

Aus der Medizinischen Klinik des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf
Abteilung für Kardiologie
Elektrophysiologie, Angiologie und Intensivmedizin
Lehrkrankenhaus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. E. G. Vester

**Ibutilide und Amiodaron als intravenöse Vorbehandlung
vor elektrischer Kardioversion bei Vorhofflimmern.
Eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie
zweier Klasse III Antiarrhythmika**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Sarah Recker

2007

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Ernst Vester
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Pathophysiologie	3
1.3	Klassifizierung des Vorhofflimmerns	5
1.4	Therapie	6
1.4.1	Besonderes Therapiekonzept bei paroxysmalem Vorhofflimmern: Der „pill in the pocket approach“	8
1.5	Antiarrhythmika	9
1.5.1	Aktuelle Empfehlungen der AHA und der ESC zur Gabe von Antiarrhythmika bei Vorhofflimmern	11
1.6	Studienziele	13
2.	Methodik und Patientenkollektiv	15
2.1	Aufbau der Studie	15
2.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	18
2.3	Datenerhebung	18
2.4	Statistische Auswertung	19
3.	Ergebnisse	21
3.1	Patienten	21
3.1.1	Alter und Geschlechtsverteilung	21
3.1.2	Gewicht	22
3.1.3	Durchmesser linkes Atrium	23
3.1.4	Dauer des Vorhofflimmerns	23
3.1.5	Kardiovaskuläre und extrakardiale Vorerkrankungen	25
3.1.6	Antiarrhythmische Vormedikation	26
3.2	Vergleich der Konversionsraten und Konversionsenergien	27
3.3.	Kovarianzanalyse der Parameter Energie, Dauer des Vorhofflimmerns und Größe des linken Atriums	31
4.	Diskussion	34
4.1	Allgemeines	34
4.1.1	Vergleichsstudien: Kollektivgröße, Alter und Geschlechtsverteilung	35
4.2	Studien zur Wirksamkeit von Ibutilide	36
4.2.1	Studien zur Wirksamkeit von Ibutilide zur pharmakologischen Kardioversion	37
4.2.1.1	Studien Ibutilide versus Placebo	37
4.2.1.2	Studien Ibutilide versus Ia, Ic oder andere Klasse III Antiarrhythmika	37

4.2.2	Studien zur Wirksamkeit von Ibutilide als Vorbehandlung vor ECV	39
4.2.3	Komplikationsraten nach Ibutilidegabe	40
4.2.4	Gesamtüberblick der Studien zu Ibutilide	41
4.2.5	Tabellarischer Vergleich der Studien zu Ibutilide	42
4.3	Studien zur Wirksamkeit von Amiodaron	45
4.3.1	Vergleich der Dosierungen und Applikationsarten von Amiodaron	45
4.3.2	Vergleich der pharmakologischen Konversionsraten nach Amiodarongabe	45
4.3.3	Vergleich der Konversionsraten nach Vorbehandlung mit Amiodaron	47
4.3.4	Komplikationsraten nach Amiodarongabe	47
4.3.5	Tabellarischer Vergleich der Studien zu Amiodaron	47
4.3.6	Einflussfaktoren auf die Konversion und die benötigten Konversionsenergien	51
5.	Fazit	52
6.	Literaturverzeichnis	54

Abkürzungsverzeichnis

Danksagung

Abstract

Lebenslauf

1. Einleitung

1.1 Einführung

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende, klinisch relevante Herzrhythmusstörung der erwachsenen Bevölkerung [36, 62, 88]. Bei einer Prävalenz von ca. 0,9% in der Allgemeinbevölkerung sind schätzungsweise 2,2 Millionen Amerikaner und 0,3-0,7 Millionen Deutsche betroffen [23, 80].

In großen Studien (Cardiovascular Health Studie [27], Framingham Studie [41], Western Australia Survey [49] und Rochester Minn [72]) zeigte sich eine deutliche Altersabhängigkeit der Prävalenz. So fand sich in der Framingham-Studie eine Prävalenzspannweite von weniger als 0,5% bei unter 50-jährigen, dagegen bis zu 9% bei über 80-jährigen. Außer zu fortgeschrittenem Alter ergab sich in multivariaten Analysen ein eindeutiger Bezug zu verschiedenen v.a. kardialen und kardiovaskulären Grunderkrankungen [80]. An echokardiographisch erfassbaren Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern sind eine erhöhte linksventrikuläre Wanddicke, sowie eine verminderte linksventrikuläre Verkürzungsfraktion und eine Vergrößerung des linken Atriums zu nennen.

Tabelle 1.1 stellt ergänzend weitere prädisponierende Erkrankungen für das Auftreten von Vorhofflimmern modifiziert nach [70] dar.

Kardiale Ursachen

- koronare Herzkrankheit / Myokardinfarkt
- Kardiomyopathien / Herzinsuffizienz
- rheumatische Herz-erkrankungen
- Vitien (inkl. Shuntvitien)
- Vorhofseptumdefekt
- Myo- und Perikarditis
- Tachykardie-Bradykardie-Syndrom
- Herzoperationen
- akzessorische Leitungsbahnen (z.B. WPW-Syndrom)

Systemische Ursachen

- arterielle Hypertonie
- Hyperthyreose
- Elektrolytentgleisungen
- Fieber
- pulmonale Erkrankungen / Lungenembolie
- genetisch
- medikamentöse Nebenwirkungen, Koffein
- Alkoholkonsum (holiday heart Syndrom)
- Speichererkrankungen (z.B. Amyloidose, Hämochromatose)
- autonome Dysfunktion

Tabelle 1.1: Prädisponierende Erkrankungen für Vorhofflimmern [70]

Die Erkrankung bedeutet für die Betroffenen in vielerlei Hinsicht eine Beeinträchtigung.

Die subjektive Beschwerdesymptomatik ist vielgestaltig. Sie reicht von einem asymptomatischen Verlauf über Müdigkeit und verminderte körperliche Belastbarkeit, Palpitationen, Dyspnoe, Schwindel und Synkopen bis hin zur kardialen Dekompensation.

Die Symptomatik resultiert im Wesentlichen aus der zumeist schnellen, unregelmäßigen Kammerüberleitungsfrequenz und der Verminderung des Herzzeitvolumens um bis zu 20%, bedingt durch den Verlust der Vorhofsystole, ggf. zusätzlich aggraviert durch die ungenügende diastolische Füllungszeit während tachyarrhythmischer Episoden [16, 90].

Im Rahmen einer unzureichenden Frequenzkontrolle kann es zur Ausbildung einer tachykardieinduzierten Herzinsuffizienz kommen, die nach Normalisierung der Frequenz bzw. des Rhythmus aber grundsätzlich rückbildungsfähig ist [24, 67, 71, 83].

Am nachhaltigsten beeinflusst wird die Prognose jedoch durch das deutlich gesteigerte Risiko für thrombembolische Ereignisse, die am häufigsten das zerebrale Stromgebiet betreffen. Der bevorzugte Ort der Thrombogenese ist das linke Vorhofohr. Pathogenetisch wichtige Faktoren sind neben der Stase durch die herabgesetzte Vorhofkontraktilität auch eine Hyperkoagulabilität. Mit einer Thrombenbildung ist nach einer Dauer des Vorhofflimmerns von etwa 48 Stunden zu rechnen, weshalb ab diesem Zeitpunkt eine ausreichende orale Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 2,0-3,0 sicherzustellen ist.

Bei nicht rheumatisch bedingtem Vorhofflimmern (VHF) ist die jährliche Rate, einen ischämischen zerebrovaskulären Insult zu erleiden 5%, was einem 2-7 fach erhöhten Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung entspricht [25, 47, 77, 97, 98]. Bei VHF infolge eines rheumatischen -d.h. streptokokkenallergisch bedingten- Vitiums, steigt das Schlaganfallrisiko sogar um das 17fache an [98]. Schlaganfälle haben im Rahmen von VHF eine schlechtere Prognose, da häufiger fatale Verläufe und Reinfarkte auftreten. Außerdem sind sie mit einem höheren Anteil an invalidisierenden Residualsymptomen sowie einer längeren Hospitalisierung verbunden [40, 52].

Große epidemiologische Studien zeigen, dass Vorhofflimmern per se ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität ist (nach der Framingham Studie 1,5 bis 1,9 fach erhöhtes Mortalitätsrisiko) [6].

Aus den oben aufgeführten Gründen wird die Notwendigkeit einer Behandlung und effektiven oralen Antikoagulation ersichtlich.

1.2 Pathophysiologie

Als pathophysiologische Grundlagen des Vorhofflimmerns sind zum einen Reentry-Erregungen aufgrund inhomogen erregbarer oder leitender Myokardareale zu nennen, zum anderen eine gesteigerte Automatizität eines oder mehrerer rasch depolarisierender Foci, die zumeist im Bereich der Pulmonalvenen lokalisiert sind und sich histologisch als Herzmuskelzellen mit erhaltenen elektrischen Eigenschaften darstellen. Hierbei dürften die ektopen Foci bei der Initiierung der Rhythmusstörung -im Sinne eines Triggers- eine Rolle spielen und der Reentry-Mechanismus bei der Aufrechterhaltung derselben.

Eine Ablation der Foci, die v.a. bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eine Rolle spielen, kann therapeutisch kurativ sein [14, 33, 39].

Grundvoraussetzung für die Entstehung kreisender Erregung als Zeichen einer gestörten Erregungsleitung im Vorhofmyokard ist eine Unterbrechung des synzytialen Gewebsverbandes in diesem Bereich, was zu einer Inhomogenisierung der elektrophysiologischen Eigenschaften führt.

Durch Verkürzung der Länge der Erregungswelle, die sich aus dem Produkt der Reizleitungsgeschwindigkeit und der Refraktärzeit ergibt, kann es zu einem Reentry kommen. Entsprechend kann eine Verkürzung der Refraktärzeit und/oder eine verzögerte Leitungsgeschwindigkeit im Bereich des Atriums eine kreisende Erregung hervorrufen, die zu sich selbstunterhaltenden Tochterwellen führen kann. Die Anzahl der zur Unterhaltung des Vorhofflimmerns notwendigen, um funktionell refraktäres Vorhofmyokard, zirkulierenden Wellen, muss dabei mindestens 4-6 sein. Für ein längerfristiges Andauern des Vorhofflimmerns ist auch eine entsprechende Vergrößerung des Atriums notwendig. Weiterhin muss vorübergehend eine unidirektionale Blockierung der Erregungsausbreitung vorliegen, da es ansonsten zu einer Auslöschung der aufeinandertreffenden Erregungsfronten käme [2, 3, 4, 21, 46, 58, 59, 70, 73, 76, 82].

Untersuchungen an Hunden und die klinische Beobachtung, dass die Erfolgsrate von Kardioversionen bei erst kurz bestehendem VHF höher ist, länger bestehendes VHF schwerer kardiovertierbar und der wiederhergestellte Sinusrhythmus schwerer zu halten ist, legten die Vermutung nahe, dass sich VHF durch Veränderung der elektrophysiologischen Eigenschaften selbst die Voraussetzung zur Aufrecht-

erhaltung schaffen könnte. Dies wurde in einem Experiment von Wijffles et al. [96] näher untersucht. Wijffles et al. konnten an Ziegen demonstrieren, dass es durch wiederholte elektrische Induktion von VHF, zu anfänglich kurzen, selbstlimitierenden Flimmerepisoden kommt, deren Dauer im weiteren Verlauf bei repetitiver, schneller Stimulation zunimmt und die letztendlich in persistierendem VHF enden. Die wachsende Neigung zu VHF war u.a. verbunden mit einer zunehmenden Verkürzung der effektiven Refraktärperiode (=elektrisches Remodeling) und einer Umkehrung der physiologischen Frequenzadaption, was wiederum -wie oben erläutert- VHF unterhält und eine Konversion in den Sinusrhythmus erschwert. Entsprechende Veränderungen der atrialen Refraktärzeit konnten zwischenzeitlich auch beim Menschen nachgewiesen werden. Nach Konversion bildeten sich die Veränderungen innerhalb einer Woche zurück [2, 5, 96].

Das atriale Remodeling setzt bereits einige Stunden nach Beginn des Vorhofflimmerns ein. Im Rahmen des Remodelings kommt es zu zahlreichen Alterationen wie geänderten Ionenkanalflüssen und Ionenkanalexpressionen, Entdifferenzierung von Myozyten, Verminderung der atrialen Kontraktilität, Fibrosierungen u.a., deren genaue pathophysiologische Bedeutung aber zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar ist. Das Ausmaß des Remodelings ist dabei auch abhängig von der Dauer des Flimmerns. Insgesamt dürften all diese Veränderungen die Inhomogenisierung der elektrophysiologischen Eigenschaften unterstützen und so zur Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns beitragen [2, 61, 99].

1.3 Klassifizierung des Vorhofflimmerns

Es existieren zahlreiche, uneinheitliche Klassifizierungssysteme, die von unterschiedlichsten Kriterien ausgehen, z.B. der Ätiologie oder dem zeitlichen Verlauf, was die Beurteilung und den Vergleich der Studien aus diesem Bereich entsprechend erschwert.

Die hier vorgestellte Einteilung orientiert sich an den AHA- und ESC-Richtlinien aus den Jahren 2001 [28] und 2006 [29], und dem NASPE-Consensus-Paper 2003 [50] zu Vorhofflimmern, die sich rein deskriptiv nach dem klinisch-zeitlichen Erscheinungsbild richten. Sie gilt für Flimmer-Episoden, die länger als 30 Sekunden dauern und keine reversiblen Ursachen haben.

Generell sollte bei der Diagnosestellung erfasst werden, ob es sich um erstmaliges bzw. neu entdecktes VHF handelt und ob es sich symptomatisch oder asymptomatisch manifestiert und selbstlimitierend ist oder nicht. Sind zwei oder mehr Episoden aufgetreten, handelt es sich um rezidivierendes Vorhofflimmern.

Paroxysmales Vorhofflimmern ist spontan selbstterminierend und dauert bis zu 7 Tage, meist jedoch weniger als 24-48 Stunden an.

Als persistierend wird Vorhofflimmern bezeichnet, das nicht spontan konvertiert und gewöhnlich länger als 7 Tage andauert. Eine Terminierung ist durch elektrische oder pharmakologische Kardioversion möglich. Unter die Bezeichnung persistierendes VHF fallen auch Patienten mit lang bestehendem VHF, d.h. Episodendauern >1Jahr. Sowohl paroxysmales als auch persistierendes Vorhofflimmern können rezidivierend sein.

Permanentes Vorhofflimmern dauert chronisch an und ist keiner Kardioversion zugänglich, bzw. es wurde kein Kardioversionsversuch unternommen.

Die Tabelle 1.2 gibt einen Überblick über die vorgestellte Klassifizierung. VHF als Erstmanifestation kann hierbei das Erscheinungsbild paroxysmal, persistierend oder permanent haben.

Erscheinungsbild VHF	Dauer VHF	Therapieoptionen
paroxysmal	≤7 Tage	Spontankonversion
persistierend	>7 Tage	pharmakologische oder elektrische Kardioversion
permanent	chronisch anhaltend	Konversion nicht möglich

Tabelle 1.2: Klassifizierung und Therapieoptionen von Vorhofflimmern

1.4 Therapie

Prinzipiell bestehen zwei therapeutische Behandlungsmethoden des Vorhofflimmerns, zum einen die Frequenzkontrolle und zum anderen die Wiederherstellung des Sinusrhythmus, auch als Rhythmuskontrolle bezeichnet, die sowohl durch pharmakologische, als auch durch elektrische Kardioversion erzielt werden kann.

Zur Frequenzkontrolle werden Betarezeptorenblocker, Kalziumantagonisten vom Verapamil- bzw. Diltiazemtyp und Digitalisglykoside aufgrund ihrer negativ dromotropen Eigenschaften eingesetzt. Glykoside sind bei Patienten mit klinisch manifester Herzinsuffizienz Mittel der ersten Wahl, wobei eine ausreichende ventrikuläre Frequenzlimitation unter körperlicher Belastung bei alleiniger Glykosidgabe oft nicht gewährleistet ist, so dass sich hier eine Kombination mit den vorgenannten Medikamenten anbietet [22, 78].

Sollte eine befriedigende medikamentöse Frequenzkontrolle nicht möglich sein, stehen noch interventionelle antiarrhythmische Therapien, wie katheterablative Verfahren mit oder ohne nachfolgende Schrittmacherimplantation u.a. zur Verfügung.

Die Rhythmuskontrolle durch externe elektrische Gleichstrom-Kardioversion (ECV) ist seit Beginn der 1960er Jahre gebräuchlich [53]. Prinzip ist die synchronisierte, R-Zacken getriggerte Schockabgabe durch einen Defibrillator. Die Schockabgabe kann mono- oder biphasisch erfolgen. In einer vergleichenden Untersuchung an 165 Patienten zeigte sich, dass in der Gruppe mit biphasischen Vorgehen geringere Energien notwendig waren, und Erfolgsraten von über 90% erzielt werden konnten. Andere Studien bestätigten diese Ergebnisse, so dass in Zukunft damit zu rechnen ist, dass sich die biphasische Variante durchsetzen wird [20, 57, 64, 68].

Die Elektroden werden entweder anterior-anterior oder anterior-posterior positioniert. Eine Überlegenheit einer der beiden Elektrodenpositionen über die andere konnte nicht nachgewiesen werden. Sollte jedoch unter der initialen Positionierung keine Konversion erzielt werden, ist ein Elektrodenwechsel sinnvoll [10].

Die elektrische Kardioversion erfolgt in intravenöser Kurznarkose. Es ist auch eine intrakardiale Kardioversion möglich, die aber aufgrund ihrer Invasivität nicht das Standardvorgehen darstellt.

Die medikamentöse Kardioversion ist im Gegensatz zur elektrischen weniger invasiv, benötigt keine Anästhesie und ist schnell und einfach, auch an nicht nüchternen Patienten durchführbar. Der Wirkungseintritt kann aber, je nach verwendetem

Antiarrhythmikum und Applikationsform, deutlich länger dauern als bei der elektrischen Kardioversion. Wegen möglicher proarrhythmischer Wirkungen sollte eine entsprechende stationäre Nachbeobachtungszeit, wenn möglich unter Monitorkontrolle, eingeplant werden. Zur Konversion können Antiarrhythmika der Klassen Ia, Ic und III nach Vaughan Williams eingesetzt werden. Die höchsten Erfolgsraten sind für kurz, d.h. weniger als 7 Tage andauerndes Vorhofflimmern beschrieben worden [7, 11, 75, 86, 87].

Eine pharmakologische Kardioversion bietet sich v.a. für hämodynamisch stabile, symptomatische Patienten an.

Weitere Behandlungsoptionen zur Rhythmuskontrolle sind Katheterablationen, z.B. von pulmonalvenös lokalisierten Foci, operative Verfahren wie die Cox-Maze Operation, atriale Defibrillatoren -die aber wegen der Schockabgabe schlecht toleriert werden- und Schrittmacherimplantationen.

In der AFFIRM-Studie (2002, n=4060) [100] und der RACE-Studie (2002, n=522) [91] -den zwei aktuellsten und größten Studien zum Vergleich von Rhythmus- versus Frequenzkontrolle- zeigten sich bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern keine signifikanten Letalitäts- und Mortalitätsunterschiede zwischen den frequenz- und den rhythmuskontrollierten Gruppen. Tendenziell waren die Sterblichkeit und die Hospitalisierungsrate geringfügig höher unter Antiarrhythmikamedikation. Medikamentennebenwirkungen traten deutlich häufiger in den „Rhythmusgruppen“ auf. Ein Rhythmisierungsversuch kann aber trotz allem bei symptomatischen oder auch hämodynamisch instabilen Patienten sinnvoll sein. Die Entscheidung für eines der beiden Therapiekonzepte ist stets individuell, an die Erfordernisse des jeweiligen Patienten angepasst, zu treffen.

In den zwei genannten Studien [91, 100], traten bei beiden Therapieformen unter unzureichender Antikoagulation thrombembolische Komplikationen auf. Ob dies in den rhythmuskontrollierten Gruppen auf ein per se erhöhtes Thrombembolierisiko oder auf stumme Flimmerrezidive nach Konversion zurückzuführen ist, ist nicht endgültig zu klären. Der Trend geht daher inzwischen in die Richtung, bei beiden Therapiestrategien langfristig eine adäquate orale Antikoagulation sicherzustellen.

Lediglich die Gruppe der Patienten unter 60 Jahren mit „lone atrial fibrillation“, d.h. ohne strukturelle Herzerkrankung oder kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, nimmt hier eine Sonderposition ein, da sie eine deutlich günstigere Prognose hinsichtlich der Mortalität und des Auftretens von thrombembolischen Ereignissen hat, so dass hier ggf. auf eine langfristige orale Antikoagulation verzichtet werden kann.

