

Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
Direktor : Prof. Dr. med. H. Schunkert

in Zusammenarbeit mit der Curschmannklinik,
Rehabilitationskrankenhaus für Kardiologie und Angiologie,
Timmendorfer Strand
Ärztlicher Leiter : PD Dr. med. B. Schwaab

**Pharmakologische Rhythmisierung von Vorhofflimmern
mit Chinidin
bei Patienten nach kardialer Operation und Koronarintervention**

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Uta Maria Böge
aus Hamburg

Lübeck 2005

1. Berichterstatter : Priv.-Doz. Dr. med. Bernhard Schwaab
2. Berichterstatter : Prof. Dr. med. Michael Kentsch

Tag der mündlichen Prüfung : 04.05.2006
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 04.05.2006

gez. Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis :	Seite
I. Einleitung und Fragestellung.....	1
1. Definition.....	1
2. Klassifikation von Vorhofflimmern.....	2
3. Pathophysiologische Mechanismen.....	3
4. Prävalenz von Vorhofflimmern.....	4
5. Komplikationen bei Vorhofflimmern.....	4
6. Therapieoptionen.....	5
II. Material und Methodik.....	8
1. Einschluss-und Ausschlusskriterien.....	8
2. Messparameter.....	9
3. Chinidinapplikation.....	13
4. Komplikationen.....	14
5. Statistische Verfahren.....	15
III. Ergebnisse.....	15
1. Klassifikation des Patientenkollektives.....	15
2. Pharmakologische Rhythmisierung.....	21
3. Begleitmedikation.....	24
4. Komplikationen.....	25
5. Vorhofflimmerrezidive.....	26
6. Abhängigkeit des Konversionserfolges.....	27
7. Abhängigkeit der Komplikationsrate.....	35
8. Multivariate Analyse.....	41
8.1 des Rhythmisierungsmisserfolges.....	41
8.2 der Komplikationsrate.....	42
IV. Diskussion.....	43
1. Literaturübersicht.....	43
2. Vergleich der eigenen Ergebnisse.....	62
3. Kritische Einordnung.....	71
V. Zusammenfassung.....	72
VI. Literaturverzeichnis.....	74
VII. Danksagungen.....	84
VIII. Lebenslauf.....	85

I. Einleitung und Fragestellung

1. Definition

Vorhofflimmern gehört zu den supraventrikulären Tachykardien und ist durch eine sehr hohe Vorhoffrequenz von ca. 280 bis 400/min sowie durch eine unkoordinierte elektrische atriale Aktivität mit Verlust der mechanischen Vorhoffunktion charakterisiert. Dadurch geht der atriale Anteil an der Ventrikelfüllung verloren, was zu einem Rückgang des Schlagvolumens um bis zu 25% führen kann (2, 10, 26).

In Verbindung mit der zusätzlichen Reduktion der linksventrikulären systolischen Funktion durch eine schnelle atrioventrikuläre Überleitung, kann es zu einem weiteren Rückgang des Herzminutenvolumens mit Verminderung der Organ- und Koronarperfusion kommen.

Wenn diese schnellen ventrikulären Frequenzen lange bestehen bleiben, kann sich daraus eine sogenannte Tachymyopathie entwickeln (3, 46, 54) die klinisch durch folgende Symptome gekennzeichnet ist: Belastungsdyspnoe, Müdigkeit, Leistungsknick, Konzentrationsschwäche, Palpitationen, Schwindel und Synkopen bis hin zur manifesten Herzinsuffizienz mit Ruhedyspnoe (3, 26).

Elektrophysiologisch wird Vorhofflimmern charakterisiert als Oszillationen oder fibrillatorische Wellen, die anstelle der regulären P-Wellen schnell und unregelmässig auf die Ventrikel übergeleitet werden. Die Frequenz der ventrikulären Antwort hängt von den elektrophysiologischen Eigenschaften des atrioventrikulären (AV-) Knotens, dem vagalen und sympathikotonen Tonus und der Wirkung der verabreichten Medikamente ab. Dabei kann in seltenen Fällen, bei Vorhandensein einer konstanten AV-

Leitungsverzögerung eine regelmässige, pseudorhythmische Überleitung auftreten (26).

2. Klassifikation von Vorhofflimmern

Tritt Vorhofflimmern erstmals auf bzw. wird es erstmals registriert, besteht häufig Unsicherheit hinsichtlich der Dauer dieser atrialen Tachykardie, da sie symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen kann, z.B. als Zufallsbefund bei einer Routineuntersuchung.

Neben erstmalig auftretendem Vorhofflimmern werden nach Gallagher und Camm folgende Formen des Vorhofflimmerns unterschieden (27):

Paroxysmales Vorhofflimmern :

Bei paroxysmalem Vorhofflimmern handelt es sich um rezidivierende Vorhofflimmerepisoden, die spontan terminieren. Die Dauer dieser Episoden liegt meist zwischen weniger als 24 Stunden bis maximal 7 Tage.

Persistierendes Vorhofflimmern :

Unter persistierendem Vorhofflimmern versteht man Vorhofflimmerepisoden, die nicht spontan terminieren, jedoch durch Kardioversion in einen Sinusrhythmus überführt werden können. Dabei kann es sich um die Erstmanifestation von Vorhofflimmern oder um wiederkehrende Episoden von paroxysmalem Vorhofflimmern handeln.

Permanentes Vorhofflimmern :

Von permanentem Vorhofflimmern spricht man in der Regel, wenn die Arrhythmie bereits länger als ein Jahr ununterbrochen besteht und durch Kardioversion nicht mehr in den Sinusrhythmus zu überführen ist.

Darüberhinaus unterscheidet man noch das alleinige oder idiopathische Vorhofflimmern (lone atrial fibrillation). Diese Form ist ohne kardiale Grunderkrankung definiert und hat eine gute Prognose. Nicht valvuläres Vorhofflimmern schliesst das Vorliegen einer Herzklappenerkrankung aus (26).

3. Pathophysiologische Mechanismen

Das Fortbestehen von Vorhofflimmern über wenige Stunden führt bereits zu pathologischen Umbauvorgängen im Vorhofmyokard, was als elektrophysiologisches Remodeling bezeichnet wird (50). Dabei handelt es sich um strukturelle Veränderungen im Sinne von fibrotischen oder Fettinfiltrationen, auch im Sinusknoten, und wird als eine Reaktion auf einen entzündlichen oder degenerativen Prozess angesehen. Des Weiteren kann daraus eine Hypertrophie der Kardiomyozyten sowie eine Dilatation des linken Vorhofs resultieren (19, 30).

Die Theorien zum Mechanismus von Vorhofflimmern beinhalten zwei Hauptprozesse : ein erhöhter Automatismus in einem oder in mehreren schnell depolarisierenden Foci oder ein Reentry, das heisst zirkulierende Erregungswellen, mit einem oder mit mehreren Erregungskreisen, die zu Vorhofflimmern führen (45, 56).

4. Prävalenz von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung in der Allgemeinbevölkerung. Die Prävalenz steigt mit dem Populationsalter an. Beträgt sie in der Erwachsenenbevölkerung ca. 0,4%, so steigt sie bei den 60-70-jährigen auf ca. 2 bis 4% und bei den über 80-jährigen Menschen bis auf über 5% an. Die Prävalenz ist bei Männern höher als bei Frauen und bei Weissen doppelt so hoch wie bei der schwarzen Bevölkerung. Die wahre Prävalenz liegt eher noch höher, da bis zu 85-90% der Patienten ein paroxysmal auftretendes Vorhofflimmern nicht bemerken (39, 42, 47, 48, 68).

Die Häufigkeit von Vorhofflimmern steigt in der Regel mit der Schwere einer bestehenden kardialen Grunderkrankung an. Die mögliche hämodynamische Beeinträchtigung durch Vorhofflimmern sowie das Auftreten thrombembolischer Komplikationen haben für den Patienten weitere chronische Erkrankungen oder schlimmstenfalls den Tod zur Folge. Vorhofflimmern hat darüberhinaus auch eine enorme sozioökonomische Bedeutung (68). In einer Datenerhebung von 3.806.000 Krankenhausentlassungen aus 678 US-amerikanischen Kliniken von 1990 lag die durchschnittliche Verweildauer von Patienten mit Vorhofflimmern bei fünf Tagen pro stationärem Aufenthalt (6).

5. Komplikationen von Vorhofflimmern

Die bedeutendste Komplikation von Vorhofflimmern ist das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen ausgelöst durch kleinste Thromben aus dem linken Atrium. Bei Patienten mit nichtrheumatischem Vorhofflimmern wird eine Inzidenz von thrombembolischen Komplikationen von 5% pro Jahr angegeben, was einer 2 bis 7-fach höheren Rate im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern entspricht (26).

In der Framinghamstudie hatten Patienten mit rheumatischen Herzerkrankungen und Vorhofflimmern ein 17-fach höheres Risiko für das Auftreten eines apoplektischen Insultes. Dabei steigt das Schlaganfallrisiko auch altersabhängig an : von 1,5% bei den 50-59-Jährigen auf 23,5% bei den 80-89-Jährigen (39).

Die Gesamtmortalitätsrate liegt bei Patienten mit Vorhofflimmern deutlich höher als bei Patienten im Sinusrhythmus, abhängig auch vom Schweregrad der zugrunde liegenden kardialen Grunderkrankung. Darüberhinaus werden atriale Tachyarrhythmien auch für einen Teil der Fälle von plötzlichem Herztod verantwortlich gemacht (26).

6. Therapieoptionen

Zur Therapie des Vorhofflimmerns stehen grundsätzlich zwei Optionen zur Verfügung : die Frequenzkontrolle und die Rhythmuskontrolle.

Im Rahmen der Herzfrequenzkontrolle lässt man das Vorhofflimmern bestehen und der Patient erhält Medikamente, die die schnelle Überleitung des Vorhofflimmerns auf die Ventrikel vermindern und damit die Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung kontrollieren. Darüberhinaus ist eine dauerhafte Antikoagulation zur Vermeidung thrombembolischer Komplikationen erforderlich.

Bei der Rhythmuskontrolle beinhaltet die Therapie entweder eine medikamentöse oder elektrische Konversion in den Sinusrhythmus. Auch bei diesem Vorgehen ist eine Antikoagulation, jedoch nur passager und je nach Dauer des vorbestehenden Vorhofflimmerns für 4-6 Wochen nach der Kardioversion erforderlich.

Eine erste kleinere randomisierte Studie (n=252) zeigte keinen eindeutigen Vorteil für eines der beiden Therapieprinzipien (Frequenz- versus Rhythmuskontrolle) (38).

Weitere, wesentlich grössere Studien (AFFIRM, n=4060; STAF, n=200; RACE, n=522) zeigten ähnliche Ergebnisse, so dass sich die grundsätzliche Frage nach dem besten therapeutischen Vorgehen bei Vorhofflimmern – Herzfrequenz- versus Rhythmuskontrolle – aus der Literatur bisher nicht sicher beantworten lässt (15, 23, 31). Eine andere Studie zeigte jedoch, dass bei Patienten mit häufigen symptomatischen Vorhofflimmer-Episoden die Lebensqualität unter stabiler Rhythmuskontrolle steigt (20).

Daher ist heute die Symptomatik des Patienten die entscheidende Indikation zur Rhythmisierung.

Entscheidet man sich für die Rhythmisierung, so stehen grundsätzlich zwei Wege zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus zur Verfügung: die elektrische oder die pharmakologische Kardioversion.

Ein Medikament zur pharmakologischen Rhythmisierung von Vorhofflimmern ist das in dieser Arbeit verwendete Chinidin. Chinidin ist als chemischer Wirkstoff seit ca. 1853 bekannt (Pasteur) und gehört als Natriumkanalblocker pharmakologisch zu den Klasse IA-Antiarrhythmika mit QT-Zeit-prolongierender Wirkung. Bei oraler Einnahme ist Chinidin schon nach 15 Minuten im Blut nachweisbar, da die Resorptionsquote bei ca. 80% liegt. Chinidin wird schnell in das gesamte Körpergewebe verteilt und man findet eine 40% höhere Konzentration in Leber, Lunge, Herz und Nieren als im Plasma. Chinidin wird zu 80-90% in der Leber metabolisiert. Ungefähr 10-20% werden unverändert über die Nieren ausgeschieden.

In den aktuellen Leitlinien zur pharmakologischen Kardioversion von Vorhofflimmern der US-amerikanischen und europäischen kardiologischen

Fachgesellschaften (American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC)) wird vor Chinidin wegen seiner möglichen proarrhythmogenen Wirkung, insbesondere der Torsade de pointes Tachykadien, gewarnt (26).

In einer aktuellen Publikation aus Deutschland zu diesem Thema wird Chinidin zur medikamentösen Kardioversion von Vorhofflimmern nicht einmal erwähnt (22).

Die ablehnende Haltung in den Leitlinien der US-amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften (American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC), 26) stützt sich jedoch auf Studien mit sehr kleinen Patientenkollektiven (n=17 bis 237, Mittelwert 49 Patienten, Median 28), (9, 13, 18, 32, 37, 40, 69). Darüberhinaus wurde in den meisten dieser Untersuchungen weder die QT-Zeit im EKG noch das Kalium im Plasma vor der Chinidinapplikation kontrolliert. Während der Chinidingabe erfolgte ebenfalls keine EKG-Überwachung oder Kaliumsubstitution. Hinzu kommt, dass in zwei der hierzu zitierten Studien Chinidin als Studienmedikation nicht verwendet worden war (52, 64).

Daher scheint eine prinzipielle Ablehnung des Chinidins als Kurzzeithherapie zur medikamentösen Kardioversion von symptomatischem Vorhofflimmern aufgrund dieser Studienlage nicht gerechtfertigt.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Sicherheit der medikamentösen Kardioversion von Vorhofflimmern mit Chinidin unter stationärem Monitoring bei Patienten nach kardialer Operation oder Koronarintervention.

II. Material und Methodik

1. Ein- und Ausschlusskriterien

Patientenkollektiv

Die vorliegende Untersuchung beschreibt eine retrospektive aber konsekutive Erhebung von archivierten Patientendaten der Jahre 1994 bis 2001 aus der Curschmannklinik. Erfasst wurden die Daten von Patienten, die auf der Überwachungsstation wegen symptomatischen Vorhofflimmerns aufgenommen wurden und Chinidin als Kurzzeittherapie für maximal 48 Stunden zur pharmakologischen Konversion von Vorhofflimmern nach kardialer Operation oder Koronarintervention erhielten.

Einschlusskriterien

Alle Patienten erfüllten folgende Kriterien:

- symptomatisches Vorhofflimmern,
- Serumkalium $> 4,3$ mmol/l,
- QT-Zeit ≤ 450 ms,
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\geq 35\%$.

Der Serumkaliumwert musste vor Chinidingabe über 4,3 mmol/l liegen. Ansonsten erfolgte eine Kaliumsubstitution bis zum Erreichen des Zielwertes. Im 12-Kanal-Oberflächen-EKG durfte die QT-Zeit vor Chinidingabe maximal 450 ms betragen.

Ausschlusskriterien

Eine akute myokardiale Ischämie wurde klinisch-anamnestisch und elektrokardiographisch ausgeschlossen. Ein akuter Myokardinfarkt in den zurückliegenden 3 Monaten durfte nicht vorliegen.

Patienten mit schwer eingeschränkter LV-Funktion (LVEF < 35%) wurden im Hinblick auf die in der Literatur beschriebenen proarrhythmischen Effekte der Klasse I-Antiarrhythmika ausgeschlossen (21).

Weitere Ausschlusskriterien für die Therapie mit Chinidinsulfat waren :

- Kardiale Dekompensation oder kardiogener Schock,
- Myokarditis,
- Chinin- oder Chinidinüberempfindlichkeit,
- AV-Block II oder III° ohne Herzschrittmacher,
- Herzfrequenz <60/min,
- Digitalisüberdosierung,
- Schwangerschaft, Stillzeit,
- Kombination mit anderen Klasse I-Antiarrhythmika,
- Maligne Grunderkrankungen,
- Gastrointestinale Erkrankungen oder Leberfunktionsstörungen.

2. Messparameter

Von allen Patienten wurden die Körpergröße und das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Rhythmisierung dokumentiert.

Folgende kardiale Grunderkrankungen wurden erfasst :

- Koronare Herzerkrankung,
- erst kurze Zeit zurückliegender Myokardinfarkt (≤ 3 Monate),
- alter Myokardinfarkt (> 3 Monate),
- stumm abgelaufener Myokardinfarkt,
- Herzklappenerkrankung,
- aktuelle herzchirurgische Operation (s.Tab.1, S.18),
- aktuelle Koronarangioplastie.

Folgende echokardiografische Parameter wurden von transthorakal nach Standardverfahren bestimmt (24):

- linksventrikuläre systolische Globalfunktion (LVEF in %),
- Grösse des linken Vorhofes (mm),
- echokardiografische Besonderheiten wie relevante Vitien oder Perikarderguss.

Die LVEF wurde transthorakal nach der Methode von Simpson bestimmt und in 3 Gruppen unterteilt (24):

- Gruppe A : $\geq 55\%$,
- Gruppe B : = 45-54%,
- Gruppe C : = 35-44%.

Der linke Vorhof (LA) wurde parasternal in der kurzen Achse in der Standardebene gemessen (24) und ebenfalls in 3 Gruppen unterteilt :

- Gruppe A : ≤ 40 mm,
- Gruppe B : = 41-54 mm,
- Gruppe C : ≥ 55 mm.

Aus den Patientenakten wurden folgende Laborwerte zum Zeitpunkt des Kardioversionsversuches entnommen :

- Serumkalium (mmol/l),
- Serumkreatin (mg/dl).

Darüberhinaus wurde eine evt. erforderliche Kaliumsubstitution sowie die Begleitmedikation dokumentiert. Dies waren :

- Betablocker,
- Digitalisglykoside,
- Verapamil,
- Schleifendiuretika.

Während des Konversionsversuches mit Chinidin wurden alle Patienten kontinuierlich mittels EKG-Monitor und Blutdruckkontrolle überwacht.

