm. Bei diesen Patienten bestand bereits bei Studienbeginn eine Amiodarontherapie.

Zu 27 inadäquaten Therapien kam es bei 9 Patienten: 20 Schocks und 7 ATP's. Häufigster Auslöser für solche inadäquaten Therapien war zum einen schnell übergeleitetes Vorhofflimmern, etwas seltener supraventrikuläre Tachykardien mit einer Frequenz oberhalb der VT-Detektionsfrequenz.

Von diesen 9 Patienten nahmen 6 Patienten kein Amiodaron ein, 2 Patienten hingegen erhielten Amiodaron ($p = ns$).

3.7.3 Tod

Während eines mittleren Nachverfolgungszeitraums von 797 Tagen verstarben 39 Patienten. 36 Todesfälle waren kardial bedingt, kein Todesfall war plötzlich. 1 Patient verstarb an den Folgen eines Unfalls, 2 Patienten verstarben an einem Krebsleiden.

3.8 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

3.8.1 Gesamtmortalität

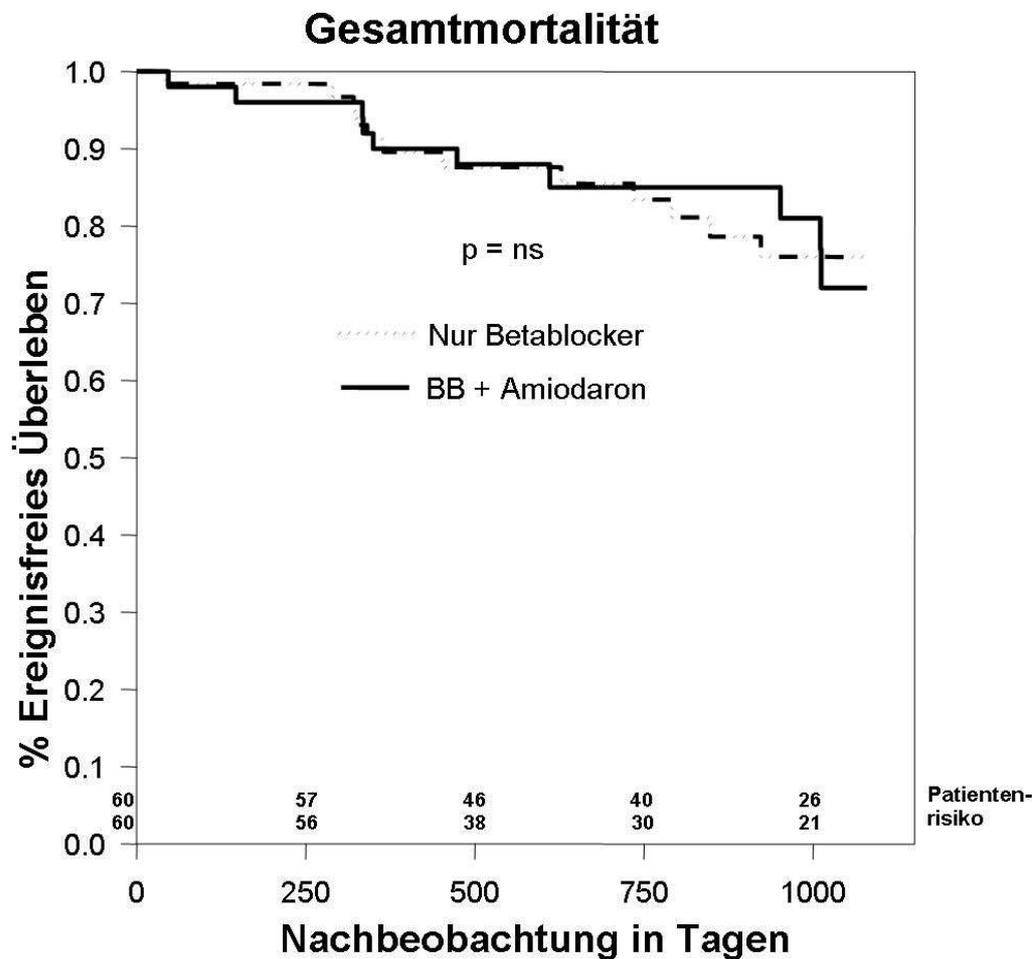


Abbildung 8: Gesamtmortalität

Dargestellt ist die Gesamtmortalität im Vergleich zwischen der Amiodaron-Gruppe (n=60) und der Betablocker-Gruppe (n=60). Die vorhandene Mortalität wird durch Amiodaron nicht beeinflusst.

3.8.2 Erster Schock

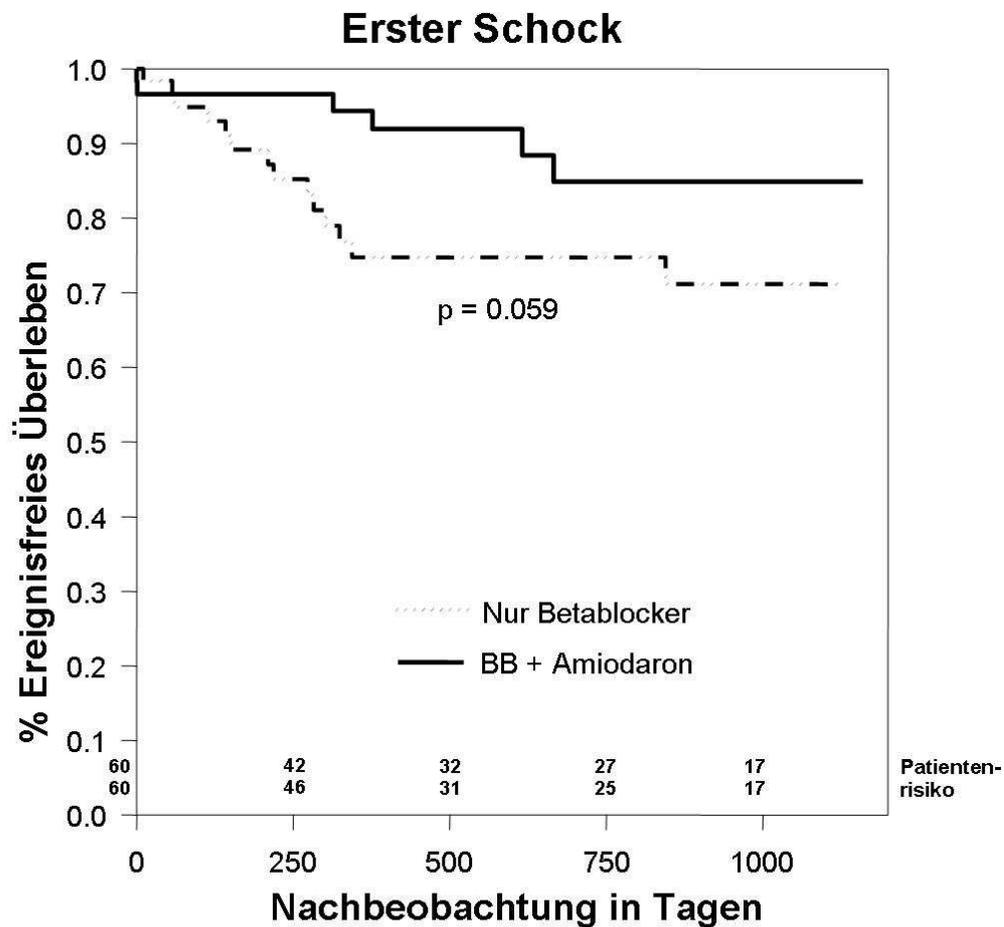


Abbildung 9: Auftreten des ersten Schocks

Dargestellt ist in der Abbildung 9 das Auftreten des ersten ICD-Schocks (als Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeit) im Vergleich zwischen der Amiodaron-Gruppe und der Betablocker-Gruppe. Das Auftreten des ersten ICD-Schocks wird grenzwertig signifikant reduziert. Eine Signifikanz wäre möglicherweise bei einer größeren Patientenzahl erreicht worden.

3.8.3 Erste appropriate Therapie

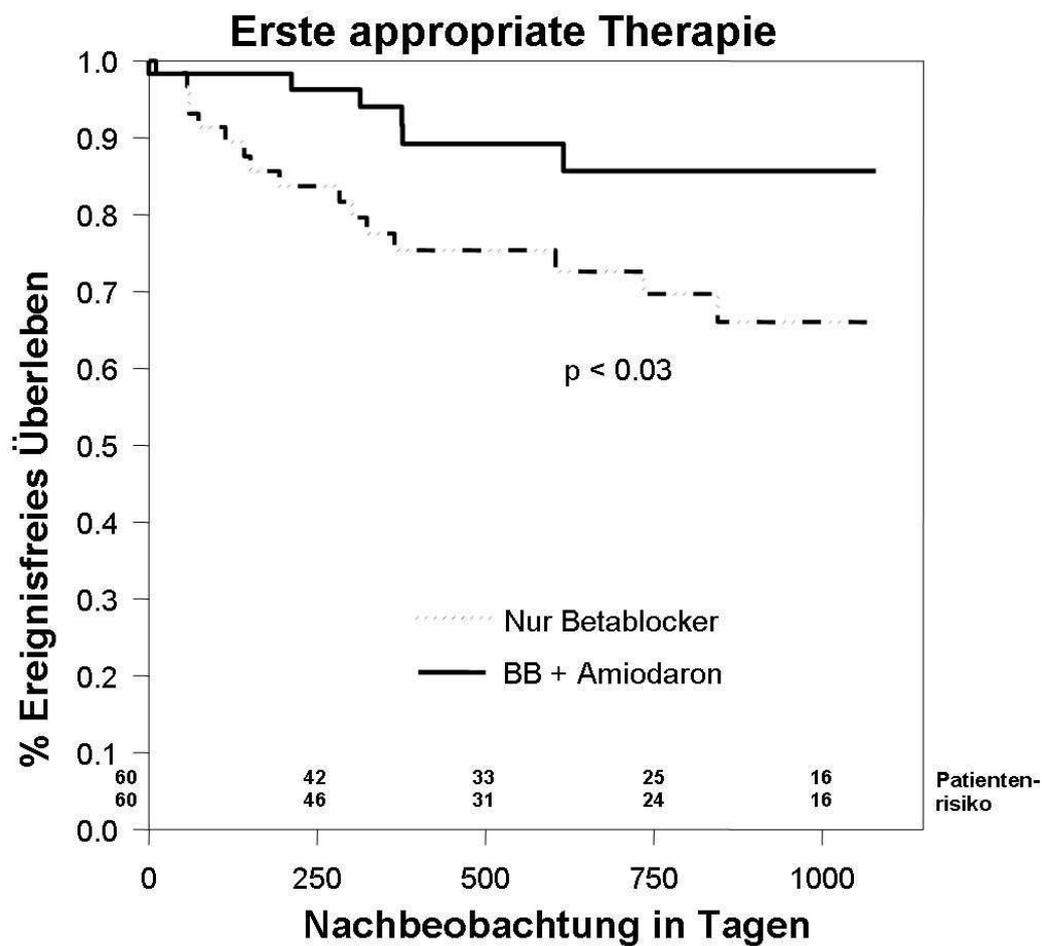


Abbildung 10: Auftreten der ersten appropriate Therapie

In der Abbildung 10 ist das Auftreten der ersten appropriate Therapie (als Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeit) im Vergleich zwischen der Amiodaron-Gruppe und der Betablocker-Gruppe dargestellt. Adäquate ICD-Therapien werden signifikant reduziert.

