

Aus der Universitätsklinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
des Zentrums für Innere Medizin der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Wirkungen und Nebenwirkungen während einer oralen
Hochdosisaufsättigung mit Amiodaron bei Patienten mit
Vorhofflimmern**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(Doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

vorgelegt von Annegret Gamelin

aus Quedlinburg

Magdeburg

2008

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Gamelin, Annegret:

Wirkungen und Nebenwirkungen während einer oralen Hochdosisaufsättigung mit Amiodaron bei Patienten mit Vorhofflimmern. -2008. - 68 Bl.; 23 Abb.; 4 Tab.

Kurzreferat

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war die Ermittlung (1) der Effektivität in der frühen Phase und (2) der Sicherheit in Bezug auf frühe proarrhythmische Effekte und andere Nebenwirkungen von Amiodaron bei der Behandlung. Im Zeitraum vom 01.01.2001 bis 30.04.2004 wurde bei insgesamt 258 Patienten Amiodaron in oraler Form zur Behandlung von paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern eingesetzt. Die Therapie erfolgte in Form einer stationär überwachten Hochdosisaufsättigungsphase (1200 mg/die über 3-7 Tage). Nach einer durchschnittlichen Krankenhausverweildauer von $6,6 \pm 3$ Tagen ab Therapiebeginn konnten unter dieser oralen Hochdosisaufsättigung und einer ggf. zusätzlich durchgeführten elektrischen Kardioversion 229 Patienten (88,8%) im Sinusrhythmus entlassen werden, bei 98 Patienten (42,8%) war die Konversion auf die erfolgreiche elektrische Kardioversion zurückzuführen. Bei 27 Patienten (10,5%) traten während der Aufsättigungsphase Nebenwirkungen auf. Es handelte sich bei 26 Patienten (10,1%) um kardiale Nebenwirkungen, davon 18 Patienten mit behandlungsbedürftigen Proarrhythmien und 8 Patienten mit asymptomatischen QTc-Zeit-Verlängerungen. Nichtkardiale Nebenwirkungen traten bei einer Patientin auf. Im untersuchten Zeitraum kam es zu keiner polymorphen ventrikulären Tachykardie (Torsade des Pointes). Die Medikation mit Amiodaron musste bei insgesamt 11 Patienten (4,3%) im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes abgesetzt werden.

Somit ist die durchgeführte hochdosierte Aufsättigung von Amiodaron bei Patienten mit Vorhofflimmern mit einer hohen Erfolgsrate bezüglich der Stabilisierung des Sinusrhythmus und mit einer vertretbaren Rate von Frühkomplikationen verbunden.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AV-Block I°, II°, III°	atrioventrikulärer Block Grad I, II, III
bzw.	beziehungsweise
EKG	Elektrokardiogramm
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunden
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
INR	„international normalized ratio“
J	Joule
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mg	Milligramm
mm/s	Millimeter pro Sekunde
PM	Schrittmacher
Tab.	Tabelle
TdP	Torsade de Pointes
VHF	Vorhofflimmern
%	Prozent
1/min	pro Minute

Schlüsselwörter

Antiarrhythmische Therapie

Amiodaron

Kardioversion

Proarrhythmie

QTc- Zeit

Torsade de Pointes

T-Wellen-Morphologie

Vorhofflimmern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Zielstellung	11
2	Material und Methoden	12
2.1	Methodik und Patienten	12
2.2	Elektrische Kardioversion	12
2.3	Elektrokardiographie und Telemetrie	13
2.4	EKG-Auswertung	14
2.4.1	QT-Zeit	14
2.4.2	Morphologische Analyse der T-Welle	15
2.5	Statistik.....	15
3	Ergebnisse	16
3.1	Patientencharakteristika	16
3.2	Therapieergebnisse	19
3.2.1	Effektivität	19
3.2.2	Effektivität der elektrischen Kardioversion.....	21
3.3	Auftreten unerwünschter Wirkungen.....	23
3.3.1	EKG-Veränderungen.....	24
3.3.2	Ausgewählte Falldarstellungen mit EKG-Veränderungen	30
3.3.3	Nichtkardiale Nebenwirkungen	36
3.4	Therapieabbruch	37
4	Diskussion	38
4.1	Kurze Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse	38
4.2	Vergleich mit der Literatur.....	39
4.2.1	Aufsättigungsdosis	39
4.2.2	Effektivität der Therapie.....	40
4.2.3	Inzidenz und zeitliches Auftreten von Nebenwirkungen	43
4.2.4	Nichtkardiale Nebenwirkungen	51
4.2.5	Klinische Bedeutung der Ergebnisse.....	53
4.3	Schlussfolgerungen	55

5	Zusammenfassung	56
6	Literaturverzeichnis	57
7	Danksagung	66
8	Erklärung.....	67
9	Darstellung des Bildungsweges	68

1 Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die klinisch häufigste supraventrikuläre Herzrhythmusstörung, die Inzidenz in der Gesamtbevölkerung wird mit 2,1% bei Männern und mit 1,7% bei Frauen angegeben. Die Prävalenz steigt altersabhängig auf über 6% bei den über 60jährigen an [1, 2].

VHF ist durch unkoordinierte atriale Erregung und eine daraus resultierende eingeschränkte mechanische Vorhoffunktion charakterisiert [3]. Im Elektrokardiogramm (EKG) fehlen die regelmäßigen P-Wellen, an deren Stelle sieht man unregelmäßige Vorhofflimmerwellen mit Frequenzen von 350-600/min und unterschiedlichen Formen, Amplituden und Vektoren (*Abb. 1*). Die absolute Arrhythmie entsteht dadurch, dass die Überleitung der Vorhoferregungen in Abhängigkeit von den jeweiligen Leitungseigenschaften des AV-Knotens unregelmäßig auf die Herzkammer erfolgt.

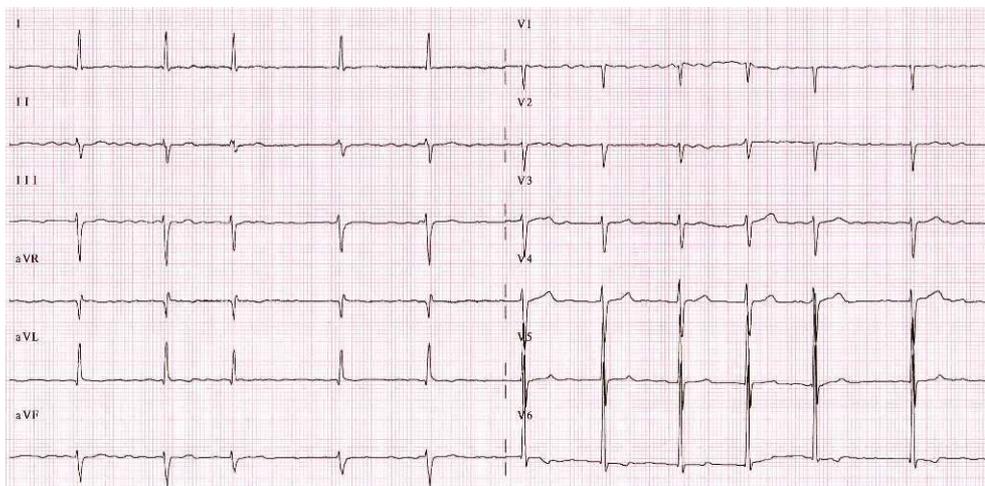


Abb. 1: EKG eines Patienten mit normofrequentem VHF; anstelle der regelmäßigen P-Wellen erkennt man unregelmäßige Vorhofflimmerwellen und eine absolute Arrhythmie der Ventrikelaktionen (Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s)

Es werden eine erstmalig aufgetretene, paroxysmale, persistierende und permanente Form unterschieden [3].

Klinische Symptome imponieren als Palpitationen (68%), Dyspnoe (60%), Belastungsinsuffizienz (62%), Thoraxschmerzen, Schwindel oder Synkopen [4]. Die

kardiale Grunderkrankung bestimmt das Ausmaß der Symptomatik. Bei einem Drittel der Patienten ist das VHF asymptomatisch [5].

Eine große Kohortenstudie in Framingham zeigte, dass das Auftreten von VHF mit einer signifikant erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist [6]. Das Mortalitätsrisiko stieg auf das 1,5 bis 1,9 fache.

VHF ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten thrombembolischer Ereignisse und resultiert in einem 3- bis 5-fach erhöhten Risiko für eine embolische zerebrale Ischämie [7, 8]. Die Schlaganfallrate bei Patienten mit VHF ohne antithrombotische Therapie beträgt durchschnittlich 5% pro Jahr, mit zunehmendem Alter steigt das Risiko [6].

Im klinischen Alltag stellt das VHF aufgrund der Einschränkung der Lebensqualität und der Erhöhung des Mortalitäts- und Thrombembolierisikos häufig eine Indikation zur Behandlung dar. Therapeutische Ziele sind die Frequenzkontrolle und/oder die Konversion in den Sinusrhythmus, sowie die Vermeidung von Rezidiven und thrombembolischen Ereignissen [9-13]. Auch wenn kein Überlebensvorteil gegenüber einer frequenzkontrollierten Therapie gezeigt werden konnte [14, 15], wird bei vielen Patienten mit ausgeprägter Symptomatik der Versuch unternommen, den Sinusrhythmus wieder herzustellen und langfristig zu erhalten.

Neben Antiarrhythmika der Klasse I nach Vaughan Williams (*Tab. 1*), die nur bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung eingesetzt werden sollten, kommen zur Stabilisierung des Sinusrhythmus Klasse-III-Antiarrhythmika zum Einsatz, die überwiegend über eine Verlängerung der kardialen Repolarisation wirken [9-13, 16, 17].

Tab. 1: Antiarrhythmika zur Behandlung des Vorhofflimmerns

Vaughan Williams Klasse	Substanzen
I A	Chinidin, Procainamid, Disopyramid
I C	Flecainid, Propafenon, Moricizine
III	Amiodaron, Sotalol, (Dofetilide, Ibutilide)
sonstige	Azimilide, Dronedarone

Die elektrische Kardioversion wird häufig zusätzlich zur Rückführung in den Sinusrhythmus eingesetzt [18-20], da diese Kombination die Erfolgsrate einer medikamentösen Therapie erhöht [21-23].

Ein Problem der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie stellt das Risiko des Auftretens ventrikulärer proarrhythmischer Effekte dieser Substanzen dar, daher ist neben der Effektivität die Sicherheit ein wichtiges Kriterium bei der Auswahl und Dosierung der einzusetzenden antiarrhythmischen Substanz.

Amiodaron und dessen Hauptmetabolit Desethylamiodaron zeigen eine komplexe Wirkweise. Amiodaron wird wegen seines wichtigsten Wirkeffektes, einer Verlängerung der Repolarisation durch Blockade der Kaliumkanäle, den Antiarrhythmika mit Klasse-III-Wirkung nach Vaughan-Williams zugerechnet. Aufgrund zusätzlicher multipler Interaktionen mit anderen Ionenkanälen weist das Medikament jedoch Eigenschaften aller vier Antiarrhythmika-Klassen auf. Die Verlängerung der Repolarisation führt im Oberflächen-EKG zu einer Verlängerung der QT-Zeit.

Die Behandlung mit Amiodaron ist eine etablierte Therapieform bei Patienten mit VHF insbesondere dann, wenn diese eine zugrunde liegende Herzerkrankung aufweisen. Amiodaron zeigt im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika eine gute Effektivität [24-26] bei insgesamt geringerem proarrhythmischen Risiko [24, 27-29]. Bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung oder Zustand nach Myokardinfarkt und eingeschränkter Ventrikelfunktion ist Amiodaron häufig die einzige pharmakologische Option, da Amiodaron anders als die anderen Antiarrhythmika nicht zu einer Verminderung der kardialen Kontraktilität führt.

Proarrhythmische Effekte unter Therapie mit Amiodaron können in Form von supraventrikulären Arrhythmien (insbesondere Vorhofflattern), atrioventrikulären Überleitungsstörungen und ventrikulären Arrhythmien wie anhaltenden Kammertachykardien, Kammerflimmern oder Torsade des Pointes (TdP)-Tachykardien auftreten [24, 28, 30-33].

Eine besondere Bedeutung in Verbindung mit einer antiarrhythmischen Therapie kommt der TdP-Tachykardie aufgrund des lebensbedrohlichen Charakters zu. Es handelt sich dabei um eine polymorphe Kammertachykardie, die mit einer verlängerten

QT-Zeit assoziiert ist [34-36]. Zu den Auslösern zählen neben den hereditären Erkrankungen, die zum „Long-QT-Syndrom“ führen, erworbene, meistens medikamentös induzierte Formen oder Elektrolytstörungen.

Amiodaron hat außergewöhnliche pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften, die für die Art und Dauer der Applikation von großer Bedeutung sind. Die Bioverfügbarkeit beträgt 40-50% und ist sehr variabel. Der maximale Serumspiegel wird nach oraler Einnahme nach circa 5 bis 7 Stunden erreicht und zeigt große individuelle Schwankungen. Die Substanz hat ein großes Verteilungsvolumen und verteilt sich mit unterschiedlicher Geschwindigkeit in die verschiedenen Gewebe. Als therapeutischer Bereich gelten Werte von 1-2 µg/ml, konstante Serumspiegel werden erst nach Einnahme von etwa 6,6-20,8 g erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit ist extrem lang und erhöht sich zusätzlich mit der Länge der Behandlungsdauer [37]. Dementsprechend bedarf es einer zeitlich darauf abgestimmten Therapieüberwachung bei der Neueinstellung, bei Veränderungen der Dosierung oder beim Absetzen von Amiodaron.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Vorgehensweisen zur oralen Dosierung in der Aufsättigungsphase zur Therapie von Vorhofflimmern. Bei der oralen Behandlung ist der Wirkungseintritt in hohem Maße von der Dosierung und von der vorausgehenden Einnahmedauer abhängig. Häufig angewandte Aufsättigungsschemata beginnen mit der Applikation von 600 mg täglich und einer Dosisreduktion nach 4 Wochen oder seltener einer Applikation von 1g täglich über 7 Tage [38].

Das hier durchgeführte Hochdosisaufsättigungsschema bestand in der oralen Gabe von 1200 mg täglich in den ersten stationär überwachten 3-7 Tagen. Die Indikation zur Therapie bestand in paroxysmalem oder persistierendem VHF. Bei der Behandlung von persistierendem VHF wurde zur Erlangung des Sinusrhythmus bei einem hohen Prozentsatz der behandelten Patienten eine zusätzliche synchronisierte externe Kardioversion eingesetzt.

1.1 Zielstellung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Effektivität und Sicherheit einer stationär durchgeführten oralen Hochdosisaufsättigungstherapie mit Amiodaron und einer zusätzlich durchgeführten elektrischen Kardioversion zur antiarrhythmischen Behandlung von Vorhofflimmern.

Im Einzelnen sollen durch die Untersuchung folgende Fragen beantwortet werden:

- (1) Wie effektiv ist die Aufsättigungstherapie mit Amiodaron in einer hohen Dosierung in Bezug auf die Konversion in den Sinusrhythmus?
- (2) Wie häufig ist eine zusätzliche elektrische Kardioversion erforderlich?
- (3) Treten im frühen Behandlungszeitraum behandlungsbedürftige Nebenwirkungen auf, insbesondere proarrhythmische Effekte?
- (4) Wie häufig und in welchem Zeitraum treten QTc-Zeit-Veränderungen und morphologische Veränderungen der T-Welle im EKG auf?
- (5) Welche Konsequenz haben QTc-Zeit-Veränderungen und morphologische Veränderungen der T-Welle?

2 Material und Methoden

2.1 Methodik und Patienten

Alle wegen paroxysmalelem oder persistierendem VHF im Zeitraum vom 01.01.2001 bis 30.04.2004 in der Klinik für Kardiologie der Otto-von-Guericke-Universität nach einem oralen Hochdosisaufsättigungsschema mit Amiodaron behandelten Patienten wurden eingeschlossen. Patienten mit Kontraindikationen zur Therapie mit Amiodaron wie zum Beispiel einer aktuellen manifesten Hyperthyreose, vorbestehender Lungenfibrose oder bekannter Allergie wurden ausgeschlossen.

Die Dauermedikation mit β -Blockern, Diuretika, ACE-Hemmern sowie anderen nicht herzwirksamen Medikamenten wurde weitergeführt und ggf. in Abhängigkeit von den erhobenen Befunden modifiziert.

Die Daten für diese retrospektive klinische Studie wurden aus den Patientenakten erhoben und ausgewertet. Bei allen Patienten wurden zu Beginn nach Erhebung einer ausführlichen Anamnese und nach körperlicher Untersuchung ein 12-Kanal-EKG erfasst, Laborparameter inklusive Schilddrüsenfunktions- und Leberfunktionswerte bestimmt und die Lungenfunktion untersucht. Bei entsprechender klinischer Symptomatik wurde in einigen Fällen zusätzlich eine Herzkatheteruntersuchung zum Nachweis/Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit durchgeführt. Die bisherige antiarrhythmische Medikation wurde gegebenenfalls beendet.

Im Rahmen einer Hochdosisaufsättigung erfolgte die orale Gabe von 1200 mg Amiodaron pro Tag, verteilt auf 3 Einzeldosen zu je 400 mg für 3-7 Tage. Anschließend wurde die Dosis auf 3 Einzeldosen zu je 200 mg reduziert, die in der ambulanten Betreuung durch den Hausarzt nach 3 Wochen auf eine Einmalgabe von 200 mg pro Tag reduziert wurde.

2.2 Elektrische Kardioversion

Patienten mit persistierendem VHF und effektiver oraler Antikoagulation für mindestens 4 Wochen bzw. echokardiographisch ausgeschlossenen Vorhoffthromben

wurden nach der Aufsättigungsphase mit Amiodaron einer elektrischen Kardioversion (mono- oder biphasischen elektrischen Schocks transthorakal oder intern) unterzogen. Es wurde eine Kurznarkose mit intravenöser Applikation von Midazolam in einer Dosierung von 0,02 mg/kg(KG) in Kombination mit Etomidate in einer Dosierung von 0,1 mg/kg(KG) durchgeführt. Während des Eingriffes erfolgten die kontinuierliche Erfassung des EKG und der peripheren Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter, die intermittierende nichtinvasive Blutdruckmessung und die Applikation von 2 l/min Sauerstoff über eine Nasensonde. Zur Kardioversion wurde das Gerät LifePak[®]10 der Firma PhysioControl eingesetzt, welches monophasische Schocks erzeugt.

Die 2 Elektroden wurden parasternal links in Höhe des 3.-5. ICR und paravertebral links in Höhe des 4.-6. ICR positioniert, mit dem Ziel, die maximale Defibrillationsenergie im Bereich des linken Vorhofs zu applizieren. Der erste Versuch wurde mit 200 Joule unternommen. Bei Erfolglosigkeit oder bei Auftreten eines Frührezidivs in einem Zeitraum bis zu einer Minute wurde eine zweite Kardioversion mit 360 Joule angeschlossen. Im Falle eines zweiten Frührezidivs oder bei fortbestehendem VHF erfolgte zunächst die weitere Aufsättigung mit Amiodaron, bevor ein neuer Versuch unternommen wurde. Bei erneutem Versagen wurde keine weitere Kardioversion durchgeführt. Bei diesen Patienten wurde dann eine rein frequenzkontrollierende Therapie begonnen und die orale Antikoagulation fortgesetzt. Traten Spätrezidive während der Aufsättigungsphase nach primär erfolgreicher elektrischer Kardioversion auf, wurde nach 4 Wochen eine erneute Kardioversion durchgeführt.

