

Aus der Medizinischen Klinik I - Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. G. Steinbeck

**AUSWIRKUNGEN DER INVASIV AUSGETESTETEN MEDIKAMENTÖSEN  
ANTIARRHYTHMISCHEN THERAPIE AUF DIE PROGNOSE VON PATIENTEN  
MIT VENTRIKULÄREN TACHYARRHYTHMIEN:  
ANTIARRHYTHMIC DRUGS IMPROVE OUTCOME STUDY  
(ADIOS)**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Ursula Hertrich  
aus  
München  
2003

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. Hoffmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. G. Lohmöller  
Prof. Dr. med. H. Mudra

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. P. Nimmermann

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 09.10.2003

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<b>1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG</b>	6
<b>2. VENTRIKULÄRE HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN UND IHRE THERAPIEMÖGLICHKEITEN</b>	9
2.1. Entstehung ventrikulärer Arrhythmien	9
2.2. Therapiemöglichkeiten ventrikulärer Arrhythmien	12
2.2.1. Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie	13
2.2.1.1. Anfänge der antiarrhythmischen Therapie und Einteilung der Antiarrhythmika	13
2.2.1.2. Das Konzept der Warnarrhythmien und die Suppressionshypothese	16
2.2.1.3. Betablocker und Klasse III Antiarrhythmika	19
2.2.2. Die serielle elektrophysiologische Untersuchung	25
2.2.2.1. Studien zur Effektivitätsbeurteilung von Antiarrhythmika mittels serieller Testung	28
2.2.2.2. Studien zum Vergleich der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie auf der Basis der seriellen Testung mit anderen Therapieoptionen	33
2.2.2.3. Problematik der seriellen Medikamententestung	40
2.2.3. Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator	42
2.2.3.1. Klinische Studien zur Beurteilung der Effektivität des ICD	43
2.2.4. Die Katheterablation	47
<b>3. STUDIENPROTOKOLL DER "ANTIARRHYTHMIC DRUGS IMPROVE OUTCOME STUDY" (ADIOS)</b>	49
3.1. Patientenkollektiv	49
3.2. Studienablauf	50
3.3. Stimulationsprotokoll der elektrophysiologischen Untersuchung	53
3.4. Statistische Analyse	54

	Seite
<b>4. ERGEBNISSE DER "ANTIARRHYTHMIC DRUGS IMPROVE OUTCOME STUDY" (ADIOS)</b>	<b>56</b>
4.1. Allgemeine Daten der Studienpatienten	56
4.2. Ergebnisse der elektrophysiologischen Basisuntersuchung und der seriellen Testung	57
4.2.1. Elektrophysiologische Basisuntersuchung	57
4.2.2. Serielle Testung	57
4.3. ICD-Implantation	58
4.4. Stratifizierung und Randomisierung	60
4.5. Ergebnisse der Beobachtungszeit	62
4.5.1. Patienten-drop-out	62
4.5.2. Arrhythmie rezidive	62
4.5.2.1. Medikamentöse Therapie der Patienten mit und ohne Arrhythmie rezidiv	65
4.5.2.1.1. Antiarrhythmische Therapie	65
4.5.2.1.2. Betablocker Therapie	67
4.5.2.2. Analyse der Rezidivraten in Untergruppen des ADIOS-Patientenkollektivs	68
4.5.3. Mortalität	72
4.5.4. ICD-bedingte Komplikationen	73
4.5.5. Ergebnisse nach Cross-over	73
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>76</b>
5.1. Ergebnisse der ADIOS-Studie im Vergleich zu anderen Studienresultaten	77
5.2. Ergebnisse der Untergruppen	83
5.2.1. Patienten mit koronarer Herzerkrankung	83
5.2.2. Patienten ohne Vorepisoden vor dem Indexereignis	84
5.2.3. Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfraction	85
5.2.4. Patienten mit Betablocker-Therapie	86
5.3. Schlussfolgerung	86

	Seite
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	89
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	93
<b>Danksagung</b>	100
<b>Lebenslauf</b>	101

## 1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Ventrikuläre Tachykardien sowie Kammerflimmern gelten neben der Asystolie und der elektromechanischen Entkopplung als Hauptursachen des plötzlichen Herztodes. In den USA ist der plötzliche Herztod für etwa 300 000 Todesfälle pro Jahr verantwortlich [50] und macht circa 50 % aller kardial bedingten Todesfälle aus [48, 49, 50]. Bei Patienten, die diese ventrikulären Rhythmusstörung überlebt haben, besteht innerhalb des folgenden Jahres ein 10 – 30 %iges Risiko des Wiederauftretens dieser lebensbedrohlichen Rhythmusstörung [23, 37, 50, 51, 71, 75, 90]. Somit stellt nach der Akutbehandlung bei diesen Patienten vor allem die Prophylaxe beziehungsweise die Therapie weiterer Ereignisse dieser potentiell lebensbedrohlichen ventrikulären Herzrhythmusstörungen ein wichtiges medizinisches Problem dar.

Als Behandlungsmöglichkeiten gelten die empirische sowie die elektrophysiologisch ausgetestete medikamentöse Therapie, die Katheterablation, der rhythmuschirurgische Eingriff sowie die Implantation eines automatischen Kardioverter-Defibrillators (ICD). Wenn auch der ICD gegenüber der medikamentösen Therapie in den letzten Jahren stark an klinischer Bedeutung gewonnen hat [8, 12, 15, 20, 33, 47, 48, 52, 55, 78, 89], ist dennoch die medikamentöse Therapie auf der Basis der seriellen Testung eine weiterhin bestehende Therapieoption bei Patienten mit ventrikulären Herzrhythmusstörungen [2]. Die frühen Studien zeigten hervorragende Ergebnisse für Patienten, deren Rhythmusstörung supprimierbar war mit sehr niedrigen Rezidivraten von 0 – 5 % innerhalb eines Jahres [9, 20, 41, 63, 71]. In späteren Studien wurde jedoch auch für Patienten mit medikamentös supprimierbarer Rhythmusstörung Rezidivraten der Arrhythmie beziehungsweise Häufigkeiten des plötzlichen Herztodes von 12 – 25 % in 2 Jahren nachgewiesen [19, 58, 72, 75, 90]. In der ESVEM-Studie trat sogar eine Rezidivhäufigkeit von 47 % in 2 Jahren auf [43]. Dies hat zusammen mit der Entwicklung anderer Therapieoptionen dazu geführt, dass die serielle Medikamententestung an Stellenwert verloren hat.

Es gibt bisher jedoch keine prospektive Studie, die den Wert dieser Therapie gegenüber einer Kontrollgruppe überprüft hat. Die Studien zu diesem Thema waren retrospektiv oder hatten keine Kontrollgruppe. Die CAST-Studie (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) [80] zeigte, dass sich durch die Gabe der Antiarrhythmika Flecainid und Encainid bei Patienten mit ventrikulären Extrasystolen nach Myokardinfarkt die Mortalitätsrate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erhöhte. Angesichts dieses Ergebnisses wird die Wichtigkeit einer prospektiven

kontrollierten Studie über die Effektivität der seriell ausgetesteten medikamentösen antiarrhythmischen Therapie deutlich.

Immerhin konnte in zahlreichen Studien übereinstimmend gezeigt werden, dass bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod oder ventrikulären Tachykardien fehlende Suppressibilität in der seriellen Testung mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergeht, während bei Patienten mit Suppression der Auslösbarkeit ventrikulärer Tachyarrhythmien in der seriellen Testung ein geringeres Rezidivrisiko besteht [9, 19, 20, 41, 63, 71, 75, 87, 90]. Dieses Ergebnis konnte in einer prospektiven Untersuchung von Steinbeck et al. [72] bestätigt werden, in der die Wirksamkeit der antiarrhythmischen Therapie mittels serieller elektrophysiologischer Testung mit der empirischen Betablocker-Therapie verglichen wurde. Zudem zeigte diese Studie, dass die gezielte antiarrhythmische Therapie insgesamt einem Betablocker zur Behandlung anhaltender ventrikulärer Tachyarrhythmien nicht überlegen war.

Diese Ergebnisse können in unterschiedlicher Weise interpretiert werden:

1. Der gezielte Einsatz des Antiarrhythmikums verhindert ein Rezidiv der Rhythmusstörung und verbessert damit die Prognose.
1. Die Methode der seriellen programmierten Stimulation selektiert die Patienten in solche mit guter und schlechter Prognose, unabhängig davon, ob sie das als effektiv getestete Antiarrhythmikum erhalten oder nicht.

Die Frage, welche der beiden Interpretationsmöglichkeiten zutrifft, vermögen die bisherigen Studien nicht zu beantworten. Der Wert der seriellen Testung kann nur durch eine kontrollierte prospektive Untersuchung beurteilt werden. Eine derartige Studie war bis vor wenigen Jahren jedoch ethisch nicht vertretbar, da es bedeutet hätte, Patienten mit lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen eine Therapie zu verweigern, von der man annahm, dass sie wirksam ist. Durch die Implantation eines automatischen Kardioverter-Defibrillators kann diesen Patienten nun jedoch ein wirksamer Schutz vor dem plötzlichen Herztod gewährleistet werden. In dieser Arbeit soll im Rahmen der prospektiven kontrollierten multizentrischen Studie "ADIOS" (Antiarrhythmic Drugs Improve Outcome Study) geprüft werden, ob die Langzeittherapie mit einem Antiarrhythmikum, das sich in der seriellen elektrophysiologischen Testung als wirksam erwiesen hat, die Prognose von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien und

zugrundeliegender Herzerkrankung tatsächlich verbessert. Um diese Frage beantworten zu können, wird der klinische Verlauf von Patienten, die das als effektiv getestete Antiarrhythmikum erhalten, mit dem Verlauf von Patienten, die diese Therapie nicht erhalten, verglichen. Damit für alle Patienten ein sicherer Schutz vor dem plötzlichen Herztod gewährleistet ist, wird den Studienteilnehmern ein Kardioverter-Defibrillator implantiert.

Dem Ergebnis der Studie kommt eine große praktische Bedeutung zu, da die Methode der seriellen elektrophysiologischen Testung nur dann sinnvoll ist, wenn die sich daraus ergebende medikamentöse Therapie die Prognose der betroffenen Patienten verbessert. Ist dies jedoch nicht der Fall, so wird die zeit- und kostenintensive Methode der invasiven Testung überflüssig zugunsten der Implantation eines Defibrillators a priori.

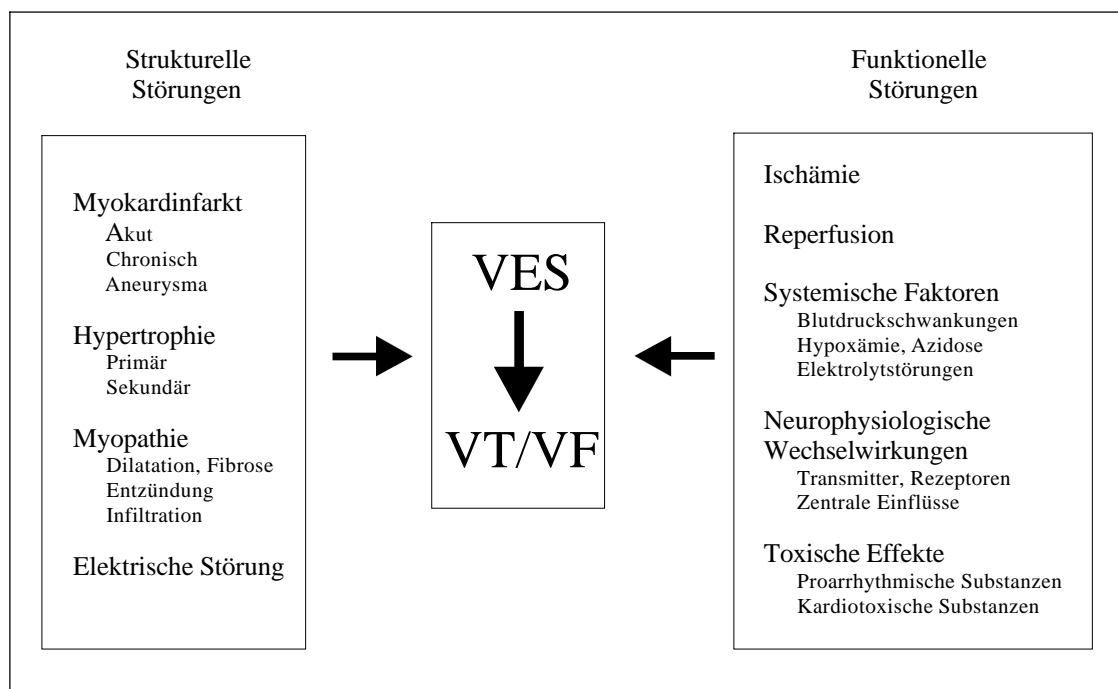


## 2. VENTRIKULÄRE HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN UND IHRE THERAPIEMÖGLICHKEITEN

### 2.1. Entstehung ventrikulärer Arrhythmien

Ventrikuläre Arrhythmien wie die anhaltende ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern treten im allgemeinen bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankungen auf. An erster Stelle ist hierbei die chronisch-ischämische Herzerkrankung mit vorausgegangenem Myokardinfarkt zu nennen. Andere zugrundeliegende Erkrankungen beziehungsweise Störungen können unter anderem nichtischämische Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen, Myokarditiden, Systemerkrankungen mit Herzbeteiligung wie zum Beispiel die Sarkoidose sowie primär elektrische Störungen wie das Syndrom der langen QT-Zeit sein. Gelegentlich treten ventrikuläre Arrhythmien auch bei herzgesunden Patienten auf. Unter dem Einfluss von passageren funktionellen Störungen wie Ischämie, Elektrolytstörungen, hormonellen oder vegetativen Einflüssen sowie toxischen Effekten kann es zu einer elektrophysiologischen Instabilität des Myokards kommen, so dass ventrikuläre Extrasystolen, die bei Herzgesunden ohne funktionelle Störungen harmlos sind, eine anhaltende Tachyarrhythmie auslösen können (s. Abbildung 1).

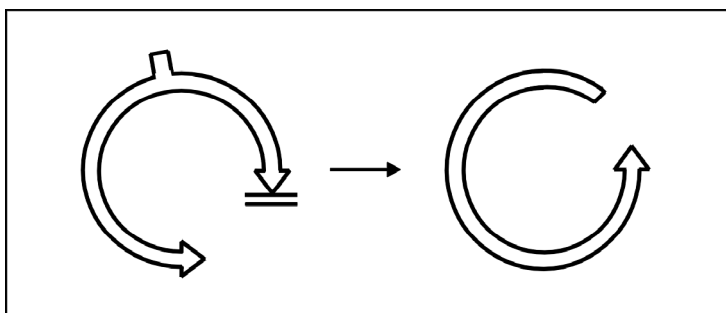
**Abbildung 1:** Zusammenspiel von strukturellen und funktionellen Störungen bei der Entstehung von ventrikulären Tachyarrhythmien (Übernommen aus Myerburg et al. [50])



Als Mechanismus liegt den meisten anhaltenden ventrikulären Tachykardien eine kreisende Erregung zugrunde (Reentry), weniger häufig bildet ein automatisch tätiger ektopischer Fokus die Grundlage (fokale Genese). Während die kreisende Erregung vorwiegend pathologische Veränderungen der Erregungsleitung zur Voraussetzung hat, ist die ektope Impulsbildung mit umschriebenen Störungen der Depolarisation und Repolarisation der Zellmembran verknüpft. Im Folgenden soll auf die Entstehung von Reentrytachykardien genauer eingegangen werden.

Die Bedingungen unter welchen sich Reentry-Phänomene ausbilden können, beinhalten eine elektrophysiologische Inhomogenität, das heisst Regionen mit unterschiedlicher Erregungsausbreitung und/oder –unempfindlichkeit. Prinzipiell werden anatomische von funktionellen Reentrymechanismen unterschieden. Beim anatomischen Reentrymechanismus bilden Leitungsbahnen, die vom umgebenden Myokard isoliert sind, eine geschlossene Schleife auf der eine kreisende Erregung entstehen kann. Beispielsweise kann eine Infarkt Narbe einen anatomischen Kern bilden um den eine Erregungsfront kreisen kann. Trifft eine Erregungswelle auf einen elektrischen Block in einem Leitungsweg und wird in einem anderen Weg langsam weitergeleitet, so dass während dieser Zeit der initial blockierte Leitungsweg erneut erregbar ist, so kann es zu einem wiederholten Erregungskreislauf in dieser Schleife und damit zur anhaltenden Tachykardie kommen (s. Abbildung 2).

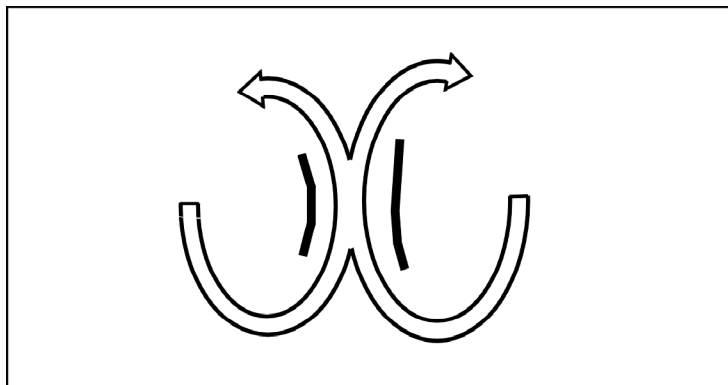
**Abb. 2:** Entstehung einer kreisenden Erregung beim anatomischen Reentrymechanismus



Beim funktionellen Reentrymechanismus zeigt der Reentrykreislauf meist das charakteristische Aktivierungsmuster in Form einer Acht ("figure-of-eight model"), wobei sich zwei kreisende Erregungsfronten im Uhrzeiger- beziehungsweise Gegenuhrzeigersinn um zwei bogenförmige Zonen funktioneller Leitungsblockierungen bewegen (s. Abbildung 3). Das funktionelle

Hindernis besteht aus refraktärem Myokard, welches dadurch entsteht, dass die Erregung von jedem Ort der Kreisbahn in Richtung auf das Kreiszentrum zusteuert. Dort kollidieren die zentripetalen Erregungswellen miteinander, wodurch ein Kurzschluss der zirkulierenden Erregung verhindert wird.

**Abbildung 3:** Figure-of-eight model beim funktionellen Reentrymechanismus



Für die Auslösung einer Reentry-Tachykardie sind meist Extrasystolen verantwortlich. Damit die Tachykardie anhält ist es notwendig, dass die Erregungsfront immer auf erregbares Myokard stößt. Diese sogenannte exzitatorische Lücke kann aber nur dann bestehen, wenn die Zeit für einen Erregungskreislauf länger ist als die Refraktärzeit. Dieser Faktor spielt wahrscheinlich auch in der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie eine Rolle, wenn Medikamente eingesetzt werden, die die Refraktärzeit verlängern (Antiarrhythmika der Klasse I A und III), somit keine exzitatorische Lücke mehr besteht und die Tachykardie dadurch beendet oder ihr Auftreten verhindert wird.

Der zugrundeliegende Mechanismus beim Kammerflimmern besteht in Mikroreentry-Erregungen. Dadurch kommt es zu asynchronen Aktionen der Herzmuskelzellen, was zu einem funktionellen Herz-Kreislauf-Stillstand führt. Diese Rhythmusstörung kann entweder primär entstehen oder aus einer schnellen ventrikulären Tachykardie, welche in Kammerflimmern degeneriert. Welche Faktoren für die Auslösung von Kammerflimmern verantwortlich sind, ist noch weitgehend unklar. In einigen Fällen von dokumentiertem Kammerflimmern konnten ventrikuläre Extrasystolen als Triggerfaktoren identifiziert werden, häufig entsteht Kammerflimmern jedoch auch ohne erkennbaren auslösenden Faktor.

Zwar sind diese Modelle für die Entstehung von ventrikulären Arrhythmien und der Wirkungsweise von Antiarrhythmika stark vereinfacht und werden den komplexen Mechanismen nicht gerecht, sie bieten jedoch immerhin einen sinnvollen Ansatz zum Verständnis der komplizierten Abläufe bei der Entstehung und Terminierung von ventrikulären Tachyarrhythmien.

## **2.2. Therapiemöglichkeiten ventrikulärer Arrhythmien**

Das Hauptziel der antiarrhythmischen Therapie besteht in der Verbesserung der Prognose von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien, indem das Auftreten einer möglicherweise lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung verhindert, beziehungsweise diese rasch und effektiv terminiert wird (prognostische Indikation). Falls das Auftreten von Arrhythmien nicht verhindert werden kann, sollen arrhythmieassoziierte Beschwerden wie Schwindel, Synkopen oder Schwäche gelindert und damit die Lebensqualität verbessert werden (symptomatische Indikation).

Die Behandlungsstrategien und -möglichkeiten zum Erreichen dieser Ziele unterlagen in den letzten drei Jahrzehnten einem starken Wandel. Die Entwicklungen auf diesem Gebiet waren durch rasche Fortschritte, aber auch durch Enttäuschungen gekennzeichnet. Sowohl die Möglichkeiten der Diagnostik als auch der Therapie sind sehr vielseitig geworden. Verfahren, die in den siebziger Jahren in experimentellen Untersuchungen entwickelt wurden, finden seit den achtziger Jahren zunehmend Anwendung. Hierzu zählen Techniken der elektrophysiologischen Lokalisationsdiagnostik und Interventionen wie gezielte mappinggesteuerte antitachykarde Operationen, Katheterablationen vor allem supraventrikulärer aber auch ventrikulärer Tachyarrhythmien oder die Implantation des Kardioverter-Defibrillators mit der Möglichkeit der antitachykarden und antibradykarden Stimulation. Veränderungen haben sich aber auch bei der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie vollzogen. Diese betreffen die Art der eingesetzten Antiarrhythmika sowie die Auswahlverfahren für die medikamentöse Therapie.