3.8.4 Erster inappropriater Schock

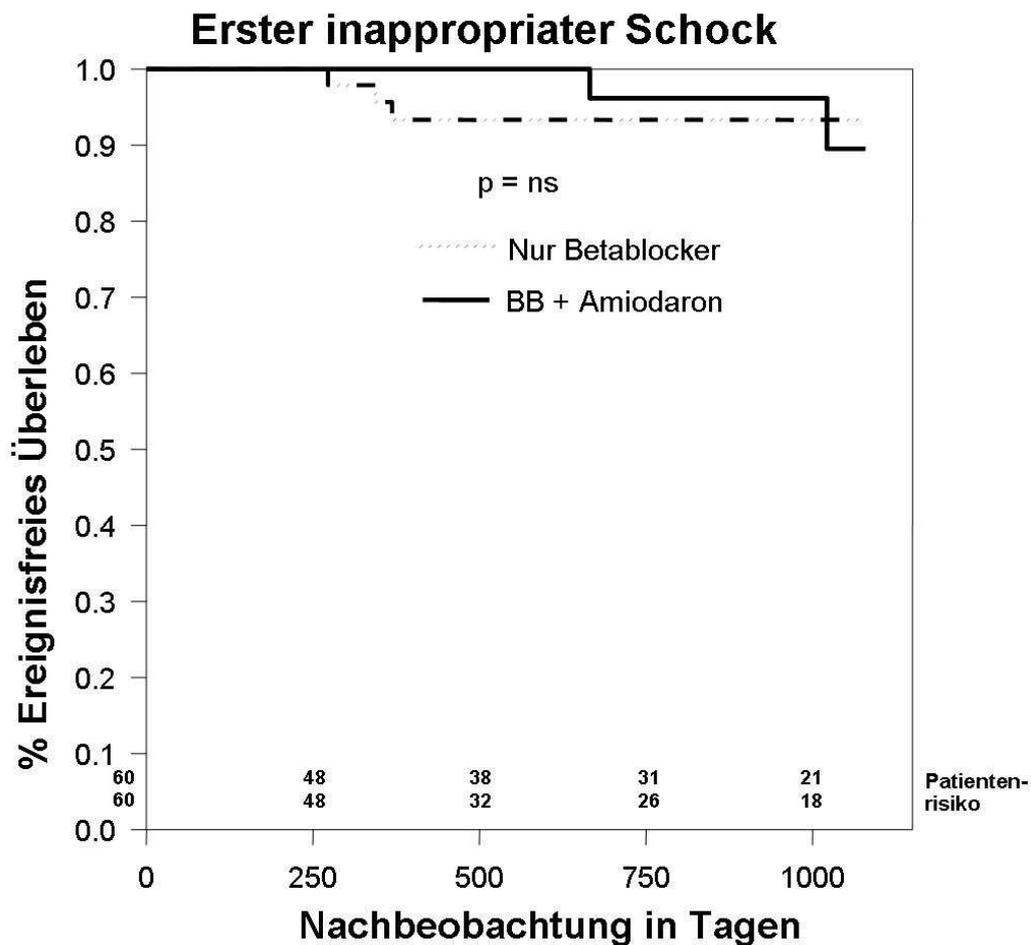


Abbildung 11: Auftreten des ersten inappropriaten Schocks

Dargestellt ist in der Abbildung das Auftreten des ersten inappropriaten Schocks (als Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeit) im Vergleich zwischen der Amiodaron-Gruppe und der Betablocker-Gruppe. Diese werden nicht reduziert. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

3.8.5 Elektrischer Sturm

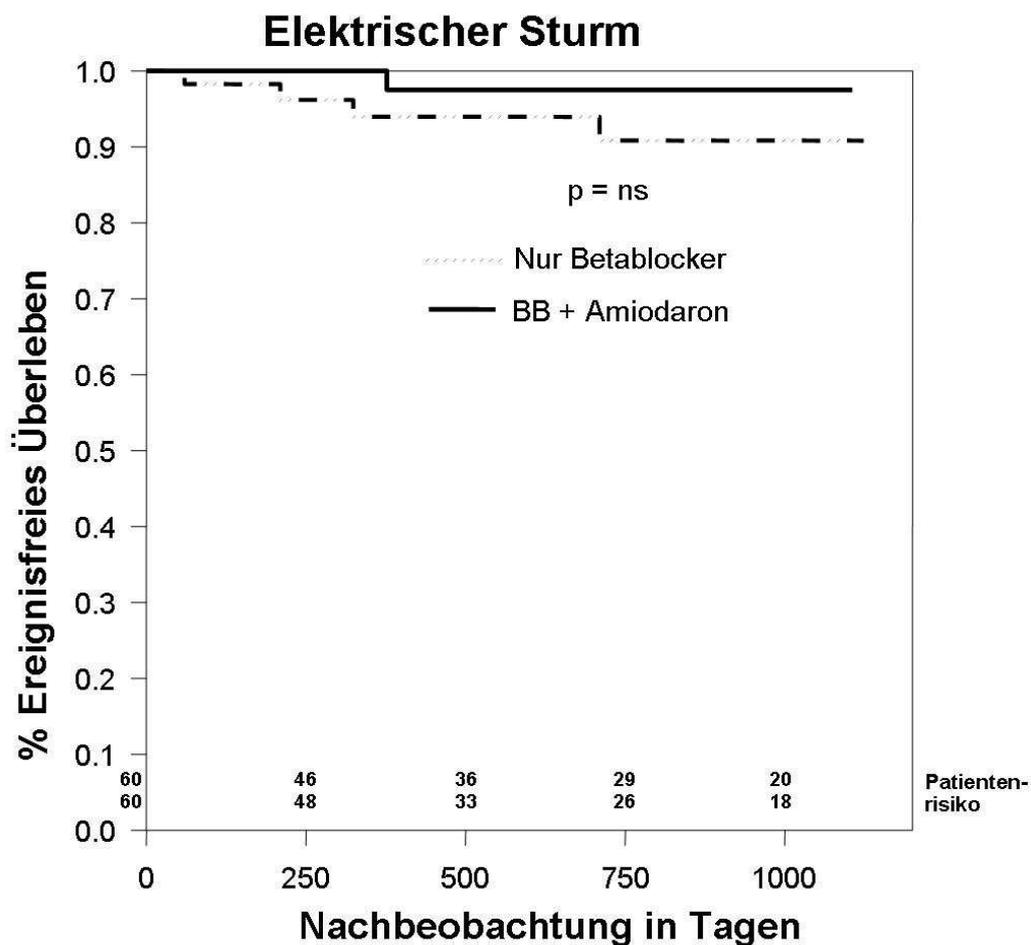


Abbildung 12: Auftreten eines elektrischen Sturmes

Das Auftreten eines elektrischen Sturmes (als Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeit) im Vergleich zwischen der Amiodaron-Gruppe und der Betablocker-Gruppe zeigt Abbildung 12. Bei wenigen Ereignissen zeigt sich eine Reduktion, diese ist jedoch nicht signifikant.

3.9 Multivariate Cox-Regressionsanalyse

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse wurde zur Bestimmung der multivariaten Prädiktion des Endpunktes Schock und zum anderen des Endpunktes Mortalität

angewandt. Die Auswahl der Parameter erfolgte aufgrund der Verfügbarkeit in der Studiendatenbank einerseits sowie einem univariat signifikantem Zusammenhang mit dem betreffenden Studienendpunkt.

a) Schock	P =
Amiodaron ja/nein	0,064
LVEF	0,055
Diuretika ja/nein	0,082

Amio	RR 0,64 (CI 0,36 – 1,05)	p = 0,064
LVEF	RR 0,96 (CI 0,92 – 1,00)	p = 0,055
Diuretika	RR 1,62 (CI 0,95 – 2,78)	p = 0,082

Tabelle 8: multivariate Prädiktion Schock mit Risk Ratios und Konfidenzintervallen (CI)

Die LVEF wurde als kontinuierliche Variable eingeführt, daher ist die RR typischerweise bei gleicher Signifikanz geringer.

Amiodaron ja vs. nein erniedrigt multivariat das Risiko einen Schock zu erleiden um 36%, Diuretika ja vs. nein erhöhen multivariat das Risiko einen Schock zu erleiden um 62%. Eine niedrigere LVEF erhöht das Risiko einen Schock zu erleiden.

b) Mortalität	p =
Diabetes mellitus	0,006
LVEF	0,054
Alter	0,091

Diab.	RR 1,81 (CI 1,18 – 2,77)	p = 0,006
LVEF	RR 0,97 (CI 0,93 – 1,00)	p = 0,054
Alter	RR 1,03 (CI 0,99 – 1,07)	p = 0,091

Tabelle 9: multivariate Prädiktion Mortalität mit Risk Ratios und Konfidenzintervallen (CI)

Hier wurden die LVEF und das Alter als kontinuierliche Variablen eingeführt.
Ein Diabetes erhöht multivariat die Mortalität um 81%.

3.10 Neubeginn oder Abbruch einer Amiodaron-Therapie

Bei insgesamt 42 Patienten (22%) wurde aus verschiedenen Gründen während der Studie eine Amiodaron-Therapie entweder an- oder abgesetzt. Dies war bei 37 Patienten in der randomisierten Gruppe und bei 5 Patienten in der nicht-randomisierten Gruppe der Fall. Von den 37 Patienten in der randomisierten Gruppe beendeten 23 Patienten (13%) die Einnahme von Amiodaron, davon 15 (8%) wegen Nebenwirkungen oder potentieller Nebenwirkungen. Darunter zeigte sich bei 5 Patienten eine hyperthyreote Laborkonstellation, jedoch klinisch keine Symptome der Hyperthyreose. Die Schilddrüsenlaborparameter normalisierten sich daraufhin. Bei weiteren 3 Patienten kam es zu dermatologischen Nebenwirkungen (Hautrötungen, Lichtempfindlichkeit), die nach Absetzen vollständig reversibel waren. Korneablagerungen ohne Einschränkung des Visus sowie die Empfehlung des behandelnden Augenarztes führten bei 3 Patienten zum Absetzen von Amiodaron. Bei 2 Patienten wurde die Therapie aufgrund einer seriellen Bewertung von Lungenfunktionsuntersuchungen aus pulmologischer Sicht sicherheitshalber beendet, obwohl keine Lungenfibrose nachgewiesen werden konnte. Aufgrund von Schwindel wurde die Therapie bei einem Patienten abgesetzt. Auch hier war das Symptom nach Absetzen von Amiodaron reversibel. Bei einer Patientin wurde die Therapie mit Amiodaron aufgrund eines Anstiegs der DFT beendet. Bei weiteren 5 Patienten beendete der Hausarzt aufgrund einer aus seiner Sicht fehlenden Indikation die Therapie mit Amiodaron. Bei weiteren 3 Patienten konnte der Grund für das Beenden der Therapie mit Amiodaron nicht eruiert werden. Bei den zuletzt genannten 8 Patienten konnten keine Nebenwirkungen als Grund für das Absetzen von Amiodaron gesichert werden.

Zusammengefasst konnten die Nebenwirkungen Schilddrüsen-Labor-Veränderung, Hautrötung, asymptomatische Veränderung der Lungenfunktion, aber nicht Restriktion oder Lungenfibrose, sowie Schwindel bei 15/60 Patienten (25%) in der Amiodaron-Gruppe beobachtet werden. Nach frühzeitigem Absetzen der Medikation waren diese Nebenwirkungen voll reversibel.

Bei 14 Patienten musste aus klinischen Erwägungen zusätzlich eine antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron begonnen werden. Bei 6 Patienten ist als Grund hierfür die appropriate Abgabe von ICD-Schocks zu nennen. Weitere 5 Patienten erhielten

Amiodaron zur Rezidivprophylaxe nach Kardioversion von Vorhofflimmern und 3 weitere Patienten wegen einer stattgehabten ventrikulären Tachykardie.