2.3 Elektrokardiographie und Telemetrie

In der Aufsättigungsphase wurden die Patienten mittels einer kontinuierlichen Telemetrie (UHF-Telemetriesystem HP M 1403A) 24 h am Tag durch medizinisch geschultes Personal überwacht.

Täglich wurde zusätzlich ein 12-Kanal-EKG (Hewlett Packard Xli HP M 1700A) mit einer Schreibgeschwindigkeit von 25 oder 50 mm/s angefertigt.

2.4 EKG-Auswertung

Alle Patienten-EKGs zum Aufnahmezeitpunkt und an den ersten 6 Behandlungstagen wurden nach dem Einlesen in den Computer von 2 unabhängigen Untersuchern manuell-visuell ausgewertet.

Ausgewertet wurden der Rhythmus (Sinusrhythmus, Vorhofflimmern oder Vorhofflattern), die Frequenz, die EKG-spezifischen Intervalle, vorliegende Schenkelblockierungen oder Blockbilder, die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) und die T-Wellen-Morphologie (Erregungsrückbildungsstörungen, Form der T-Welle und neu aufgetretene U-Wellen).

2.4.1 QT-Zeit

Die QT-Zeit ist definiert als das Zeitintervall zwischen dem ersten Ausschlag des QRS-Komplexes und dem Punkt, an dem eine an den deszendierenden Schenkel der T-Welle angelegte Tangente die isoelektrische Linie schneidet [36]. Zur Herzfrequenzkorrektur wurde die Formel von BAZETT (*Formel 1*) verwendet.

$$QTc = QT \times \sqrt{(HF/60)}$$

Formel 1: Frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Bazett

Die Herzfrequenz kann bei VHF innerhalb der einzelnen EKG-Aufzeichnung stark variieren, daher wurde für die Berechnung ein Mittelwert aus 5 Schlägen gebildet. Zur Berechnung der QTc-Zeit wurde der RR-Abstand, der der gemessenen QT-Zeit voranging, verwendet und daraus die zugehörige Herzfrequenz mit der Formel $60.000/RR\text{-Abstand}$ in ms errechnet. Mit dem Mittelwert der QT-Zeit aller 12 Ableitungen und der errechneten Herzfrequenz eines EKG wurde die QTc-Zeit ermittelt.

Als geschlechtsspezifische, alterskorrigierte Grenzwerte für die QT-Dauer werden für Männer 370-463 ms (18-29 Jahre), 380-475 ms (50 Jahre) und für Frauen 386-477 ms (18-29 Jahre), 392-506 ms (50 Jahre) angegeben [34]. In der vorliegenden Studie wurde

ein Wert von >500 ms als QTc-Verlängerung während der antiarrhythmischen Therapie definiert.

2.4.2 Morphologische Analyse der T-Welle

Zur morphologischen Analyse wurden Erregungsrückbildungsstörungen bzw. T-Wellen-Veränderungen in die Kategorien QTc-Verlängerung, T-Negativierung, T-Amplitudenüberhöhung, biphasische T-Wellenveränderung, T-Amplituden-Alternans, zusätzliche U-Welle unterteilt und der Zeitpunkt des Neuauftretens bzw. das Vorhandensein bereits vor Therapiebeginn dokumentiert.

2.5 Statistik

Die Auswertung umfasst zum einen deskriptive Analysen in Form von Häufigkeitsauszählungen und Maßzahlberechnungen, insgesamt und nach Gruppen unterteilt, sowie Kontingenztafelanalysen zur Untersuchung von Zusammenhängen kategorialer Variablen.

Die Patientencharakteristika und Dauermedikamente wurden bezüglich des Auftretens von Bradykardie und QTc-Verlängerung verglichen. Die nominalen Größen wurden mittels Kreuztabellen, die metrischen Daten mittels t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen.

Des Weiteren wurden die QTc-Zeiten und die Herzfrequenzen, einerseits getrennt für die Gruppen mittels t-Tests für gepaarte Stichproben und andererseits unter Berücksichtigung der Gruppen mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung, verglichen.

Bei den Herzfrequenzen wurden ergänzend zu den t-Tests nichtparametrische Tests für gepaarte Stichproben ausgeführt, da hier nicht immer die Voraussetzung der Normalverteilung erfüllt war.

Als Signifikanzniveau bei den statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0,05$ (alle p -Werte $<0,05$ gelten als signifikant) angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 258 Patienten (152 Männer und 106 Frauen) nach dem oralen Hochdosisaufsättigungsschema auf Amiodaron eingestellt, das Durchschnittsalter betrug $65,4 \pm 8,6$ (40 – 99) Jahre. Die Charakteristika der Patienten sind in der *Tab. 2* dargestellt.

185 Patienten (71,7%) hatten einen arteriellen Hypertonus, 66 Patienten (25,6%) eine KHK und 25 Patienten (9,7%) einen Herzinfarkt in der Anamnese. Sonstige strukturelle Herzerkrankungen wie Herzklappenschäden (n=64), Kardiomyopathien (n=11) oder der Zustand nach Herzoperation (n=9) lagen bei insgesamt 85 Patienten (32,9%) vor. Bei 15 Patienten (5,8%) bestand bereits eine Vorerkrankung der Lunge, bei 4 Patienten (1,6%) der Leber und bei 9 Patienten (3,5 %) der Augen. 48 Patienten (18,6%) befanden sich bereits wegen einer Schilddrüsenerkrankung in Behandlung. Bei allen konnte aktuell unter Therapie eine euthyreote Stoffwechsellage erreicht werden. Bei 18 Patienten war eine partielle oder totale Resektion der Schilddrüse und bei 8 Patienten eine Radio-Jod-Therapie erfolgt. Insgesamt 38 Patienten (14,7%) litten an einer Nierenerkrankung, darunter ein Patient mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

Bei 119 Patienten wurde eine Echokardiographie durchgeführt und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ermittelt. Die durchschnittliche Ejektionsfraktion betrug 0. 50 (0.15 – 0.78).

Einige Patienten hatten bereits einen Schrittmacher (PM) (n=32) oder einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) (n=5).

Tab. 2: *Patientencharakteristika von 258 Patienten
(Anzahl oder Mittelwerte mit Standardabweichung, prozentualer Anteil)*

Patientencharakteristika	Anzahl der Patienten
Alter, Jahre	65,4±8,6
männlich	152 (58,9%)
Gewicht, kg	83,7±15,4
BMI, kg/m ²	28,6±6,3
arterieller Hypertonus	185 (71,7%)
KHK	66 (25,6%)
durchgemachter Myokardinfarkt	25 (9,7%)
strukturelle Herzerkrankungen	85 (32,9%)
Lungenerkrankung	15 (5,8%)
Lebererkrankung	4 (1,6%)
Augenerkrankung	9 (3,5%)
Schilddrüsenerkrankung	48 (18,6%)
Nierenerkrankung	38 (14,7%)
Schrittmacher	32 (12,4%)
ICD	5 (1,9%)

Die Begleitmedikation der Patienten ist in *Tab. 3* dargestellt. 155 Patienten (60,1%) erhielten β -Rezeptoren-Blocker, 107 Patienten ACE-Hemmer (51,5%), 90 Patienten (34,9%) Diuretika, 74 Patienten (28,7%) Lipidsenker, 71 Patienten (27,5%) Kalziumantagonisten, 66 Patienten (25,6%) Glykoside, 60 Patienten (23,3%) andere Antihypertensiva, 32 Patienten (12,4%) Schilddrüsenmedikamente, 12 Patienten (4,7%) Koronartherapeutika, acht Patienten (3,1%) Neuroleptika und drei Patienten (1,2%) Antidepressiva.

51 Patienten (20,2%) wurden mit ASS und 159 Patienten (61,6%) mit Falithrom vorbehandelt. Von den 159 oral antikoagulierten Patienten waren 72 Patienten (45,3%) optimal mit einem Quickwert ≥ 20 und ≤ 30 eingestellt,

23 Patienten (14,5%) hatten einen Quickwert von <20 und 64 Patienten (40,2%) einen Quickwert von >30.

Tab. 3: *Medikamentöse Dauertherapie aller 258 Patienten vor Behandlungsbeginn und während der Aufsättigung*

Dauertherapie mit	Anzahl der Patienten
β-Rezeptoren-Blocker	155 (60,1%)
ACE-Hemmer	107 (51,5%)
Diuretika	90 (34,9%)
Lipidsenker	74 (28,7%)
Ca-Antagonisten	71 (27,5%)
Glykoside	66 (25,6%)
Schilddrüsentherapeutika	32 (12,4%)
Neuroleptika	8 (3,1%)
Antidepressiva	3 (1,2%)
ASS	51 (20,2%)
Falithrom	159 (61,6%)

Die Einnahme antiarrhythmischer Substanzen bis zum Therapiebeginn wurde evaluiert. 110 Patienten (42,6%) hatten bisher noch keine Therapie mit Antiarrhythmika erhalten. Bestand eine Vormedikation, gehörte Sotalol mit n=43 (16,7%) zu den am häufigsten eingenommenen Substanzen, gefolgt von Flecainid n=15 (5,8%), Propafenon n=10 (3,9%), Cordichin n=3 (1,2%) und Chinidin n=2 (0,8%).

Der durchschnittliche stationäre Aufenthalt betrug $7,9 \pm 8$ (3-65) Tage. Die durchschnittliche Dauer des Aufenthaltes lag bei $6,6 \pm 3$ Tagen ab Therapiebeginn.

3.2 Therapieergebnisse

3.2.1 Effektivität

3.2.1.1 Persistierendes Vorhofflimmern

Von den 124 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern waren bei der Entlassung 105 Patienten (84,7%) im Sinusrhythmus. Die Konversion in den Sinusrhythmus wurde bei 13 Patienten (10,5%) rein medikamentös und bei 92 Patienten (74,2%) durch eine zusätzliche elektrische Kardioversion erzielt (Abb. 2).

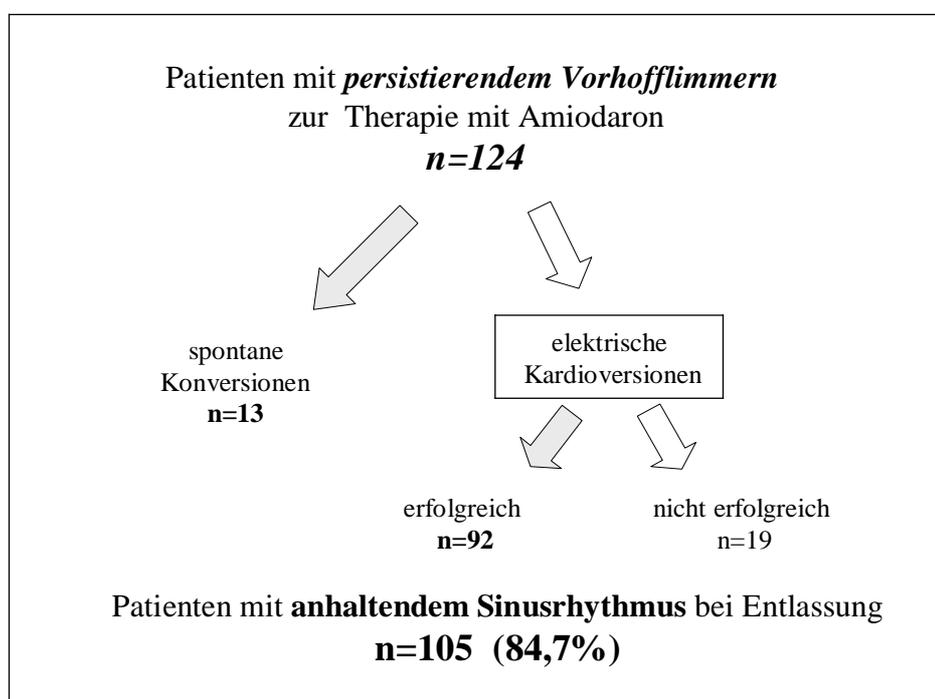


Abb. 2: Behandlungserfolg bei Patienten mit persistierendem VHF

3.2.1.2 Paroxysmales Vorhofflimmern

Von 134 Patienten mit paroxysmalem VHF hatten 106 Patienten (79,1%) im Aufnahme-EKG einen Sinusrhythmus.

Bei der Entlassung konnte bei 124 dieser Patienten (92,5%) der Sinusrhythmus erhalten bzw. wiederhergestellt werden. Bei sechs Patienten (4,5%) wurde eine elektrische Kardioversion erfolgreich durchgeführt (Abb. 3).

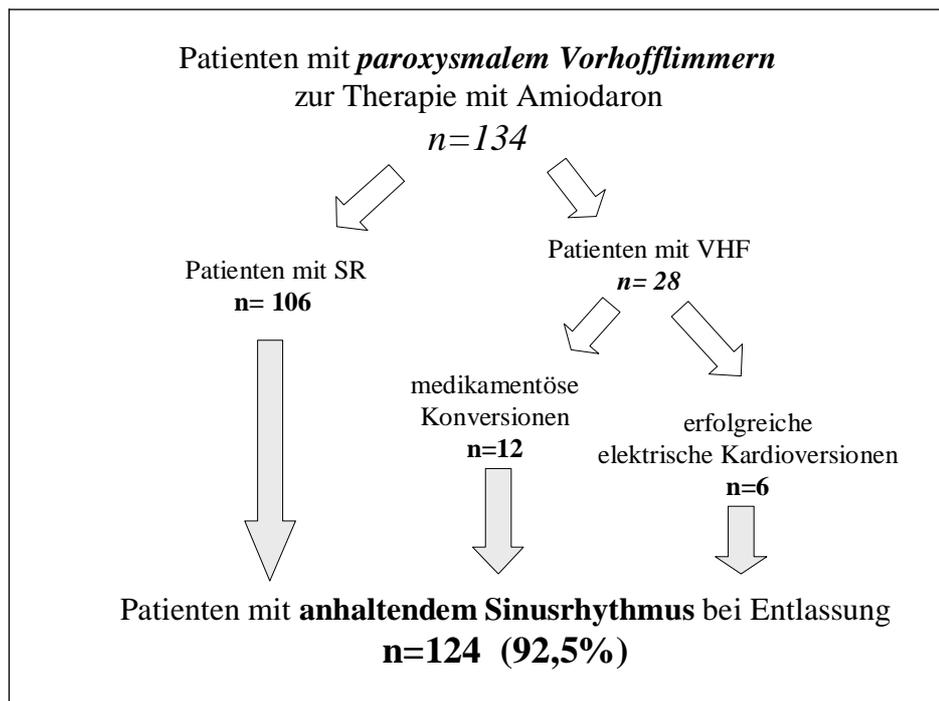


Abb. 3: Behandlungserfolg bei Patienten mit paroxysmalem VHF

3.2.1.3 Effektivität bei der Gesamtgruppe

Bei der Entlassung wurde bei insgesamt 229 (88,8%) Patienten ein Sinusrhythmus dokumentiert.

29 Patienten wurden mit weiterhin bestehendem VHF entlassen, davon 19 Patienten mit zuvor persistierendem VHF und 10 mit vor Aufnahme bestehendem paroxysmalem VHF.

25 dieser Patienten wurden im VHF unter fortlaufender, dosisreduzierter Medikation mit Amiodaron in die ambulante Kontrolle entlassen und nach vier Wochen zu einem erneuten elektrischen Kardioversionsversuch aufgenommen.

Bei drei Patienten wurde Amiodaron wegen wiederholt ineffektiver Kardioversion abgesetzt. Und ein Patient lehnte die bei symptomatischer Bradykardie notwendige Schrittmacher-Implantation ab und konvertierte nach Absetzen der Medikation wieder in VHF. Diese Patienten wurden einer frequenzkontrollierenden Therapie und Antikoagulation zugeführt.

3.2.2 Effektivität der elektrischen Kardioversion

Von 152 Patienten mit VHF bei Aufnahme wurde im Verlauf bei 115 Patienten ein erster Kardioversionsversuch unternommen (Abb. 4).

Bei 91 (79,1%) Patienten war der erste Schock mit 200 Joule erfolgreich, und bei 10 (8,7%) Patienten wurde mit dem zweiten Schock mit 360 Joule ein Sinusrhythmus erreicht. Insgesamt konnten 101 (87,8%) Patienten bei diesem ersten Versuch primär erfolgreich elektrisch kardiovertiert werden. Es traten 17 (14,8%) Rezidive auf.

Damit konnte bei insgesamt 84 (73,0%) der 115 Patienten ein anhaltender Sinusrhythmus erreicht werden.

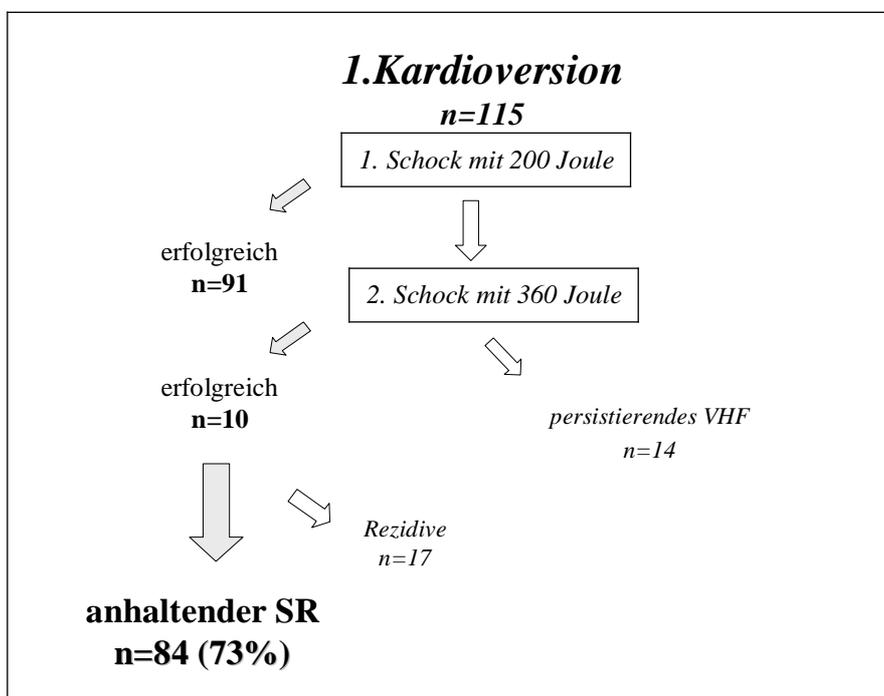


Abb. 4: Ergebnisse nach einem Kardioversionsversuch

Bei 18/31 Patienten, die im ersten Kardioversionsversuch keinen anhaltenden Sinusrhythmus erlangten, wurde nach weiterer Aufsättigung innerhalb dieses Krankenhausaufenthaltes ein zweiter Kardioversionsversuch unternommen (Abb. 5).

Der erste Schock mit 200 Joule war bei 18 Patienten primär erfolgreich. Vier Patienten erlitten ein Rezidiv.

Damit konnte bei insgesamt 14/18 (77,8%) Patienten im zweiten Kardioversionsversuch ein anhaltender Sinusrhythmus erreicht werden.