Tabelle 1.3 gibt einen abschließenden Überblick über die Vor- und Nachteile der Rhythmus- und Frequenzkontrolle [38, 42, 48].

Vorteile Rhythmuskontrolle

- Verhinderung von Remodeling und tachykardieinduzierter Kardiomyopathie
- Symptombesserung/-freiheit
- erhöhte Belastbarkeit
- verbesserte Hämodynamik
- verbesserte Ventrikelfunktion
- ggf. Verzicht auf chronische Antikoagulation

Vorteile Frequenzkontrolle

- keine Rezidivprophylaxe notwendig
- Verhinderung von tachykardieinduzierter Kardiomyopathie
- kostengünstiger
- seltenere Klinikeinweisung
- kaum proarrhythmische Nebenwirkungen
- ambulante Therapieeinstellung möglich

Nachteile Rhythmuskontrolle

- proarrhythmische Nebenwirkungen
- kostenintensiver
- hohe Rezidivquote
- häufigere Hospitalisierung
- Anästhesie vor elektrischer Kardioversion notwendig

Nachteile Frequenzkontrolle

- Antikoagulation
- persistierende Symptome
- Gefahr des Remodelings
- reduzierte Belastbarkeit

Tabelle 1.3: Vor- und Nachteile der Rhythmus- bzw. der Frequenzkontrolle

1.4.1 Besonderes Therapiekonzept bei paroxysmalem Vorhofflimmern: Der „pill in the pocket approach“

Der Versuch, herzgesunde Patienten mit seltenen symptomatischen, erst seit kurzem bestehenden paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden durch einmalige höherdosierte Gabe von oralen Klasse Ic Antiarrhythmika zu kardiovertieren, ist unter dem Begriff „pill in the pocket approach“ bekannt geworden [1, 11, 69]. Der Patient nimmt die Antiarrhythmika bei Beginn der Symptome -z.B. Palpitationen- eigenständig ein. Wegen möglicher proarrhythmischer Nebenwirkungen wie Vorhofflattern, SA- oder AV-Blockierungen u.a. sollte die Erstgabe aus Sicherheitsaspekten unter Monitoring (z.B. Event-Rekorder) und ärztlicher Aufsicht erfolgen. Etwa eine halbe Stunde

vorher ist die Einnahme eines Betarezeptorenblockers oder Kalziumantagonists vom Diltiazem- bzw. Verapamiltyp sinnvoll, um eine schnelle AV-Überleitung im Fall einer Konversion in Vorhofflattern zu verhindern [29]. Falls die Erstanwendung komplikationslos verlief, ist danach die selbständige ambulante Anwendung durch den Patienten möglich. Generell ist die Gabe von Klasse Ic Antiarrhythmika bei vorbestehenden organischen oder strukturellen Herzerkrankungen kontraindiziert.

Die nachfolgenden Medikamente werden in den angegebenen Dosierungen zur oralen Einmalgabe empfohlen: Propafenon 450-600mg oder Flecainid 150-300mg. Es wurden innerhalb von 2-3 Stunden nach Gabe Konversionsraten zwischen 60 bis 80% beschrieben [1]. Auch bei Patienten mit AV-Knoten-Reentry-Tachykardien wird das „pill in the pocket“-Konzept erfolgreich angewandt.

Vorteile des „pill in the pocket“-Konzepts sind die Möglichkeit einer sofortigen Therapieeinleitung durch den Patienten, die Vermeidung einer antiarrhythmischen Dauermedikation mit entsprechenden Nebenwirkungen und eine Reduzierung der Hospitalisierungen, was sich zum einen positiv auf die Lebensqualität des Patienten auswirkt und zum anderen kosteneffektiver ist.

Von Nachteil ist, wie bereits oben beschrieben, die Gefahr von proarrhythmischen Effekten, die wenn auch sehr selten bei herzgesunden Patienten auftreten können. So kann es z.B. zu einem plötzlichen Herztod durch Kammerflimmern nach Gabe von Klasse Ic-Antiarrhythmika bei Patienten mit Brugada-Syndrom kommen. Der Einsatz dieses Therapiekonzeptes setzt eine sorgfältige Selektion geeigneter Patienten voraus.

1.5 Antiarrhythmika

Die in der Studie eingesetzten Antiarrhythmika gehören der Klasse III nach Vaughan Williams an und bewirken vorwiegend eine Hemmung des Kaliumausstroms in der Repolarisationsphase, was zu einer Aktionspotential- und im EKG entsprechend zu einer QT-Verlängerung führt. Die Verlängerung der Aktionspotentialdauer wiederum bedingt eine Zunahme der Wellenlänge, wodurch das Durchbrechen von Reentry-Erregungen möglich wird. Sie wirken auf Vorhof und Ventrikel. Grundsätzlich besteht bei allen Antiarrhythmika die Gefahr nicht erwünschter proarrhythmischer Effekte.

Durch antiarrhythmische Vorbehandlung vor ECV können die Erfolgsraten elektrischer Kardioversionen gesteigert werden und es kann eine Reduktion der Schwelle zur atrialen Defibrillation, mit entsprechender Verminderung der

eingesetzten Energie, erzielt werden. Auch Frührezidive treten seltener auf [12, 17, 32, 51, 66].

Ibutilide ist ein Klasse III Antiarrhythmikum, das zur Zeit in Deutschland noch nicht zugelassen ist, jedoch für zahlreiche europäische Länder und den US-amerikanischen Markt schon seit einigen Jahren eine Zulassung zur Behandlung von Vorhofflimmern hat. Aufgrund des ausgeprägten hepatischen first-pass Effektes steht es nur als intravenöse Applikationsform zur Verfügung. Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 6 Stunden. Mit einer Konversion ist spätestens innerhalb einer Stunde nach Gabe als intravenöse Kurzinfusion zu rechnen. Ibutilidefumarat, ein Methansulfonamidderivat, blockiert den verzögerten Kaliumauswärtsstrom und aktiviert den langsamen Natriumeinwärtsstrom. Insgesamt kommt es zu einer Verlängerung der Aktionspotentialdauer und der Refraktärzeit in Atrium und in Ventrikel (s.o.). Die Verlängerung des QT-Intervalls ist dosisabhängig. Eine schwerwiegende Komplikation ist das Auftreten von polymorphen ventrikulären Tachykardien (z.B. Torsade de pointes). Torsade de pointes-Tachykardien treten nach intravenöser Ibutilidegabe mit einer Häufigkeit von bis zu 4% auf [29]. Nach Verabreichung sollte eine mindestens vierstündige Monitorüberwachung erfolgen bzw. solange, bis die QT-Dauer den Ausgangswert wieder erreicht hat. Ibutilide ist bei stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und vorbestehender QT-Verlängerung kontraindiziert [26, 79].

Amiodaron hat neben den bereits beschriebenen Klasse-III-antiarrhythmischen Wirkungen auch noch Natriumkanal-blockierende, β -sympatholytische und kalziumantagonistische Effekte [31]. Es ist oral und intravenös verfügbar. Nach intravenöser Gabe als Kurzinfusion erfolgt der Wirkungseintritt nach Minuten mit einem Wirkmaximum nach 15 Minuten. Amiodaron ist jodhaltig, und es sind Schilddrüsenfunktionsstörungen möglich. Amiodaron kann auch bei deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion eingesetzt werden, da es kaum negativ inotrop wirkt. Es treten seltener als bei anderen Klasse III Antiarrhythmika proarrhythmische Wirkungen auf [35, 37]. Wegen der zahlreichen -teilweise irreversiblen extrakardialen Nebenwirkungen (z.B. Lungenfibrose)- und der pharmakokinetischen Eigenschaften mit einem extrem großen Verteilungsvolumen und einer langen, interindividuell variierenden Halbwertszeit von 20-100 Tagen, ist es aber als Dauertherapie nur Medikament der zweiten Wahl [26].

1.5.1 Aktuelle Empfehlungen der AHA und der ESC zur Gabe von Antiarrhythmika bei Vorhofflimmern

Einleitend sei kurz auf die Inhalte zur Wertung der Empfehlungs- und der Evidenzgrade hingewiesen:

Die Klassifikation der Empfehlungsgrade zur Indikationsstellung einer Maßnahme nach AHA-Leitlinien sieht folgende drei Klassen vor [29]:

Klasse I: Hinreichende Befunde und/oder allgemeine Übereinstimmungen belegen, dass die Prozedur oder Behandlung nützlich und effektiv ist

Klasse II: Es existieren widersprüchliche Befunde und/oder divergente Meinungen über die Nützlichkeit/Effektivität einer Prozedur oder Behandlung

- Klasse IIa: Befunde oder Meinungen sprechen für die Durchführung der Prozedur oder Behandlung
- Klasse IIb: Nützlichkeit/Effektivität sind weniger gut durch Befunde oder Meinungen abgesichert

Klasse III: Nach Befunden und/oder allgemeiner Übereinstimmung ist die Prozedur oder Behandlung nicht nützlich/effektiv und in einigen Fällen sogar schädigend

Die Unterteilung der Evidenzgrade, mit abnehmendem Evidenzgrad von A nach C ist nachfolgend kurz beschrieben:

Evidenz-Level A: Daten mehrerer randomisierter klinischer Studien oder Metaanalysen liegen vor

Evidenz-Level B: Daten von einer randomisierten Studie oder Daten nichtrandomisierter Studien liegen vor

Evidenz-Level C: Expertenkonsens oder Fallstudien

Über die Empfehlungen der AHA und ESC zur pharmakologischen Vorbehandlung vor elektrischer Kardioversion, was im angloamerikanischen Sprachraum auch als pretreatment bezeichnet wird, und die Wirksamkeit der unterschiedlichen Antiarrhythmika für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, gibt die Tabelle 1.4 Aufschluss [29].

Wirksamkeit	Verstärkung der ECV und Verhinderung von Frührezidiven	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
nachgewiesen	Amiodaron Ibutilide Sotalol Flecainid Propafenon Chinidin	I	B
unsicher bzw. unbekannt	Betablocker Diltiazem Verapamil Dofetilide Disopyramid Procainamid	IIb	C

Tabelle1.4: Antiarrhythmische Vorbehandlung vor ECV

Die Empfehlungen zur pharmakologischen Kardioversion für Vorhofflimmern von bis zu 7 Tagen Dauer gibt Tabelle 1.5 wieder [29].

Medikament und Vaughan Williams Klassifikation	Applikationsform	Empfehlungsgrad [I-III]	Evidenzgrad [A-C]
Sicher wirksam			
• Propafenon Ic	oral oder i.v.	I	A
• Flecainid Ic	oral oder i.v.	I	A
• Dofetilide III	oral	I	A
• Ibutilide III	i.v.	I	A
• Amiodaron III	oral oder i.v.	IIa	A
Weniger wirksam oder noch nicht ausreichend untersucht			
• Chinidin Ia	oral	IIb	B
• Disopyramid Ia	i.v.	IIb	B
• Procainamid Ia	i.v.	IIb	B
Gabe nicht empfohlen			
• Digoxin	oral oder i.v.	III	A
• Sotalol III	oral oder i.v.	III	A

Tabelle1.5: Empfehlungen für die pharmakologische Kardioversion für VHF ≤7d

Für Vorhofflimmern von mehr als 7 Tagen Dauer sind die Empfehlungen zur pharmakologischen Kardioversion in Tabelle 1.6 dargestellt [29].

Medikament und Vaughan Williams Klassifikation	Applikationsform	Empfehlungsgrad [I-III]	Evidenzgrad [A-C]
Sicher wirksam			
• Dofetilide III	oral	I	A
• Ibutilide III	i.v.	IIa	A
• Amiodaron III	oral oder i.v.	IIa	A
Weniger wirksam oder noch nicht ausreichend untersucht			
• Propafenon Ic	oral oder i.v.	IIb	B
• Flecainid Ic	oral	IIb	B
• Chinidin Ia	oral	IIb	B
• Disopyramid Ia	i.v.	IIb	B
• Procainamid Ia	i.v.	IIb	C
Gabe nicht empfohlen			
• Digoxin	oral oder i.v.	III	B
• Sotalol III	oral oder i.v.	III	B

Tabelle 1.6: Empfehlungen für die pharmakologische Kardioversion für VHF >7d

1.6 Studienziele

Ziel der vorliegenden Studie war es, prospektiv, doppelblind und placebokontrolliert die Auswirkungen einer vorherigen intravenösen Gabe von Placebo, Ibutilide bzw. Amiodaron -zweier Klasse III Antiarrhythmika- auf die nachfolgende elektrische Kardioversion zu untersuchen. Ein Vergleich zwischen zwei verschiedenen Klasse III Antiarrhythmika als Vormedikation zur elektrischen Kardioversion ist bislang noch nicht durchgeführt worden. Zur Abschätzung des Therapieerfolges und der Therapieeffizienz wurden u.a. die Konversionsraten und die benötigten Konversionsenergien dokumentiert und miteinander verglichen. Eine mögliche Beeinflussung durch die Parameter Dauer des Vorhofflimmerns und Atriumdiameter wurde ebenfalls in die Betrachtung mit einbezogen.

Des Weiteren sollte geprüft werden, ob bei Versagen der "Primärtherapie" in der Placebo- und Amiodarongruppe eine Steigerung der Konversionsraten durch nachträgliche Ibutilidegabe erzielt werden kann, und sich somit eine Patientengruppe charakterisieren lässt, für die eine Ibutilidetherapie im klinischen Alltag besonders geeignet erscheint.

2. Methodik und Patientenkollektiv

2.1 Aufbau der Studie

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, prospektive Studie mit doppelblindem Design, die dem Vergleich zweier unterschiedlicher Klasse III Antiarrhythmika als Vormedikation zur elektrischen Kardioversion dient.

Das betrachtete Kollektiv umfasste insgesamt 60 Patienten, die im Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2004, in der kardiologischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses in Düsseldorf mit symptomatischem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern zur elektrischen Kardioversion aufgenommen wurden. Die Durchführung der Studie erfolgte auf der Intensivstation des Hauses.

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten, die sich nach einem ausführlichen ärztlichen Aufklärungsgespräch freiwillig bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen. Vor Studieneinschluss gaben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur Sammlung, elektronischen Speicherung und wissenschaftlichen Auswertung ihrer Daten in anonymisierter Form. Des Weiteren besteht für alle Patienten ein Versicherungsschutz für studienbedingte Gesundheitsschäden. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein genehmigt.

Durch den Apotheker der Klinik wurde eine Lösung hergestellt, die entweder Placebo in Lösung (100ml), oder 150mg Amiodaron (Cordarex® von Sanofi Winthrop) in Lösung (100ml) oder 1,0mg Ibutilide (Corvert® von Pharmacia&Upjohn) in Lösung (100ml) enthielt. Wie oben aufgeführt kannten weder der Patient noch der behandelnde Arzt den Inhalt der Injektionslösung.

Nach Studieneinschluss wurden eine transoesophageale Echokardiographie, unter effektiver intravenöser Heparinisierung (angestrebte PTT 60-80 Sekunden), zum Ausschluss intrakardialer Thromben durchgeführt [45, 55, 60], sowie eine transthorakale Echokardiographie.

Am Tag der elektrischen Kardioversion erfolgte eine randomisierte Zuteilung der Patienten in je eine von 3 Gruppen mit jeweils 20 Patienten. Gruppe I erhielt Placebo i.v., Gruppe II Amiodaron i.v. und Gruppe III Ibutilide i.v..

Auf der Intensivstation wurden die Patienten an einen Überwachungsmonitor mit Oberflächen-EKG und pulsoximetrischer Sauerstoffsättigungskontrolle angeschlossen. Zusätzlich wurde oszillometrisch automatisch der Blutdruck in 5 Minuten Intervallen am linken Oberarm gemessen. Per Nasensonde erhielten die Patienten

eine Sauerstoffinsufflation von 2l/min. Vor der i.v. Kurznarkose wurde ein 12-Kanal-EKG abgeleitet.

Entsprechend der erfolgten Randomisierung wurde Placebo in Lösung (100ml) oder 150mg Amiodaron in Lösung (100ml) oder 1,0mg Ibutilide in Lösung (100ml) über jeweils 20 Minuten i.v. injiziert. Nach weiteren 30 Minuten wurde, falls es zu keiner Konversion in den Sinusrhythmus kam, über einen periphervenösen Zugang eine Kurznarkose mit 2,5 mg Midazolam (Midazolam-ratiopharm® von Ratiopharm) und Etomidat (Etomidat-Lipuro® von B.Braun) mit einer Dosis von 0,15 mg pro kg Körpergewicht eingeleitet. Nach Erlöschen des Kornealreflexes wurde mit aufsteigender Energiewahl R-Zacken-synchronisiert monophasisch über Apex und Sternum anterior-anterior defibrilliert (Medtronic, Lifepack 10).

Begonnen wurde mit 50 Joule, nach erfolgloser Kardioversion erfolgte eine sukzessive Steigerung auf 100, 200, 300 und zuletzt auf 360 Joule. Sollte keine Konversion in den Sinusrhythmus stattgefunden haben, erfolgte danach in allen Gruppen nicht geblindet die Gabe von 1,0 mg Ibutilide i.v. über 20 Minuten und eine erneute Kardioversion mit 360 Joule nach 40 Minuten, diesmal jedoch in anterior-posteriorer Elektrodenpositionierung. Nach der Kardioversion wurde ein zweites 12-Kanal-EKG geschrieben.

Eine erfolgreiche Konversion wurde als bis zur Entlassung von der Intensivstation anhaltender Sinusrhythmus definiert. Nach Verlegung von der Intensivstation auf die Normalstation wurde über eine Zeitdauer von 4 Stunden eine telemetrische Überwachung der Patienten durchgeführt, um eventuell auftretende Nebenwirkungen von Ibutilide in Form von Kammerarrhythmien zu detektieren.

Die Abbildung 2.1. gibt einen Überblick über den Studienaufbau.