Aus klinischer Sicht ist es vor allem wichtig, die Patienten zu identifizieren, bei denen ein hohes Risiko für das Auftreten von potentiell lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen besteht. Dabei spielt die Kenntnis über die Art und das Ausmaß der zugrundeliegenden strukturellen Herzerkrankungen und über funktionelle Faktoren wie Ischämie, Elektrolytstörungen oder Sympatikusaktivität als Ursache von Herzrhythmusstörungen eine wichtige Rolle. Es gibt

verschiedene Risikofaktoren, die einen prognostischen Wert hinsichtlich des Auftretens einer ventrikulären Tachykardie bei Patienten nach Myokardinfarkt besitzen und die mit invasiven oder nichtinvasiven diagnostischen Verfahren festgestellt und gemessen werden können. Hierzu zählen spontane komplexe Rhythmusstörungen [5, 81], eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfraction [5, 75, 76, 81, 90], Auslösbarkeit einer Arrhythmie in der programmierten Ventrikelstimulation [3, 64, 71, 90], verminderte Herzfrequenzvariabilität [34] und Baroreflexsensitivität [34] und das Vorhandensein von Spätpotentialen [84]. Allerdings ist noch nicht geklärt, wie die diagnostischen Maßnahmen zur Risikostratifizierung am sinnvollsten eingesetzt werden können.

Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse in der Entstehung von ventrikulären Arrhythmien, neuer Aspekte in der Risikostratifizierung sowie durch die Entwicklungen in der Therapie unterliegen auch die Indikationen für die jeweiligen Therapieoptionen einem ständigen Wandel. Im folgenden Abschnitt werden die einzelnen Therapieformen und ihr derzeitiger Stellenwert beschrieben.

## **2.2.1. Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie**

### **2.2.1.1. Anfänge der antiarrhythmischen Therapie und Einteilung der Antiarrhythmika**

Anfänglich wurden Antiarrhythmika zur Behandlung von supraventrikulären Arrhythmien eingesetzt, nachdem man beobachtet hatte, dass Chinidin, welches zur Therapie der Malaria eingesetzt wurde, Vorhofflimmern effektiv in Sinusrhythmus überführen konnte. Die tägliche Dosis des Antiarrhythmikums wurde dabei so lange erhöht bis ein therapeutischer Effekt eintrat.

Nach der Entwicklung weiterer antiarrhythmisch wirksamer Substanzen wurden diese seit den 50er Jahren auch zur Therapie und Prophylaxe ventrikulärer Rhythmusstörungen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eingesetzt. Ein therapeutischer Effekt der Antiarrhythmika war bei diesen sporadisch auftretenden Arrhythmien jedoch schwierig zu definieren. Nachdem festgestellt wurde, dass Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod häufige oder komplexe Extrasystolen im Langzeit-EKG aufwiesen, kam man zu der Annahme, dass die Dosis eines Antiarrhythmikums, bei welcher diese Rhythmusstörungen unterdrückt wird, auch das Auftreten von anhaltenden ventrikulären Arrhythmien verhindern könnte. Dies führte zu einer

dosisabhängigen Therapie, wobei man sich an definierten therapeutischen Blutspiegeln der Antiarrhythmika orientierte, bei welchen in Versuchen eine Suppression der spontanen Ektopien gelungen war.

Im Laufe der Zeit wurde man jedoch auch auf die potentiell proarrhythmische Wirkung von antiarrhythmischen Substanzen aufmerksam. Randomisierte Studien zeigten, dass Lidocain zwar die Häufigkeit von primärem Kammerflimmern im Anschluss an einen Myokardinfarkt um ein Drittel senken konnte [39], allerdings stellte sich in Metaanalysen heraus, dass die prophylaktische Gabe von Lidocain einen negativen Effekt auf die Mortalität von Patienten nach akutem Myokardinfarkt hat [35, 39]. Auch bei der Behandlung von Patienten mit Chinidin konnte ein gehäuftes Auftreten plötzlicher Todesfälle aufgrund von ventrikulären Arrhythmien nachgewiesen werden [67]. Heutzutage wissen wir, dass alle Antiarrhythmika prinzipiell auch proarrhythmisch wirken können.

Seit den 50er Jahren wurden am isolierten Herzmuskel mit Hilfe von Mikroelektroden die elektropharmakologischen Eigenschaften und der Wirkungsmechanismus von Antiarrhythmika untersucht. Man stieß dabei auf sehr unterschiedliche elektrophysiologische Mechanismen der einzelnen Medikamente. Die gewonnenen Erkenntnisse bildeten die Basis für die Klassifikation der Antiarrhythmika nach Vaughan Williams [61] (s. Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Modifizierte Klassifikation der Antiarrhythmika nach Vaughan Williams unter Darstellung des dominierenden Effekts auf das Aktionspotential und Auswirkungen auf das EKG

Antiarrhythmikaklasse	Wirkmechanismus	EKG – Effekt
<b>Klasse I</b> <b>IA</b> Leitungsgeschwindigkeit ↓ Aktionspotential ↑ <b>IB</b> Leitungsgeschwindigkeit ↔/↓ Aktionspotential ↓ <b>IC</b> Leitungsgeschwindigkeit ↓ Aktionspotential ↔	Substanzen mit lokalanästhetischer Wirkung: <u>Hemmung des schnellen Na<sup>+</sup>-Einstroms</u> zum Teil leichte K <sup>+</sup> -Kanal-Blockade	QRS ↑ QT ↑  QRS ↔ QT ↓  QRS ↑ QT ↔
<b>Klasse II</b> Sympatikolyse	<u>Blockade der β-Rezeptoren</u> führt zu verminderter adrenerger Erregbarkeit	Herzfrequenz ↓ PR ↑ QRS ↔ QT ↔
<b>Klasse III</b> Aktionspotential ↑	Vorwiegende Wirkung: <u>Hemmung des K<sup>+</sup>-Ausstroms in der Repolarisationsphase</u> Zum Teil auch leichte β-Blockade, Ca <sup>2+</sup> -Kanal-Blockade und Na <sup>+</sup> -Kanal-Blockade	QT ↑
<b>Klasse IV</b> Hemmung der Erregungsbildung und Erregungsausbreitung	<u>Hemmung des langsamen Ca<sup>2+</sup>-Einstroms</u>	Herzfrequenz ↓ PR ↑ QRS ↔

QRS = QRS-Dauer, QT = QT-Dauer, PR = PR-Dauer, ↑ = Zunahme, ↓ = Abnahme, ↔ = keine Änderung

Die Einteilung gründet sich auf die Fähigkeit der Antiarrhythmika die zellulären exzitatorischen Ladungen, die zelluläre Aktionspotentialdauer und die Automatie zu beeinflussen. Diese Effekte auf isolierte Herzzellen werden auch für einige antiarrhythmische Eigenschaften der Medikamente verantwortlich gemacht. So nimmt man an, dass die Unterdrückung exzitatorischer Ströme durch Klasse I und Klasse IV Antiarrhythmika zu einer Verlangsamung der Leitungsgeschwindigkeit und zur Terminierung von Arrhythmien führt, indem die Fortleitung der Erregung in Arealen geringer Exzitabilität mit bereits langsamer Erregungsausbreitung unterbrochen wird. Als wesentlicher Wirkmechanismus der Klasse III Antiarrhythmika wird die Refraktärzeitverlängerung durch eine Verlängerung des Aktionspotentials vermutet. Diese Mechanismen haben jedoch nur beschränkte Gültigkeit und die Einteilung der Antiarrhythmika nach diesem Konzept stieß immer wieder auf Kritik. So sind die Kenntnisse über die komplexen Abläufe bei der Entstehung von ventrikulären Arrhythmien und über die Wirkungsweise der antiarrhythmischen Substanzen unvollständig, was die Entwicklung einer sinnvollen Einteilung erheblich erschwert. Die in-vivo-Reaktionen

auf Antiarrhythmika können von dem Effekt auf eine isolierte Zelle abweichen. Darüber hinaus spielen Faktoren wie Herzfrequenz und Faserergometrie darin keine Rolle. Auch ist die Effektivität und die Toxizität innerhalb einer Antiarrhythmikaklasse nicht einheitlich. Antiarrhythmika derselben Klasse können bei einem Patienten unterschiedliche Wirkungen zeigen. Daher bildet diese Einteilung auch nur eine unzureichende Grundlage für die Wahl eines Antiarrhythmikums entsprechend der jeweiligen Arrhythmie. Schließlich zeigen einige Substanzen – zum Beispiel Amiodaron – Eigenschaften mehrerer Klassen, während andere Pharmaka wie Adenosin nicht in das Schema passen.

Diese Schwächen führten dazu, dass andere Einteilungen von antiarrhythmisch wirksamen Substanzen entwickelt wurden [61]. Dennoch ist die Klassifikation von Vaughan Williams immer noch die gebräuchlichste. Die Schwierigkeiten bei der Einteilung der Antiarrhythmika spiegelt aber auch die Problematik der Therapie von Herzrhythmusstörungen wieder, da in vielen Fällen keine gesicherte Beziehung zwischen dem Mechanismus der Arrhythmie und der Wirkung der einzelnen Substanz besteht. Die Wahl des Antiarrhythmikums ist daher vor allem empirisch und ein am therapeutischen Erfolg orientiertes Vorgehen.

#### **2.2.1.2. Das Konzept der Warnarrhythmien und die Suppressionshypothese**

Wie bereits dargestellt wurden Antiarrhythmika anfangs empirisch eingesetzt, wobei man sich an definierten therapeutischen Serumspiegeln der Medikamente orientierte. Diese Herangehensweise zeigte jedoch einige Schwächen. So ist die Wirkung eines Antiarrhythmikums von Patient zu Patient unterschiedlich. Ein Medikament kann in einer bestimmten Serumkonzentration bei einem Patienten wirksam sein, bei einem anderen Patienten jedoch keinen therapeutischen Effekt zeigen. Auch zeigten einige Studien, dass diese Methode die Prognose von Patienten mit Herzrhythmusstörungen nicht effektiv verbessern konnte [32].

Daher suchte man nach anderen Vorgehensweisen, um den therapeutischen Effekt von Antiarrhythmika, die zur Rezidivprophylaxe sporadisch auftretender ventrikulärer Arrhythmien eingesetzt werden, festzustellen. Häufige beziehungsweise komplexe ventrikuläre Extrasystolen stellen einen unabhängigen Risikofaktor für den plötzlichen Herztod bei Patienten nach Myokardinfarkt dar [24, 81]. Daher wurde angenommen, dass Medikamente, welche individuell bei einem Patienten diese Warnarrhythmien im Langzeit-EKG unterdrücken können, auch das Risiko des plötzlichen Herztodes senken würden (Suppressionshypothese).



Lie und Wellens et al. stellten jedoch bereits in einer 1975 erschienenen Studie fest [38], dass komplexe Arrhythmien bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt weder einen hohen positiv noch negativ prädiktiven Wert hinsichtlich des Auftretens von primärem Kammerflimmern haben. So hatten 155 (59%) von 262 Patienten mit akutem Myokardinfarkt Warnarrhythmien, aber nur bei 12 dieser Patienten (7%) trat primäres Kammerflimmern auf. Andererseits zeigten 8 von 20 Patienten (40%) mit primärem Kammerflimmern keine Warnarrhythmie. Eine Schlussfolgerung dieser Studie bestand somit darin, dass Warnarrhythmien kein ausreichendes Kriterium für die Gabe eines Antiarrhythmikums darstellen, um das Risiko des plötzlichen Herztodes zu senken.

Mehrere randomisierte Studien wurden in den 70er und 80er Jahren durchgeführt, um die Suppressionshypothese zu testen [21, 79]. Dabei kamen vor allem Antiarrhythmika der Klasse I zum Einsatz, die die ventrikulären Extrasystolen effektiv unterdrücken konnten. Keine dieser Studien konnte jedoch eine Verbesserung der Prognose durch die Antiarrhythmikagabe feststellen. Als mögliche Ursachen wurden zu kleine Patientenzahlen in diesen Studien diskutiert, so dass kein statistisch signifikanter Unterschied aufgezeigt werden konnte. Als weitere mögliche Gründe wurden genannt, dass die Behandlung ventrikulärer Rhythmusstörungen keine Auswirkungen auf die Prognose haben könnte oder dass sie nur bei einem Teil der Patienten positive Effekte habe, während sie anderen Patienten möglicherweise schade.

Auch wenn also diese Studien keine Verbesserung der Prognose durch den Einsatz von Antiarrhythmika der Klasse I belegen konnten, so zeigten Umfragen in den USA, dass 50 - 73 % der Kardiologen ihre Patienten, die nach Myokardinfarkt asymptotische, häufige oder komplexe Rhythmusstörungen aufwiesen, mit Klasse I Antiarrhythmika behandelten [46].

Mit der CAST-Studie (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) [80], die 1987 begonnen wurde, wollte man feststellen, ob durch die Suppression von asymptotischen oder geringfügig symptomatischen ventrikulären Arrhythmien nach Myokardinfarkt mit den Klasse I Antiarrhythmika Encainid, Flecainid und Moricizin die Überlebensrate von Patienten verbessert werden kann. 1727 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, die 6 oder mehr ventrikuläre Extrasystolen pro Stunde im 24-h-Langzeit-EKG zeigten, eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion aufwiesen und deren ventrikuläre Ektopien durch die Gabe eines der genannten Antiarrhythmika supprimiert werden konnten. Nach Randomisierung erhielten die Patienten entweder das effektive Antiarrhythmikum oder ein Placebo. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 10 Monaten wurde die Studie für Patienten, die mit Encainid und Flecainid behandelt wurden, abgebrochen, da bei dieser Patientengruppe eine

mehr als dreifach erhöhte Mortalitätsrate im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt wurde (4,5 % versus 1,2 %).

Auch für die mit Moricizin behandelten Patienten wurde die Studie schließlich vorzeitig abgebrochen, da hier in der Anfangsphase der medikamentöse Therapie ebenfalls eine erhöhte Mortalität im Vergleich zur Placebogruppe auftrat. In der Langzeitwirkung konnte weder ein positiver noch negativer Effekt auf die Mortalität beobachtet werden.

Die Studie zeigte, dass die getesteten Medikamente – obwohl sie die "Warnarrhythmien" effektiv unterdrücken konnten – die Prognose bei Patienten nach Myokardinfarkt sogar verschlechterten. Als Ursache für dieses Ergebnis werden vor allem proarrhythmische Effekte dieser Medikamente diskutiert, bei welchen vor allem regionale Leitungsverzögerungen eine Rolle spielen, die im erkrankten Myokard besonders ausgeprägt sind [85].

Auch zwei weitere Studien zeigten ähnliche Auswirkungen von Klasse I Antiarrhythmika.

In der IMPACT-Studie (International Mexiletin and Placebo Antiarrhythmic Coronary Trial) [28] wurde die Auswirkung von Mexiletin bei 630 Postinfarktpatienten mit häufigen oder komplexen ventrikulären Extrasystolen untersucht. Mexiletin konnte auch hier die ventrikulären Arrhythmien, gemessen im Langzeit-EKG, effektiv unterdrücken, aber es zeigte sich auch in dieser Studie eine - wenn auch nicht signifikant - erhöhte Mortalität in der mit Mexiletin behandelten Gruppe (7,6 %) gegenüber der Placebo-Gruppe (4,8 %) nach einer Beobachtungszeit von 12 Monaten. Für Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II-III betragen die Mortalitätsraten 20,6 % für die Verumgruppe und 4,8 % für die Placebogruppe. Auch hier war der Unterschied jedoch - wahrscheinlich aufgrund kleiner Patientenzahlen - nicht signifikant.

Eine Metaanalyse von 138 Postinfarktstudien mit insgesamt 98.000 Patienten [77] untersuchte die Auswirkungen der prophylaktischen antiarrhythmischen Therapie bei Patienten nach Myokardinfarkt. Die Gabe von Klasse I Antiarrhythmika war mit einer erhöhten Mortalität gegenüber den Kontrollgruppen assoziiert (odds ratio 1,14; P = 0,03).

Diese Studienergebnisse führten dazu, dass viele der bis dahin gebräuchlichen Antiarrhythmika der Klasse I an Bedeutung verloren und eine Umorientierung in der antiarrhythmischen Therapie stattfand. Nichtpharmakologische Verfahren wie der elektrochirurgische Eingriff, die Katheterablation und die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators wurden zunehmend

eingesetzt. Auch mussten die Risikofaktoren für das Auftreten einer ventrikulären Rhythmusstörung genauer definiert und die Indikation für eine antiarrhythmische Therapie neu überdacht werden. Die Unterdrückung häufiger und komplexer ventrikulärer Extrasystolen nach Myokardinfarkt durch Klasse I Antiarrhythmika zeigte – entgegen der ursprünglichen Erwartung – keinen prognostischen Vorteil. Bei der Auswahl eines geeigneten Antiarrhythmikums gewann in der folgenden Zeit die serielle elektrophysiologische Testung als Wirksamkeitsnachweis zunehmend an Bedeutung. Hinsichtlich der eingesetzten Medikamente richtete sich das Hauptaugenmerk auf Amiodaron, Sotalol und Betablocker.

### **2.2.1.3. Betablocker und Klasse III Antiarrhythmika**

Für die Therapie mit Betablockern wurde nachgewiesen, dass sie die Mortalität bei Patienten nach Myokardinfarkt senken kann. Allerdings wurde der antiarrhythmische Effekt dieser Substanzen bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien lange Zeit als gering eingestuft. Diese Annahme beruhte auf den Beobachtungen, dass Betablocker nur eine schwache Wirkung in der Suppression von ventrikulären Ektopien zeigen und auch die Induzierbarkeit von ventrikulären Tachyarrhythmien im Katheterlabor durch betablockierende Substanzen kaum unterdrückt werden kann. Aufgrund von Ergebnissen randomisierter Studien gewannen Betablocker in den letzten Jahren jedoch auch in der Therapie von malignen ventrikulären Rhythmusstörungen an Bedeutung. Man nimmt an, dass sie einen wesentlichen antiarrhythmischen Effekt besitzen und das Risiko des plötzlichen Herztodes senken können, auch wenn sie keine der oben genannten Effekte zeigen. Die antiarrhythmische Wirkung wird hauptsächlich auf die antiadrenerge und antiischämische Wirkung sowie die daraus resultierende Anhebung der Fibrillationsschwelle zurückgeführt.

In der BHAT-Studie (Betablocker Heart Attack Trial) [4] - einer prospektiven kontrollierten Studie mit 3837 Patienten - konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Propranolol bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt eine Senkung der Gesamtmortalität bewirkte (7,2 % in der Propranololgruppe versus 9,8 % in der Placebogruppe). Auch das Risiko, am plötzlichen Herztod zu versterben, war in der Propranololgruppe mit 3,3 % nach 25 Monaten Follow-up signifikant niedriger als in der Placebogruppe mit 4,6 %.

In einer Metaanalyse von 138 Studien über die prophylaktische antiarrhythmische Therapie bei Patienten mit Myokardinfarkt [77] konnte ausser für Amiodaron nur für Betablocker gezeigt werden, dass sie die Gesamtmortalität senken (odds ratio 0,81; P = 0,00001).

Aber auch in Studien mit Patienten, die eine ventrikuläre Tachykardie oder einen überlebten plötzlichen Herztod ohne Assoziation zu einem akuten ischämischen Ereignis aufwiesen, zeigten sich Betablocker als effizient. In einer retrospektiven Analyse von 240 Patienten mit anhaltenden ventrikulären Tachykardien [35] wurde der Einsatz von Betablockern als einzige Therapie identifiziert, die die Häufigkeit plötzlicher Todesfälle und die kardial bedingte Mortalität senken konnte (kardial bedingte Mortalität nach 5 Jahren: 20 % mit Betablocker vs. 48 % ohne Betablocker, P = 0,0002).

Szabo et al. [76] untersuchten in ihrer Studie die prognostischen Faktoren für den plötzlichen Herztod bei 85 Patienten mit anhaltender ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Die Ergebnisse zeigten, dass die Betablocker-Therapie mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit am plötzlichen Herztod zu versterben assoziiert war.

Levine et al. [36] untersuchten 197 Patienten mit implantiertem Kardioverter-Defibrillator (ICD). Die Therapie mit Betablockern führte bei diesen Patienten zu selteneren ICD-Entladungen, hatte jedoch keine Auswirkungen auf die Mortalität.

Steinbeck et al. [72] verglichen in einer prospektiven randomisierten Studie bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien (VT/VF) oder Synkope die empirische Therapie mit Metoprolol (54 Patienten) mit der "konventionellen" antiarrhythmischen Therapie mittels serieller Testung (61 Patienten). Die Häufigkeit von Arrhythmie rezidiven und plötzlichen Todesfällen waren in beiden Gruppen identisch. Somit zeigte sich die Metoprololtherapie der konventionellen Therapie insgesamt gleichwertig. Jedoch gab es einen Unterschied zwischen den Ergebnissen von Patienten, deren Rhythmusstörung in der seriellen Testung supprimierbar war und dem Verlauf von Patienten, deren Rhythmusstörung nicht supprimierbar war. Die Prognose von Patienten mit seriell getesteter antiarrhythmischer Therapie *und* Supprimierbarkeit war besser als die Prognose von Patienten mit empirischer Metoprolol-Therapie.

In der Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) [33] wurde bei 288 Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod die medikamentöse antiarrhythmische Therapie (Amiodaron oder Metoprolol) mit der Defibrillator-Therapie verglichen. Die ICD-Therapie schien der medikamentösen Therapie insgesamt überlegen zu sein. Im Vergleich zu Amiodaron, das derzeit als effektivstes Antiarrhythmikum bei der Therapie ventrikulärer Arrhythmien gilt,

zeigte die Therapie mit Metoprolol hinsichtlich der Gesamtmortalität (Metoprolol: 45,4 %, Amiodaron: 43,5 %) und der Rate an plötzlichen Todesfällen (Metoprolol: 35,1 %, Amiodaron 29,5 %) nach einer mittleren Beobachtungszeit von 57 Monaten ähnliche Ergebnisse.

Amiodaron - ein Klasse III Antiarrhythmikum - wurde ursprünglich als Koronartherapeutikum zur Behandlung der Angina pectoris eingeführt. Es zeigte sich jedoch, dass es auch antiarrhythmische Wirkung besitzt. Seit den 80er Jahren wird es zunehmend zur Behandlung sowohl supraventrikulärer als auch ventrikulärer Herzrhythmusstörungen eingesetzt.