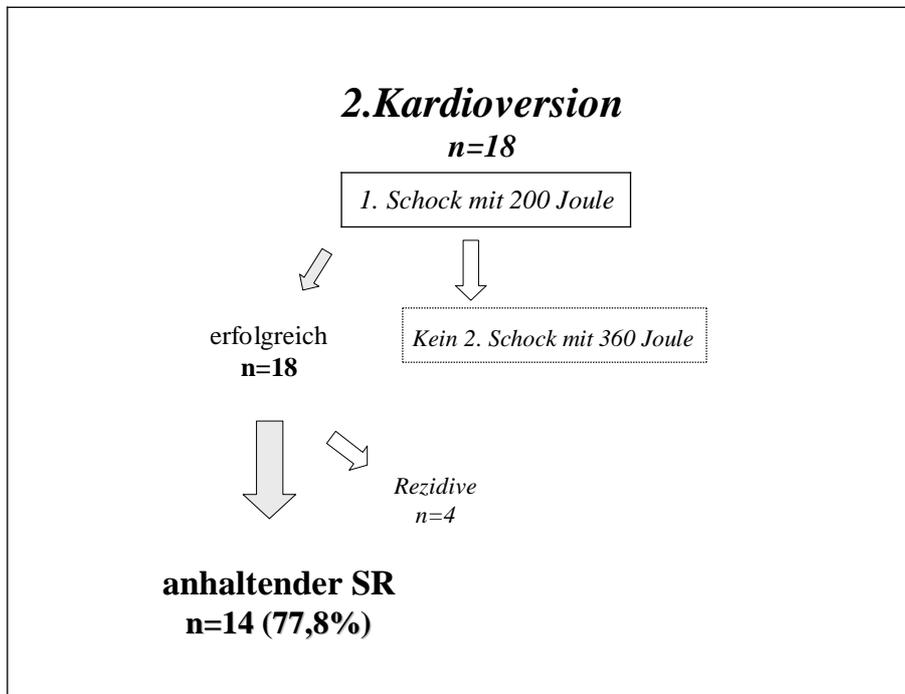


Abb. 5: Ergebnisse nach zwei Kardioversionsversuchen

Die erfolgreiche Konvertierung in den Sinusrhythmus durch eine oder mehrere elektrische Kardioversionen erfolgte somit nach einer Aufsättigung mit Amiodaron bei insgesamt 98/115 Patienten (85,2%).

3.3 Auftreten unerwünschter Wirkungen

In 27 (10,5%) Fällen traten Nebenwirkungen auf (Abb. 6). Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten sich nicht. Acht (3,1%) Patienten entwickelten eine QTc-Verlängerung auf mehr als 500 ms und 15 (5,8%) Patienten eine behandlungsbedürftige Bradykardie, fünf Patienten (1,9%) zeigten im EKG ein neu aufgetretenes Vorhofflattern. Bei insgesamt drei Patienten trat eine Kombination aus Bradykardie und Vorhofflattern auf. Bei einem (0,4%) Patienten trat eine asymptotische selbstlimitierte ventrikuläre Tachykardie auf. Eine Patientin (0,4%) klagte über starke Oberbauchbeschwerden.

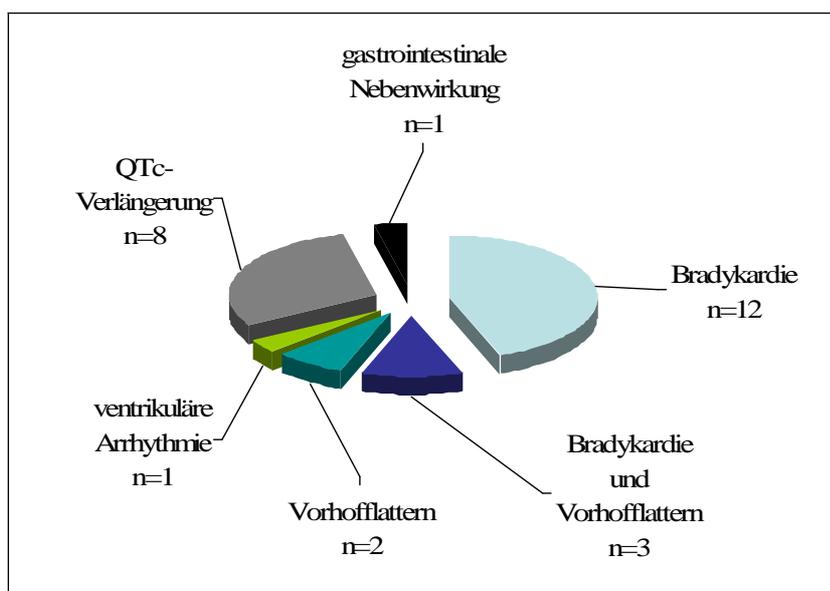


Abb. 6: Anzahl der Patienten mit verschiedenen Nebenwirkungen (insgesamt n=27) in der frühen Aufsättigungsphase

Bei 8/27 Patienten mit signifikanten Nebenwirkungen wurde die Medikation unterbrochen, in den übrigen Fällen wurde die Dosis lediglich früher bzw. stärker reduziert als geplant.

25/27 Patienten mit aufgetretenen Nebenwirkungen verließen die Klinik mit einem dokumentierten Sinusrhythmus.

3.3.1 EKG-Veränderungen

3.3.1.1 Veränderungen der Herzfrequenz

Bradykardie

Der größte Teil der kardialen Nebenwirkungen entfiel mit 15 Patienten auf symptomatische Bradykardien (*Abb. 7*). Diese Nebenwirkung trat signifikant häufiger bei Patienten in höherem Lebensalter ($p < 0,041$) und mit geringerem Körpergewicht ($p < 0,013$) und damit kleinerem BMI ($p < 0,028$) auf.

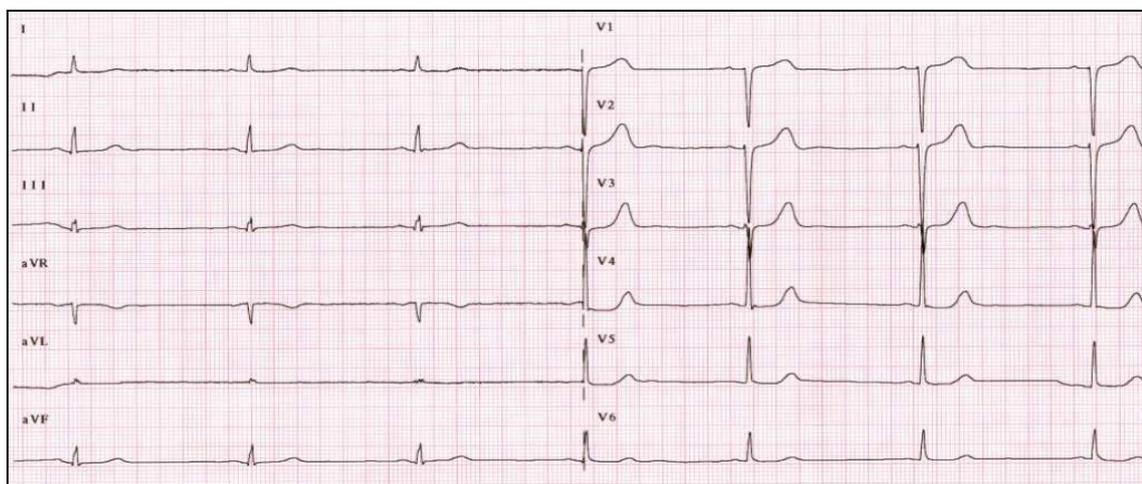


Abb. 7: EKG am 5. Behandlungstag mit Amiodaron mit bradykardem Sinusrhythmus (HF 40/min), Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s

Bei drei der Patienten mit einer Bradykardie trat zusätzlich eine neue atrioventrikuläre Überleitungsstörung (AV-Block) Grad 1 auf.

Bei insgesamt neun Patienten wurde eine Schrittmacherimplantation erforderlich und bei acht Patienten im Verlauf desselben Krankenhausaufenthaltes durchgeführt. Einer dieser Patienten lehnte die Schrittmacherimplantation ab. Daraufhin musste zum Erreichen eines normofrequenten Rhythmus bei ihm die Medikation mit Amiodaron abgesetzt werden.

In weiteren drei Fällen kam es erst nach der erfolgreichen Behandlung von neu aufgetretenem Vorhofflattern zur Bradykardie, bei 2/3 Patienten wurde daraufhin ein Herzschrittmacher implantiert.

Im zeitlichen Verlauf der mittleren Herzfrequenz fand sich sowohl in der Gruppe ohne als auch in der Gruppe mit symptomatischer Bradykardie ein signifikanter Frequenzabfall unter Medikation mit Amiodaron ($p < 0,05$).

Der Vergleich der mittleren Herzfrequenz der Gruppen mit und ohne Bradykardie als Nebenwirkung im Behandlungsverlauf ergab eine signifikante Senkung der Herzfrequenz nach 48 h ($p < 0,03$ bzw. $p < 0,01$) in beiden Gruppen (Abb. 8).

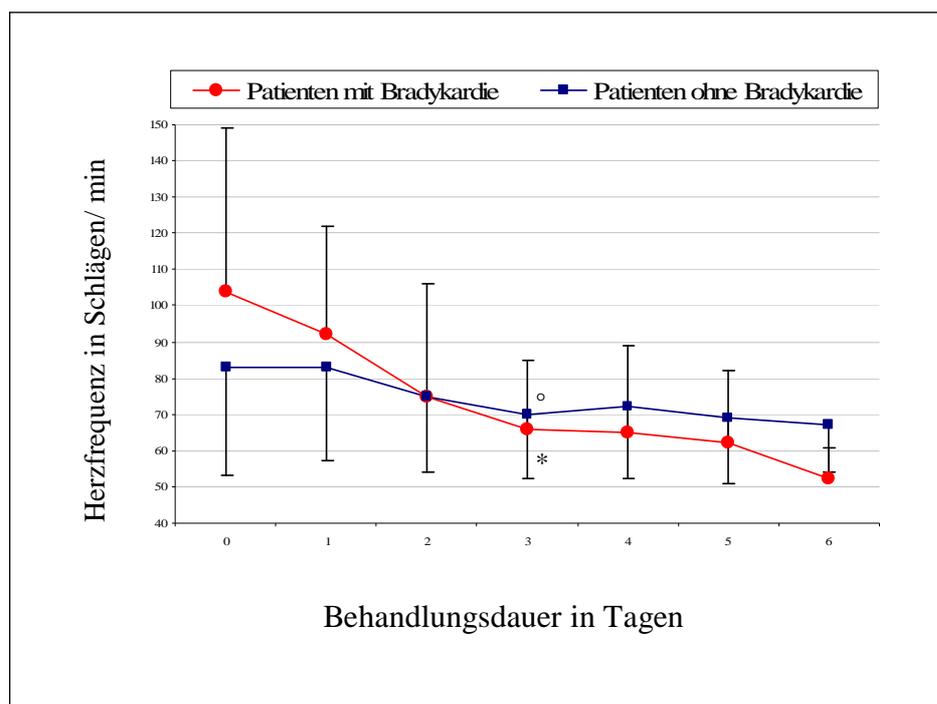


Abb. 8: Mittelwerte und Standardabweichung der Herzfrequenzen aller Patienten während Therapie mit Amiodaron im zeitlichen Verlauf. Vergleich der Patienten mit und ohne symptomatische Bradykardie. Signifikante Senkung der Herzfrequenz nach 48 h in beiden Gruppen (innerhalb der Gruppen), * $p < 0,03$, ^o $p < 0,01$

Atriale Tachykardien

Fünf Patienten entwickelten Vorhofflattern (*Abb. 9*), von denen alle Patienten erfolgreich mit einer Katheterablation behandelt wurden.

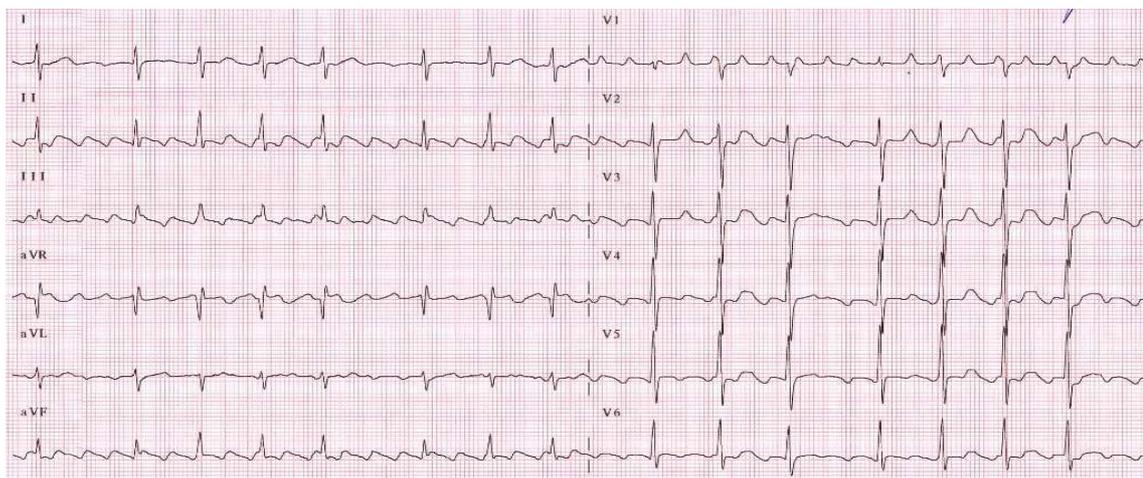


Abb. 9: EKG bei neu aufgetretenem typischen Vorhofflattern am 3. Behandlungstag mit Amiodaron. Man erkennt die regelmäßige Vorhoferregung (Hf-300/min) und typische negative Flatterwellen („Sägezahnmuster“) in Ableitung II, III, aVF und positive F-Wellen in Ableitung V₁, hier mit wechselnder Überleitung 2:1 bzw. 3:1, Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s.

Im Verlauf entstand bei drei dieser Patienten eine zusätzliche Bradykardie. 4/5 Patienten verließen die Klinik im Sinusrhythmus.

Überleitungsstörungen

Höhergradige Blockierungen der atrioventrikulären Überleitung wurden im Beobachtungszeitraum bei keinem der Patienten dokumentiert. Bei insgesamt 50 Patienten (19,4%) entwickelten sich unter der Therapie geringgradige atrioventrikuläre Leitungsverzögerungen, die im Mittel ab dem fünften Tag registriert werden konnten.

Ventrikuläre Arrhythmie

Bei einem Patienten wurde am dritten Tag der Aufsättigungsphase nach spontaner Konversion in den Sinusrhythmus eine einmalige asymptomatische selbstlimitierte ventrikuläre Tachykardie (*Abb. 10*) von insgesamt 12 Schlägen dokumentiert. Eine

Verlängerung der QTc-Zeit fand sich bei diesem Patienten nicht. Die Behandlung mit Amiodaron wurde daraufhin beendet.

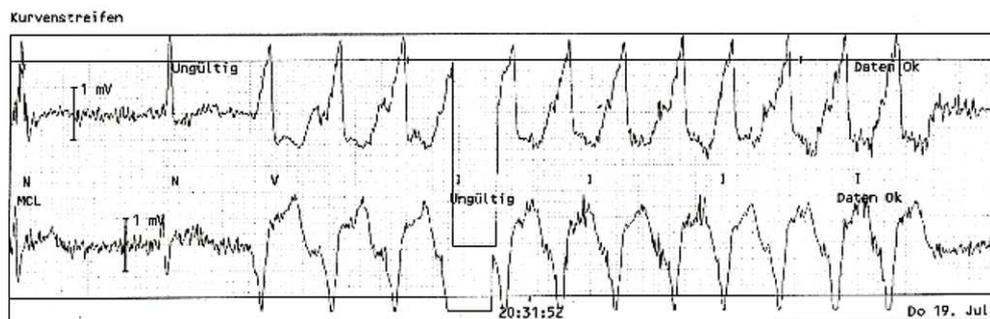


Abb. 10: Telemetrieaufzeichnung einer selbstlimitierten VT unter Amiodaroneinnahme am dritten Behandlungstag; verbreiterte QRS-Komplexe (ca. 180 ms); regelmäßiger Rhythmus mit einer Frequenz ~ 180/min, Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s

3.3.1.2 Veränderungen der QTc-Zeiten

Bei allen Patienten (n=250) zeigte sich im Therapieverlauf am dritten Behandlungstag eine signifikante Verlängerung der QTc-Zeiten, ohne den Grenzwert von 500 ms zu übersteigen ($p < 0,05$) (Abb. 11).

Bei insgesamt acht (3,1%) Patienten wurde eine QTc-Zeit-Verlängerung mit einer frequenzkorrigierten QT-Zeit auf mehr als 500 ms beobachtet. Diese Nebenwirkung trat signifikant häufiger bei geringerem Körpergewicht ($p < 0,001$) und kleinerem BMI ($p < 0,004$) auf. Das höhere Lebensalter zeigte einen Trend zur Signifikanz ($p < 0,06$) in diesem Zusammenhang.

Keiner dieser Patienten nahm zusätzliche Medikamente ein, die bekanntlich zu einer QTc-Zeit-Verlängerung führen können.

Die Verlängerung der QTc-Zeit auf Werte über 500 ms trat durchschnittlich am fünften Behandlungstag auf. Das früheste Auftreten einer QTc-Zeit-Verlängerung wurde am dritten Behandlungstag beobachtet. Bei einem Patienten wurde die Verlängerung erst am achten Einnahmetag dokumentiert.

Die QTc-Zeit-Verlängerung trat nach einer durchschnittlichen Dosis von 4850 ± 1519 mg auf.

Lediglich bei einem Patienten bestand bereits vor der Einnahme eine grenzwertig lange QTc-Zeit. Dieser Patient zeigte ein Rechtsschenkelblockbild im EKG nach einem frischen Myokardinfarkt.

Bei einem Vergleich der QTc-Zeiten im Therapieverlauf zwischen den Gruppen mit und ohne pathologisch verlängerte QTc-Zeit zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) (Abb. 11).