Folgende EKG-Parameter wurden vor und nach Chinidingabe registriert :

- QT-Zeit (ms),
- Herzfrequenz (1/min).

Elektrokardiografische Parameter wurden wie folgt definiert :

- Tachykardie : Kammerfrequenz > 100/min,
- Bradykardie : Kammerfrequenz < 60/min,
- AV-Block I° : PQ-Zeit >200 ms,
- QT-Verlängerung : - absolut >500ms,
- relativ $\geq 115\%$.

(Berechnet nach der Formel $QT = 0,39 \times \sqrt{RR} \pm 0,4$ nach Hegglin und Holtzmann, (34)).

Darüberhinaus wurde zur Anamnese des Vorhofflimmerns dokumentiert :

- Erstereignis oder Rezidiv,
- Dauer des Vorhofflimmerns vor Chinidingabe.

Des weiteren wurde die Zeit bis zur Konversion in den Sinusrhythmus registriert.

Eine adäquate Antikoagulation mit intravenös oder s.c. verabreichtem Heparin bzw. oraler Antikoagulantien mit Phenprocoumon wurde entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien von 2001 (26) eingeleitet bzw. fortgeführt.

Nach Chinidinapplikation wurden im weiteren Verlauf der Rehabilitation bei jedem Patienten mehrere Ruhe-EKG, bei den meisten Patienten ein 24-Stunden-Langzeit-EKG, eine EKG-Telemetrie und/oder ein oder mehrere Belastungs-EKG durchgeführt.

Dabei wurden die Patienten entsprechend dem Wiederauftreten des Vorhofflimmerns abschliessend drei Gruppen zugeordnet :

- 1.Gruppe : durchgehend Vorhofflimmern nach erfolgloser Kardioversion,
- 2.Gruppe : intermittierend Vorhofflimmern nach erfolgreicher Kardioversion,
- 3.Gruppe : durchgehend Sinusrhythmus nach erfolgreicher Kardioversion.

3. Chinidinapplikation

Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern wurden zunächst auf die Überwachungsstation aufgenommen. Dort wurde ein 12-Kanal-Ruhe-EKG abgeleitet und der Blutdruck, die periphere Sauerstoffsättigung sowie der Serumkaliumwert gemessen. Bei Bedarf erfolgte eine Kaliumsubstitution oral und/oder i.v. bis zum Erreichen eines Serumkaliumwertes $> 4,3$ mmol/l. Nach Überprüfung der Einschlusskriterien wurden die Kontraindikationen für eine Chinidinsulfattherapie ausgeschlossen (siehe S.8 u. 9, II.1).

Wenn die Herzfrequenz über 100/min betrug, erhielten die Patienten eine bradykardisierende Begleitmedikation mit Verapamil, Digitalis oder einem Betablocker, bis die Herzfrequenz unter 100/min lag. Diese Medikamente wurden je nach klinischer Notwendigkeit oral oder intravenös, alleine oder in Kombination gegeben. Bei klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz erhielten die Patienten Schleifendiuretika oral oder intravenös.

Nach ausreichender Bradykardisierung (Herzfrequenz < 100 /min) und kardialer Rekompensation erhielten die Patienten unter ständiger EKG-Monitorüberwachung zunächst 1 Tablette Chinidinsulfat (200 mg; Chinidin duriles®). Wenn das Chinidinsulfat subjektiv gut vertragen wurde und keine Verlängerung der QT-Zeit (>500 ms oder $\geq 115\%$) auftrat, erhielten die Patienten alle 4-6 Stunden (für maximal 48 Stunden) 200-400 mg Chinidinsulfat. Die Therapie mit Chinidinsulfat erfolgte ausschliesslich unter kontinuierlichem EKG- und Blutdruck-Monitoring auf der Überwachungsstation und wurde bei Konversion in den Sinusrhythmus oder spätestens nach 48 Stunden beendet. Therapieabbrüche wurden mit Begründung dokumentiert.

4. Komplikationen

Folgende Komplikationen wurden bei allen Patienten erfasst :

Rhythmus :

- Bradykardie (Kammerfrequenz $< 60/\text{min}$),
- Tachykardie (Kammerfrequenz $> 100/\text{min}$),
- Torsade des pointes Tachykardien,
- Ventrikuläre Tachykardie,
- Ventrikuläre Extrasystolie,
- Verlängerung der QT-Zeit $> 500 \text{ ms}$ oder $\geq 115\%$,
- AV-Blockierungen I-III°,
- supraventrikuläre Tachykardien,
- supraventrikuläre Extrasystolie,
- Brady-Tachykardiesyndrom.

Myokardperfusion :

- Angina pectoris,
- Myokardischämie (elektrokardiographisch).

Hämodynamik :

- Hypotonie (RR systolisch $< 100 \text{ mmHg}$),
- Schock,
- Reanimation,
- Tod.

Haut :

- allergische Hautreaktion.

Gastrointestinaltrakt :

- Übelkeit,
- Appetitlosigkeit,
- Diarrhoe.

5. Statistische Verfahren

Für die deskriptive Statistik wurden Häufigkeitstabellen erstellt und mit Standardabweichung berechnet. Univariate Vergleiche wurden für verbundene Stichproben mit dem Wilcoxon-Test, für unverbundene Stichproben mit dem U-Test nach Mann-Whitney durchgeführt. Die multivariate Analyse wurde mit Hilfe einer logistischen Regression mit schrittweiser Variablenselektion (vorwärts) durchgeführt. Als Risikoschätzer wurden hier Odds Ratios mit entsprechenden 95% Konfidenzintervallen berechnet.

Ein p Wert < 0,05 wurde für alle Verfahren als statistisch signifikant betrachtet.

III. Ergebnisse

1. Klassifikation des Patientengutes

1.1 Demographische Daten

In dieser retrospektiven und konsekutiven Datenerhebung erfüllten 503 Patienten alle Einschlusskriterien. Bei keinem dieser Patienten lagen Ausschlusskriterien vor.

Bei 2 Patienten musste die Therapie mit Chinidin wegen Begleiterkrankungen, die nicht in Verbindung mit der Chinidin-Applikation standen, beendet werden: ein Patient litt an einem hochfieberhaften bronchopulmonalem Infekt, bei einer Patientin trat Fieber auf dem Boden einer infektiösen Colitis auf.

Daher wurden 501 Patienten in die weitere Auswertung einbezogen. Das mittlere Alter dieser Patienten lag bei $66,4 \pm 9$ Jahren (Median 67 Jahre). Das

Patientenkollektiv setzte sich aus 343 Männern (68,5%) mit einem mittleren Alter von $64,9 \pm 9$ Jahren und 158 Frauen (31,5%) im Alter von durchschnittlich $69,7 \pm 9$ Jahren zusammen. Die Altersspanne lag zwischen 26 und 93 Jahren.

1.2 Diagnosen

Koronare Herzkrankheit

Bei 335 von 501 Patienten (66,9%) lag eine koronare Herzkrankheit (KHK) vor. 36 von diesen 335 Patienten (10,7%) mit KHK waren nicht operiert (siehe Tabelle 1, Seite 18). Von den 335 Patienten mit KHK hatten sich 225 (67,2%) einer aortokoronaren Bypassoperation (ACVB) unterzogen. Dabei handelte es sich bei 51 von 225 Patienten (22,7%) und folgende Kombinationsoperationen:

- Bei 44 von 335 Patienten (13,1%) war eine ACVB-Operation in Kombination mit einer Herzklappenoperation durchgeführt worden.
- Bei 2 von 335 Patienten mit KHK (0,6%) war eine ACVB-Operation mit einer Herzklappenoperation und einem Aortenersatz (Aorta ascendens) durchgeführt worden.
- Einem Patienten war zusätzlich ein Herzschrittmacher implantiert worden.
- Bei einem KHK-Patienten war zuvor ein Cardioblate durchgeführt worden.
- Zwei von 335 Patienten (0,6%) hatten sich einer ACVB-Operation in Kombination mit einem operativem Ersatz der Aorta thoracica unterziehen müssen.
- Ein Patient der 335 Patienten mit KHK hatte aktuell einen alleinigen operativen Ersatz der Aorta thoracica erhalten (s. Tabelle 1, S.18).

Herzklappenfehler

Von 238 der 501 Patienten (47,5%) mit Vitium wurden 198 (83,2%) operiert (siehe Tabelle 1, Seite 18). Davon waren 141 von 198 Patienten (71,2%) ausschliesslich an dem Vitium operiert worden.

Bei 57 von 198 Patienten (28,8%) handelte es sich um eine Kombinationsoperation mit folgenden anderen operativen Eingriffen :

- bei 44 von 198 Patienten (22,2%) war zu der Herzklappenoperation eine ACVB-Operation durchgeführt worden,
- 9 von 198 Patienten (4,5%) mussten sich zusätzlich einem operativen Ersatz oder Teilersatz der Aorta ascendens bei Aneurysma unterziehen,
- bei 2 von 198 Patienten (1,0%) waren eine ACVB- und Herzklappenoperation mit dem Ersatz der Aorta ascendens kombiniert worden,
- ein Patient hatte zusätzlich zur ACVB-, Herzklappen- und Aorta ascendens-Operation noch einen Herzschrittmacher implantiert bekommen,
- bei einem Patienten war lediglich zur Herzklappenoperation ein Herzschrittmacher implantiert worden.

Aus dem Gesamtkollektiv von 501 Patienten wurden lediglich 68 Patienten (13,6%) nicht operiert, 433 Patienten (86,4%) hatten sich einer Operation unterziehen müssen.

Von allen 501 Patienten gab es folgende Aufteilung hinsichtlich der durchgeführten Operationen :

Operation	Häufigkeit Gesamt (n)	davon KHK-Patienten (n)	davon Pat. mit Vitium (n)
Keine Operation	68	36	8
ACVB-OP	225	225	29
Klappen-OP	139	22	139
ACVB+ Klappen-OP	44	44	44
Klappen-OP+ Aorta-Ersatz	9	0	9
Aorta-Ersatz	3	1	0
ACVB+Klappen-OP+Aorta-Ersatz	2	2	2
ACVB+ Aorta-Ersatz	2	2	2
ROSS-OP	2	0	2
ASD-OP	2	0	0
ACVB+Kl.-OP+ Ao.-Ersatz+SM	1	1	1
Klappen-OP+SM	1	0	1
Y-Prothesen-Implantation	1	0	1
Cardio-plate	1	1	0
Myektomie bei HOCM	1	1	0
Patienten gesamt	501	335	238

Tabelle 1 : Verteilung der Operationsindikationen. Abkürzungen: ACVB= aortokoronare Bypassoperation, Klappen-OP/Kl.-OP = Herzklappenoperation, ROSS-OP = Aortenklappenersatz nach Ross= aortaler Autograft und pulmonaler Homograft, Aorta-/Ao.-Ersatz = operativer Ersatz der Aorta ascendens, SM= Herzschrittmacherimplantation, ASD-OP= operativer Verschluss eines Vorhofseptumdefektes, Y-Prothese= Implantation einer aortobiliacalen Y-Prothese.

1.3 Myokardinfarkt

Zum Zeitpunkt der Chinidingabe war bei 92 von 501 Patienten (18,4%) ein Myokardinfarkt, älter als 3 Monate gemäss der Einschlusskriterien, bekannt.

Am Ende der retrospektiven Analyse wurden zur Komplettierung der Daten die Krankenakten von allen 501 Patienten durchgearbeitet. Dabei ergab sich bei 39 Patienten (7,8%) ein bisher nicht bekannter Myokardinfarkt, der zum Zeitpunkt der Chinidingabe mehr als 4 Wochen, aber weniger als 3 Monate zurücklag.

Bei 7 Patienten (1,4%) bestand nach EKG-Kriterien ein alter Myokardinfarkt, dessen Alter anamnestisch nicht näher eingeordnet werden konnte, so dass bei insgesamt 127 der 501 Patienten (25,3%) ein Myokardinfarkt eruiert werden konnte. Bei 4 Patienten (0,8%) lag ein alter Myokardinfarkt (> 3 Monate) und ein aktueller Myokardinfarkt (> 4 Wochen aber ≤ 3 Monate) vor.

Alter des Myokardinfarktes	Patientenanzahl	Anteil in %
> 4 Wochen aber ≤ 3 Monate	39	7,8
> 4 Wochen aber ≤ 3 Monate und > 3 Monate	4	0,8
> 3 Monate	92	18,4
Gesamt	127	25,3

Tabelle 2 : Anzahl der Myokardinfarkte im Patientenkollektiv.

1.4 Linksventrikuläre Funktion

Patienten mit einer normalen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von $\geq 55\%$ waren am häufigsten vertreten (n= 390, 77,8%).

Eine leichte Einschränkung der LVEF (45-54%) lag bei insgesamt 103 der 501 Patienten (20,6 %) vor.

Nur 1 % der Patienten (n= 5) wies eine mittelgradige Einschränkung der LVEF (35-44 %) auf.

Bei 3 der 501 Patienten war die LVEF aus der Aktenlage nicht ersichtlich.

1.5 Diameter des linken Vorhofes

Von 501 Patienten wiesen 227 Patienten (45,3 %) in der transthorakalen Echokardiografie normale Diameter des linken Vorhofes ≤ 40 mm auf.

Bei 223 Patienten (44,5 %) bestand eine mässige Erweiterung des linken Vorhofes (41-54 mm).

Lediglich bei 5,8 % der Patienten (n= 29 von 501) lag eine Dilatation des linken Vorhofes ≥ 55 mm vor.

1.6 Serumkalium und Kaliumsubstitution

Vor der Rhythmisierung betrug der Kaliumwert im Mittel bei $4,30 \pm 0,47$ mmol/l, mit einer Spannweite von 2,9 bis 6,2 mmol/l.

Eine Kaliumsubstitution war bei 404 der 501 Patienten (80,6 %) erforderlich.

Nur bei 20 Patienten (4 %) bestand laborchemisch eine Hypokaliämie $< 3,6$ mmol/l (Spanne 2,9 – 3,5 mmol/l).

Von 501 Patienten wiesen 19 (3,8%) eine Hyperkaliämie $> 5,3$ mmol/l (Spanne 5,3 – 6,2 mmol/l) auf.

1.7 Serumkreatinin

Der Mittelwert des Serumkreatinins lag bei $1,07 \pm 0,29$ mg/dl, die Spannweite zwischen 0,56 und 3,00 mg/dl.

Bei 470 von 501 Patienten (93,8 %) lag der Serumkreatininwert $\leq 1,5$ mmol/l.

Lediglich bei 25 von 501 Patienten (5 %) wurden Kreatininwerte $> 1,5$ mg/dl gemessen.

Bei 6 Patienten lagen zum Zeitpunkt der Rhythmisierung keine aktuellen Serumkreatininwerte vor.

2. Pharmakologische Rhythmisierung

2.1 Chinidindosis

Die im Mittel verabreichte Chinidindosis lag bei 617 ± 520 mg. Dabei ergab sich eine sehr grosse Spannweite von 160 bis 2800 mg. Der Medianwert der verabreichten Chinidindosis lag bei 480 mg.

Bei 89,8 % der Patienten (n= 449 von 501) lag die verabreichte Chinidindosis ≤ 1340 mg, entsprechend 6,5 Tabletten Chinidinsulfat.

2.2 Anamnese des Vorhofflimmerns

Bei 403 von 501 Patienten (80,4%) handelte es sich bezüglich des Vorhofflimmerns um ein Erstereignis, lediglich bei 98 der 501 Patienten (19,6%) um ein Rezidiv des bereits präoperativ bekannten Vorhofflimmerns.

Im Mittel bestand das Vorhofflimmern seit $18,6 \pm 55,3$ Stunden. Der Median lag bei 2,0 Stunden, Spannweite von 0,5 bis 528 Stunden (22 Tage).

Bei 90,4 % der Patienten (n= 453) bestand Vorhofflimmern seit maximal 24 Stunden.

2.3 Akuter Rhythmisierungserfolg und Zeit bis zur Rhythmisierung

Unter der Therapie mit Chinidin stellte sich ein akuter Rhythmisierungserfolg bei 423 der 501 Patienten (84,4%) ein.

Die Zeit bis zur Konversion in den Sinusrhythmus betrug im Mittel $11,1 \pm 11,6$ Stunden.

Von 501 Patienten konvertierten 448 (89,5%) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Chinidingabe in den Sinusrhythmus.

2.4 Zeit auf der Intensivstation

Alle Patienten wurden während der Rhythmisierung mit Chinidin auf der Intensivstation überwacht.

Im Mittel waren die Patienten $30,0 \pm 27,2$ Stunden auf der Überwachungsstation (Median 22 h).

Die Spannweite der Zeit, die die Patienten auf der Intensivstation verbrachten, variierte erheblich zwischen 1 und 192 Stunden (= max. 8 Tage).

2.5 Herzfrequenz und QT-Dauer vor Chinidingabe

Tachykardes Vorhofflimmern mit einer ventrikulären Frequenz $>100/\text{min}$ wiesen 410 Patienten (81,8%) auf. Im Mittel lag die Herzfrequenz während des Vorhofflimmerns bei $126 \pm 26/\text{min}$, Spanne von 55-200/min.

Die QT-Dauer während des Vorhofflimmerns wurde im Mittel mit 306 ± 40 ms gemessen (Spannweite von 140 bis 440 ms).

2.6 QT-Dauer, Herzfrequenz und PQ-Zeit der Patienten nach erfolgreicher pharmakologischer Kardioversion

Die Patienten, die unter der Therapie mit Chinidin in den Sinusrhythmus konvertiert werden konnten ($n=423$; 84,4%), zeigten im Sinusrhythmus nach Konversion eine mittlere QT-Zeit von 375 ± 41 ms, welche signifikant länger war als vor Chinidingabe (304 ± 39 ms; $p<0,01$).

Nach Kardioversion in den Sinusrhythmus betrug die mittlere Herzfrequenz dieser Patienten $78 \pm 12/\text{min}$, die mittlere PQ-Zeit lag bei 177 ± 30 ms (Spanne 100-280 ms). Ein AV-Block I° wurde bei 50 der 423 rhythmisierten Patienten (11,8%) festgestellt.