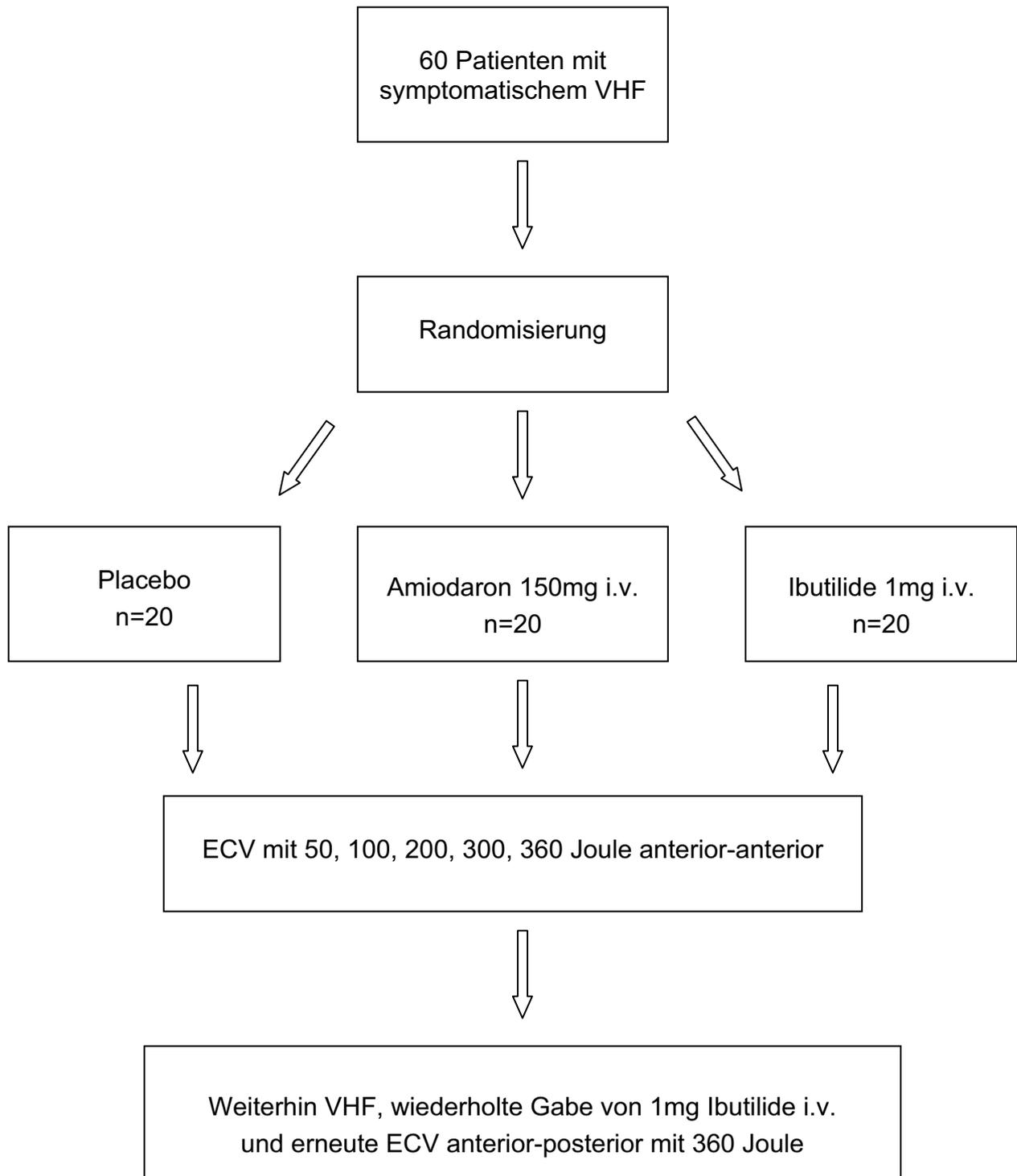


Abbildung 2.1: Flussdiagramm Studienaufbau

2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien wurden bei Aufnahme in die Studie berücksichtigt:

Einschluss:

- Patienten mit symptomatischem, paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- Alter der Patienten über 18 Jahre

Ausschluss:

- Vorbekannte Kontraindikationen gegen
 - Phenprocoumon und unfraktioniertes Heparin, z.B. bei Vorliegen von blutenden Ulcera ventriculi/duodeni oder Koagulopathien
 - Ibutilide oder Amiodaron, z.B. bei Vorliegen von hyperthyreoten Schilddrüsenfunktionsstörungen
- Elektrolytstörungen, Bradykardien, sinuatriale oder atrioventrikuläre Leitungsverzögerungen, Jodallergie, Schwangerschaft
- Leber- und/oder Niereninsuffizienz
- vorbestehende intrakardiale Thromben
- vorherige Amiodarontherapie
- vorbestehende QT-Dauer größer 440 msec

2.3 Datenerhebung

Anhand der Kardioversionsprotokolle und der Krankenakten wurden folgende Daten erhoben:

- Alter, Geschlecht und Gewicht [kg]
- Dauer des Vorhofflimmerns [Tage]
- Vormedikation: Betarezeptorenblocker, Digitalisglykoside, Antiarrhythmika Klasse I-IV nach Vaughan Williams
- Art der Antikoagulation: Phenprocoumon, Heparin i.v.
- Kardiovaskuläre und extrakardiale Vorerkrankungen

- Menge der i.v. Änästhetika und Sedativa: Midazolam 2,5mg, Etomidat 0,15 mg/kg Körpergewicht
- Energiebedarf für die Konversion und Elektrodenposition bei Kardioversion
- Serologische Parameter:
 - Gerinnung: INR, Quick [%], PTT [sec]
 - Elektrolyte: Natrium [mmol/l], Kalium [mmol/l], Magnesium [mmol/l]
 - Kreatinin [mg/dl], Harnstoff [mg/dl], GOT=AST [U/l], GPT=ALT [U/l], GGT [U/l]
 - Andere: TSH [mU/l], Beta-HCG Urintest

Mittels transthorakaler bzw. transoesophagealer Echokardiographie wurden ermittelt bzw. ausgeschlossen (Gerät: PowerVision 6000 von Toshiba):

- Größe des linken Atriums [mm] in linksparasternal langer Achse im apikalen Vierkammerblick per TTE (Sektorschallkopf: 2,0-4,2 MHz von Toshiba)
- Ausschluss intrakardialer Thromben per TEE (Sektorschallkopf: Modell PEF-510 MA 5 MHz von Toshiba)

Außerdem erfolgte die Archivierung eines 12-Kanal-EKG's vor und nach elektrischer Kardioversion zusammen mit dem Kardioversionsprotokoll.

2.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten werden im Text als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Weiterhin sind in „Boxplot“ Diagrammen der Median, das 25% und das 75% Quantil, der Range und Ausreißerwerte dargestellt.

Der Boxplot eignet sich zur Beurteilung, ob eine normalverteilte Stichprobe vorliegt. Bei der Beurteilung der Dauer des Vorhofflimmerns wurde eine unsymmetrische Verteilung festgestellt. Die Dauer wurde mittels des natürlichen Logarithmus in eine ausreichend normalverteilte Verteilung transformiert.

Zur Beurteilung der statistischen Signifikanz der Datenanalyse wurden der H-Test von Kruskal-Wallis, der Mann-Whitney-Wilcoxon Test und die GLM Prozedur „General Linear Model“ verwendet [9, 89]. Der Kruskal-Wallis Test ist ein verteilungsfreies, nicht parametrisches Verfahren, welches mehrere unabhängige Stichproben untereinander vergleicht. Er ist das nicht parametrische Pendant zur einfaktorischen Varianzanalyse. Die Stichproben müssen nicht gleich groß sein. Der Mann-Whitney-Wilcoxon Test wurde verwendet, um zwei unabhängig verbundene

Stichproben untereinander zu vergleichen. Beide Verfahren prüfen lediglich die Abhängigkeit von einer Variablen. Die GLM Prozedur ist in der Lage eine Größe bezüglich mehrerer Variablen gleichzeitig zu bewerten. Im vorliegenden Fall wird die Konversionsenergie in Abhängigkeit von der Medikamentengruppe, der Dauer des Vorhofflimmerns und des Durchmessers des linken Atriums untersucht. Statistische Signifikanz wurde in allen Tests bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ angenommen. In der nachfolgenden Übersicht ist dargestellt, welches Testverfahren für welche Daten verwendet wurde:

H-Test von Kruskal-Wallis

- Alter bezüglich Gruppen
- Gewicht bezüglich Gruppen
- Durchmesser linkes Atrium bezüglich Gruppen
- Dauer des Vorhofflimmerns bezüglich Gruppen
- Konversionsenergie bezüglich Gruppen

Mann-Whitney-Wilcoxon Test

- Placebo / Amiodaron bezüglich Konversionsenergie
- Placebo / Ibutilide bezüglich Konversionsenergie
- Amiodaron / Ibutilide bezüglich Konversionsenergie

GLM

- Kovarianzanalyse: Konversionsenergie mit Gruppe, Dauer und Vorhofgröße

Software

Sämtliche Berechnungen wurden jeweils mit den folgenden zwei unterschiedlichen Softwarepaketen durchgeführt, um Fehler möglichst zuverlässig auszuschließen:

- SPSS Version 12.0
- MINITAB Release 14

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

In die Studie wurden, zwischen Januar 2003 und Dezember 2004, 60 Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern eingeschlossen, die randomisiert in die drei bereits beschriebenen Gruppen mit je 20 Patienten verteilt wurden. Die Dauer der Erkrankung im Gesamtkollektiv variierte zwischen 2 und 2192 Tagen, so dass nach AHA-Klassifikation [28, 29] sowohl Fälle mit paroxysmalem, als auch mit persistierendem Verlauf erfasst wurden. Der Vergleich der Parameter Alter, Körpergewicht, Durchmesser des linken Atriums und Dauer des Vorhofflimmerns ergab, wie nachfolgend dargestellt keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

3.1.1 Alter und Geschlechtsverteilung

Das Alter aller Patienten variierte zwischen 25 und 84 Jahren. Der Mittelwert der Patienten lag bei 61,9 Jahren mit einer Standardabweichung von $\pm 14,0$ Jahren. In der Placebogruppe betrug das Durchschnittsalter 62,0 Jahre ($\pm 14,5$ Jahre), in der Amiodarongruppe 63,8 Jahre ($\pm 10,0$ Jahre) und in der Ibutilidegruppe 59,9 Jahre ($\pm 17,0$ Jahre). In Abbildung 3.1 ist die Altersverteilung innerhalb der drei Medikamentengruppen dargestellt.

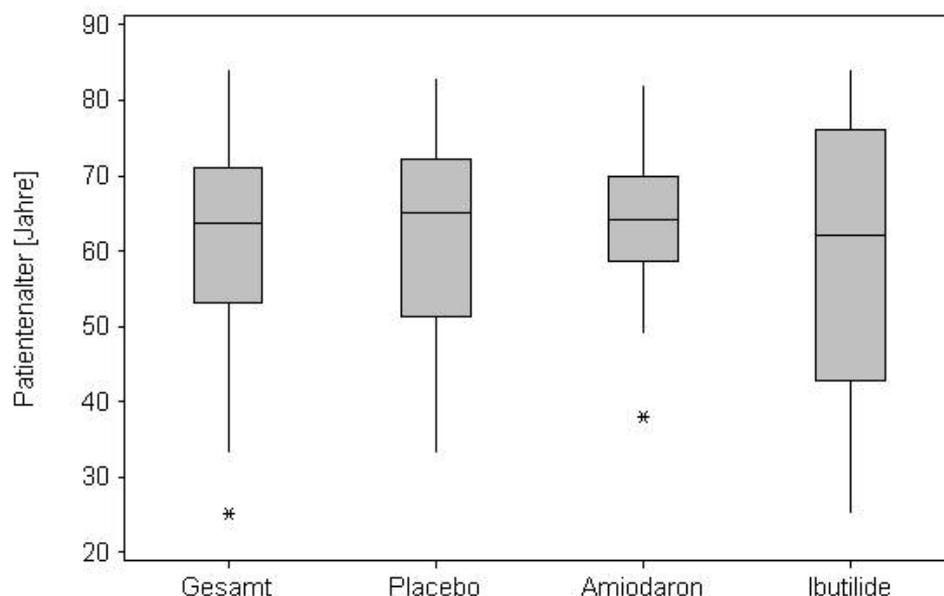


Abbildung 3.1: Altersverteilung im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen ($p=0,88$);
*=Ausreißer

Die Unterschiede in der Altersverteilung zwischen den Einzelgruppen zeigten keine statistische Signifikanz ($p=0,88$).

Von den 60 teilnehmenden Patienten waren 25 weiblich (42%) und 35 männlich (58%) entsprechend einem Geschlechtsverhältnis von 1:1,3. Die Geschlechterverteilung in den Einzelgruppen war ausgewogen. In Gruppe 1 (Placebo) befanden sich 8 Frauen (40%) und 12 Männer (60%), in Gruppe 2 (Amiodaron) 8 Frauen (40%) und 12 Männer (60%), und in Gruppe 3 (Ibutilide) 9 Frauen (45%) und 11 Männer (55%).

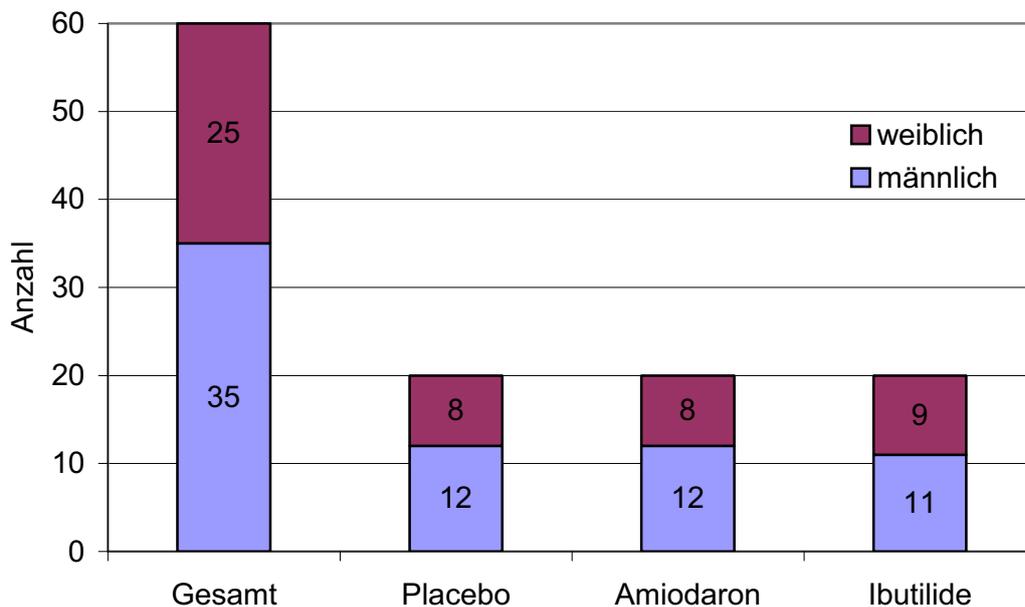


Abbildung 3.2: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen

3.1.2 Gewicht

Das Körpergewicht betrug im Mittel $83,8 \pm 16,3$ kg. Das Gewicht in Gruppe 1 (Placebo) lag im Mittel bei $87,6 \pm 20,7$ kg, in Gruppe 2 (Amiodaron) bei $82,4 \pm 11,9$ kg und in Gruppe 3 (Ibutilide) bei $81,5 \pm 15,1$ kg. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Einzelgruppen ($p=0,40$).

3.1.3. Durchmesser linkes Atrium

Der linksatriale Durchmesser wurde während der transthorakalen Echokardiografie ermittelt. Gemessen wurde in der langen Achse im Vierkammerblick. Der mittlere Durchmesser im Gesamtkollektiv betrug $46,3 \pm 6,1$ mm, in der Placebogruppe $48,0 \pm 5,2$ mm, in der Amiodarongruppe $44,3 \pm 4,7$ mm und in der Ibutilidegruppe $46,6 \pm 7,9$ mm (siehe Abbildung 3.3), so dass insgesamt leicht- bis mittelgradig dilatierte Vorhöfe vorlagen.

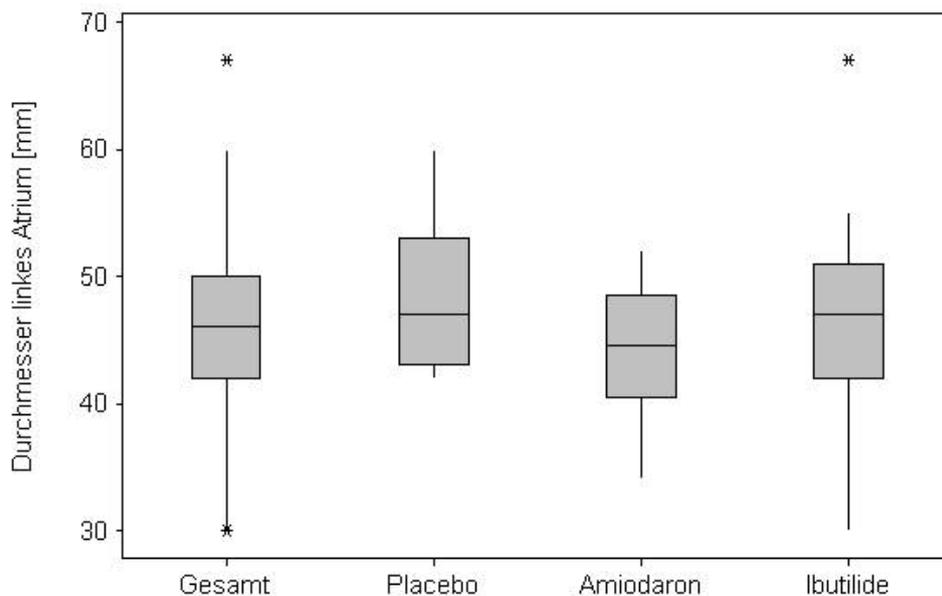


Abbildung 3.3: Verteilung der Durchmesser des linken Atriums im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen ($p=0,134$); *=Ausreißer

Auch bei den Durchmessern der linken Atrien zeigte sich keine statistische Signifikanz bezüglich der Verteilung zwischen den drei Medikamentengruppen ($p=0,134$).

3.1.4 Dauer des Vorhofflimmerns

Die Rhythmusstörung bestand für das Gesamtkollektiv der Patienten im Mittel 230 ± 489 Tage (Range 2-2192 Tage). In der Placebogruppe dauerte sie 276 ± 573 Tage, in der Amiodarongruppe 175 ± 401 Tage und in der Ibutilidegruppe 239 ± 499 Tage. Der Median der Dauer des Vorhofflimmerns lag für die Gesamtgruppe bei 41,5 Tagen, für die Placebogruppe bei 19,5 Tagen, für die Amiodarongruppe bei 45 Tagen und für die Ibutilidegruppe bei 65 Tagen (s. Abbildung 3.4).

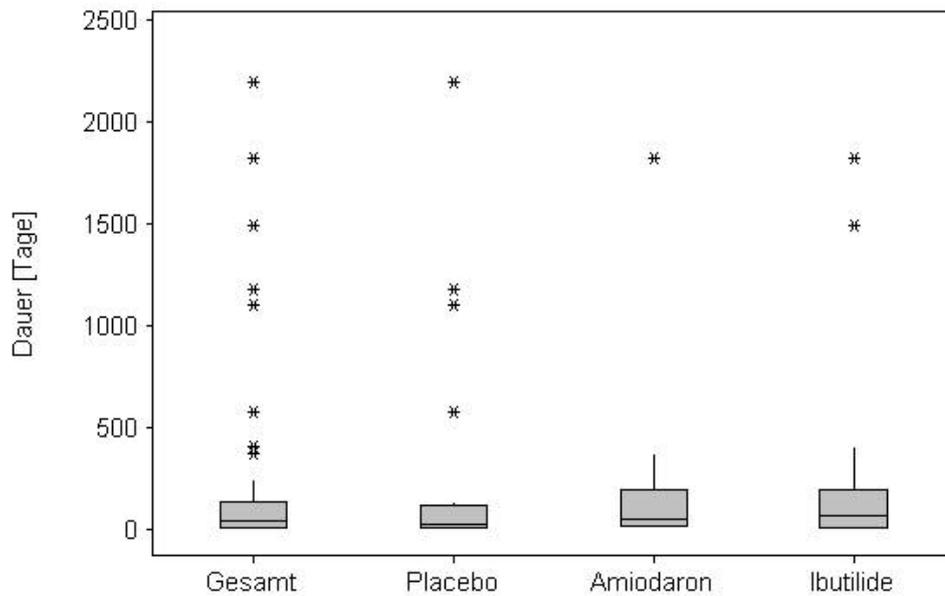


Abbildung 3.4: Dauer des Vorhofflimmerns im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen; *=Ausreißer

Abbildung 3.5 stellt die logarithmisch transformierte Verteilung [89] der Dauer des Vorhofflimmerns im Gesamtkollektiv und in den drei einzelnen Gruppen dar. Die logarithmierte Verteilung der Patienten bezüglich der drei Medikamentengruppen ergab keine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen ($p=0,608$).

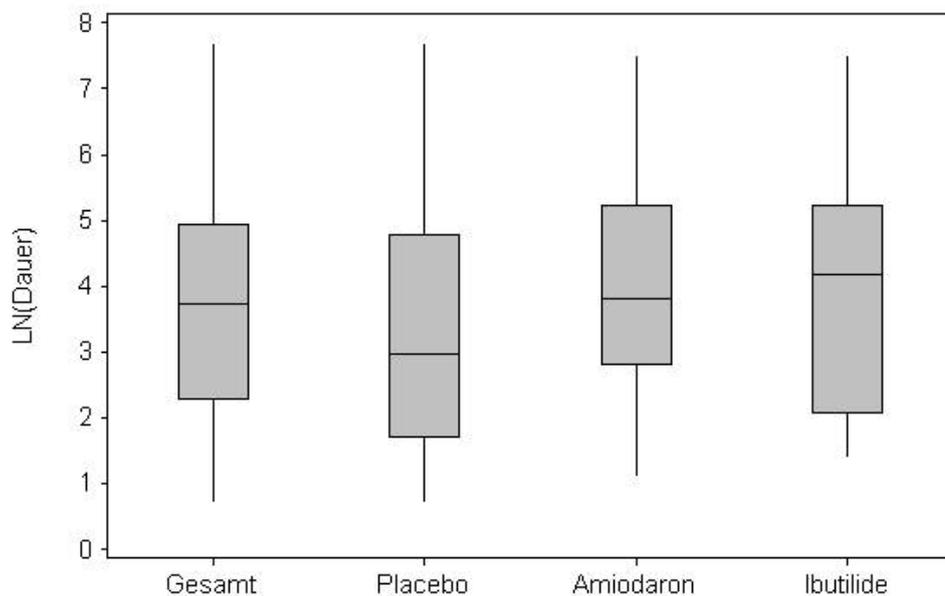


Abbildung 3.5: logarithmisch transformierte Dauer des Vorhofflimmerns im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen ($p=0,608$)

3.1.5 Kardiovaskuläre und extrakardiale Vorerkrankungen

Folgende Grunderkrankungen fanden sich in den angegebenen Häufigkeiten im Gesamtkollektiv bzw. den Einzelgruppen. Mehrfachnennungen waren dabei zulässig. Prozentual am häufigsten fand sich in allen drei Gruppen eine arterielle Hypertonie.