Amiodaron besitzt neben der Hemmung des Kalium-Ausstroms während der Repolarisation auch Eigenschaften aller anderen Antiarrhythmikaklassen: Es hemmt den schnellen Natrium-Einstrom (Klasse I), wirkt antiadrenerg (Klasse II) und blockiert Calciumkanäle (Klasse IV) [26]. Zusätzlich werden auch noch weitere Wirkungen beschrieben, wie zum Beispiel modulierende Effekte auf das autonome Nervensystem, die möglicherweise zur antiarrhythmischen Wirkung beitragen. Eine Besonderheit von Amiodaron gegenüber anderen Klasse III Antiarrhythmika besteht darin, dass es auch bei hoher Herzfrequenz eine Aktionspotentialverlängerung bewirkt. Dies ist wahrscheinlich für die gute Wirksamkeit von Amiodaron bei der Behandlung von ventrikulären Tachyarrhythmien verantwortlich.

Mehrere Studien wurden durchgeführt um die Wirksamkeit von Amiodaron bei Patienten mit hohem Risiko für maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen zu untersuchen.

In der Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survivals (BASIS) [11] wurde die Auswirkung der antiarrhythmischen Therapie bei 312 Patienten nach akutem Myokardinfarkt, die komplexe ventrikuläre Ektopien (Lown Klasse 3 und 4b) aufwiesen, untersucht. Die Patienten erhielten nach Randomisierung entweder Amiodaron, mittels Langzeit-EKG ausgewählte individuelle antiarrhythmische Therapie (hauptsächlich Klasse I Antiarrhythmika) oder kein Antiarrhythmikum (Kontrollgruppe). Nach einer Beobachtungszeit von einem Jahr zeigten die mit Amiodaron behandelten Patienten eine signifikant höhere Überlebensrate (95 %) gegenüber der Kontrollgruppe (87 %). Die Häufigkeit von Arrhythmieerzidiven konnte durch Amiodaron ebenfalls signifikant gesenkt werden. Die Amiodaron-Gruppe schnitt in dieser Studie auch besser ab als die individuell behandelten Patienten.

Gute Ergebnisse hinsichtlich einer Senkung der Mortalität zeigte die Metaanalyse von Teo und Yusuf et al. [77]. Während bei Patienten mit Myokardinfarkt die Gabe von Klasse I Antiarrhythmika mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war, konnte für die Therapie mit

Betablockern und mit Amiodaron eine Verbesserung der Überlebenschancen nachgewiesen werden (Amiodaron: odds ratio 0,71,  $P = 0,03$ ).

In der CASCADE-Studie (Conventional Versus Amiodarone Drug Evaluation) [17, 73] wurde die empirische Amiodarontherapie mit konventioneller antiarrhythmischer Therapie (ermittelt durch serielle Testung beziehungsweise Langzeit-EKG) bei 228 Patienten mit überlebtem Kammerflimmern ohne akuten Myokardinfarkt verglichen. Studienendpunkte waren der kardial bedingte Tod, überlebtes Kammerflimmern oder eine Synkope gefolgt von einer ICD-Entladung. Nach 6 Jahren hatten 60 % der Patienten mit konventioneller Therapie einen dieser Studienendpunkte erreicht, gegenüber 47 % der mit Amiodaron behandelten Patienten ( $P = 0,007$ ). Die Amiodarontherapie zeigte sich somit der konventionellen Therapie überlegen.

Die GESICA Studie [18] untersuchte die Auswirkungen der prophylaktischen Gabe von Amiodaron bei 516 Patienten mit Herzinsuffizienz. Auch hier konnte durch die zusätzliche Gabe von Amiodaron zur konventionellen Therapie der Herzinsuffizienz die Mortalität in der Verumgruppe um 28 % gegenüber der Kontrollgruppe gesenkt werden (Mortalitätsraten: Amiodarongruppe: 33,5 %; Kontrollgruppe: 41,4 %;  $P = 0,02$ ).

In zwei weiteren großen randomisierten placebokontrollierten Studien wurden die Auswirkungen der Amiodarontherapie auf die Mortalität von Patienten mit Myokardinfarkt untersucht: European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT) [30] und Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT) [13]. In EMIAT wurden 1486 Patienten mit Myokardinfarkt und eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfraction ( $\leq 40$  %) untersucht. Hinsichtlich der Gesamtmortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den mit Amiodaron behandelten Patienten und den Kontrollpatienten nach einer Beobachtungszeit von 21 Monaten festgestellt werden. Hinsichtlich des Risikos arrhythmiebedingter Todesfälle konnte jedoch durch die Amiodarontherapie eine 35 %ige Reduktion dieser Todesfälle gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden.

In CAMIAT, in der 1202 Patienten mit Myokardinfarkt und häufigen oder komplexen ventrikulären Ektopien ( $\geq 10$  VES/h oder mindestens eine Episode einer ventrikulären Tachykardie) untersucht wurden, konnte durch die Amiodarontherapie eine Senkung der Gesamtmortalität um 18 % nachgewiesen werden, was jedoch nicht die Signifikanzgrenze erreichte. Bezüglich der primären Endpunkte in dieser Studie – überlebtes Kammerflimmern und arrhythmiebedingter Tod – trat ein signifikanter Unterschied mit 3,3 % in der Amiodarongruppe gegenüber 6,0 % in der Kontrollgruppe auf ( $P = 0,03$ ). In beiden Studien

war die Senkung des Arrhythmierisikos bei Patienten, die mit Amiodaron und einem Betablocker behandelt wurden am deutlichsten.

Somit konnte in diesen Studien für Patienten mit hohem Arrhythmierisiko gezeigt werden, dass durch die Amiodarontherapie die Wahrscheinlichkeit, an einem arrhythmiebedingten Tod zu versterben, gesenkt werden kann. In einer Metaanalyse von 13 randomisierten Studien [16] wurde festgestellt, dass die Senkung der Gesamtmortalität durch die Amiodarontherapie hier im Gegensatz zu den einzelnen Studien auch statistisch signifikant war (odds ratio 0,87, P = 0,03). Dieses Ergebnis wurde so interpretiert, dass die Therapie mit Amiodaron die arrhythmiebedingte Mortalitätsrate reduziert, was sich auch auf eine – wenn auch nur geringe – Senkung der Gesamtmortalität auswirkt. Studien wie EMIAT und CAMIAT besaßen lediglich nicht die statistische Aussagekraft, um diese Auswirkung nachzuweisen.

Sotalol ist ein weiteres Klasse III Antiarrhythmikum, welches zur Therapie von Herzrhythmusstörungen eingesetzt wird. Es liegt als Racemat d,l-Sotalol vor. Neben der aktionspotentialverlängernden Wirkung, welche hauptsächlich bei langsamer Herzfrequenz besteht, wirkt das Enantiomer l-Sotalol auch nicht selektiv betablockierend. Als gefürchtete Nebenwirkung kann Sotalol in Abhängigkeit von der Dosierung Torsade-de-pointes Tachykardien auslösen.

Es gibt nur wenige Studien, die den empirischen Einsatz von Sotalol bei Patienten mit anhaltenden ventrikulären Arrhythmien untersuchen. Die meisten Studien sind entweder sehr klein oder sie schließen Patienten mit elektrophysiologisch getesteter Sotaloltherapie ein.

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie von Julian et al. [31] wurde die Auswirkung von Sotalol bei 1456 Patienten nach Myokardinfarkt untersucht. Ventrikuläre Ektopien oder Tachyarrhythmien waren kein Einschlusskriterium bei dieser Studie. Nach einer Beobachtungszeit von 12 Monaten wurde in der Sotalolgruppe eine um 18 % niedrigere Mortalitätsrate gegenüber der Placebogruppe beobachtet (Mortalitätsraten: Sotalolgruppe: 7,3 %; Placebogruppe: 8,9 %). Der Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant. Ob der positive Effekt allein auf die betablockierende Wirkung von Sotalol zurückzuführen ist - wie vermutet worden war - bleibt unklar, da es keinen Studienarm mit alleiniger Betablockertherapie gab und somit kein Vergleich zwischen Sotaloltherapie und Betablockertherapie möglich ist.

In der ESVEM-Studie (Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring) [42, 43] kam zur Behandlung von Patienten mit ventrikulären Rhythmusstörungen und einer induzierbaren ventrikulären Tachyarrhythmie in der elektrophysiologischen Basisuntersuchung neben Klasse I Antiarrhythmika auch Sotalol zum Einsatz. Insgesamt wurden 486 Patienten in die Studie aufgenommen. Nach Randomisierung wurde bei 244 Patienten das effektive Antiarrhythmikum mit Hilfe des Langzeit-EKG ermittelt, während 242 Patienten einer seriellen Medikamententestung unterzogen wurden. Nach einer Beobachtungszeit von 6 Jahren konnte kein Unterschied der Effektivität beider Methoden – serielle Testung versus Langzeit-EKG – hinsichtlich des Auftretens von Arrhythmieerzidiven, Anzahl plötzlicher Todesfälle und kardial bedingter Todesfälle festgestellt werden. Allerdings zeigte sich beim Vergleich der eingesetzten Medikamente, dass Sotalol die Rezidivrate von ventrikulären Tachykardien und die Mortalitätsrate effektiver senken konnte als Klasse I Antiarrhythmika. So hatten nach einem Jahr 44 % aller Patienten, die mit einem Klasse I Antiarrhythmikum behandelt wurden, ein Arrhythmieerzidiv erlitten, gegenüber 21 % der Patienten, die Sotalol erhielten ( $P = 0,0007$ ). Einschränkend muss jedoch bemerkt werden, dass die Auswahl des Medikaments nicht durch Randomisierung erfolgte und die Studie keine Kontrollgruppe aufwies, so dass keine Aussage über die absolute Wirksamkeit von Sotalol getroffen werden kann.

In einer prospektiven placebokontrollierten Studie [53] wurde die Auswirkung der empirischen Sotaloltherapie auf die Gesamtmortalität und die Häufigkeit von Arrhythmieerzidiven bei 302 Patienten mit implantiertem Defibrillator untersucht. Nach einer Beobachtungszeit von einem Jahr waren in der Placebogruppe 7 Patienten (5 %) verstorben, in der Sotalolgruppe 4 Patienten (3 %). 48 % der Patienten in der Placebogruppe hatten einen Defibrillatorschock erhalten, bei 32 % der Patienten wurde die Therapieabgabe als adäquat klassifiziert. Demgegenüber betragen die Raten für einen abgegebenen ICD-Schock in der Sotalolgruppe insgesamt 30 % und 22 % für die als adäquat klassifizierten Therapieabgaben. Somit konnte durch den empirischen Einsatz von Sotalol in dieser Studie eine signifikante Reduktion der adäquat abgegebenen ICD-Therapien und damit der Arrhythmieerzidive erreicht werden. Aber auch die Häufigkeit der inadäquat abgegebenen ICD-Schocks war in der Sotalolgruppe signifikant niedriger.

In der SWORD-Studie (Survival With Oral D-Sotalol) [86] sollte die Hypothese untersucht werden, dass d-Sotalol als reines Klasse III Antiarrhythmikum ohne betablockierende Eigenschaften die Mortalität von Postinfarktpatienten mit eingeschränkter Auswurfraction ( $EF \leq 40\%$ ) senken kann. Die Studie wurde nach einer Beobachtungszeit von 6 Monaten



vorzeitig abgebrochen, da die Mortalität in der d-Sotalol-Gruppe (5,0 %) signifikant höher war als in der Placebogruppe (3,1 %). Bis zu diesem Zeitpunkt waren 3121 Patienten in die Studie aufgenommen worden. Zur höheren Gesamtmortalität in der d-Sotalolgruppe trug vor allem eine im Vergleich zur Placebogruppe erhöhte Rate arrhythmiebedingter Todesfälle bei.

Nach den Ergebnissen dieser Studie wurde erneut diskutiert, ob die antiarrhythmische Wirkung von d,l-Sotalol allein auf die betablockierende Wirkung zurückzuführen ist. Eine Subanalyse der ESVEM-Studie [57] erbrachte ebenfalls den Hinweis, dass die betablockierende Wirkung von d-l-Sotalol bei der Behandlung von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien entscheidend an der antiarrhythmischen Wirkung beteiligt sein könnte. Die Ergebnisse der bisherigen Studien können diese Frage jedoch nicht ausreichend klären.

### **2.2.2. Die serielle elektrophysiologische Untersuchung**

In den 80er Jahren wurden sowohl nichtinvasive als auch invasive Verfahren entwickelt, um die Wirksamkeit von antiarrhythmischen Substanzen bei Patienten mit bestehendem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien zu testen. Der nichtinvasive Ansatz nutzt das Langzeit-EKG und das Belastungs-EKG. Patienten mit häufigen oder unter körperlicher Belastung auftretenden ventrikulären Ektopien beziehungsweise Arrhythmien werden mit diesen Methoden identifiziert und die Wirksamkeit von Antiarrhythmika wird hinsichtlich der Suppression dieser ektopischen Aktivität getestet. Der invasive Ansatz basiert auf Beobachtungen in den 70er Jahren von Wellens et al. [88] und Josephson et al. [29]. Sie stellten fest, dass bei Patienten mit anamnestisch bekannten anhaltenden ventrikulären Tachykardien die Arrhythmie durch zeitgerechte elektrische Stimuli am Herzen sowohl reproduzierbar initiiert als auch terminiert werden kann. Dabei ist die ausgelöste Arrhythmie hinsichtlich Frequenz und Morphologie meist mit der klinischen Arrhythmie identisch, der zugrundeliegende Mechanismus der Arrhythmien ist ein Reentry-Kreislauf. Grundlage für die Auslösung einer ventrikulären Tachykardie ist, wie bei der Entstehung einer spontanen Arrhythmie, eine zeitgerecht einfallende, in diesem Fall künstliche Erregung, die eine ventrikuläre Arrhythmie induzieren kann, falls ein entsprechendes pathophysiologisches Substrat vorhanden ist. Bei der Terminierung einer Reentry-Tachykardie wird die erregbare Lücke durch einen oder mehrere vorzeitige Impulse depolarisiert und damit der Reentry-Kreislauf unterbrochen. In einer späteren Studie von Ruskin et al. [63] wurde gezeigt, dass die Methode der Initiierung und

Terminierung von Arrhythmien durch Elektrostimulation auch bei Patienten mit Kammerflimmern ohne Assoziation mit einem akuten Myokardinfarkt angewendet werden kann. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und einer klinischen Episode einer ventrikulärer Tachykardie gelingt durch programmierte Ventrikelstimulation in 90 – 95 % der Fälle die Auslösung einer Arrhythmie, während sie bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod nur in etwa 50 – 80 % der Fälle gelingt [6, 10, 32, 40, 41, 63, 64, 65, 75, 90].

In weiteren Untersuchungen stellte man fest, dass durch die Gabe von antiarrhythmischen Substanzen die Initiierung von ventrikulären Arrhythmien verhindert werden kann. Es wurde angenommen, dass ein Medikament, welches das arrhythmogene Substrat derartig moduliert, dass die zuvor auslösbare Arrhythmie nach Gabe des Medikaments durch elektrische Stimulation nicht mehr initiiert werden kann, auch das Auftreten von spontanen Arrhythmien verhindern würde. Seitdem wird die elektrophysiologischen Untersuchung zur Effektivitätskontrolle von Antiarrhythmika angewandt. Prinzipiell kommen bei dieser Therapieform Antiarrhythmika der Klassen I – III zum Einsatz, in besonderen Ausnahmefällen auch Substanzen der Klasse IV.

Eine Schwierigkeit bei der Beurteilung der Stimulationsergebnisse und damit auch der verschiedenen Studienergebnisse bestand vor allem anfangs darin, dass unterschiedliche Stimulationsprotokolle angewandt wurden und die Kriterien für die Effektivität eines Antiarrhythmikums in den verschiedenen Zentren variierte. So kann beispielsweise durch ein aggressives Stimulationsprotokoll mit bis zu vier vorzeitigen Extrastimuli zwar häufiger eine ventrikuläre Arrhythmie induziert werden, allerdings ist dieses Ergebnis auch oftmals - vor allem bei der Induktion einer polymorphen ventrikulären Arrhythmie - wenig spezifisch und besitzt keinen hohen prädiktiven Wert hinsichtlich des Risikos für das Auftreten einer spontanen Arrhythmie.

Beim heute weitgehend anerkannten Standard-Stimulationsprotokoll wird die Stimulation an zwei rechtsventrikulären Stimulationsorten – meist rechtsventrikulärer Apex und Ausflusstrakt – durchgeführt. Mit der doppelten Reizschwellenstromstärke und einer Impulslänge von ein bis zwei Millisekunden erfolgt zunächst eine Basisstimulation mit unterschiedlicher Grundfrequenz (z. B. 600, 500 und 400 ms). Nach jeder 8. bis 10. Basisstimulation wird dann eine vorzeitige Kammererregung induziert. Dabei wird zunächst mit einem langen Kopplungsintervall begonnen, so dass der vorzeitige Impuls spät in die ventrikuläre Diastole einfällt. Daraufhin wird das Kopplungsintervall in konsekutiven Stimulationsversuchen in 5- bis 10-ms-Schritten verkürzt, bis der Reiz in die Refraktärphase des rechten Ventrikels fällt. Ist damit eine

Tachykardieauslösung nicht möglich, so wird, wiederum mit der niedrigsten Basisstimulationsfrequenz beginnend, an einen ersten kritisch einfallenden Impuls, der noch von der Kammer übernommen wird, ein zweiter Impuls angekoppelt, dessen Vorzeitigkeitsintervall ebenfalls in 5- bis 10-ms-Schritten verkürzt wird. Maximal werden bis zu drei vorzeitige Impulse abgegeben. Ist durch eine der genannten Maßnahmen eine ventrikuläre Tachykardie zu induzieren, so ist nach deren Terminierung das Stimulationsprotokoll beendet. Patienten bei welchen eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie induziert werden kann, kommen für eine serielle Medikamententestung in Frage. Dabei wird ein Antiarrhythmikum intravenös oder oral appliziert und nach ausreichender Medikamentenaufsättigung das Stimulationsprotokoll erneut durchgeführt. Diese Prozedur kann mehrmals wiederholt werden, bis ein Antiarrhythmikum gefunden wird, unter dessen Therapie die Rhythmusstörung nicht mehr initiiert werden kann.

Unterschiede bestehen aber immer noch in der Beurteilung der Effektivität eines Antiarrhythmikums. So gilt in manchen Studien bereits die Senkung der Arrhythmiefrequenz als prognostisch günstig, wenn die Arrhythmie dadurch hämodynamisch tolerierbar wird [87]. Ein weiteres angewandtes Kriterium ist die erschwerte Auslösbarkeit, das heisst die Tachykardie wird unter antiarrhythmischer Therapie erst bei einem aggressiveren Stimulationsmodus (höhere Basisstimulationsfrequenz, zusätzliche Extrastimuli) ausgelöst [9]. Andere Autoren fordern jedoch, dass das Stimulationsprotokoll vollständig mit bis zu drei vorzeitigen Stimuli durchgeführt wird, um die Wirksamkeit eines Antiarrhythmikums zu beurteilen [40].

Insgesamt hat die Methode der elektrophysiologischen Untersuchung wesentlich zum Verständnis der Entstehungsmechanismen von Herzrhythmusstörungen beigetragen. Ausser zur Risikoabschätzung für das Auftreten von Arrhythmien und der Effektivitätskontrolle von Antiarrhythmika wird die ventrikuläre Stimulation auch zur Differenzierung ventrikulärer Tachykardien von supraventrikulären Tachykardien mit aberrierender Überleitung eingesetzt sowie als Voraussetzung weiterführender elektrotherapeutischer Maßnahmen (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, Katheterablation).

### **2.2.2.1. Studien zur Effektivitätsbeurteilung von Antiarrhythmika mittels serieller Testung**

Seit der Einführung der programmierten Ventrikelstimulation zur Effektivitätskontrolle von Antiarrhythmika wurden zahlreiche Studien durchgeführt, in welchen die Auswirkungen der antiarrhythmischen Therapie bei Patienten mit und ohne supprimierbare Arrhythmie untersucht wurden.

Die frühen Studien von Mason und Winkle [41], Ruskin et al. [63] und Horowitz et al. [27] zeigten hinsichtlich der Rezidivraten hervorragende Ergebnisse für Patienten, deren Rhythmusstörung medikamentös supprimierbar war (s. Tabelle 2). Die Patienten in diesen Studien hatten mit wenigen Ausnahmen eine zugrundeliegende – meist koronare – Herzerkrankung und zeigten als klinische Arrhythmie rezidivierende anhaltende ventrikuläre Tachykardien [27, 41] oder einen überlebten plötzlichen Herztod mit dokumentierter Kammertachykardie oder Kammerflimmern [63]. Die angewandten Stimulationsprotokolle waren in den drei Studien sowie zum Teil auch innerhalb der einzelnen Studien hinsichtlich der Anzahl der vorzeitigen Stimuli und der Stimulationsorte unterschiedlich. Auch die Kriterien für die Effektivität der getesteten Antiarrhythmika variierten in den 3 Studien. In allen Studien kamen vor allem Antiarrhythmika der Klasse I zum Einsatz. Trotz der genannten Unterschiede konnte übereinstimmend gezeigt werden, dass sich für Patienten mit supprimierbarer Arrhythmie eine wesentlich bessere Prognose mit Rezidivraten zwischen 0 und 7 % ergab als für Patienten, bei denen kein effektives Medikament gefunden wurde. Einschränkend muss bemerkt werden, dass die Studien retrospektiv waren, kleine Patientenzahlen untersucht wurden und die Beobachtungszeiten relativ kurz waren. Dennoch unterstützten diese Studien in hohem Maße die Hypothese, dass die serielle Medikamententestung eine geeignete Methode darstellt, um für Patienten mit potentiell lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien eine effektive antiarrhythmische Therapie auszuwählen.