2.7 QT-Dauer und Herzfrequenz der Patienten, die nicht in den Sinusrhythmus konvertiert werden konnten

Die Patienten, die unter der Therapie mit Chinidin nicht in einen Sinusrhythmus überführt werden konnten (n=78; 15,6%), hatten eine mittlere QT-Dauer von 350 ± 49 ms, welche sich nicht signifikant von der QT-Zeit im Vorhofflimmern vor Chinidinapplikation unterschied (314 ± 43 ms; $p=0,052$). Die mittlere Herzfrequenz der nicht rhythmisierten Patienten lag bei 98 ± 25 /min zum Zeitpunkt der Beendigung der Chinidinapplikation.

3. Begleitmedikation

Vor der Rhythmisierung mit Chinidin wurde angestrebt, die Kammerfrequenz auf weniger als 100/min zu senken. Die dazu erforderlichen Medikamente sind in Tabelle 3 auf Seite 24 zusammengefasst.

Medikation	Anzahl der Patienten	%
Betablocker	64	12,8
Verapamil	394	78,6
Digitalis	415	82,8
Digitalis und Betablocker	44	8,8
Digitalis und Verapamil	332	66,3

Tabelle 3 : Bradykardisierende Begleitmedikation.

4. Komplikationen

Bei 392 von 501 Patienten (78,2%) traten keinerlei Komplikationen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Schwerwiegende oder lebensbedrohende Komplikationen, insbesondere Torsade de pointes oder andere ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern oder Synkopen, traten nicht auf.

Aufgrund dieser sehr niedrigen Komplikationsrate konnten lediglich die folgenden Komplikationen einer statistischen Analyse zugeführt werden :

- Hypotonie,
- Diarrhoe,
- Verlängerung der QT-Zeit >115%,
- Übelkeit.

Die in Tabelle 4 auf Seite 26 aufgeführten Komplikationen traten bei insgesamt 109 von 501 Patienten (21,7%) auf, waren vorübergehend aufgetreten und vollständig reversibel.

Die Therapie mit Chinidin musste in keinem Fall wegen folgender unerwünschter Arzneimittelwirkungen beendet werden :

Komplikationen	N	%
Diarrhoe	48	9,6
QT-Zeit > 115 % (max.500ms)	20	4,0
AV-Block I°	19	3,8
Hypotonie	9	1,8
Supraventrikuläre Tachykardie	5	1,0
Supraventrikuläre Extrasystolie	2	0,4
Ventrikuläre Extrasystolie	5	1,0
Übelkeit	6	1,2
Arzneimittel- exanthem	1	0,2

Tabelle 4 : Komplikationen der pharmakologischen Therapie.

5. Vorhofflimmerrezidive

Im weiteren Verlauf der kardiologischen Rehabilitation wurde bei 80,0 % der Patienten bis zum Entlassungszeitpunkt in allen durchgeführten EKG-Kontrollen (24-Stunden-, Ruhe-, Belastungs-EKG) durchgehend ein stabiler Sinusrhythmus dokumentiert. Bei 11,2 % der Patienten (n = 56) zeigte sich ein intermittierendes Vorhofflimmern. Lediglich bei 8,8% der Patienten (n= 44

von 501) war durchgehend ein persistierendes Vorhofflimmern nachweisbar.

6. Abhängigkeit des Konversionserfolges

6.1 Alter

Die mit Chinidin erfolgreich rhythmisierten Patienten waren im Mittel $66,6 \pm 9,1$ Jahre, die Patienten, die nicht rhythmisiert werden konnten im Mittel $65,3 \pm 10,4$ Jahre alt ($p=0,24$).

6.2 Gewicht

Im Mittel wurde bei den erfolgreich rhythmisierten Patienten ein Körpergewicht von $77,8 \pm 12,7$ kg (Median 78 kg) versus $74,1 \pm 13,6$ kg (Median 75 kg) bei den Patienten, die nicht rhythmisiert werden konnten, gemessen ($p=0,024$).

6.3 Serumkaliumwert

Der Kaliumwert unterschied sich zwischen den Gruppen wie folgt : im Mittel $4,3 \pm 0,5$ mmol/l bei den Patienten, die in den Sinusrhythmus konvertierten versus $4,4 \pm 0,4$ bei den nicht rhythmisierten Patienten ($p = 0,019$).

6.4 Chinidindosis

Die Chinidindosis war bei den nicht zu rhythmisierenden Patienten mit im Mittel $1053,1 \pm 716,3$ mg signifikant höher als bei den erfolgreich in den Sinusrhythmus rhythmisierten Patienten mit im Mittel $536,6 \pm 431,2$ mg ($p < 0,001$).

6.5 Dauer des Vorhofflimmerns vor Chinidinapplikation

Die Patienten, die nicht zu rhythmisieren waren, wiesen eine längere Dauer des vorbestehenden Vorhofflimmerns auf (im Mittel $36,7 \pm 71,5$ Stunden), als die erfolgreich rhythmisierten Patienten (im Mittel $15,2 \pm 51,2$ Stunden). Der Unterschied war statistisch hochsignifikant ($p=0,002$).

6.6 Herzfrequenz vor Chinidinapplikation

Die mittlere Herzfrequenz der Patienten, die rhythmisiert werden konnten, war signifikant höher als die Frequenz der nicht rhythmisierten Patienten (128 ± 26 versus 118 ± 25 /min; $p=0,002$).

6.7 QT-Zeit vor Chinidinapplikation

Die QT-Zeit, gemessen während des Vorhofflimmerns, lag bei den rhythmisierten Patienten im Mittel bei 304 ± 39 ms versus 314 ± 43 ms bei den nicht rhythmisierten Patienten ($p= 0,052$).

6.8 Geschlecht

Bei den Männern wurden 85,4% ($n=293$ von 343) erfolgreich in den Sinusrhythmus überführt, bei 14,6% ($n=50$) blieb der Rhythmisierungserfolg aus.

Bei den Frauen lag der Anteil der nicht zu rhythmisierenden Patientinnen bei 17,7% ($n=28$ von 158) gegenüber 82,3% ($n=130$), die erfolgreich

rhythmisiert werden konnten. Es ergab sich hier kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Geschlecht ($p=0,43$).

6.9 Diagnosen

Koronare Herzkrankheit

Aus der Gruppe der Patienten mit KHK ($n=335$, 66,9%) konnten 88,5 % ($n = 296$) rhythmisiert werden. Von 166 Patienten ohne KHK konvertierten dagegen nur 76,5 % ($n=127$) erfolgreich in den Sinusrhythmus. Der Unterschied zwischen den Gruppen war hochsignifikant ($p=0,001$).

Alle Operationen

Bei 83,8 % der operierten Patienten ($n= 363$ von 433) konnte unter Chinidinterapie ein Sinusrhythmus erreicht werden. Von den nicht operierten Patienten ($n= 68$) konnten 91,2 % ($n= 62$) erfolgreich rhythmisiert werden. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,145$).

Aortokoronare Bypassoperation

Von 274 Patienten nach ACVB-Operation konnten 87,2% ($n=239$) in den Sinusrhythmus konvertiert werden. Bei den 227 Patienten ohne ACVB-Operation (KHK-Patienten nach Koronarintervention, Patienten mit Vitien, nach anderen kardio- und gefässchirurgischen Operationen, nach Herzschrittmacherimplantation oder nach den genannten Kombinationsoperationen) lag die Konversionsrate bei 81,1% ($n=184$; $p=0,064$).

Herzklappenoperation

Bei den Patienten, die an einer Herzklappe operiert worden waren (n= 198), lag die Konversionsrate bei 79,9 % (n=158). Bei den Patienten, die nicht an einer Herzklappe operiert worden waren, (ACVB-Operationen, Kombinationsoperationen, nach Herzschrittmacherimplantation, gefäßchirurgischen Eingriffen und nach kardialer Intervention; n=303), wurde eine signifikant höhere Konversionsrate von 87,3 % (n=264) beobachtet (p=0,031).

Kardiochirurgische Kombinationsoperationen

Von den 44 Patienten, die sich einer ACVB- und Herzklappenoperation unterzogen hatten, konnten 38 Patienten (86,4%) erfolgreich in den Sinusrhythmus konvertiert werden. Dies galt auch für die 3 Patienten, bei denen zusätzlich zur ACVB- und Herzklappenoperation noch ein operativer Ersatz der Aorta ascendens durchgeführt worden war. Einem von diesen 3 Patienten war zusätzlich im Rahmen der Operation ein Herzschrittmacher implantiert worden. Von den 2 Patienten, bei denen eine ACVB-Operation in Kombination mit einem Aorta ascendens-Ersatz durchgeführt worden war, konnte einer erfolgreich in den Sinusrhythmus überführt werden. Von 9 Patienten, die sich einer Herzklappenoperation und einem Aorta ascendens-Ersatz unterzogen hatten, wurden 8 Patienten erfolgreich in den Sinusrhythmus konvertiert. Dies galt auch für den Patienten mit Herzschrittmacherimplantation nach Herzklappenoperation. Von den 3 Patienten nach operativem Ersatz der Aorta ascendens konnten 2 Patienten erfolgreich rhythmisiert werden. Die beiden Patienten nach ASD-Verschluss konnten mit Chinidin nicht in den Sinusrhythmus überführt werden. Ebenso verhielt es sich bei dem einen Patienten nach aorto-biiliacaler Bypassoperation. Ein Patient nach Cardioblade konnte erfolgreich in den Sinusrhythmus überführt werden. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde hier keine statistische Analyse durchgeführt.

6.10 Myokardinfarkt

Bei 85,8% der Patienten (n=109 von 127) mit positiver Myokardinfarktanamnese war der Rhythmisierungsversuch mit Chinidin erfolgreich. Von den 374 Patienten ohne Myokardinfarkt in der Anamnese wurden 84,0% (n= 314) erfolgreich rhythmisiert (p = 0,673).

Von den 39 Patienten mit jüngerer Myokardinfarktanamnese (4 Wochen bis max. drei Monate) konnten 34 Patienten (87,4%) erfolgreich rhythmisiert werden. Lag anamnestisch kein Myokardinfarkt in dieser Zeit vor (n= 462), wurde eine Konversionsrate von 84,2% (n= 389) erreicht (p= 0,818).

Lag der Myokardinfarkt länger als drei Monate zurück (n= 92),konnten 85,9% der Patienten (n=79) erfolgreich rhythmisiert werden. Bei den Patienten ohne einen alten Myokardinfarkt (> 3 Monate) in der Anamnese (n=409; 81,6%) betrug die Konversionsrate 84,1% (n= 344), (p= 0,752).

6.11 Serumkreatinin

Bei den Patienten mit einem Serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl (n=470) wurde eine Konversionsrate von 84,3% (n=396) beobachtet; bei den Patienten mit einem Serumkreatinin $> 1,5$ mg/dl (n=26 von 501) betrug die Konversionsrate 84,6% (n=22; p=1,0).

6.12 Kaliumsubstitution

Die Konversionsrate lag bei 84,7% (n=342 von 404) in der Gruppe mit Kaliumsubstitution und bei 83,5% (n=81 von 97) in der Gruppe ohne Kaliumsubstitution (p=0,757).

6.13 Begleitmedikation

Betablocker

In der mit Betablocker behandelten Gruppe (n=64) konnten 54 Patienten (84,4%) erfolgreich mit Chinidin rhythmisiert werden. Bei der deutlich grösseren Patientengruppe ohne Betablocker (n=437) war die Konversionsrate identisch (84,4 %, n= 369; p=1,0).

Verapamil

Die Patienten, die Verapamil zur Herzfrequenzkontrolle erhielten (n=394; 78,6%), wiesen eine Konversionsrate von 83,8% (n=330) auf. In der Patientengruppe ohne Verapamil als Begleitmedikation lag die Konversionsrate bei 86,9% (n=93 von 107; p=0,547).

Digitalis

In der digitalisierten Patientengruppe wurde eine Konversionsrate von 85,1% (n=354) erreicht. Bei den nicht digitalisierten Patienten lag die Konversionsrate bei 81,2% (n=69 von 85; p=0,608).

Furosemid

Patienten mit Schleifendiuretika konnten signifikant seltener rhythmisiert werden (n=163 von 206; 79,1%), als die Patienten ohne ein Schleifendiuretikum in der Begleitmedikation (n=260 von 295; 88,1%). Dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant (p=0,008).

Digitalis und Betablocker

Diese kombinierte Begleitmedikation erbrachte eine Konversionsrate von 81,8% (n=36 von 44) versus 84,7% (n=387 von 457) bei den Patienten, die diese Therapie nicht erhielten. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,662).

Digitalis und Verapamil

Von den 332 Patienten, die Verapamil und Digitalis als Begleitmedikation erhielten, konnten 281 (84,6%) erfolgreich rhythmisiert werden. In der Patientengruppe, die diese Kombinationstherapie nicht erhalten hatte (n=169) lag die Konversionsrate bei 84,0% (n=142; p=0,897).

6.14 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Patienten mit einer normalen linksventrikulären Ejektionsfraktion von $\geq 55\%$ (n=390) konnten einen Rhythmisierungserfolg in 86,9% der Fälle (n=339) verzeichnen. Bei der Patientengruppe mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von 45-54% (n=103) betrug die Konversionsrate nur 73,8% (n=76). Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war statistisch hochsignifikant (p=0,004).

Alle 5 Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von 35-44% wurden unter der Chinidinthherapie erfolgreich rhythmisiert. Diese Gruppe wurde wegen der geringen Patientenanzahl keiner statistischen Auswertung unterzogen.

6.15 Diameter des linken Vorhofes

Von 227 Patienten mit einer normalen Grösse des linken Vorhofes (≤ 40 mm) konnten 203 Patienten (89,4%) erfolgreich rhythmisiert werden. Bei der Patientengruppe mit einer Vorhofgrösse von 40-54 mm (n=223) lag die Konversionsrate bei 83 % (n=185). 29 Patienten wiesen eine Vorhofgrösse von >54 mm auf. In dieser Patientengruppe lag der Rhythmisierungserfolg bei 58,6% (n=17). Die Unterschiede zwischen allen Gruppen waren statistisch hochsignifikant ($p=0,001$).

6.16 Erstmanifestation versus Rezidiv des Vorhofflimmerns

In der Patientengruppe mit Vorhofflimmern als Erstdiagnose (n=403) war in 87,1% der Fälle (n=351) der Rhythmisierungsversuch mit Chinidin erfolgreich. Bei 98 Patienten mit einem Rezidiv des Vorhofflimmerns lag die Konversionsrate bei 73,5 % (n=72). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch hochsignifikant ($p=0,002$).

6.17 Komplikationen

In der Patientengruppe mit Komplikationen (n=85) lag der Rhythmisierungserfolg bei 80,0% (n=68). Von 416 Patienten, bei denen keinerlei Komplikationen auftraten, konnten 85,3% (n=355) erfolgreich rhythmisiert werden, ($p= 0,250$).

7. Abhängigkeit der Komplikationsrate

7.1 Gewicht

Die Patienten, bei denen Komplikationen auftraten (n=85), hatten ein mittleres Gewicht von $73,6 \pm 13,1$ kg versus $77,9 \pm 12,7$ kg bei den Patienten ohne Komplikationen (n=416; p= 0,005).

7.2 Alter

Die Patienten mit Komplikationen hatten ein mittleres Alter von $67,6 \pm 9,0$ Jahre, die Patienten ohne Komplikationen waren im Mittel $66,2 \pm 9,3$ Jahre alt. (p= 0,732).

7.3 Chinidindosis

Die im Mittel verabreichte Chinidindosis lag in der Patientengruppe, bei der Komplikationen auftrat, bei 679 ± 552 mg versus 604 ± 514 mg bei den Patienten ohne Komplikationen. (p=0,144).

7.4 Serumkalium

Die mittleren Serumkaliumwerte waren bei den Patienten mit und ohne Komplikationen identisch bei $4,3 \pm 0,5$ mmol/l. (p=1,0).

7.5 Herzfrequenz

Die mittlere Herzfrequenz vor dem Rhythmisierungsversuch mit Chinidin betrug in der Patientengruppe mit Komplikationen 129 ± 26 /min versus 126 ± 26 /min in der Patientengruppe ohne Komplikationen. ($p=0,862$).

7.6 QT-Dauer

Die mittlere QT-Dauer unter der Chinidintherapie wurde in der Patientengruppe ohne Komplikationen mit 369 ± 83 ms versus 380 ± 96 ms in der Patientengruppe mit Komplikationen gemessen. ($p=0,091$).

7.7 Geschlecht

Bei den Frauen lag die Komplikationsrate bei 26,6% ($n=42$ von 158), bei den Männern lediglich bei 12,5% ($n=43$ von 343). Dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant ($p<0,0001$).

7.8 Diagnosen

Koronare Herzkrankheit

Lediglich bei 15,7% ($n=52$ von 335) der Patienten mit koronarer Herzkrankheit waren Komplikationen berichtet worden. Die Komplikationsrate bei den Patienten ohne koronare Herzkrankheit lag bei 19,4% ($n=32$ von 166; $p=0,316$).

Operationen

Die Komplikationsrate lag bei den operierten Patienten (siehe Tab.1, Seite 18) bei 17,2% (n=74 von 433) versus 15,2% (n=10 von 68) in der nicht operierten Gruppe, (p = 0,860).

Nach aortokoronarer Bypassoperation wurde eine Komplikationsrate unter Chinidin von von 14,6% (n=40 von 274) versus 19,8% (n=45 von 227) bei den Patienten ohne Bypassoperation errechnet, (p=0,151).

Nach Herzklappenoperation traten unter Chinidintherapie Komplikationen mit einer Häufigkeit von 19,1 % (n=38 von 198) auf. Bei 47 von 303 Patienten (15,6%), die nicht an der Herzklappe operiert worden waren, traten ebenfalls Komplikationen auf, (p=0,330).

7.9 Myokardinfarkt

Bei positiver Myokardinfarktanamnese lag die Komplikationsrate bei 21,3% (n=27 von 127). Bei den Patienten ohne Myokardinfarkt traten Komplikationen in 15,5% der Fälle auf (n=58 von 374; p=0,171).