	Gesamtkollektiv n=60		Placebogruppe n=20		Amiodarongruppe n=20		Ibutilidegruppe n=20	
	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
KHK	10	16,7	2	10	3	15	5	25
D.m.	10	16,7	3	15	4	20	3	15
HTN	31	51,7	8	40	11	55	12	60
COPD	1	1,7	0	0	0	0	1	5

Tabelle 3.1: Verteilung der Vorerkrankungen

- KHK : koronare Herzkrankheit
- D.m. : Diabetes mellitus
- HTN : arterielle Hypertonie
- COPD : chronisch obstruktive Lungenerkrankung

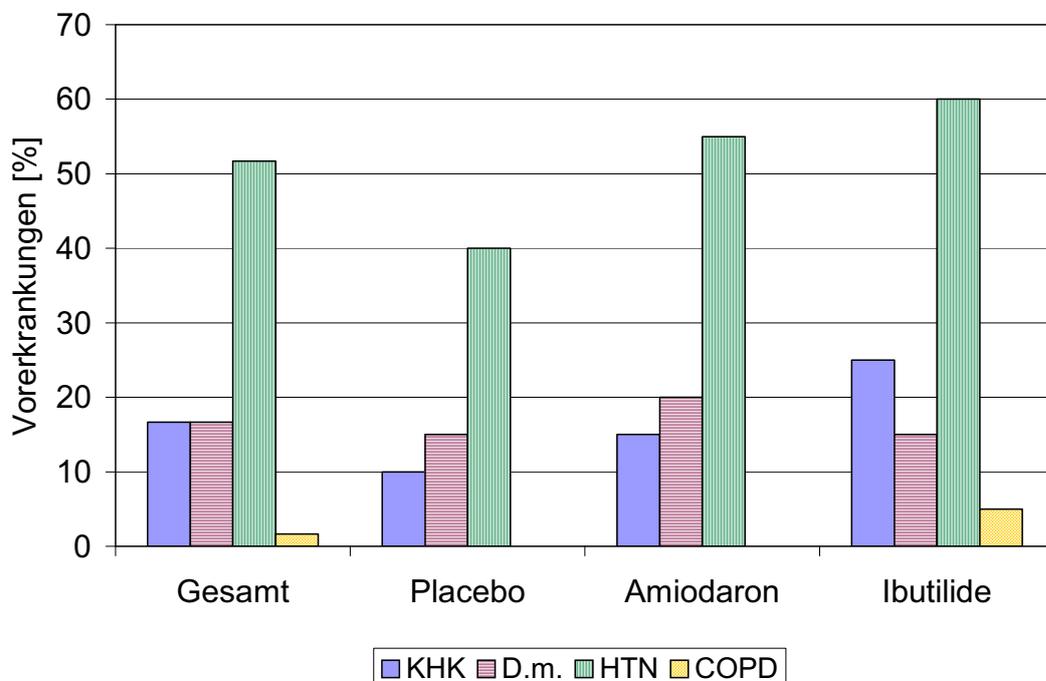


Abbildung 3.6: Verteilung der Vorerkrankungen im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen

3.1.6 Antiarrhythmische Vormedikation

Vor Studieneinschluss wurde die Art der vorherigen medikamentösen antiarrhythmischen Therapie ermittelt. Die Verteilung der Häufigkeiten der einzelnen Antiarrhythmika war in allen drei Gruppen vergleichbar, wie aus Tabelle 3.2 und Abbildung 3.7 ersichtlich. Auch hier waren Mehrfachnennungen zulässig. In $\geq 80\%$ der Fälle wurden Betarezeptorenblocker zur Frequenzlimitierung eingesetzt.

	Gesamt n=60		Placebo n=20		Amiodaron n=20		Ibutilide n=20	
	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]	Anzahl	[%]
Betarezeptorenblocker	52	86,7	17	85	16	80	17	85
Flecainid	0	0	0	0	0	0	0	0
Glykosid	33	55	14	70	10	50	8	40
Kalziumantagonist	1	1,7	0	0	1	5	0	0
Sotalol	1	1,7	1	5	0	0	0	0

Tabelle 3.2: Antiarrhythmische Vormedikation im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen

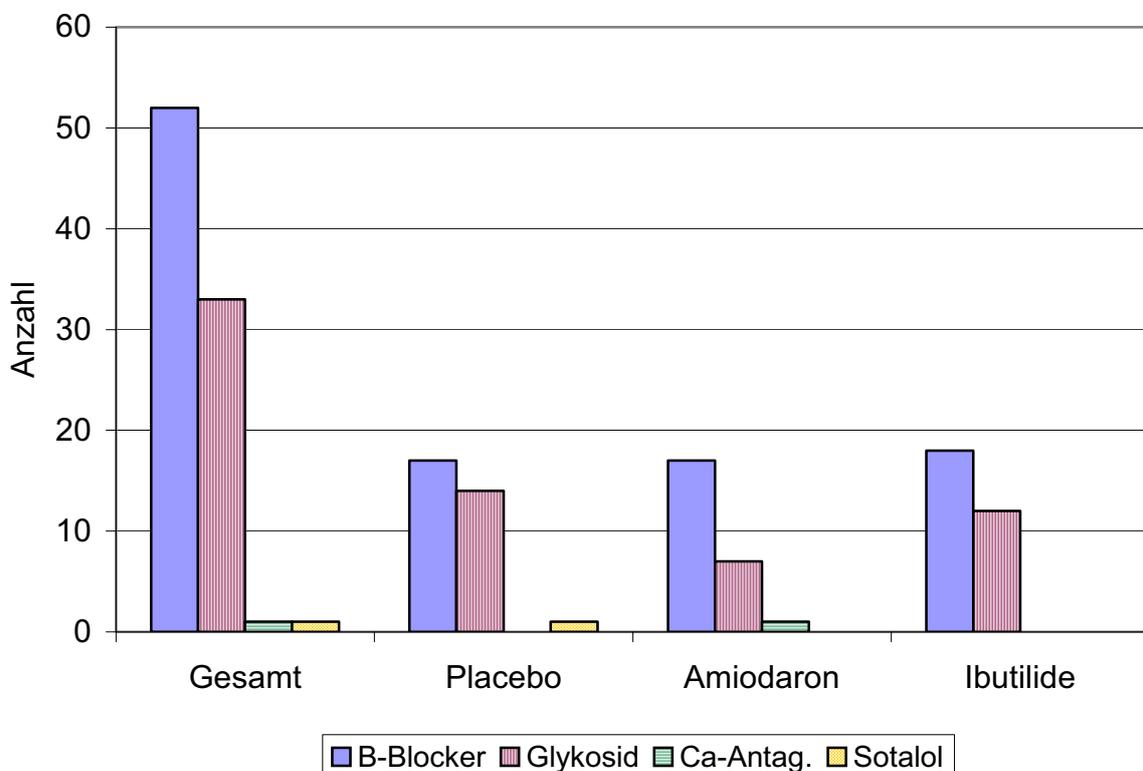


Abbildung 3.7: Antiarrhythmische Vormedikation im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen

3.2 Vergleich der Konversionsraten und Konversionsenergien

Von den je 20 Patienten konvertierten nach monophasischer ECV unter Placebo- 14 von 20 Patienten (70%), unter Amiodaron- 18 von 20 Patienten (90%) und unter Ibutilidegabe 20 von 20 Patienten (100%).

Durch nachträgliche, nicht geblindete Gabe von 1mg Ibutilide an die nicht konvertierten Studienteilnehmer aus der Placebo- und der Amiodarongruppe konnte in der Placebogruppe eine weitere Konversion bei vier von sechs verbleibenden Patienten (67%) erzielt werden. In der Amiodarongruppe konnte ein weiterer Patient von zweien (50%) in den Sinusrhythmus gebracht werden (s. Abbildung 3.8). Die vier nachträglich konvertierten Patienten aus der Placebogruppe hatten seit 45, 59, 89 bzw. 2192 Tagen Vorhofflimmern, der Patient aus der Amiodarongruppe seit 21 Tagen.

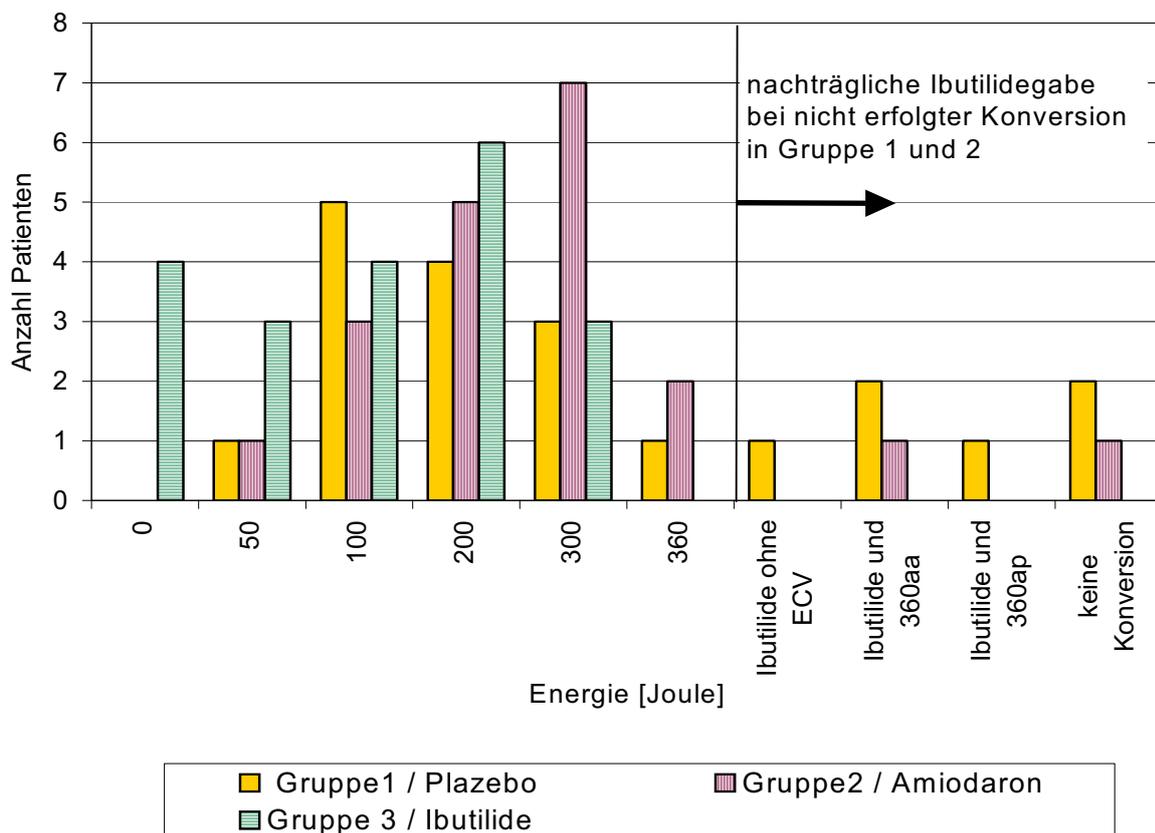


Abbildung 3.8: Notwendige Konversionsenergie in den einzelnen Gruppen

Vier Patienten aus der Ibutilidegruppe konvertierten rein pharmakologisch, ohne nachfolgende ECV. Bei diesen 4 Studienteilnehmern bestand die Herzrhythmusstörung im Mittel für 10 Tage ($\pm 9,9$ Tage). Ein Patient hatte seit 4 Tagen, zwei weitere seit 6 Tagen und ein weiterer seit 25 Tagen Vorhofflimmern. In der Amiodarongruppe traten keine rein pharmakologischen Kardioversionen auf.

Bei den nachfolgenden Auswertungen wurden zunächst die Patienten, die unter der Ursprungsmedikation, d.h. ohne nachträgliche Ibutilidegabe, konvertierten, rechnerisch berücksichtigt.

In der Abbildung 3.9 sind die statistischen Kennwerte der Energieniveaus, die zur Konversion geführt haben, dargestellt.

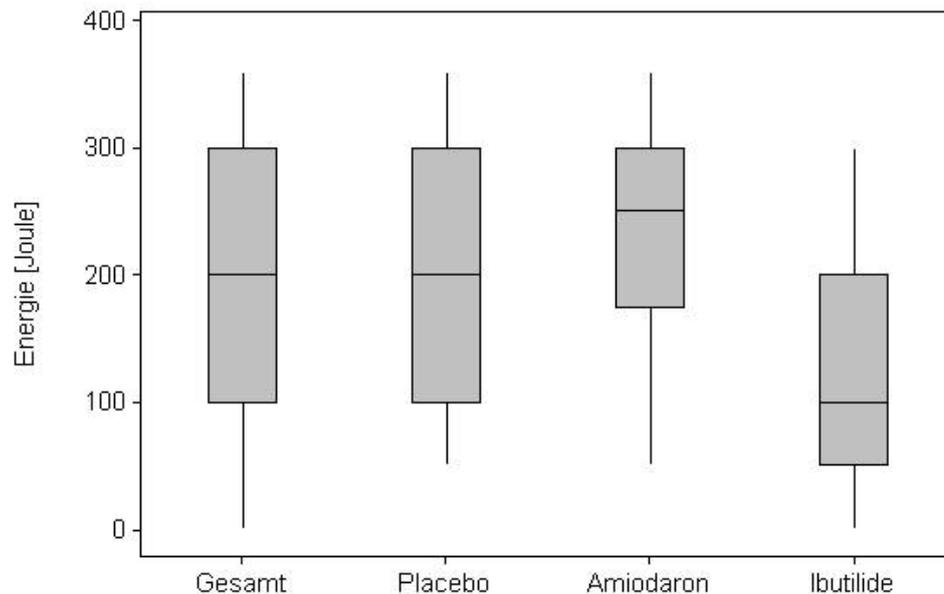


Abbildung 3.9: Verteilung der Konversionsenergien im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen ($p=0,017$)

Der Mittelwert der Konversionsenergien lag mit $132,5 \pm 104,2$ Joule unter Ibutilidegabe ($n=20$) deutlich niedriger als unter Amiodarongabe $231,7 \pm 95,7$ Joule ($n=18$) und Placebo $186,4 \pm 98,3$ Joule ($n=14$). Das Gleiche gilt für die Mediane (s. Abb. 3.9). Zur Abklärung, ob das Ergebnis statistisch signifikant ist, wurde der H-Test nach Kruskal-Wallis verwendet, der mehrere unabhängige Stichproben untereinander vergleicht (siehe auch Kapitel 2.4).

Die Prüfung der Nullhypothese für alle drei Medikamentengruppen mit dem Kruskal-Wallis Test ergab eine Wahrscheinlichkeit von $p=0,017$. Das heißt, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1,7%, kann aus den statistischen Kennwerten davon ausgegangen werden, dass Ibutilide einen positiven Einfluss auf die Höhe der benötigten Konversionsenergie hat.

Um die einzelnen Gruppen untereinander zu vergleichen wurde der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test für zwei unabhängig verbundene Stichproben durchgeführt. Der

Vergleich zwischen Amiodaron und Ibutilide per Mann-Whitney-Wilcoxon-Test war statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,006. Die Vergleiche zum einen zwischen Placebo und Ibutilide und zum anderen zwischen Placebo und Amiodaron ergaben nicht signifikante p-Werte von 0,136 (Placebo gegen Ibutilide) und 0,208 (Placebo gegen Amiodaron).

Bei der Interpretation muss berücksichtigt werden, dass die sechs schlechtesten Patienten in der Placebo- und entsprechend 2 Patienten aus der Amiodarongruppe, d.h. diejenigen ohne Konversion, nicht gewertet wurden, da ihnen kein eindeutiges Energieniveau zugerechnet werden kann. Diese Patienten wurden jedoch gleichfalls mit hohen Energiedosen behandelt. Daher wurde angenommen, dass die nicht konvertierten Patienten sowohl aus der Placebo-, als auch der Amiodarongruppe bei 360 Joule konvertiert wären. Die daraus resultierenden Konversionsenergien sind in Abbildung 3.10 dargestellt. Die neue Verteilung für Amiodaron und Placebo ist in der Abbildung durch die Ziffer II gekennzeichnet. Demzufolge ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Amiodaron und Ibutilide ($p=0,002$). Der Vergleich von Placebo gegen Ibutilide zeigt einen signifikanten p-Wert von 0,005. Für den Vergleich von Amiodaron gegenüber Placebo kann keine statistisch signifikante Wirkung auf das zur Konversion notwendige Energieniveau nachgewiesen werden, bei einem p-Wert von 0,956.

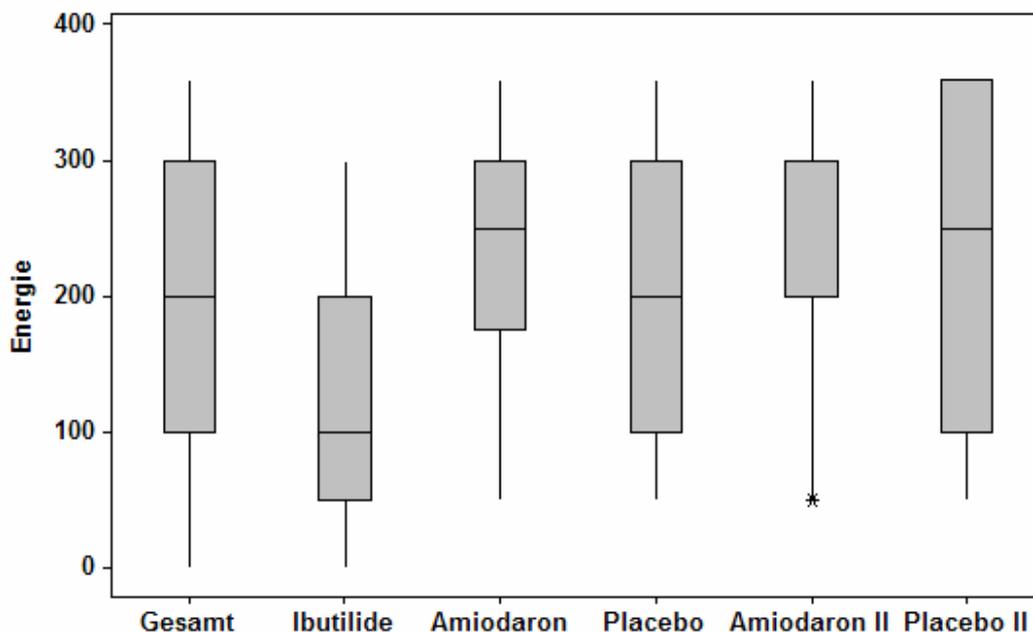


Abbildung 3.10: Verteilung der Konversionsenergien im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen inklusive der oben getroffenen Annahme; *=Ausreißer

In Kapitel 3.1 wurde geprüft, ob sich die Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich der benötigten Konversionsenergien durch die Verteilung der Patienten innerhalb der Gruppen erklären ließen. Dabei wurden die Parameter Alter, Gewicht, Dauer des Vorhofflimmerns und Durchmesser des linken Atriums betrachtet. Der Vergleich der drei Gruppen untereinander bezüglich der Verteilung der genannten Parameter ergab keine signifikanten Unterschiede.

3.3 Kovarianzanalyse der Parameter Energie, Dauer des Vorhofflimmerns und Größe des linken Atriums

Im Gegensatz zu den Betrachtungen in den vorangegangenen Kapiteln wird nun das benötigte Energieniveau nicht nur bezüglich der drei Gruppen, sondern auch bezüglich der Dauer des Vorhofflimmerns und der Durchmesser der Vorhöfe untersucht.

In Abbildung 3.11 ist die jeweilige Konversionsenergie über den Mittelwert der Dauer des Vorhofflimmerns aufgetragen. Es wurden das Gesamtkollektiv und die einzelnen Gruppen dargestellt. Die benötigte Konversionsenergie steigt mit der Dauer der Erkrankung an. Die Patienten mit Konversionsniveaus von 300 Joule, 360 Joule und die Patienten ohne Konversion zeigen eine erhöhte Dauer des Vorhofflimmerns. Mit Patienten „ohne Konversion“ sind die Patienten gemeint, die durch nachträgliche Ibutilidegabe rhythmisiert wurden und die Patienten ohne Konversion. In der Ibutilidegruppe gibt es, abweichend vom sonstigen Trend, einen zeitlichen Peak bei den Patienten mit einer Konversionsenergie von 50 Joule.