Unter den Patienten, die nicht randomisiert wurden, waren 5 Patienten bei denen die Therapie mit Amiodaron beendet werden musste bzw. neu begonnen werden musste. Hiervon beendeten 2 Patienten die Einnahme wegen Amiodaron-bedingter Nebenwirkungen. Bei einem Patienten kam es zu einer hyperthyreoten Laborkonstellation ohne klinisch manifeste Hyperthyreose, ein Patient beendete die Therapie wegen dermatologischer Nebenwirkungen. Neu begonnen werden musste die Therapie mit Amiodaron bei 3 Patienten. Bei 2 Patienten machten ventrikuläre Rhythmusstörungen die Gabe von Amiodaron notwendig. Wegen Vorhofflimmerns wurde bei einem Patienten die Medikation um Amiodaron erweitert.

3.11 Einfluss von Amiodaron auf die DFT

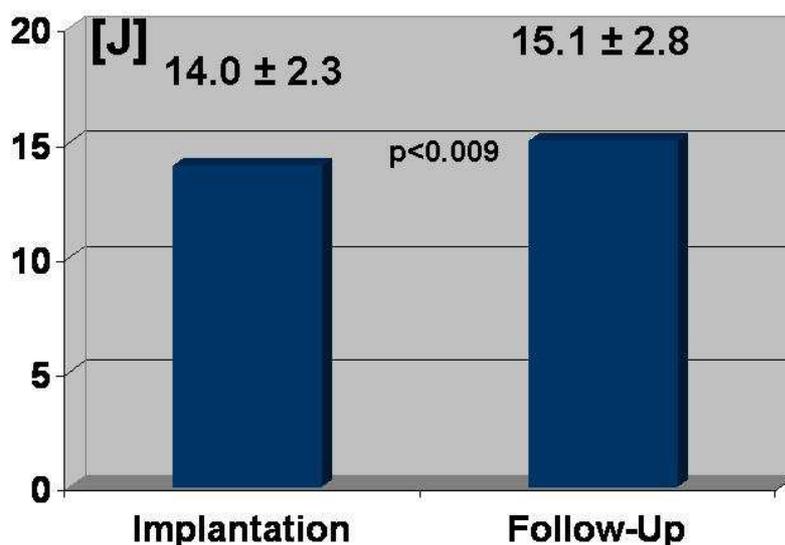


Abbildung 13: Die intraoperative DFT zum Zeitpunkt der Implantation im Vergleich zur Kontroll-DFT während der Nachsorge.

Zum Zeitpunkt der Implantation betrug die DFT 14.0 ± 2.3 Joule. Die Kontrolle der DFT während der Nachsorge zeigte einen Wert von 15.1 ± 2.8 Joule. Es zeigt sich also ein minimaler statistisch signifikanter ($p < 0.009$), aber klinisch völlig unbedeutender Anstieg der DFT unter der Einnahme von Amiodaron.

4 Diskussion

Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung bilden die größte Risikogruppe für den plötzlichen Herztod. Nach überlebtem Kammerflimmern oder symptomatischen ventrikulären Tachykardien bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion ist die sekundärprophylaktische Implantation eines ICDs unumstritten.

Die Indikation für eine primärprophylaktische Implantation wurde durch die Studien MADIT, MADIT II und MUSTT untersucht. In den Studien MADIT und MUSTT wurden Patienten mit einer EF unter 40%, Salven im Langzeit-EKG und einer positiven elektrophysiologischen Untersuchung eingeschlossen [1]. In der MADIT II Studie galt eine deutlich eingeschränkte linksventrikulären Pumpfunktion (EF <30%) nach stattgehabtem Myokardinfarkt als einziges Einschlusskriterium [26, 27]. In allen drei Studien profitierten die Patienten von einer ICD-Implantation [28, 29]. Die SCD-HeFT-Daten bestätigten dies und erweiterten die Indikationsstellung auf eine reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion auch bei nicht-ischämischen Kardiomyopathien.

Einschlusskriterien	MADIT I	MADIT II	SCD-HeFT
Koronare Herzkrankheit	Myokardinfarkt \geq 3 Wochen NYHA-Stadium I-III	Myokardinfarkt \geq 30 Tage	NYHA- Stadium II oder III
linksventrikuläre Ejektionsfraktion	\leq 40%	\leq 30%	\leq 35%
ventrikuläre Tachykardie	NSVT; induzierbare monomorphe VT	Nein	Nein
EPU erforderlich	Ja	Nein	Nein

Tabelle 10: Einschlusskriterien verschiedener ICD-Studien

Die Stratifizierung des Arrhythmierisikos und somit die Indikationsstellung zur Implantation eines AICD erweist sich trotz mehrerer Studien gerade zum Zweck der Primärprophylaxe häufig als schwierig. Nicht nur das 24-h-Langzeit-EKG zur

Dokumentation von ventrikulären Tachyarrhythmien, sondern auch die Herzfrequenzvariabilität und -turbulenz, der Nachweis von pathologischen Spätpotenzialen, der T-Wellen-Alternans, die Baroreflexsensitivität und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion sind wesentliche Bestandteile im Rahmen der aktuellen Risikostratifikation. Das 12-Kanal-EKG spiegelt nur in einigen Fällen die zugrundeliegende kardiale Erkrankung bzw. spezifische elektrophysiologische Syndrome, z. B. bei langen QT-Syndromen, bei der ARVC, bei der HCM oder beim Brugada-Syndrom, wider. Allgemein ist es zur Beurteilung des individuellen Risikos wenig geeignet. Die Vorhersage des Risikos wird heute mit hochauflösenden Techniken zur Beurteilung der Depolarisation (Spätpotentialanalyse) [30] und der Repolarisation (T-Wellen-Alternans) [31] sowie verschiedener QT-Analysen [32] versucht. Allen Methoden ist gemein, daß sie Patienten bestimmter Hochrisikogruppen mit ausreichend hoher Vorhersagekraft identifizieren. Die Spätpotentialanalyse hat einen hohen negativ-prädiktiven Wert, ist aber in der positiven Vorhersagekraft unzureichend. Das bedeutet, die Analysen sind in der Primärprävention wenig geeignet [33]. Ebenso hat sich die Analyse der QT-Dispersion als ungeeignet herausgestellt [34]. Auch für die hochauflösende Analyse des T-Wellen-Alternans bleibt abzuwarten, ob sie geeignet ist, innerhalb größerer Gruppen das Arrhythmierisiko ausreichend gut zu beurteilen. Die Herzfrequenzvariabilität widerspiegelt den Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Herzfrequenz. Einem veränderten autonomen Tonus, d. h. einem gesteigerten Sympathikotonus und einem reduzierten Vagotonus, kommt eine Triggerrolle bei der Induktion lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen zu [35]. Eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität über 24 Stunden und eine reduzierte Baroreflexsensitivität zeigen nur in Kombination mit anderen Parametern, vor allem der Auswurfraction des linken Ventrikels, einen einigermaßen hohen Vorhersagewert. Bisher gibt es keine Studien über die Intervention mit Antiarrhythmika aufgrund der oben genannten Risikomarker. Sinnvoll wäre z.B. eine prospektive Studie zu Amiodaron und sein Einfluss auf die Risikomarker, wie z.B. T-Wellen-Alternans oder Herzfrequenzvariabilität, um Patienten mit erhöhtem Arrhythmierisiko zu selektieren.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass das Antiarrhythmikum Amiodaron die Inzidenz von ICD-Therapien während einer mindestens 12-monatigen Nachverfolgung von ICD-Patienten nach Neuimplantation reduziert.

Dieser Effekt ist bedeutsam und könnte die Lebensqualität vieler ICD-Patienten verbessern. Darüber hinaus ist es möglich, dass durch eine prophylaktische Amiodaron-Therapie in Einzelfällen auch ein elektrischer Sturm verhindert werden kann, der bekanntermaßen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Dennoch zeigte sich in dieser Studie eine übereinstimmende Mortalität in den Amiodaron- und Kontrollgruppen. Dieses Ergebnis bestätigt die 2006 publizierte OPTIC-Studie [36]. In dieser Studie wurde die Wirkung von Amiodaron und β -Blockern oder Sotalol im Vergleich zu β -Blockern alleine zur Vermeidung von ICD-Therapien überprüft. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit wurden jedoch Patienten mit induzierbarer oder spontan aufgetretener ventrikulärer Tachycardie eingeschlossen. Somit handelte es sich um ein Kollektiv mit höherem Risiko als in der vorliegenden Studie, wobei auch Patienten mit induzierbarer VT (z.B. MADIT-1) als Primärprophylaxe angesehen werden können. In der vorliegenden Studie wurden neben 77 Patienten (40%) mit einer sekundärprophylaktischen Indikation auch 117 Patienten mit einer primärprophylaktischen ICD-Indikation, davon 20 Patienten mit einer induzierbaren VT bei der EPU eingeschlossen.

Die OPTIC-Studie untersuchte 412 Patienten mit implantiertem ICD. Primärer Endpunkt war das Auftreten eines ICD-Schocks über eine mittlere Nachverfolgungsdauer von 359 Tagen. In der Amiodaron plus β -Blocker Gruppe kam es lediglich bei 10% der Patienten zu einem ICD-Ereignis. Im Gegensatz zu 38,5% in der β -Blocker-Gruppe und 24,3% in der Sotalol-Gruppe. Die prophylaktische Gabe von Amiodaron und β -Blocker ist also eine sinnvolle Kombination zur Vermeidung von ICD-Ereignissen. Diese Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit denjenigen der vorliegenden Studie: In der Amiodaron + Betablocker-Gruppe kam es über eine Nachverfolgungsdauer von 797 Tagen zu einem durchschnittlich niedrigeren, aber signifikanten Schockrisiko in der vorliegenden Studie.

Die Verringerung der ICD-Ereignisse (Abb. 9 und 10) war bei jeweils 60 randomisierten Patienten signifikant oder grenzwertig signifikant.

Anhand der Cox-Regressionsanalyse konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass die LVEF unabhängig multivariat grenzwertig prädiktiv für mehr Schocks ist. Eine Einnahme von Amiodaron grenzwertig prädiktiv für weniger Schocks und eine Diuretika-Therapie als Trend prädiktiv für mehr Schocks ist.

In Bezug auf die Gesamtmortalität war das Vorliegen eines Diabetes mellitus ein starker unabhängiger Prädiktor. Die LVEF hingegen ein grenzwertiger Prädiktor und das Alter im Trend prädiktiv bezogen auf die Gesamtmortalität.

Pacifico et al. [9] zeigten das Sotalol gegenüber Placebo ebenso wie Amiodaron die ICD-Schockanzahl senkt. Allerdings wurde diese Studie kritisiert, weil keine Kontrollgruppe mit reinen Betablockern konzipiert wurde. Wie die Ergebnisse der OPTIC-Studie zeigten, hat Sotalol gegenüber Betablockern schockreduzierende Effekte, jedoch wird bei Patienten mit eingeschränkter LV-Pumpfunktion und Herzinsuffizienz als störend empfunden, dass das Antiarrhythmikum Sotalol als Betablocker mit zusätzlicher antiarrhythmischer Wirkung nicht mit einem in der Verbesserung der Mortalität erwiesenen reinen Betablocker (Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol) kombiniert werden kann.

Zwar wurde das rein antiarrhythmisch wirksame d-Sotalol noch nicht bei Patienten mit ICD untersucht, jedoch ist ein solcher äußerst unwahrscheinlich, da die SWORD- („Survival with oral d-sotalol“-)Studie eine Übersterblichkeit bei Patienten, die mit d-Sotalol behandelt wurden, nachweisen konnte.