**Tabelle 2:** Übersicht über die Studien von Mason und Winkle [41], Ruskin et al. [63] und Horowitz et al. [27]

Studie	Patientenzahl	Einschlusskriterien	Induzierbar (N)	Supprimierbar	FU-Zeit in Monaten	Rezidive bei Suppression	Rezidive ohne Suppression
				Nicht supprimierbar			
Mason und Winkle (1978)	33	Rez. VT	27 (83%)	15 von 21 (71%)	8.1 (1–33)	<b>1 von 14</b>	<b>2 von 3</b>
				6 von 21 (29%)			
Horowitz et al. (1978)	20	Rez. VT	20 (100%)	14 von 20 (70%)	12.2 (3–27)	<b>1 von 14</b>	<b>6 von 6</b>
				6 von 20 (30%)			
Ruskin et al. (1980)	31	VT/VF	25 (81%)	19 von 25 (76%)	15 (5–26)	<b>0 von 19</b>	<b>3 von 6</b>
				6 von 25 (24%)			

VT = Ventrikuläre Tachykardie, Rez. = Rezidivierend, VF = Kammerflimmern, FU-Zeit = Follow-up-Zeit (angegeben ist der Durchschnittswert, sowie der Range)

Zahlreiche größere, meist retrospektive Studien in den folgenden Jahren [9, 19, 71, 72, 75, 87, 90] zeigten zwar nicht mehr ganz so gute Ergebnisse für Patienten mit supprimierbarer Rhythmusstörung, jedoch ist bei allen genannten Studien ein deutlicher Unterschied zwischen den Rezidivraten bei Patienten, deren Rhythmusstörung durch die Gabe eines Antiarrhythmikums supprimierbar war (0 - 23 %), und der Rezidivhäufigkeit der Patienten, bei denen dies nicht der Fall war (31 – 66 %), zu erkennen (s. Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Übersicht über die Studien von Swerdlow et al. [75], Fogoros et al. [19], Borggrefe und Breithardt [9], Skale et al. [71], Waller et al. [87], Wilber et al. [90] und Steinbeck et al. [72]

Studie	Patientenzahl	Einschlusskriterien	Induzierbar (N)	Supprimierbar	FU-Zeit in Monaten	Rezidive bei Suppression	Rezidive ohne Suppression
				Nicht supprimierbar			
Swerdlow et al. (1983)	239	VT/VF	205 (86 %)	103 von 205 (50%)	14.8 (0-67)	12 von 100 (12 %)	20 von 63 (31 %)
				102 von 205 (50%)			
Borggrefe, Breithardt (1986)	95	VT/VF	95 (100 %)	59 von 95 (62 %)	12 ± 11	3 von 59 (5 %)	16 von 36 (44 %)
				36 von 95 (38 %)			
Skale et al. (1986)	62	RSCD	43 von 58 (74 %)	14 von 41 (34 %)	22 (1-49)	0 von 14 (0 %)	10 von 27 (37 %)
				27 von 41 (66 %)			
Waller et al. (1987)	258	VT/VF Synkope	258 (100 %)	103 von 258 (40%)	~20 (0-57)	7 von 103 (7 %)	72 von 155 (46 %)
				155 von 258 (60%)			
Wilber et al. (1988)	166	RSCD	131 (79 %)	91 von 127 (72 %)	21 (1-88)	11 von 91 (12 %)	12 von 36 (33 %)
				36 von 127 (28 %)			
Steinbeck et al. (1992)	170	VT/VF Synkope	115 (68 %)	29 von 61 (48 %)	23 (18-48)	6 von 29 (21 %)	21 von 32 (66 %)
				32 von 61 (52 %)			
Fogoros et al. (1992)	217	VT/VF	136 (63 %)	51 von 136 (38 %)	35 ± 23	13 ± 5 %*	35 ± 5 %*
				85 von 136 (62 %)			

\*hier ist das Rezidivrisiko nach 2 Jahren angegeben.

VT = Ventrikuläre Tachykardie, VF = Kammerflimmern, RSCD = resuscitated sudden cardiac death = überlebter plötzlicher Herztod, SD = sudden death = plötzlicher Tod, FU-Zeit = Follow-up-Zeit (angegeben ist der Mittelwert, sowie der Range bzw. die Standardabweichung)

Ein Rezidiv war in den einzelnen Studien folgendermaßen definiert: Swerdlow et al.: SD, Borggrefe und Breithardt: dokumentierte, symptomatische VT oder RSCD oder SCD, Skale et al.: symptomatische VT oder SD, Waller et al.: dokumentierte, symptomatische Arrhythmie (VT/VF), Wilber et al.: SCD oder RSCD oder ICD-Entladung + Synkope, Steinbeck et al.: dokumentierte, symptomatische Arrhythmie (VT/VF) oder Synkope oder SCD, Fogoros et al.: symptomatische Arrhythmie (VT/VF) oder ICD-Entladung oder SD

Drei dieser Studien sollen im Folgenden detaillierter beschrieben werden.

Die Studie von Wilber et al. [90] unterstützt in hohem Maße die Hypothese, dass die serielle elektrophysiologische Untersuchung (EPU) einen hohen prädiktiven Wert hinsichtlich der weiteren Prognose von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien besitzt. Für 91 von 127 Patienten (72 %) konnte durch Therapiemaßnahmen eine Suppression der zuvor induzierbaren Rhythmusstörung erreicht werden. Als Indexarrhythmie wiesen die Patienten einen überlebten plötzlichen Herztod ohne Assoziation zu einem akuten ischämischen Ereignis auf. Die Therapiemaßnahmen bestanden in medikamentöser antiarrhythmischer Therapie (79 %), herzchirurgischen Maßnahmen (10 %) oder einer Kombination beider Therapien (11 %). Bei

36 Patienten (28 %) konnte durch keine der genannten Maßnahmen eine Suppression der ventrikulären Arrhythmie erreicht werden. Die persistierende Induzierbarkeit der Arrhythmie besaß in dieser Studie die stärkste prognostische Wertigkeit hinsichtlich des Risikos, am plötzlichen Herztod zu versterben ( $P = 0,0006$ ; relatives Risiko 3,97). Die Wahrscheinlichkeit, einen plötzlichen Herztod zu erleiden, war für Patienten mit Supprimierbarkeit in der EPU relativ gering (6 %, 7 %, 16 % und 18 % nach 1, 2, 3 und 4 Jahren Beobachtungszeit). Für Patienten, deren Rhythmusstörung in der EPU nicht supprimiert werden konnte, ergaben sich vergleichsweise hohe Wahrscheinlichkeiten für den plötzlichen Herztod mit 35 %, 45 %, 48 % und 68 % nach 1, 2, 3 und 4 Jahren Beobachtungszeit.

Eine Aussage über den Wert der seriellen Testung als Wirksamkeitsnachweis für eine antiarrhythmische Therapie kann aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe in dieser Studie nicht getroffen werden. Einschränkungen bezüglich der Aussagekraft dieser Studie ergeben sich ausserdem durch das retrospektive Studiendesign sowie durch die Änderungen der Kriterien für die Induzierbarkeit und die Supprimierbarkeit von ventrikulären Arrhythmien in der EPU im Laufe der Studie. Insgesamt zeigt diese Studie jedoch unbestreitbar eine starke Abhängigkeit der Prognose der beobachteten Patienten vom Stimulationsergebnis der programmierten Ventrikelstimulation.

Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Studie von Swerdlow et al. [75]. In dieser Studie wurde der Verlauf von 239 Patienten mit ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern untersucht. In der elektrophysiologischen Basisuntersuchung konnte bei 205 Patienten eine Arrhythmie ausgelöst werden. Bei 103 dieser Patienten (50 %) konnte durch Therapiemaßnahmen eine Suppression der Induzierbarkeit erreicht werden. 55 Patienten erhielten eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie, 32 Patienten wurden herzchirurgischen Interventionen unterzogen, die restlichen Patienten erhielten Kombinationen dieser Therapiemaßnahmen. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich ein Defibrillator implantiert oder eine medikamentöse Therapie, von der man annahm, dass sie proarrhythmisch wirkte, wurde abgesetzt. Bei 102 Patienten konnte keine Suppression der Induzierbarkeit in der elektrophysiologischen Untersuchung erreicht werden. Diese Patienten wurden mit Antiarrhythmika behandelt, die die Auslösbarkeit erschwerten, die Frequenz der induzierten Tachykardie senkten oder spontane Arrhythmien im Langzeit-EKG unterdrückten. Einige Patienten erhielten auch Amiodaron.

Die fehlende Suppressierbarkeit der Arrhythmie wurde auch in dieser Studie als unabhängiger prognostischer Faktor für das Auftreten des plötzlichen Herztodes ( $P = 0,0019$ ) und des kardial bedingten Todes ( $P = 0,0003$ ) identifiziert. Die Wahrscheinlichkeit, am plötzlichen Herztod oder kardial bedingten Tod zu versterben, war für Patienten, deren Rhythmusstörung in der EPU schließlich suppressierbar war, signifikant niedriger (2-Jahres-Wahrscheinlichkeit:  $16 \pm 4 \%$  respektive  $21 \pm 5 \%$ ) verglichen mit Patienten, deren Rhythmusstörung weiterhin induzierbar war (2-Jahres-Wahrscheinlichkeit:  $39 \pm 8 \%$  respektive  $59 \pm 7 \%$ ).

Auch diese Studie war retrospektiv, was möglicherweise Auswirkungen auf das Ergebnis der Studie mit sich gebracht haben könnte. Problematisch sind auch die Änderungen des Stimulationsprotokolls im Verlauf der Studie zu sehen, was möglicherweise die Sensitivität und die Spezifität der induzierten Rhythmusstörung und somit auch den prognostischen Wert der seriellen Testung beeinflusst haben könnte.

In einer prospektiven Studie von Steinbeck et al. [72] wurde der Verlauf von 170 Patienten mit ventrikulären Arrhythmien (Kammertachykardie, Kammerflimmern oder Synkope mit zugrundeliegender Herzerkrankung) untersucht. Nach Randomisierung wurden von 115 Patienten, die in der Basisuntersuchung eine induzierbare Rhythmusstörung zeigten, 61 Patienten einer seriellen Medikamententestung unterzogen, während 54 Patienten mit Metoprolol behandelt wurden. Nach einer Beobachtungszeit von 2 Jahren waren die Häufigkeiten von Arrhythmie rezidiven und plötzlichen Todesfällen in diesen Gruppen fast identisch (46 % versus 48 %). In der Gruppe von Patienten, die einer seriellen Testung unterzogen wurden, war die Wahrscheinlichkeit, am plötzlichen Herztod zu versterben, für Patienten mit positivem Stimulationsresultat aber auch hier signifikant niedriger (5 % nach einem Jahr, 12 % nach 2,3 und 4 Jahren) als für Patienten, deren Rhythmusstörung in der seriellen Testung nicht suppressierbar war (35 % nach 1 Jahr, 42 % nach 2, 3 und 4 Jahren;  $P = 0,005$ ). Die fehlende Suppressierbarkeit der Rhythmusstörung war auch in dieser Studie ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Auftreten eines Arrhythmie rezidivs oder des plötzlichen Herztodes mit einem relativen Risiko von 7,3 ( $P < 0,001$ ).

Somit konnten die Ergebnisse der retrospektiven Studien nun auch in einer prospektiven Studie bestätigt werden. Auch in den weiteren oben genannten Studien wurde übereinstimmend gezeigt, dass das Stimulationsresultat der seriellen elektrophysiologischen Testung eine prognostische Aussagekraft bezüglich des weiteren klinischen Verlaufs besitzt. Wie bereits Steinbeck und Swerdlow in der Diskussion ihrer Studienergebnisse bemerkten, können anhand



dieser Ergebnisse jedoch keine Aussagen über den Wert der seriellen Testung als Effektivitätsnachweis für Antiarrhythmika getroffen werden, da keine Studie eine Kontrollgruppe aufweist. Daher ergeben sich zwei mögliche Erklärungen dieser Ergebnisse:

1. Der gezielte Einsatz des Antiarrhythmikums senkt das Risiko eines Rezidivs der Rhythmusstörung und verbessert damit die Prognose.
2. Die Methode der seriellen programmierten Stimulation selektiert die Patienten in solche mit guter und schlechter Prognose, unabhängig davon, ob sie das als effektiv getestete Antiarrhythmikum erhalten oder nicht.

Die Frage, welche dieser beiden Erklärungen den beobachteten Ergebnissen zugrunde liegt, kann nur durch eine prospektive, placebokontrollierte Studie geklärt werden. Eine solche Studie muss eine Kontrollgruppe einschließen, bei der die Rhythmusstörung in der seriellen Testung nachweislich medikamentös suppressierbar ist, die Patienten aber dieses Medikament nicht erhalten. Dies ist nur unter dem Schutz eines implantierbaren Defibrillators ethisch vertretbar. Die ADIOS-Studie ist eine Studie mit einem derartigen Design und soll auf die Frage nach dem Wert der seriellen Testung eine Antwort geben.

#### **2.2.2.2. Studien zum Vergleich der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie auf Basis der seriellen Testung mit anderen Therapieoptionen**

In verschiedenen retrospektiven sowie prospektiven Studien wurde die Effektivität der antiarrhythmischen Therapie auf der Basis der seriellen Testung mit anderen antiarrhythmischen Therapieformen, wie der empirischen Amiodarontherapie oder der Defibrillatortherapie, verglichen. Diese Studien werden im folgenden Abschnitt dargestellt. Ein Überblick der beschriebenen Studien ist in Tabelle 4 (Seite 39) abgebildet.

In der CASCADE-Studie (Cardiac Arrest in Seattle, Conventional Versus Amiodarone Drug Evaluation) [17, 73], eine prospektive randomisierte Studie mit 228 Patienten, wurde die Effektivität der empirischen Amiodaron-Therapie mit der konventionellen antiarrhythmischen Therapie (Klasse I Antiarrhythmika) auf Basis der seriellen Testung oder des Langzeit-EKG bei Patienten mit überlebtem Kammerflimmern verglichen. Das Kammerflimmern war nicht

durch eine reversible Ursache oder einen akuten Myokardinfarkt bedingt. Bei allen Patienten war entweder in der elektrophysiologischen Basisuntersuchung eine anhaltende Kammerarrhythmie induzierbar oder das Langzeit-EKG zeigte 10 oder mehr ventrikuläre Extrasystolen pro Stunde. Nach Randomisierung erhielten 113 Patienten empirische Amiodarontherapie, während 115 Patienten konventionell behandelt wurden. Von den konventionell behandelten Patienten wurde für 57 Patienten die antiarrhythmische Therapie mittels serieller Testung ausgewählt. 35 Patienten erhielten ein Antiarrhythmikum, durch welches die Induzierbarkeit in der elektrophysiologischen Untersuchung vollständig unterdrückt wurde, während 22 Patienten mit einem Antiarrhythmikum behandelt wurden, das die Induzierbarkeit erschwerte oder die Frequenz der induzierten Arrhythmie senkte. Bei 45 Patienten war in der elektrophysiologischen Basisuntersuchung keine anhaltende Arrhythmie auslösbar. Für diese Patienten wurde die antiarrhythmische Therapie mittels Langzeit-EKG ausgewählt. Dabei sollten Salven oder ventrikuläre Tachykardien um mindestens 90 % unterdrückt und die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen um mindestens 70 % reduziert werden. Dies gelang bei 25 Patienten vollständig, bei den restlichen Patienten nur teilweise. Endpunkt der Studie war die kardiale Gesamtmortalität. Da bei einigen Patienten in dieser Studie ein Kardioverter-Defibrillator implantiert wurde, zählten neben dem plötzlichen Tod durch Arrhythmie und dem kardialen nicht-arrhythmiebedingten Tod auch dokumentiertes überlebtes Kammerflimmern und eine Synkope gefolgt von einer ICD-Entladung zu den primären Endpunkten.

Die Überlebensraten ohne Erreichen eines Endpunktes waren in der Amiodarongruppe 82 %, 66 % und 53 % nach 2, 4 und 6 Jahren gegenüber 69 %, 52 % und 40 % in der Gruppe mit konventioneller Therapie. Der Unterschied war jeweils statistisch signifikant. Somit zeigte sich in dieser Studie die empirische Amiodarontherapie der konventionellen Therapie überlegen.

In einer Subanalyse wurde die kardiale Überlebensrate von Patienten, die mit Amiodaron behandelt wurden und deren Rhythmusstörung in der Basis-EPU auslösbar war, mit der Überlebensrate von Patienten, die konventionell behandelt wurden und deren Rhythmusstörung in der seriellen Testung tatsächlich supprimierbar war, verglichen [58]. Hier zeigte sich ein Trend zur Überlegenheit von Amiodaron mit einer kardialen 2-Jahres-Überlebensrate von 86 % in der Amiodaron-Gruppe gegenüber 75 % in der Gruppe mit konventioneller Therapie ( $P = 0,065$ ). Die Patientenzahlen in dieser Subanalyse waren jedoch sehr klein. Ob die empirische Amiodarontherapie der in der seriellen Testung tatsächlich als effektiv befundenen antiarrhythmischen Therapie überlegen ist, kann somit nicht mit Sicherheit gesagt werden.

Die ESVEM-Studie [42, 43] untersuchte die Frage, welcher Wirksamkeitsnachweis – die serielle Testung oder das Langzeit-EKG – bei der medikamentösen Behandlung von Patienten mit anhaltenden ventrikulären Tachykardien beziehungsweise überlebtem plötzlichem Herztod effektiver ist. Der Studienablauf wurde bereits in Kapitel 2.2.1.3. beschrieben. Von den 242 Patienten, die einer seriellen Medikamententestung unterzogen wurden, konnte für 108 Patienten (45 %) ein Medikament identifiziert werden, welches eine Suppression der Arrhythmie bewirkte. Bei 244 Patienten, deren medikamentöse Therapie mittels Langzeit-EKG bestimmt wurde, konnte in 188 Fällen (77 %) ein Antiarrhythmikum gefunden werden, welches die Effizienzkriterien erfüllte. Während einer Beobachtungszeit von 6 Jahren traten bei den 296 Patienten, die mit dem als effektiv getesteten Antiarrhythmikum behandelt wurden, insgesamt 150 Arrhythmieereignisse und 46 Todesfälle (34 arrhythmiebedingte Todesfälle und 8 anderweitig kardiale Todesfälle) auf. Bezüglich dieser Studienendpunkte war zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied festzustellen, wenn auch ein leichter Trend zugunsten der seriellen Testung bestand. Wie bereits dargelegt, zeigten Patienten, die Sotalol erhielten, eine signifikant niedrigere Rezidivrate als Patienten, die mit einem Klasse I Antiarrhythmikum behandelt wurden.

Aus diesen Resultaten wurde geschlossen, dass die Effizienzkontrolle durch das Langzeit-EKG der seriellen Testung gleichwertig ist, wobei durch die Therapiekontrolle mittels Langzeit-EKG häufiger ein wirksames Antiarrhythmikum identifiziert wurde. Da aber auch diese Studie keine Kontrollgruppe aufwies, kann keine Aussage über die absolute Effektivität beider Methoden getroffen werden.

Die MUSTT-Studie (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) [12], eine prospektive randomisierte Studie, untersuchte die Hypothese, ob die antiarrhythmische Therapie auf der Basis der seriellen Testung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfleistung ( $\leq 40\%$ ) und asymptomatischer nichtanhaltender ventrikulärer Tachykardie das Risiko, am plötzlichen Herztod zu versterben, senken kann. In die Studie wurden 704 Patienten aufgenommen, bei welchen in der elektrophysiologischen Basisuntersuchung eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie induziert werden konnte. Anschließend erfolgte eine Randomisierung entweder zur Therapiegruppe, in der die Patienten entsprechend dem Ergebnis der seriellen Testung medikamentös behandelt wurden beziehungsweise einen Defibrillator erhielten, oder zur Kontrollgruppe, die keine antiarrhythmische Therapie erhielt. Von den 351 Patienten (50 %), bei welchen eine serielle Testung

durchgeführt wurde, konnte für 158 Patienten (45 %) ein Antiarrhythmikum gefunden werden (Klasse I: 26 %, Amiodaron: 10 %, Sotalol: 9 %), das die Arrhythmie supprimierte oder unter dem die induzierte Arrhythmie hämodynamisch tolerierbar wurde. Für 161 Patienten (46 %) konnte kein Antiarrhythmikum gefunden werden und sie erhielten daher einen Defibrillator. 353 Patienten (50 %) erhielten keine antiarrhythmische Therapie. Jedoch wurde in dieser Gruppe ein signifikant höherer Anteil der Patienten mit Betablocker behandelt (51 %), als dies in der Therapiegruppe der Fall war (29 %), was sich möglicherweise auf das Ergebnis der Studie ausgewirkt haben könnte.

Primäre Endpunkte der Studie waren Herzstillstand und arrhythmiebedingter Tod. Nach 5 Jahren waren 25 % der Patienten in der Therapiegruppe an einer Arrhythmie oder Herzstillstand verstorben gegenüber 32 % in der Kontrollgruppe ( $P = 0,04$ ). Die Gesamtmortalität nach 5 Jahren betrug 42 % in der Therapiegruppe und 48 % in der Kontrollgruppe ( $P = 0,05$ ). Es bestand kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit von spontanen anhaltenden ventrikulären Tachykardien (Therapiegruppe: 20 %, Kontrollgruppe 21 %,  $P = 0,90$ ).

Die bessere Prognose in der Therapiegruppe war jedoch nur dem Einsatz des ICD zuzuschreiben. In der Therapiegruppe waren nach 5 Jahren 9 % der ICD-Patienten an einer Arrhythmie oder an Herzstillstand verstorben gegenüber 37 % der Patienten, die mit Antiarrhythmika behandelt wurden ( $P < 0,001$ ). Die Rate der Gesamtmortalität nach 5 Jahren war 24 % bei ICD-Patienten und 55 % bei Patienten mit Antiarrhythmikatherapie.

Vergleicht man die Patienten mit medikamentöser antiarrhythmischer Therapie mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der Raten für das Erreichen der primären Endpunkte, so stellt man fest, dass diese in der medikamentösen Therapiegruppe mit 37 % sogar höher ist als in der Kontrollgruppe (32 %). Zwar sind diese beiden Gruppen insofern unterschiedlich, als in der medikamentösen Therapiegruppe bei allen Patienten die Rhythmusstörung medikamentös suppressierbar war, während dies in der Kontrollgruppe gar nicht getestet worden war. Im Falle der Wirksamkeit der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie wäre jedoch eine Verbesserung der Prognose durch diese Therapie gegenüber der Kontrollgruppe zu erwarten gewesen.

Diese Studie, die als erste Studie eine Kontrollgruppe aufweist, demonstriert, dass die medikamentöse antiarrhythmische Therapie auf der Basis der seriellen Testung die Prognose von Patienten mit nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien nicht verbessern konnte. Eine

Verbesserung der Prognose im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde in dieser Studie nur durch die Implantation eines Defibrillators erreicht.