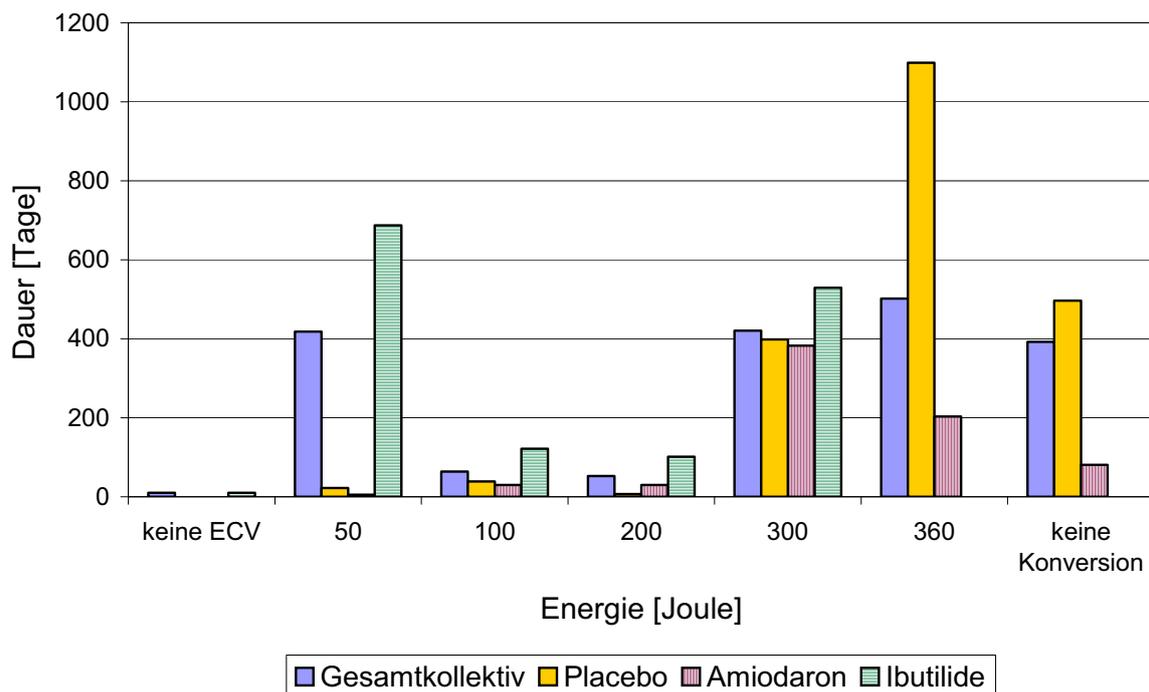


Abbildung 3.11: Zusammenhang zwischen den Mittelwerten der Erkrankungsdauer und den Konversionsenergien im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen

Die entsprechende Betrachtung des Medians für das Gesamtkollektiv ist in Abbildung 3.12 dargestellt.

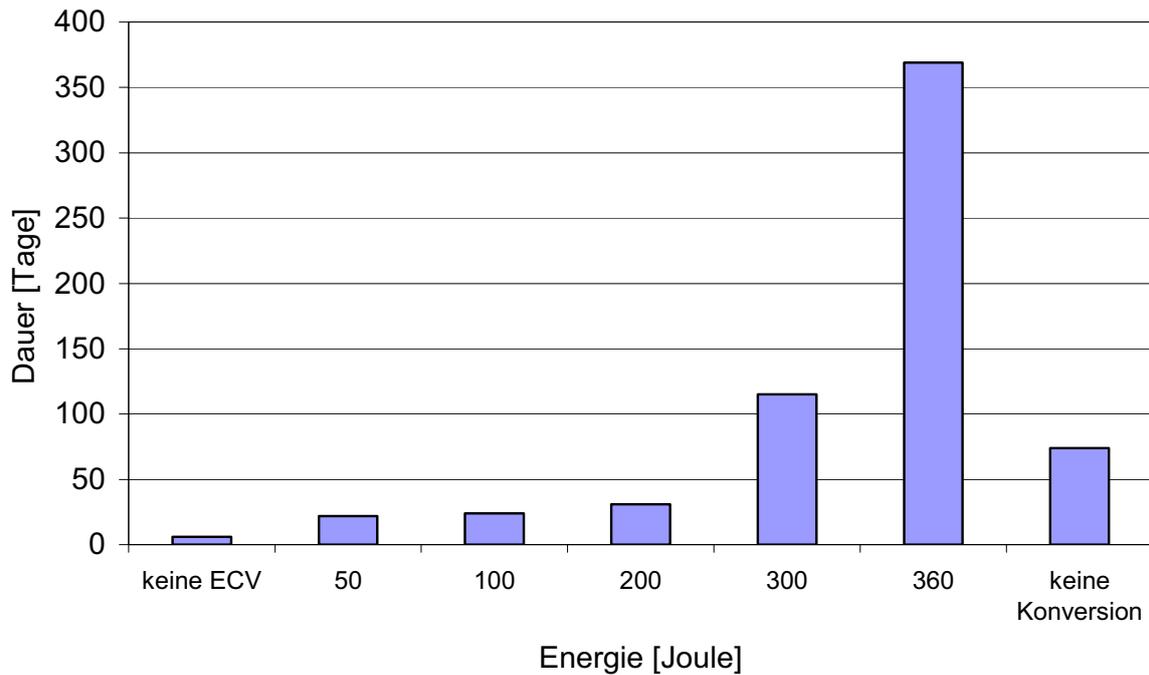


Abbildung 3.12: Zusammenhang zwischen dem Median der Erkrankungsdauer und der Konversionsenergie gruppenunabhängig ($p=0,0003$)

In Abbildung 3.13 sind die Konversionsenergien für das Gesamtkollektiv und die einzelnen Gruppen über den Mittelwert der Durchmesser der linken Atrien aufgetragen

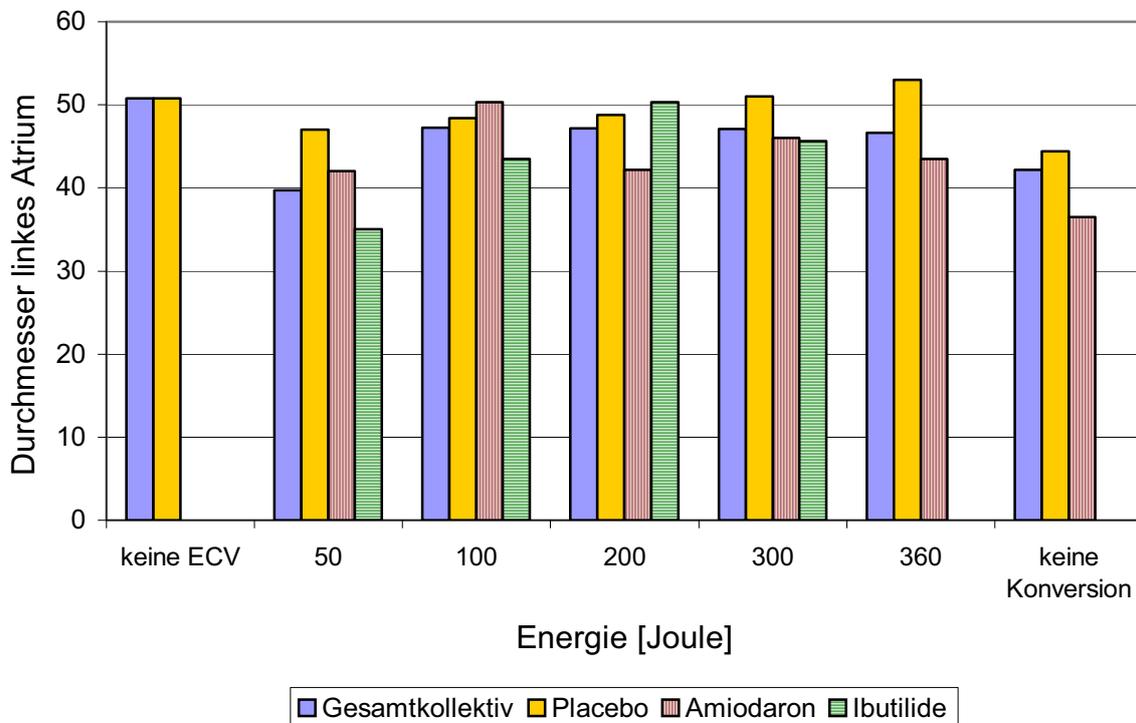


Abbildung 3.13: Zusammenhang zwischen dem mittlerem Durchmesser des Atriums und der Konversionsenergie im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen ($p=0,2225$)

Um die beiden Beobachtungen statistisch zu bewerten, wird die Nullhypothese, dass die Dauer bzw. der Durchmesser keinen Einfluss auf die Konversionsenergie haben gewählt. Aufgrund der oben aufgeführten Betrachtungen wird erwartet, dass die Nullhypothese für die Dauer verworfen wird und für den Durchmesser bestehen bleibt.

Zum Testen der Hypothesen wird die GLM-Methode „General Linear Model“ verwendet. Sie erlaubt die Konversionsenergie als Funktion von mehreren Einflussgrößen, d.h. in diesem Fall Medikamentengruppe, Dauer des Vorhofflimmerns und Durchmesser des linken Atriums, zu betrachten.

Für den Zusammenhang zwischen der Größe des linken Atriums und der benötigten Konversionsenergie ergab sich ein p-Wert von 0,2225. Die Betrachtungen der Zusammenhänge zwischen Dauer des Vorhofflimmerns bzw. Gruppenzuteilung und notwendiger Konversionsenergie ergaben jeweils statistisch signifikante p-Werte (Dauer VHF $p=0,0003$ und Gruppe $p=0,0055$).

4. Diskussion

4.1 Allgemeines

Bei dem Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit anderen Studien muss berücksichtigt werden, dass z.T. deutliche Unterschiede bezüglich der Anzahl der Studienteilnehmer, der Ein- und Ausschlusskriterien, der Dauer der Herzrhythmusstörung, der Medikamentendosierungen und der Applikationsart, der Nachbeobachtungszeit und der primären Studienendpunkte existieren. Einige Studien beziehen zusätzlich Patienten mit Vorhofflattern mit ein [18, 19, 81, 84, 94, 95]. In Studien ohne Placeboarm ist es außerdem nicht möglich, den Anteil an pharmakologischen Konversionen im Verhältnis zu dem Anteil an Spontankonversionen einzuschätzen [18, 51, 65, 74, 94, 95]. Die Wahrscheinlichkeit für eine Spontankonversion ist bei neu aufgetretenem VHF innerhalb von 48 Stunden relativ hoch [8, 15, 29, 92]. Danias et al. beschrieben, dass fast 70% der Patienten (n=356) mit VHF<72h spontan konvertierten [15].

Auch die Definition einer erfolgreichen Kardioversion differiert zwischen den Studien, ebenso wie die Elektrodenpositionierung und die Art der Konversionsenergieberechnung bei der elektrischen Kardioversion. In einer Studie [54] wurde statt extern intern kardiovertiert, wozu entsprechend wesentlich niedrigere Energien notwendig sind. Sagristà-Sauleda et al. [81] wählten in ihrer Studie als Bezugsgröße die Anzahl aller Kardioversionen pro Gruppe und nicht die Anzahl der Patienten, wie in den anderen Studien (siehe Tabelle 4.7). Capucci et al. [12] bezogen die verwendeten Konversionsenergien auf die Körperoberfläche [J/m^2], so dass die Mittelwerte nicht direkt vergleichbar sind. Die Darstellung der ausgewerteten Studien erfolgt daher teilweise ausführlicher.

Als Einflussfaktoren auf den Konversionserfolg werden in der Literatur u.a. die Dauer des Vorhofflimmerns, die Größe des linken Atriums und das Lebensalter beschrieben. Über niedrigere Erfolgsraten der monophasischen ECV wurde bei langer Arrhythmiedauer, vergrößerten Atrien und höherem Lebensalter berichtet [19, 30, 66, 84, 92, 93, 95].

Eine vergleichende, placebokontrollierte Untersuchung zur Wirksamkeit zweier Klasse III Antiarrhythmika, als intravenöse Vorbehandlung vor monophasischer ECV wurde bisher noch nicht durchgeführt.

4.1.1 Vergleichsstudien: Kollektivgröße, Alter und Geschlechtsverteilung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden mit nachfolgenden Studien zur Wirksamkeit von Ibutilide bzw. Amiodaron verglichen (s. auch Tabellen 4.3+4.7). Die Angabe des Alters erfolgt, falls nicht anders vermerkt, als MW bzw. MW±SD in Jahren und bezieht sich auf die Patienten mit Vorhofflimmern.

Autor	Anzahl gesamt	Alter Ibutilidegruppe und Gesamtgruppe [Jahre]	Anzahl Männer (%)
Ellenbogen 1996 [19]	197	1. Ibutilide: 64±10 2. Gesamt: 64±9,5	177 (90)
Stambler 1996 [84]	242	1. Ibut 1,5mg: 67±10 2. Ibut 2mg: 68±9 3. Gesamt: 67	194 (80)
Volgman 1998 [94]	120	1. Ibutilide: 64,3 2. Gesamt: k.A.	87 (73)
Vos 1998 [95]	308	1. Ibut 1mg: 61,9 2. Ibut 2mg: 59,5 3. Gesamt: 60	216 (70)
Reisinger 2004 [74]	207	1. Ibutilide: 63±13 2. Gesamt: k.A.	128 (62)
Oral 1999 [66]	100	1. Ibut+ECV: 64±15 2. Gesamt: k.A.	73 (73)
Li 1999 [51]	12	Alle Ibut+ECV: 61±7	10 (83)
Domanovits 2000 [18]	51	Gesamt: 61 ^{1) 2)}	42 (81)
Aktuelle Studie 2004	60	1. Ibutilide: 59,9±17 2. Gesamt: 61,9±14	35 (58)

¹⁾ Wert als Median angegeben

²⁾ gemeinsamer Wert für Vorhofflimmern und -flattern

Tabelle 4.1: Übersicht über Anzahl, Alter und Geschlechtsverteilung der Studien zu Ibutilide

Wie anhand Tabelle 4.1 ersichtlich differierten die Größen der Studienkollektive zur Wirksamkeit von Ibutilide zwischen 12 bis 308 Studienteilnehmern. Das Durchschnittsalter der Patienten in der Ibutilidegruppe in der aktuellen Studie betrug 59,9 Jahre. In den Vergleichsstudien bewegte sich das durchschnittliche Alter der mit Ibutilide behandelten Patienten zwischen 59,5 bis 69 Jahren. Im Gegensatz zu den oben aufgeführten Studien, in denen eine deutliche Männerwendigkeit in der Geschlechtsverteilung auffällt, war in dem aktuell untersuchten Kollektiv die Geschlechtsverteilung mit 58% Männern und 42% Frauen eher ausgewogen.

In Tabelle 4.2 sind die entsprechenden Charakteristika für die Vergleichsstudien mit Amiodaron dargestellt (s. ergänzend Tabellen 4.7 bis 4.9).

Autor	Anzahl gesamt	Alter Amiodarongruppe und Gesamtgruppe [Jahre]	Anzahl Männer (%)
Sagrìstà- Sauleda 1992 [81]	253	1. Amiod. oral: 53±11 2. Amiod. i.v.: 57±10 3. Gesamt: k.A.	116 (46)
Opolski 1997 [65]	49	1. Amiod. oral: 62±11 2. Gesamt: 62±11	28 (57)
Capucci 2000 [12]	92	1. Amiod. oral: 59±15 2. Gesamt: k.A.	46 (50)
Vardas 2000 [93]	208	1. Amiod. i.v.+oral: 64±10 2. Gesamt: 65±10	102 (49)
Galperín 2001 [30]	95	1. Amiod. oral: 62±8 2. Gesamt: 63,4	69 (72)
Manios 2003 [54]	106	1. Amiod. oral: 66±7 2. Gesamt: k.A.	57 (54)
Channer 2004 [13]	161	1. Amiod oral. kurz: 65±10 2. Amiod. oral lang: 66±10 3. Gesamt: k.A.	122 (76)
Aktuelle Studie 2004	60	1. Amiod. i.v.: 63,8±10 2. Gesamt: 61,9±14	35 (58)

Tabelle 4.2: Übersicht über Anzahl, Alter und Geschlechtsverteilung der Studien zu Amiodaron

In die Studien zur Wirksamkeit von Amiodaron wurden zwischen 49 bis 253 Studienteilnehmern eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der mit Amiodaron behandelten Patienten lag in den Vergleichsstudien zwischen 53 bis 66 Jahren und zeigt somit eine gute Übereinstimmung mit dem Durchschnittsalter von 63,8 Jahren in der aktuellen Studie. Die Geschlechtsverteilung war in den meisten Vergleichsstudien, wie auch in der jetzigen Studie, relativ ausgeglichen. Einzig in den Studien von Galperín [30] und Channer et al. [13] waren ≥72% der Studienteilnehmer männlich.

4.2 Studien zur Wirksamkeit von Ibutilide

Ibutilide wurde in den ausgewerteten Vergleichsstudien [18, 19, 51, 66, 74, 84, 94, 95] zur Kardioversion von Vorhofflimmern sehr unterschiedlich langer Dauer eingesetzt. Die Dauer variierte zwischen wenigen Stunden bis hin zu mehreren

Monaten (siehe Tabelle 4.3). In der aktuellen Studie bestand die HRST in der mit Ibutilide behandelten Gruppe im Mittel seit 239 ± 499 Tagen, somit ist die Dauer des Vorhofflimmerns in dem vorliegenden Kollektiv die zweitlängste der ausgewerteten Studien zu Ibutilide. Dies muss bei der Interpretation der Konversionsraten berücksichtigt werden (s. Kapitel 4.1). Der als weitere mögliche Einflussgröße auf den Konversionserfolg beschriebene, mittlere linksatriale Durchmesser betrug in dieser Studie in der Ibutilidegruppe 47 ± 8 mm. Wie anhand der Tabelle 4.3 ersichtlich ist, lagen in dem Großteil der Vergleichsstudien ebenfalls leicht- bis mittelgradig dilatierte Vorhöfe in den mit Ibutilide behandelten Gruppen vor.

4.2.1 Studien zur Wirksamkeit von Ibutilide zur pharmakologischen Kardioversion

4.2.1.1 Studien Ibutilide versus Placebo

In den Studien von Ellenbogen (n=197) [19] und Stambler (n=242) [84] et al. wurden, jeweils gegen Placebo, die Wirksamkeit unterschiedlicher Ibutilidedosierungen zur pharmakologischen Kardioversion an Patienten mit Vorhofflimmern und Vorhofflattern untersucht. Beide Studien konnten eine signifikant bessere Wirksamkeit von Ibutilide, ab einer Dosierung von 0,010 mg/kg KG i.v. [19] bzw. 1,0 und 0,5 mg oder 1,0 und 1,0 mg i.v. [84], als Placebo nachweisen. Die pharmakologischen Gesamtkonversionsraten für die Patienten mit Vorhofflimmern waren 29% (23/79) in der Untersuchung von Ellenbogen et al. bzw. 31% (25/81) in der Untersuchung von Stambler und Kollegen. Somit liegen die pharmakologischen Konversionsraten im Vergleich zu der vorliegenden Studie (20%, 4/20) etwas höher. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass die durchschnittliche Dauer des Vorhofflimmerns mit 27 ± 29 Tagen, bzw. 16 ± 14 Tagen, verglichen mit 239 ± 499 Tagen in der aktuellen Studie, wesentlich kürzer war, und daher eine mögliche Erklärung für die etwas höheren Konversionsraten sein könnte (s. Kapitel 1.4). Die Spontankonversionsraten in den Placebogruppen waren in beiden Studien ähnlich niedrig, wie in der aktuellen Studie (Ellenbogen et al. 3%, (1/40), Stambler et al. 2%, (2/81) und aktuelle Studie 0%, (0/20)).

4.2.1.2 Studien Ibutilide versus Klasse Ia, Ic oder andere Klasse III Antiarrhythmika

In den nachfolgend dargestellten drei Studien [74, 94, 95], wurden alle Antiarrhythmika i.v. appliziert, keine der Studien hatte einen Placeboarm bzw. eine Kontrollgruppe. In den Studien von Vos [95] und Reisinger et al. [74] wurde Ibutilide in Dosierungen von 1 bis 2mg gegeben, Volgman et al. [94] gaben 1 oder 2mg.