In der SWORD-Studie wurde bei 3121 Postinfarktpatienten mit eingeschränkter LV-Funktion die Wirkungen von d-Sotalol, einem reinen Kaliumkanalblocker ohne betablockierende Wirkungen, untersucht [37]. Hier fand sich in der Verumgruppe eine Übersterblichkeit im Vergleich zu Placebo (5,0 vs. 3,1% Mortalität, $p = 0,006$). Dies wurde auf ein Überwiegen der proarrhythmischen Effekte gegenüber den antiarrhythmischen Eigenschaften in dieser Patientenpopulation mit relativ geringem Arrhythmierisiko zurückgeführt.

In der Studie von Dorian et al. [11] konnte gezeigt werden, dass Azimilide in einer Hoch-Risiko-Gruppe ebenfalls zu einer signifikanten Reduktion von ICD-Schocks führt. In der SHIELD-Studie wurden Patienten mit mindestens einem Schock vor Einschluss randomisiert. In dieser Hoch-Risiko-Gruppe hat Azimilide deutlich die signifikante Reduktion der Anzahl der ICD Schocks gezeigt [11]. Der Anteil der Patienten, die einen Schock erhielten konnte jedoch nur von 48% auf 45% gesenkt werden. Im Gegensatz, erhielten nur 16% unserer Patienten einen Schock während einer mittleren Nachverfolgung von über 2 Jahren. Dies ist jedoch eine höhere Anzahl von Patienten als in der SCD-HeFT-Studie, in der 2521 Patienten randomisiert hinsichtlich einer

Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes mit Placebo vs. Amiodaron vs. ICD untersucht wurden [25]. In dieser für den ICD hochsignifikant vorteilhaften Studie traten appropriate Schocks in der ICD-Gruppe mit einer Häufigkeit von 5% pro Jahr auf [25]. Bei Stratifizierung der Patienten nach primärer und sekundärer prophylaktischer Indikation wurde klar, dass das Risiko für das Auftreten von malignen Arrhythmien gleich ist. Daher kann die relativ niedrige Inzidenz in der vorliegenden Studie durch eine optimierte pharmakologische Herzinsuffizienztherapie sowie das tatsächlich durchgeführte optimierte Management mittels Indikation von zusätzlichen Koronarangiographien zur Verbesserung der Revaskularisation, um das Risiko von Arrhythmien zu reduzieren, erklärt werden.

Eine koronare Herzerkrankung hatten 41% unserer Patienten, einer Bypassoperation hatten sich vor Studienbeginn 26% der Patienten unterzogen. Einen antiarrhythmischen Effekt revaskularisierender Maßnahmen konnte die randomisierte CABG-Patch-Studie [38]. Nach elektiver Bypassoperation konnte für ICD-Patienten kein Vorteil bezüglich der Überlebenszeit gegenüber einer konservativen Therapie gefunden werden [38].

Die Mehrzahl der Patienten erhielt eine begleitende Herzinsuffizienzmedikation. Ein Diuretikum 86% der Patienten und einen ACE-Hemmer 87% der Patienten.

In der SOLVD-Studie konnte durch die ACE-Hemmermedikation der Tod durch Herzinsuffizienz reduziert werden, eine Abnahme der rhythmogenen Todesursachen war nicht erzielt worden [39]. In der CIBIS-II- Studie [40] mit Bisoprolol konnte an 2647 Patienten und in der MERIT-HF [41] mit Metoprololsuccinat CR/XL an 3991 Patienten gezeigt werden, dass die Mortalität der Patienten im NYHA Stadium II-IV um 34% gesenkt werden konnte. Speziell der plötzliche Herztod wurde um mehr als 40% gesenkt, und der Tod durch Progression der Herzinsuffizienz konnte um 26% in der CIBIS-II-Studie und um 49% in der MERIT-HF-Studie reduziert werden.

Amiodaron ist ein wirksames Antiarrhythmikum in der Behandlung von symptomatischen ventrikulären Arrhythmien. Damit kann primär das Auftreten von Kammertachykardien und Kammerflimmern verhindert werden. Die Substanz bewirkt eine Verlängerung der QT-Zeit durch eine Blockade spannungsabhängiger Kaliumkanäle.

Amiodaron unterdrückt gleichzeitig das Auftreten von ventrikulären Nachdepolarisationen und von Episoden nicht-anhaltender ventrikulärer Tachykardien

[42-46]. Seine sehr hohe Lipidlöslichkeit bewirkt ein außerordentlich hohes Verteilungsvolumen und ist auch für die lange und individuell sehr variable Halbwertszeit von 30 bis weit über 100 Tagen verantwortlich. Ältere Studien aus der Vor-ICD-Ära zeigen, dass Amiodaron auch bei malignen ventrikulären Arrhythmien ein hoch wirksames Antiarrhythmikum ist [47-49]. Die CASCADE-Studie evaluierte eine antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron bei Patienten die außerhalb des Krankenhauses Kammerflimmern erlitten und überlebt haben und mit hohem Risiko behaftet waren, erneut Kammerflimmern zu erleiden. Die Patienten erhielten entweder Amiodaron (n = 113) oder eine zum damaligen Zeitpunkt konventionelle antiarrhythmische Therapie (n= 115). Das Erreichen primärer Endpunkte, wie kardialer Tod, Kammerflimmern oder eine Synkope nach einem ICD Schock wurden hochsignifikant durch die Gabe von Amiodaron reduziert [50]. In der Gesamtpopulation dieser Studie waren nach 2 Jahren 75% der Patienten ohne Ereignis geblieben, in der Amiodaron-Gruppe 82%, in der mit einer konventionellen antiarrhythmischen Therapie behandelten Patienten jedoch nur 69%.

In zwei großen multizentrischen Studien, der EMIAT- (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) und der CAMIAT- (Canadian Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) – Studie wurde untersucht inwieweit asymptotische Patienten mit erhöhtem Risiko für den plötzlichen Herztod nach Herzinfarkt von einer prophylaktischen Amiodarontherapie profitieren.

In EMIAT und CAMIAT wurden insgesamt 2700 Postinfarktpatienten doppelblind randomisiert. Ab dem 5. bis 21. (EMIAT) bzw. 45. Tag (CAMIAT) nach Myokardinfarkt wurde entweder Amiodaron (im Mittel 200 mg pro Tag) oder Placebo über zwei Jahre verabreicht. Die wichtigsten Einschlusskriterien waren für EMIAT eine verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion (<40%) und für CAMIAT der Nachweis häufiger ventrikulärer Extrasystolen (>10 pro Stunde) oder Salven im LZ-EKG. In beiden prospektiven Postinfarktstudien, EMIAT und CAMIAT, konnte Amiodaron die Rate des arrhythmiebedingten Todes bzw. die Fälle von Kammerflimmern mit Reanimation signifikant senken [15, 45] während der Effekt auf die Gesamtmortalität neutral war.

Im Vergleich zu der offenbar sehr guten antiarrhythmischen Wirkung bei malignen Arrhythmien konnte in verschiedenen Patientenpopulationen mit einem vorhandenen, aber mittleren Risiko eines plötzlichen Herztodes keine Reduktion der Mortalität gefunden werden.

Dieser Effekt von Amiodaron zur Reduktion der Mortalität wurde in weiteren Studien untersucht [15, 16, 45, 51-53]. Diese Studien schlossen zum einen post- Infarkt Patienten und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein. Dabei zeigte sich eine signifikante Reduktion der arrhythmiebedingten Todesfälle, jedoch keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität [54]. In der Studie von Singh et al. wurden 674 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eingeschlossen und auf Amiodaron oder Placebo randomisiert. Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 69.4% in der Amiodaron-Gruppe und bei 70.8% in der Placebo-Gruppe. Nach 2 Jahren waren 15% der Patienten, die mit Amiodaron behandelt worden waren am plötzlichen Herztod verstorben, 19% in der Placebo-Gruppe [51].

Obwohl Amiodaron also eine gute antiarrhythmische Wirkung hat und das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen reduziert, zeigt es keinen Überlebensvorteil bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, wie in der SCD-HeFT-Studie untersucht [55]. 2500 Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie wurden in drei Vergleichsgruppen eingeteilt: Placebo, Amiodaron und ICD. Nach zweijähriger Beobachtungszeit war die Mortalität unter Amiodaron geringfügig höher als in der Placebogruppe, während die Defibrillatortherapie eine signifikante Verbesserung erzielte.

Eine Amiodaron-Therapie führt zu extrakardialen Nebenwirkungen unter anderem an Leber, Lunge und Schilddrüse [56-60]. Die Nebenwirkungsrate steigt mit der Dosis und korreliert mit der Dauer der Amiodaroneinnahme.

Im Gegensatz zu älteren Studien in denen es unter der Erhaltungsdosis von 400 mg/d auch zu lebensgefährlichen Nebenwirkungen kam, zeigen sich unter der heute gebräuchlichen Erhaltungsdosis von 200 mg/d, so auch in der vorliegenden Arbeit, zumeist Nebenwirkungen, die nach Absetzen der Substanz voll reversibel sind. Das Risiko pulmonal-toxischer Nebenwirkungen ist ebenso vor allem mit höheren Amiodaronerhaltungsdosen (400mg/d) assoziiert. Die Häufigkeit pulmonaler Veränderungen unter Amiodaron lag in einer älteren Studie bei 0-9% aller behandelten Patienten und tritt bei jedem zweiten Patienten innerhalb der ersten 12 Monate nach Therapiebeginn auf [61]. Bei Dusmann [62] kam es bei 5,8% der Patienten, die mit Amiodaron behandelt wurden zu pulmonalen Nebenwirkungen. Dies wurde anhand der Klinik, eines Röntgenbildes der Lunge, einer Lungenbiopsie oder einer erniedrigten

pulmonalen Diffusionskapazität diagnostiziert. Der Nebenwirkungseintritt lag zwischen 6 Tagen und 60 Monaten, mit der höchsten Inzidenz während der ersten 12 Monate nach Beginn der Amiodarontherapie [62].

Wegen unerwünschter Nebenwirkungen wurde Amiodaron in EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) bei 38,5% (284 von 743 Patienten), in CAMIAT (Canadian Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) bei 26,2% (159 von 606 Patienten) abgesetzt. Unter Placebo kam es bei EMIAT jedoch auch zu 21,4% (158 von 743 Patienten) und bei CAMIAT zu 13,7% (82 von 596 Patienten) Therapieabbrüchen [15, 45]. Dieser Unterschied in einer doppelblinden großen randomisierten Studie ist relativ gering. Nur die Differenz der Nebenwirkungen zwischen Amiodaron- und Placebogruppe ist also tatsächlich dem Nebenwirkungsprofil von Amiodaron zuzuschreiben. Eine vermutete Lungentoxizität führte insgesamt bei 2,5% der Patienten in der CAMIAT-Studie zum Abbruch der Einnahme von Amiodaron, zu einer tödlichen Nebenwirkung kam es nicht. In der EMIAT-Studie kam es zu 3 Todesfällen in der Amiodarongruppe aufgrund einer Lungenfibrose, wobei 2 dieser Patienten bereits vor Studienbeginn eine Lungenerkrankungen hatten und ein Studieneinschluss fälschlicherweise erfolgt war [15, 16].

Weiterhin zeigt sich in einer großen Anzahl von Studien, dass Amiodaron im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika mit Abstand die geringsten kardiovaskulären Risiken zeigt, insbesondere eine sehr niedrige Anzahl an proarrhythmischen Effekten aufweist [37, 63-66].