War der Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten aber nicht kürzer als 4 Wochen vor der Chinidintherapie aufgetreten, wurde eine Komplikationsrate von 20,5% (n=8 von 39) versus 16,7% (n=77 von 462) bei den Patienten ohne akuten Myokardinfarkt verzeichnet (p=0,509).

Von den 92 Patienten mit einem alten Myokardinfarkt (>3 Monate) in der Anamnese traten bei 21 Patienten (22,8%) Komplikationen auf. Von den 409 Patienten ohne alten Myokardinfarkt in der Vorgeschichte wurde eine Komplikationsrate von 15,6% (n=64) verzeichnet (p=0,123).

7.10 Serumkreatinin

In der Patientengruppe mit einem Serumkreatininwert $>1,5$ mg/dl (n=20) traten bei 6 Patienten (23,1%) Komplikationen auf. Die Komplikationsrate in der Patientengruppe mit einem Serumkreatininwert $\leq 1,5$ mg/dl (n=470) lag bei 16,8% (n=79; p=0,442).

7.11 Kaliumsubstitution

Von 404 Patienten, bei denen Kalium substituiert worden war, traten bei 70 Patienten Komplikationen auf (17,3%). Die Komplikationsrate bei der Patientengruppe ohne Kaliumsubstitution lag bei 15,5 % (n=15 von 97; p=0,764).

7.12 Begleitmedikation

Betablocker

Unter Betablockertherapie als Begleitmedikation wurde eine Komplikationsrate von 15,6% (n=10 von 64) versus 17,2% bei den Patienten ohne Betablocker (n=75 von 437) gefunden, (p=0,860).

Verapamil

Bei 17,3% (n=68 von 394) der Patienten mit Verapamil als bradykardisierende Begleitmedikation traten Komplikationen auf. In der Patientengruppe ohne Verapamil lag die Komplikationsrate bei 15,9% (n=17 von 107; p=0,885).

Digitalis

Von 416 digitalisierten Patienten traten bei 72 Patienten (17,3%) Komplikationen auf. In der nicht digitalisierten Patientengruppe lag die Komplikationsrate bei 15,3% (n=13 von 85; p=0,812).

Schleifendiuretika

Die Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt wurden, zeigten häufiger Komplikationen (20,9%; n=43 von 206) als jene Patienten, die diese Therapie nicht benötigten (14,2%; n=42 von 295). Die statistische Prüfung zeigte jedoch lediglich einen Trend ohne statistische Signifikanz (p=0,054).

Digitalis und Betablocker

Die begleitende Kombinationstherapie aus einem Betablocker und Digitalis erbrachte eine Komplikationsrate von 15,9% (n=7 von 44) versus 17,1% (n=78 von 457) bei den Patienten ohne diese Begleitmedikation, (p= 1,0).

Digitalis und Verapamil

Von den 332 Patienten, die begleitend Verapamil und Digitalis erhielten, wurden 60 Patienten (=18,1%) mit Komplikationen auffällig. Die Komplikationsrate in der Patientengruppe, die diese Medikation nicht erhielt, lag bei 14,8% (n= 25 von 169; p=0,381).

7.13 Diameter des linken Vorhofes

Von 227 Patienten mit einer Vorhofgröße bis maximal 40 mm traten bei 36 Patienten (15,9%) Komplikationen auf. In der Patientengruppe, die eine Vorhofgröße von 40-54 mm aufwies, lag die Komplikationsrate bei 17,0%

(n=38 von 223). 7 von 29 Patienten (24,1%) mit dilatiertem linken Vorhof > 55 mm wiesen Komplikationen auf.

Von 22 Patienten, bei denen die exakte Grösse des linken Vorhofes nicht bekannt war, traten bei 4 Patienten (18,2%) Komplikationen auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,533$).

7.14 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Von 390 Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $\geq 55\%$ zeigten 58 Patienten (14,9%) Komplikationen. Die Komplikationsrate bei den Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von 45-54% lag bei 25,2% (n=26 von 103). Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p=0,026$).

Die Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von 35-44% (n=5) blieben unter dem Rhythmisierungsversuch mit Chinidin komplikationsfrei. Wegen der geringen Patientenzahl in dieser Gruppe wurde hier keine statistische Analyse durchgeführt.

7.15 Anamnese des Vorhofflimmerns

Von 403 Patienten, bei denen bisher Vorhofflimmern anamnestisch nicht bekannt war, hatten 68 Patienten (16,9%) Komplikationen. In der Patientengruppe mit positiver Anamnese hinsichtlich dieser Vorhoffarrhythmie wurde eine Komplikationsrate von 17,3% (n=17 von 98) gefunden ($p=0,882$).

8. Multivariate Analyse

8.1 Multivariate Analyse des Rhythmisierungsmisserfolges

In der multivariaten Analyse der Einflussfaktoren auf den Konversionserfolg erwiesen sich nach Berücksichtigung der Größe des linken Vorhofes, der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der Medikation, der therapeutischen Interventionen (Herzklappenoperation versus ACVB-Operation), der Vorhofflimmeranamnese (Erstereignis versus Rezidiv) sowie der Diagnose (KHK ja versus nein) folgende Parameter als unabhängige Variablen des Rhythmisierungsmisserfolges :

Variable	OR	95% Konfidenz-Intervall	Signifikanz
KHK (Referenz: nein)	0,42	0,24-0,73	p=0,002
VHF-Rezidiv (Referenz: nein)	2,00	1,08-3,71	p=0,028
Schleifendiuretika (Referenz: nein)	1,77	1,02-3,07	p=0,044

Tabelle 5 : Multivariate Analyse des Rhythmisierungsmisserfolges. OR = Odds Ratio, KHK = Koronare Herzkrankheit, VHF = Vorhofflimmern.

Das bedeutet, dass Patienten, die bereits Vorhofflimmern in der Anamnese hatten, ein 2,0 fach höheres Risiko hatten, nicht mit Chinidin rhythmisiert zu werden. Die Patienten, die ein Schleifendiuretikum erhielten, hatten ein 1,8 fach höheres Risiko, nicht in den Sinusrhythmus umzuspringen. Lediglich die Patienten mit Koronarer Herzkrankheit hatten ein 0,4 fach erniedrigtes Risiko, keinen Sinusrhythmus zu erlangen.

8.2 Multivariate Analyse der Komplikationsrate

In der multivariaten Analyse der Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate während der Therapie mit Chinidinsulfat zeigten sich nach Berücksichtigung der Begleitmedikation, des Alters, des Geschlechts, des Körpergewichts, des Serumkaliumwertes und der linksventrikulären Ejektionsfraktion folgende Parameter als unabhängige Variablen der Komplikationsrate:

	OR	95% Konfidenz- Intervall	Signifikanz
weibliches Geschlecht (Referenz: männlich)	2,62	1,61-4,26	p<0,001
LVEF 45-54% (Referenz: LVEF ≥55%)	1,97	1,15-3,36	p=0,013

Tabelle 6 : Multivariate Analyse der Komplikationsrate. OR = Odds Ratio, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Daraus ergibt sich, dass Frauen ein 2,6-fach höheres Risiko hatten, während der pharmakologischen Rhythmisierung mit Chinidin eine Komplikation zu erleiden.

Bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion zwischen 45-54% war das Risiko einer Komplikation fast doppelt so hoch wie bei den Patienten mit einer normalen linksventrikulären Ejektionsfraktion (≥55%).

IV Diskussion

1. Literaturübersicht

Vorhofflimmern als häufigste Herzrhythmusstörung involviert alle Ebenen der ambulanten und stationären medizinischen Versorgungsstrukturen. Entscheidet man sich bei diesen Patienten für die Wiederherstellung des Sinusrhythmus, so gibt es prinzipiell zwei Therapieoptionen: die pharmakologische und die elektrische Kardioversion. In der vorliegenden Arbeit wird lediglich die medikamentöse Kardioversion diskutiert.

Für die Patienten, die in den Sinusrhythmus zurückgeführt werden sollen, akzeptieren die Leitlinien der amerikanischen und europäischen Gesellschaften folgende Indikationen für eine Kardioversion (26):

- Beendigung der Arrhythmie bedingten Symptome,
- Reduktion kardioembolischer Ereignisse,
- Verhinderung einer Tachykardiopathie.

In diesen Leitlinien (26) werden jedoch auch die möglichen Nachteile der medikamentösen Kardioversion dargestellt :

- Gefahr von Proarrhythmien,
- insbesondere Torsade de pointes Tachykardien durch die Antiarrhythmika,
- geringere Effektivität im Vergleich zur elektrischen Kardioversion.

In den zitierten Leitlinien von 2001 (26) wird darauf hingewiesen, dass die pharmakologische Kardioversion ihre größte Effektivität innerhalb der ersten sieben Tage nach dem Auftreten des Vorhofflimmerns hat (9, 52, 63, 64). In vielen Fällen handelt es sich jedoch um die erste Episode dieser atrialen Tachyarrhythmie, deren weiterer Verlauf nur schwer abzuschätzen ist, da

bei diesen Patienten eine hohe Rate von Spontankonversionen bis 75% innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Auftreten des Vorhofflimmerns zu finden ist (12, 13). Die Leitlinien (26) weisen allerdings auch darauf hin, dass das Auftreten einer Spontankonversion, wenn das Vorhofflimmern länger als 7 Tage besteht, signifikant abnimmt.

Entscheidet man sich für eine pharmakologische Kardioversion, so ist laut der zitierten Leitlinien von 2001 (26) die Effektivität der antiarrhythmischen Therapie abhängig von :

- rasche oder langsame Aufsättigung,
- Therapieregime, intravenös und/oder oral,
- verwendete Dosis
- und von der Substanz selbst.

Es wird auch darauf hingewiesen, dass eine pharmakologische Rhythmisierung in der Regel eine Krankenhausaufnahme zur Folge hat.

Die Antiarrhythmika, die zur pharmakologischen Rhythmisierung verwendet werden, werden in der Vaughan Williams- Klassifikation eingeteilt (66):

- Klasse I : Natriumkanalblocker :
 - IA : Chinidin, Disopyramid, Procainamid,
 - IB : Lidocain, Mexitil,
 - IC : Flecainid, Moricizin, Propafenon,
- Klasse II : Betablocker : Propranolol, Metoprolol, Bisoprolol,
- Klasse III : Amiodaron, Bretylium, Dofetilid, Ibutilid, Sotalol,
- Klasse IV : Calciumkanalblocker : Verapamil, Diltiazem.

Die zusammenfassenden Empfehlungen zur pharmakologischen Rhythmisierung von Vorhofflimmern werden in den Leitlinien (26) im Hinblick

auf die einzelnen Evidenzstufen und Klassen angegeben. Der wissenschaftliche Nachweisgrad wird in drei Evidenzklassen eingeteilt :

- A : höchste Evidenzstufe, Daten von mehreren, randomisierten und kontrollierten klinischen Untersuchungen (RCT),
- B : mittlere Evidenzstufe, Daten von einer begrenzten Anzahl von randomisierten Untersuchungen, nicht randomisierten Untersuchungen oder Beobachtungsstudien,
- C : niedrigste Evidenzstufe, Expertenmeinung.

Als Handlungsanweisung für die klinisch tätigen Ärzte werden in den zitierten Leitlinien (26) folgende Klassen angegeben:

- Klasse I : Ergebnisse beweisend, genereller Nachweis, dass die Therapie wirksam ist,
- Klasse II : Therapie hinsichtlich Nützlichkeit und Effektivität umstritten,
 - II a : Studienergebnisse sprechen eher für die Wirksamkeit der Therapie,
 - II b : Nützlichkeit/Effektivität ist nur wenig nachgewiesen,
- Klasse III : Therapie nicht effektiv und in einigen Fällen gefährlich.

Die amerikanischen und europäischen Leitlinien von 2001 (26) geben folgende Empfehlungen für die pharmakologische Kardioversion von Vorhofflimmern mit einer Dauer von weniger als acht Tagen heraus: Unter den Antiarrhythmika mit geprüfter Effektivität wird Chinidin erst an dritter Stelle mit mittlerer Evidenzstufe und geringem Nachweis in bezug auf die Effektivität (Klasse II b/B) aufgeführt.

Bezogen auf die pharmakologische Kardioversion von Vorhofflimmern mit einer Dauer von mehr als sieben Tage werden ebenfalls erst an dritter Stelle die Klasse I Antiarrhythmika und in dieser Gruppe wieder Chinidin mit mittlerer Evidenzstufe der Klasse II b/B erwähnt.

Darüber hinaus wird vor der therapeutischen Anwendung von Chinidin als Antiarrhythmikum in den zitierten Leitlinien (26) ausdrücklich gewarnt (Zitat: „The use of quinidine loading to achieve pharmacological conversion of atrial fibrillation is controversial, and safer methods are available with the alternative agents listed in the table. Quinidine should be used with caution.“. Seite 1254, Fuster and Rydén et al., ACC/AHA/ESC Executive Summary, J Am Coll Cardiol 38,1231-1265 (2001), 26).

In bezug auf die empfohlenen Medikamentendosen werden für Chinidin folgende Empfehlungen in den Leitlinien (26) angegeben : Für die intravenöse Applikation: 1,5 bis 2,0 mg/kg Körpergewicht über 10 bis 20 min, wobei auf die insuffiziente Datenlage bezüglich der optimalen Aufladungsdosis sowie für Patienten mit koronarer Herzkrankheit und/oder mit eingeschränkter linksventrikulären Funktion hingewiesen wird. Für die orale Applikation werden Dosierungen von 750 bis 1500 mg über 6 bis 12 Stunden angegeben.

Im Vergleich dazu wurden in der vorliegenden Arbeit mit maximal 2400 mg über längstens 48 Stunden nach einer Testdosis von 200 mg geringere Dosen verabreicht. Danach wurde die Therapie mit Chinidin beendet. (Siehe II. Material und Methodik, 3.Chinidinapplikation, Seite 13).

Zum generellen Umgang mit Antiarrhythmika empfehlen die Leitlinien der amerikanischen und europäischen kardiologischen Gesellschaften (26) zunächst eine ausführliche Anamnese hinsichtlich kardialer und nichtkardialer Ursachen oder begünstigender Faktoren des Vorhofflimmerns.

Zur praktischen Anwendung der pharmakologischen Rhythmisierung werden in den Leitlinien folgende Empfehlungen gemacht: Es sollte mit einer niedrigen Dosis begonnen werden und danach ein langsames Auftitrieren des Antiarrhythmikums erfolgen, um dosisabhängige Veränderungen beobachten zu können.

Bei Vorhofflimmern ohne kardiale Grunderkrankung oder bei erstmaliger Episode sollten Betablocker vorrangig eingesetzt werden. Von einem bevorzugtem Einsatz von Chinidin als Klasse IA Antiarrhythmikum wird in den zitierten Leitlinien (26) abgeraten.

Im Zusammenhang mit möglichen proarrhythmischen Wirkungen durch die Antiarrhythmika empfehlen die Leitlinien (26), die Patienten für Symptome wie Synkope, Angina pectoris oder Dyspnoe, die in diesem Zusammenhang auftreten können, zu sensibilisieren. Ein EKG-Monitoring sei abhängig von der Medikation und den Erkrankungen und begleitenden Faktoren der Patienten erforderlich (26).

In der vorliegenden Arbeit wurde ein kontinuierliches EKG-Monitoring, regelmäßige Blutdruckmessungen sowie Elektrolytkontrollen während des Rhythmisierungsversuches mit Chinidin und bis sechs Stunden danach bei jedem Patienten durchgeführt.

Die Leitlinien (26) fordern vor einem Therapiebeginn mit Klasse IA Antiarrhythmika eine QTc-Dauer unter 520 ms. Es sollten regelmäßige Kontrollen der Kalium- und Magnesium-Serumspiegel sowie der Nierenfunktion im Hinblick auf eine eventuelle Akkumulation und Entwicklung einer Proarrhythmie bei Niereninsuffizienz durchgeführt werden. Als unbedingt erforderlich wird in den Leitlinien (26) die Kontrolle der linksventrikulären Funktion insbesondere bei Entwicklung einer Herzinsuffizienz im Rahmen des Vorhofflimmerns angesehen.

In den Leitlinien (26) wird auf das proarrhythmische Risiko der Antiarrhythmika und in diesem Zusammenhang auf einzelne mögliche Proarrhythmietypen während einer antiarrhythmischen Therapie in Anlehnung an die Vaughan Williams- Klassifikation bei Vorhofflimmern und Vorhofflattern hingewiesen. An ventrikulären Proarrhythmien, die bei Klasse IA- Antiarrhythmika wie Chindin auftreten können, werden Torsade de pointes Tachykardien, anhaltende polymorphe ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern beschrieben.

Bezüglich atrialer Proarrhythmien, die unter Klasse IA-Antiarrhythmika auftreten können, wird in den zitierten Leitlinien (26) ein mögliches Provozieren von erneutem Auftreten von Vorhofflimmern und Vorhofflattern erwähnt. Außerdem werden in diesem Zusammenhang eine Akzeleration der ventrikulären Herzfrequenz während des Vorhofflimmern bei Klasse IA- Antiarrhythmika wie Chinidin (positiv dromotrope Wirkung) beschrieben. Eine mögliche Sinusknotendysfunktion und atrioventrikuläre Überleitungsstörungen können laut den Leitlinien (26) bei fast allen Antiarrhythmika beobachtet werden.

Die Leitlinien (26) weisen auch darauf hin, dass eine kardiale Grunderkrankung die Auswahl der Antiarrhythmika weiter einschränkt. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist das Risiko für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien durch Antiarrhythmika signifikant höher. Daher werden hier nur Klasse II und III Antiarrhythmika empfohlen, da diese als sicher eingestuft werden. Bei Koronarer Herzkrankheit sind Betablocker Therapie der ersten Wahl (26).

Auch bei Patienten mit hypertensiver Herzkrankheit, für die ein höheres Risiko für die Entwicklung von ventrikulären Tachyarrhythmien in der Literatur beschrieben ist (54), sollen laut den Leitlinien (26) alternativ erst an dritter

Stelle Klasse IA-Antiarrhythmika wie Chinidin zur pharmakologischen Rhythmisierung verwendet werden.