Wever et al. verglichen in einer prospektiven randomisierten Studie die Auswirkungen der primären ICD-Implantation mit der konventionellen antiarrhythmischen Therapie bei Postinfarktpatienten mit überlebtem plötzlichem Herztod [89]. Von den 60 in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten 29 primär einen implantierbaren Defibrillator, während 31 Patienten konventionell therapiert wurden. Die konventionelle Therapie bestand in der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie (Klasse IA, IC und III), die anhand von Langzeit-EKG, serieller Testung und Belastungstest bestimmt wurde. Für 20 Patienten konnte jedoch kein effektives Antiarrhythmikum gefunden werden. Diese erhielten daraufhin einen implantierbaren Defibrillator (14 Patienten) oder wurden einem rhythmuschirurgischen Eingriff unterzogen (6 Patienten). Primäre Endpunkte der Studie waren die Gesamtmortalität, überlebter plötzlicher Herztod und eine Indikation zur Herztransplantation.

Nach einer durchschnittlichen Follow-up-Zeit von 27 Monaten waren in der ICD-Gruppe 4 Patienten (14 %) verstorben. Bei allen wurde eine kardiale Todesursache festgestellt. Von den 11 Patienten, die eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie erhielten, verstarben 2 Patienten noch während des Krankenhausaufenthaltes. Somit wurden 9 Patienten unter der als effektiv getesteten antiarrhythmischen Therapie entlassen. Von diesen Patienten verstarben 5 Patienten während der Beobachtungszeit, 1 Patient überlebte einen Herzstillstand und erhielt daraufhin einen implantierbaren Defibrillator. Insgesamt verstarben im konventionellen Therapiearm 11 Patienten (35 %): 4 verstarben plötzlich, 5 Patienten verstarben durch Herzinsuffizienz und 2 Patienten verstarben aus nicht-kardialer Ursache. Der Unterschied bezüglich der Endpunkte zwischen den beiden Therapiearmen war mit  $P = 0,02$  signifikant.

Wenn auch anhand der Ergebnisse dieser Studie keine Aussage über die Effektivität der seriellen Testung getroffen werden kann, da die Anzahl der effektiv medikamentös behandelten Patienten sehr klein war, so zeigte sich doch insgesamt, dass bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod nach Myokardinfarkt die primäre Implantation eines Defibrillators der konventionellen Therapie – unter Anwendung der seriellen Testung – überlegen ist.

In einer Fall-Kontroll-Studie von Böcker et al. [8] wurde die Effektivität der Defibrillator-Therapie gegenüber der seriell getesteten antiarrhythmischen Therapie mit d,l-Sotalol zur Behandlung von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien auf dem Boden einer koronaren

Herzerkrankung (KHK) untersucht. Hinsichtlich der klinischen Daten wie Alter, Auswurfraction, Ausmaß der KHK und klinische Arrhythmie waren die beiden Patientengruppen vergleichbar. Bei allen Patienten in der Sotalol-Gruppe (50 Patienten) war in der Basis-EPU eine ventrikuläre Tachyarrhythmie induzierbar und die Arrhythmie war durch die Gabe von Sotalol in der folgenden Testung supprimierbar. In der ICD-Gruppe (50 Patienten) war entweder keine Arrhythmie in der Basis-EPU induzierbar (N = 5) oder die Arrhythmie war in der seriellen Testung nicht supprimierbar (N = 45).

Nach einer Beobachtungszeit von drei Jahren waren in der Sotalolgruppe bei 17 % der Patienten Arrhythmie rezidive (symptomatische Arrhythmie oder plötzlicher Herztod) aufgetreten gegenüber einer adäquaten ICD-Intervention bei 67 % der Patienten in der ICD-Gruppe ( $P < 0,005$ ). Dieser große Unterschied ist möglicherweise jedoch nicht allein auf die effektive Wirkung von Sotalol zurückzuführen, sondern auch auf die Unterschiede der beiden Studiengruppen bezüglich der Induzierbarkeit und Supprimierbarkeit von Arrhythmien in der seriellen Testung. Wie bereits dargestellt, zeigen Patienten, deren Rhythmusstörung in der seriellen Testung supprimierbar ist, eine bessere Prognose hinsichtlich des Auftretens von Arrhythmie rezidiven als Patienten, deren Rhythmusstörung nicht supprimierbar ist. Somit konnte für die Patienten in der Sotalol-Gruppe von vorneherein eine niedrigere Rezidivrate angenommen werden, als für die Patienten in der ICD-Gruppe.

Hinsichtlich des Auftretens des plötzlichen Herztodes sowie der Gesamtmortalität zeigte sich die ICD-Therapie jedoch der Sotalol-Therapie überlegen: die Überlebensrate im Hinblick auf den plötzlichen Herztod nach 3 Jahren war 85 % in der Sotalol-Gruppe und 100 % in der ICD-Gruppe ( $P < 0,005$ ). Für die Gesamtmortalität ergaben sich Überlebensraten von 75 % in der Sotalol-Gruppe und 85 % in der ICD-Gruppe ( $P = 0,02$ ).

Somit zeigt auch diese Studie, dass die als effektiv ausgetestete antiarrhythmische Therapie Patienten mit potentiell lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen nicht sicher vor einem Rezidiv schützen kann und im Vergleich die Defibrillator-Therapie zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes effektiver zu sein scheint.

**Tabelle 4:** Übersicht von Studien zum Vergleich der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie auf der Basis der seriellen Testung mit anderen Therapieoptionen

Studie	Patientenzahl	Einschlusskriterien	Endpunkte	Studienarme	Ergebnisse
CASCADE (1993)	228	- Überlebtes VF - Kein akuter MI	- VF - Kardiale Mortalität - Synkope + ICD-Schock	- Amiodaron (N=113) - AAT (Holter oder serielle Testung) (N=115)	Amiodarongruppe: 6-Jahres-Überlebensrate ohne Erreichen einer der drei Endpunkte: 53 % vs. 40 % in der AAT-Gruppe P=,007
Böcker et al. (1995)	100	- VT - KHK	- Arrhythmie rezidiv - SCD - Gesamtmortalität	- ICD (N=50) - d,l-Sotalol (serielle Testung) (N=50)	SCD-Rate nach 3 Jahren: Sotalol-Gruppe: 15% ICD-Gruppe: 0 %; P<,005 3-Jahres-Überlebensrate: Sotalol-Gruppe: 75 % ICD-Gruppe: 85 %; P=,02
ESVEM (1993)	486	- Dokumentierte VT - RSCD oder Synkope - Induzierbarkeit in EPU	- Arrhythmie rezidiv - Gesamtmortalität - SCD	- AAT (serielle Testung) (N=242) - AAT (Holter) (N=244)	Kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Sotalol: Arrhythmie rezidivrisiko reduziert gegenüber AAT mit Klasse I; P<,001
Wever et al. (1995)	60	- RSCD - Z. n. MI	- RSCD - Gesamtmortalität - Herztransplantation	- ICD (N=29) - Konventionelle Therapie: AAT (Holter, serielle Testung, Belastungstest) (N=31)	Überlebensrate ohne Erreichen eines Endpunktes nach 27 Monaten: ICD: 86 % AAT: 58 %; P=,02
MUSTT (1999)	704	- KHK - LVEF ≤ 40 % - NS-VT - S-VT in EPU	- Arrhythmie bedingter Tod oder Herzstillstand - Gesamtmortalität	- Konventionelle Therapie :AAT (Serielle Testung) oder ICD - Keine Therapie	Überlebensrate nach 5 Jahren: Kontrollgruppe: 52 % AAT-Gruppe: 45 % ICD-Gruppe: 76%; P<,001

VF = Kammerflimmern, VT = ventrikuläre Tachykardie, NS-VT = nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie, S-VT = anhaltende ventrikuläre Tachykardie, RSCD = überlebter plötzlicher Herztod, SCD = plötzlicher Herztod, LVEF = linksventrikuläre Auswurfraction, KHK = koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, AAT = medikamentöse antiarrhythmische Therapie (in Klammern ist angegeben, ob diese anhand serieller Testung oder Holter-EKG ausgewählt wurde), ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, EPU = elektrophysiologische Untersuchung

Insgesamt zeigen diese Studien, dass die medikamentöse antiarrhythmische Therapie auf der Basis der seriellen Testung anderen Therapieformen, wie der empirischen Amiodaron-Therapie oder der Defibrillator-Therapie, unterlegen zu sein scheint. Auch im Vergleich zur Effektivitätskontrolle von Antiarrhythmika mittels Langzeit-EKG weist die Methode der seriellen Testung keinen Vorteil auf. Zudem bestehen bei Patienten mit einer als effektiv getesteten Therapie zum Teil inakzeptabel hohe Rezidivraten. Dies führte dazu, dass der Wert der seriellen Testung vor allem unter Einsatz von Klasse I Antiarrhythmika in Frage gestellt wurde und die Methode sowie die ihr zugrundeliegenden Hypothesen kritischer betrachtet wurden.

Auf die Problematik der seriellen Medikamententestung soll im folgenden Kapitel eingegangen werden.

### **2.2.2.3. Problematik der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie auf der Basis der seriellen Testung**

Die Methode der seriellen Medikamententestung zur Identifizierung einer geeigneten antiarrhythmischen Therapie kommt nur für Patienten in Frage, deren Rhythmusstörung in der elektrophysiologischen Basisuntersuchung auslösbar ist. Dabei spielt sowohl die zugrundeliegende Herzerkrankung als auch die Art der klinischen Arrhythmie eine Rolle. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und einer klinischen Episode einer ventrikulärer Tachykardie gelingt durch programmierte Ventrikelstimulation in 90 – 95 % der Fälle die Auslösung einer Arrhythmie, während sie bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod nur in etwa 50 – 80 % der Fälle gelingt [6, 10, 32, 40, 41, 63, 64, 65, 75, 90]. Für Patienten mit anderen Grunderkrankungen wie einer dilatativen Kardiomyopathie oder Herzklappenerkrankungen werden noch niedrigere Raten für die Induktion einer anhaltenden Rhythmusstörung in der elektrophysiologischen Untersuchung angegeben [3, 54, 60, 69]. Bei Patienten mit einem Syndrom der langen QT-Zeit, bei welchen bekanntlich ein sehr hohes Arrhythmierisiko besteht, kann sogar nur in seltenen Fällen in der programmierten Ventrikelstimulation eine Rhythmusstörung ausgelöst werden [3].

Für Patienten mit induzierbarer Arrhythmie in der Basisuntersuchung kann in der seriellen Testung wiederum nur in 30 – 70 % der Fälle ein Antiarrhythmikum gefunden werden, unter dem die Induzierbarkeit der Arrhythmie supprimiert werden kann [32, 41, 63, 64, 75, 90]. Somit ist die antiarrhythmische Therapie auf der Basis der seriellen Testung nur für einen bestimmten Teil der Patienten, die unter einem Arrhythmie rezidivrisiko stehen, überhaupt eine Therapieoption.

Eine wichtige Voraussetzung für die Aussagekraft der programmierten Kammerstimulation ist die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse unter antiarrhythmischer Therapie. Verschiedene Studien untersuchten dieses Problem sowohl hinsichtlich kurzfristiger Kontrollen wie auch im Langzeitverlauf. Dabei stellte sich heraus, dass bei Kontrolluntersuchungen nach einem kurzen Zeitintervall eine recht gute Reproduzierbarkeit der Testergebnisse bestand [6, 62]. Wenn



allerdings im weiteren Verlauf unter einer primär effektiven Behandlung wieder stimuliert wird, so ist bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten wieder eine Tachykardie auslösbar [44]. Zudem scheint die Reproduzierbarkeit auch von der Art der Arrhythmie und der zugrundeliegenden Herzerkrankung abhängig zu sein. Diese Befunde können so interpretiert werden, dass die effektive antiarrhythmische Therapie das arrhythmogene Substrat derartig moduliert, so dass die Auslösbarkeit erschwert und ein Rezidiv im weiteren Verlauf unwahrscheinlicher wird. Eine einmalige Untersuchung unter den zu diesem Zeitpunkt bestehenden Voraussetzungen ist jedoch keine Garantie für Rezidivfreiheit im weiteren dynamischen Geschehen.

Weiterhin stellt sich die Frage, inwieweit die Effekte der ausgetesteten antiarrhythmischen Therapie auf das Auswahlverfahren oder auf die spezifische Medikamentenwirkung zurückzuführen sind. In der ESVEM-Studie [42] zeigte Sotalol im Verlauf eine bessere Effektivität hinsichtlich der Häufigkeit von Arrhythmie rezidiven als Klasse I Antiarrhythmika, obwohl in jedem Fall eine Suppression der Induzierbarkeit der Arrhythmie in der seriellen Testung erreicht wurde. Somit kann angenommen werden, dass die Prognose von Patienten nicht allein vom Stimulationsergebnis abhängig ist. Durch das Kriterium der Supprimierbarkeit werden möglicherweise lediglich Patienten mit guter beziehungsweise schlechter Prognose identifiziert. Die Prognose scheint aber vielmehr durch die Wahl des Antiarrhythmikums und die spezifische Medikamentenwirkung bestimmt zu werden. Daraus ergibt sich jedoch die Frage, ob die empirische Therapie mit einem potenten Antiarrhythmikum nicht bessere oder zumindest ebensogute Resultate zeigen würde wie die antiarrhythmische Therapie auf Basis der seriellen Testung.

Für Amiodaron, welches als potentes Antiarrhythmikum gilt, wird der Wert der seriellen Testung kontrovers beurteilt [10, 32, 70]. So zeigen einige Studien eine Verbesserung der Prognose durch Amiodaron, obwohl die Rhythmusstörung in der seriellen Testung unter Amiodaron nicht supprimierbar war. Ebenso zeigen Betablocker nur eine geringe Wirkung auf die Induzierbarkeit von ventrikulären Tachykardien in der elektrophysiologischen Untersuchung, sind jedoch effektiv in der Behandlung von Infarktpatienten und Patienten mit ventrikulären Arrhythmien hinsichtlich der Senkung der kardialen Mortalität und der Häufigkeit des plötzlichen Herztodes [4, 35, 36, 59].

Ein weiteres Problem bei der antiarrhythmischen Therapie auf der Basis der seriellen Testung tritt auf, wenn das ausgetestete Medikament beziehungsweise die Kombination von mehreren Antiarrhythmika aufgrund von Nebenwirkungen nicht toleriert wird und eine Dosisreduktion oder ein Wechsel des Medikaments erforderlich wird. In einer retrospektiven Studie von Ujhelyi et al. [83] war dies bei 26 % aller Patienten mit seriell ausgetesteter antiarrhythmischer Therapie der Fall und es wird von ähnlichen Zahlen in anderen Studien berichtet [42]. Wird jedoch die Medikation geändert, so steht der Patient nicht mehr unter dem erwarteten Schutz vor Arrhythmie rezidiven oder eine erneute programmierte Stimulation muss unter der geänderten Medikation durchgeführt werden.

### **2.2.3. Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator**

Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator (ICD) kann das Auftreten von Herzrhythmusstörungen nicht verhindern, sondern dient dazu, lebensbedrohliche Tachyarrhythmien des Herzens zu erkennen und effektiv zu beenden. Seit seiner Einführung im Jahre 1980 [45] wurde der ICD stark weiterentwickelt. Die ersten implantierbaren Defibrillatoren konnten aufgrund ihrer Größe nur abdominell implantiert werden und bedurften wegen der zu diesem Zeitpunkt lediglich verfügbaren epikardialen Flächen-Elektroden einer Thorakotomie. Sie hatten keine Stimulations- oder Kardioversionsfunktion und defibrillierten den Patienten, sobald eine bestimmte, nicht programmierbare Herzfrequenz überschritten wurde. Die Defibrillation erfolgte als monophasische Schockabgabe mit einer nicht wählbaren Energie.

Die Einführung von transvenösen Systemen sowie die Verkleinerung der Aggregate mit der Möglichkeit der subpektoralen Implantation haben zu einer Senkung der perioperativen Mortalität beigetragen [82], wodurch auch die Indikation zur Implantation erweitert werden konnte. Auch die Funktionen des ICD sind zunehmend verbessert worden. Die Generatoren der dritten Generation sind hinsichtlich der Detektionsalgorithmen und der abgegebenen Therapie individuell programmierbar. Zu den Erkennungskriterien für ventrikuläre Tachyarrhythmien gehören die Herzfrequenz, der plötzliche Frequenzsprung, die Stabilität der Zykluslängen und Morphologiekriterien wie die Breite des QRS-Komplexes. An Therapieoptionen bieten die modernen Geräte die Möglichkeit der antitachykarden Stimulation sowie der Kardioversion und Defibrillation. Dabei kann die abgegebene Energie und die Schockform (monophasisch oder biphasisch) individuell festgelegt werden. Zudem ist eine antibradykarde

Schrittmacherfunktion programmierbar. Das gespeicherte intrakardiale EKG gibt genaue Informationen über die Ursache der Therapieabgabe. Somit kann die Art der Arrhythmie diagnostiziert werden und inadäquate Therapien können erkannt werden.

Bei einer weiteren Entwicklung (ICD der 4. Generation) wird das Gehäuse des ICD-Puls-generators als Defibrillationselektrode benutzt, was zu einer deutlichen Senkung der Defibrillationsschwelle führt.

Mit der Einführung von Systemen mit Sensor-, Stimations- und Defibrillationsfunktion im Ventrikel und im Vorhof ist es möglich, auch atriale Tachyarrhythmien zu behandeln. Zudem wird die Unterscheidung zwischen ventrikulären und supraventrikulären Arrhythmien verbessert.

Weitere Konzepte, die möglicherweise in Zukunft zur Anwendung kommen werden, sind ICDs mit hämodynamischen Sensoren und Geräte mit der Möglichkeit einer zusätzlichen kardialen Antiarrhythmikaapplikation nach erfolgter Schockabgabe.

Die Komplikationsrate bei der ICD-Therapie hat durch die Verbesserung der Systeme in den letzten Jahren stark abgenommen, doch sind immer noch einige Probleme vorhanden.

Zu diesen zählt vor allem die mit 3 – 5 Jahren relativ kurze Lebensdauer der Batterie, was häufige Gerätewechsel mit dem damit verbundenen Risiko zur Folge hat [66].

Ein weiteres Problem sind Fehlfunktionen der Wahrnehmung (Sensing) und der Stimulation (Pacing) sowie Komplikationen im Zusammenhang mit den Elektrodensystemen wie Sondendislokationen, Isolationsdefekte und Sondenfrakturen.

Inadäquate Therapieabgaben aufgrund von supraventrikulären Tachykardien, Störsignalwahrnehmungen oder T-Wellen-Wahrnehmungen sind mit Raten von bis zu 40 % bezogen auf die Patientenzahl [7] ein sehr häufiges Problem. Sie sind für den Patienten unangenehm, verbrauchen Energie und können ventrikuläre Arrhythmien auslösen.

### **2.2.3.1. Klinische Studien zur Beurteilung der Effektivität des ICD**

In einigen retrospektiven sowie prospektiven klinischen Studien wurde die Effektivität der ICD-Therapie mit der Wirksamkeit der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien verglichen. Im vorigen Kapitel wurde bereits auf die Studien von Wever et al. [89] und Böcker et al. [8] eingegangen. In diesen Studien war ein

Vorteil der ICD-Therapie gegenüber der medikamentösen Therapie zu erkennen. Im Folgenden soll noch auf einige weitere Studien eingegangen werden.

Fogoros et al. [20] untersuchte in einer nicht-randomisierten Studie 78 Patienten mit symptomatischer anhaltender ventrikulärer Arrhythmie, die sich unter medikamentöser antiarrhythmischer Behandlung therapierefraktär zeigte. Patienten mit Synkope während der Arrhythmie wurden bis 1985 mit Amiodaron behandelt und erhielten einen ICD (Gruppe A). Alle Patienten, die nach diesem Zeitpunkt in die Studie aufgenommen wurden und deren Arrhythmie sich mit Synkope präsentierte, erhielten eine alleinige Therapie mit Amiodaron (Gruppe B). Eine dritte Gruppe von Patienten (Gruppe C), die die Arrhythmie hämodynamisch tolerierte, wurde während der gesamten Studiendauer mit Amiodaron behandelt. Das Risiko am plötzlichen Herztod zu versterben war in Gruppe B mit 31 % nach ein und zwei Jahren signifikant höher als in Gruppe A (0 %,  $P < 0,003$ ) oder in Gruppe C (5 %,  $P < 0,03$ ). Somit erwies sich der implantierbare Defibrillator in dieser Studie gegenüber der medikamentösen Therapie mit Amiodaron als effektiver in der Prävention des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit ventrikulärer Arrhythmie und Synkope.

Newman et al. [52] verglich in einer Fall-Kontroll-Studie die Ergebnisse von 60 ICD-Patienten mit den Ergebnissen von 120 Patienten unter medikamentöser antiarrhythmischer Therapie (überwiegend Amiodaron). Ein Teil der Patienten in der ICD-Gruppe (50 %) wurde jedoch ebenfalls mit Amiodaron behandelt. Als klinisches Ereignis wiesen die Patienten eine ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern auf. In den ersten ein bis drei Jahren zeigte die ICD-Gruppe eine um 20 – 30 % niedrigere Gesamtmortalität als die Amiodaron-Gruppe. In der folgenden Beobachtungszeit bis zu 5 Jahren näherten sich jedoch die Überlebensraten der beiden Gruppen wieder an. Daher wurde vermutet, dass die ICD-Therapie effektiv bei der Verhinderung des plötzlichen Herztodes ist und somit auch zunächst eine Senkung der Gesamtmortalität bewirkt. Diese Überlegenheit der ICD-Therapie wird jedoch möglicherweise im Laufe der Zeit durch eine höhere Rate an Todesfällen durch Herzinsuffizienz bei ICD-Patienten aufgehoben.

In der AVID-Studie (Antiaarrhythmics Versus Implantable Defibrillators) [78], einer prospektiven, randomisierten Multicenterstudie, wurde die Effektivität der ICD-Therapie bei 507 Patienten mit der Wirksamkeit der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie bei 509 Patienten verglichen. Als klinische Arrhythmie wiesen die Patienten eine symptomatische

ventrikuläre Arrhythmie oder Kammerflimmern auf. In der Antiarrhythmika-Gruppe erhielt die Mehrzahl der Patienten (N = 493) Amiodaron auf empirischer Basis. 13 Patienten erhielten Sotalol, das sich in der seriellen Testung oder im Langzeit-EKG wirksam gezeigt hatte.