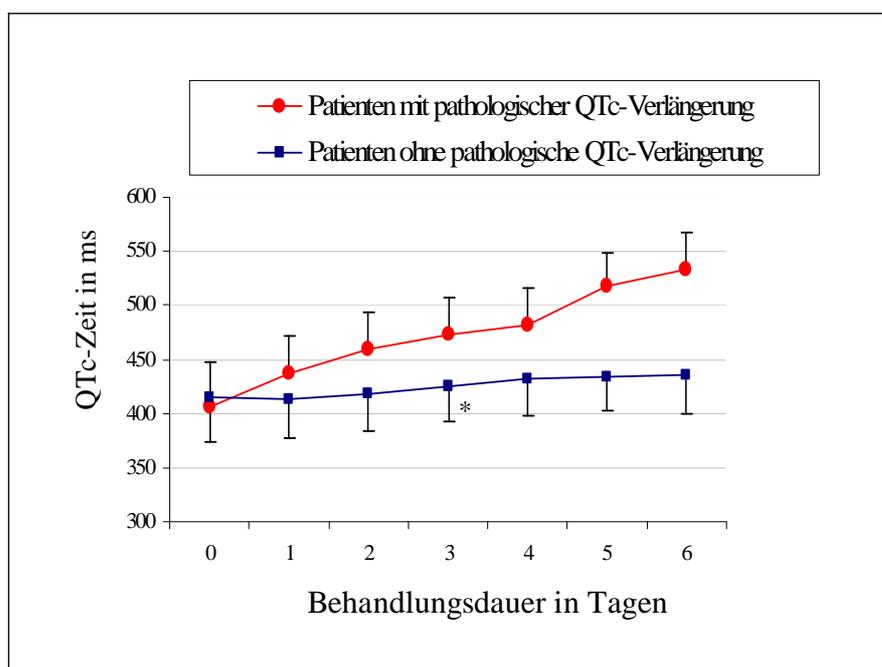


Abb. 11: Mittelwerte und Standardabweichung der QTc-Zeiten unter Therapie mit Amiodaron; Vergleich der Patienten mit und ohne pathologische QTc-Zeit-Verlängerung in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer; * signifikante QTc-Zeit-Verlängerung der Gruppe ohne pathologische QTc-Zeit-Verlängerung an Tag 3 ($p < 0,05$)

Als Folge der verlängerten QTc-Zeit wurde in fünf Fällen Amiodaron abgesetzt. Bei den übrigen drei Patienten wurde die Dosis reduziert. Alle diese Patienten zeigten vor Entlassung eine Normalisierung der QT-Dauer und rückläufige T-Wellenveränderungen. Die acht genannten Patienten verließen die Klinik im Sinusrhythmus.

3.3.1.3 Änderungen der T-Wellen Morphologie

Zusätzliche Veränderungen der T-Wellen-Morphologie (*Tab. 4*) traten bei 7/8 Patienten mit einer verlängerten QTc-Zeit auf. Eine T-Negativierung fand sich bei fünf Patienten, eine biphasische T-Welle bei sechs Patienten. In je einem der Fälle war eine T-Amplitudenüberhöhung und eine T-Amplituden-Alternans zu erkennen.

Tab. 4: Neu aufgetretene Veränderungen der T-Wellen-Morphologie unter Amiodaroneinnahme

Veränderungen der T-Wellen-Morphologie	Anzahl der Patienten
QTc-Zeit-Verlängerung	8
T-Negativierung	5
T-Amplitudenüberhöhung	1
biphasische T-Wellenveränderung	6
T-Amplituden-Alternans	1

3.3.1.4 U-Welle

Bei insgesamt 66 (25,6%) Patienten konnte das Neuauftreten einer zusätzlichen asymptotischen U-Welle im EKG dokumentiert werden (*Abb. 18*). Diese Veränderung wurde im Mittel zwischen dem vierten und fünften Tag ($4,4 \pm 1,3$) registriert. Bei fünf Patienten war eine U-Welle bereits im Aufnahme-EKG erkennbar.

3.3.2 Ausgewählte Falldarstellungen mit EKG-Veränderungen

Das erste Beispiel (Abb. 12) zeigt einen 71jährigen Patienten mit normofrequentem persistierendem VHF im EKG vor der Behandlung mit Amiodaron und unauffälliger QTc-Zeit und T-Wellen-Morphologie.

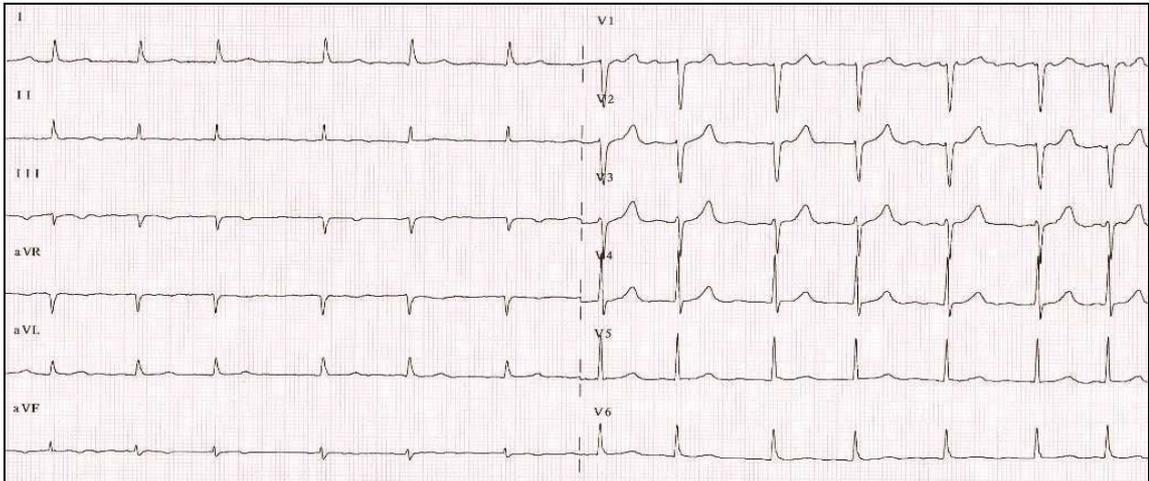


Abb. 12: EKG vor Behandlungsbeginn mit normofrequentem Vorhofflimmern (mittlere Ventrikelfrequenz 80/min), Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s

Am vierten Behandlungstag wurde eine erfolgreiche elektrische Kardioversion durchgeführt.

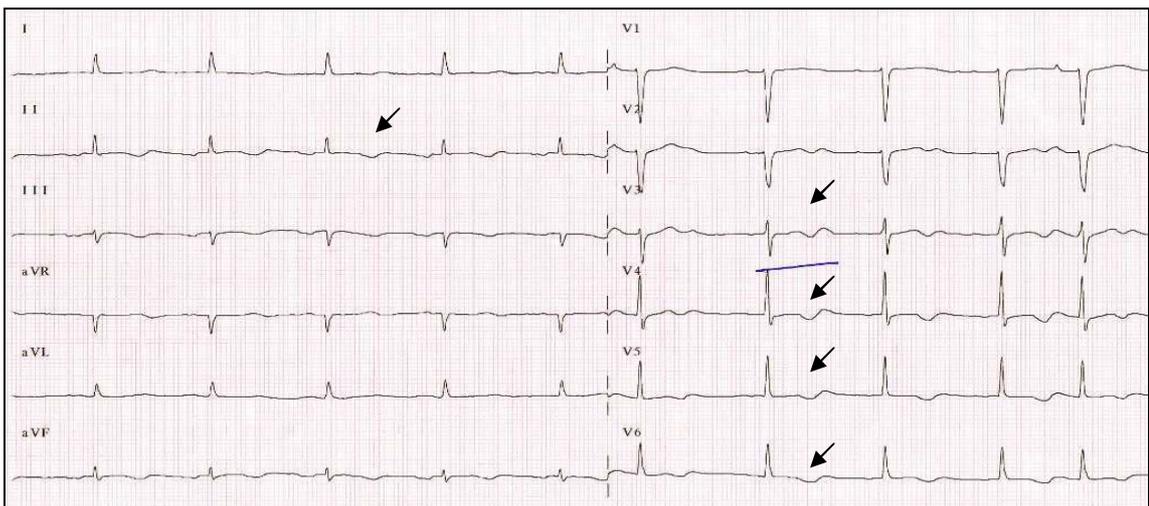


Abb. 13: EKG am 5. Behandlungstag im normofrequenten Sinusrhythmus (HF 60/min) mit neu aufgetretener T-Negativierung und AV-Block I°, Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s

Am fünften Behandlungstag konnte bei anhaltendem normofrequenten Sinusrhythmus ein AV-Block I°, eine deutliche Negativierung der T-Wellen in den Ableitungen II, V₄₋₆ und eine Abnahme der T-Wellen-Amplitude in I, V₁₋₃ (Abb. 13) im EKG dokumentiert werden.

Daraufhin wurde die Amiodarondosis reduziert. Trotzdem zeigte sich im EKG am siebenten Behandlungstag (Abb. 14) eine QTc-Zeit-Verlängerung bei biphasisch veränderter T-Welle in den Ableitungen II, aVF, V₃₋₆ und eine zusätzliche U-Welle in V₂, die Medikation wurde daraufhin abgesetzt.

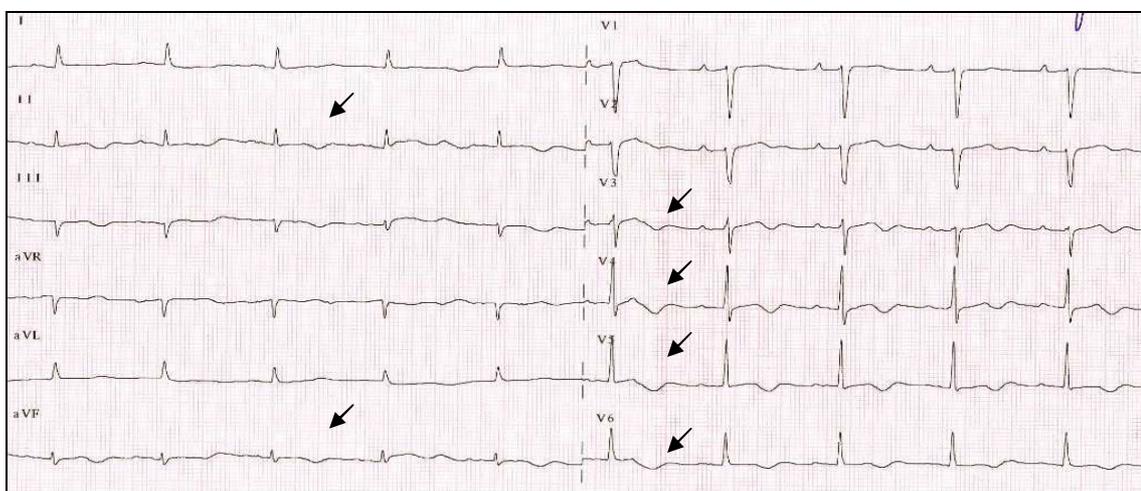


Abb. 14: EKG am 7. Behandlungstag im normofrequenten Sinusrhythmus (HF 62/min) mit im späteren Verlauf neu aufgetretener T-Negativierung und biphasischer T-Welle und AV-Block I°, Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s

Im zweiten Beispiel, einem 78jährigen Patienten mit einer LVEF von 25%, zeigen sich im EKG vor Beginn der Therapie angedeutet unspezifische Veränderungen der T-Welle (Abb. 15), bei Vorliegen von tachykardem VHF ist die Morphologie jedoch schwierig zu beurteilen. Die frequenzkorrigierte QT-Zeit war zu Beginn bereits grenzwertig lang.

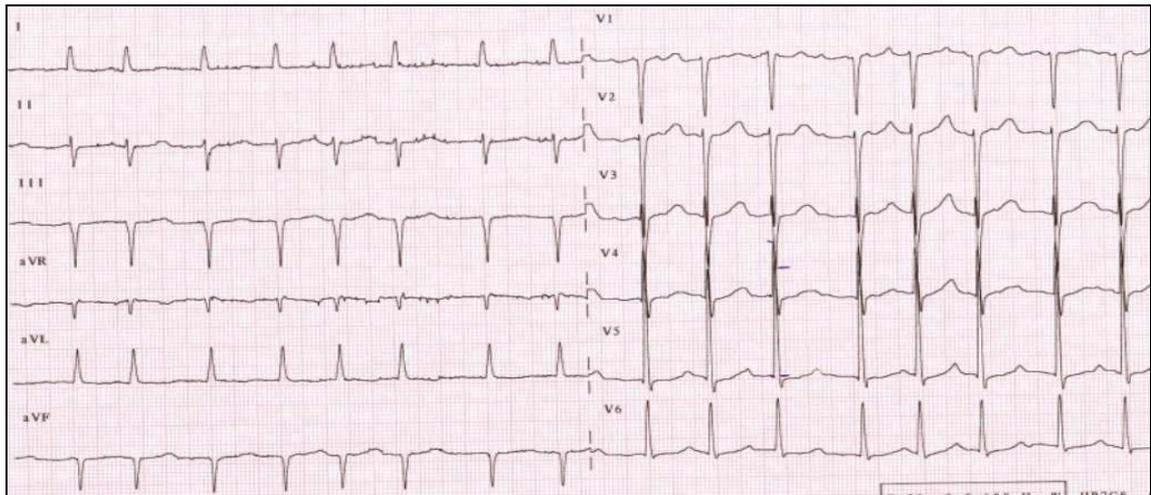


Abb. 15: EKG vor Behandlungsbeginn mit tachykardem VHF (mittlere Ventrikelfrequenz 104/min), Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s

Nach der erfolgreichen Kardioversion am vierten Behandlungstag traten am Morgen des fünften Behandlungstages bei Vorliegen eines bradykarden Sinusrhythmus morphologische Veränderungen in Form einer ausgeprägten T-Amplituden-Alternans und eine Verlängerung der QTc-Zeit mit einem Maximalwert von 715 ms auf (Abb. 16).

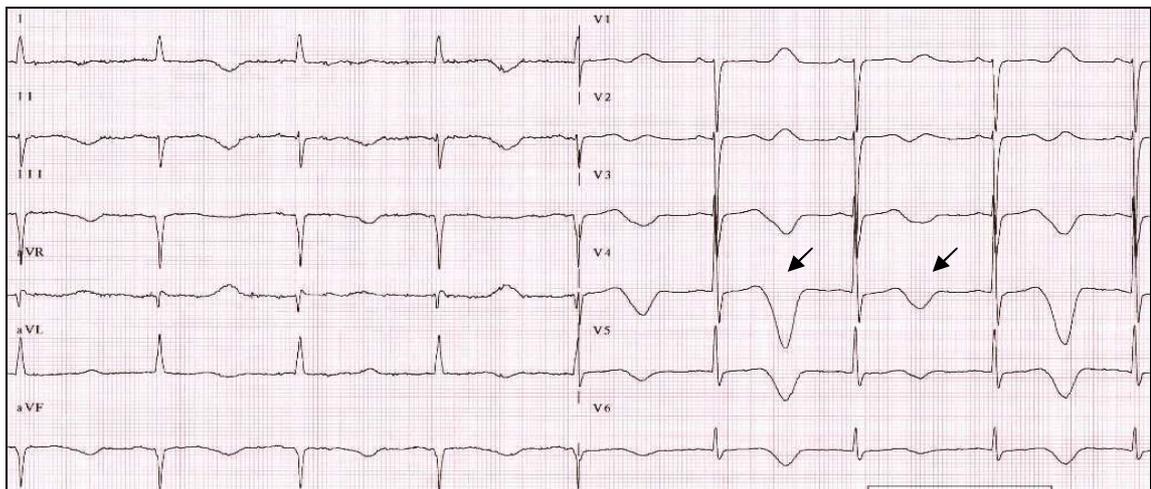


Abb. 16: EKG am fünften Behandlungstag mit Amiodaron mit bradykardem Sinusrhythmus (HF 46/min) neu aufgetretener T-Amplituden-Alternans und deutlicher T-Negativierung; Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s

Die antiarrhythmische Therapie wurde daraufhin beendet. Der Patient hatte bis dahin eine Gesamtdosis von 4400 mg Amiodaron eingenommen. Die Veränderungen bildeten sich nur sehr langsam zurück.

Das dritte Beispiel zeigt einen 74jährigen Patienten mit einer LVEF von 30% und persistierendem VHF mit normfrequenter AV-Überleitung vor Behandlungsbeginn (Abb. 17). Die T-Wellen-Morphologie erscheint in den Ableitungen V_{2-5} auffällig, kann jedoch bei hohen Vorhofflimmerwellen schlecht beurteilt werden. Es kam während der Aufsättigung mit Amiodaron zur spontanen Konversion in den Sinusrhythmus.

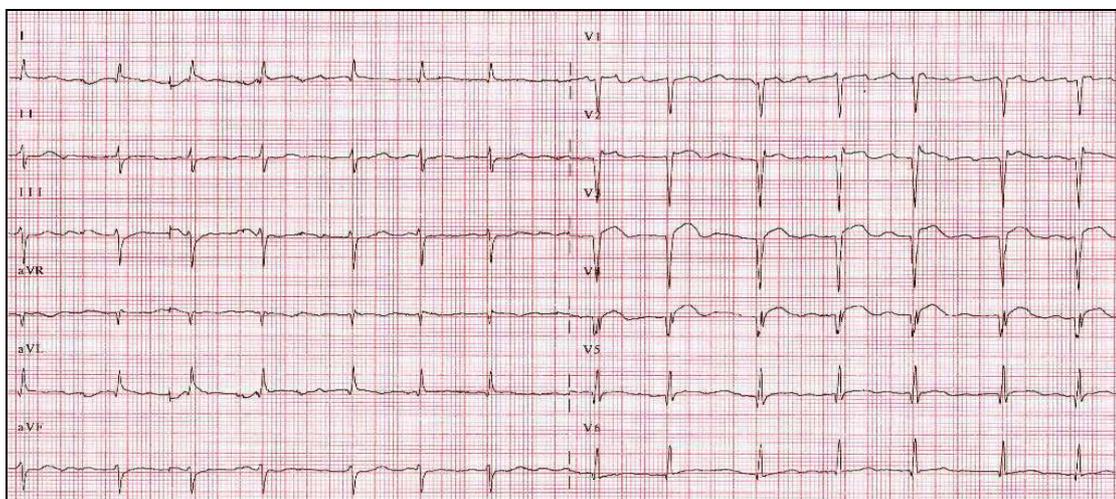


Abb. 17: EKG vor Behandlungsbeginn mit normfrequentem VHF (mittlere Ventrikelfrequenz 87 min), Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s

Ab dem fünften Behandlungstag war die QTc-Zeit mit 560 ms deutlich verlängert, im Sinusrhythmus demaskierte sich eine Überhöhung der T-Wellen-Amplituden mit Bildung von TU-Wellen in V_{2-5} (Abb. 18). Die Medikation wurde ab diesem Tag auf 200 mg täglich reduziert.

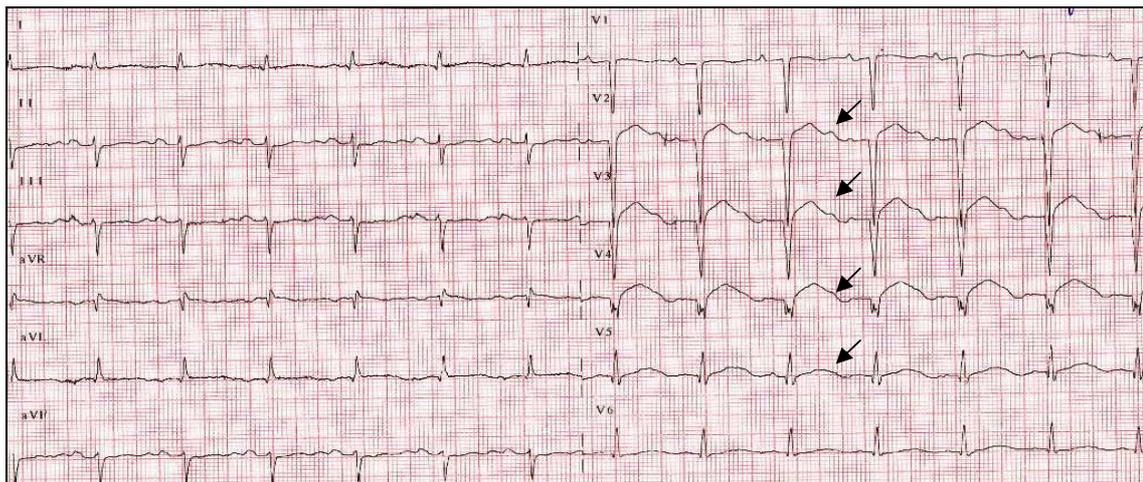


Abb. 18: EKG am fünften Behandlungstag im normofrequenten Sinusrhythmus (HF 80/min) mit neu aufgetretener T-Amplituden-Überhöhung und TU-Wellen, Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s

Am nächsten Tag stieg die QTc-Zeit auf ein Maximum von 577 ms. Die Veränderungen bildeten sich bis zur Entlassung langsam zurück.