Schaut man sich jedoch die Datenlage, auf deren Basis in diesen Leitlinien der amerikanischen und europäischen kardiologischen Fachgesellschaften (26) vor Chinidin gewarnt wird, genauer an, so stellt man fest, dass in den dort zitierten, neun Studien nur in sieben Studien überhaupt Chinidin als Antiarrhythmikum verwendet wurde: Suttrop et al. testeten in einem randomisierten, kontrollierten Vergleich die Klasse IC-Antiarrhythmika Propafenon versus Flecainid (64). Platia et al. verglichen in einer randomisierten, multizentrischen Studie dagegen den kurzwirksamen Betablocker Esmolol versus Verapamil als Klasse IV-Antiarrhythmikum zur Kardioversion von Vorhofflimmern (52).

Hier ein tabellarischer Überblick dieser sieben Studien, auf deren Basis Chinidin als Antiarrhythmikum zur pharmakologischen Rhythmisierung in den Leitlinien abgelehnt wird (26).

Autor	Halinen, 1995	Hohnloser, 1995	Zehender, 1992	Borgeat, 1986	DiBenedetto 1997	Kerin, 1996	Capucci, 1994
Studien-design	Rando-misiert	Rando-misiert	Rando-misiert, crossov.	Konse-Kutiv	Konse-Kutiv	Rando-misiert, unbli.single crossov.	Rando-misiert, placebo-kontrolliert
Anzahl (n)	61	50	40	60	50	32	87
Alter (Jahre)	53,2±15,3	62±11	57±6	64	n.a.	67,8±14,5	n.a.
Dauer des VHF	11,8±11,5 Stunden	44± 56 Tage	2 Wo.- 2 Jahre	95±4 Tage	≥ 8 Tage <6Monate	12,5±25,7 Monate	22 ± 8 Stunden
Medikation	Sotalol versus Chinidin und Digoxin	Sotalol versus Chinidin und Verapamil	Amiodaron versus Chinidin und Verapamil	Flecainid versus Chinidin	Propafenon versus Chinidin	Amiodaron versus Chinidin und Digoxin Nonconv. D./Chin.gr. single crossov.z. Amiod.gr.	Propafenon versus Chinidin und Digoxin versus Placebo
Dosierung	Chinidin-sulfat 3x200mg, vorher Digoxin.	Chinidin-sulfat 200mg als Testdosis, 1.-3.Tag 2x500mg, 4.-7.Tag 250mg Chinidin + 4x80mg Verapamil tgl.	Chinidin 1.-3.Tag: 3x500mg, 4.-6.Tag: +3x80mg Verap. Nonresp. Crossov. z. Amiod.gr. Resp.: Fortführen üb. 3 Mo. dann alle für 2 J. 3x160mg Chinidin +3x80mg Verapamil.	Chinidin-sulfat 200 mg oral alle 2 h bis max. 1,2g/12h, danach Chinidin-bisulfat 200 mg 3 x/Tag.	Chinidin 150mg, 300mg nach 1h, 2.Phase : 150mg alle 2h. Non - responder : Gruppen - wechsel.	Chinidin 4x200mg alle 2h, dann 300mg 4x/Tag alle 6h, vorher 1,5mg Digoxin am 1.Tag , dann n. Serumsp.	Chinidin 300mg bis max. 1350mg erst alle 3, dann alle 9 h 150mg versus Placebo. 6 h vorher Digoxin 1,125mg /24 h i.v. gewichts-adaptiert.

Tabelle 7 a): Studien (n=7), auf deren Basis Chinidin in den Leitlinien der ACC/AHA/ESC abgelehnt wird (26).

Abkürzungen : VHF = Vorhofflimmern, vs.= versus, Resp.= Responder, Nonresp.= Nonresponder, Nonconv.= Nonconverter, Chin.= Chinidin, Dig.= D.= Digitalis, Chin.gr.= Chinidgruppe, Am.= Amiodaron, UAW= unerwünschte Arzneimittelwirkungen, n.a.= nicht angegeben, crossov.= crossover, unbli.single crossov.= unblinded single crossover, single crossov. z. Amiod.gr.= single crossover zur Amiodarongruppe, konsek.= konsekutiv, n= Anzahl der Patienten, h= Stunden, T.= Tage, Wo.= Wochen, Mo.= Monate, J.= Jahre, mg= Milligramm, üb.= über, Serumsp.= Serumspiegel, i.v.= intravenös, min.= mindestens, max.= maximal, Rezidivproph.= Rezidivprophylaxe, ggf.= gegebenenfalls, DCC= direct current cardioversion = elektrische Kardioversion, Antikoag.= Antikoagulation, Med.= Medikation, HI= Herzinfarkt, MI= Myokardinfarkt, instab.= instabile, AP= Angina pectoris, Bradyarrh.= Bradyarrhythmie, SSS.= Sick Sinus Syndrome ,S.= Syndrom, Antiarrh.= Antiarrhythmika, Kl.= Klasse, Herzinsuff.= Herzinsuffizienz, NYHA= New York Heart Association, Serum-K+ = Serumkaliumwert, Serum-Mg= Serummagnesiumwert, systol.RR= systolischer Blutdruck, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Crea= Serumkreatininwert, Leberfunkt.stör.= Leberfunktionsstörungen, Chinidin-, Sotalolthera.= Therapie mit Chinidin oder Sotalol, PAP= pulmonalarterieller Druck, LA-Thr.= Thrombus im linken Vorhof, endokr.= endokrinologische, hepat.= hepatische, Dysfunkt.= Dysfunktionen, WPW= Wolff-Parkinson-White-Syndrom, HF= Herzfrequenz, LA= linker Vorhof, EF= Ejektionsfraktion des linken Ventrikels, Hypokal.= Hypokaliämie, extrakard.Erkr.= extrakardiale Erkrankungen, hämod. Instab.= hämodynamische Instabilität, höh.= höhergradige, AV-Block.= atrioventrikuläre Blockierungen, anamn.= anamnestisch, o.= oder, Arrh.= Arrhythmien, Betabl.= Betarezeptorenblocker, Ca.-Ant.= Calciumantagonisten, Hypers.= Hypersensibilität, KÖF= Körperoberfläche, postop.= postoperativ, Routined.= Routinediagnostik, SR= Sinusrhythmus, Th.= Therapie, Th.beginn= Therapiebeginn, T.d.p.= Torsade de pointes Tachykardien, EKG= Elektrokardiogramm, anh.VT= anhaltende ventrikuläre Tachykardie, naVT= nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie, Hautreakt.= Hautreaktion, Proarrhyth.= Proarrhythmien.

Autor	Halinen, 1995	Hohnloser, 1995	Zehender, 1992	Borgeat, 1986	DiBenedetto, 1997	Kerin, 1996	Capucci, 1994
Therapiedauer	Max. 12 h	7 Tage, dann 6 Mo. zur Rezidivproph., ggf. zuvor DCC.	Min. 3 Mo., max. 2 J.	Max. 16h	Akut	9 Mo.	48 h
Begleitmedikation	Beta-blocker	Digoxin, Antikoag., kardiale Med.	Digitalis, kardiale Med.	Digitalis	Digitalis		Elektrolytlösung i.v.
Ausschlusskriterien	<18 >75 J., HF <80/min, systol.RR <120mmHg, Herzinsuffizienz, akuter HI, instabile AP, Bradyarrh., Sick Sinus S., Klasse I Antiarrh.	Herzinsuff. NYHA IV, akuter HI <4Wo., instab.AP, Serum-K+ <4, -Mg< 1,5mmol/l, COPD, Crea >1,8mg/dl, Leberfunkt.stör.,Hyperthyreose, Chinidin-, Sotalolthera., KI.I, IV-Anti-Arrh.	Herzinsuff. NYHA IV, PAP>30 mmHG, MI<6 Mon., LA-Thr., Hypo- oder Hyperthyreose, bekannte Ineffektivität eines der Antiarrhythmika	Akut.MI, AP, Herzinsuff., SSS., Erregungsleitungs- oder Elektrolytstörungen, endokr., hepato., renale Dysfunkt., Frauen im gebärfähigem Alter.	Akut. MI, Ang.pect., Herzinsuff., WPW-S., HF<60/min, LA>60mm, EF<40%, Hypokal., akute ekstrakard. Erkr.	Hämod. Instab., höh.AV-Block., SSS., anamn. ventrikuläre Arrh. o.kard. Schock, Betabl., Ca.-Ant., Jodid-Hypers., LA>3cm/qm KÖF, postop.VHF <1Mon.	MI<6Mo., instab.AP, hämodyn. Instab., Herzinsuff., VHF>8 T., <18>75 J., QRS>120ms, WPW.-S., AV-BI.II°, Antiarrh., Digitalis, anamn. therapie-refraktäres VHF unter Chinidin oder Am.
Kaliumkontrolle	Nicht erwähnt. Routed.	Vor und während Therapie	Nicht erwähnt.	Nicht Erwähnt.	Nicht erwähnt.	Routine-labor.	Nicht erwähnt.
EKG-Monitoring	Über 24 h, kontinuierlich, dann ambulant.	Kontinuierlich während der ersten 7 T., 24h bei SR, nach 7 oder 8 Tagen.	Einmal tgl., 2 h nach Th.beginn; 48 h vor Th., wöchentl., monatl.	24 h vor Therapie-Beginn	Kontinuierlich.	48 h vor Therapie-beginn	Kontinuierlich.
UAW	27% QRS>120ms. Max. HF 205±33,8/min. längster RR-Abstand : 3,8 s.	n=10 von 14 (76%)Proarrh.: T.d.p.: n=3, anh.VT: n=1, QT-Prolongation (34±8 ms)	n=5 (25%), transient, gastro-intestinale Störungen, QT>500(n=1), in den ersten 3 Mo. keine UAW.	n=8 (27%), reversible gastro-intestinale Störungen	n=3 (7%), Diarrhoe, naVT, QT>600ms (jeweils n=1).	n=5, nichtkardiovaskulärer Tod,T.d.p., Diarrhoe, allergische Hautreakt. (jeweils n=1).	n=1, Übelkeit, Erbrechen.
Therapieabbrüche	Nicht Erwähnt.	n=4	n=2, nach 9 u. 15 Mo. b. UAW und Non-compliance	Nicht Erwähnt.	Nicht erwähnt.	n=15, Intolerabilität der Langzeittherapie	n=1, Übelkeit, Erbrechen.

Tabelle 7 b): Studien (n=7), auf deren Basis Chinidin in den Leitlinien (ACC/AHA/ESC) abgelehnt wird (26). (Abkürzungen siehe unter Tabelle 7 a), Seite 50).

Zusammenfassend werden hinsichtlich der Effektivität von Chinidin zur pharmakologischen Kardioversion von Vorhofflimmern in den sieben Studien, die in den Leitlinien zu diesem Thema zitiert werden und die in den Tabellen 7a) und 7b) (S.50 u. 51) in dieser Arbeit zusammengefasst sind, bei Vorhofflimmern Konversionsraten von 44% bis 86% beschrieben (26).

In der vorliegenden Arbeit fanden wir eine Konversionsrate von 84,4%, wobei es sich hier nicht um eine Rhythmisierungsstudie handelt. Darüberhinaus ist bei diesem Patientenkollektiv von einer hohen spontanen Konversionsrate in den ersten 24 Stunden (13) auszugehen. Ohne Placebokontrolle ist daher keine signifikante Aussage zu der Konversionsrate durch das Medikament in der vorliegenden Arbeit möglich.

Zusammenfassend werden in Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) unter pharmakologischer Rhythmisierung mit Chinidin bei Patienten mit Vorhofflimmern in diesen sieben, in den Leitlinien zitierten Studien eine maximal aufgetretene Häufigkeit von 27% beschrieben (26).

An schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter antiarrhythmischer Therapie mit Chinidin bei Patienten mit Vorhofflimmern werden in diesen Studien (26) ein nicht kardiovaskulärer Tod (40), Torsade de pointes Tachykardien bei insgesamt 4 Patienten (37, 40) und eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie bei insgesamt zwei Patienten (18, 37) beschrieben.

Darüberhinaus wird von diesen sieben, in den Leitlinien zitierten Studien (26) bei Halinen et al. das Auftreten einer QRS-Verbreiterung im Elektrokardiogramm unter Chinidinapplikation mit einer Häufigkeit von 27% angegeben (32). Bei Zehender et al. trat unter antiarrhythmischer Therapie mit Chinidin eine QT-Dauer von über 500 ms bei einem Patienten (69), bei

Di Benedetto sogar eine QT-Dauer von über 600 ms ebenfalls bei einem Patienten auf (18).

Es ist dabei zu erwähnen, dass unter diesen sieben in den Leitlinien zitierten Studien (26) nur bei Hohnloser et al. regelmäßige Kontrollen des Kaliumserumspiegels beschrieben werden (37). Außerdem wird in drei dieser zitierten Studie ein kontinuierliches EKG- Monitoring während und nach der Therapie mit Chinidin nicht erwähnt (9, 40, 69).

In der vorliegenden Arbeit wurden neben Kaliumkontrollen vor und während der Therapie eine Kaliumsubstitution vor Chindinapplikation durchgeführt, wenn der Kaliumserumspiegel unter 4,3 mmol/l lag (siehe II.3., Seite 13).

Reversible gastrointestinale unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten in diesen sieben in den Leitlinien zitierten Studien regelmäßig auf (26): bei Borgeat et al. z.B. mit einer Häufigkeit von 27%, wobei es sich hier bei kleiner Studienpopulation nur um acht Patienten handelte (9). Ähnlich liegen die Zahlen bei Zehender et al. mit 25% (n=5) für die Häufigkeit von reversiblen gastrointestinalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (69). Bei Di Benedetto wurden Diarrhoen unter Chinidin bei drei Patienten (7%), beschrieben (18). Übelkeit und Erbrechen trat bei einem Patienten in der Arbeit von Capucci et al. auf (13).

In der vorliegenden Arbeit wurden unter kontinuierlichem Monitoring und Kaliumserumspiegelkontrollen und -substitution keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Torsade de pointes Tachykardien, ventrikuläre Tachykardien, schwere Diarrhoen oder Tod beobachtet. Unter den aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in der vorliegenden Arbeit auftraten, waren Diarrhoen mit 9,6% (n=48 von 501 Patienten) am häufigsten vertreten. Alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der vorliegenden Arbeit waren

transient, voll reversibel und nicht schwerwiegender Natur (siehe Tabelle 4, Seite 26).

Chindin wird in einer großen Metaanalyse, in die fünfzehn Studien zwischen 1966 und 2000 eingegangen sind, als Antiarrhythmikum zur pharmakologischen Rhythmisierung von Vorhofflimmern ausführlich diskutiert (60).

Neben den in Tabelle 7a) und 7b) auf Seite 50 und 51 aufgelisteten und in den Leitlinien von 2001 (26) zitierten sieben Studien werden hier weitere acht Studien mit Chinidin vorgestellt (60):

- Stern S, 1967, (62),
- Cramer G, 1968 (17),
- Hillestad L, Storstein O, 1969, (35),
- Byrne-Quinn E, Wing AJ, 1970, (11),
- Rasmussen K et al., 1981, (55),
- Antonelli D et al., 1985, (5),
- Pilati G et al., 1991, (51),
- Capucci A et al., 1999, (14).

In dieser Metaanalyse von Slavik et al. (60) wurden Einzeldosen von 150 und 200 mg und Tagesdosen von 600 bis maximal 1600 mg über 24 Stunden evaluiert. Im Vergleich dazu wurde in der vorliegenden Arbeit eine Maximaldosis von 2800 mg in 48 Stunden erreicht.

In der Metaanalyse von Slavik et al. (60) wird Chinidin bei paroxysmalem Vorhofflimmern unter einer Dauer von acht Tagen an dritter Stelle der antiarrhythmischen Therapieoptionen empfohlen. Ab persistierendem Vorhofflimmern von längerer Dauer bis zu 90 Tage taucht Chinidin als Therapieempfehlung nicht mehr auf.

In den auf Seite 54 aufgeführten 8 Studien aus der Metaanalyse von Slavik et al. (60) werden folgende Ergebnisse mit einem Evidenzlevel B bis C beschrieben: Bei paroxysmalem, persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern wurden in diesen Studien, die Chinidin zur Konversion von Vorhofflimmern einsetzten, Konversionsraten von 24 bis 88% angegeben. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Studien für paroxysmales Vorhofflimmern, welches kürzer als acht Tage bestand, dass Chinidin zur medikamentösen Kardioversion effektiv ist. Die mittlere Dauer bis zur Konversion in den normalen Sinusrhythmus wird hier mit 24 Stunden angegeben. Es wird jedoch auch hier auf die hohe Rate von Spontankonversionen in diesem Patientenkollektiv hingewiesen.

Im Vergleich dazu können in der hier vorliegenden retrospektiven Arbeit aufgrund der fehlenden Placebogruppe keine signifikanten Aussagen zur Konversionsrate gemacht werden. Ein akuter Rhythmisierungserfolg stellte sich bei 84,4% (n=423 von 501) der Patienten, die Chinidin zur pharmakologischen Rhythmisierung von Vorhofflimmern erhielten, ein.

In Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden in den acht Studien aus der Metaanalyse von Slavik et al. unter anderem folgende Angaben gemacht (60): In der randomisierten und kontrollierten Studie von Capucci et al. wurden unter Kombinationstherapie von Chinidin und Digitalis unter Kontrollen des Kaliumserumspiegels keine schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei insgesamt 70 Patienten beobachtet (14). Pilati et al. beschreiben bei 38 Patienten unter der Therapie mit Chinidin und Digitalis unter Kaliumserumkontrollen ebenfalls keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen: bei zwei Patienten (n= 2 von 38, 5,3%) trat kurzfristig eine atriale Tachykardie auf, die unter intravenöser Gabe von Digitalis beherrschbar war; bei einem Patienten wurde ein Vorhofflattern mit 2:1 Überleitung beschrieben; zwei Patienten litten unter nicht schwerwiegenden gastrointestinalen Störungen (51). Antonelli et al. beschreiben eine Kombinationstherapie von Chinidin

mit Propranolol unter Kaliumserumkontrollen bei 42 Patienten als sichere Therapie bei Vorhofflimmern. Bei einem Patienten trat eine Verlängerung der QT-Dauer auf 640 ms mit einer atypischen ventrikulären Tachykardie auf, die durch einen passageren Schrittmacher kontrolliert werden konnte. Hier wird allerdings ein hoher Anteil an gastrointestinalen Störungen beschrieben (n=16, 38%), (5).