In der vorliegenden Studie wurde die Therapie mit Amiodaron bei insgesamt 23 Patienten (13%) beendet, davon bei 15 Patienten (8%) aufgrund von Nebenwirkungen bzw. potentieller Nebenwirkungen. Bei 3 Patienten mit ophtalmologischen Korneaablagerungen ohne Visuseinschränkung hätte die Amiodaron-Therapie auch ohne Bewertung als Nebenwirkung fortgeführt werden können. Nebenwirkungen als Grund für die Beendigung der Therapie war unter anderem eine hyperthyreote Laborkonstellation bei 5 Patienten, jedoch ohne klinische manifeste Hyperthyreose. Die Schilddrüsenparameter normalisierten sich daraufhin im Verlauf. Dermatologische Nebenwirkungen, nämlich Hautrötungen, insbesondere bei Sonnenexposition, führten bei 3 Patienten zum Absetzen von Amiodaron. Alle dermatologischen Nebenwirkungen waren vollständig reversibel. Die Bewertung von seriellen

Lungenfunktionsuntersuchungen bei 2 Patienten führte ebenfalls zur Beendigung der Amiodarontherapie, ohne Auftreten einer Pneumonitis oder einer Lungenfibrose im weiteren Verlauf. Bei den übrigen Patienten wurde die Therapie mit Amiodaron abgesetzt, da der verordnende Hausarzt keine Indikation sah bzw. der Grund hierfür nicht eruiert werden konnte. Somit kann die innerhalb dieser Studie angewandte Amiodaron-Therapie hinsichtlich häufigerer Nebenwirkungen als sicher eingestuft werden, da insgesamt keine gefährlichen Nebenwirkungen, wie eine Thyreotoxikose, Lungenfibrose, Leberversagen o.ä. auftraten. Für selten auftretende gefährliche Nebenwirkungen war die Studie mit n=194 Patienten jedoch zu klein. Alle festgestellten Nebenwirkungen waren reversibel. Demgegenüber war eine um 36% (Cox-Regressionsanalyse) verminderte Schockhäufigkeit als Nutzen für die Patienten auch bei relativ kleiner Fallzahl zu beobachten. Dementsprechend ergab sich in der Kaplan-Meier-Analyse für den ersten appropriaten ICD-Schock eine signifikante Verminderung durch Amiodaron ($p < 0,03$). Obwohl die Studie von Ihrer Fallzahl dafür nicht ausreichte, war eine unterschiedliche Mortalität zwischen der Amiodaron- und Kontrollgruppe nicht zu beobachten.

Amiodaron wird typischerweise beim Auftreten einer Nebenwirkung oder auch nur bei einem Verdacht auf Nebenwirkung frühzeitig abgesetzt, sodass nur ein Teil der Patienten die Medikation wirklich beständig einnimmt, obwohl Sie Schocks signifikant unterdrückt. In der vorliegenden Studie hatten nach 2 Jahren in der Amiodaron-Gruppe noch 37/60 Patienten (62 %) Amiodaron eingenommen.

Im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit kam es in der OPTIC-Studie [36] in der Amiodaron-Gruppe zu einer höheren Anzahl von Nebenwirkungen. In dieser Studie mussten einige Patienten aufgrund pulmonaler oder schilddrüsenbedingter Nebenwirkungen oder symptomatischer Bradycardien die Therapie mit Amiodaron beenden. Insgesamt konnten aber 80% der Patienten die medikamentöse Therapie für die Dauer von einem Jahr fortführen. In der ähnlich konzipierten SHIELD-Studie musste die Therapie mit Azimilide bei 36% der Patienten (Azimilide 75 mg/d) bzw. bei 35% der Patienten (Azimilide 125 mg/d) beendet werden. Dies ist eine höhere Inzidenz von Therapieabbrüchen, als in der vergleichbar konzipierten Studie mit Amiodaron. Die zuvor beschriebenen Antiarrhythmika sind mit dem Auftreten von Nebenwirkungen verbunden, reduzieren jedoch signifikant das Auftreten von ICD-Ereignissen. Die Anwendung eines Antiarrhythmikums setzt den Patienten zwar dessen

Nebenwirkungen aus, kann aber effektiv vor schmerzhaften Schocks schützen, welche unter Umständen gravierende Folgen nach sich ziehen können. Neben einer erheblichen psychischen Belastung (Angstsyndrome, psychische Schäden) sind ICD-Schocks mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [18]. Dies gilt sogar für inappropriate Schocks [19]. Die Anwendung des Antiarrhythmikums geschieht also aus vitaler Indikation. In jedem Fall ernsthaft erwogen und in der Regel begonnen wird eine Antiarrhythmika-Therapie nach einem stattgehabten Schock. So führte ein ICD-Ereignis bei 11 unserer Patienten zu einem Crossover in die Amiodaron-Gruppe. Auch in der Beobachtungsgruppe fanden sich 3 Patienten mit einer Amiodaron-Therapie nach stattgehabtem ICD-Schock.

Sowohl die Daten der vorliegenden Arbeit als auch die der 2006 publizierte OPTIC-Studie unterstützen die Gabe eines Antiarrhythmikums, ausdrücklich sogar die von Amiodaron vor dem Auftreten des ersten Schocks.

Während vital relevante und bedrohliche Ereignisse reduziert werden, ist das Nebenwirkungsrisiko einer Erhaltungsdosis von 200 mg Amiodaron/die als moderat zu bezeichnen. Dennoch hat sich diese an sich sinnvolle Therapiealternative nicht durchsetzen können.

Wie von Page et al. [67] ausgeführt, wird die Inkaufnahme von Nebenwirkungen im Allgemeinen als schädlicher diskutiert als das Auftreten von ICD-Schocks.

Interventionelle einmalige Maßnahmen, wie die VT-Ablation oder eine Ablation von Vorhofflimmern, werden bei signifikanten Nebenwirkungen einschließlich gefährlichen Nebenwirkungen wie Perikardtamponade, Schlaganfall und Tod [68-70] in aller Regel eher toleriert als Nebenwirkungen einer pharmakologischen Therapie.

Im Zusammenhang mit der subjektiv nur noch selten erwünschten Amiodaron-Therapie bei Vorhof- und Kammerrhythmusstörungen, hat das wesentlich weniger toxische Derivat Dronedaron [71, 72] mit seiner Zulassung auf dem amerikanischen und europäischen Markt eine Renaissance der antiarrhythmischen pharmakologischen Therapie bewirkt. Es ist jedoch auch hier offensichtlich, dass auch Dronedaron nicht frei von Nebenwirkungen ist [73] bzw. die antiarrhythmische Wirkung von Dronedaron der von Amiodaron deutlich unterlegen ist [74-76]

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, ergo auch bei den meisten ICD-Patienten wird von Dronedaron aufgrund der Ergebnisse der ANDROMEDA-Studie, die eine Erhöhung der Mortalität unter Dronedaron im Vergleich zu Placebo zeigten, abgeraten.

Die Weiterentwicklung bekannter Antiarrhythmika durch Optimierung von Pharmakokinetik und Nebenwirkungsprofil stellt somit eine große Herausforderung in den nächsten Jahren dar. Ein wichtiges Beispiel hierfür ist Dronedaron – ein seit langem entwickeltes Derivat von Amiodaron, das kein Jod enthält und eine deutlich kürzere Eliminationshalbwertszeit hat. Elektrophysiologisch ist es Amiodaron ähnlich. Es hemmt die Leitfähigkeit zahlreicher Ionenkanäle sowie verschiedener Kaliumkanäle und verlängert die atriale sowie ventrikuläre Repolarisationsphase. Nach den bislang zu Dronedaron vorliegenden Studienergebnissen (EURIDIS-Studie, ADONIS-Studie) [72] lässt sich feststellen, dass Dronedaron in der Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern wirksam ist und es nicht zu den Amiodaron typischen Nebenwirkungen kommt. Eine weitere Studie (ANDROMEDA) mit Dronedaron bei Patienten mit Herzinsuffizienz musste wegen Übersterblichkeit in der Verumgruppe abgebrochen werden. In der placebokontrollierten ATHENA-Studie konnte belegt werden, dass Dronedaron das Risiko für kardiovaskuläre Hospitalisierungen und Tod jeglicher Ursache um 24% signifikant reduziert. Hier wird die Wirksamkeit von Dronedaron direkt mit Amiodaron bei Patienten mit Vorhofflimmern verglichen.

Die antiarrhythmische Therapie und die ICD Therapie sind beide mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden. Sowohl die antiarrhythmische Therapie mit ihren kardialen- und extra-kardialen Nebenwirkungen als auch ICD Schocks sind mit einer deutlichen Reduzierung der Lebensqualität verbunden [6, 77].

In den meisten Studien wurden eine hohe Therapieakzeptanz und eine gute Lebensqualität bei der überwiegenden Zahl der ICD-Patienten beschrieben. Die meisten Patienten fühlen sich durch die Therapie sicherer [78]. Trotzdem zeigen sich auch gewisse Beeinträchtigungen infolge der ICD-Therapie. So wurde z. B. ein vermindertes körperliches Wohlbefinden durch das Aggregat, vor allem bei den älteren, größeren Geräten, z.B. bei etwa einem Drittel der Patienten bei Schöhl et al. [78], aber auch beeinträchtigtes allgemeines Wohlbefinden, beschrieben. Häufig wurden auch psychische Beschwerden beobachtet. Als häufigste psychiatrische Störungen wurden Ängstlichkeit und Depression beschrieben. Die Beurteilung des Schockempfindens ist bestimmend für die Therapieakzeptanz und verschlechtert sich mit zunehmender

Schockanzahl. Häufige Entladungen führen zu zunehmender Ängstlichkeit und verminderter Lebensqualität. Bei Godemann et al. [7] entwickelten 16,7% eine Angststörung nach einer ICD-Implantation. Die Inzidenz lag bei 21% bei Patienten mit und bei 6.9% bei Patienten ohne ICD-Entladungen.

Eine weitere prophylaktische Maßnahme zur Vermeidung von ICD-Therapien ist die Katheterablation ventrikulärer Arrhythmien. In der SMASH-VT Studie reduzierte die prophylaktische Substrat-basierte Ablation die Inzidenz von ICD-Therapien bei Patienten, die sekundärprophylaktisch einen ICD erhalten hatten [68]. Jedoch ist diese invasive Therapieoption risikobehaftet und benötigt ein erfahrenes elektrophysiologisches Zentrum. Eine prophylaktische medikamentöse Therapie scheint daher bisher die schonendere Therapie gegenüber der Ablationsbehandlung zu sein.

In der aktuellen Literatur werden aber eine VT-Ablation [68, 69] oder eine Ablation von Vorhofflimmern [70], die mit signifikanten Nebenwirkungen wie Perikardtamponade, Schlaganfall und Tod einher gehen könne, in aller Regel eher toleriert als Nebenwirkungen einer pharmakologischen Therapie

Zur Abgabe von inappropriaten Therapien durch den ICD kommt es bei 15-20% aller ICD-Patienten. Neben T-Wellen-Oversensing, atrialem Far-Field und Fehlinterpretation supraventrikulärer Tachycardien, kann auch elektrisches Rauschen zu inadäquaten Therapieabgaben durch den ICD führen. Vollmann et al. [19] berichten über das tödliche proarrhythmische Risiko durch den ICD bei einem Patienten der aufgrund eines Elektrodenbruchs 6 inadäquate ICD-Schocks erhält und letzterer eine wahres Kammerflimmern auslöst.