Das vierte Beispiel zeigt einen 64jährigen Patienten mit normaler LVEF, der primär zur antiarrhythmischen Behandlung von chronischem VHF mit Sotalol aufgenommen wurde.

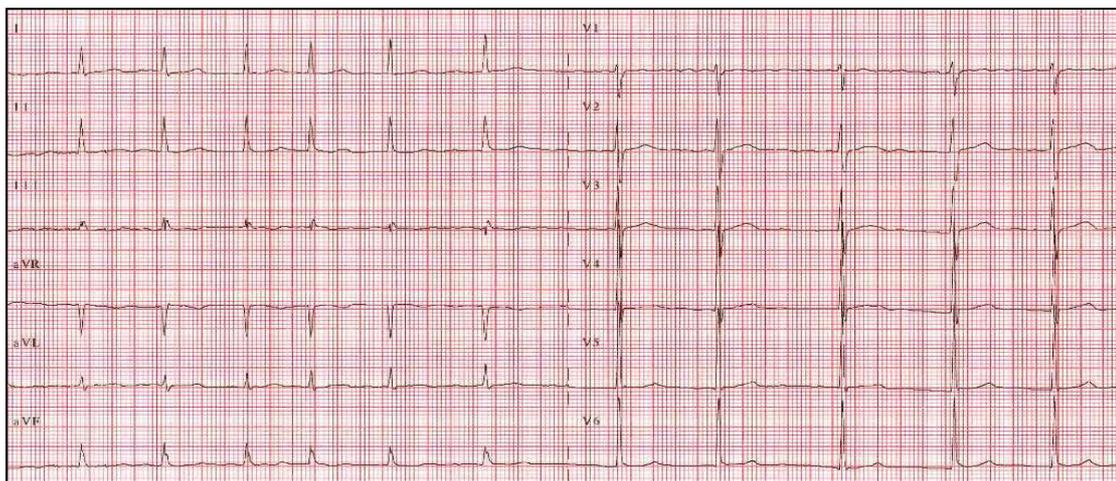


Abb. 19: EKG vor Behandlungsbeginn mit Sotalol mit normofrequentem VHF (mittlere Ventrikelfrequenz 73/min), Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s

Nach einer erfolgreichen Kardioversion am fünften Behandlungstag entwickelte der Patient eine ausgeprägte Bradykardie mit einer Herzfrequenz von weniger als 40/min.

Sotalol wurde daraufhin abgesetzt und unmittelbar anschließend die Aufsättigung mit Amiodaron in reduzierter Dosierung mit 600 mg täglich begonnen.

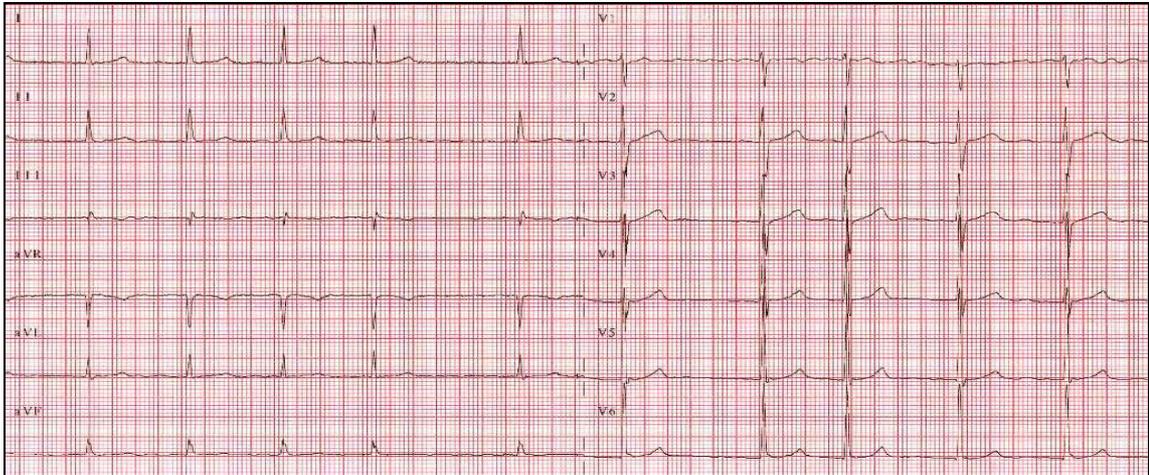


Abb. 20: EKG vor Behandlungsbeginn mit Amiodaron und unmittelbar nach Abbruch der Therapie mit Sotalol mit normofrequentem VHF (mittlere Ventrikelfrequenz 65/min), Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s

In den EKGs vor Behandlungsbeginn mit Sotalol (Abb. 19) und Amiodaron (Abb. 20) sieht man ein normofrequentes VHF mit kaum von den T-Wellen differenzierbaren U-Wellen in den Ableitungen V₂₋₅. Im EKG des dritten Behandlungstages mit Amiodaron (Abb. 21) sind diese U-Wellen in V₂₋₅ im Sinusrhythmus deutlicher zu erkennen.

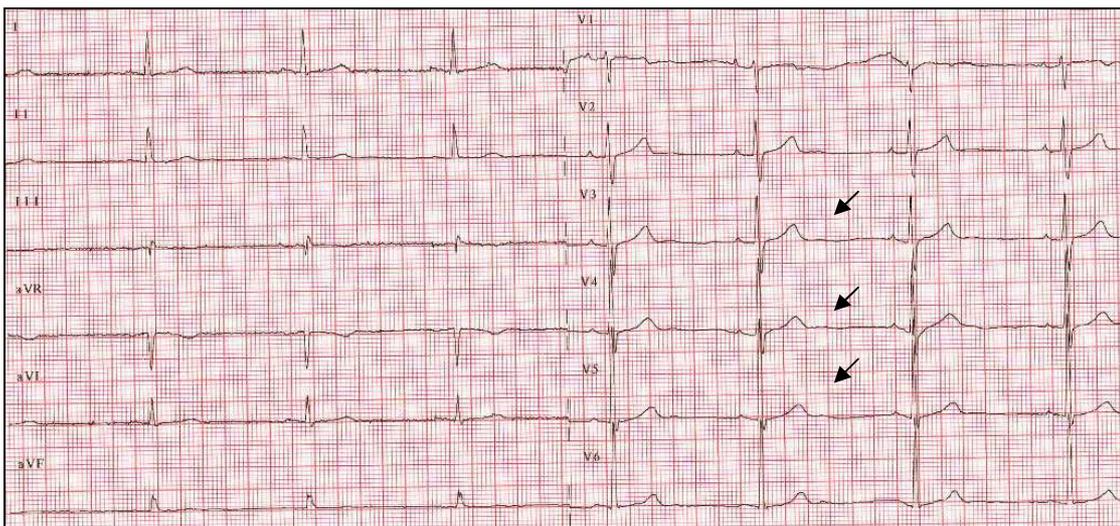


Abb. 21: EKG am dritten Behandlungstag im bradykardem Sinusrhythmus (HF 44/min) mit angedeuteten U-Wellen in V₂₋₅, Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s

Am Abend des dritten Behandlungstages mit Amiodaron trat eine durch den Patienten nicht bemerkte selbstlimitierte ventrikuläre Tachykardie (*Abb. 10*) mit insgesamt 12 Schlägen auf. Es wurde im Verlauf keine weitere Episode dokumentiert. Die antiarrhythmische Therapie wurde abgebrochen und eine frequenzkontrollierende Therapie unter oraler Antikoagulation begonnen.

3.3.3 Nichtkardiale Nebenwirkungen

Eine 89jährige Patientin (0,4%) klagte über starke Oberbauchbeschwerden, sodass die Therapie mit Amiodaron abgesetzt wurde.

Es wurden innerhalb des Krankenhausaufenthaltes keine Fälle anderer, in der Literatur beschriebener extrakardialer Nebenwirkungen, wie zum Beispiel behandlungsbedürftige Schilddrüsenfunktionsveränderungen, Leberfunktionsstörungen, symptomatische Lungenveränderungen, neurologische Symptome oder allergische Reaktionen, dokumentiert.

3.4 Therapieabbruch

Die Medikation mit Amiodaron musste bei insgesamt 11 (4,3%) der 258 Patienten im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes abgesetzt werden (*Abb. 22*). Zusätzlich zu der erwähnten QTc-Zeit-Verlängerung in 5 Fällen bestanden die Indikationen bei 3 Patienten in einer erfolglosen Therapie. Bei einer Patientin traten starke Oberbauchbeschwerden auf, ein Patient verweigerte bei einer symptomatischen Bradykardie die Implantation eines Schrittmachers, und ein Patient hatte eine selbstlimitierte asymptotische ventrikuläre Tachykardie (*Fallbeispiel 4*).

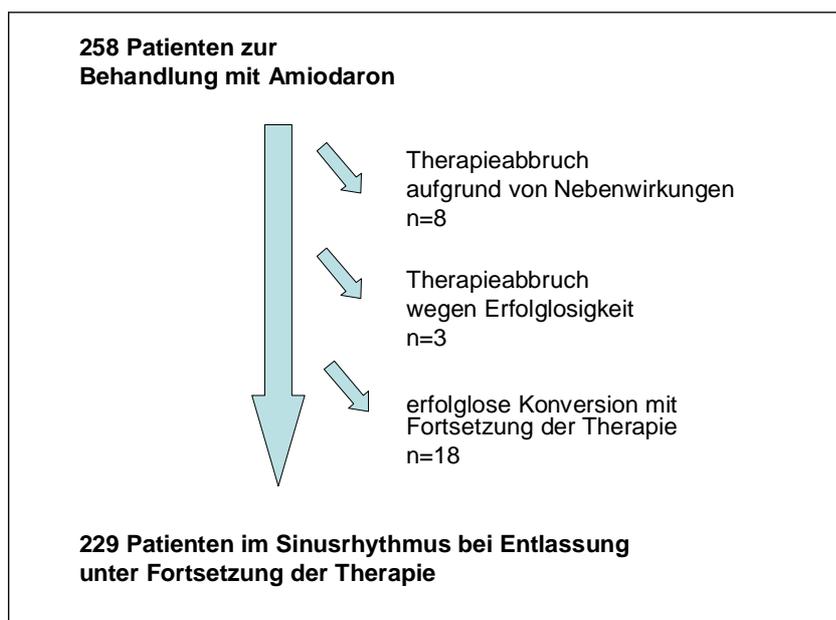


Abb. 22: Therapieerfolge, Therapieabbrüche und Fortführung der Amiodarontherapie

4 Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse

Die Erfolgsquote bei der Überführung von VHF in den Sinusrhythmus betrug bei der medikamentösen Therapie mit Amiodaron in der Gruppe mit persistierendem VHF 84,7% (n=105), davon wurden 74,2% (n=92) durch eine zusätzliche elektrische Kardioversion erreicht.

In der Patientengruppe mit paroxysmalem VHF konnte bei 92,5% der Sinusrhythmus erhalten (n=106) bzw. wiederhergestellt (n=18) werden. Bei 4,5% (n=6) dieser Patienten wurde eine zusätzliche elektrische Kardioversion erfolgreich eingesetzt.

Von den 115 Patienten, die in Kombination mit der medikamentösen Therapie eine elektrische Kardioversion erhielten, war der 1. Kardioversionsversuch mit 73% (n=84) und der 2. Versuch mit 77,8% (n=14 von 18) erfolgreich. Das sind insgesamt 85,2% erfolgreiche anhaltende Überführungen in den Sinusrhythmus bis zur Entlassung.

Als Zeichen der einsetzenden Wirkung von Amiodaron sank die Herzfrequenz nach 48 h signifikant ($p < 0,05$).

Nebenwirkungen wurden bei 27 Patienten (10,5%) dokumentiert. Es handelte sich dabei mit 10,1% um kardiale Nebenwirkungen, davon 7% behandlungsbedürftige Proarrhythmien (n=18) und 3,1% QTc-Zeit-Verlängerungen (n=8) und mit 0,4% um nichtkardiale Nebenwirkungen (n=1).

Bei den behandlungsbedürftigen Proarrhythmien handelte es sich in 5,8% um Bradykardien (n=15), in 1,9% um Vorhofflattern (n=5) und in 0,4% um ventrikuläre Arrhythmien (n=1). Eine symptomatische Bradykardie unter Therapie trat signifikant häufiger im höheren Lebensalter ($p < 0,041$) und bei Patienten mit geringerem Körpergewicht ($p < 0,028$) auf.

Auch das Auftreten einer QTc-Zeit-Verlängerung war signifikant mit einem geringerem Körpergewicht ($p < 0,001$) verbunden. Ein Trend zur Signifikanz für das Auftreten einer QTc-Zeit-Verlängerung konnte im höheren Lebensalter ($p < 0,06$) gesehen werden.

Die Verlängerung der QTc-Zeit über 500ms wurde im Durchschnitt am fünften Behandlungstag mit einer Spanne zwischen dem dritten und achten Behandlungstag dokumentiert.

Die Therapie wurde in 4,3% (n=11) abgebrochen, in 3,1% aufgrund von Nebenwirkungen (n=8) und in 1,2% wegen erfolgloser Therapie.

4.2 Vergleich mit der Literatur

4.2.1 Aufsättigungsdosis

Bei der oralen Therapie mit Amiodaron ist der Wirkungseintritt in hohem Maße von der Dosierung und von der Dauer der vorausgehenden Einnahme abhängig. Beginnt man eine Therapie mit Tagesdosen von 200-400 mg pro Tag, tritt die Wirkung erst nach mehreren Wochen ein [39].

Bei einer initialen Tagesdosis von 600 mg täglich mit anschließender Dosisreduktion beobachteten Rosenbaum et al. ab dem 4. Tag eine Frequenzsenkung, QT-Zeit-Verlängerung und antiarrhythmische Wirkung und am 7. -10.Tag das Maximum von Bradykardie und QT-Zeit-Verlängerung [39]. Als Nachteil gegenüber einem Aufsättigungsschema mit höherer Dosierung würde dieses Vorgehen jedoch einen Krankenhausaufenthalt von mehr als einer Woche bedeuten, um die Sicherheit des Patienten in der Einstellungsphase zu gewährleisten.

Höhere Tagesdosen in der Aufsättigungsphase von 1000-2000 mg pro Tag führen schon nach 36-48 Stunden zu beginnenden therapeutischen Effekten [37].

Das belegen auch die Ergebnisse dieser Studie. Unter der durchgeführten Hochdosisaufsättigung kam es zu ersten Wirkeffekten im Sinne einer signifikanten Senkung der Herzfrequenz nach 48 Stunden ($p < 0,05$) und einer signifikanten QTc-Zeit-Verlängerung ab dem 3. Behandlungstag ($p < 0,001$).

Die Krankenhausverweildauer unter diesen Studienbedingungen betrug im Durchschnitt $7,9 \pm 8$ Tage. Komplikationen und Komorbiditäten einzelner Patienten führten zu einer deutlich längeren Krankenhausverweildauer.

Die durchschnittliche Dauer des Aufenthaltes ab Therapiebeginn lag bei $6,6 \pm 3$ Tagen.

4.2.2 Effektivität der Therapie

Die Bedeutung von Amiodaron in der antiarrhythmischen Langzeittherapie zum Erhalt des Sinusrhythmus ist gut belegt [26, 40-43]. Der „Canadian Trial of Atrial Fibrillation“ (CTAF) verglich die Effektivität von niedrigdosiertem Amiodaron mit Sotalol oder Propafenon zur Erhaltung des Sinusrhythmus. In dieser Studie war Amiodaron ungefähr zweifach effektiver als Sotalol oder Propafenon ($p < 0.001$) [26]. Weitere Untersuchungen zur Erhaltung des Sinusrhythmus nach erfolgter Kardioversion zeigten die bessere Wirksamkeit von Amiodaron im Vergleich mit Klasse 1C-Substanzen wie Propafenon und Flecainid [42]. Middlekauf et al. analysierten nicht randomisierte Untersuchungen, und die Ergebnisse zeigten eine Wirksamkeit von Amiodaron zum Erhalt des Sinusrhythmus in 53-79% bei Beobachtungen im Zeitraum zwischen 15 und 27 Monaten [25].

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde jedoch nur die frühe Phase der Behandlung mit Amiodaron untersucht. Vergleiche zur Effektivität beim Erhalt des Sinusrhythmus sind mit diesen Ergebnissen nicht möglich.

Im Gegensatz zur belegten Langzeiteffektivität ist der Stellenwert des Amiodarons zur pharmakologischen Konversion von VHF weiterhin nicht geklärt. Die Erfolgsraten werden mit Werten zwischen 27 und 86% angegeben, sie sind abhängig von der Patientencharakteristik und der Applikationsart [44-54]. In früher veröffentlichten Untersuchungen konnte eine Konversion in den Sinusrhythmus unter oral verabreichtem Amiodaron in 16-71% erreicht werden [44-47, 55-57]. Der volle antiarrhythmische Effekt trat jedoch in den verwendeten niedrigen Dosierungen erst bis zu 10 Wochen später auf.

Der Anteil der Patienten mit rein pharmakologischer Konversion von persistierendem VHF ist in dieser Studie mit 10,5% vergleichsweise sehr niedrig. Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich bei einem Teil der publizierten Studien um neu aufgetretenes Vorhofflimmern und nicht – wie in unserer Untersuchung – um überwiegend lang anhaltendes (persistierendes) Vorhofflimmern handelte. Die Erfolgsrate einer medikamentösen Konversion ist in dieser Patientengruppe deutlich niedriger. Außerdem wurde in dieser Untersuchung bereits nach 48 h eine zusätzliche

elektrische Kardioversion durchgeführt, sodass die Effektivität der rein medikamentösen Konversion nicht zu beurteilen ist.

Mostow et al. konnten bei Patienten mit paroxysmalen, wiederkehrenden atrialen Tachyarrhythmien (n=19) eine alleinige medikamentöse Konversion in 63% (n=12) innerhalb von 48 h unter sehr hochdosierter Amiodarongabe (3 x 800mg/d am ersten Tag, dann 2 x 800mg/d bis zur mindestens 24 h anhaltenden Konversion in den Sinusrhythmus) erzielen [58]. Dies spricht dafür, dass die Höhe der Dosierung von Amiodaron, aber auch die Dauer der Arrhythmiephase bzw. ein akutes Auftreten der Arrhythmie einen entscheidenden Einfluss auf die Effektivität haben.

Die elektrische Kardioversion ist eine effektive Therapie zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei VHF. Die Effektivität wird mit 80-85% für die externe monophasische Kardioversion, mit > 90% für die intraatriale Kardioversion und die biphasische externe Kardioversion angegeben [24]. Amiodaron erhöht die Erfolgsrate der elektrischen Kardioversion und erniedrigt die Rezidivrate des VHF nach erfolgreicher Kardioversion [21]. Ohne medikamentöse Rezidivprophylaxe ist nach erfolgreicher Kardioversion nach einem Jahr nur noch von einer Sinusrhythmusrate von 25% auszugehen [59].