Die anderen Studien, die bei Slavik et al. (60) zitiert werden (11, 17, 35, 55, 62) und bei denen keine Kaliumserumkontrollen erwähnt werden, beschreiben folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter der Therapie mit Chinidin bei Vorhofflimmern: Bei Cramer (17) trat kein Todesfall, aber 17 Synkopen auf, wovon 6 Synkopen mit elektrokardiographischen Veränderungen assoziiert waren: Knotenersatzrythmus (n=1), regulärer Rhythmus mit retrograder Überleitung (n=1), gesteigerte ventrikuläre Extrasystolie (n=3), Tachykardie mit Linksschenkelblock (n=1), Vorhofflattern mit 2:1-Überleitung (n=1), QRS-Verbreiterung über 140 ms (n=1). Dabei waren bei 14 Patienten eine Herzdruckmassage und bei 3 Patienten eine intrakardialen Injektion erforderlich. Von diesen Patienten mit Synkope unter Chinidin (n=17) waren 12 Patienten nachfolgend im Sinusrhythmus (17). Stern beschreibt hingegen eine Kombination von Chinidin mit Propranolol in niedriger Dosierung in einem sehr kleinen Patientenkollektiv (n=18) als sichere Therapie zur pharmakologischen Kardioversion von permanentem Vorhofflimmern. Ausschlusskriterien waren hier unter anderem Patienten mit großem linken Vorhof, schwerer Herzinsuffizienz oder mit einem Lebensalter über 70 Jahre. Hier wird nur von einem Patienten mit gastrointestinalen Störungen als einzige unerwünschte Arzneimittelwirkung berichtet, die außerdem auch zum Therapieabbruch führte (62).

Bei Hillestad und Storstein wird von einem Todesfall berichtet: Bei einem Patienten mit chronischer Myokarditis und einem Vorhofflimmerrezidiv wurde die Digitalistherapie drei Tage vor Therapiebeginn abgesetzt und mit

einer Gabe von jeweils 10 mg Propranolol (um 8.00 und 12.00 Uhr) begonnen. Drei Stunden später trat eine Bradykardie von 36/min und eine Hypotonie von 80 mmHg systolisch verbunden mit Übelkeit und Müdigkeit auf. Trotz Adrenalintherapie kam es zur Asystolie und die Reanimation blieb erfolglos. Von einer Chindingabe wird bei diesem Patienten nicht berichtet (35). Bei Hillestad und Storstein wird des weiteren von einem Patienten mit Sinusbradykardie und ventrikulärer Extrasystolie berichtet, woraufhin die Chindintherapie sofort abgesetzt wurde. Eine Woche später erlitt dieser Patient unter einem Rezidiv des Vorhofflimmerns einen Schlaganfall mit Hemiparese und verstarb eine Woche später (35). Außerdem wird bei Hillestad und Storstein von einem Patienten (n=1 von 21, 4,8%) mit schwerer Übelkeit und Erbrechen berichtet, was ebenfalls zum Therapieabbruch führte. Desweiteren werden hier 9 Patienten (n=9 von 21, 42,9%) mit Sinusbradykardie unter 30/min, eine signifikante Hypotonie bei 12 Patienten (n=12 von 21, 57,1%) und bei 7 Patienten (n=7 von 21, 33,3%) Übelkeit und Erbrechen als unerwünschte Arzneimittelwirkungen beschrieben (35).

In der randomisierten, kontrollierten Studie von Byrne-Quinn und Wing werden unter Therapie mit Chindin (n=28) bei Vorhofflimmern weder Serumkaliumkontrollen noch Messungen der QT-Zeit oder der linksventrikulären Funktion erwähnt (11). In dieser Studie, die ebenfalls in der Metaanalyse von Slavik et al. diskutiert wird, wird ein Todesfall bei erhöhtem Chinidin-Serumspiegel als schwerwiegende Komplikation unter der Therapie beschrieben (11). Bei Rasmussen et al. traten 2 Todesfälle außerhalb des Krankenhauses unter einer Langzeittherapie mit Chinidin ohne Kaliumserumkontrollen auf. Es wird hier von häufigen Therapieabbrüchen (n=11 von 31; 35,5%) aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Langzeittherapie mit Chinidin berichtet (55).

Zusammenfassend kann man sagen, dass Chinidin zur akuten Rhythmisierung von Vorhofflimmern nicht gut untersucht ist. Die Patientenanzahl in den Studien ist häufig sehr klein, es fehlt meist die

Kontrollgruppe sowie ein ausreichendes Follow up. Kaliumserum- und elektrokardiographische Kontrollen wurden häufig ebenso nicht durchgeführt. In einigen Studien wird sogar eine Langzeittherapie mit Chinidin außerhalb des Krankenhauses ohne EKG- und Kaliumserumspiegelkontrollen beschrieben. Zum Teil erhielten Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen (z.B. Myokarditis) oder schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion Chinidin zur Kardioversion von Vorhofflimmern. Patienten nach kardialer Intervention oder Operation waren meist ausgeschlossen worden.

In einer weiteren Metaanalyse von Coplen et al. in der die Effektivität und Sicherheit von Chinidin diskutiert wird, sind folgende sechs randomisierte und kontrollierte Studien mit insgesamt 373 Patienten eingeschlossen worden, die Chinidin in jeweils unterschiedlicher Dosierung und Präparation als Langzeittherapie zum Erhalt des Sinusrhythmus nach elektrischer Kardioversion von permanentem Vorhofflimmern versus Placebo (n=354) untersuchten (16):

- Byrne-Quinn E und Wing AJ, 1970, (11),
- Härtel G et al., 1970, (33),
- Hillestad L et al., 1971, (36),
- Sodermark T et al., 1975, (61),
- Boissel JP et al., 1981, (8),
- Lloyd EA et al., 1984, (43).

Hinsichtlich der Effektivität konnte in diesen Studien nachgewiesen werden, dass Chinidin den Sinusrhythmus nach 3, 6 und 12 Monaten versus Placebo signifikant häufiger stabilisiert ($p < 0,001$ für alle Zeitabschnitte). Nach 3 Monaten bestand noch bei 69,4% der Patienten in der Chindingruppe versus 45,1% in der Placebogruppe ein Sinusrhythmus. Nach 6 Monaten konnte bei 57,7% und nach 12 Monaten noch bei 50,2% der Patienten in

der mit Chinidin behandelten Patientengruppe versus 33,3% und 24,7% in der Placebogruppe ein Sinusrhythmus nachgewiesen werden (16).

In Bezug auf die Sicherheit dieser Langzeittherapie mit Chindin wurde in der zitierten Metaanalyse von Coplen et al. ein starker Trend zu einer steigenden Gesamtmortalität unter der Chindintherapie beschrieben, der statistisch allerdings nicht signifikant war ($p=0,07$). In dieser Metaanalyse wurden unter der Langzeittherapie mit Chindin 12 Todesfälle (2,9%) versus 3 Todesfälle in der Placebogruppe (0,8%) beschrieben, wobei die Todesursache insgesamt bei 7 Patienten nicht bekannt war (16). In der Placebogruppe wird ein Myokardinfarkt und ein zerebrovaskuläres Ereignis jeweils bei einem Patienten als Todesursache beschrieben. Bei einem Patienten in der Placebogruppe war die Todesursache ebenfalls unklar (16).

In der mit Chindin behandelten Patientengruppe trat ein plötzlicher Herztod bei drei Patienten, ein Myokardinfarkt mit Todesfolge bei einem Patienten auf. Des Weiteren wird von einem Patienten mit zerebrovaskulärem Ereignis mit Todesfolge unter der Therapie mit Chinidin berichtet. Bei einem weiteren Todesfall, der in der mit Chinidin behandelten Patientengruppe auftrat, handelte es sich um einen Suizid (16). Allerdings war bei fünf Patienten in der Chindintherapie die Todesursache letztendlich unklar. Bei diesen fünf Patienten lagen folgende nichtkardiale Erkrankungen vor: zwei Patienten litten unter einer malignen Grunderkrankung, bei einem Patienten wird eine Pneumonie und bei einem weiteren Patienten eine Leberinsuffizienz beschrieben. Dabei wird zu einem von den erwähnten zwölf Todesfällen nichts erwähnt (16).

Darüber hinaus wird in der Metaanalyse von Coplen et al. bei zwei weiteren Patienten vom Auftreten eines Herzstillstandes in diesen sechs bewerteten Studien berichtet. Bei einem dieser Patienten konnte eine erfolgreiche Reanimation durchgeführt werden. Bei dem anderen

Patienten trat ein kardialer Arrest vor Randomisierung in die mit Chindin behandelte Patientengruppe auf (16).

Des weiteren handelt es sich in dieser Metaanalyse von Coplen et al. um eine Langzeittherapie mit Chindin bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern (16). In der vorliegenden Arbeit wird Chinidin nur als Kurzzeittherapie bis maximal 48 Stunden bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern verwandt.

Zu den Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit gehörten im Gegensatz zu denen der in der Metaanalyse von Coplen et al. zitierten Studien unter anderem anamnestisch bekannte maligne Grunderkrankungen und Leberfunktionsstörungen (16).

Zusammenfassend muss man feststellen, dass die Ergebnisse aller zitierten Studien aus Coplen et al. (16), den Leitlinien der ACC, AHA und ESC (26) und Slavik et al. (60) nicht auf das hier untersuchte Patientengut übertragbar sind und sich sowohl die Einschlusskriterien als auch das Studiendesign und vor allem die Überwachung der Patienten während der Rhythmisierung fundamental unterscheiden.

Als Hinweis auf die aktuelle Uneinheitlichkeit in der Empfehlung einer antiarrhythmischen Therapie bei Vorhofflimmern in Deutschland wird in zwei aktuellen Übersichtsarbeiten (22, 65) aus den Jahren 2004 und 2005 einmal angeregt, Chinidin wieder in die Reihe der zu empfehlenden Antiarrhythmika aufzunehmen (65) und in der anderen Arbeit (22) über die Therapieoptionen von Vorhofflimmern wird Chinidin als mögliches Antiarrhythmikum zur pharmakologischen Konversion von Vorhofflimmern nicht einmal erwähnt.

Die bisher diskutierten Studien behandeln Chinidin lediglich unter dem Aspekt der akuten pharmakologischen Rhythmisierung. Zur

antiarrhythmischen Langzeittherapie mit Chinidin bei Vorhofflimmern gibt es in der Literatur jedoch auch neuere Studien, die im Folgendem kurz besprochen werden sollen (25, 49): die PAFAC-Studie (Prevention of atrial fibrillation after cardioversion) und die SOPAT- Studie (Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias).

In beiden Studien wird in der chronischen Therapie (PAFAC: im Mittel 129 ± 478 Tage, $n=377$ (25); SOPAT: im Mittel 233 ± 152 Tage, $n=255$, (49)) von symptomatischem Vorhofflimmern an größeren Patientenkollektiven die fixe Kombination von Chinidin und Verapamil bezüglich der Rezidivrate als effektiv und mit einem vertretbarem Risikoprofil beurteilt. Die Anzahl von Tagen mit symptomatischem Vorhofflimmern konnte in den hier zitierten Studien (25, 49) unter antiarrhythmischer Therapie mit Chinidin und Verapamil gegenüber Sotalol und Placebo ($p=0,0001$) signifikant verringert werden. Es wird darauf hingewiesen, dass unter Einhalten von Vorsichtsmassnahmen wie Herzkreislauf-Monitoring, EKG- und Serumelektrolytkontrollen, die Gabe von Chinidin mit vertretbarem Risiko möglich ist.

Allerdings wurde ein Todesfall (Bradykardie, kardialer Arrest) und eine ventrikuläre Tachykardie mit der Therapie mit Chinidin und Verapamil in Zusammenhang gebracht. Hinsichtlich der Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen ergaben sich allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen der mit Chinidin und Verapamil behandelten Patienten versus der Placebogruppe. In der PAFAC- Studie (25) und in der SOPAT-Studie (49) traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der mit Chinidin und Verapamil behandelten Patientengruppe und in der mit einem Antiarrhythmikum der Klasse III (Sotalol) behandelten Patientengruppe gleich häufig auf, mit Ausnahme der Torsade de pointes Tachykardien in der PAFAC-Studie, die ausschliesslich in der mit Sotalol behandelten Patientengruppe zu beobachten waren (25), 49).

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse, dass eine antiarrhythmische Therapie mit Chinidin und Verapamil nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion die Rezidivrate von persistierendem Vorhofflimmern signifikant im Vergleich zu Placebo reduziert und dass selbst eine chronische Langzeittherapie mit dem Klasse IA-Antiarrhythmikum mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann, wenn die Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, die auch in der vorliegenden Arbeit beachtet wurden: QT-Zeit, Elektrolyte, linksventrikuläre Funktion und Begleitmedikation. In der SOPAT-Studie ist die Therapie mit Chinidin und Verapamil gleich effektiv wie die Therapie mit Sotalol, in der PAFAC-Studie ist die Therapie mit Chinidin und Verapamil der Sotalol-Therapie hinsichtlich der Rezidivrate überlegen (25, 49).

2. Vergleich der eigenen Ergebnisse

In die vorliegende Studie (7, 53, 57, 58,59) wurden 501 Patienten retrospektiv aber konsekutiv mit akut aufgetretenem Vorhofflimmern im Rahmen der Rehabilitation nach kardialer Intervention oder Operation eingeschlossen. (Siehe Tabelle 1, Seite 18). Während der Rhythmisierung mit Chinidin wurde bei allen Patienten das Serumkalium, die QT-Zeit, der Blutdruck und das Elektrokardiogramm per Monitor kontinuierlich überwacht (siehe II.3., Seite 13). Ausschlusskriterien waren unter anderem die akute Myokardischämie und eine linksventrikuläre Funktion unter 35%. Es traten keine rhythmologischen oder anderen Komplikationen auf, die einen Therapieabbruch notwendig machten. (Siehe Ergebnisse III.4., Seite 25 u. 26).

Vergleicht man nun die eigenen Ergebnisse mit denen der in den amerikanischen und europäischen Leitlinien der kardiologischen Fachgesellschaften (ACC, AHA, ESC) zitierten Studien zu diesem Thema, so ergeben sich folgende Aspekte (26):

Die eigene Studie ist zwar retrospektiv wie es in einigen in den Leitlinien 2001 der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften (ACC, AHA, ESC) zitierten Studien auch der Fall ist, aber die Patienten wurden konsekutiv eingeschlossen. Daher entspricht die vorliegende Arbeit nicht dem höchsten Evidenzlevel A, ist aber vergleichbar mit dem mittleren Evidenzlevel B (nicht randomisierte Untersuchungen und Beobachtungsstudien).

Die Patientenzahl der Studien, auf denen die Leitlinien (26) basieren, liegt mit minimal 32 (40) bis maximal 87 (13) deutlich niedriger als in der vorliegenden Arbeit (n=501). Die deutlich höhere Patientenzahl in der vorliegenden Arbeit ist ein Vorteil hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse gegenüber den meisten anderen zitierten Studien, da durch die große Patientenzahl die methodischen Nachteile der retrospektiven Datenerhebung zumindest abgemildert werden. Die einzige, in den Leitlinien (26) zitierte placebokontrollierte Studie (13) hat ebenfalls nur wenige Patienten eingeschlossen (n=87).

In der hier vorliegenden Untersuchung beträgt das mittlere Patientenalter 66 ± 9 Jahre, was dem Patientenalter der meisten zitierten Studien in etwa entspricht. Allerdings werden weder bei Capucci et al. noch bei Di Benedetto Angaben zum Patientenalter gemacht (13, 18). Bei Halinen et al. und in der Studie von Zehender M et al. liegt das mittlere Alter der Patienten mit $53,2\pm 15,3$ Jahren und 57 ± 6 Jahren jeweils deutlich niedriger (32, 69). Das Patientenalter in der vorliegenden Arbeit ist repräsentativ verglichen mit der Prävalenz und Inzidenz des Vorhofflimmerns in der Allgemeinbevölkerung. Ein mittleres Alter von 53 Jahren (32, 69) ist für eine Untersuchung zu diesem Thema nicht repräsentativ, da in diesem Alter Vorhofflimmern sehr selten ist.

Die Dauer des Vorhofflimmerns vor dem Konversionsversuch mit Chinidin variiert in den einzelnen Studien erheblich. In der vorliegenden Studie wurde eine mittlere Dauer dieser Vorhoffarrhythmie von $18,6 \pm 55,3$ Stunden und ein Median von 2 Stunden beobachtet. Bei 90,4% der Patienten bestand das Vorhofflimmern weniger als 24 Stunden. Bei Halinen et al. bestand das Vorhofflimmern vor der Konversion mit Chinidin und Digoxin im Mittel $11,8 \pm 11,5$ Stunden (32). In den anderen Studien handelt es sich um deutlich länger bestehendes Vorhofflimmern. Bei Hohnloser et al. wird z.B. eine mittlere Dauer von 44 ± 56 Tagen, bei Borgeat et al. 95 ± 5 Tage, bei Kerin et al. sogar im Mittel $12,5 \pm 25,7$ Monate angegeben (9, 37, 40).

Eine sehr inhomogene Patientenpopulation bezüglich der Dauer des Vorhofflimmerns zwischen 2 Wochen und 2 Jahren wird bei Zehender et al. und bei Di Benedetto mit über 8 Tage bis unter 6 Monate beschrieben (18, 69). Im Vergleich dazu ist die Dauer des Vorhofflimmerns in der vorliegenden Arbeit mit einem Median von nur 2 Stunden sehr kurz, da in der Literatur bei paroxysmalem Vorhofflimmern in den ersten 24 Stunden eine hohe Rate an Spontankonversionen in den normalen Sinusrhythmus beschrieben wird. Es soll daher an dieser Stelle noch einmal betont werden, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit nicht um eine Rhythmisierungsstudie sondern um eine Sicherheitsstudie handelt.