Der ICD wurde in der AVID-Studie erstmals als primäre Therapie eingesetzt, während die Patienten der meisten bis dahin durchgeführten Studien einen ICD erhielten, nachdem sich ihre Arrhythmie gegenüber der medikamentösen Therapie therapierefraktär gezeigt hatte. Primärer Endpunkt in der AVID-Studie war die Gesamtmortalität. Frühere Studien hatten oft die Auswirkungen der ICD-Therapie auf die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes untersucht, was zu der Kritik führte, dass die ICD-Therapie zwar den plötzlichen Herztod effektiv verhindern kann, jedoch möglicherweise nur eine Verschiebung hin zu anderen Todesursachen stattfindet und sich somit an der Gesamtmortalität nichts ändert.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 18 Monaten waren in der ICD-Gruppe 16 % der Patienten verstorben gegenüber 24 % in der Gruppe mit medikamentöser antiarrhythmischer Therapie ( $P < 0,02$ ). Die Reduktion der Gesamtmortalität in der ICD-Gruppe gegenüber der Antiarrhythmika-Gruppe betrug nach 1, 2 bzw. 3 Jahren 39 %, 27 % bzw. 31 %.

Aufgrund dieser Ergebnisse scheint bei Patienten mit symptomatischer ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern die Implantation eines ICD als primäre Therapie der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie – unter vorwiegendem Einsatz von Amiodaron – überlegen zu sein.

In der MADIT-Studie (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) [47] wurde der implantierbare Defibrillator zur primären Prävention des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit nichtanhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien in der Vorgeschichte, Zustand nach Myokardinfarkt und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion eingesetzt. Insgesamt wurden 196 Patienten in die Studie aufgenommen. Neben den oben genannten Einschlusskriterien war bei allen Patienten in der elektrophysiologischen Untersuchung eine ventrikuläre Arrhythmie induzierbar, welche durch die intravenöse Gabe von Procainamid nicht supprimiert werden konnte. Nach Randomisierung erhielten die Patienten entweder einen ICD (N = 95) oder wurden konventionell antiarrhythmisch behandelt (N = 101). Die Art der konventionellen Therapie blieb dabei dem behandelnden Arzt überlassen. Am häufigsten wurde Amiodaron eingesetzt. Allerdings erhielt auch ein beträchtlicher Teil dieser Patienten keinerlei antiarrhythmische Therapie (9 – 28 % im Verlauf der Studie), hingegen bekamen einige der ICD-Patienten noch zusätzlich eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie verordnet.

Nach einer Beobachtungszeit von 27 Monaten wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, nachdem eine Zwischenauswertung gezeigt hatte, dass in der konventionell behandelten Gruppe signifikant mehr Patienten verstorben waren (N = 39; 39 %) als in der ICD-Gruppe (N = 15; 16 %; P = 0,009).

Die Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) [33], eine prospektive, randomisierte Multi-centerstudie, vergleicht ebenfalls die beiden Behandlungsstrategien - ICD-Therapie versus medikamentöser antiarrhythmischer Therapie - bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod aufgrund einer dokumentierten anhaltenden ventrikulären Tachykardie oder Kammerflimmern. Es war geplant, 390 Patienten in die Studie aufzunehmen, die nach Randomisierung entweder Metoprolol, Propafenon, Amiodaron oder einen ICD als antiarrhythmische Therapie erhielten. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität. Nach einer Zwischenanalyse wurde für die Propafenon-Gruppe die Studie 1992 vorzeitig beendet, da in dieser Gruppe während einer Beobachtungszeit von 11,3 Monaten die Gesamtmortalität mit 29,3 % signifikant höher war als in der ICD-Gruppe (11,5 %, P = 0,0121). In den verbliebenen 3 Studienarmen wurden insgesamt 288 Patienten untersucht. 99 Patienten erhielten einen ICD, 92 Patienten wurden mit Amiodaron und 97 Patienten mit Metoprolol behandelt. Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 57 Monaten waren in der ICD-Gruppe 36 % der Patienten verstorben gegenüber 44 % der Patienten in der Amiodaron- und Metoprolol-Gruppe, was eine nichtsignifikante Reduktion der Gesamtmortalität von 23 % durch den implantierbaren Defibrillator ergab. Der Vorteil der Defibrillatortherapie war während der ersten 5 Jahre der Nachbeobachtungszeit am deutlichsten.

In der Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) [15, 68] wurde die Defibrillatortherapie mit der empirischen Amiodaron-Therapie verglichen. Insgesamt wurden 659 Patienten mit überlebtem Kammerflimmern, anhaltender Kammertachykardie oder mit Synkope und Induzierbarkeit einer ventrikulären Tachykardie in der elektrophysiologischen Untersuchung in die Studie aufgenommen. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtmortalität. Nach Randomisierung wurde bei 310 Patienten ein ICD implantiert und 328 Patienten erhielten Amiodaron. Die Beobachtungszeit betrug im Mittel 3 Jahre. Nach Beendigung der Studie waren in der Amiodaron-Gruppe 98 Patienten verstorben gegenüber 83 Patienten mit ICD. Das relative Risiko für die Gesamtmortalität konnte durch die ICD-Therapie um 20 % im Vergleich zur Amiodarontherapie gesenkt werden. Für die arrhythmie-

bedingte Mortalität betrug die Risikoreduktion durch die ICD-Therapie 33 %. Auch wenn daher vermutet wurde, dass die ICD-Therapie durch eine Senkung der arrhythmiebedingten Todesfälle eine positive Auswirkung auf die Gesamtmortalität hat, reichte die statistische Aussagekraft der Studie nicht aus, um hier einen signifikanten Unterschied festzustellen.

Die Ergebnisse dieser größtenteils prospektiven, randomisierten Studien zeigen, dass die ICD-Therapie effektiv in der Therapie potentiell lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen ist, was sich auch auf die Senkung der Gesamtmortalität auszuwirken scheint. Die ICD-Therapie scheint dabei der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien überlegen zu sein. Diese Ergebnisse haben dazu geführt, dass die Indikationsrichtlinien für die ICD-Implantation entsprechend erweitert wurden [1], so dass der ICD heute als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit überlebtem Kammerflimmern oder hämodynamisch nicht tolerierbarer Kammertachykardie gilt.

Weitere Studien sind notwendig, um die Langzeitauswirkungen der ICD-Therapie festzustellen, den Nutzen der ICD-Implantation für verschiedene Patientengruppen zu eruieren und die Kosten der ICD-Therapie sowie die Auswirkungen auf die Lebensqualität zu beurteilen.

#### **2.2.4. Die Katheter-Ablation**

Neben der Implantation eines ICD gehören antitachykarde Operationen und Katheterablationsverfahren zu den etablierten nichtmedikamentösen Behandlungsverfahren bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien. Heute wird vorwiegend die Hochfrequenzablation eingesetzt, während die Rhythmuschirurgie wegen der hohen operativen Letalität und der erfolgreichen Entwicklung der Katheterablation zunehmend in den Hintergrund getreten ist.

Diese Verfahren sind die einzigen Behandlungsstrategien, mit welchen der Patient von seinen Rhythmusstörungen tatsächlich "geheilt" werden kann. Bei der Katheterablation werden Leitungsbahnen oder ektope Störherde im Myokard nach vorheriger Lokalisation durch intrakardiales Mapping mit Radiofrequenz-Energie koaguliert. Die Domäne der Katheterablation sind Arrhythmien auf Vorhofebene, wie das Wolff-Parkinson-White-Syndrom, AV-Knotenreentrytachykardien, Vorhoftachykardien fokaler Genese und Vorhofflattern. Bei ventrikulären Tachykardien beschränkt sich der Einsatz der Katheterablation auf bestimmte Formen von

monomorphen Tachykardien, welchen ein stabiler Reentry-Kreislauf oder ein Fokus zugrunde liegt, der durch Ablation unterbrochen bzw. beseitigt werden kann. Bei polymorphen Tachykardien, die meist auch polytop, also verschiedenen Ursprungs sind, ist die Katheterablation nicht anwendbar. Zusätzlich muss die Tachykardie hämodynamisch soweit tolerierbar sein, dass ein Mapping durchgeführt werden kann. Zu den ventrikulären Arrhythmien, bei welchen die Ablation mit großem Erfolg angewendet wird, gehören die idiopathische rechts- oder linksventrikuläre Tachykardie und die Bundle-branch-reentry-Tachykardie. Eine weitere Indikation für die Katheterablation besteht bei Patienten mit "unaufhörlichen" (incessant) ventrikulären Tachyarrhythmien nach zurückliegendem Myokardinfarkt.



### 3. STUDIENPROTOKOLL DER "ANTIARRHYTHMIC DRUGS IMPROVE OUTCOME STUDY" (ADIOS)

#### 3.1. Patientenkollektiv

Die Studienpatienten rekrutierten sich aus den Patienten, die zwischen November 1991 und November 1997 den beteiligten Zentren wegen der Index-Rhythmusstörung (anhaltende Kammertachykardie oder Kammerflimmern) zur weiteren Diagnostik und Therapie überwiesen wurden. Zu den beteiligten Zentren gehörten das Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München, das Klinikum Benjamin-Franklin in Berlin, das Klinikum der medizinischen Universität in Danzig, die Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn sowie das Herzzentrum in Ludwigshafen. Für eine Aufnahme in die Studie mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt sein:

- Zustand nach Reanimation infolge dokumentiertem Kammerflimmern oder einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie  
oder  
Nicht reanimationspflichtige dokumentierte anhaltende Kammertachykardie ( $\geq 30$  s) bei einer verringerten Auswurffraktion des linken Ventrikels ( $EF < 45\%$ )
- Auslösbarkeit einer anhaltenden Kammertachykardie beziehungsweise Kammerflimmern in der elektrophysiologischen Basisuntersuchung, sowie Suppression der Auslösbarkeit unter medikamentöser antiarrhythmischer Therapie
- Nachweis einer kardialen Grunderkrankung

Bei der seriellen Testung sollten in der Regel nicht mehr als drei Versuche einer antiarrhythmischen Mono- oder Kombinationstherapie durchgeführt werden. Die Auswahl der eingesetzten Medikamente traf der jeweils behandelnde Arzt.

Als Ausschlusskriterien galten:

- Myokardinfarkt innerhalb von vier Wochen vor dem Indexereignis
- Alter > 75 Jahre
- Indikation für alternative Therapieformen (Katheterablation, gezielte Herzchirurgie, Herztransplantation)
- Herzinsuffizienz des Schweregrades NYHA IV
- Eine die Prognose limitierende Begleiterkrankung

### **3.2. Studienablauf**

Patienten, die als klinische Arrhythmie eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern aufwiesen, wurden nach Anamnese und körperlicher Untersuchung einer Reihe invasiver und nichtinvasiver Untersuchungen unterzogen:

Nichtinvasive Untersuchungen:

- 12-Kanal Ruhe-EKG
- Langzeit-EKG
- Echokardiographie

Invasive Untersuchungen:

- LV - Angiographie
- Koronarangiographie
- programmierte Ventrikelstimulation

Patienten mit induzierbarer Rhythmusstörung bei der elektrophysiologischen Erstuntersuchung ohne Medikation wurden einer seriellen elektrophysiologischen Medikamententestung unterzogen. War durch die Gabe eines Anitarrhythmikums die Auslösbarkeit supprimierbar und waren alle anderen Einschlusskriterien erfüllt, wurde dem Patienten nach ausführlicher Aufklärung über Ziel und Durchführung der Studie sowie mögliche Risiken die Teilnahme an der Studie angeboten. Patienten, die der Teilnahme zustimmten, wurde anschließend ein

automatischer Kardioverter-Defibrillator implantiert. Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie sollte möglichst vor der Defibrillatorimplantation abgesetzt werden.

Nach der Implantation erfolgte die Randomisierung entweder zur Gruppe mit Fortführung der als effektiv getesteten medikamentösen Therapie (AAT-Gruppe) oder zur Gruppe ohne antiarrhythmische Therapie (Ø-AAT-Gruppe). Um vergleichbare Patientenkollektive zu erhalten, wurde die Randomisierung innerhalb der folgenden 4 Untergruppen durchgeführt:

1. Grunderkrankung KHK, ventrikuläre Tachykardie
2. Grunderkrankung KHK, Kammerflimmern
3. Andere kardiale Grunderkrankung, ventrikuläre Tachykardie
4. Andere kardiale Grunderkrankung, Kammerflimmern

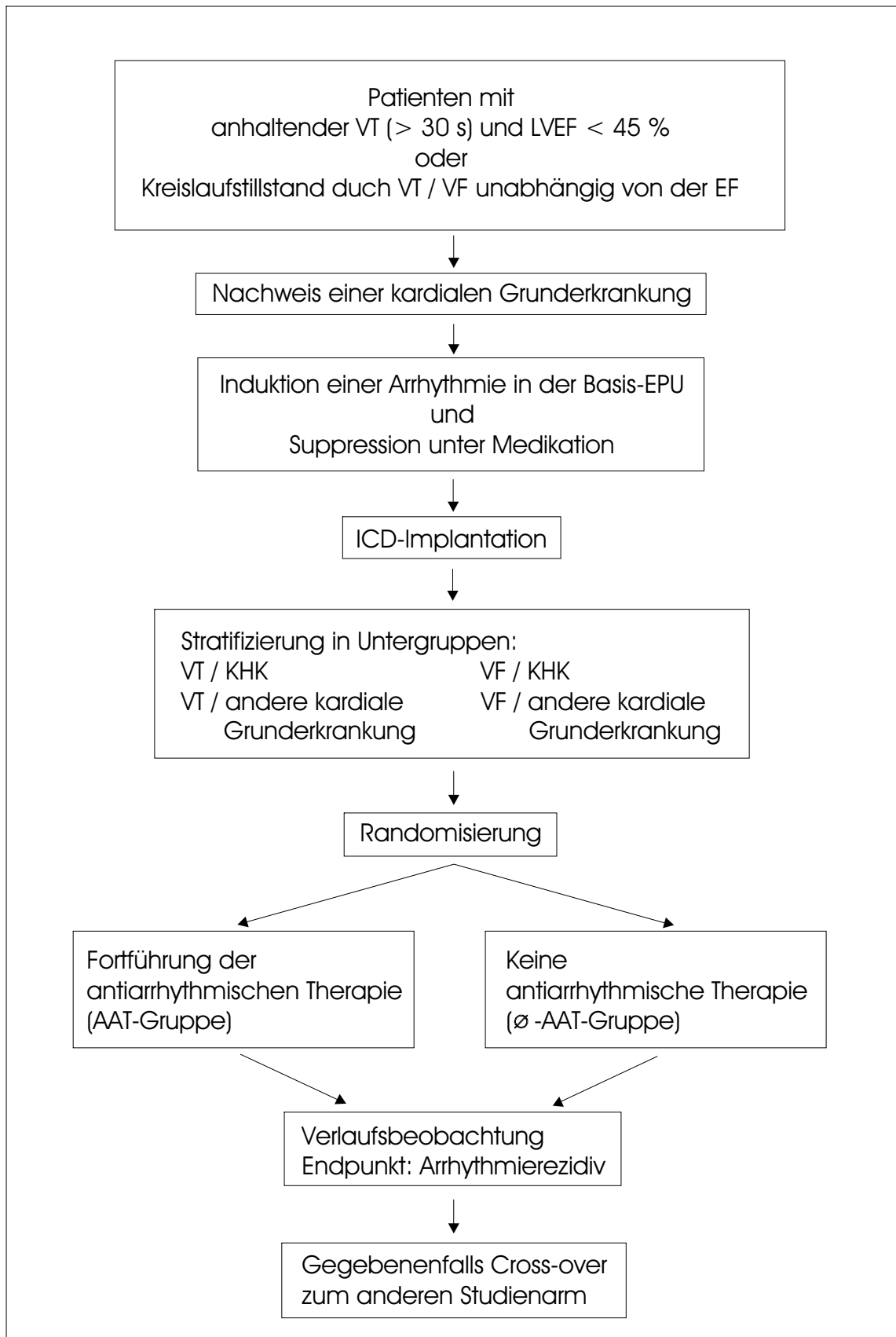
Vor Entlassung wurde bei jedem Patienten eine ICD-Systemtestung unter dem randomisierten Regime durchgeführt. Als antitachykarde Therapie wurden zunächst nur Kardioversions- oder Defibrillationsschocks programmiert. Im weiteren Verlauf der Studie wurde dazu übergegangen, bei moderneren Geräten von Anfang an neben einer Schocktherapie auch eine antitachykarde Stimulationstherapie zu programmieren.

Nach Krankenhausentlassung wurden die Patienten routinemäßig alle 3 Monate zur Verlaufskontrolle und zur Überprüfung des Defibrillators, des klinischen Status und der medikamentösen Therapie vom jeweiligen Zentrum einbestellt. Nach einer Intervention des Defibrillators stellten sich die Patienten ebenfalls bei ihrem betreuenden Arzt vor, der anhand von klinischer Symptomatik und Speicheranalyse des ICD entschied, um was für eine Rhythmusstörung es sich gehandelt hat und ob die ICD-Intervention adäquat oder inadäquat war. Die endgültige Festlegung des Ereignisses trifft ein unabhängiger Gutachter. Im Falle einer adäquaten Intervention war für diesen Patienten der primäre Studienendpunkt erreicht. Nach individueller Einschätzung des behandelnden Arztes konnte ein Cross-over des Patienten zur anderen Behandlungsgruppe erfolgen. Nach Cross-over wurde der Patient wie ein Studienpatient des anderen Studienarmes weiterverfolgt.

Bei Todesfällen wurde anhand der vorausgehenden Symptomatik und einer postmortalen ICD-Abfrage zwischen plötzlichem Herztod, Tod aus anderer kardialer Ursache und nicht kardial bedingtem Tod unterschieden.

Der Studienablauf ist in Abbildung 4 nochmals dargestellt.

**Abbildung 4:** Studienablauf der ADIOS-Studie



### **3.3. Stimulationsprotokoll der elektrophysiologischen Untersuchung**

Über eine Cubitalvene oder die Vena femoralis wurden zwei multipolare Elektrodenkatheter eingeführt und im hohen rechten Vorhof sowie an der rechtsventrikulären Herzspitze beziehungsweise am rechtsventrikulären Ausflusstrakt plaziert. Bei der Erstuntersuchung wurden zunächst intrakardiale Ableitungen vom rechten Vorhof und vom Hischen Bündel vorgenommen. Anschließend wurde nach der Reizschwellenbestimmung zur Stimulation des rechten Vorhofes die Sinusknotenerholungszeit, der Wenckebachpunkt der AV-Überleitung sowie die effektive Refraktärzeit des AV-Knotens und des Vorhofes bestimmt.

Bei der programmierten Kammerstimulation wurde nach der Reizschwellenbestimmung im rechten Ventrikel mit vorzeitiger Einfach- und Doppelstimulation bei vorgegebener Basisstimulation (Basiszykluslängen 750 ms, 600 ms, 500 ms, 400 ms sowie 330ms) im rechtsventrikulären Apex begonnen. Anschließend erfolgte das gleiche Stimulationsprogramm im rechtsventrikulären Ausflusstrakt.

War damit keine anhaltende Tachykardie auf Kammerebene auslösbar, so erfolgte die vorzeitige Dreifachstimulation bei den genannten Basisfrequenzen zunächst im rechtsventrikulären Ausflusstrakt, dann in der rechtsventrikulären Herzspitze.

Die Reizstärke der Basisstimulation und der vorzeitigen Impulse betrug jeweils das doppelte der diastolischen Schwellenreizstromstärke.

Die Rhythmusstörung galt als auslösbar, wenn eine anhaltende Kammertachykardie (Dauer mindestens 30 s beziehungsweise hämodynamisch nicht tolerierbare Kammertachykardie, die eine medikamentöse oder elektrophysiologische Terminierung erforderlich macht) oder Kammerflimmern induziert wurde.

Die Auslösbarkeit der Rhythmusstörung in der nachfolgenden seriellen Testung unter Medikation galt als supprimiert, wenn bei Durchführung des gesamten Stimulationsprotokolls an zwei rechtsventrikulären Stimulationsorten keine Rhythmusstörung ausgelöst werden konnte oder sie nach maximal 10 s spontan terminierte. War in der Basisstimulation die Rhythmusstörung mit bis zu zwei vorzeitigen Impulsen auslösbar, so wurden unter Therapie ebenfalls maximal zwei vorzeitige Impulse abgegeben. Wenn in der Basisstimulation drei vorzeitige Stimuli zur Auslösung einer Arrhythmie notwendig waren, so beinhaltete das Stimulationsprotokoll unter Therapie auch drei Stimuli an zwei ventrikulären Stimulationsorten und unter Anwendung aller genannten Basisstimulationsfrequenzen.

Folgende Antiarrhythmika gelangten zur Austestung:

- Sotalol
- Mexiletin
- Propafenon
- Disopyramid
- Amiodaron

Die serielle Testung unter oraler Therapie konnte auch unter verschiedenen Kombinationen dieser Medikamente durchgeführt werden.

### **3.4. Statistische Analyse**

Basierend auf früheren Studienergebnissen [72] wurde für die Patientengruppe mit antiarrhythmischer Therapie eine Rezidivrate von 20 % nach 2 Jahren angenommen, in der Gruppe ohne antiarrhythmische Therapie eine Rate von 50 %. Somit wurde durch den Einsatz der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie auf Basis der seriellen Testung eine Reduktion der Rezidivrate von 60 % erwartet (Hypothese). Bei einem Alpha-Fehler von 5 % und einem Beta-Fehler von 20 % ergab sich eine notwendige Patientenzahl von je 35 Patienten pro Studienarm.

Die statistische Auswertung der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dougas, Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Als Grundlage der Auswertung wurde die Per-Protocol-Analyse gewählt. Alle durchgeführten statistischen Tests waren zweiseitig. Zahlenwerte wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben, gegebenenfalls ergänzt durch die Angabe des Medianwertes und des Ranges.