Die Erfolgsraten der 1. Kardioversion lagen bei den hier betrachteten Patienten nach 48 h (dies entspricht einer eingenommenen Menge von ca. 3,6g Amiodaron) bei 73% und nach weiterer Aufsättigung im 2. Kardioversionsversuch bei 77,8%, sodass insgesamt 85,2% erfolgreiche Kardioversionen resultierten. Diese Zahlen sprechen für eine sehr gute Effektivität von Amiodaron im Rahmen einer Hochdosisaufsättigung bei einer kurzen Behandlungsdauer von $6,6 \pm 3$ Tagen. Die erzielten Erfolgsraten sind höher, wurden in kürzerer Zeit und nach niedrigerer kumulativer Dosis erreicht als die Ergebnisse anderer Untersuchungen. Opolsky et al. haben bei 49 Patienten mit chronischem VHF und bereits vorausgegangener erfolgloser elektrischer Kardioversion nach einer kumulativen Dosis von 6g Amiodaron Kardioversionsraten von 65% erzielt [23]. Vergleichbare Erfolgsraten von 67,8% weist die placebokontrollierte Studie von Galperin et al. auf [60]. Diese wurden jedoch nach Gabe von 600 mg/d Amiodaron über 4 Wochen und damit erst nach einer kumulativen Dosis von ca. 16 g erreicht. Kosior et

al. beschreiben 2005 (n=67) Konversionsraten von 80,6% mit einer elektrischen Kardioversion nach einer Dosis von 12,0-16,0g Amiodaron [22].

Beim Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Antiarrhythmika zur pharmakologischen Überführung von VHF in den Sinusrhythmus unter oraler Applikation zeigt Amiodaron eine gute Effektivität [24] mit einer dosisabhängigen und zeitlich verzögerten Wirkung von einigen Tagen bis zu mehreren Wochen [61].

Auch andere Antiarrhythmika der Klasse III wie Ibutilide und Dofetilide haben eine gute Wirksamkeit bei der pharmakologischen Kardioversion von VHF im Vergleich zu Kontrollgruppen [24, 62]. Ibutilide wird jedoch nur in intravenöser Applikationsform und damit zur Terminierung von VHF und Vorhofflattern verwendet [63-66]. Dofetilide zeigt bei oraler Applikation mit unterschiedlicher Dosierung moderate Ergebnisse hinsichtlich der Effektivität mit 6-30% erfolgreichen pharmakologischen Konversionen [59, 61, 67].

Erste Untersuchungen mit Dronedarone, einem nicht jodierten Amiodaronderivat, ergaben gute Eigenschaften zum Erhalt des Sinusrhythmus [68-72]. Untersuchungen zur Effektivität bei der Konversion in den Sinusrhythmus stehen derzeit noch aus.

Oral verabreichtes Sotalol ist nicht zur Konversion von VHF geeignet bzw. es ist vergleichbar mit der Wirksamkeit von Placebo [73, 74].

Flecainid und Propafenon als Vertreter der Antiarrhythmikaklasse IC sind in oraler Applikation als Bolus die effektivsten Substanzen zur pharmakologischen Konversion von neu aufgetretenem VHF, es kommt zu einem Wirkungseintritt schon innerhalb von wenigen Stunden [73, 75-83]. Allerdings sind auch hier die meisten Studien bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern durchgeführt worden, wodurch diese Ergebnisse nur bedingt auf die hier untersuchte Patientengruppe übertragbar sind.

Für das Klasse IA-Antiarrhythmikum Chinidin wurde nur eine moderate Wirksamkeit bei der Konversion in den Sinusrhythmus beschrieben, bei Disopyramid wurde kein suffizienter Nachweis der Wirksamkeit erbracht [24]. Verapamil und Digoxin sind unter oraler Applikation zur Konversion von VHF nicht wirksam [73].

Klasse-I-Substanzen sollten bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung aufgrund ihrer proarrhythmischen und negativ inotropen Nebenwirkungen, welche für eine erhöhte Mortalität verantwortlich sind, vermieden werden [27, 84].

Somit existieren mehrere antiarrhythmische Substanzen, die bei der oralen oder intravenösen Anwendung zur pharmakologischen Konversion von neu aufgetretenem VHF eine bessere Wirksamkeit und auch einen schnelleren Wirkungseintritt als Amiodaron aufweisen. Zur Langzeitbehandlung und damit dem Erhalt des Sinusrhythmus hat Amiodaron jedoch einen eindeutigen Vorteil und ein geringeres Proarrhythmierisiko. Die hochdosierte orale Aufsättigung mit Amiodaron und der damit schnell erreichte Wirkspiegel und Wirkeffekt in Kombination mit einer frühen elektrischen Kardioversion stellt eine zeitlich effiziente und unter stationären Bedingungen sichere Alternative zu den etablierten Behandlungskonzepten dar. Dies gilt insbesondere für die Patienten, die einer antiarrhythmischen Dauertherapie in niedriger Dosierung zugeführt werden sollen.

4.2.3 Inzidenz und zeitliches Auftreten von Nebenwirkungen

Dies ist die erste Studie mit ausreichender Patientenzahl, die sich mit der Nebenwirkungsrate dieser Therapie unter klinischen Bedingungen befasst. Im frühen Behandlungszeitraum wurden unter hochdosierter Gabe bei 10,5% der Patienten Nebenwirkungen registriert. Es handelte sich dabei ganz überwiegend um kardiale Nebenwirkungen (n=26). Im untersuchten Zeitraum kam es trotz dokumentierter Verlängerungen der QTc-Zeit und im EKG erkennbarer morphologischer Veränderungen während der Repolarisation nicht zu lebensbedrohlichen polymorphen ventrikulären Tachykardien.

Derzeit fehlen noch vergleichbare Ergebnisse über das Auftreten von Nebenwirkungen in der frühen Aufsättigungsphase unter Therapie mit sehr hohen Dosierungen von Amiodaron und damit verlässliche Aussagen über die Sicherheit in diesem Zeitraum. Die bisher veröffentlichten Studien beschäftigten sich größtenteils mit dem Auftreten von Langzeitnebenwirkungen. Limitierende Faktoren beim Einsatz von Amiodaron über einen langen Zeitraum zur Behandlung supraventrikulärer Tachyarrhythmien sind die zahlreichen, verschiedene Organsysteme betreffenden und selten auch lebensbedrohlichen Nebenwirkungen.

4.2.3.1 Kardiale Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit Amiodaron kann es zu kardialen Nebenwirkungen bei der Erregungsbildung und Erregungsleitung wie symptomatischen Sinusbradykardien bis hin zum Auftreten eines Sinusknoten-Stillstandes und zu Überleitungsstörungen (SA-Block, AV-Block) kommen [29, 33, 85].

Bradykardie

Die häufigste kardiale Nebenwirkung unter Therapie mit Amiodaron ist eine dosisabhängige symptomatische Sinusbradykardie, welche die Implantation eines Herzschrittmachers erforderlich machen kann [86, 87].

Das bestätigt sich in der hier durchgeführten Analyse, bei der im Behandlungsverlauf insgesamt 15 Patienten (5,8%) eine symptomatische Bradykardie entwickelten, was prozentual den größten Anteil der aufgetretenen Nebenwirkungen ausmacht.

Vergleichbare Raten von amiodaroninduzierten Bradykardien werden in der Literatur mit einer Inzidenz von bis zu 10% angegeben [33]. Die CAMIAT-Pilotstudie zeigte bei moderaten Aufsättigungs- und Erhaltungsdosen bei 6,3% der Patienten Bradykardien, die zur Reduzierung der Dosis zwangen [88]. Hauser et al. dokumentierten eine Inzidenz von Bradykardien unter Amiodaronaufsättigung in den ersten 10 Behandlungstagen von 6,8% [38]. Diese Auftretenshäufigkeiten sind mit den Ergebnissen der durchgeführten Studie vergleichbar. Einige Untersuchungen geben jedoch eine niedrigere Häufigkeit an [26, 89-92]. Die Auftretenswahrscheinlichkeit schwerwiegender symptomatischer Bradykardien wird mit 1,3-3% angegeben [30, 93].

Im zeitlichen Verlauf wurde in der vorliegenden Studie bei allen Patienten ein signifikanter Frequenzabfall unter Medikation mit Amiodaron ($p < 0,05$), beginnend nach 48 h Behandlungsdauer, dokumentiert. Das war aufgrund des Wirkmechanismus des Medikamentes ein zu erwartender Effekt. Eine behandlungsbedürftige Nebenwirkung bestand jedoch nicht bei einem Frequenzabfall per se, sondern nur bei Auftreten einer damit in Zusammenhang stehenden klinischen Symptomatik wie z.B. Schwindel, Belastungsinsuffizienz oder Synkopen.

Bei älteren Patienten entwickelte sich signifikant häufiger eine symptomatische Bradykardie ($p < 0,041$). Das deckt sich mit den Ergebnissen von Essebag et al. [94]. Auch sie konnten zeigen, dass bei älteren Patienten insbesondere mit Zustand nach

akutem Myokardinfarkt und Amiodarontherapie das Risiko einer Bradyarrhythmie mit Schrittmacherpflicht höher ist.

Auch entwickelte sich signifikant häufiger eine Bradykardie bei Patienten mit geringerem Körpergewicht ($p < 0,028$). Eine relative Überdosierung kann hierfür ursächlich sein, denn es wurde keine gewichtsadaptierte Dosierung gewählt.

Die gleichzeitige Verabreichung von frequenzkontrollierenden Medikamenten wie β -Rezeptoren-Blockern, Kalziumantagonisten und Digitalispräparaten, sowie weibliches Geschlecht können laut der Ergebnisse verschiedener Studien Ursachen für die Inzidenz einer Bradykardie ggf. mit Schrittmacherpflicht sein [31, 38, 85, 95]. Hinsichtlich dieser Faktoren konnte die vorliegende Studie einen Einfluss nicht nachweisen. Bei allen Patienten wurde die Dauertherapie mit β -Rezeptoren-blockierenden Substanzen und Digitalispräparaten zu Therapiebeginn vorerst fortgeführt, jedoch wurde in manchen Fällen im Verlauf eine Dosisreduktion oder das Absetzen des Präparates notwendig.

Die Indikation zur Implantation eines Herzschrittmachers wurde in 3,5% der Fälle gestellt. Das ist etwas seltener als in späteren Studien von Essebag et al., bei denen die Verabreichung von Amiodaron in einer Dosis von mehr als 200 mg täglich mit einem erhöhten Risiko zur Schrittmacherpflicht assoziiert war. Die Inzidenz der Schrittmacherpflicht betrug in den ersten 90 Tagen 5,2% pro Patientenjahr. Bereits bestehende Überleitungsstörungen und Sinusknotendysfunktionen waren die einzigen anderen Prädiktoren in dieser Studie [94]. Zu berücksichtigen ist, dass die Häufigkeit der Indikationsstellung zur Implantation eines Herzschrittmachers in der vorliegenden Studie falsch niedrig sein kann, da bereits 32 (12,4%) Patienten mit einem Pacemaker und 5 (1,9%) Patienten mit einem ICD vor Therapiebeginn versorgt waren und damit das Auftreten einer Bradykardie bei diesen Patienten maskiert wurde.

Das Auftreten einer Bradykardie ist bei Vorbestehen eines Bradykardie-Tachykardie-Syndroms wahrscheinlicher [31, 95]. Auch in dieser Studie war diese Diagnose bei 5/8 Patienten, denen ein Schrittmacher implantiert wurde, zuvor gestellt worden.

AV-Block I°

Als Folge der Blockade multipler Ionenkanäle durch Amiodaron trat in der vorliegenden Studie bei 19,4% aller Patienten eine atrioventrikuläre Überleitungsverzögerung im Sinne eines AV-Block I° auf. Es zeigten sich jedoch keine

symptomatischen Ereignisse oder höhergradigen Blockierungen. Frühere Untersuchungen von Reingardene et al. ergaben eine ähnliche Auftretenswahrscheinlichkeit mit 17,2% AV-Blockierungen I° während der Aufsättigungsphase mit 800 mg/d und 8,1% unter der Erhaltungstherapie [96].

Bei fehlendem Auftreten von behandlungsbedürftigen höhergradigen Blockierungen und Symptomen in dieser Studie wurden diese EKG-Veränderungen zwar dokumentiert, eine Behandlungskonsequenz ergab sich hieraus jedoch nicht. In der zuvor genannten Studie wurde eine AV-Blockierung III°, die zum Absetzen von Amiodaron zwang, nur bei 1/447 Patienten (0,2%) beobachtet [96].

Vorhofflattern

Unter der antiarrhythmischen Therapie ist eine Konversion von VHF in Vorhofflattern nicht ungewöhnlich [32]. Das Auftreten von Vorhofflattern wird in der Literatur mit bis zu 11% der Fälle in den ersten Monaten der Therapie sowohl mit Antiarrhythmika der Klasse IC als auch III beschrieben. Diese Komplikation trat in der vorliegenden Untersuchung in der Aufsättigungsphase in 1,9% der Fälle auf. Die Gefahr besteht hierbei in einer möglichen schnellen Überleitung nach der Konversion und damit einer symptomatischen supraventrikulären Tachykardie. Die Hybridtherapie, bestehend aus einer Isthmus-Katheterablation und der Fortführung der antiarrhythmischen Therapie, ist eine effektive und sichere Methode zur Behandlung dieser Situation [32, 32, 97, 98] und wurde in allen hier beobachteten Fällen erfolgreich eingesetzt.

Monomorphe ventrikuläre Tachykardie

In einem Fall (0,4%) wurde eine einmalige selbstlimitierte, asymptomatische, monomorphe, ventrikuläre Tachykardie von insgesamt 12 Schlägen am dritten Behandlungstag mit Amiodaron nach Konversion in den Sinusrhythmus dokumentiert. Der Patient stellt einen Sonderfall dar, da er unmittelbar vor Therapiebeginn bereits ein anderes Antiarrhythmikum erhielt. Es handelte sich dabei um Sotalol, das nach 5 Tagen wegen ausgeprägter Bradykardie auf Amiodaron in niedriger Dosierung umgestellt wurde. Für die Therapie mit Sotalol ist ein höheres Proarrhythmierisiko in der Literatur beschrieben [99], es handelt sich allerdings fast ausschließlich um polymorphe ventrikuläre Tachykardien. Bei den Untersuchungen von Chung et al. traten unter Therapie mit Sotalol bei 5,8% der Patienten selbstlimitierte ventrikuläre Arrhythmien

auf [100]. Es ist daher möglich, dass die vorausgehende Therapie mit Sotalol in diesem Fall ursächlich war bzw. einen potenzierenden Einfluss im Zusammenspiel mit Amiodaron bei der Entwicklung der beschriebenen Rhythmusstörung hatte.

Ob das Auftreten dieser monomorphen ventrikulären Tachykardie zusätzlich auf bereits vorbestehende Ionenkanalabnormitäten zurückzuführen ist, die durch die Therapie mit Sotalol und/oder Amiodaron demaskiert wurden, kann anhand unserer Daten nicht geklärt werden.

In eine große Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien von 2003 zur Sicherheit bei der pharmakologischen Kardioversion konnten insgesamt 39 von 60 klinischen Studien eingeschlossen werden, da lediglich diese über das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien berichteten. Unter Therapie mit Amiodaron oder Procainamid traten keine ventrikulären Arrhythmien auf. Die Inzidenz bei Flecainid, Propafenon und Sotalol wurde mit bis zu 3%, bei Ibutilide mit bis zu 9% und bei Chinidin und Dofetilide mit bis zu 12% angegeben [24].

Untersuchungen zur Sicherheit bei der Langzeittherapie zur Erhaltung des Sinusrhythmus schlossen 18 von 30 randomisierten, kontrollierten Studien ein. Es wurden keine ventrikulären Arrhythmien bei der Behandlung mit Amiodaron, Disopyramid und Flecainid angegeben, jedoch wurden diese bei Propafenon mit bis zu 3%, Sotalol bis zu 5%, Chinidin bis zu 12% und Azimilide mit 1% registriert [24].

4.2.3.2 Veränderungen der Repolarisation

Das Auftreten von lebensbedrohlichen ventrikulären Tachykardien, die auch in Kammerflimmern degenerieren können, geht oft mit einer Verlängerung der QTc-Zeit über 500-600 ms einher. Die QT-Zeit spiegelt die Dauer der Depolarisation und Repolarisation der Ventrikel und damit die Gesamtdauer der Kammererregung im EKG wider. Eine Verlängerung des Intervalls kann Ausdruck einer verzögerten und inhomogenen Repolarisation unterschiedlicher Myokardabschnitte sein. Zusätzlich können Störungen der Erregungsrückbildung am Herzen Veränderungen der T-Wellen-Morphologie zur Folge haben. Die T-Welle kann verbreitert, gefurcht, biphasisch, alternierend oder unterbrochen mit Ausbildung einer zweiten Welle, der U-Welle, sein. Eine Inhomogenität der Repolarisation, die als Dispersion bezeichnet wird, kann zu ventrikulären Herzrhythmusstörungen, insbesondere zu Kammertachykardien und

Kammerflimmern führen [101]. Eine gefährliche Komplikation während der Behandlung mit Klasse-III-Antiarrhythmika ist die Torsade de Pointes (TdP)-Tachykardie [3, 27, 28, 34, 35, 102]. Diese Rhythmusstörung ist meist selbstlimitierend, kann aber in Kammerflimmern degenerieren und damit tödlich sein.

Frühe Nachdepolarisationen in der Phase III des Aktionspotentials bei stark verlängerter Repolarisation und erhöhter Dispersion werden für die Entstehung der polymorphen Kammertachykardie verantwortlich gemacht [27]. Das EKG weist in den meisten Fällen vor dem Auftreten von TdP-Tachykardien charakteristische Veränderungen auf: die QTc-Zeit übersteigt nahezu immer 500 ms [35]. Parallel hierzu zeigen sich Veränderungen in der T-Wellen-Morphologie, die T-Welle ist entweder doppelgipflig oder tief negativ. Es können U-Wellen mit hoher Amplitude auftreten oder diese können typischerweise in den linkspräkordialen Ableitungen mit der T-Welle verschmelzen [35].

QTc-Zeit

Bei allen Patienten konnte eine signifikante Verlängerung der QTc-Zeit am dritten Behandlungstag ermittelt werden. Diese Verlängerung ist als nicht pathologischer Wirkeffekt von Amiodaron im Behandlungsverlauf zu werten.

Bei acht Patienten (3,1%) kam es zu spezifischen, potentiell gefährlichen EKG-Veränderungen in Form von einer über den Normwert verlängerten QTc-Zeit. Diese Zahlen decken sich mit den Ergebnissen von Zhao et al. mit QTc-Zeit-Verlängerung in 3,7% bei jedoch geringerer Dosierung und längerer Behandlungsdauer [57]. Insgesamt sind nur wenige Angaben in der Literatur zur Auftretenswahrscheinlichkeit zu finden.

Am fünften Therapietag kam es zur Verlängerung der mittleren QTc-Zeiten über 500 ms, dem hier definierten Grenzwert. Ein Patient wies schon zu Behandlungsbeginn eine grenzwertig lange QTc-Zeit auf, bei einem Patienten wurde die Verlängerung erst am achten Behandlungstag deutlich.