Elektrischer Sturm ist ein häufiges Ereignis bei Patienten, die mit modernen ICDs behandelt werden. Die Inzidenz eines elektrischen Sturmes variiert zwischen 10-28% während eines Beobachtungszeitraumes von 13-33 Monaten [79]. Exner et al. [80], der das Auftreten von einem elektrischen Sturm in dem Patientengut der AVID-Studie analysierte, fand bei 20% der beobachteten Patienten einen elektrischen Sturm. In über 80% ausgelöst durch Episoden von VTs. Gründe für das Auftreten eines elektrischen Sturmes sind vielschichtig. Zum einem werden in weiteren Studien ein Herzversagen und zum anderen Elektrolytentgleisungen genannt [81]. Bei Exner et al. [80] findet sich

eine erhöhte Mortalität innerhalb der ersten 3 Monate nach Auftreten eines elektrischen Sturmes. Dies kann in der Shield-Studie jedoch nicht bestätigt werden [11, 82]. Die additive medikamentöse Therapie zur Vermeidung eines elektrischen Sturmes und zur Reduktion der ICD-Entladungen stellt eine große Herausforderung dar. Sowohl in der OPTIC-Studie, als auch in der vorliegenden Arbeit konnte die Inzidenz eines elektrischen Sturmes durch die Gabe von Amiodaron gesenkt werden.

Die Mortalität hingegen ist beträchtlich und konnte auch in unserer Arbeit nicht gesenkt werden. Jedoch kam es zu keinerlei arrhythmiebedingten Todesfällen, sondern zu Linksherzversagen oder es lagen nicht kardiale Ursachen vor.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit ist der nachweisbare Schutz vor ICD-Schocks, wenn Amiodaron direkt bei ICD-Implantation verordnet wird. Dieser Nachweis gelang damit erstmals in einer Population mit vorhandenem, aber vergleichsweise geringem Risiko von ICD-Schocks (ca. 8% pro Jahr). In unserer Patientenpopulation wurden Patienten sowohl mit primär-, als auch mit sekundärprophylaktischer Indikation eingeschlossen. Darüber hinaus konnte das Auftreten eines elektrischen Sturmes, einer schweren und vital bedrohlichen Komplikation der ICD-Therapie in der vorliegenden Studie durch die prophylaktische Gabe von Amiodaron ebenfalls reduziert werden.

Obwohl Amiodaron also eine gute antiarrhythmische Wirkung hat und das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen reduziert, wurde auch in der vorliegenden Studie die vorhandene Mortalität nicht beeinflusst. Hierfür müssten in ähnlicher Konfiguration wesentlich größere Studien durchgeführt werden.

Nebenwirkungen, die nach Absetzen jeweils reversibel waren traten in der vorliegenden Studie bei 15 Patienten (8%) auf. Schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Bei insgesamt 23 Patienten (13%) wurde die Therapie mit Amiodaron beendet.

Gegenüber den indikationsbegründenden Großstudien kann eine relativ niedrige Inzidenz von ICD-Therapien durch eine optimierte pharmakologische Herzinsuffizienztherapie und durch eine zur Verbesserung der Revaskularisation, z.B. durch zusätzliche Koronarangiographien erklärt werden.

Die in dieser Studie nachgewiesenen antiarrhythmischen Effekte von Amiodaron können ähnlich der 2006 publizierten OPTIC-Studie eine generelle Prophylaxe zur Reduzierung der Schockhäufigkeit rechtfertigen. In der gegenwärtigen Praxis wird Amiodaron oder andere Antiarrhythmika typischerweise jedoch erst nach Auftreten von Schocks eingesetzt.

Wie in der nicht-randomisierten Vergleichsgruppe gezeigt, konnten einige Patienten zu Studienbeginn keiner Therapie mit Amiodaron unterzogen werden. Eine Beobachtung der Nebenwirkungen von Amiodaron würde den behandelnden Arzt zusätzliche Maßnahmen kosten und eine intensivere Nachbetreuung erfordern.

6 Literatur

1. Buxton, A.E., et al., *Prevention of sudden death in patients with coronary artery disease: the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT)*. Prog Cardiovasc Dis, 1993. **36**(3): p. 215-26.
2. Connolly, S.J., et al., *Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone*. Circulation, 2000. **101**(11): p. 1297-302.
3. Maron, B.J., et al., *Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. N Engl J Med, 2000. **342**(6): p. 365-73.
4. Moss, A.J., *MADIT-II and its implications*. Eur Heart J, 2003. **24**(1): p. 16-8.
5. Siebels, J. and K.H. Kuck, *Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg)*. Am Heart J, 1994. **127**(4 Pt 2): p. 1139-44.
6. Godemann, F., et al., *Determinants of the quality of life (QoL) in patients with an implantable cardioverter/defibrillator (ICD)*. Qual Life Res, 2004. **13**(2): p. 411-6.
7. Godemann, F., et al., *Panic disorders and agoraphobia: side effects of treatment with an implantable cardioverter/defibrillator*. Clin Cardiol, 2004. **27**(6): p. 321-6.
8. Steinberg, J.S., et al., *Antiarrhythmic drug use in the implantable defibrillator arm of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Study*. Am Heart J, 2001. **142**(3): p. 520-9.
9. Pacifico, A., et al., *Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group*. N Engl J Med, 1999. **340**(24): p. 1855-62.
10. Echt, D.S., et al., *Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*. N Engl J Med, 1991. **324**(12): p. 781-8.
11. Dorian, P., et al., *Placebo-controlled, randomized clinical trial of azimilide for prevention of ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillator*. Circulation, 2004. **110**(24): p. 3646-54.
12. Buxton, A.E., et al., *A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators*. N Engl J Med, 1999. **341**(25): p. 1882-90.

13. Klein, H., et al., *New primary prevention trials of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: SCD-HEFT and MADIT-II*. Am J Cardiol, 1999. **83**(5B): p. 91D-97D.
14. Hohnloser, S.H., T. Klingenhöben, and B.N. Singh, *Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia*. Ann Intern Med, 1994. **121**(7): p. 529-35.
15. Julian, D.G., et al., *Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT*. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet, 1997. **349**(9053): p. 667-74.
16. Cairns, J.A., et al., *Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT*. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Lancet, 1997. **349**(9053): p. 675-82.
17. Connolly, S.J., et al., *Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study*. Eur Heart J, 2000. **21**(24): p. 2071-8.
18. Poole, J.E., et al., *Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure*. N Engl J Med, 2008. **359**(10): p. 1009-17.
19. Vollmann, D., et al., *Inappropriate therapy and fatal proarrhythmia by an implantable cardioverter-defibrillator*. Heart Rhythm, 2005. **2**(3): p. 307-9.
20. Huang, S.K., et al., *Effects of long-term amiodarone therapy on the defibrillation threshold and the rate of shocks of the implantable cardioverter-defibrillator*. Am Heart J, 1991. **122**(3 Pt 1): p. 720-7.
21. Zhou, L., et al., *Effects of amiodarone and its active metabolite desethylamiodarone on the ventricular defibrillation threshold*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(7): p. 1672-8.
22. Böcker, D., *Praktische Defibrillatortherapie*. 2004: UNI-MED Verlag Ag.
23. Pelosi, F., Jr., et al., *Effect of chronic amiodarone therapy on defibrillation energy requirements in humans*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2000. **11**(7): p. 736-40.
24. Hohnloser, S.H., et al., *Effect of amiodarone and sotalol on ventricular defibrillation threshold: the optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients (OPTIC) trial*. Circulation, 2006. **114**(2): p. 104-9.

25. Bardy, G.H., et al., *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure*. N Engl J Med, 2005. **352**(3): p. 225-37.
26. Domanski, M.J., et al., *Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias*. AVID Investigators. *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators*. J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(4): p. 1090-5.
27. Moss, A.J., *Implantable cardioverter defibrillator therapy: the sickest patients benefit the most*. Circulation, 2000. **101**(14): p. 1638-40.
28. Gregoratos, G., et al., *ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines)*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(9): p. 1703-19.
29. Gregoratos, G., et al., *ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines)*. Circulation, 2002. **106**(16): p. 2145-61.
30. Breithardt, G., et al., *Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology*. Eur Heart J, 1991. **12**(4): p. 473-80.
31. Smith, J.M., et al., *Electrical alternans and cardiac electrical instability*. Circulation, 1988. **77**(1): p. 110-21.
32. Day, C.P., J.M. McComb, and R.W. Campbell, *QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals*. Br Heart J, 1990. **63**(6): p. 342-4.
33. Steinberg, J.S., et al., *Predicting arrhythmic events after acute myocardial infarction using the signal-averaged electrocardiogram*. Am J Cardiol, 1992. **69**(1): p. 13-21.
34. Aroundas, A.A., et al., *T-wave alternans and dispersion of the QT interval as risk stratification markers in patients susceptible to sustained ventricular arrhythmias*. Am J Cardiol, 1998. **82**(9): p. 1127-9, A9.

35. Schwartz, P.J., M.T. La Rovere, and E. Vanoli, *Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification.* *Circulation*, 1992. **85**(1 Suppl): p. 177-91.
36. Connolly, S.J., et al., *Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial.* *Jama*, 2006. **295**(2): p. 165-71.
37. Waldo, A.L., et al., *Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol.* *Lancet*, 1996. **348**(9019): p. 7-12.
38. Bigger, J.T., Jr., *Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators.* *N Engl J Med*, 1997. **337**(22): p. 1569-75.
39. *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators.* *N Engl J Med*, 1991. **325**(5): p. 293-302.
40. *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial.* *Lancet*, 1999. **353**(9146): p. 9-13.
41. *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF).* *Lancet*, 1999. **353**(9169): p. 2001-7.
42. Connolly, S.J., et al., *Concentration response relationships of amiodarone and desethylamiodarone.* *Am Heart J*, 1988. **115**(6): p. 1208-13.
43. Mahmarian, J.J., et al., *Exploring the minimal dose of amiodarone with antiarrhythmic and hemodynamic activity.* *Am J Cardiol*, 1994. **74**(7): p. 681-6.
44. Mitchell, L.B., et al., *Electropharmacology of amiodarone therapy initiation. Time courses of onset of electrophysiologic and antiarrhythmic effects.* *Circulation*, 1989. **80**(1): p. 34-42.
45. Cairns, J.A., et al., *Post-myocardial infarction mortality in patients with ventricular premature depolarizations. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Pilot Study.* *Circulation*, 1991. **84**(2): p. 550-7.
46. Kudenchuk, P.J., et al., *Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation.* *N Engl J Med*, 1999. **341**(12): p. 871-8.

47. Morady, F., et al., *Intravenous amiodarone in the acute treatment of recurrent symptomatic ventricular tachycardia*. Am J Cardiol, 1983. **51**(1): p. 156-9.
48. Morady, F., M.M. Scheinman, and D.S. Hess, *Amiodarone in the management of patients with ventricular tachycardia and ventricular fibrillation*. Pacing Clin Electrophysiol, 1983. **6**(3 Pt 1): p. 609-15.
49. Kaski, J.C., et al., *Efficacy of amiodarone during long-term treatment of potentially dangerous ventricular arrhythmias in patients with chronic stable ischemic heart disease*. Am Heart J, 1984. **107**(4): p. 648-55.
50. Greene, H.L., *The CASCADE Study: randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest in Seattle*. CASCADE Investigators. Am J Cardiol, 1993. **72**(16): p. 70F-74F.
51. Singh, S.N., et al., *Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia*. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. N Engl J Med, 1995. **333**(2): p. 77-82.
52. Hockings, B.E., et al., *Effectiveness of amiodarone on ventricular arrhythmias during and after acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1987. **60**(13): p. 967-70.
53. Olson, P.J., et al., *Stratification of sudden death risk in patients receiving long-term amiodarone treatment for sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation*. Am J Cardiol, 1993. **71**(10): p. 823-6.
54. *Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials*. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Lancet, 1997. **350**(9089): p. 1417-24.
55. Gula, L.J., et al., *Ejection fraction assessment and survival: an analysis of the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)*. Am Heart J, 2008. **156**(6): p. 1196-200.
56. Greene, H.L., et al., *Toxic and therapeutic effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias*. J Am Coll Cardiol, 1983. **2**(6): p. 1114-28.
57. Morady, F., et al., *Long-term efficacy and toxicity of high-dose amiodarone therapy for ventricular tachycardia or ventricular fibrillation*. Am J Cardiol, 1983. **52**(8): p. 975-9.
58. Fogoros, R.N., et al., *Amiodarone: clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent, drug-refractory arrhythmias*. Circulation, 1983. **68**(1): p. 88-94.
59. Pollak, P.T. and Y.D. You, *Monitoring of hepatic function during amiodarone therapy*. Am J Cardiol, 2003. **91**(5): p. 613-6.