In der vorliegenden Arbeit waren eine aortokoronare Bypassoperation bei Koronarer Herzkrankheit gefolgt von Herzklappenoperationen bei Herzklappenfehlern die häufigsten Diagnosen. Dabei handelt es sich um eine sehr homogene Patientenpopulation mit Vorhofflimmern nach herzchirurgischen Eingriffen. Diese Patientengruppe wird in den in den Leitlinien zitierten Studien zum Teil in den Ausschlusskriterien erwähnt (26). Daher dürfen unsere Ergebnisse nur mit Zurückhaltung auf nicht operierte Patienten mit Vorhofflimmern übertragen werden.

Die Medikation variiert in den einzelnen Studien, die in den Leitlinien (26) zitiert werden ebenso wie die jeweilige Dosis, das Therapieregime und die Therapiedauer. Halinen et al. verwandte 600 mg Chindinsulfat in drei Einzelgaben über maximal 12 Stunden (32). In der Studie von Hohnloser et al. wurde nach einer Testdosis von 200 mg Chinidinsulfat in den folgenden drei Tagen 1000 mg Chinidin täglich in zwei Einzeldosen, danach von Tag 4 bis Tag 7 250 mg Chindin täglich in Kombination mit 320 mg Verapamil täglich in vier Einzeldosen verabreicht (37). Bei erfolgreicher medikamentöser Kardioversion wurde nachfolgend eine Rezidivprophylaxe mit Chinidin und Verapamil in der gleichen Dosierung über 6 Monate fortgeführt (37).

Zehender et al. verabreichte die ersten drei Therapietage 1500 mg Chinidin täglich in drei Tagesdosen. Ab dem 4. Therapietag wurde der Chindintherapie dann 240 mg Verapamil täglich in drei Tagesdosen hinzugefügt (69). Bei erfolgreicher medikamentöser Kardioversion wurde die Therapie drei Monate fortgeführt. Danach erhielten alle Patienten über 2 Jahre 480 mg Chindin täglich in Kombination mit 240 mg Verapamil täglich in drei Tagesdosen (69). Bei Borgeat et al. wurde Chindin über maximal 16 Stunden verabreicht: erst 200 mg Chinidinsulfat alle 2 Stunden bis maximal 1200 mg über 12 Stunden, danach sollte die Gabe von 600 mg Chindinbisulfat täglich in drei Einzeldosen erfolgen, die Therapiedauer wird hier aber mit maximal 16 Stunden angegeben (9).

In der Studie von Di Benedetto wird die Chindintherapie ebenfalls zur akuten Rhythmisierung von Vorhofflimmern verwandt. Nach einer Testdosis von 150 mg Chindin wurde nach 1 Stunde 300 mg Chindin verabreicht. In einer zweiten Phase erhielten die Patienten 150 mg Chindin alle 2 Stunden (18). Capucci et al. setzten Chindin 6 Stunden nach Digitalisierung (1,125 mg über 24 Stunden intravenös) über maximal 48 Stunden mit Dosen von 300 mg Chindin bis maximal 1350 mg Chindin (13). Bei Kerin et al. wird dagegen eine Langzeittherapie mit Chindin zur medikamentösen

Kardioversion von Vorhofflimmern über maximal 9 Monate beschrieben. Am ersten Therapietag erhielten die Patienten 1,5 mg Digoxin. Danach wurde zunächst die Messung des Digoxin- Serumspiegels durchgeführt. Im weiteren Verlauf erhielten die Patienten dann viermal 200 mg Chindin alle 2 Stunden. Anschließend erfolgte eine Dosierung von 300 mg Chindin viermal täglich alle 6 Stunden über 9 Monate (40).

In der vorliegenden Studie wurde 200 bis 400 mg Chinidinsulfat alle 4 bis 6 Stunden über maximal 48 Stunden verabreicht. Die Spanne der tatsächlich verabreichten Chindinsulfat-Dosis betrug 200 bis 2800 mg, im Mittel 617 ± 520 mg Chindinsulfat (Median 480 mg). Zu erwähnen ist hier ausdrücklich die Kurzzeittherapie von Chindin, die ausschließlich unter kontinuierlichem Monitoring und unter stationären Bedingungen erfolgte. Daher unterscheidet sich die vorliegende Studie von den in der Literatur zitierten Studien hinsichtlich der verwendeten Chinidindosis und der Therapiedauer, was die vergleichende Diskussion der Ergebnisse weiter erschwert. Die Verwendung einer niedrigen Chindindosis in Verbindung mit einer vorsichtigen Dosiserhöhung ist sicher auch für die geringe Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen in dieser Studie verantwortlich.

In den Studien von Zehender et al. (69) und Di Benedetto (18) die in den Leitlinien (26) zitiert werden, erhielten alle Patienten Digitalis (18, 69), bei Borgeat et al. waren es 80% der Patienten (9). Halinen et al. erwähnen Betablocker in der Begleitmedikation (32), wohingegen Di Benedetto Patienten mit Betablocker oder Calciumantagonisten in der Begleitmedikation ausschloss (18). Die Optimierung der kardialen Medikation wird bei Hohnloser et al. (37), lediglich ein Fortführen der kardialen medikamentösen Therapie bei Zehender et al. (69) beschrieben.

Die Begleitmedikation dieser Studie (siehe auch Tabelle 3, Seite 24) bestand zu 82,8% aus Digitalis und 91,4% der Patienten erhielten Verapamil oder Betablocker als bradykardisierende Begleitmedikation. Der Anteil der

Betablocker in der Begleitmedikation, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, ist klein (12,8%) und entspricht nicht dem heutigen Therapieregime. Insbesondere bei Patienten mit einer Koronaren Herzkrankheit aber auch bei herzklappenoperierten Patienten setzt man heute bevorzugt Betablocker, die eine eigene antiarrhythmische Wirkung besitzen, zur Therapie von Vorhofflimmern ein.

Die Studien, die in den Leitlinien (26) zur Bewertung von Chinidin zitiert werden, definieren folgende Ausschlusskriterien (9, 13, 18, 32, 37, 40, 69): Einheitlich wurde die Herzinsuffizienz oder eine Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, häufig ein akuter Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris oder auch eine hämodynamische Instabilität, z.B. durch das Vorhofflimmern sowie Herzrhythmus- oder Erregungsleitungsstörungen als Ausschlusskriterien genannt.

Eine genaue Eingrenzung der linksventrikulären Funktion wird dabei selten gemacht. Lediglich Di Benedetto berücksichtigte unter anderem eine linksventrikuläre Funktion unter 40% als Ausschlusskriterium (18). In der vorliegenden Studie zählte eine linksventrikuläre Funktion unter 35 % unter anderem mit zu den Ausschlusskriterien. Der grösste Teil der Patienten wies allerdings eine normale bis leicht eingeschränkte linksventrikuläre Gesamtfunktion auf.

Auch bezüglich der begleitenden antiarrhythmischen Therapie unterscheiden sich die Studien erheblich. So schlossen Capucci et al. Patienten mit zusätzlicher antiarrhythmischer Therapie inklusive Digitalis, Betablocker und Calciumantagonisten als Begleittherapie zur Studienmedikation mit Chinidin aus (13). In der vorliegenden Arbeit erhielten die Patienten vor der Applikation von Chinidin eine bradykardisierende Medikation mit Digitalis alleine oder in Kombination mit Verapamil oder einem Betablocker. Die Chinidinapplikation erfolgte darüber hinaus in der vorliegenden Studie erst bei einer Herzfrequenz unter

100/min. Eine Herzfrequenz unter 60/min war allerdings ebenfalls ein Ausschlusskriterium. Nur Kerin et al. schlossen außerdem keine Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern ein (40). In der vorliegenden Arbeit lag dagegen hauptsächlich ein postoperatives Vorhofflimmern bei dem größten Teil der Patienten vor.

Eine Kaliumkontrolle vor und während der antiarrhythmischen Therapie von Vorhofflimmern wurde in einigen Studien nicht durchgeführt (9, 13, 18, 69) oder nur einmal im Rahmen der Routinediagnostik vor der Therapie mit Chinidin (32, 40) beschrieben. Nur in der Studie von Capucci et al. wird die intravenöse Substitution einer Elektrolytlösung erwähnt (13).

In der vorliegenden Studie, in der der Serumkaliumwert ein Einschlusskriterium war, wurde vor Therapiebeginn mit Chinidin der Serumkaliumwert gemessen und bei Bedarf substituiert bis zum Erreichen eines Serumkaliumwertes über 4,3 mmol/l. Da eine Störung des Kaliumhaushaltes Herzrhythmusstörungen hervorrufen kann, ist die Serumkaliumkontrolle eine unabdingbare Maßnahme vor und während einer antiarrhythmischen Therapie. Die Ergebnisse und insbesondere die aufgetretenen Herzrhythmusstörungen in den Studien, die keine Serumkaliumkontrolle durchführten, können daher nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit verglichen werden. Man darf jedoch vermuten, dass eine nicht entdeckte Hypokaliämie einige der letalen Chinidin- assoziierten Arrhythmien in der Literatur verursacht haben könnte.

Ein weiterer Unterschied der vorliegenden Arbeit gegenüber den meisten der oben und in den Leitlinien (26) zitierten Studien ist die kontinuierliche elektrokardiographische Überwachung vor, während und mindestens sechs Stunden nach Therapiebeginn mit Chinidin. Außerdem erfolgten regelmäßige Kontrollen der QT-Zeit vor, während und nach der Applikation von Chinidin. In einigen Studien wird eine Langzeittherapie mit Chinidin sogar außerhalb des Krankenhauses ohne EKG-Kontrollen beschrieben. In

der vorliegenden Arbeit wurde Chindin ausschließlich unter stationären Bedingungen und nur zur Kurzzeittherapie unter kontinuierlicher elektrokardiographischer Überwachung appliziert. Ein kontinuierliches elektrokardiographisches Monitoring während und für eine gewisse Zeit nach der Therapie werden bei Capucci et al. (13), Halinen et al. (32), Hohnloser et al. (37) und bei Di Benedetto (18) beschrieben. Einzelne 24-Stunden-EKG- und 12-Kanal-EKG-Kontrollen vor und während sowie nach Therapie bzw. bei Konversion in den Sinusrhythmus, z.T. tägliche EKG-Kontrollen werden unter anderem in den Studien von Borgeat et al. (9), Zehender et al. (69) und Kerin et al. (40) genannt.

In Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden bei Halinen et al. unter Chinidin aufgetretene QRS- Verbreiterungen bei 27% der Patienten, ein maximaler RR-Abstand von 3,8 Sekunden und eine maximale Herzfrequenz von im Mittel $205 \pm 33,8$ /min beschrieben (32). Hohnloser et al. (37) berichten von drei Fällen, Kerin et al. (40) von einem Fall von Torsade de pointes Tachykardie unter Therapie mit Chinidin. Hohnloser et al. (37) beschreiben des weiteren eine unter Chinidin aufgetretene anhaltende, Di Benedetto (18) eine nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie. Eine Verlängerung der QT- Zeit von maximal über 600 ms beobachtete Di Benedetto bei einem Patienten, der Chinidin zur pharmakologischen Rhythmisierung von Vorhofflimmern erhielt (18). Ein Patient mit einer QT- Zeit über 550 ms wurde bei Zehender et al. beschrieben (69). Hohnloser et al. (37) berichten von einem hohem Anteil an Therapieabbrüchen unter Chinidin aufgrund von aufgetretenen Proarrhythmien und verlängerter QT-Zeit.

Zehender et al. (69) berichten von 25% (n=5 von 25) unter Chinidin aufgetretener gastrointestinaler Störungen, die allerdings erst nach einer Langzeittherapie ab dem dritten Therapiemonat auftraten. In den ersten 3 Monaten fand Zehender et al. (69) keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen. In der einzigen placebokontrollierten Studie von

Capucci et al. (13) wird nur ein Therapieabbruch wegen Übelkeit und dieser als einzige unerwünschte Arzneimittelwirkung bei einem Patienten beschrieben. Ein Todesfall trat in den in den Leitlinien (26) zitierten Studien auf und dieser war nicht kardiovaskulärer Genese (40). In dieser Studie von Kerin et al. (40) traten an Komplikationen ein nicht kardiovaskulärer Tod, eine Torsade de pointes Tachykardie, eine Diarrhoe und bei einem Patienten eine allergische Hautreaktion auf. Bei Kerin et al. (40) tolerierten 15 von 17 Patienten (88,2%) die chronische Langzeittherapie (9 Monate) mit Chinidin nicht, trotz der geringen Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (n=5 von 32, 15,6%).

In der vorliegenden Studie traten unter elektrokardiographischem Monitoring und Kontrolle des Serumkaliums sowie Kaliumsubstitution keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Komplikationen wie Torsade de pointes Tachykardien auf. Ein Therapieabbruch war bei keinem Patienten erforderlich. An unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden in der vorliegenden Arbeit an erster Stelle kurzfristig auftretende Diarrhoen ohne schwerwiegenden Charakter, die unter konservativen Maßnahmen, Kreislaufkontrolle und Flüssigkeitszufuhr gut beherrschbar waren, beobachtet.

Die vorliegende Arbeit ist keine Rhythmisierungsstudie, daher ist kein Vergleich mit den in den Leitlinien (26) zitierten Studien, die die Effektivität von Chinidin zur pharmakologischen Kardioversion von Vorhofflimmern untersuchten, möglich. Die in den Leitlinien zitierten Studien geben Rhythmisierungsraten zwischen 44% und 86% an. In diesen Arbeiten wurden inhomogene Patientenkollektive mit teilweise akut aufgetretenem Vorhofflimmern sowie Patienten mit chronischem Vorhofflimmern eingeschlossen, was die große Spannweite dieser Konversionsraten mit Chinidin erklärt. Ein ähnlich inhomogenes Patientengut liegt auch den Ergebnissen der Metaanalyse von Slavik et al. zugrunde, in der Konversionsraten zwischen 24% und 88% mit Chinidin beschrieben werden

(60). Daher ist nach heutigem Wissensstand wegen der inhomogenen Patientenkollektive sowie des überwiegend unkontrollierten Studiendesigns eine definitive Aussage zur Effektivität der pharmakologischen Kardioversionsraten mit Chinidin nicht möglich.

3. Kritische Einordnung :

In den aktuellen amerikanischen und europäischen Leitlinien zur pharmakologischen Rhythmisierung von Vorhofflimmern wird Chinidin zu Unrecht sehr negativ beurteilt (26). Die Datenbasis beruht auf Studien mit kleinen Patientenzahlen, in denen zum Teil keine Kalium- und elektrokardiographischen Kontrollen durchgeführt wurden und die linksventrikuläre Funktion häufig nicht berücksichtigt wurde. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Chinidin bei richtiger Auswahl der Patienten, konsequentem Monitoring und Elektrolytsubstitution mit vertretbarem Risiko einsetzbar ist. Kritisch einzuordnen ist allerdings das retrospektive Studiendesign dieser Untersuchung. Daher sollte Chinidin wie alle anderen Antiarrhythmika in einer randomisierten, kontrollierten Studie an einem genügend großen Patientenkollektiv evaluiert werden, bevor das Sicherheitsprofil und die Konversionsrate dieser Substanz in Leitlinien abschließend beurteilt werden.

V. Zusammenfassung

In der Therapie des Vorhofflimmerns bestehen grundsätzlich zwei Optionen: Rhythmuskontrolle, das bedeutet die Wiederherstellung des Sinusrhythmus oder Frequenzkontrolle, das heißt, dass das Vorhofflimmern dauerhaft toleriert und die ventrikuläre Frequenz sowohl in Ruhe als auch unter Belastung ausreichend begrenzt wird. Entscheidet man sich für die Rhythmuskontrolle, so kann man zwischen der elektrischen Kardioversion und der pharmakologischen Rhythmisierung wählen. In dieser Arbeit wird die pharmakologische Rhythmisierung mit Chinidin diskutiert.

In diese retrospektive, aber konsekutive Studie wurden 501 Patienten nach herzchirurgischer Operation oder Koronarintervention, die zwischen 1994 und 2001 Chinidin zur pharmakologischen Rhythmisierung von Vorhofflimmern erhielten, eingeschlossen. Zu den Einschlusskriterien gehörten ein Serumkalium über 4,3 mmol/l, eine QT-Zeit im EKG von maximal 450 ms und eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion über 35%. Patienten mit einer akuten myokardialen Ischämie oder einem akuten Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten, einer kardialen Dekompensation oder einem AV-Block II oder III°, einer Bradykardie <60/min sowie mit Kombinationstherapie mit anderen Klasse I-Antiarrhythmika wurden ausgeschlossen. Nach EKG-Registrierung sowie Kontrolle des Blutdrucks und des Serumkaliumwertes, nach eventuell erforderlichem Ausgleichen des Serumkalium über 4,3 mmol/l und Frequenzregulierung bis <100/min durch bradykardisierende Begleitmedikation erhielten die Patienten 200 mg Chinidinsulfat. Bei guter Verträglichkeit und wenn keine QT-Verlängerung >500 ms auftrat, bekamen die Patienten unter kontinuierlichem EKG- und Blutdruckmonitoring 200-400 mg Chinidinsulfat alle 4-6 Stunden für maximal 48 Stunden. Bei Konversion in den Sinusrhythmus oder spätestens nach 48 Stunden wurde die Therapie mit Chinidinsulfat beendet.