Volgman et al. [94] konnten in ihrer Studie zeigen (n=120), dass Ibutilide signifikant wirksamer zur pharmakologischen Kardioversion atrialer HRST (Vorhofflimmern und Vorhofflattern) ist, als Procainamid, ein Klasse Ia Antiarrhythmikum. Von den Patienten mit Vorhofflimmern aus der Ibutilidegruppe konvertierten 51% (22/43), aus der Procainamidgruppe 21% (8/38). Die Dauer der atrialen HRST betrug in der Ibutilidegruppe durchschnittlich $22,3 \pm 24,7$ Tage und war somit deutlich kürzer als in dem aktuell betrachteten Kollektiv (239 ± 499 Tage), was sich entsprechend günstig auf die Konversionsrate ausgewirkt haben könnte (Volgman et al. [94] 51% versus 20% aktuelle Studie).

Reisinger et al. [74] hingegen konnten in ihrer Untersuchung (n=207), die Ibutilide versus Flecainid (Klasse Ic) zur pharmakologischen Kardioversion bei neu aufgetretenem (≤ 48 Stunden) VHF testete, keinen statisch signifikanten Unterschied für die Wirksamkeit zwischen den beiden Medikamenten feststellen. Für die Ibutilidegruppe ergab sich eine Konversionsrate von 50% (53/106) und für die Flecainidgruppe eine Konversionsrate von 56% (57/101). Die pharmakologische Konversionsrate für Ibutilide ist, verglichen mit der vorliegenden Studie, wesentlich höher (50% versus 20%), was vermutlich auf die sehr kurze Dauer des Vorhofflimmerns zurückzuführen ist (Reisinger et al. Median 13,3 Stunden, versus in der aktuellen Studie Median 65 Tage). Auch die bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern noch relativ hohe Neigung zur Spontankonversion könnte sich zusätzlich günstig auf die Konversionsraten in dieser Studie ausgewirkt haben [8, 15, 29, 92].

In der Studie von Vos et al. [95] (n=308) wurde die Wirksamkeit von Ibutilide und DL-Sotalol -beide gehören den Klasse III Antiarrhythmika an- in Bezug auf den pharmakologischen Konversionserfolg bei chronischem Vorhofflimmern bzw. -flattern verglichen. Bei der Betrachtung der Konversionsraten der Patienten mit Vorhofflimmern zeigten sich für beide Ibutilidedosierungen höhere Werte als für Sotalol. Unter der 1mg Dosierung konvertierten 20% (17/83), unter der 2mg Dosierung 44% (38/86) im Gegensatz zu 11% (9/82) nach Sotalolgabe. Entsprechend lag der Wert für beide Ibutilidedosierungen zusammen mit 33% (55/169) deutlich über der Konversionsrate für DL-Sotalol. Ibutilide war in der Studie von Vos und Kollegen [95] in der 2mg Dosierung signifikant wirksamer bei atrialen HRST als DL-Sotalol. Der Vergleich mit der vorliegenden Studie zeigt eine identisch hohe pharmakologische Konversionsrate von 20% nach Gabe von 1mg Ibutilide. Die mittlere Dauer des Vorhofflimmerns war auch in dieser Untersuchung kürzer als in aktuellen Studie (Vos et al. [95] 16 Tage (1mg) bzw. 5,4 Tage (2mg) versus aktuelle Studie 239 Tage).

4.2.2 Studien zur Wirksamkeit von Ibutilide als Vorbehandlung vor ECV

Für die im Nachfolgenden näher beschriebenen Studien [18, 51, 66] ergaben sich, übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie (100%), sehr hohe Gesamtkonversionsraten (92 bis 100%) unter Kombinationsbehandlung mit Ibutilide und monophasischer ECV. Keine der Studien verglich gegen ein anderes Antiarrhythmikum als Vorbehandlung. Eine detaillierte Betrachtung der zur Konversion notwendigen Energien wurde nur von Oral et al. [66] durchgeführt. Auch Oral und Kollegen konnten nach Ibutilidevorbehandlung -im Einklang stehend mit den aktuellen Ergebnissen- eine signifikante Senkung der Konversionsenergien sowie eine signifikante Steigerung der Erfolgsraten der ECV, im Vergleich zur Kontrollgruppe, zeigen [66]. Bei den rein pharmakologisch konvertierten Patienten bestand das Vorhofflimmern sowohl in der Untersuchung von Oral et al [66] (24 ± 43 Tage) als auch in der hiesigen ($10\pm 9,9$ Tage) erst seit kurzem.

In den beiden Studien von Li (n=12) [51] bzw. Oral et al. (n=100) [66] wurde Ibutilide in Dosierungen von 1mg [66] bzw. 1 oder 2mg [51] an Patienten mit refraktärem Vorhofflimmern, d.h vorherige elektrische Kardioversionen waren erfolglos, gegeben.

Oral und Kollegen [66] kardiovertierten anterior-anterior mit schrittweise ansteigender Energievorwahl von 50 bis 360 Joule. Die durchschnittliche Dauer des Vorhofflimmerns war in dieser Untersuchung kürzer als in der aktuellen (s. Tabelle 4.4). Die Gesamtkonversionsraten waren, wie auch in der vorliegenden Studie, mit 100% (50/50) in der Gruppe mit Ibutilidevorbehandlung signifikant höher als in der Kontrollgruppe (nur ECV) mit 72% (36/50), wobei 20% (10/50) der Patienten mit Vorbehandlung rein pharmakologisch konvertierten. Der Vergleich mit den aktuell ausgewerteten Daten zeigt eine gute Übereinstimmung der Gesamtkonversionsraten für Placebo/Kontrolle (72% versus 70%) und Ibutilide (100% versus 100%). Mit 20% war die Rate an rein pharmakologischen Kardioversionen in beiden Studien gleich hoch. Auch Oral et al. [66] stellten tendenziell eine kürzere Dauer des Vorhofflimmerns (24 ± 43 Tage) bei den rein pharmakologisch Konvertierten fest. Der Anteil der Patienten aus der Kontrollgruppe, der durch nachträgliche Ibutilidegabe und ECV noch erfolgreich rhythmisiert wurde, war in dem Kollektiv von Oral et al. [66] höher (100%, (14/14) versus 50%, (3/6)). Hierbei konvertierte in der aktuellen Untersuchung zusätzlich ein Patient rein pharmakologisch, was Oral et al. [66] nicht beobachteten, so dass insgesamt 67% (4/6) der Patienten aus der Placebogruppe nachträglich konvertierten. Auch Oral et al. [66] fanden eine signifikante Senkung der benötigten Konversionsenergie nach Ibutilidevorbehandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe (166 ± 80 Joule versus 228 ± 93 Joule). Die Ergebnisse fielen in der jetzigen Studie noch etwas günstiger aus (Ibutilide $132,5\pm 104,2$ Joule, Placebo/Kontrolle $186,4\pm 98,3$ Joule).

Die Studie von Li et al. [51] wurde trotz der geringen Kollektivgröße (n=12) in die Auswertung miteinbezogen, da sie die Wirkung von Ibutilide als Vorbehandlung bei länger andauerndem, symptomatischem VHF untersucht. Im Mittel bestand die HRST seit 10 ± 9 Monaten (Spannweite 2-24 Monate) und war demnach geringfügig länger als in der aktuellen Arbeit. Die ECV wurde mit konstanter Energievorwahl von 360 Joule vorgenommen. Die Elektroden wurden anterior-posterior oder anterolateral positioniert. Die Konversionsrate war mit 92% (11/12) nach Ibutilidevorbehandlung ähnlich hoch wie in der hiesigen Studie (100%). Allerdings fanden in der Untersuchung von Li et al. [51] keine rein pharmakologischen Kardioversionen statt, wohingegen in der hier vorgelegten Studie 20% der Patienten aus der Ibutilidegruppe rein pharmakologisch konvertierten und die übrigen 80% nach zusätzlicher ECV. Der höhere Anteil an pharmakologischen Konversionen in der aktuellen Studie könnte durch die mit maximal 25 Tagen (MW 10 Tage) eher kurze Dauer des Vorhofflimmerns bei diesen Patienten begünstigt worden sein.

Auch in der Studie von Domanovits und Kollegen [18] (n=51) wurde, falls die eingeschlossenen Patienten nicht innerhalb von 90 Minuten nach Gabe von 1-2mg Ibutilide in den Sinusrhythmus konvertierten, eine monophasische ECV mit Energievorwahlen von 200 bis 360 Joule angeschlossen (Elektrodenposition anterior-anterior). Einschlusskriterium war das Bestehen von symptomatischem Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern für höchstens 48 Stunden. Von den Patienten mit VHF konvertierten 60% (25/42) rein pharmakologisch, was im Vergleich zu der vorliegenden Studie ein wesentlich höherer Prozentsatz ist. Auch hier muss berücksichtigt werden, dass insgesamt eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für eine pharmakologische bzw. spontane Konversion bei erst kurz andauerndem VHF besteht. Durch Kombinationsbehandlung der nicht konvertierten Patienten mit Ibutilide und nachträglicher ECV, konnten in dieser Studie ebenfalls 100% (13/13) erfolgreich rhythmisiert werden. Auch in aktuellen Studie konvertierten alle Patienten (16/16) mit Kombinationsbehandlung (Ibutilide und ECV) aus der Ibutilidegruppe.

4.2.3 Komplikationsraten nach Ibutilidegabe

Schwerwiegende proarrhythmische Nebenwirkungen, im Sinne von polymorphen ventrikulären Tachykardien, traten in bis zu 8,3% der Fälle in den ausgewerteten Studien auf (s. Tabelle 4.4). In der aktuellen Untersuchung wurden keine Nebenwirkungen nach langsamer Ibutilidegabe (1mg über jeweils 20 Minuten) beobachtet. Der telemetrische Nachbeobachtungszeitraum endete 4 Stunden nach Verlegung auf die Normalstation (s. Kapitel 2.1).

4.2.4 Gesamtüberblick der Studien zu Ibutilide

Nach intravenöser Ibutilidegabe wurden bei Vorhofflimmern pharmakologische Konversionsraten zwischen 20 bis 60% beschrieben [18, 19, 66, 74, 84, 94, 95]. Die Rate der hier vorliegenden Studie befindet sich mit 20% im unteren Bereich, wobei aber berücksichtigt werden muss, dass die mittlere Dauer des Vorhofflimmerns in der Ibutilidegruppe in der aktuellen Studie die zweitlängste aller betrachteten Studien war (239 ± 499 Tagen), und demnach die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche pharmakologische Kardioversion geringer ist als für Vorhofflimmern von kürzerer Dauer [8, 29, 92]. In den Studien mit höheren pharmakologischen Konversionsraten zeigte sich ein deutlich kürzeres Bestehen der atrialen HRST [18, 19, 74, 84, 94, 95]. Die gegebenen Ibutilidedosierungen variierten in den meisten der betrachteten Studien zwischen 1 bis 2 mg und waren signifikant wirksamer zur pharmakologischen Kardioversion als Placebo [19, 84], Procainamid (Klasse Ia) [94] und DL-Sotalol (Klasse III) [95]. Der Vergleich mit Flecainid (Klasse Ic) [74] fiel nicht signifikant aus. Die pharmakologischen Konversionsraten für Vorhofflattern waren mit 38 bis 76% durchgängig etwas höher als die für Vorhofflimmern [18, 19, 84, 94, 95]. Die Spontankonversionsraten in den Vergleichsstudien [19, 84] lagen zwischen 2-3% und waren somit ähnlich niedrig wie in der aktuellen Studie (0%).

In den Studien, in denen die Ibutilidegabe mit monophasischer ECV kombiniert wurde, ergaben sich, in Einklang stehend mit den Ergebnissen dieser Arbeit (100%), sehr hohe Gesamtkonversionsraten von 92 bis 100% [18, 51, 66]. Bei zuvor erfolglos elektrisch Kardiovertierten konnten Li- [51] und Oral und Kollegen [66] durch Ibutilidegabe und nachfolgende ECV nahezu alle/alle Patienten rhythmisieren. Auch in der hier vorgelegten Studie konnten durch nachträgliche Ibutilidegabe und ggf. ECV 67% der nicht konvertierten Patienten aus der Placebo- bzw. 50% aus der Amiodarongruppe noch erfolgreich in den Sinusrhythmus gebracht werden.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der jetzigen Studie fanden auch Oral et al. [66], eine signifikante Senkung der notwendigen Konversionsenergie nach Ibutilidevorbehandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die durchschnittlich benötigten Konversionsenergien waren in der Untersuchung von Oral et al. [66] jedoch geringfügig höher (s. Kapitel 4.2.2).

Insgesamt kann festgehalten werden, dass Patienten von einer Vorbehandlung mit Ibutilide vor monophasischer ECV profitieren. Die Rate der erfolgreichen Konversionen kann im Vergleich zur alleinigen ECV gesteigert werden. Es werden signifikant niedrigere Energien zur Konversion benötigt und bei zuvor erfolglos elektrisch Kardiovertierten kann bei wiederholter ECV nach Vorbehandlung mit Ibutilide ggf. noch eine Konversion ermöglicht werden. Den Patienten kann so

beipielsweise eine belastendere interne Kardioversion erspart werden. In der hier vorliegenden Untersuchung war Ibutilide auch Amiodaron als Vorbehandlung überlegen. Bei erst kurzer Dauer des Vorhofflimmerns scheint zudem der Versuch einer rein pharmakologischen Kardioversion mit Ibutilide gerechtfertigt (s. Kapitel 4.2.2).

4.2.5 Tabellarischer Vergleich der Studien zu Ibutilide

Die nachfolgenden Tabellen geben einen zusammenfassenden Überblick über die Ergebnisse der Studien zur pharmakologischen Kardioversion und zur Vorbehandlung mit Ibutilide mit nachfolgender monophasischer ECV.

Autor	Anzahl gesamt	Anzahl der Studien- teilnehmer in den Untergruppen	Geschlechts- verteilung	Alter [Jahre] MW± STD bei Afib	Größe LA [mm] bei Afib	Dauer Afib
Ellenbogen 1996 [19]	197	Ibutilide n=157 Placebo n=40	177m 20w	Ibutilide 64±10 Placebo 63±9 alle 64±9,5	Ibutilide 32±12 Placebo 34±12	Ibutilide 27±29d Placebo 27±25d
Stambler 1996 [84]	242	1.Ibut 1,5mg: n=79 2.Ibut 2 mg: n=82 3.Placebo: n=81	194m 48w	1.Ibut 1,5mg: 67±10 2.Ibut 2mg: 68±9 3.Placebo: 66±13	1.Ibut 1,5mg: 46±8 ¹⁾ 2.Ibut 2mg: 46±9 ¹⁾ 3.Placebo: 45±7 ¹⁾	16d±14d
Volgman 1998 [94]	120	1.Ibutilide: n=60 2.Procainamid: n=60	87m 33w	1.Ibutilide: 64,3 2.Procainamid: 67,7	1.Ibutilide: k.A. 2.Procainamid: k.A.	1.Ibutilide: 22,3±24,7d ¹⁾ 2.Procainamid: 17±23d ¹⁾
Vos 1998 [95]	308	1. Ibut 1mg: n=99 2. Ibut 2mg n=106 3. Sotalol: n=103	216m 92w	60±0 für n=308	k.A.	1. Ibut 1mg: 16d ²⁾ 2. Ibut 2mg: 5,4d ²⁾ 3. Sotalol: 7,2d ²⁾
Reisinger 2004 [74]	207	1.Ibutilide: n=106 2.Flecainid: n=101	128m 79w	1.Ibutilide: 63±13 2.Flecainid: 63±15	1.Ibutilide: 41±7 2. Flecainid: 42±7	1.Ibutilide: 13,3h ²⁾ 2.Flecainid: 11,5h ²⁾
Oral 1999 [66]	100	1.Ibut+ECV: n=50 2.Nur ECV: n=50	73m 27w	1.Ibut+ECV: 64±15 2.Nur ECV: 64±11	1.Ibut+ECV: 48±10 2.Nur ECV: 46±6	1.Ibut+ECV: 102±165d 2.Nur ECV: 132±232d
Li 1999 [51]	12	alle Ibut+ECV	10m 2w	61±7	45±6	10±9Mo
Domanovits 2000 [18]	51	Keine Untergruppe	42m 9w	61 ^{1), 2)}	k.A.	<48h
Aktuelle Studie 2004	60	1.Ibutilide: n=20 2.Amiodaron: n=20 3.Placebo: n=20	35m 25w	1.Ibutilide: 60±17 2.Amiodaron: 64±10 3.Placebo: 62±15	1.Ibutilide: 47±8 2.Amiodaron: 44±5 3.Placebo: 48±5	1.Ibutilide: 239±499d 2.Amiodaron: 175±401d 3.Placebo: 276±573d

Tabelle 4.3: Vergleich der Studien zu Ibutilide

1) gemeinsamer Wert für Afib (Vorhofflimmern) und Aflut (Vorhofflattern)

2) Wert als Median anstelle des Mittelwertes

Autor	Dosierung Ibutilide	Konversionsrate bei Afib	Komplikationen (nur PVT)
Ellenbogen 1996 [19]	0,005 oder 0,010 oder 0,015 oder 0,025 mg/kg KG	1. Ibutilide gesamt: 29% (23/79) 2. k. A. für einzelne Dosierungen 3. Placebo: 3% (1/40) ¹⁾	3,6% PVT
Stambler 1996 [84]	1,5mg oder 2mg	1. nur Ibut 1,5mg: 35% (14/40) 2. nur Ibut 2mg: 27% (11/41) 3. Gesamt Ibut: 31% (25/81) 4. Placebo: 2% (2/81) ¹⁾	8,3% PVT
Volgman 1998 [94]	1-2mg	1. nur Ibutilide: 51% (22/43) 2. Procainamid: 21% (8/38)	1,6% PVT, (1 Pat. mit Mg ²⁺ ↓ und K ¹⁺ ↓)
Vos 1998 [95]	1 oder 2mg	1. nur Ibutilide 1mg: 20% (17/83) 2. nur Ibutilide 2mg: 44% (38/86) 3. Gesamt Ibutilide: 33% (55/169) 4. DL-Sotalol: 11% (9/82)	1,8% PVT
Reisinger 2004 [74]	1-2mg	1. nur Ibutilide: 50% (53/106) 2. Flecainid: 56% (57/101)	0,9% PVT
Oral 1999 [66]	1mg	1. nur Ibutilide: 10/50 (20%) 2. Ibutilide+ECV: 100% (40/40) 3. nur ECV: 72% (36/50)	3 % PVT, beide EF ≤ 20%
Li 1999 [51]	1 oder 2mg	Alle Ibutilide+ECV: 92% (11/12)	Keine PVT
Domanovits 2000 [18]	1-2mg	1. nur Ibutilide: 60% (25/42) 2. Ibutilide+ECV: 100% (13/13) ¹⁾	keine PVT
Aktuelle Studie 2004	1-2mg	1. nur Ibutilide: 20% (4/20) 2. Ibutilide+ECV: 100% (16/16) 3. nur ECV: 70% (14/20)	Keine PVT

¹⁾ gemeinsamer Wert für Afib (Vorhofflimmern) und Aflut (Vorhofflattern)

Tabelle 4.4: Vergleich der Dosierungen, Konversions- und Komplikationsraten der Studien zu Ibutilide

4.3 Studien zur Wirksamkeit von Amiodaron

Amiodaron wird im klinischen Alltag häufig zur Therapie supraventrikulärer HRST eingesetzt. Es wird sowohl zur pharmakologischen Kardioversion als auch als Rezidivprophylaxe und als Vorbehandlung vor elektrischer Kardioversion von Vorhofflimmern angewendet. Die Ergebnisse der Studien und Metaanalysen zur Wirksamkeit dieses Medikamentes sind uneinheitlich [29, 34, 43, 44, 56, 63, 85].

In den ausgewerteten Studien zur Vorbehandlung mit Amiodaron war die Dauer des Vorhofflimmerns sehr unterschiedlich lang [12, 13, 30, 54, 65, 81]. Sie lag zwischen einigen Wochen bis hin zu mehreren Jahren (s. Tabelle 4.7). In der einzigen Studie, die Amiodaron zur rein pharmakologischen Kardioversion einsetzte, betrug sie nur einige Stunden [93]. Die durchschnittliche Dauer des Vorhofflimmerns, der mit Amiodaron behandelten Patienten, war in der vorliegenden Untersuchung 175 ± 401 Tage, und befindet sich demnach im mittleren Bereich der ausgewerteten Studien.

Der per TTE gemessene mittlere linksatriale Durchmesser betrug in der aktuellen Untersuchung in der Amiodarongruppe 44 ± 5 mm. In den Vergleichsstudien lagen ebenfalls leicht- bis mittelgradig vergrößerte Atrien in den mit Amiodaron behandelten Gruppen vor [12, 13, 30, 54, 65, 93] (s. Tabelle 4.7).