Zur Berechnung der kumulativen Überlebensraten bis zum Auftreten eines Arrhythmie-rezidivs wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Die Signifikanz des Unterschiedes zwischen den beiden Studienarmen hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit wurde mit dem Logrank-Test

festgestellt. Zum Vergleich von Mittelwerten in beiden Studiengruppen (Alter, Auswurfraction, Zeit bis zum ersten Arrhythmieereidiv) wurde der U-Test von Mann und Whitney angewandt.

Die statistischen Analysen der Untergruppen wurden als univariate Analysen durchgeführt. Eine multivariate Analyse zur Bestimmung der Assoziation mehrerer klinischer Variablen war aufgrund der geringen Patientenzahl nicht sinnvoll. In den Analysen der Untergruppen wurde die Signifikanz des Unterschiedes bezüglich der Rezidivraten zunächst je nach Größe der Untergruppe durch den Chi-Quadrat-Test beziehungsweise den exakten Test von Fisher festgestellt. War ein Vorteil der antiarrhythmischen Therapie erkennbar, wurden die Kaplan-Meier-Kurven berechnet und der Logrank-Test durchgeführt. Wahrscheinlichkeitswerte kleiner 0,05 galten als signifikant.

## **4. ERGEBNISSE DER "ANTIARRHYTHMIC DRUGS IMPROVE OUTCOME STUDY" (ADIOS)**

### **4.1. Allgemeine Daten der Studienpatienten**

In der Zeit von November 1991 bis November 1997 wurden 56 Patienten (46 Männer und 10 Frauen) mit einem mittleren Alter von  $58 \pm 11$  Jahren in die Studie aufgenommen. Beteiligt an der Studie waren die 5 Zentren in München, Berlin, Ludwigshafen, Bonn und Danzig. Bei 25 Patienten (45 %) war das klinische Index-Ereignis eine Kammertachykardie (VT), 31 Patienten (55 %) wiesen Kammerflimmern (VF) auf. Bei keinem Patienten stand diese Rhythmusstörung mit einem akuten beziehungsweise reversiblen Ereignis wie Herzinfarkt, Medikamententoxizität oder Elektrolytstörung in Zusammenhang. Bei 32 Patienten (59 %) hatte sich mit der Index-Arrhythmie zum ersten Mal eine ventrikuläre Rhythmusstörung manifestiert, bei 20 Patienten (37 %) waren zuvor schon 1-5 Episoden einer ventrikulären Tachyarrhythmie aufgetreten, 2 Patienten (4 %) hatten mehr als 5 Arrhythmieepisoden vor dem Index-Ereignis. Von 2 Patienten lagen diesbezüglich keine Angaben vor.

Als zugrundeliegende Herzerkrankung wurde bei 35 Patienten (63 %) eine koronare Herzerkrankung (KHK) festgestellt. Bei den meisten dieser Patienten (N = 31) war in der Vorgeschichte ein Myokardinfarkt aufgetreten, der mindestens 4 Wochen vor dem Index-Ereignis zurücklag. 11 der Infarktpatienten hatten ein Herzwandaneurysma.

Bei 21 Patienten (37 %) wurde eine andere kardiale Grunderkrankung diagnostiziert, am häufigsten (13 Patienten) eine dilatative Kardiomyopathie (DCM).

Die mittlere linksventrikuläre Auswurffraktion betrug  $43 \pm 19$  %. Die Mehrzahl der Patienten (64 %) hatte eine Herzinsuffizienz Klasse II nach der Einteilung der New York Heart Association, 20 % der Patienten hatten NYHA Klasse I und bei 16 % bestand eine Herzinsuffizienz NYHA Klasse III.

Eine Übersicht der Patientengrunddaten ist in Tabelle 7 (Seite 61) dargestellt.



## **4.2. Ergebnisse der elektrophysiologischen Basisuntersuchung und der seriellen Testung**

### **4.2.1. Elektrophysiologische Basisuntersuchung**

Bei allen Patienten war in der elektrophysiologischen Basisuntersuchung (Basis-EPU) eine ventrikuläre Arrhythmie auslösbar. Diese war bei der Mehrzahl der Patienten (N = 48, entspricht 86 %) eine ventrikuläre Tachykardie, bei 8 Patienten (14 %) war primär Kammerflimmern induzierbar. Im Mittel wurden zur Auslösung der Arrhythmie 2,3 vorzeitige Stimuli benötigt (1 vorzeitiger Stimulus bei 8 %, 2 vorzeitige Stimuli bei 57 %, 3 vorzeitige Stimuli bei 35 % der Patienten) bei einer mittleren Basisstimulationsrate von  $143 \pm 29$  Schlägen/min.

Im Vergleich der Indexarrhythmie mit der induzierten Arrhythmie zeigte sich, dass bei allen Patienten mit ventrikulärer Tachykardie als Index-Ereignis (N = 25) auch in der Basis EPU eine ventrikuläre Tachykardie induziert wurde. Bei Patienten mit Kammerflimmern als klinischer Arrhythmie (N = 31) wiesen nur 8 Patienten in der Basis-EPU ebenfalls Kammerflimmern auf, während bei 23 Patienten eine ventrikuläre Tachykardie auslösbar war.

### **4.2.2. Serielle Testung**

In der nachfolgenden seriellen Testung konnte bei 46 Patienten bereits beim ersten getesteten Medikament keine ventrikuläre Arrhythmie mit einer Dauer von mehr als 10 Sekunden ausgelöst werden. Bei 8 Patienten war die Arrhythmie in der zweiten Medikamententestung supprimierbar und 2 Patienten benötigten eine dritte Medikamententestung. Im Mittel wurden  $1,2 \pm 0,5$  Medikamente getestet bis eine effektive antiarrhythmische Therapie gefunden wurde. Das am häufigsten eingesetzte Medikament war Sotalol (bei 73 % aller Patienten) mit einer mittleren Tagesdosis von  $291 \pm 96$  mg (Range 160 – 480 mg/Tag).

**Tabelle 5:** Übersicht über die als effektiv getesteten Medikamente bzw. Medikamentenkombinationen

<b>Antiarrhythmikum</b>	<b>Mittlere Tagesdosis</b>	<b>N</b>
Sotalol	291 ± 96 mg	41
Mexiletin	600 mg	3
Amiodaron	200 mg	2
Propafenon	750 - 900 mg	2
Disopyramid	500 - 600 mg	2
Sotalol / Propafenon	240 - 320 mg / 600 mg	2
Sotalol / Mexiletin	240 - 320 mg / 600 mg	3
Amiodaron / Mexiletin	200 mg / 600 mg	1

### 4.3. ICD-Implantation

Im Anschluss an die serielle Testung wurde bei allen Patienten ein Kardioverter-Defibrillator implantiert. In Abhängigkeit vom Studienzeitpunkt wurden unterschiedliche Systeme verwendet. Bei 37 Patienten (66 %) wurde das Aggregat subpektoral implantiert, 19 Patienten (34 %) wurden einer abdominellen Aggregatimplantation unterzogen. Hinsichtlich der eingesetzten Sondensysteme erhielten 25 Patienten (45 %) einen ICD mit aktivem Gehäuse und einer transvenösen endokardialen Sonde. Bei 28 Patienten (50 %) wurden zwei transvenöse endokardiale Sonden implantiert, wobei 13 von diesen Patienten zusätzlich eine subkutane Defibrillationselektrode erhielten. 3 Patienten (5 %) bekamen Systeme mit epikardialen Flächenelektroden: bei zwei Patienten wurde gleichzeitig eine aortokoronare Bypass-Operation durchgeführt, bei einem Patient war aufgrund einer hohen Defibrillationsschwelle eine epikardiale Flächenelektrode notwendig.

Von den 56 implantierten ICDs wurden 52 Geräte der Firma Medtronic eingesetzt, 3 ICDs der Firma CPI und ein Gerät von Biotronic. Die Funktion der Geräte mit Bestimmung der Defibrillationsschwelle wurde intraoperativ getestet, sowie vor Entlassung der Patienten.

Perioperative Komplikationen traten bei 2 Patienten auf. Ein Patient erlitt eine Wundinfektion mit Erysipel, welches antibiotisch behandelt wurde. Eine Gerätentnahme war nicht erforderlich. Bei einem weiteren Patienten kam es zu einer lokalen Blutung im Bereich der subkutanen Flächenelektrode mit Hämatombildung, welches eine zweimalige Punktion erforderte. Die Komplikationen heilten folgenlos aus.

An Therapieoptionen boten die eingesetzten ICDs die Möglichkeiten der antitachykarden Stimulation, Kardioversion sowie Defibrillation, wobei bei den ADIOS-Patienten zu Beginn der Studie nur die Defibrillation zur Terminierung einer Arrhythmie eingesetzt wurde. Im



#### 4.4. Stratifizierung und Randomisierung

Es erfolgte eine Stratifizierung der ADIOS-Patienten hinsichtlich der kardialen Grunderkrankung (KHK oder andere kardiale Grunderkrankung) und der klinischen Arrhythmie (VT oder VF). Somit ergab sich die in Tabelle 6 dargestellte Verteilung der Patienten auf vier Untergruppen.

**Tabelle 6:** Verteilung der Patienten auf die Untergruppen

Untergruppe	Patientenzahl (N)
Grunderkrankung KHK, VT	14
Grunderkrankung KHK, VF	21
Andere Grunderkrankung, VT	10
Andere Grunderkrankung, VF	11

Innerhalb der Untergruppen wurde anschließend die Randomisierung zur Antiarrhythmikatherapie (AAT) oder alleinigen ICD-Therapie (Ø-AAT) durchgeführt: 28 Patienten (50 %) erhielten nach der ICD-Implantation die als effektiv ausgetestete medikamentöse antiarrhythmische Therapie und 28 Patienten wurden ohne Antiarrhythmikum unter alleinigem ICD-Schutz entlassen.

Therapie mit einem Betablocker erhielten 7 Patienten (13 %). Von diesen 7 Patienten waren 1 Patient der AAT-Gruppe und 6 Patienten der ICD-Gruppe zugeteilt worden.

Die beiden Studiengruppen – AAT-Gruppe bzw. Ø-AAT-Gruppe - zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der klinischen Daten wie Geschlecht, Alter, kardiale Grunderkrankung, Stadium der Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Auswurfraction, Index-Arrhythmie, induzierte Arrhythmie in der Basis-EPU und der als effektiv ausgetesteten antiarrhythmischen Therapie (s. Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Klinische Daten der gesamten ADIOS-Patienten und der Patienten der beiden Studiengruppen (AAT und Ø-AAT)

	<b>Alle Studienpatienten N = 56 (100 %)</b>	<b>Patienten mit AAT N = 28 (50 %)</b>	<b>Patienten ohne AAT N = 28 (50 %)</b>
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männer</b>	46 (82 %)	21 (77 %)	25 (86 %)
<b>Frauen</b>	10 (18 %)	7 (23 %)	3 (14 %)
<b>Alter (Jahre)</b>	58 ± 11	61 ± 10	56 ± 11
<b>Kardiale Grunderkrankung</b>			
<b>KHK</b>	35 (63 %)	16 (57 %)	19 (68 %)
- Z. n. MI	- 31 (89 %)	- 13 (81 %)	- 17 (89 %)
- Herzwandaneurysma	- 11 (31 %)	- 6 (38 %)	- 5 (26 %)
- Koronarstatus			
<b>1-Gefäß-Erkrankung</b>	- 14 (40 %)	- 7 (44 %)	- 7 (37 %)
<b>2-Gefäß-Erkrankung</b>	- 5 (14 %)	- 3 (19 %)	- 2 (11 %)
<b>3-Gefäß-Erkrankung</b>	- 16 (46 %)	- 6 (38 %)	- 10 (53 %)
<b>Keine KHK</b>	21 (37 %)	12 (43 %)	9 (31 %)
- DCM	- 13 (62 %)	- 7 (58 %)	- 6 (67 %)
- Andere	- 8 (38 %)	- 5 (42 %)	- 3 (33 %)
<b>NYHA Klasse</b>			
<b>I</b>	11 (20 %)	6 (20 %)	5 (17 %)
<b>II</b>	35 (64 %)	18 (63 %)	18 (66 %)
<b>III</b>	9 (16 %)	4 (17 %)	5 (17 %)
<b>LVEF (%)</b>	43 ± 19	46 ± 20	39 ± 17
<b>Art der Index-Arrhythmie</b>			
<b>VT</b>	25 (45 %)	13 (46 %)	12 (43 %)
<b>VF</b>	31 (55 %)	15 (54 %)	16 (57 %)
<b>Anzahl der Arrhythmien vor dem Index-Ereignis:</b>			
<b>0</b>	32 (59 %)	16 (59 %)	16 (59 %)
<b>1 – 5</b>	20 (37 %)	9 (33 %)	11 (41 %)
<b>&gt; 5</b>	2 ( 4 %)	2 ( 7 %)	0 ( 0 %)
<b>Art der induzierten Arrhythmie in der Basis-EPU:</b>			
<b>VT</b>	48 (86 %)	23 (82 %)	25 (89 %)
<b>VF</b>	8 (14 %)	5 (18 %)	3 (11 %)
<b>Als effektiv ausgetestete Medikamente:</b>			
<b>Sotalol</b>	41 (73 %)	21 (75 %)	20 (71 %)
<b>Mexiletin</b>	3 ( 5 %)	3 (11 %)	-
<b>Amiodaron</b>	2 ( 4 %)	1 ( 4 %)	1 ( 4 %)
<b>Propafenon</b>	2 ( 4 %)	-	2 ( 7 %)
<b>Disopyramid</b>	2 ( 4 %)	1 ( 4 %)	1 ( 4 %)
<b>Antiarrhythmikakombinationen</b>	6 (11 %)	2 ( 7 %)	4 (14 %)
<b>Durchschnittliche Anzahl der getesteten Medikamente</b>	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.5
<b>Anzahl der Patienten mit (zusätzlicher) Betablocker Therapie</b>	7 (13 %)	1 ( 4 %)	6 (21 %)
<b>Follow up (Monate)</b>	22 ± 21	23 ± 22	21 ± 21

## **4.5. Ergebnisse der Beobachtungszeit**

Während der Beobachtungszeit stellten sich die Patienten alle drei Monate sowie nach einer Intervention des Defibrillators in der ICD-Ambulanz des jeweils zuständigen Zentrum vor. Dort erfolgte eine Verlaufskontrolle mit Überprüfung des Defibrillators und der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie durch den behandelnden Arzt. Die Beobachtungszeit betrug  $22 \pm 21$  Monate. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Beobachtungszeit der beiden Studiengruppen (AAT:  $23 \pm 22$  Monate versus  $\emptyset$ -AAT:  $21 \pm 21$  Monate).

### **4.5.1. Patienten-drop-out**

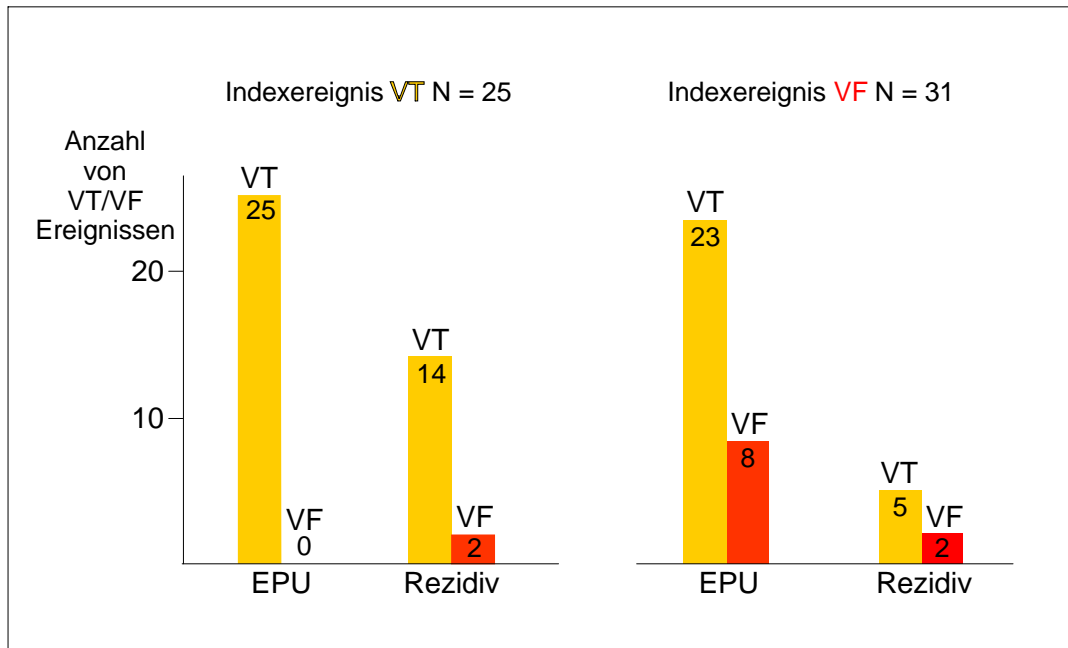
Bei zwei Patienten der AAT-Gruppe musste die Sotalolmedikation wegen symptomatischer Bradykardie nach 3 bzw. 7 Monaten Follow-up-Zeit abgesetzt werden (2 drop-outs). Die Ergebnisse dieser beiden Patienten wurden in der Studiauswertung für den Zeitraum, in dem sie unter medikamentöser antiarrhythmischer Therapie standen, berücksichtigt (Per-protocol-Analyse).

### **4.5.2. Arrhythmie rezidive**

Insgesamt trat im Verlauf der Beobachtungszeit von  $22 \pm 21$  Monaten bei 23 Patienten (41,1 %) ein Arrhythmie rezidiv auf. 19 Patienten zeigten eine ventrikuläre Tachykardie, bei 4 Patienten war Kammerflimmern dokumentiert. Die Rhythmusstörungen waren bei 12 Patienten durch ein intrakardiales Elektrogramm, bei 9 Patienten durch Aufzeichnung der Zykluslängen dokumentiert. Bei 2 Patienten war das Rezidiv selbst, bedingt durch den eingesetzten Gerätetyp, nicht dokumentiert, konnte jedoch anhand der berichteten klinischen Symptomatik und des ICD-Zählerstandes für abgegebene Therapien als solches klassifiziert werden. Abbildung 6 gibt einen Überblick über die Arrhythmiearten (VT/VF) und das Verhältnis zwischen der Indexarrhythmie, der induzierten Arrhythmie in der Basis-EPU und dem ersten Rezidiv. Bei allen Patienten mit ventrikulärer Tachykardie als Indexereignis war auch in der elektrophysiologischen Basisuntersuchung eine ventrikuläre Tachykardie auslösbar, während

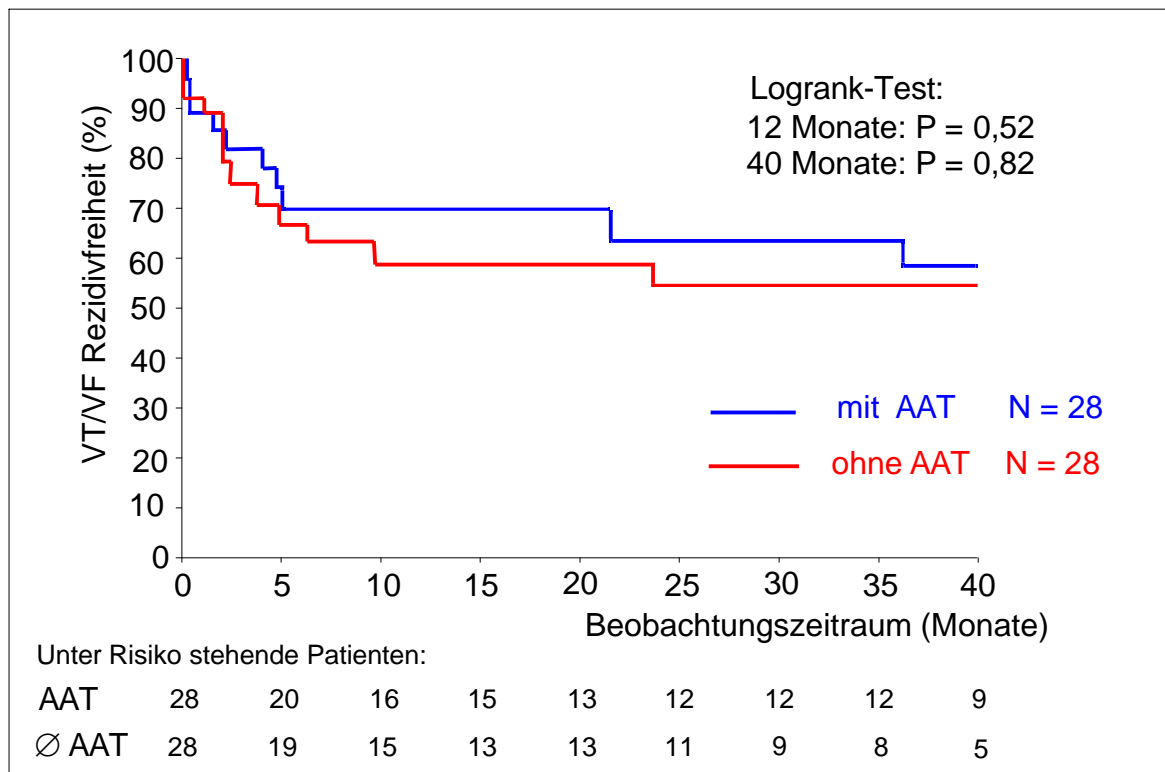
nur ein geringer Teil der Patienten mit Kammerflimmern als Indexarrhythmie auch in der Basis-EPU Kammerflimmern zeigte (26 %). In beiden Gruppen (VT oder VF als Indexarrhythmie) wurde bei der Mehrzahl der Patienten das Arrhythmieereignis als ventrikuläre Tachykardie identifiziert.

**Abbildung 6:** Zusammenhang zwischen Indexarrhythmie, EPU und Rezidiv



Betrachtet man die beiden Studiengruppen (AAT und  $\emptyset$ -AAT), so verteilen sich die 23 Rezidive auf 11 Patienten in der AAT-Gruppe (39,3 %) und 12 Patienten in der  $\emptyset$ -AAT-Gruppe (42,9 %). Der zeitliche Verlauf der Arrhythmieereignisse ist in den Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 7 dargestellt. Es ist zu sehen, dass in beiden Gruppen die Mehrzahl der Rezidive bereits kurz nach Randomisierung auftrat.