Schwerwiegende Komplikationen traten bei keinem der 501 Patienten (mittleres Alter $66,4 \pm 9$ Jahre, 31,5% Frauen) auf und es wurden keine Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die in jedem Falle vorübergehend und völlig reversibel waren, notwendig. Die multivariate Analyse der Komplikationen erbrachte ein 2,6-fach erhöhtes Risiko für Frauen (Konfidenzintervall 1,61-4,26; $p < 0,001$) sowie ein 1,9-fach höheres Risiko (Konfidenzintervall 1,15-3,36; $p = 0,013$) für die Patienten mit einer mäßig eingeschränkten linksventrikulären Funktion zwischen 45-54%. Die Rhythmisierungsquote in dieser nicht kontrollierten Studie lag bei 84,4% (423 Patienten von 501 Patienten). Die multivariate Analyse zeigte, dass die Patienten mit positiver Vorhofflimmeranamnese ein 2-fach höheres Risiko haben (Konfidenzintervall 1,08-3,71; $p = 0,028$), mit Chinidin nicht zu konvertieren. Die Patienten, die zusätzlich ein Schleifendiuretikum erhielten, hatten ein 1,8-fach höheres Risiko (Konfidenzintervall 1,02-3,07; $p = 0,044$), nicht in den Sinusrhythmus überführt zu werden. Patienten mit Koronarer Herzkrankheit hatten jedoch ein signifikant niedrigeres Risiko, nicht in den Sinusrhythmus zu konvertieren (Odds ratio 0,42; Konfidenzintervall 0,24-0,73; $p = 0,002$) als die Patienten mit Herzklappen- oder anderen Herzkreislauferkrankungen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Chinidin zur pharmakologischen Kardioversion von Vorhofflimmern unter Kontrolle des Serumkaliumwertes und der QT-Zeit und unter Ausschluss von Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 35% in dem untersuchten Patientenkollektiv als sicher anzusehen ist. Da die pharmakologische Rhythmisierung von Vorhofflimmern mit Chinidin in der Literatur bisher eher ablehnend diskutiert wird, sind diese Studien jedoch hauptsächlich auf kleine Patientenzahlen stützen und unkontrolliert durchgeführt wurden, sind große kontrollierte Studien notwendig, um eine valide Aussage zur Effektivität und Sicherheit von Chinidin in der pharmakologischen Kardioversion von Vorhofflimmern treffen zu können.

VI. Literaturverzeichnis

- (1) Albers GW: Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. Arch Intern Med 154, 1443-1448 (1994).
- (2) Allesie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M: Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. Am J Cardiol 77, 10 A-23 A (1996).
- (3) Alpert MA : Medical Conversion of Atrial Fibrillation. Chest 117, 1529-1531 (2000).
- (4) Andersen JS, Egeblad H, Abildgaard , Aldershvile J, Godtfredssen J: Atrial fibrillation and left atrial enlargement: cause or effect ? J Intern Med 229, 253-256 (1991).
- (5) Antonelli D, Bloch L, Barzilay J: Combined administration of propranolol and quinidine in the conversion of paroxysmal atrial fibrillation. Clin Cardiol 8, 152-153 (1985).
- (6) Bialy D, Lehmann MH, Schumacher DN, Steinman RT, Meissner MD: Hospitalization for Arrhythmias in the United States: Importance of Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 19, 41 A (1992).
- (7) Böge U, Loh J, Schwaab B: Chinidin zur Rhythmisierung von Vorhofflimmern nach kardialer Operation und Koronarintervention. Herzmed 20, 111(2003).
- (8) Boissel JP, Wolf E, Gillet J, Soubrane A, Cavallaro A, Mazoyer G, Delahaye JP: Controlled trial of a long-acting quinidine for maintenance

of sinus rhythm after conversion of sustained atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2, 49-55 (1981).

- (9) Borgeat A, Goy J-J, Maendly R, Kaufmann U, Grbic M, Sigwart U: Flecainide Versus Quinidine for Conversion of Atrial Fibrillation to Sinus Rhythm. *Am J Cardiol* 58, 496-498 (1986).
- (10) Breithardt G, Kottkamp H, Haverkamp W, Hindricks G, Fetsch T, Borggrefe M: Probleme der antiarrhythmischen Therapie bei Vorhofflimmern. *Z Kardiol* 83, 63-69 (1994).
- (11) Byrne-Quinn E, Wing AJ: Maintenance of sinus rhythm after DC reversion of atrial fibrillation. A double-blind controlled trial of long-acting quinidine bisulphate. *Br Heart J* 32, 370-376 (1970).
- (12) Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, Fontana G, Magnini B: Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 70, 69-72 (1992).
- (13) Capucci A, Boriani G, Rubino I, Della Casa S, Sanguinetti M, Magnani B: A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 43, 305-313 (1994).
- (14) Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Piepoli M: Safety of oral propafenone in the conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: A prospective parallel placebo-controlled multicentre study. *Int J Cardiol* 68, 187-196 (1999).

- (15) Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, for the STAF Investigators: Randomized Trial of Rate-Control Versus Rhythm-Control in Persistent Atrial Fibrillation. The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) Study. *J Am Coll Cardiol* 41, 1690-1696 (2003).
- (16) Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC: Efficacy and Safety of Quinidine Therapy for Maintenance of Sinus Rhythm After Cardioversion. A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Circulation* 82, 1106-1116 (1990).
- (17) Cramer G: Early and late results of conversion of atrial fibrillation with quinidine: A clinical and hemodynamic study. *Acta Med Scand* 490, 5-102 (1968).
- (18) Di Benedetto S: Quinidine Versus Propafenone for Conversion of Atrial Fibrillation to Sinus Rhythm. *Am J Cardiol* 80, 518-519 (1997).
- (19) Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, McBride R, Webel R, Zabalgoitia M, Pennock GD, Safford RE, Rothbart RM, Halperin JL, Hart RG: Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Am Heart J* 137, 494-499 (1999).
- (20) Dorian P, Paquette M, Newman D, Green M, Connolly SJ, Talajic M, Roy D: Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 143, 984-990 (2002).
- (21) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Ahrensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW, and the CAST Investigators: Mortality and morbidity in patients

receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 324, 781-788 (1991).

- (22) Ehrlich JR, Hohnloser SH: Medikamentöse Kardioversion von Vorhofflimmern. *Z Kardiol* 94, 14-22 (2005).
- (23) Epstein AE, Vidaillet H, Greene HL, Curtis AB, Ellenbogen KA, Simmons T, Mickel M, and the AFFIRM Investigators: Frequency of Symptomatic Atrial Fibrillation in Patients Enrolled in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13, 667-671 (2002).
- (24) Feigenbaum H: Echocardiography. 5th edition. Malvern PA, USA, Lea & Febiger, 1994.
- (25) Fetsch T, Bauer T, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G, for The Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators: Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 25,1385-1394 (2004).
- (26) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DS, Alpert JS, Faxon DP, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Alonso-Garcia A, Blomström-Lundqvist C, De Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A: 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 Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation).

Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 38, 1231-1265 (2001).

- (27) Gallagher MM, Camm AJ: Long-term management of atrial fibrillation. *J Liban* 45, 224-233 (1997).
- (28) Geller JC: Vorhofflimmern als Endpunkt der Hypertonie. Kann eine antihypertensive Therapie vorbeugen ? *MMW* 47, 38-41 (2003).
- (29) Grace AA, Camm AJ: Quinidine. In: *Drug Therapy*, Wood AJJ, editor. *N Engl J Med* 338, 35-45 (1998).
- (30) Guiraudon CM, Ernst NM, Yee R, Lein GJ: The pathology of drug resistance lone atrial fibrillation in eleven surgically treated patients. In: Kingma JH, Van Hemel NM, Lie KI: *Atrial fibrillation: A treatable disease?* Dordrecht: Kluwer Academic Pub, 41-57, 1992.
- (31) Hagens VE, Vermeulen KM, TenVergert EM, Van Veldhuisen DJ, Bosker HA, Kamp O, Herre Kingma J, Tijssen JGP, Crijns HJGM, Van Gelder IC, for the RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation study group: Rate control is more cost-effective than rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation – results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Eur Heart J* 25, 1542-1549 (2004).
- (32) Halinen MO, Huttunen M, Paakinen S, Tarssanen L: Comparison of Sotalol With Digoxin-Quinidine for Conversion of Acute Atrial Fibrillation to Sinus Rhythm (the Sotalol-Digoxin-Quinidine Trial). *Am J Cardiol* 76, 495-498 (1995).

- (33) Härtel G, Vouhija A, Konttinen A, Halonen PI: Value of quinidine in maintenance of sinus rhythm after electric conversion of atrial fibrillation. *Br Heart J* 32, 57-60 (1970).
- (34) Hegglin u. Holtzmann in: Börger HH: EKG-Information, 5.Auflage, 76-78, Steinhoff Verlag, Darmstadt, 1987.
- (35) Hillestad L, Storstein O: Conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm with combined propranolol and quinidine treatment. *Am Heart J* 77, 137-139 (1969).
- (36) Hillestad L, Bjerkelund C, Dale J, Maltau J, Storstein O: Quinidine in maintenance of sinus rhythm after electroconversion of chronic atrial fibrillation: A controlled clinical study. *Br Heart J* 33, 518-521 (1971).
- (37) Hohnloser SH, van de Loo A, Baedeker F: Efficacy and Proarrhythmic Hazards of Pharmacologic Cardioversion of Atrial Fibrillation: Prospective Comparison of Sotalol Versus Quinidine. *J Am Coll Cardiol* 26, 852-858 (1995).
- (38) Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J, for the PIAF Investigators: Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 356, 1789-1794 (2000).
- (39) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM: Epidemiologic Features Of Chronic Atrial Fibrillation. The Framingham Study. *N Engl J Med* 306, 1018-1022 (1982).
- (40) Kerin NZ, Faitel K, Naini M: The Efficacy of Intravenous Amiodarone for the Conversion of Chronic Atrial Fibrillation. Amiodarone vs Quinidine for Conversion of Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med* 156, 49-53 (1996).

- (41) Levy S, Breithardt G, Campbell RWF, Camm AJ, Daubert JC, Allesie M, Aliot E, Capucci A, Cosio F, Crijns H, Jordaens L, Hauer RN, Lombardi F, Lüderitz B: Atrial fibrillation: Current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of cardiology. *Eur Heart J* 19, 1294-1320 (1998).
- (42) Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A: Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 99, 3028-3035 (1999).
- (43) Lloyd EA, Gersh BJ, Forman R: The efficacy of quinidine and disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion from atrial fibrillation. *S Afr Med J* 65, 367-369 (1984).
- (44) Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW: Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 84, 40-48 (1991).
- (45) Moe GK, Abildskov JA: Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 58, 59-70 (1959).
- (46) Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM: Chronic Rapid Atrial Pacing. Structural, Functional, and Electrophysiological Characteristics of a New Model of Sustained Atrial Fibrillation. *Circulation* 91, 1588-1595 (1995).
- (47) Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X, O`Nunain S, Poloniecki JD, Wand DE, Malik M, Camm AJ: Double-blind placebocontrolled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 99, 2765-2770 (1999).

- (48) Ostranderld JR, Brandt RL, Kjelsberg MO, Epstein FH: Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh, Michigan. *Circulation* 31, 888-898 (1965).
- (49) Patten M, Maas R, Bauer P, Lüderitz B, Sonntag F, Dluzniewski M, Hatala R, Opolski G, Müller H.-W., Meinertz T, for the SOPAT Investigators: Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias - results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 25,1395-1404 (2004).
- (50) Patten M, Meinertz T: Medikamentöse antiarrhythmische Therapie - aktuelle Aspekte. *Dtsch Med Wochenschr* 130, 1325-1329 (2005).
- (51) Pilati G, Lenzi T, Trisolino G, Cavazza M, Binetti L, Villecco AS, Fotana G: Amiodarone versus quinidine for conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Curr Ther Res* 49, 140-146 (1991).
- (52) Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, Das G: Esmolol Versus Verapamil in the Acute Treatment of Atrial Fibrillation or Atrial Flutter. *Am J Cardiol* 63, 925-929 (1989).
- (53) Poppe D, Böge U, Loh J, Kölzow T, Buth C, Blank P, Kallien G, Schwaab B: Kardioversion von Vorhofflimmern nach kardialer Operation oder Koronarintervention: Ist die Rehabilitation der richtige Zeitpunkt? *Z Kardiol* 93, P512 (2004).
- (54) Prystowsky EN, Benson DW, Jr., Fuster V, Hart RG, Kay GN, Myerburg RJ, Naccarelli GV, Wyse DG: Management of patients with atrial fibrillation. A Statement for Healthcare Professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 93, 1262-1277 (1996).

- (55) Rasmussen K, Wang H, Fausa D: Comparative efficacy of quinidine and verapamil in the maintenance of sinus rhythm after DC conversion of atrial fibrillation: A controlled clinical trial. *Acta Med Scand* 645, 23-28 (1981).
- (56) Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schalij MJ: Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 62, 395-410 (1988).
- (57) Schwaab B, Böge U, Loh J, Blank P, Heinze J, Stockinger J: Quinidine for conversion of atrial fibrillation – Time for renaissance of an old drug ? *Europace* 3, Suppl. A188 (2002).
- (58) Schwaab B, Böge U, Blank P, Kallien G, Kölzow T, Heinze J, Buth C, Jungbluth B, Loh J: Chinidin zur pharmakologischen Rhythmisierung von Vorhofflimmern ist sicher. *Z Kardiol* 91, V83 (2002).
- (59) Schwaab B, Böge UM, Heinze J, Blank P, Kölzow T, Kallien G, Finck O, Buth C, Frohmüller S, Kleinau A, Loh J: Pharmakologische Rhythmisierung von Vorhofflimmern mit Chinidin. *Z Kardiol* 92, 1167 (2003).
- (60) Slavik RS, Tisdale JE, Borzak S: Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation: A Systematic Review of Available Evidence. *Prog Cardiovasc Dis* 44, 121-152 (2001).
- (61) Sodermark T, Jonsson B, Olsson A, Oro L, Wallin H, Edhag O, Sjogren A, Daniellson M, Rosenhamer G: Effect of quinidine on maintaining sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation or flutter: A multicentre study from Stockholm. *Br Heart J* 37, 486-492 (1975).

- (62) Stern S: Conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm with combined propranolol and quinidine treatment. *Am Heart J* 74, 170-172 (1967).
- (63) Suttorp MJ, Kingma JH, Lie AH, Mast EG: Intravenous flecainide versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 63, 693-696 (1989).
- (64) Suttorp MJ, Kingma JH, Jessurun ER, Lie-A-Huen L, van Hemel NM, Lie KI: The Value of Class IC Antiarrhythmic Drugs for Acute Conversion of Paroxysmal Atrial Fibrillation or Flutter to Sinus Rhythm. *J Am Coll Cardiol* 16, 1722-1727 (1990).
- (65) van Hemel N: Quinidine rehabilitated and more lessons from the PAFAC and SOPAT anti-arrhythmic drug trials for the prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 25, 1371-1373 (2004).
- (66) Vaughan Williams EM: A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 24, 129-147 (1984).
- (67) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92, 1954-1968 (1995).
- (68) Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22, 983-988 (1991).
- (69) Zehender M, Hohnloser S, Müller B, Meinertz T, Just H: Effects of Amiodarone Versus Quinidine and Verapamil in Patients With Chronic Atrial Fibrillation: Results of a Comparative Study and A 2-Year Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 19, 1054-1059 (1992).

VII. Danksagungen

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. B. Schwaab für die Überlassung des Themas, seine Ratschläge und sein persönliches Engagement während der Promotion sehr herzlich bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn PD Dr. A. Katalinic, Leiter des Instituts für Krebsepidemiologie an der Universität Lübeck, Krebsregister Schleswig-Holstein, für die Durchführung aller statistischen Berechnungen.

Herrn Dr. D. Poppe, leitender Oberarzt der Curschmannklinik, danke ich sehr herzlich für die kompetente Unterstützung in allen Fragen der elektronischen Datenverarbeitung.

Außerdem möchte ich mich bei allen ärztlichen Kollegen/innen und den Pflegekräften der Curschmannklinik für die enge Zusammenarbeit sehr herzlich bedanken.

Den Mitarbeiterinnen der Hochschulbibliothek der Universität zu Lübeck danke ich sehr herzlich für die kompetente Unterstützung bei der Beschaffung der Literatur.

VIII. Lebenslauf

Nachname: Böge
Vorname: Uta Maria
Geburtsdatum: 23.04.1966
Geburtsort: Hamburg
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Konfession: Evangelisch
Wohnort: 23683 Scharbeutz
Straße: Strandallee 83
Abitur: 06.06.85 Integrierte Gesamtschule Neumünster
Ausbildung: 01.10.89 Krankenpflegeexamen
Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Neumünster
Tätigkeiten: 01.08.85-31.07.86 Freiwilliges Soziales Jahr
Altenheim Vicilinstift, Neumünster

01.10.86-30.09.89 Schwesternschülerin,
Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Neumünster

01.10.89-28.02.90 Krankenschwester
Kardiologische Intensivstation
der Gutenberg-Universität Mainz

01.03.90-30.09.90 Krankenschwester in der
Kardiologie d. Med. Universität zu Lübeck

Medizinstudium: 01.10.90-13.11.97 Medizinische Fakultät der
Universität zu Lübeck
Praktisches Jahr: 10.2.97-07.02.97 Kardiologie, Neurologie,
Chirurgie, Medizinische Universität zu Lübeck
3.Staatsexamen: 13.11.97 Medizinische Universität zu Lübeck
Ärztin im Praktikum: 15.01.98-15.07.99 Innere Medizin,
Marienkrankenhaus, Papenburg
Approbation: 28.07.99 Medizinische Universität zu Lübeck

Ärztliche Tätigkeiten: 01.10.-30.11.99 Neurolog. u. neurochirurgische
Frührehabilitation, Aataalklinik in Wünnenberg

01.12.99-30.06.00 Neurologie
Weserbergland-Klinik, Hörter

01.07.00-31.03.01 Innere Medizin/Kardiologie
der Rehabilitationsklinik Damp

Jetzige Tätigkeit: seit dem 1.04.01 Assistenzärztin in der
Curschmannklinik, Timmendorfer Strand,
Rehabilitationsklinik für Herz-Kreislauf-Erkrank.

Veröffentlichungen:

2002 Postervorträge von Auszügen
der Promotionsarbeit
in Nizza, Magdeburg, Leipzig

2003 Vortrag über die
Promotionsarbeit auf dem
Deutschen Kardiologenkongress
in Mannheim

2003 Artikel über Auszüge der
Promotionsarbeit in der deutschen
Fachzeitschrift Herzmedizin