4.3.1 Vergleich der Dosierungen und Applikationsarten von Amiodaron

Die Dosierungen und die Applikationsformen sind in den Studien verschieden, so dass Vergleiche nur bedingt möglich sind. In den meisten Studien erfolgte eine orale Amiodarongabe mit Aufsättigungsdosen zwischen 400 bis 1000mg/d und Erhaltungsdosen zwischen 200 bis 400mg/d [12, 13, 30, 54, 65, 81]. In den beiden Studien [81, 93] in denen Amiodaron intravenös gegeben wurde, wurden jeweils Boli von 300mg appliziert, und danach wurde mit Dosierungen von 20mg/kg Körpergewicht [93] bzw. 1050mg [81] über 24 Stunden weiterbehandelt. Insgesamt wurden, verglichen mit der aktuellen Studie (150mg i.v. über 20 Minuten), deutlich höhere Amiodarondosen über längere Zeiträume, meist Wochen (s. Tabelle 4.8), gegeben.

4.3.2 Vergleich der pharmakologischen Konversionsraten nach Amiodarongabe

Die rein pharmakologischen Konversionsraten nach mehrwöchiger oraler Amiodarontherapie lagen zwischen 12% bis 34% [12, 13, 30, 54, 65] (s. Tabelle 4.6). Nach intravenöser Amiodarongabe beschrieben Vardas und Kollegen [93] in ihrer Studie

sogar pharmakologische Konversionsraten von 61% nach 24 Stunden, wobei die Dauer des Vorhofflimmerns die kürzeste aller betrachteten Studien war (Amiodarongruppe Median 24h), was sich vermutlich günstig sowohl auf die Anzahl der pharmakologischen Kardioversionen als auch der Spontankonversionen, die mit 40% sehr hoch war, ausgewirkt hat. In Tabelle 4.5 sind ergänzend die entsprechenden Konversionsraten nach einer Stunde bzw. nach 30 Tagen wiedergegeben [93].

Konversionsrate	Amiodaron (n=108)	Placebo (n=100)	p-Wert
Nach 1h	38%	25%	<0,05
Nach 24h	61%	40%	<0,001
Nach 30d	81%	40%	<0,0001

Tabelle 4.5: Vergleich der pharmakologischen und spontanen Konversionsraten von Vardas et al. [93]

Eine statistisch signifikant höhere pharmakologische Konversionsrate im Vergleich zu den Placebo- bzw. Kontrollgruppen konnte nur in den Studien von Capucci- [12], Galperín- [30] und Vardas et al. [93] nachgewiesen werden.

In der hiesigen Studie fanden keinerlei pharmakologische Konversionen statt, was vermutlich auf den mit 150mg eher niedrigen Bolus zurückzuführen ist, der jedoch primär nur als Vorbehandlung vor ECV ausgelegt war.

Tabelle 4.6 fasst die pharmakologische Kardioversionsraten der Studien zusammen. Die Studie von Sagristà-Sauleda et al. [81] wurde wegen der anderen Bezugsgröße (s. Kapitel 4.1) nicht in die Darstellung mit aufgenommen.

Autor	Pharmakologische CV-Rate nach Amiodarongabe	Pharmakologische CV (Anzahl)
Opolski 1997 [65]	18%	(9/49)
Capucci 2000 [12]	26%	(8/31)
Vardas 2000 [93]	s. Tabelle 4.5	s. Tabelle 4.5
Galperín 2001 [30]	34%	(16/47)
Manios 2003 [54]	12%	(4/34)
Channer 2004 [13]	21%	(26/123)
Aktuelle Studie 2004	0%	(0/0)

Tabelle 4.6: Vergleich der pharmakologischen Kardioversionsraten nach Amiodarongabe

4.3.3 Vergleich der Konversionsraten nach Vorbehandlung mit Amiodaron

Die Konversionsraten für die Kombinationsbehandlung aus vorheriger Amiodarongabe mit nachfolgender externer monophasischer ECV lagen in den Studien zwischen 59 bis 87% [12, 13, 30, 65] und in der einzigen Studie mit interner Kardioversion [54] sogar bei 100%. Somit befindet sich das Ergebnis dieser Arbeit von 90% im oberen Bereich der Vergleichswerte.

Signifikant höhere Konversionsraten nach Vorbehandlung mit Amiodaron vor ECV, verglichen mit den Kontrollgruppen (d.h. Placebo+ECV [30] bzw. nur ECV [54]), zeigten sich in zwei Studien [30, 54]. In der Studie von Capucci et al. [12] war die ECV in der Amiodarongruppe signifikant erfolgreicher, als in der Kontroll- und in der Glucose-Insulin-Kalium-Infusionsgruppe.

Die Auswirkungen einer Amiodaronvorbehandlung auf den Energiebedarf für eine erfolgreiche monophasische ECV wurden nur in drei Studien näher untersucht [12, 13, 54]. Die Ergebnisse waren uneinheitlich. Channer und Kollegen [13] konnten in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den notwendigen Konversionsenergien in der Placebo- und der Amiodarongruppe finden (651±462 Joule versus 642±402 Joule). Es wurde mit ansteigender Energievorwahl von 100, 200, 360, 360, 360 Joule anterior-anterior kardiovertiert, bei ausbleibender Konversion erfolgte ein Elektrodenwechsel (anterior-posterior). Auch Capucci et al. [12] fanden keine Senkung der notwendigen Konversionsenergie nach Vortherapie mit Amiodaron (Amiodaron 112±11 J/m², Kontrolle 119±10 J/m²). Die ECV wurde schrittweise mit 50, 100, 150, 200, 250, 300, 360 Joule in apikal-posteriorer Elektrodenpositionierung durchgeführt. Im Gegensatz dazu konnten Manios und Kollegen [54] nach oraler Amiodaronvorbehandlung eine signifikante Senkung der bei interner ECV notwendigen Konversionsenergie im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen (8,45±3,24 Joule versus 10,7±4,02 Joule).

In der vorliegenden Studie war der Mittelwert der benötigten Konversionsenergie in der Amiodarongruppe mit 231±95,7 Joule am höchsten (Placebo 186,4±98,3 Joule, Ibutilide 132,5±104,2 Joule). Bezogen auf die zur Konversion notwendigen Energieniveaus konnte keine signifikante Wirksamkeit von Amiodaron im Vergleich gegen Placebo u./o. Ibutilide nachgewiesen werden (s. Kapitel 3.2 und 3.3).

4.3.4 Komplikationsraten nach Amiodarongabe

Komplikationen traten bei Langzeitgabe von Amiodaron in bis zu 18% (s. Tabelle 4.8) auf. In der hier durchgeführten Studie wurden nach Gabe eines i.v. Bolus von 150mg Amiodaron keine Nebenwirkungen beobachtet.

4.3.5 Tabellarischer Vergleich der Studien zu Amiodaron

Die Tabellen 4.7 und 4.8 zeigen vergleichend die Daten der Studien zu Amiodaron.

Autor	Anzahl gesamt	Anzahl in den Unter- gruppen	Sex	Alter [Jahre] MW±STD bei Afib	Größe LA [mm] bei Afib	Dauer Afib
Saugristà- Sauleda 1992 [81]	253	Amiod. oral: n=116 Amiod. i.v.: n=43 Kontrolle: n=94	116m 137w	Amiod. oral: 53±11 Amiod. i.v.: 57±10 Kontrolle: 54±11	Amiod. oral: k.A. Amiod. i.v.: k.A. Kontrolle: k.A.	k.A. zu den 3 Gruppen als Median bzw. MW; insg. (n=253) zw. 61-76% <3Mo
Opolski 1997 [65]	49	Amiodaron: n=49	28m 21w	Amiodaron: 62±11	Amiodaron: 46±7	Amiodaron: 4±3,8Mo
Capucci 2000 [12]	92	Amiodaron: n=31 GIK: n=31 Kontrolle: n=30	46m 46w	Amiodaron: 59±15 GIK: 60±12 Kontrolle: 58±10	Amiodaron: 45±7 GIK: 42±8 Kontrolle: 46±5	Amiodaron: 16±6Wo GIK: 17±2Wo Kontrolle: 18±5Wo
Vardas 2000 [93]	208	Placebo: n=100 Amiodaron: n=108	102m 106w	Placebo: 65±9 Amiodaron: 64±10	Placebo: 43±7 Amiodaron: 44±6	Placebo: Median 28h Amiodaron: Median 24h
Galperín 2001 [30]	95	Amiodaron: n=47 Placebo: n=48	69m 26w	Amiodaron: 62±8 Placebo: 65±6	Amiodaron: 48±7 Placebo: 47±7	Amiodaron: 36±51Mo Placebo: 36±33Mo
Manios 2003 [54]	106	Amiodaron: n=34 Diltiazem: n=35 Kontrolle: n=37	57m 49w	Amiodaron: 66±7 Diltiazem: 64±8 Kontrolle: 62±11	Amiodaron: 43±4 Diltiazem: 45±5 Kontrolle: 44±6	Amiodaron: 35±29Mo Diltiazem: 37±35Mo Kontrolle: 32±34Mo
Channer 2004 [13]	161	Amiodaron kurz: n=62 Amiodaron lang: n=61 Placebo: n=38	122m 39w	Amiodaron kurz: 65±10 Amiodaron lang: 66±10 Placebo: 68±8	Amiodaron kurz: 44±7 Amiodaron lang: 44±7 Placebo: 44±7	Amiod. kurz: Median: 6Mo Amiod. lang: Median: 6Mo Placebo: Median: 5Mo
Aktuelle Studie 2004	60	Amiodaron: n=20 Ibutilide: n=20 Placebo: n=20	35m 25w	Amiodaron: 64±10 Ibutilide: 60±17 Placebo: 62±15	Amiodaron: 44±5 Ibutilide: 47±8 Placebo: 48±5	Amiodaron: 175±401d Ibutilide: 239±499d Placebo: 276±573d

Tabelle 4.7: Vergleich der Studien zu Amiodaron

Autor	Amiodaron Applikationsart und Dosierung	Konversionsrate [%] Anzahl	Komplikationen
Sagrìsta-Sauleda 1992 [81]	i.v. oder oral: Gr.1:oral:200-400mg/d für 1-3Mo Gr.2: i.v.:300mg über 30min, dann 1050mg/24h	s. Tabelle 4.9	Amiodaron oral: 1x Asystolie 13% VES Amiodaron i.v.: 14% VES 30% Bradykardie
Opolski 1997 [65]	oral: 1-2Wo 10-15mg/kg KG/d, dann 200-400mg/d	Amiodaron +ECV: 59% (23/39)	12%: 1x Hyperthyreose, 1x Bradykardie, 3x VES, 1x ideov. Rhythmus
Capucci 2000 [12]	oral: 1Mo 400mg/d, dann 2Mo 200mg/d	Amiodaron+ECV: 87% (20/23) GIK+Diltiazem+ECV: 59% (17/29) Kontrolle: Diltiaz.+ECV: 66% (19/29)	keine Komplikationen
Vardas 2000 [93]	i.v. und oral: 300mg über 1h, dann 20mg/kg/24h i.v. und oral 600mg/d für 1Wo, dann 400mg/d für 3Wo	Placebo (nach 30d): 40% (40/100) Amiodaron (nach 30d): 81% (87/108)	Amiodaron i.v.: 12x Hypotonie 17x Phlebitis
Galperín 2001 [30]	oral: 4Wo 600mg/d, dann 200mg/d	Amiodaron+ECV: 68% (19/28) Placebo+ECV: 38% (15/39)	Amiodaron <15%: 1x schwere Bradyk., 1x Hypothyreose ansonsten k.A.
Manios 2003 [54]	oral für insg. 12Wo: 2Wo 600mg/d, dann 200mg/d	Amiodaron+interne CV: 100% (30/30) Diltiazem+interne CV: 85% (28/33) Kontrolle:nur intern.CV: 83% (29/35)	1x Hypothyreose, ansonsten k.A.

Tabelle 4.8: Vergleich der Dosierungen, Konversions- und Komplikationsraten der Studien zu Amiodaron

Autor	Amiodaron Applikationsart und Dosierung	Konversionsrate [%] Anzahl	Komplikationen
Channer 2004 [13]	oral: Gruppe 1: 2Wo 800mg/d, dann 8Wo 200mg/d Gruppe 2: 2Wo 800mg/d, dann 52Wo 200mg/d	Amiodaron (Σ) +ECV: 72% (70/97) Placebo+ECV: 83% (30/38)	Amiodaron kurz 8%: 1x Exanthem, 2x Bradyarrhythmie, 1x V.a.Lungenfibrose, 1x Intoleranz Amiodaron lang 18%: 1x Photosensibilisierung, 4x Hypothyreose, 3x Bradyarrhythmie, 2x Intoleranz 1x Hepatopathie
Aktuelle Studie 2004	i.v.: 150mg über 20 Minuten	Amiodaron+ECV: 90% (18/20) Placebo+ECV: 70% (14/20)	Keine Komplikationen

Tabelle 4.8: Vergleich der Dosierungen, Konversions- und Komplikationsraten der Studien zu Amiodaron

Tabelle 4.9 stellt ergänzend die Werte der Studie von Sagristà-Sauleda et al. [81] dar, die die Anzahl der elektrischen Kardioversionen pro Gruppe als Bezugsgröße hat.

Untergruppen	Anzahl	Anzahl ECV pro Unter- gruppe	Konversionsrate Afib- Episoden bezogen auf Anzahl ECV	Anzahl ECV bei Afib pro Untergruppe
Kontrolle (nur ECV)	94	100	90%	84
Amiodaron oral und ECV	116	130	95%	104
Amiodaron i.v. und ECV	43	44	88%	33

Tabelle 4.9: Übersicht Studie Sagristà-Sauleda et al. [81]

4.3.6 Einflussfaktoren auf die Konversion und die benötigten Konversionsenergien

Die Studien von Ellenbogen et al. [19], Stambler et al. [84], und Vos et al. [95] ergaben, dass die Dauer der atrialen HRST einen signifikanten Einfluss auf die Konversionshäufigkeit hat. Patienten mit länger andauernder HRST konvertierten seltener in den Sinusrhythmus als solche mit kürzer andauernder HRST. Ein dazu gegenläufiges Verhalten schilderten Vos et al. [95] in der mit 2mg Ibutilide behandelten Gruppe. Bei einer Dauer der atrialen Arrhythmien zwischen 31 bis 45 Tagen kam es zu einem Anstieg der Konversionsraten im Vergleich zu einer Arrhythmiedauer von 4 bis 30 Tagen. Stambler und Kollegen [84] fanden zudem eine Abhängigkeit von der Vorhofgröße. Nach Ibutilidegabe konvertierten die Studienteilnehmer mit normalgroßen Atrien und Vorhofflimmern signifikant häufiger. Reisinger et al. [74] beobachteten eine signifikant höhere Konversionsrate bei Frauen ≤ 61 Jahren.

In den Studien, die die Wirksamkeit von Amiodaron zur pharmakologischen Konversion bzw. als Vorbehandlung vor ECV untersuchten, wurden neben der Gruppenzuteilung nachfolgende Einflussfaktoren für eine erfolgreiche Konversion ermittelt [12, 13, 30, 93]. Vardas et al. [93] und Galperín et al. [30] fanden eine Abhängigkeit der Konversionswahrscheinlichkeit von der Atriumgröße, wobei Galperín und Kollegen [30] einen Atriumdurchmesser von >50 mm oder Vitien als unabhängige Prädiktoren für eine erfolglose pharmakologische Kardioversion ermittelten. Außerdem hatten in der Untersuchung von Galperín et al. Patienten mit höchstens 12 Monate andauerndem Vorhofflimmern tendenziell höhere Konversionsraten nach Vorbehandlung mit Amiodaron, und Patienten mit einem linksatrialen Diameter <50 mm konvertierten nach vorheriger Amiodarongabe im Vergleich zur Placebogruppe nach ECV signifikant häufiger [30]. Auch Vardas und Kollegen [93] fanden eine signifikant erhöhte pharmakologische Konversionswahrscheinlichkeit für Patienten mit kürzer andauerndem Vorhofflimmern.

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die Art des Medikaments einen signifikanten Einfluss auf die Höhe der notwendigen Konversionsenergie bei der anschließenden monophasischen ECV hat ($p=0,0055$). Ibutilide war in der aktuellen Untersuchung als Vorbehandlung vor ECV Placebo und Amiodaron überlegen (s. Kapitel 3.2). Als weiterer signifikanter Einflussfaktor wurde die Dauer des Vorhofflimmerns ermittelt ($p=0,0003$). Patienten mit länger andauerndem VHF benötigten höhere Konversionsenergien (s. Abb. 3.11 und 3.12). Einen Zusammenhang zwischen Konversionsenergie und der Größe des linken Atriums konnte in der aktuellen Studie nicht nachgewiesen werden ($p=0,2225$). Der Vergleich der drei Gruppen untereinander, bezogen auf die Verteilung der klinischen Parameter Alter, Gewicht, Durchmesser des Atriums und Dauer des Vorhofflimmerns, ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen (s. Kapitel 3.1).

5. Fazit

Vorhofflimmern ist die häufigste, klinisch relevante Herzrhythmusstörung der erwachsenen Bevölkerung. In Deutschland schätzt man die Prävalenz auf rund eine Millionen Betroffene [23, 36, 62, 80, 88]. Die Prognose wird am nachhaltigsten durch die vermehrt auftretenden thrombembolischen Komplikationen, die v.a. das zerebrovaskuläre Stromgebiet betreffen, beeinflusst, weshalb in jedem Fall, unabhängig davon, ob eine rhythmus- oder frequenzkontrollierende Therapie angestrebt wird, auf eine ausreichende Antikoagulation zu achten ist [25, 47, 77, 97, 98]. Die Entscheidung für eines der beiden Therapiekonzepte ist stets individuell, an die Erfordernisse des jeweiligen Patienten angepasst, zu treffen. Ein Rhythmisierungsversuch ist vor allem bei symptomatischen oder auch hämodynamisch instabilen Patienten sinnvoll. Die Rhythmuskontrolle kann bei erst kurz andauerndem VHF durch pharmakologische Kardioversion, mit dem Vorteil einer fehlenden Anästhesie, häufig erfolgreich durchgeführt werden.

Bei länger andauerndem VHF bietet sich eine Kombination von pharmakologischer Vorbehandlung („pretreatment“) mit nachfolgender ECV an oder eine alleinige ECV mit Erfolgsraten von bis zu 80%.

In der kardiologischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses in Düsseldorf wurden zwischen Januar 2003 und Dezember 2004 insgesamt 60 Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern, mit einer mittleren Dauer von 230 ± 489 Tagen (Spannweite 2-2192 Tage), in eine prospektive, doppelblinde Studie eingeschlossen, die placebokontrolliert die Auswirkungen einer intravenösen Vorbehandlung mit Amiodaron bzw. Ibutilide auf die nachfolgende elektrische Kardioversion vergleichend untersuchen sollte. Beide Antiarrhythmika gehören der Klasse III nach Vaughan Williams an und werden in den Leitlinien der AHA und ESC von 2006 [29], zur Vorbehandlung vor ECV bei persistierendem VHF empfohlen (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B).

Die Studienteilnehmer wurden randomisiert 3 Gruppen zugeteilt. Gruppe 1 erhielt Placebo i.v. (n=20), Gruppe 2 150mg Amiodaron i.v. (n=20) und Gruppe 3 1mg Ibutilide i.v. (n=20), jeweils über 20 Minuten. Das Studiendesign war doppelblind. Die Durchführung der Studie erfolgte auf der kardiologischen Intensivstation des Hauses unter laufender effektiver Antikoagulation. Sollte es innerhalb von 50 Minuten nach Beginn der ersten Infusion zu keiner Konversion in den Sinusrhythmus gekommen sein, wurde mit ansteigender Energievorwahl von 50, 100, 200, 300 und 360 Joule schrittweise monophasisch, in anterior-anteriorer Elektrodenpositionierung, kardiovertiert. Bei weiterhin ausbleibender Konversion erfolgte danach in allen

Gruppen die nicht geblindete Gabe von 1mg Ibutilide über 20 Minuten und eine erneute ECV mit 360 Joule, diesmal jedoch anterior-posterior.