Das Auftreten einer QTc-Zeit-Verlängerung war signifikant mit einem geringeren Körpergewicht ($p < 0,001$) verbunden. Ein Trend zur Signifikanz für das Auftreten einer QTc-Zeit-Verlängerung konnte im höheren Lebensalter ($p < 0,06$) gesehen werden.

Ausmaß und zeitlicher Verlauf der QTc-Zeit-Verlängerung sind abhängig von der Dosierung [103-105]. Da die Dosierung von Amiodaron in dieser Analyse nicht an das Körpergewicht angepasst wurde, kann die höhere Auftretenswahrscheinlichkeit bei geringerem Körpergewicht durch eine relative Überdosierung erklärt werden. Dafür spricht auch, dass sich die Veränderungen nach Reduzierung bzw. Absetzen von Amiodaron zurückbildeten.

Morphologische T-Wellen-Veränderungen

Die verlängerte QTc-Zeit ging bei 7/8 Patienten mit auffälligen Veränderungen der T-Wellen-Morphologie einher. Diese wurden größtenteils erst nach Konversion in den Sinusrhythmus demaskiert. Bei einem weiteren Patienten war die T-Welle bei Vorliegen eines Schenkelblockbildes bereits vor Therapiebeginn verändert. Am häufigsten wurde eine neu aufgetretene Negativierung der T-Welle beobachtet, welche teilweise dynamisch in eine biphasische Form überging. Bei je einem Patienten zeigten sich eine T-Wellen-Überhöhung und eine alternierende T-Welle. Die morphologischen Veränderungen traten ausschließlich in der Gruppe mit einer über den Grenzwert verlängerten QTc-Zeit auf. Bei drei Patienten war bereits im EKG vor Behandlungsbeginn eine Abnormität der T-Wellen-Morphologie sichtbar. Diese war jedoch bei Vorliegen von Vorhofflimmern oft nur schwer zu beurteilen. Viele Untersucher messen der alleinigen QTc-Zeit-Verlängerung unter Therapie mit Antiarrhythmika geringere Bedeutung bei als dem zusätzlichen Vorhandensein einer erhöhten Dispersion und Form- und Amplitudenveränderungen der T-Welle [106-108].

Angaben zur Auftretenswahrscheinlichkeit spezifischer morphologischer T-Wellen-Veränderungen und dem damit verbundenen Risiko für die Patienten sind derzeit in der Literatur nicht zu finden und bedürfen weiterer prospektiver Untersuchungen.

Unter Therapie sollte insbesondere dem ersten EKG nach Konversion in den Sinusrhythmus besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, da sich schon zuvor bestehende morphologische Auffälligkeiten der Repolarisation besser beurteilen lassen. Vor allem während eines bradykarden Sinusrhythmus sind die Veränderungen oft besser zu erkennen und ausgeprägter als während des VHF, da es sich um Bradykardie assoziierte Veränderungen handelt.

Die Veränderungen der Repolarisation bildeten sich nach Reduktion (n=3) bzw. nach dem Absetzen (n=5) der Medikation zurück.

Die relativ geringe Anzahl an Patienten mit Repolarisationsstörungen kann durch die angewandten Ausschlusskriterien, die konsequente Behandlung von Elektrolytstörungen und das Absetzen anderer proarrhythmisch wirkender Substanzen positiv beeinflusst worden sein, ohne diese Vorselektion könnte die Rate höher sein.

Die in der vorliegenden Studie beobachteten Veränderungen lösten keine lebensbedrohliche polymorphe ventrikuläre Tachykardie aus.

Torsade de Pointes – Tachykardie

In der vorliegenden Studie wurde während der (hochdosierten) Einstellung auf Amiodaron kein Fall einer TdP dokumentiert. Das Risiko für das Auftreten von TdP-Tachykardien bei der Langzeitbehandlung mit Amiodaron und Azimilide wird mit weniger als 1% der Fälle angegeben. Das Auftreten wurde damit deutlich seltener als bei Sotalol (4-5%), Chinidin (5-8%), Ibutilide (3,6-8,3%) oder Dofetilide (0,8-3,3%) beobachtet [27, 29].

In einer Medline-Literatursuche von Hohnloser et al. betrug bei der Auswertung aller unkontrollierten Studien (2878 Patienten) die Inzidenz von Proarrhythmien 2% [28]. Mit 0,7% wurde bei einem Drittel dieser Patienten eine TdP-Tachykardie dokumentiert. In sieben placebokontrollierten, randomisierten Studien traten jedoch keine ventrikulären proarrhythmischen Nebenwirkungen auf.

Insgesamt wurden 65 Fallberichte über TdP-Tachykardien im Zusammenhang mit einer Amiodarontherapie dokumentiert, in denen häufig auch andere Risikofaktoren für deren Entstehung beschrieben wurden. Drei Berichte über insgesamt 31 Patienten mit vorangehender medikamenteninduzierter TdP-Tachykardie zeigten demgegenüber unter anschließender Kurz- und Langzeittherapie mit Amiodaron in keinem der Fälle erneute Episoden [28].

Aufgrund des Risikos für TdP-Tachykardien in Verbindung mit der Gabe von Amiodaron sollte die Therapie unter stationärer Überwachung eingeleitet werden, und während der Dauertherapie sollten regelmäßige EKG-Kontrollen erfolgen.

U-Welle

Bei insgesamt 66 Patienten (25,6%) konnte zwischen dem vierten und fünften Tag das Neuauftreten einer U-Welle dokumentiert werden. Die Morphologie der T-Wellen war bei diesen EKGs unauffällig, bei keinem dieser Patienten entwickelten sich im Untersuchungszeitraum Arrhythmien. Bei zusätzlichen 5 Patienten bestand bereits eine U-Welle im Aufnahme-EKG, darunter der Patient, bei dem eine selbstlimitierte, ventrikuläre Tachykardie aufgezeichnet wurde.

Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums kann die Frage nach der pathologischen Bedeutung dieser U-Wellen in Hinsicht auf die Sicherheit nicht ausreichend geklärt werden. Dem alleinigen Auftreten einer U-Welle kommt jedoch möglicherweise keine pathologische Bedeutung zu, und sie wurde nicht in die Berechnung der QTc-Zeit einbezogen.

Eine an diese Arbeit anschließende Untersuchung am gleichen Patientengut zu den Langzeitnebenwirkungen unter Erhaltungstherapie wird klären, ob sich die in der frühen Phase auftretenden U-Wellen zurückbilden und ob ein erhöhtes Risiko zur Proarrhythmie im weiteren Verlauf resultiert.

4.2.4 Nichtkardiale Nebenwirkungen

In der Literatur wird selten über Ergebnisse hinsichtlich des zeitlichen Auftretens nichtkardialer Nebenwirkungen berichtet. Allerdings wird darauf hingewiesen, dass viele Nebenwirkungen häufig dosisabhängig und toxisch bedingt auftreten. Darum wäre ein vermehrtes Auftreten extrakardialer Nebenwirkungen bei der hohen Dosierung, die zur Aufsättigung einsetzt wurde, zu erwarten gewesen. Denkbar ist aber auch, dass solche Nebenwirkungen erst nach längerer Einnahme auftreten.

Amiodaron führt aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit den Schilddrüsenhormonen und des sehr hohen Jodgehaltes während der Langzeittherapie häufig zu Veränderungen der Schilddrüsenfunktion. Veränderungen der Schilddrüsenhormon-Parameter, die zur Therapie zwingen, bestehen in einer induzierten Hypo- oder Hyperthyreose, die bei bis zu 5% bzw. 3.3% der behandelten Patienten auftreten und mit einem erhöhten bzw. supprimierten TSH-Spiegel einhergehen [33, 109].

Bei den hier untersuchten Patienten wurden keine klinisch relevanten, symptomatischen Schilddrüsenveränderungen registriert. Auf eine erneute Laborkontrolle der Schilddrüsenparameter in diesem kurzen, frühen Behandlungszeitraum wurde verzichtet. Eine erneute Kontrolle der Werte wäre nur bei Auftreten von klinischen Symptomen erfolgt. Das Ausbleiben schilddrüsenspezifischer Nebenwirkungen in der untersuchten Patientenpopulation ist auf die vor Behandlungsbeginn erfolgte Selektion der Patienten und auf den kurzen Behandlungszeitraum zurückzuführen. Vorbestehende Veränderungen wurden ausgeschlossen bzw. einer optimalen Behandlung zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage zugeführt.

In dieser frühen Phase der Therapie wurden auch keine Fälle mit neurologischen, pulmonalen, hepatischen oder dermatologischen Veränderungen dokumentiert.

Eine Patientin (0,4%) zeigte als gastrointestinale Nebenwirkung einen starken Oberbauchschmerz. Typische gastrointestinale Beschwerden unter der Einnahme von Amiodaron sind Übelkeit und Erbrechen, vorwiegend in der Aufsättigungsphase mit hohen Dosen [110]. Bauchschmerzen, Völlegefühl, Anorexie und Obstipation treten jedoch auch in der Langzeittherapie auf [111, 112], hier wird diese Nebenwirkung mit einer Häufigkeit bis zu 20 - 50% der Patienten beschrieben [113].

Amiodaron kann zu einer Alveolitis und Pneumonitis führen. Diese Prozesse sind nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel, aber auch protrahierte Verläufe, dauerhafte pulmonale Funktionseinschränkungen durch schwere Lungenfibrosen und letale Verläufe sind beschrieben. Eine pulmonale Toxizität wurde dosisabhängig bei 3,8% der Patienten unter einer hohen Erhaltungsdosis von 400-600 mg/d und bei 0,6% unter einer niedrigeren Erhaltungsdosis von 200-350 mg/d beobachtet [114]. Ein sehr frühes Auftreten dieser Komplikationen schon während der Aufsättigung ist in Einzelfällen dokumentiert worden. Diese wurden hier nicht beobachtet.

Die für Amiodaron beschriebenen neurologischen Nebenwirkungen traten in der vorliegenden Studie nicht auf. Am häufigsten entstehen Ataxie, Tremor und Schwindel bei 5-40% der behandelten Patienten. Eine proximale Muskelschwäche wird in 1-6%, periphere Neuropathien werden in 3% und Schlafstörungen und Kopfschmerzen in bis zu 30% der Fälle festgestellt [33, 89]. Im Gegensatz dazu dokumentierten Mostow et al. unter einem Hochdosisaufsättigungsschema (3 x 800 mg) mit Amiodaron (n=19) in der

Frühphase das Auftreten von Tremor, Ataxie und Kopfschmerzen bei je einem Patienten. Diese Symptome bildeten sich nach Dosisreduktion (2 x 400mg) innerhalb von einem Tag zurück [58].

Veränderungen der Transaminasen oder Cholestase-Enzyme fanden sich in dieser Untersuchung nicht, während in anderen Untersuchungen bei 10-20% der Patienten in der Anfangsphase der Behandlung 2-3fach erhöhte Leberfunktionswerte auffallen. Für gewöhnlich sind diese Veränderungen asymptomatisch und unter der Erhaltungstherapie werden wieder Normalwerte erreicht. Die Inzidenz einer Hepatitis wird mit 0-4% der Fälle angegeben [115].

Veränderungen an den Augen (okuläre Keratopathie), die häufig bilateral und symmetrisch auftreten und Symptome in Form einer Lichtempfindlichkeit (3%), Sehen von Lichtringen (2%) und verschwommenes Sehen (1%) verursachen [113] oder eine Optikus-Neuropathie, die mit der Einnahme von Amiodaron in Zusammenhang gebracht werden [116], wurden in dieser Untersuchung nicht beobachtet.

Ebenso wurde eine Photosensibilisierung (41,4%) und eine blau-graue Hyperpigmentation der Haut, die während chronischer Einnahme beschrieben sind [117, 118] nicht gesehen.

4.2.5 Klinische Bedeutung der Ergebnisse

Diese Studie belegt ein geringes Risiko für das Auftreten früher bedrohlicher Nebenwirkungen während der Hochdosisaufsättigung mit Amiodaron. Aufgrund des potentiell lebensbedrohlichen Charakters der Nebenwirkungen scheint jedoch auch bei insgesamt seltenem Auftreten eine EKG-Überwachung angeraten. Die ambulante Aufsättigung wird die erforderliche Überwachung nur in Ausnahmefällen leisten können, und es gibt nur wenige prospektive Studien, die die Sicherheit eines solchen Vorgehens bisher untersuchten.

Hauser et al. führten prospektive Untersuchungen zur Machbarkeit und Sicherheit einer ambulant durchgeführten antiarrhythmischen Aufsättigungstherapie mit verschiedenen Substanzklassen durch [38]. Das Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen betrug insgesamt 4,5%. Die häufigste Nebenwirkung innerhalb der ersten 10 Tage war mit 65% eine Bradykardie, die signifikant mit der Gabe von Amiodaron und

frequenzkontrollierenden Substanzen assoziiert war. Es traten drei ungeklärte Todesfälle auf. Der Einsatz von Sotalol und Klasse IA-Antiarrhythmika, welche eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Proarrhythmien aufweisen, waren in dieser Studie unterrepräsentiert. Die ambulante Einstellung auf Antiarrhythmika war somit in dieser Studie mit einem signifikanten Risiko verbunden.

Die Empfehlungen des American College of Cardiology (ACC), der American Heart Association (AHA) und der European Society of Cardiology (ESC) von 2006 [3] sehen das Auftreten von potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen als den größten limitierenden Faktor bei der Frage nach einer ambulant initiierten antiarrhythmischen Therapie an. Sie betonen dabei insbesondere das mögliche Auftreten von TdP-Tachykardien. Bei Patienten mit VHF ohne weitere strukturelle Herzerkrankungen wird die ambulante Therapie mit Antiarrhythmika der Klasse IC wie Propafenon und Flecainid als sicher eingestuft, allerdings nur unter bestimmten Voraussetzungen. Auch Sotalol kann ambulant verabreicht werden, wenn die Patienten keine strukturelle Herzerkrankung haben, sie eine QT-Zeit <460 ms im EKG aufweisen, die Elektrolyte im Normbereich sind und keine weiteren Risikofaktoren in Bezug auf eine Proarrhythmie bestehen. Amiodaron wird in niedriger Dosierung ebenfalls als sicheres Antiarrhythmikum zur ambulanten Therapie auch bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion angesehen, vor allem wegen des minimalen negativen Einflusses auf die Herzfunktion und des niedrigen proarrhythmischen Potentials. Die Therapie mit Chinidin, Procainamid und Disopyramid sollte nicht ambulant begonnen werden. Dofetilide ist zur ambulanten Aufsättigung derzeit nicht zugelassen.

Bei der Initiierung der antiarrhythmischen Therapie wird das Monitoring über Telemetrie empfohlen. Im Besonderen sollen das RR-Intervall, die QRS-Dauer, die QT-Zeit und die Herzfrequenz beurteilt werden.

4.3 Schlussfolgerungen

(1) Die in der vorgestellten Studie durchgeführte orale Hochdosis-Aufsättigungstherapie mit Amiodaron ist eine im Vergleich mit den Angaben in der Literatur effektive Methode zur antiarrhythmischen Therapie von paroxysmalem und persistierendem VHF. Die eingesetzte hohe Dosierung ermöglicht eine kurze Behandlungsdauer bis zum Erreichen therapeutisch wirksamer Serumspiegel.

(2) Die Kombination der pharmakologischen Therapie mit einer elektrischen Kardioversion bereits nach 48h in der Aufsättigungsphase erhöht die Rate der erfolgreichen Konversionen in den Sinusrhythmus und verkürzt die nötige Zeit bis zur Rhythmisierung. Die Chancen zur Erhaltung des Sinusrhythmus werden durch die Fortführung der Amiodarongabe in niedriger Dosierung ebenfalls verbessert.

(3) Als häufigste kardiale Nebenwirkung wurde eine Bradykardie beobachtet. Eine ventrikuläre Tachykardie trat auf, war jedoch asymptomatisch und selbstlimitiert. Es trat im Untersuchungszeitraum keine polymorphe ventrikuläre Tachykardie (Torsade des Pointes) auf. Während der Aufsättigungsphase mit Amiodaron in hoher Dosierung wurden bei den untersuchten Patienten keine schwerwiegenden nichtkardialen Nebenwirkungen beobachtet.

(4) Zwischen dem dritten und achten Behandlungstag kam es in einem kleinen Prozentsatz der Fälle zu neu aufgetretenen Veränderungen der Repolarisation im Sinne von QTc-Zeit-Verlängerungen auf mehr als 500 ms und typischen morphologischen Veränderungen der T-Welle. Diese Veränderungen zwangen zur Reduktion oder zum Abbruch der Therapie und hatten eine verlängerte Überwachungsphase bis zur Rückbildung der Veränderungen zur Folge.

(5) Die potentiell gefährlichen QTc-Zeit-Verlängerungen und die damit einhergehenden morphologischen Veränderungen der T-Welle traten im Mittel am fünften Behandlungstag auf. Eine intensive Überwachung mit Telemetriemonitoring und täglichen EKG-Kontrollen ist daher in diesem Zeitraum erforderlich. Ob eine solche Überwachung auch ambulant zu gewährleisten ist, muss durch weitere Studien geklärt werden.

5 Zusammenfassung

In einer retrospektiven Analyse wurden insgesamt 258 Patienten untersucht, die im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 30.04.2004 zur antiarrhythmischen Behandlung von paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern eine orale Hochdosisaufsättigungstherapie (1200 mg/d) mit Amiodaron erhielten. In 115 Fällen wurde zusätzlich eine elektrische Kardioversion durchgeführt.

Die Erfolgsquote bei der Überführung von VHF in den Sinusrhythmus betrug bei persistierendem VHF in Kombination mit Kardioversion 84,7%. Bei paroxysmalem VHF konnte in 92,5% der Fälle der Sinusrhythmus erhalten bzw. wiederhergestellt werden.

Bedeutsame Nebenwirkungen wurden bei 10,5% der Patienten (n=27) dokumentiert. Es handelte sich dabei überwiegend um kardiale Nebenwirkungen (10,1%), 7% behandlungsbedürftige Proarrhythmien und 3,1% QTc-Zeit-Verlängerungen. Nichtkardiale Nebenwirkungen traten bei 0,4% der Patienten (n=1) auf. Das Proarrhythmierisiko war somit zwar niedrig, aber es wurden behandlungsbedürftige Proarrhythmien im Sinne von Bradykardien (5,8%), Vorhofflattern (1,9%) und ventrikulären Arrhythmien (0,4%) beobachtet. QTc-Zeit-Verlängerungen traten bei acht Patienten (3,1%) und T-Wellen-Veränderungen bei sieben dieser acht Patienten (2,7%) auf. Die aufgetretenen Nebenwirkungen wurden unter der gewählten Überwachung frühzeitig erkannt und führten in der Regel durch eine Dosisreduktion bzw. das Absetzen von Amiodaron zur Normalisierung des EKGs.