60. Kharabsheh, S., C.S. Abendroth, and M. Kozak, *Fatal pulmonary toxicity occurring within two weeks of initiation of amiodarone*. *Am J Cardiol*, 2002. **89**(7): p. 896-8.
61. Alter, P., W. Grimm, and B. Maisch, [*Amiodarone induced pulmonary toxicity*]. *Pneumologie*, 2002. **56**(1): p. 31-5.
62. Dusman, R.E., et al., *Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity*. *Circulation*, 1990. **82**(1): p. 51-9.
63. Coplen, S.E., et al., *Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials*. *Circulation*, 1990. **82**(4): p. 1106-16.
64. Connolly, S.J., *Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety*. *Circulation*, 1999. **100**(19): p. 2025-34.
65. Dorian, P., et al., *Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(12): p. 884-90.
66. Teo, K.K., S. Yusuf, and C.D. Furberg, *Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials*. *Jama*, 1993. **270**(13): p. 1589-95.
67. Page, R.L., *Antiarrhythmic drugs for all patients with an ICD?* *Jama*, 2006. **295**(2): p. 211-3.
68. Reddy, V.Y., et al., *Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(26): p. 2657-65.
69. Kuck, K.H., et al., *Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial*. *Lancet*. **375**(9708): p. 31-40.
70. Cappato, R., et al., *Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation*. *Circulation*, 2005. **111**(9): p. 1100-5.
71. Hohnloser, S.H., et al., *Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(7): p. 668-78.
72. Singh, B.N., et al., *Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(10): p. 987-99.
73. Fink, A.H., Jr., *Dronedarone in atrial fibrillation*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(23): p. 2403-4; author reply 2404-5.
74. JY, L.E.H., et al., *A Short-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronedarone versus Amiodarone in Patients with Persistent Atrial Fibrillation: The DIONYSOS Study*. *J Cardiovasc Electrophysiol*.

-
75. Singh, D., et al., *Dronedaronone for atrial fibrillation have we expanded the antiarrhythmic armamentarium?* J Am Coll Cardiol. **55**(15): p. 1569-76.
 76. Lewalter, T., *Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation.* J Am Coll Cardiol. **55**(10): p. 1051-2; author reply 1052-3.
 77. Schron, E.B., et al., *Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks.* Circulation, 2002. **105**(5): p. 589-94.
 78. Schohl, W., H.J. Trappe, and P.R. Lichtlen, *[Acceptance and quality of life after implantation of an automatic cardioverter/defibrillator].* Z Kardiol, 1994. **83**(12): p. 927-32.
 79. Credner, S.C., et al., *Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: incidence, management and prognostic implications.* J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(7): p. 1909-15.
 80. Exner, D.V., et al., *Electrical storm presages nonsudden death: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial.* Circulation, 2001. **103**(16): p. 2066-71.
 81. Verma, A., et al., *Prevalence, predictors, and mortality significance of the causative arrhythmia in patients with electrical storm.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2004. **15**(11): p. 1265-70.
 82. Hohnloser, S.H., et al., *Electrical storm in patients with an implantable defibrillator: incidence, features, and preventive therapy: insights from a randomized trial.* Eur Heart J, 2006. **27**(24): p. 3027-32.

7 Anhang

7.1 Patienteninformation und Aufklärungsbogen



Charité | Campus Benjamin Franklin | 12200 Berlin

Medizinische Klinik II
Kardiologie und Pulmologie

Direktor: Prof. Dr. Heinz-Peter Schultheiss

PD Dr. Markus Zabel, OA und Leiter der
Elektrophysiologie/Rhythmologie
Unser Zeichen:
Tel: 030-8445-3554
Fax 030-8445-0
www.medizin.fu-berlin.de/kardio

Datum

Patienteninformation und Aufklärungsbogen

Wirkung von Amiodaron auf die Häufigkeit von Defibrillator-Behandlungen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

aufgrund Ihrer Herzerkrankung ist Ihnen in den letzten Tagen ein sogenannter implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (ICD) eingepflanzt worden. Diese Entscheidung ist mit Ihnen gemeinsam nach allgemeinen medizinischen Empfehlungen, die auf Sie zutreffen, und aufgrund einer vorhandenen Neigung Ihres Herzens zu gefährlichen Herzrhythmusstörungen getroffen worden. Das Gerät kann lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen erkennen und diese bei Bedarf durch schnelle Überstimulation oder Schockabgabe wirksam behandeln. Jedoch erscheint es nicht vorteilhaft, wenn das Gerät zu häufig Behandlungen abgibt. Dies liegt zum einen daran, daß Defibrillatorschocks schmerzhaft sein können, zum anderen kann das Herz durch zu häufige Behandlungen zusätzlich belastet werden.

Wir möchten Sie einladen, an einer wissenschaftlichen Studie, bei der die Wirkung des Medikamentes Amiodaron (Handelsnamen z.B. Cordarex®, Amiogamma®) auf die Häufigkeit von Defibrillatorschocks bei ICD-Patienten überprüft wird, teilzunehmen. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Wenn Sie nicht teilnehmen wollen, entsteht Ihnen kein Nachteil und Sie erhalten die Standardbehandlung.

1. Zweck der Studie

Bereits durchgeführte Studien und die klinische Erfahrung lassen vermuten, dass das derzeit beste verfügbare Antiarrhythmikum Amiodaron auch bei Patienten, die einen automatischen Defibrillator benötigen, Herzrhythmusstörungen wirksam verhindern kann. Zwar kann der automatische Defibrillator jegliche gefährliche Herzrhythmusstörung prinzipiell beenden, jedoch sind Defibrillatorschocks einerseits schmerzhaft, andererseits ist eine zu häufige Verwendung für das Herz gefährlich. Im Rahmen der oben angegebenen klinischen Studie soll untersucht werden, ob die Minderung schwerwiegender Herzrhythmusstörungen und damit auch von Defibrillatorschocks unter einer Behandlung mit Amiodaron tatsächlich eintritt. Auf der anderen Seite soll beurteilt werden, ob die aus unserer Sicht vertretbaren, gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen des Medikamentes den Nutzen aufwiegen.

2. Ablauf der Studie

Zu Beginn Ihrer Teilnahme an der klinischen Studie werden Sie nach dem Zufallsprinzip einer von zwei Behandlungsgruppen zugewiesen. Diese Verteilung entscheidet darüber, ob Sie das

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Hindenburgdamm 30 | 12203 Berlin | Telefon +49 30 8445-0 | www.charite.de

- 2 -

Medikament Amiodaron verordnet bekommen oder nicht. Sofern nach dieser Verteilung nicht verordnet, kann das Medikament im Verlauf der Studie auf Grund eines Auftretens von Vorhof- und Kammererhythmusstörungen jederzeit nach Entscheidung Ihres behandelnden Arztes angesetzt werden bzw., z.B. sofern Nebenwirkungen dies erfordern, auch abgesetzt werden. Aus Ihrem Krankenblatt werden wissenschaftlich wichtige Basisdaten, z.B. die von Ihnen eingenommenen Medikamente oder Informationen zu der routinemässigen Defibrillator-Implantation erfasst. Die Programmierung Ihres ICD wird von Ihrem Arzt in der für Sie besten Weise vorgenommen, diese ändert sich durch die Studie nicht. Weitere Untersuchungsdaten werden im Rahmen der üblichen Nachsorgeuntersuchungen alle 3 Monate dokumentiert, so dass für Sie keine zusätzlichen ambulanten Klinikbesuche notwendig sind.

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt bei den ambulanten ICD-Nachsorgeuntersuchungen mit, ob Sie zwischenzeitlich in anderer ärztlicher Behandlung waren oder andere Medikamente einnehmen. Sofern Sie das Medikament Amiodaron bereits von einem Ihrer behandelnden Ärzte für eine Herzrhythmusstörung verordnet bekommen haben, werden Sie nicht in die jeweils andere Behandlungsgruppe nach dem Zufallsprinzip zugewiesen, sondern in einer Sondergruppe bezüglich des Auftretens von Rhythmusstörungen und Schocks ohne weitere Studienmassnahmen beobachtet.

Sofern eine Gegenanzeige für Amiodaron besteht, wie z.B. eine Allergie oder eine behandlungsbedürftige Schilddrüsenüberfunktion oder eine gestörte Leberfunktion gilt dasselbe und Sie würden ohne eine Amiodaronbehandlung weiter beobachtet werden.

3. Welchen Vorteil haben Sie von der Teilnahme an der Studie?

Für die Behandlung Ihres Krankheitsbildes wäre eine medikamentöse gegen Rhythmusstörungen gerichtete (sogenannte antiarrhythmische) Behandlung mit dem Medikament Amiodaron normalerweise noch nicht vorgesehen. Jedoch werden von uns viele Patienten mit einer Herzerkrankung und Herzrhythmusstörungen mit Amiodaron behandelt, so z.B. bei einfachen Vorhofrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern. Auch bei ICD-Defibrillator-Patienten und einer aufgetretenen gefährlichen Kammererhythmusstörung würde dieses Medikament in vielen Fällen verordnet. Da wir erwarten, dass das Medikament Rhythmusstörungen der Kammer unterdrückt, die dann vom Defibrillator nicht behandelt werden müssen, bietet die Behandlung mit dem Medikament den Vorteil, dass Schocks wahrscheinlich seltener auftreten. Da diese Wahrscheinlichkeit durch das Medikament nicht auf Null gesenkt werden kann, ist auch eindeutig, dass der Defibrillator durch das Medikament nicht ersetzt werden kann. In jedem Fall wird durch Ihre Teilnahme an der Studie eine sehr sorgfältige Nachsorge in unserer Klinik durchgeführt. Durch Ihre Teilnahme an der Studie leisten Sie zusätzlich einen Beitrag zur Optimierung der Therapie für zukünftige Patienten mit dem gleichen Krankheitsbild.

4. Welche Nachteile oder besonderen Risiken haben Sie durch die Teilnahme an der Studie?

Im Rahmen dieser Studie wird zusätzlich zu den routinemässig durchgeführten Behandlungsmethoden wie Defibrillator-Implantation und Nachsorge nur das Medikament Amiodaron verordnet, dies nach dem Zufallsprinzip bei genau der Hälfte der Patienten, die dieses Medikament noch nicht einnehmen, aber prinzipiell erhalten dürfen.

Durch Amiodaron können, wie durch jedes Medikament, Nebenwirkungen nachteilig ausgelöst werden. Amiodaron hat bei einer sehr guten antiarrhythmischen Wirksamkeit ein spezielles Nebenwirkungsprofil, welches dadurch bedingt wird, dass es sich sehr gut in Fettgewebe einlagert und Jodmoleküle enthält. Für Amiodaron sind verschiedene und spezielle Nebenwirkungen beschrieben:

Diese umfassen Hautveränderungen, Hautrötungen, Allergien, insbesondere unter Sonneneinstrahlung. Wenn möglich sollten Sie direkte Sonneneexposition meiden oder hochwirksame Sonnenschutzcremes anwenden.