Der Vergleich der drei Gruppen untereinander bezüglich der Verteilung der klinischen Parameter Alter, Gewicht, Durchmesser des linken Atriums und Dauer des Vorhofflimmerns ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die rein pharmakologischen Konversionsraten waren 20% (4/20) in der Ibutilidegruppe und 0% in der Amiodarongruppe (0/20), wobei die Herzrhythmusstörung bei den erfolgreich pharmakologisch Kardiovertierten im Mittel erst für 10 Tage ($\pm 9,9$ Tage) bestand und somit von kurzer Dauer war. Auch in der Placebogruppe traten keine Spontankonversionen auf. Die Gesamtkonversionsraten -ohne Einberechnung der Konversionen nach nachträglicher Ibutilideapplikation- waren 100% (20/20) für die Ibutilidegruppe, 90% (18/20) für die Amiodarongruppe und 70% (14/20) für die Kontrollgruppe. Die durchschnittlich benötigten Konversionsenergien waren mit $132,5 \pm 104,2$ Joule nach Ibutilidegabe signifikant niedriger als nach Amiodaron- und Placebogabe mit $231 \pm 95,7$ bzw. $186,4 \pm 98,3$ Joule ($p=0,0055$). Durch nachträgliche Ibutilidegabe konvertierten ein weiterer Patient von zweien (50%) in der Amiodaron-, und vier weitere von sechs (67%) Patienten in der Placebogruppe.

Es konnte keine statistische Signifikanz für den Zusammenhang zwischen benötigter Konversionsenergie und dem Durchmesser des linken Atriums nachgewiesen werden ($p=0,2225$). Hingegen zeigte sich, dass neben der Art des Medikaments, sprich der Gruppenzuteilung ($p=0,0055$) die Dauer des Vorhofflimmerns ($p=0,0003$) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die notwendigen Konversionsenergien hatte. Komplikationen traten in keiner der drei Gruppen auf.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass Patienten von einer Vorbehandlung mit Ibutilide vor monophasischer ECV profitieren. Zum einen werden geringere Konversionsenergien benötigt, zum anderen kann bei Patienten, die zuvor erfolglos elektrisch kardiovertiert wurden, bei wiederholter ECV nach Vortherapie mit Ibutilide häufig noch eine Konversion ermöglicht werden. Bei kurzer Dauer des Vorhofflimmerns scheint der Versuch einer rein pharmakologischen Kardioversion mit Ibutilide gerechtfertigt.

Ibutilide war in dieser Untersuchung, als Vortherapie bei ECV, Placebo und Amiodaron überlegen ($p=0,0055$). Einziger Faktor, der in dieser Studie neben dem verwendeten Medikament Einfluss auf die benötigte Konversionsenergie hatte, war die Dauer des Vorhofflimmerns. Je länger die Dauer der atrialen HRST war, desto höhere Energien wurden zur erfolgreichen ECV benötigt. Die Vorhofgröße hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf die notwendige Konversionsenergie.

Literaturverzeichnis

- [1] Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004; 351: 2384-2391.
- [2] Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 769-777.
- [3] Allessie MA, Konings KT, Kirchof CJ, et al. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996; 77: 10A-23A.
- [4] Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, et al. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. New York: Grune & Stratton, 1985: 265-276.
- [5] Allessie MA. Atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans: What is the next step? *Cardiovasc Res* 1999; 44: 10-12.
- [6] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
- [7] Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, et al. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986; 58: 496-498.
- [8] Boriani G, Diemberger I, Biffi M, et al. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation. Current management and treatment options. *Drugs* 2004; 64: 2741-2762.
- [9] Bortz J, Lienert GA. *Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung: Ein praktischer Leitfaden für die Analyse kleiner Stichproben*. 1998 Springer-Verlag.
- [10] Botto GL, Politi A, Bonini W, et al. External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements. *Heart* 1999; 82: 726-730.

- [11] Capucci A, Boriani G, Botto GL, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm by a single oral loading dose of propafenone or flecainide. *Am J Cardiol* 1994; 74: 503-505.
- [12] Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, et al. 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.
- [13] Channer KS, Birchall A, Steeds RP, et al. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25: 144-150.
- [14] Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 328-335.
- [15] Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, et al. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 588-592.
- [16] Daoud F, Bahu M. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1433-1436.
- [17] de Paola AAV, Figueiredo E, Sesso R, et al. Effectiveness and costs of chemical versus electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003; 88: 157-166.
- [18] Domanovits H, Schillinger M, Thoennissen J, et al. Termination of recent-onset atrial fibrillation/flutter in the emergency department: a sequential approach with intravenous ibutilide and external electrical cardioversion. *Resuscitation* 2000; 45:181-187.
- [19] Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, et al. 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. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1082.
- [20] Ermis C, Zhu A, Sinha S, et al. Efficacy of biphasic waveform cardioversion for atrial fibrillation and atrial flutter compared with conventional monophasic waveforms. *Am J Cardiol* 2002; 90: 891-892.

- [21] Falk RH. Etiology and complications of atrial fibrillation: Insights from pathology studies. *Am J Cardiol* 1998; 82: 10N-17N.
- [22] Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 304-310.
- [23] Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-473.
- [24] Fenelon G, Wijns W, Andries E, et al. Tachycardiomyopathy: mechanism and clinical implications. *PACE* 1996; 19: 95-106.
- [25] Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1: 526-529
- [26] Foster RH, Wilde MI, Markham A. Ibutilide: a review of its pharmacological properties and clinical potential in the acute management of atrial flutter and atrial fibrillation. *Drugs* 1997; 54: 312-330.
- [27] Furberg CD, Psaty BM, Mandio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects.(the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-241.
- [28] Fuster V, Ryden L, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC 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 for Practice Guidelines and Policy Conferences. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-1923.
- [29] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 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: e257-354.

- [30] Galperín J, Elizari MV, Chiale PA, et al. for the GEFACA Investigators-GEMA GROUP, Buenos Aires, Argentina. 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.
- [31] Gill J, Heel RC, Fitton A. Amiodarone: an overview of its pharmacological properties, and review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 1992; 43: 69-110.
- [32] Guarnieri T, Tomaselli G, Griffith LS, et al. The interaction of antiarrhythmic drugs and the energy for cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 1007-1012.
- [33] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Eng J Med* 1998; 339: 659-666.
- [34] Hilleman DE et Spinler SA. Minireview. Conversion of recent-onset atrial fibrillation with intravenous amiodarone: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 66-74.
- [35] Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. *Ann Intern Med.* 1994; 121: 529-535. Review.
- [36] Hohnloser SH, Li YG. Drug treatment of atrial fibrillation: what have we learned? *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 24-32. Review.
- [37] Hohnloser SH, Singh BN. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: definition, electrophysiologic mechanisms, incidence, predisposing factors, and clinical implications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6 (10Pt 2): 920-936.
- [38] Iqbal MB, Taneja AK, Lip GY, et al. Recent developments in atrial fibrillation. *BMJ* 2005; 330: 238-243. Review.
- [39] Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572-576.
- [40] Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, et al. Acute stroke with atrial

- [41] Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med*; 1982; 306: 1018-1022.
- [42] Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden. Zwölfte Auflage 2004.
- [43] Khan IA, Mehta NJ et Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003; 89: 239-248. Review.
- [44] Khan IA. Pharmacological cardioversion of recent onset atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25: 1274-1276.
- [45] Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transoesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2001; 344: 1411-1420.
- [46] Konings KT, Kirchof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 89: 1656-1680.
- [47] Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-484.
- [48] Lairikyengbam SK, Anderson MH, Davies AG. Present treatment options for atrial fibrillation. *Postgrad Med J* 2003; 79: 67-73. Review.
- [49] Lake FR, Cullen KJ, de Klerk NH, et al. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust NZ J Med* 1989; 19: 321-326.
- [50] Lévy S, Camm AJ, Saksena S, et al. Working Group on Arrhythmias of European Society of Cardiology; Working Group of Cardiac Pacing of European Society of Cardiology; North American Society of Pacing and Electrophysiology. International Consensus on Nomenclature and Classification of Atrial Fibrillation: A Collaborative Project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group of Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 443-445.

- [51] Li H, Natale A, Tomassoni G, et al. Usefulness of ibutilide in facilitating successful external cardioversion of refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84 :1096-1098, A10.
- [52] Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation: The Framingham Study. *Stroke* 1996;27: 1760-1764.
- [53] Lown B, Perloth MG, Kaidbey S, et al. Cardioversion of atrial fibrillation. A report on the treatment of 65 episodes in 50 patients. *N Eng J Med* 1963; 269: 325-331.
- [54] Manios EG, Mavrakis HE, Kanoupakis EM, et al. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17 :31-39.
- [55] Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, et al. Accuracy of transoesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi: a prospective intraoperative study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 813-822.
- [56] McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB et al. 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. Review.
- [57] Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000; 101: 1282-1287.
- [58] Moe GK, Abildskov JA: Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59-70.
- [59] Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* 1962; 140: 183-188.
- [60] Mügge A, Daniel WG, Hausmann D, et al. Diagnosis of left atrial appendage thrombi by transoesophageal echocardiography: clinical implications and follow-up. *Am J Card Imaging* 1990; 4: 173-179.
- [61] Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415(6868): 219-226.

- [62] Nattel S. Newer developments in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1995; 130: 1094-1106. Review.
- [63] Nichol G, McAlister F, Pham B et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of the effectiveness of antiarrhythmic agents at promoting sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2002; 87: 535-543.
- [64] Niebauer MJ, Chunk MK, Wilkoff BL, et al. Success rate of rectilinear biphasic waveform in atrial cardioversion in a large cohort of patients. [Abstract]. *Circulation* 2000; 102: II574f.
- [65] Opolski G, Stanisławska J, Górecki A, et al. 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.
- [66] Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Eng J Med* 1999; 340: 1849-1854.
- [67] Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 563-570.
- [68] Page RL, Kerber RE, Russell JK, et al. 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.
- [69] Patten M, Meinertz T. Antiarrhythmic therapy-recent aspects of pharmacologic treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 2005 May; 130: 1325-1329. Review. German.
- [70] Perings CH, Hennersdorf M, Vester EG, et al. Pathophysiologie, Epidemiologie und Komplikationen des Vorhofflimmerns. *Internist* 1998; 39: 2-11.
- [71] Peters KG, Kienzle MG. Severe cardiomyopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: complete recovery after restoration of sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1988; 85: 242-244.

- [72] Phillips SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM, et al. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 344-359.
- [73] Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-2461.
- [74] Reisinger J, Gatterer E, Lang W, et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J* 2004; 25: 1318-1324.
- [75] Reisinger JJ, Gatterer E, Heinze G, et al. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1450-1454.
- [76] Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ, et al. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988; 62: 395-410.
- [77] Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. analysis of pooled data from five randomised controlled trials. (published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994; 154: 2254). *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
- [78] Roberts SA, Diaz C, Nolan PE, et al. Effectiveness and costs of digoxin treatment for atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1993; 72: 567-573.
- [79] Rogers KC, Wolfe DA. Ibutilide: a class III rapidly acting antidysrhythmic for atrial fibrillation or atrial flutter. *J Emerg Med* 2001; 20: 67-71.
- [80] Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 131R-138R.
- [81] Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Electrical cardioversion after amiodarone administration. *Am Heart J* 1992; 123: 1536-1542.
- [82] Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990; 82: 792-797.

- [83] Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 709-715.
- [84] Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. *Circulation* 1996; 94: 1613-1621.
- [85] Sung RJ. Facilitating electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation by antiarrhythmic drugs: update on clinical trial results. *Card Electrophysiol Rev.* 2003; 7: 300-303. Review.
- [86] Suttorp MJ, Kingma JH, Jessurun ER, et al. The value of class Ic antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Am J Coll Cardiol* 1990; 16: 1722-1727.
- [87] Suttorp MJ, Kingma JH, Lie AH, et al. Intravenous flecainide versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1989; 63: 693-698.
- [88] The National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on Atrial Fibrillation. Atrial fibrillation: current understandings and research imperatives. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1830-1834.
- [89] Trampisch HJ, Windeler J. *Medizinische Statistik*. 1997 Springer-Verlag.
- [90] Upshaw CB Jr. Hemodynamic changes after cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1070-1076.
- [91] Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. 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.
- [92] Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, et al. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 147R-151R.
- [93] Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000; 117: 1538-1545.

- [94] Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1414-1419.
- [95] Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, et al. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. *Heart* 1998; 79: 568-575.
- [96] Wijffels MC, Kirchof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake, chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968.
- [97] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561-1564.
- [98] Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr., et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham Study. *Neurology* 1978; 28: 973-977.
- [99] Wyse DG, Gersh BJ. Atrial fibrillation: a perspective: thinking inside and outside the box. *Circulation* 2004; 109: 3089-3095. Review.
- [100] Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-1833.

Abkürzungsverzeichnis

aa:	anterior-anterior
Abb.:	Abbildung
ACC:	American College of Cardiology
Afib:	Vorhofflimmern = atrial fibrillation
Aflut:	Vorhofflattern = atrial flutter
AHA:	American Heart Association
Amiod.:	Amiodaron
ap:	anterior-posterior
AV:	atrioventrikulär
B-Blocker:	Betarezeptorenblocker
bzw.:	beziehungsweise
Bradyk.:	Bradykardie
Ca-Antag:	Kalziumantagonist(en)
COPD:	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CV:	Kardioversion
d:	die = Tage
Diltiaz.:	Diltiazem
D.m.:	Diabetes mellitus
ECV:	elektrische Kardioversion
EKG:	Elektrokardiogramm
EF:	Ejektionsfraktion
ESC:	European Society of Cardiology
et al.:	et alii
etc.:	et cetera
ggf.:	gegebenenfalls
GIK:	Glucose-Insulin-Kalium
GLM:	General Linear Model
GOT = AST:	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase = Aspartat-Aminotransferase
GPT = ALT:	Glutamat-Pyruvat-Transaminase = Alanin- Aminotransferase
Gr.:	Gruppe
h:	hora = Stunde(n)
HCG:	humanes Choriongonadotropin
HRST	Herzrhythmusstörung
HTN:	arterielle Hypertonie
Ibut.:	Ibutilide
ideov.:	ideoventrikulär
inkl.:	inklusive
INR:	international normalized ratio
insg.:	insgesamt
i.v.:	intravenös
IU:	internationale Einheiten

J:	Joule
K ¹⁺ ↓:	Hypokaliämie
k.A.:	keine Angabe
KG:	Körpergewicht
kg:	Kilogramm
KHK:	koronare Herzkrankheit
ln:	Logarithmus naturalis
mg:	Milligramm
Mg ²⁺ ↓:	Hypomagnesiämie
MHz	Megahertz
min:	Minuten
ml:	Milliliter
mmol:	Millimol
Mo:	Monat(e)
msec:	Millisekunde(n)
MW:	Mittelwert
n:	Anzahl=number
n.s.:	nicht signifikant
p:	Irrtumswahrscheinlichkeit
Pat.:	Patient
pretreatment:	Vorbehandlung
PTT:	partielle Thromboplastinzeit
PVT:	polymorphe ventrikuläre Tachkardie
®:	eingetragenes Warenzeichen
Range:	Spannweite
s.:	siehe
SA:	sinuatrial(e)
SD:	Standardabweichung
sec:	Sekunde(n)
s.o.:	siehe oben
TEE:	Transösophageale Echokardiographie
TSH:	Thyreotropin
TTE:	Transthorakale Echokardiographie
U:	Unit
u.a.:	und andere
V.a.:	Verdacht auf
VES:	ventrikuläre Extrasystole(n)
VHF:	Vorhofflimmern
vs.:	versus
WPW:	Wolff-Parkinson-White
Wo:	Woche(n)
z.B.:	zum Beispiel
zw.:	zwischen
z.T.:	zum Teil

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. E. G. Vester, der mir die Möglichkeit zur Promotion an seinem Lehrstuhl gegeben hat.

Ebenfalls sehr bedanken möchte ich mich für die ausgesprochen konstruktive, motivierende und freundliche Form der Zusammenarbeit bei Herrn Dr. med. Kai Magnusson.

Auch meinen Eltern bin ich in tiefem Dank für die großherzige Unterstützung meines studentischen und beruflichen Werdegangs verbunden.

Bei meinem Mann Michael möchte ich für die ungezählten Stunden des Verständnisses und des Beistandes bedanken, und all die fleißigen Ermunterungen, diese Arbeit zu vollenden.

Abstract

Ibutilide und Amiodaron als intravenöse Vorbehandlung vor elektrischer Kardioversion bei Vorhofflimmern.

Eine placebokontrollierte, doppelblinde Studie zweier Klasse III Antiarrhythmika

von Sarah Recker

Hintergrund: Ibutilide und Amiodaron sind zwei Klasse III Antiarrhythmika, die sowohl zur pharmakologischen Kardioversion, als auch als Vorbehandlung vor elektrischer Kardioversion bei Vorhofflimmern eingesetzt werden. Patienten und Methoden: In der kardiologischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Düsseldorf wurden zwischen Januar 2003 und Dezember 2004 insgesamt 60 Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern mit einer mittleren Dauer von 230 ± 489 Tagen in eine prospektive, doppelblinde, kontrollierte Studie eingeschlossen. Diese untersuchte die Auswirkungen einer intravenösen Vorbehandlung mit Amiodaron bzw. Ibutilide auf die nachfolgende monophasische elektrische Kardioversion. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert 3 Gruppen zugeteilt. Gruppe 1 (n=20) erhielt Placebo i.v., Gruppe 2 (n=20) 150mg Amiodaron i.v. und Gruppe 3 (n=20) 1mg Ibutilide i.v., jeweils über 20 Minuten. Falls 50 Minuten nach Beginn der ersten Infusion keine Konversion in den Sinusrhythmus stattgefunden hatte, wurden die Patienten schrittweise mit ansteigender Energievorwahl von 50, 100, 200, 300, und 360 Joule in anterior-anteriorer Elektrodenpositionierung kardiovertiert. Bei weiterhin ausbleibender Konversion erfolgte danach in allen Gruppen eine nicht geblindete Gabe von 1mg Ibutilide i.v. über 20 Minuten und eine erneute elektrische Kardioversion, diesmal jedoch anterior-posterior mit 360 Joule. Ergebnisse: Die pharmakologischen Konversionsraten waren 20% in der Ibutilide- und 0% in der Amiodarongruppe. In der Placebogruppe traten keine Spontankonversionen auf. Die Gesamtkonversionsraten waren 100% in der Ibutilide-, 90% in der Amiodaron- und 70% in der Placebogruppe. Die durchschnittlich benötigten Konversionsenergien waren in der Ibutilidegruppe mit $132,5 \pm 104,2$ Joule signifikant niedriger ($p=0,0055$) als in den anderen beiden Gruppen (Placebo $186,4 \pm 98,3$ Joule, Amiodaron $231 \pm 95,7$ Joule). Durch nachträgliche Ibutilidegabe konvertierten 50% (1/2) der verbleibenden Patienten in der Amiodaron- und 67% (4/6) in der Placebogruppe. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Konversionsenergie und Durchmesser des Atriums nachgewiesen werden ($p=0,2225$). Es zeigte sich aber ein signifikanter Einfluss der Dauer des Vorhofflimmerns auf die Konversionsenergie ($p=0,0003$). Zusammenfassung: Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern profitieren von einer Vorbehandlung mit Ibutilide vor monophasischer elektrischer Kardioversion. Es werden geringere Konversionsenergien im Vergleich zu Placebo und Amiodaron benötigt. Bei refraktärem Vorhofflimmern kann ggf. nach Vorbehandlung mit Ibutilide eine Kardioversion ermöglicht werden. Der Versuch einer rein pharmakologischen Kardioversion mit Ibutilide scheint nur bei kurzzeitig bestehendem Vorhofflimmern sinnvoll.

Lebenslauf

Allgemeines:

Name	Sarah Natascha Recker
Geburtsdatum	21.07.1971
Geburtsort	Düsseldorf
Familienstand	verheiratet

Schulbildung:

1977-1981	Friedrich-von-Bodelschwingh-Grundschule, Düsseldorf
1981-1990	Humboldt-Gymnasium, Düsseldorf

Berufsausbildung:

1991-1994	Ausbildung zur staatlich anerkannten Krankenschwester, Evangelisches Krankenhaus, Düsseldorf
-----------	--

Hochschulausbildung:

1999	Physikum Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
2000	1. Staatsexamen
2002	2. Staatsexamen
2002-2003	Praktisches Jahr, Marien-Hospital, Düsseldorf
2003	3. Staatsexamen

Medizinische Weiterbildung:

04/1995-09/1995	Arbeit als staatlich anerkannte Krankenschwester, medizinische Station, Evangelisches Krankenhaus, Düsseldorf
10/2003-03/2004	Ärztin im Praktikum in der medizinischen Klinik, St. Vinzenz-Krankenhaus, Düsseldorf
04/2004-10/2004	Ärztin im Praktikum in der neurologischen Klinik, Marien-Hospital, Düsseldorf
10/2004-12/2004	Assistenzärztin in der neurologischen Klinik, Marien-Hospital, Düsseldorf
ab 07/2007	Assistenzärztin in der geriatrischen Klinik, St. Martinus-Krankenhaus, Düsseldorf