Somit konnte gezeigt werden, dass die Aufsättigungstherapie mit der gewählten hohen Dosierung zum einen in einem hohen Prozentsatz zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus führt und zum anderen in einem kleinen, aber nicht zu vernachlässigenden Prozentsatz zu potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen kann. Eine darauf abgestimmte Überwachung des EKGs hinsichtlich Veränderungen der Herzfrequenz, der Dauer und der Morphologie der Repolarisationsphase in den ersten Tagen der Aufsättigung ist daher unerlässlich.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM: Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-1022.
- 2 Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG: Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-473.
- 3 Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257-e354.
- 4 Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN: Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1039-1045.
- 5 Savelieva I, Paquette M, Dorian P, Luderitz B, Camm AJ: Quality of life in patients with silent atrial fibrillation. *Heart* 2001;85:216-217.
- 6 Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952.
- 7 Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A: Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115-1119.
- 8 Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, Sorensen PS, Boas J, Somnier F, Jensen G, Schnohr P: Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 1988;19:1345-1353.
- 9 Tamargo J, Caballero R, Delpon E: Pharmacological approaches in the treatment of atrial fibrillation. *Curr Med Chem* 2004;11:13-28.
- 10 Levy S: Pharmacologic management of atrial fibrillation: current therapeutic strategies. *Am Heart J* 2001;141:S15-S21.

- 11 Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, Bhatta L, Hynes J, Samii S, Luck J: Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol* 2003;91:15D-26D.
- 12 Patton KK, Page RL: Pharmacological therapy of atrial fibrillation. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:169-179.
- 13 Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A: Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs* 2004;64:2741-2762.
- 14 The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
- 15 Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJGM, the Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group: A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840.
- 16 Doggrell SA, Hancox JC: Ibutilide--recent molecular insights and accumulating evidence for use in atrial flutter and fibrillation. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:655-669.
- 17 Roukoz H, Saliba W: Dofetilide: a new class III antiarrhythmic agent. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5:9-19.
- 18 Page RL, Kerber RE, Russell JK, Trouton T, Waktare J, Gallik D, Olgin JE, Ricard P, Dalzell GW, Reddy R, Lazzara R, Lee K, Carlson M, Halperin B, Bardy GH: Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1956-1963.
- 19 Yalcin R, Kaya MG, Ozdemir M, Cemri M, Timurkaynak T, Boyaci B, Cengel A: Prospective randomized trial of transthoracic versus low-energy transvenous internal cardioversion in persistent atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2004;59:521-526.
- 20 Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, Tieleman RG, Crijns HJ: Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:147R-151R.
- 21 Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF: Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:66-73.
- 22 Kosior DA, Wozakowska-Kaplon B, Jasik M, Kiliszek M, Rabczenko D, Opolski G: Amiodarone after unsuccessful direct-current cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Kardiologia i Pol* 2005;63:585-592.
- 23 Opolski G, Stanislawski J, Gorecki A, Swiecicka G, Torbicki A, Kraska T: Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol* 1997;20:337-340.

- 24 McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB: Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003;139:1018-1033.
- 25 Middlekauff HR, Wiener I, Stevenson WG: Low-dose amiodarone for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993;72:75F-81F.
- 26 Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B: Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913-920.
- 27 Brendorp B, Pedersen O, Torp-Pedersen C, Sahebzadah N, Kober L: A benefit-risk assessment of class III antiarrhythmic agents. *Drug Saf* 2002;25:847-865.
- 28 Hohnloser SH, Klingenhöben T, Singh BN: Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994;121:529-535.
- 29 Lewalter T, Schrickel J, Shlevkov N, Lüderitz B: Kardiale Effekte von Amiodaron. *Deutsches Ärzteblatt* 2002;99:2040-2046.
- 30 Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M: 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;349:675-682.
- 31 Sloskey GE: Amiodarone: a unique antiarrhythmic agent. *Clin Pharm* 1983;2:330-340.
- 32 Tai CT, Chiang CE, Lee SH, Chen YJ, Yu WC, Feng AN, Ding YA, Chang MS, Chen SA: Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1180-1187.
- 33 Wilson JS, Podrid PJ: Side effects from amiodarone. *Am Heart J* 1991;121:158-171.
- 34 Dhein S: [Drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes arrhythmias]. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125:703-708.
- 35 Haverkamp W, Haverkamp F, Breithardt G: Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de pointes. *Deutsches Ärzteblatt* 2002;99:1972-1979.
- 36 Yan GX, Antzelevitch C: Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation* 1998;98:1928-1936.
- 37 Späth G: Herzrhythmusstörungen. Aktuelle Bedeutung von Amiodaron. pp. 309-327. Beltz-Verlag, 1992.
- 38 Hauser TH, Pinto DS, Josephson ME, Zimetbaum P: Safety and feasibility of a clinical pathway for the outpatient initiation of antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2003;91:1437-1441.

- 39 Rosenbaum MB, Chiaie PA, Halpern MS, Nau GJ, Przybylski J, Levi RJ, Lazzari JO, Elizari MV: Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1976;38:934-944.
- 40 Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Raisch DW, Ezekowitz MD: Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-1872.
- 41 Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:20-29.
- 42 Hauser TH, Pinto DS, Josephson ME, Zimetbaum P: Early recurrence of arrhythmia in patients taking amiodarone or class 1C agents for treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2004;93:1173-1176.
- 43 Singh BN: Antiarrhythmic actions of amiodarone: a profile of a paradoxical agent. *Am J Cardiol* 1996;78:41-53.
- 44 Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM, Mintz GS, Morganroth J, Brown R, Brady PM, Kay HR: Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1402-1407.
- 45 Gold RL, Haffajee CI, Charos G, Sloan K, Baker S, Alpert JS: Amiodarone for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1986;57:124-127.
- 46 Blevins RD, Kerin NZ, Benaderet D, Frumin H, Fattel K, Jarandilla R, Rubenfire M: Amiodarone in the management of refractory atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1987;147:1401-1404.
- 47 Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ, III, Casey TP, Lockett CR, Henry WL: Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. *Am J Cardiol* 1987;60:572-575.
- 48 Santos AL, Aleixo AM, Landeiro J, Luis AS: Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm with amiodarone. *Acta Med Port* 1979;1:15-23.
- 49 Santos AL, Aleixo AM, Landeiro J, Luis AS: Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm with amiodarone. *Acta Med Port* 1979;1:15-23.
- 50 Rowland E, McKenna WJ, Krikler DM: Amiodarone for the conversion of established atrial fibrillation and flutter. *Br J Clin Pract Suppl* 1986;44:39-41.:39-41.
- 51 Zehender M, Hohnloser S, Muller B, Meinertz T, Just H: Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results of a comparative study and a 2-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1054-1059.
- 52 Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, Kaleboubas MD, Chlouverakis GI, Vardas PE: Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:58-61.

- 53 Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Tsatsakis AM, Simantirakis EN, Chlouverakis GI: Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000;117:1538-1545.
- 54 Tuzcu EM, Gilbo J, Masterson M, Maloney JD: The usefulness of amiodarone in management of refractory supraventricular tachyarrhythmias. *Cleve Clin J Med* 1989;56:238-242.
- 55 Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, Hillige H, Wiesfeld AC, Lie KI: Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992;267:3289-3293.
- 56 Graboys TB, Podrid PJ, Lown B: Efficacy of amiodarone for refractory supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1983;106:870-876.
- 57 Zhao F, Feng SX, Zhao P, Ma H: [Effect of oral cordarone in reversing persistent atrial fibrillation]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006;26:521-522.
- 58 Mostow ND, Vrobel TR, Noon D, Rakita L: Rapid control of refractory atrial tachyarrhythmias with high-dose oral amiodarone. *Am Heart J* 1990;120:1356-1363.
- 59 Singh S, Zoble RG, Yellen L, Brodsky MA, Feld GK, Berk M, Billing CB, Jr.: Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;102:2385-2390.
- 60 Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, Molina RT, Ledesma R, Scapin AO, Vazquez BM: Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: a prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6:341-350.
- 61 Slavik RS, Tisdale JE, Borzak S: Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;44:121-152.
- 62 McClellan KJ, Markham A: Dofetilide: a review of its use in atrial fibrillation and atrial flutter. *Drugs* 1999;58:1043-1059.
- 63 Touboul P: [New anti-arrhythmics--hope or disappointment?]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004;97:1048-1053.
- 64 Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, Sager PT, Wesley RC, Jr., Meissner MC, Zoble RG, Wakefield LK, Perry KT, Vanderlugt JT: Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:130-136.
- 65 Gowda RM, Pudukollu G, Khan IA, Wilbur SL, Vasavada BC, Sacchi TJ: Ibutilide for pharmacological cardioversion of atrial fibrillation and flutter: impact of race on efficacy and safety. *Am J Ther* 2003;10:259-263.
- 66 Naegeli B, Straumann E, Bertel O: Ibutilide in persistent atrial fibrillation refractory to conventional cardioversion methods. *Int J Cardiol* 2005;99:283-287.
- 67 Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A: Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs* 2004;64:2741-2762.

- 68 Dronedarone: dronedarone, SR 33589, SR 33589B. *Drugs R D* 2007;8:171-175.
- 69 Wegener FT, Ehrlich JR, Hohnloser SH: Dronedarone: an emerging agent with rhythm- and rate-controlling effects. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17 Suppl 2:S17-20.:S17-S20.
- 70 Kathofer S, Thomas D, Karle CA: The novel antiarrhythmic drug dronedarone: comparison with amiodarone. *Cardiovasc Drug Rev* 2005;23:217-230.
- 71 Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH: Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481-1487.
- 72 Dale KM, White CM: Dronedarone: an amiodarone analog for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. *Ann Pharmacother* 2007;41:599-605.
- 73 Deneer VH, Borgh MB, Kingma JH, Lie AH, Brouwers JR: Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation. *Pharm World Sci* 2004;26:66-78.
- 74 Ferreira E, Sunderji R, Gin K: Is oral sotalol effective in converting atrial fibrillation to sinus rhythm? *Pharmacotherapy* 1997;17:1233-1237.
- 75 Khan IA: Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;87:121-128.
- 76 Botto GL, Bonini W, Broffoni T, Molteni S, Lombardi R, Alfieri G, Barone P, Bernasconi G, Ferrari G: Conversion of recent onset atrial fibrillation with single loading oral dose of propafenone: is in-hospital admission absolutely necessary? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1939-1943.
- 77 Naccarelli GV, Wolbrette DL, Bhatta L, Khan M, Hynes J, Samii S, Luck J: A review of clinical trials assessing the efficacy and safety of newer antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2003;9:215-222.
- 78 Blanc JJ, Voinov C, Maarek M: Comparison of oral loading dose of propafenone and amiodarone for converting recent-onset atrial fibrillation. PARSIFAL Study Group. *Am J Cardiol* 1999;84:1029-1032.
- 79 Boriani G, Biffi M, Capucci A, Botto GL, Broffoni T, Rubino I, Della CS, Sanguinetti M, Branzi A, Magnani B: Oral loading with propafenone: a placebo-controlled study in elderly and nonelderly patients with recent onset atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2465-2469.
- 80 Botto GL, Capucci A, Bonini W, Boriani G, Broffoni T, Barone P, Espureo M, Lombardi R, Molteni S, Ferrari G: Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single oral loading dose of propafenone: comparison of two regimens. *Int J Cardiol* 1997;58:55-61.
- 81 Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Piepoli M: Safety of oral propafenone in the conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multicentre study. *Int J Cardiol* 1999;68:187-196.
- 82 Khan IA: Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;87:121-128.

- 83 Alboni P, Botto GL, Baldi N: [Outpatient treatment of recurrent atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach: practical aspects]. *Ital Heart J Suppl* 2005;6:335-340.
- 84 Stevenson WG, Sweeney MO: Pharmacologic and nonpharmacologic treatment of ventricular arrhythmias in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:242-250.
- 85 Essebag V, Hadjis T, Platt RW, Pilote L: Amiodarone and the risk of bradyarrhythmia requiring permanent pacemaker in elderly patients with atrial fibrillation and prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:249-254.
- 86 Naccarelli GV, Rinkenberger RL, Dougherty AH, Fitzgerald DM: Adverse effects of amiodarone. Pathogenesis, incidence and management. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989;4:246-253.
- 87 Hoffmann A, Kappenberger L, Jost M, Burckhardt D: Effect of amiodarone on sinus node function in patients with sick sinus syndrome. *Clin Cardiol* 1987;10:451-452.
- 88 Cairns JA, Connolly SJ, Gent M, Roberts R: Post-myocardial infarction mortality in patients with ventricular premature depolarizations. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Pilot Study. *Circulation* 1991;84:550-557.
- 89 Marchlinski FE: Amiodarone: therapeutic but toxic. *N Y State J Med* 1987;87:322-324.
- 90 Kopelman HA, Horowitz LN: Efficacy and toxicity of amiodarone for the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;31:355-366.
- 91 Rosenbaum MB, Chiale PA, Haedo A, Lazzari JO, Elizari MV: Ten years of experience with amiodarone. *Am Heart J* 1983;106:957-964.
- 92 Vrobel TR, Miller PE, Mostow ND, Rakita L: A general overview of amiodarone toxicity: its prevention, detection, and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;31:393-426.
- 93 Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P: 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;349:667-674.
- 94 Essebag V, Hadjis T, Platt RW, Abrahamowicz M, Pilote L: Effect of amiodarone dose on the risk of permanent pacemaker insertion. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:1519-1525.
- 95 Counihan PJ, McKenna WJ: Risk-benefit assessment of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *Drug Saf* 1990;5:286-304.
- 96 Reingardene DI, Pil'vinis VK: [Amiodaron effects on atrioventricular conduction]. *Ter Arkh* 2006;78:49-52.
- 97 Bandini A, Golia P, Pantoli D, Galvani M, Rusticali F: Atrial fibrillation recurrence after drug-induced typical atrial flutter ablation. *Ital Heart J* 2005;6:584-590.
- 98 Reithmann C, Hoffmann E, Spitzlberger G, Dorwarth U, Gerth A, Remp T, Steinbeck G: Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:565-572.

- 99 Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahe I, Bergmann JF: Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:719-728.
- 100 Chung MK, Schweikert RA, Wilkoff BL, Niebauer MJ, Pinski SL, Trohman RG, Kidwell GA, Jaeger FJ, Morant VA, Miller DP, Tchou PJ: Is hospital admission for initiation of antiarrhythmic therapy with sotalol for atrial arrhythmias required? Yield of in-hospital monitoring and prediction of risk for significant arrhythmia complications. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:169-176.
- 101 Emori T, Antzelevitch C: Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined I(Kr) and I(Ks) block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1369-1378.
- 102 Falk RH: Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med* 1992;117:141-150.
- 103 Pritchard DA, Singh BN, Hurley PJ: Effects of amiodarone on thyroid function in patients with ischaemic heart disease. *Br Heart J* 1975;37:856-860.
- 104 Wellens HJ, Lie KI, Bar FW, Wesdorp JC, Dohmen HJ, Duren DR, Durrer D: Effect of amiodarone in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1976;38:189-194.
- 105 Rosenbaum MB, Chiale PA, Ryba D, Elizari MV: Control of tachyarrhythmias associated with Wolff-Parkinson-White syndrome by amiodarone hydrochloride. *Am J Cardiol* 1974;34:215-223.
- 106 Antzelevitch C: Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: is QT prolongation really the problem? *J Electrocardiol* 2004;37 Suppl:15-24.:15-24.
- 107 Hondeghem LM: Thorough QT/QTc not so thorough: removes torsadogenic predictors from the T-wave, incriminates safe drugs, and misses profibrillatory drugs. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:337-340.
- 108 Kautzner J: QT interval measurements. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:273-277.
- 109 Heufelder AE WM: Störungen der Schilddrüsenfunktion durch Amiodaron. *Deutsches Ärzteblatt* 1999;96:853-866.
- 110 Harris L, McKenna WJ, Rowland E, Holt DW, Storey GC, Krikler DM: Side effects of long-term amiodarone therapy. *Circulation* 1983;67:45-51.
- 111 Haffajee CJ: Klinische Pharmakokinetik oraler Amiodaron-Gaben. G.Breithardt und F.Loogen (Hrsg.) , *Neue Aspekte in der medikamentösen Behandlung von Tachyarrhythmien. Die Bedeutung von Amiodaron.* Urban & Schwarzenberg, München, 1983.
- 112 Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson BN, Shoshani D, Spielman SR, Greenspon AJ, Greenspan AM, Vlases PH, Horowitz LN: Steady-state serum amiodarone concentrations: relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity. *Ann Intern Med* 1984;101:462-469.
- 113 Gill J HRFA: Amiodarone. An Overview of its pharmacological properties and review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 1992;43:69-110.

-
- 114 Kerin NZ, Aragon E, Faitel K, Frumin H, Rubenfire M: Long-term efficacy and toxicity of high- and low-dose amiodarone regimens. *J Clin Pharmacol* 1989;29:418-423.
 - 115 Mason JW: Amiodarone. *N Engl J Med* 1987;316:455-466.
 - 116 Chen D, Hedges TR: Amiodarone optic neuropathy--review. *Semin Ophthalmol* 2003;18:169-173.
 - 117 Reingardene DI, Zhilene VI: [Dermatological adverse reactions of amiodarone]. *Kardiologia* 2005;45:27-30.
 - 118 Sivaram CA, Beckman KJ: Images in clinical medicine. Amiodarone-induced skin discoloration. *N Engl J Med* 1997;337:1813.

7 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. H.U. Klein für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung und Unterstützung meiner Doktorarbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. C. Geller für die konstruktive, fachliche und motivierende Unterstützung und Anleitung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Für seine intensive Begleitung bei der Vorbereitung, Durchführung und Fertigstellung der Arbeit danke ich meinem Betreuer Herrn Dr. med. J. Mittag.

Fr. Anke Lux vom Institut für Biometrie und medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät danke ich für die schnelle und kompetente Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Bei den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Klinik für Kardiologie und den Dokumentationsassistentinnen möchte ich mich für die Unterstützung bei der Erhebung und Computerisierung der Daten danken.

Für die Unterstützung in verschiedenen Aspekten dieser Arbeit und die fachlichen Diskussionen bedanke ich mich bei allen nicht namentlich erwähnten Kollegen und Freunden, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Meiner Familie danke ich für die Geduld und den Ansporn.

8 Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Wirkungen und Nebenwirkungen während einer oralen Hochdosisaufsättigung mit Amiodaron bei Patienten mit Vorhofflimmern

in der Universitätsklinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Zentrums für Innere Medizin mit der Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. C. Geller, Dr. med. J. Mittag und Fr. Anke Lux ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

9 Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Angaben

Name: Annegret Gamelin
Geburtstag: 04.04.1975
Geburtsort: Quedlinburg

Schulbildung

1981-1990 Polytechnische Oberschule „Erich Weinert“ Quedlinburg
1990-1993 GutsMuthsGymnasium Quedlinburg

Studium

1993-2000 Medizinstudium an der
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
WS 1996/97 Auslandssemester an der Leopold-Franzens-Universität
Innsbruck, Österreich
03/1999-11/99 2 Tertiale des Praktischen Jahres am
Kansas University Medical Center, Kansas City

Berufliche Tätigkeit

06/2000-05/2001 Ärztin im Praktikum an der Klinik für Anästhesiologie
und Intensivmedizin des Klinikum Bernburg,
Chefarzt: Prof. Dr. med. habil. Abdulla
06/2001-11/2001 Ärztin im Praktikum an der Klinik für Anästhesiologie
und Intensivmedizin der Kreiskliniken Aschersleben-
Staßfurt,
Chefärztin: Fr. Dr. med. Mingramm
01/2002-01/2008 Assistenzärztin und
seit 02/2008 Fachärztin an der Klinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. Th. Hachenberg

Magdeburg, den