Sowohl eine Schilddrüsenüberfunktion als auch eine Schilddrüsenunterfunktion sind unter Amiodaron beschrieben.

- 3 -

An der Hornhaut können Einlagerungen auftreten, die Sehstörungen verursachen können. Weitere sehr seltene augenärztliche Nebenwirkungen sind beschrieben.

Der Pulsschlag kann verlangsamt werden, jedoch hat Ihr ICD eine Schrittmacher-Funktion, die dies wirksam verhindern kann.

Eine eventuelle Nervenschädigung und Schlafstörungen sind ebenfalls beschrieben. Eine toxische ("giftige") Wirkung ist ebenfalls auf die Lunge und die Leber beschrieben.

Die meisten der Nebenwirkungen sind dosisabhängig und nach Reduzieren der Dosis bzw. Absetzen des Medikamentes vollständig rückläufig. Schwere, nicht-rückläufige Nebenwirkungen beobachten wir in der täglichen Anwendung dieses Medikamentes in der Kardiologie heute praktisch nicht mehr, sie sind aber in der Literatur beschrieben.

Regelmäßige Nachkontrollen von Leberwerten, Schilddrüsenfunktionswerten im Labor, der Lungenfunktion sowie eine augenärztliche Untersuchung werden von uns bei jeder Amiodaron-Behandlung empfohlen (siehe unten).

Insgesamt geht man davon aus, dass im Laufe der Behandlung ungefähr ein Fünftel, also 20% der Patienten das Medikament wieder absetzen, da insbesondere Hautnebenwirkungen als störend empfunden werden. Ein langsamer Pulsschlag als Nebenwirkung kann auf Grund der Schrittmacherfunktion Ihres Defibrillators nicht auftreten. Einlagerungen in der Hornhaut führen oft nicht zu Sehstörungen und können problemlos toleriert werden. Dasselbe gilt für leicht ausgeprägte Schilddrüsenfunktionsstörungen. Um eine optimale Sicherheit für den Patienten zu bieten werden Kontrolluntersuchungen bezüglich Leber, Lunge, Schilddrüse und Augen vor Beginn einer Amiodarontherapie auch ohne Durchführung dieser Studie durchgeführt, diese sollen dann wie im Arztbrief ebenfalls angegeben im Verlauf wie folgt wiederholt werden:

- 12-Kanal-Oberflächen-EKG alle 3 Monate
- Internistische Laborkontrollen auf Schilddrüsenfunktionswerte (fT3, fT4, TSH) und Leberwerte (GOT, GPT, γ -GT, AP) alle 3-6 Monate
- Lungenfunktionsprüfung mittels Body-Plethysmographie alle 6 Monate
- Augenärztliche Kontrolluntersuchungen alle 6 Monate

Zusammengefaßt stellt das beschriebene Nebenwirkungsprofil keinen Grund dar, das hochwirksame Medikament gegen Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern oder auch schwerwiegende Kammerrhythmusstörungen nicht verordnen zu dürfen.

5. Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit Ihre Einwilligung zur Teilnahme zurückziehen ohne dass Ihnen Nachteile daraus entstehen. Sollten Sie nicht an der Studie teilnehmen wird Ihnen wie geplant ein ICD implantiert, die übrige Behandlung wie erforderlich durchgeführt.

6. Aufklärung über Datenschutzbestimmungen

Die von Ihnen erhobenen Daten werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie gespeichert und ausgewertet. Alle persönlichen Angaben, die Sie uns gegenüber machen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nicht weitergegeben. Die Regelungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Alle Daten werden innerhalb der Universitätsklinikums Benjamin Franklin ausgewertet und aufbewahrt. Es wird Ihnen versichert, nur solche Daten zu erfassen, die in unmittelbarem Zusammenhang mit dieser Studie stehen und die erfassten Daten stets absolut vertraulich zu behandeln.

Wenn Sie noch Fragen haben wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.

Der behandelnde Arzt wird sich mit Ihnen aber ohnehin wegen Ihrer Entscheidung über eine mögliche freiwillige Teilnahme an der Studie in Verbindung setzen.

7.2 Nachverfolgungsprotokoll für arzneimittelbedingte Nebenwirkungen von Amiodaron



Charité | Campus Benjamin Franklin | 12200 Berlin

Medizinische Klinik II
Kardiologie und Pulmologie

Direktor: Prof. Dr. Heinz-Peter Schultheiss

PD Dr. Markus Zabel, OA und Leiter der
Elektrophysiologie/Rhythmologie
Unser Zeichen:
Tel. 030-8445-3554
Fax 030-8445-0
www.medicin.fu-berlin.de/kardio

Datum

Nachverfolgungsprotokoll für arzneimittelbedingte Nebenwirkungen von Amiodaron

Follow up
Name:
geb.:

Datum:
Vorname:

Random: Amio Non-Amio
Non-Random: Amio Non-Amio
Crossover:
Amio an: Amio ab:
Indikation:

Nebenwirkungen:

12-Kanal-EKG: PQ-Intervall:
QT-Intervall:
QTc-Intervall:

Leberwerte: Datum der letzten Bestimmung:
Welche Werte gemessen?:
Erhöhte Werte ja/nein?:

Schilddrüse: Datum der letzten Bestimmung:
Welche Werte gemessen?:
Erhöhte Werte ja/nein?:

Lungenfunktion: Datum der letzten Bestimmung:
VC, FEV1, FEV1/VC in % des Solls:
CO-Diffusionskapazität in % des Solls:

Augenarzt: Datum der letzten Kontrolle:
Corneaablagerungen berichtet?:
Einschränkung des Visus?:

Haut: Veränderungen?

Sonstiges:

- 2 -

Weitere Medikamente:

Betablocker:	ja	Dosis:	nein
Generic:			
weitere Medikamente kardial:			
Diuretika	ja		nein
Digitalis	ja		nein
Kalcium-Antagonisten	ja		nein
Grundrythmus:	SR		VHF
Adaeq. Schock	ja		nein
	Datum:		
Anzahl Schocks gesamt:			
Adaeq.ATP	ja		nein
	Datum:		
Anzahl ATP gesamt:			
Frequenz 1.ATP:			
ATP-Frequenz >200	ja		nein
	Datum1.ATP>200:		
Bemerkungen:			

8 Abkürzungen

ADONIS	American- Australian-African trial with Dronedarone In atrial fibrillation patients for the maintenance of Sinus rhythm
ATP	antitachycardes Pacing
bpm	beats per minute (Schläge pro Minute)
CAMIAT	Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial
CASCADE	Cardiac Arrest in Seattle: Conventional Versus Amiodarone Drug Evaluation
CI	Konfidenzintervalle
CIBIS-II	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II
CL	Zykluslänge
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DFT	Defibrillationsschwelle
EMIAT	European Myocardial Infarct Amiodarone Trial
EURIDIS	EUROpean trial In atrial fibrillation patients receiving Dronedarone for the maintenance of Sinus rhythm
HOCM	hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IKr-Kanal	schneller Kaliumkanal
IKs-Kanal	langsamer Kaliumkanal
J	Joule
KHK	koronare Herzkrankheit
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionfraktion
MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure
MUSTT	The Multicenter Unsustained Tachycardia Trial
NYHA	New York Heart Association
OPTIC	Optimal Pharmacological Therapy in Implantable Cardioverter Defibrillator Patients

RR	Risk Ratios
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SHIELD	Shock Inhibition Evaluation with Azimilide
SOLVD	Studies OF Left Ventricular Dysfunction
SWORD	Survival with oral d-sotalol
VF	Kammerflimmern (ventricular fibrillation)
VT	Kammertachykardie (ventricular tachycardia)

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienprotokoll	4
Abbildung 2: Links pectoral implantierter ICD mit zwei endokardialen Elektroden (lateraler rechter Vorhof und rechtsventrikulärer Apex) [21].....	5
Abbildung 3: Implantierter biventrikulärer ICD (CRT-D) mit einer zusätzlichen linksventrikulären Elektrode [21]	6
Abbildung 4: Datenfluss-Schema des Home-Monitoring-Systems [21].	11
Abbildung 5 : Pat. mit einer VF-Episode (CL 228 – 245 ms). Der ICD detektiert die Rhythmusstörung, lädt und terminiert diese mittels eines 31 Joule biphasischen Schocks. Im Anschluß zeigt sich ein Sinusrhythmus.....	12
Abbildung 6: Patient mit VT-Episode (CL 300 – 320 ms). Diese Rhythmusstörung wird mittels ATP (Burst CL 250 ms) terminiert. Im Anschluss zeigt sich eine regelrechte atriale Wahrnehmung mit konsekutiver biventrikulärer Stimulation.	12
Abbildung 7: Patient mit VT-Episode (CL 350 – 370 ms). Ein Versuch diese Rhythmusstörung mittels ATP (Burst CL 310 ms) zu terminieren, gelingt nicht. Im Anschluss zeigt sich weiterhin die VT-Episode.	13
Abbildung 8: Gesamtmortalität	23
Abbildung 9: Auftreten des ersten Schocks	24
Abbildung 10: Auftreten der ersten appropriate Therapie	25
Abbildung 11: Auftreten des ersten inappropriate Schocks	26
Abbildung 12: Auftreten eines elektrischen Sturmes	27
Abbildung 13: Die intraoperative DFT zum Zeitpunkt der Implantation im Vergleich zur Kontroll-DFT während der Nachsorge.....	32

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ICD Programmierung.....	8
Tabelle 2: ICD-Programmierung in Zonen.....	8
Tabelle 3: Klinische Patientencharakteristika im Vergleich zwischen randomisierten Patienten mit bzw. ohne Amiodaron und allen Patienten.	18
Tabelle 4: Klinische Patientencharakteristika im Vergleich zwischen nicht-randomisierten Patienten mit bzw. ohne Amiodaron und allen Patienten.	19
Tabelle 5: Kardial-medikamentöse Basistherapie im Vergleich zwischen allen Patienten und den randomisierten Patienten mit bzw. ohne Amiodaron.	20
Tabelle 6: Kardial-medikamentöse Basistherapie im Vergleich zwischen allen Patienten und den Nicht-randomisierten Patienten mit bzw. ohne Amiodaron.....	21
Tabelle 7: ICD Therapien aller Patienten.....	22
Tabelle 8: multivariate Prädiktion Schock.....	28
Tabelle 9: multivariate Prädiktion Mortalität.....	29
Tabelle 10: Einschlusskriterien verschiedener ICD-Studien	33

11 Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

12 Erklärung

„Ich, Viviane Möller, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Wirkung von Amiodaron auf die Inzidenz von ICD-Therapien“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den

Viviane Möller

13 Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Markus Zabel für die Überlassung des Themas sowie für die Beratung und Hilfe bei der Planung und Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Schultheiss für die Möglichkeit, meine Promotion in der Abteilung für Kardiologie und Pulmologie am Campus Benjamin Franklin der Charité anzufertigen.

Außerdem danke ich den Mitarbeitern der kardiologischen Klinik, insbesondere Dr. S. Spencker, Frau K. Pieschel, Frau R. Brennfleck und Frau B. Gaede für die Hilfe bei der Datenerhebung.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben und mich immer nach all ihren Kräften liebevoll unterstützt haben.

Zuletzt danke ich meinem Mann für seine Geduld, sein Verständnis und seine Hilfsbereitschaft, die er mir während der gesamten Zeit dieser Promotion entgegengebracht hat.