**Abbildung 7:** Kaplan-Meier Kurven hinsichtlich der VT/VF Rezidivfreiheit in der AAT- und Ø-AAT-Gruppe

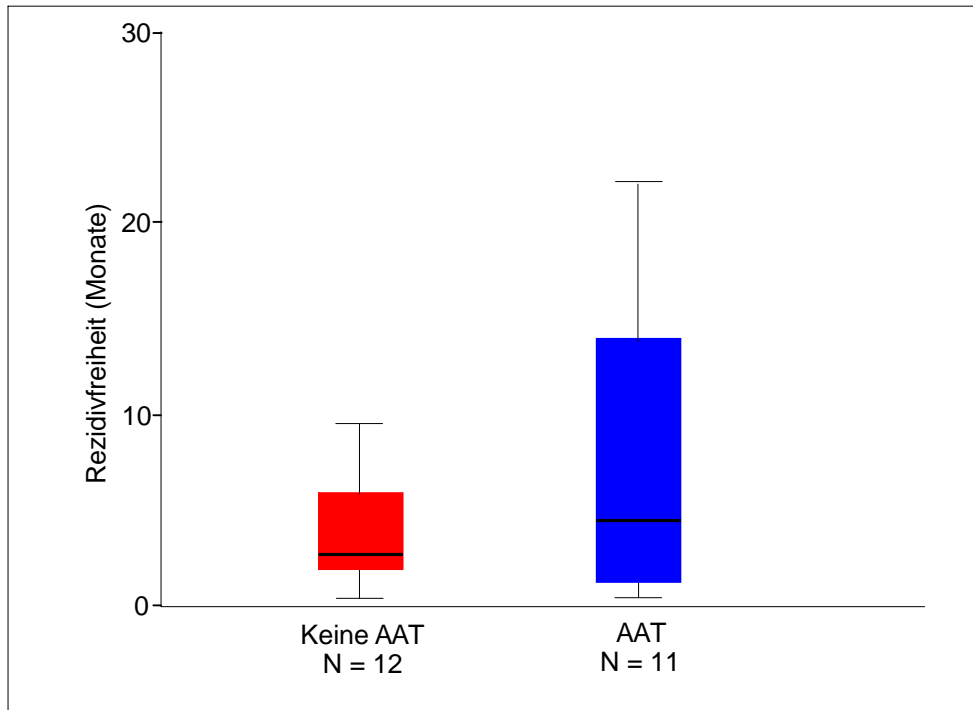


Die geschätzten Überlebenskurven in Bezug auf die Rezidivfreiheit zeigen in den ersten drei Studienjahren einen leichten Trend zugunsten der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie. Der P-Wert im Logrank-Test (2-seitig) ist jedoch mit  $P = 0,52$  nach 12 Monaten und  $p = 0,82$  nach 40 Monaten weit von der Signifikanzgrenze entfernt.

Die mittlere rezidivfreie Zeit (s. Abbildung 8) betrug in der AAT-Gruppe  $11,6 \pm 17,2$  Monate (Range: 0,5 – 51 Monate, Median: 4,3 Monate) und in der Ø-AAT-Gruppe  $5,2 \pm 6,9$  Monate (Range: 0,5 – 25 Monate, Median: 2,6 Monate). Der P-Wert im Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich der mittleren rezidivfreien Zeit in der AAT- und Ø-AAT-Gruppe ist mit  $P = 0,64$  (2-seitig) nicht signifikant.



**Abbildung 8:** Darstellung der zeitlichen Verteilung der Rezidive in der AAT- und  $\emptyset$ -AAT-Gruppe



Dargestellt ist jeweils die 50. Perzentile, die 25. und 75. Perzentile, sowie die 10. und 90. Perzentile

Letztlich lässt sich nur mit Sicherheit sagen, dass der erwartete Unterschied in der Rezidivhäufigkeit von 20 % in der AAT-Gruppe und 50 % in der ICD-Gruppe in zwei Jahren Beobachtungszeit nicht erreicht wurde. Da auch bei einer Fortführung der Studie bis zur festgelegten Patientenzahl von 2 x 35 Patienten oder einer Verlängerung der Nachbeobachtungszeit ein Unterschied in der vorher angenommenen Größenordnung praktisch nicht mehr zu erreichen war, wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Um die Hypothese zu testen, ob die antiarrhythmische Therapie auf der Basis der seriellen Testung einen Vorteil bringt der wesentlich geringer ist als die in der ADIOS-Studie angenommene 60 %ige Reduktion der Rezidivrate in zwei Jahren, wäre eine Studie mit wesentlich größerer Patientenzahl nötig.

#### 4.5.2.1. Medikamentöse Therapie der Patienten mit und ohne Arrhythmie rezidiv

##### 4.5.2.1.1. Antiarrhythmische Therapie

Betrachtet man in der AAT-Gruppe die antiarrhythmische Medikation bei Patienten mit bzw. ohne Rezidiv so ergibt sich die in Tabelle 8 dargestellte Verteilung. Von den 21 Patienten, die

Sotalol als Antiarrhythmikum erhielten, hatten 8 Patienten ein Arrhythmie rezidiv (38 %), von 7 Patienten, die ein anderes Antiarrhythmikum beziehungsweise eine Antiarrhythmikakombination erhielten, trat bei 3 Patienten (43 %) ein Rezidiv auf. Hinsichtlich des Auftretens eines Rezidives ist kein signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit Sotalol und der Therapie mit einem anderen Antiarrhythmikum bzw. einer Antiarrhythmikakombination zu erkennen (Exakter Test von Fisher: P = 1,00).

**Tabelle 8:** Antiarrhythmische Therapie bei Patienten mit und ohne Arrhythmie rezidiv in der AAT-Gruppe (N = 28)

	<b>Rezidiv (N = 11)</b>	<b>Kein Rezidiv (N = 17)</b>
<b>Sotalol (N = 21)</b>	N = 8	N = 13
<b>Anderes Antiarrhythmikum / Antiarrhythmikakombination (N = 7)</b>	N = 3 (Diso N = 1 Amio N = 1 Mex N = 1)	N = 4 (Mex N = 2 Sot + Mex N = 1 Sot + Propa N = 1)

Amio: Amiodaron, Diso: Disopyramid, Mex: Mexiletin, Propa: Propafenon, Sot: Sotalol

Auch für die Patienten in der Ø-AAT-Gruppe ergibt sich eine ähnliche Verteilung, wenn man die Medikamente betrachtet unter welchen die Arrhythmie in der elektrophysiologischen Untersuchung supprimierbar war (Tabelle 9). 8 der 20 Patienten, bei denen Sotalol das effektive Medikament war, hatten im Verlauf der Studie ein Arrhythmie rezidiv (40 %) und 4 der 8 Patienten, für die sich ein anderes Medikament beziehungsweise eine Kombination als wirksam erwiesen hatte, erlitten ein Rezidiv (50 %). Auch hier war kein signifikanter Unterschied (exakter Test von Fisher: P = 0,69) zu erkennen.

**Tabelle 9:** Als effektiv getestete antiarrhythmische Therapie bei Patienten mit und ohne Arrhythmie rezidiv in der Ø-AAT-Gruppe (N = 28)

	<b>Rezidiv (N = 12)</b>	<b>Kein Rezidiv (N = 16)</b>
<b>Sotalol (N = 20)</b>	N = 8	N = 12
<b>Anderes Antiarrhythmikum / Antiarrhythmikakombination (N = 8)</b>	N = 4 (Propa N = 1 Sot + Mex N = 2 Amio+Mex N = 1)	N = 4 (Propa N = 1 Amio N = 1 Diso N = 1 Sot + Propa N = 1)

Amio: Amiodaron, Diso: Disopyramid, Mex: Mexiletin, Propa: Propafenon, Sot: Sotalol

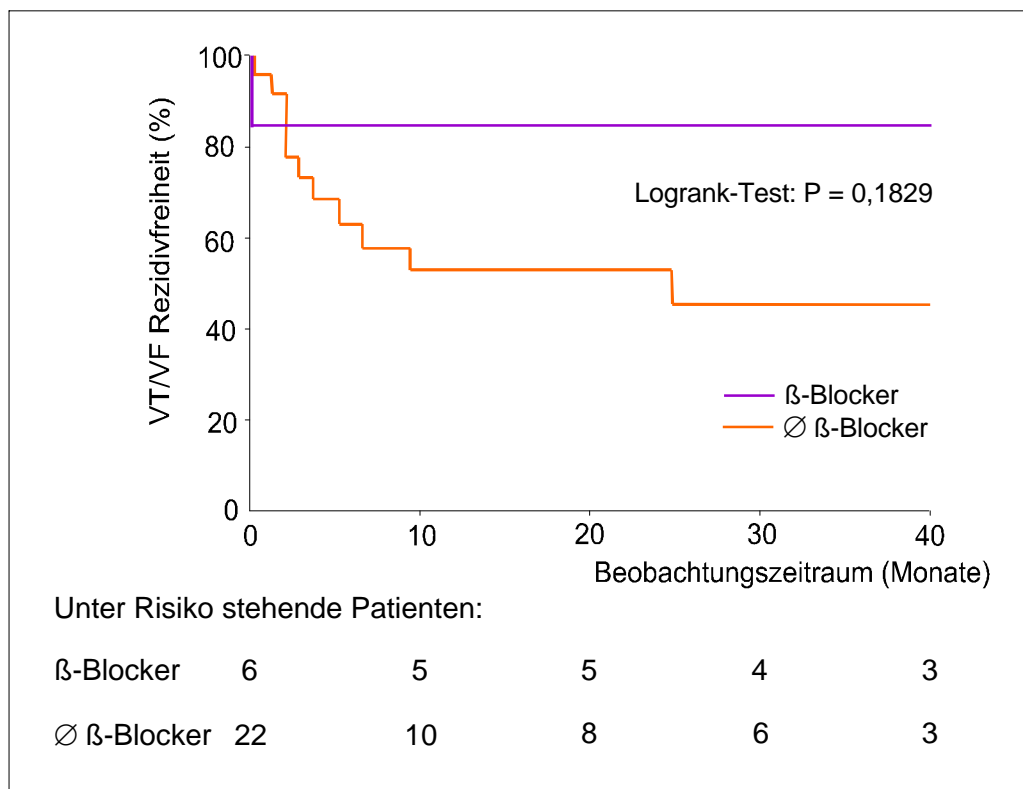
#### 4.5.2.1.2. Betablocker Therapie

In der Ø-AAT-Gruppe schien ein Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Arrhythmierezidiv hinsichtlich der Therapie mit Betablockern zu bestehen. Von den 6 Patienten der Ø-AAT-Gruppe, die einen Betablocker erhielten, trat nur bei einem Patienten ein Rezidiv der ventrikulären Arrhythmie auf (17 %), während bei den 22 Patienten ohne Beta-Blocker 11 Patienten (50 %) ein Rezidiv erlitten (s. Tabelle 10). Der Unterschied war jedoch im exakten Test von Fisher (P = 0,20) nicht signifikant. Abbildung 9 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für die Rezidivfreiheit bei Patienten mit und ohne Betablocker in der Gruppe der Patienten ohne antiarrhythmische Therapie. Auch der Logrank-Test war mit P = 0,18 nicht signifikant.

**Tabelle 10:** Betablocker Therapie bei Patienten mit und ohne Arrhythmierezidiv in der Ø-AAT-Gruppe (N = 28)

	Rezidiv (N = 12)	Kein Rezidiv (N = 16)
Betablocker (N = 6)	N = 1	N = 5
Kein Betablocker (N = 22)	N = 11	N = 11

**Abbildung 9:** Kaplan-Meier Kurven hinsichtlich der VT/VF Rezidivfreiheit bei Patienten mit und ohne Betablocker in der Ø-AAT-Gruppe (N = 28)



#### 4.5.2.2. Analyse der Rezidivraten in Untergruppen des ADIOS-Patientenkollektivs

Zur Identifikation von Patientengruppen mit bestimmten demographischen oder klinischen Merkmalen, die möglicherweise von der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie auf der Basis der seriellen Testung profitieren, wurde eine Reihe von Subanalysen durchgeführt.

Betrachtet man die Rezidivraten nach Einteilung der Studienpatienten in Untergruppen bezüglich der Merkmale Geschlecht (Männer / Frauen), NYHA-Klasse (I / II / III) und Art der Indexarrhythmie (VT / VF), so lässt sich für diese Untergruppen kein Vorteil der antiarrhythmischen Therapie erkennen (s. Tabelle 11). Auch bezüglich des durchschnittlichen Alters war kein Unterschied zwischen den AAT-Patienten mit Rezidiv ( $61 \pm 12$  Jahre) und den  $\emptyset$ -AAT-Patienten mit Rezidiv ( $59 \pm 11$  Jahre) zu erkennen (Mann-Whitney-U-Test:  $P = 0,42$ ). Das gleiche gilt auch für die durchschnittliche Anzahl der getesteten Medikamente in den beiden Gruppen (AAT:  $1,2 \pm 0,4$ ,  $\emptyset$  AAT:  $1,2 \pm 0,4$ , Mann-Whitney-U-Test:  $P = 1,00$ )

**Tabelle 11:** Rezidivraten der AAT- und  $\emptyset$ -AAT-Gruppe unter Berücksichtigung von demographischen und klinischen Merkmalen

	AAT-Patienten		$\emptyset$ -AAT-Patienten		Signifikanz
	Gesamt (N = 28)	Rezidiv (N = 11) (39 %)	Gesamt (N = 28)	Rezidiv (N = 12) (43 %)	
<b>Geschlecht</b>					
<b>Männer</b>	21	<b>10 (48 %)</b>	25	<b>11 (44 %)</b>	P = 0,81
<b>Frauen</b>	7	<b>1 (14 %)</b>	3	<b>1 (33 %)</b>	P = 1,00
<b>NYHA Klasse</b>					
<b>I</b>	6	<b>4 (67 %)</b>	5	- ( 0 %)	P = 0,06
<b>II</b>	18	<b>7 (39 %)</b>	18	<b>10 (56 %)</b>	P = 0,23
<b>III</b>	4	- ( 0 %)	5	<b>2 (40 %)</b>	P = 0,44
<b>Art der Index-Arrhythmie</b>					
<b>VT</b>	13	<b>7 (54 %)</b>	12	<b>9 (75 %)</b>	P = 0,41
<b>VF</b>	15	<b>4 (27 %)</b>	16	<b>3 (19 %)</b>	P = 0,69

Die P-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Rezidivraten in den jeweiligen Untergruppen. Angewandt wurde der Chi-Quadrat-Test und der exakte Test von Fisher.

Hingegen scheinen Patienten mit der Grunderkrankung KHK und insbesondere Patienten mit 3-Gefäßerkrankung, Zustand nach Myokardinfarkt und Herzwandaneurysma, sowie Patienten ohne Vorepisoden und Patienten mit eingeschränkter Auswurfraction eher von der antiarrhythmischen Therapie zu profitieren (s. Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Rezidivraten der AAT- und Ø-AAT-Gruppe unter Berücksichtigung von klinischen Merkmalen

	AAT-Patienten		Ø AAT-Patienten		Signifi- kanz
	Gesamt (N = 28)	Rezidiv (N = 11) (39 %)	Gesamt (N = 28)	Rezidiv (N = 12) (43 %)	
<b>Kardiale Grunderkrankung</b>					
<b>KHK</b>	16	<b>4 (25 %)</b>	19	<b>7 (37 %)</b>	P = 0,45
- Z. n. MI	13	<b>2 (15 %)</b>	17	<b>7 (41 %)</b>	P = 0,23
- Herzwandaneurysma	6	- ( 0 %)	5	<b>3 (60 %)</b>	P = 0,06
- Koronarstatus					
<b>1-Gefäß-Erkrankung</b>	7	<b>2 (29 %)</b>	7	<b>1 (14 %)</b>	P = 1,00
<b>2-Gefäß-Erkrankung</b>	3	<b>2 (67 %)</b>	2	- ( 0 %)	P = 0,40
<b>3-Gefäß-Erkrankung</b>	6	- ( 0 %)	10	<b>6 (60 %)</b>	P = 0,03
<b>Keine KHK</b>	12	<b>7 (58 %)</b>	9	<b>5 (56 %)</b>	P = 1,00
<b>Anzahl der Arrhythmien vor dem Index-Ereignis:</b>					
<b>0</b>	16	<b>2 (13 %)</b>	16	<b>5 (31 %)</b>	P = 0,39
<b>≥ 1</b>	11	<b>8 (73 %)</b>	11	<b>6 (55 %)</b>	P = 0,66
<b>LVEF ≤ 40 %</b>	11	<b>2 (18 %)</b>	17	<b>8 (47 %)</b>	P = 0,11
<b>LVEF &gt; 40 %</b>	17	<b>9 (53 %)</b>	11	<b>4 (36 %)</b>	P = 0,44

Die P-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Rezidivraten in den jeweiligen Untergruppen. Angewandt wurde der Chi-Quadrat-Test und der exakte Test von Fisher.

KHK-Patienten, die die als effektiv getestete antiarrhythmische Therapie erhielten, zeigten eine Rezidivrate von 25 % gegenüber einer Arrhythmierate von 37 % bei Patienten ohne medikamentöse antiarrhythmische Therapie. Dieser scheinbare Vorteil erwies sich jedoch im Chi-Quadrat-Test mit  $P = 0,45$  als nicht signifikant. Die Rezidivraten bei Patienten mit einer anderen kardialen Grunderkrankung waren mit 58 % (AAT) und 56 % (Ø-AAT) vergleichbar hoch (exakter Test von Fisher:  $P = 1,00$ ).

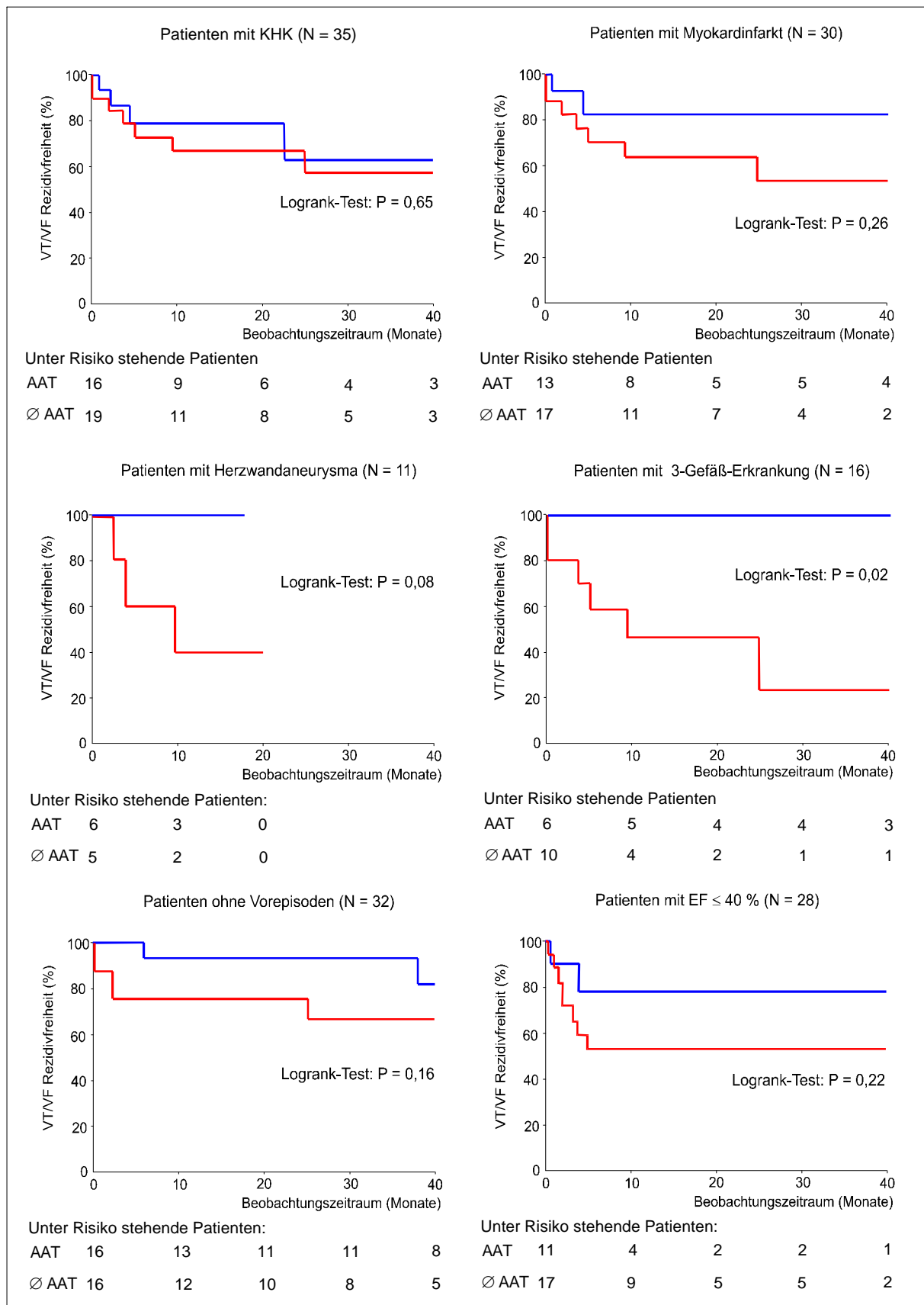
Innerhalb der KHK-Gruppe zeigte sich ein tendenzieller Vorteil für Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt, Herzwandaneurysma und 3-Gefäßerkrankung. Die Rezidivraten bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt betragen 15 % in der AAT-Gruppe gegenüber 41 % in der Ø-AAT-Gruppe (exakter Test von Fisher:  $P = 0,23$ ), bei Patienten mit Herzwandaneurysma sowie bei Patienten mit koronarer 3-Gefäßerkrankung liegen die Rezidivraten bei 0 % in der AAT-Gruppe und 60 % in der Ø-AAT-Gruppe (exakter Test von Fisher:  $P = 0,06 / P = 0,03$ ). Weiterhin deutet sich ein Vorteil der antiarrhythmischen Therapie bei Patienten an, für die die Indexarrhythmie das erste Arrhythmieereignis war. Hier zeigte sich in der AAT-Gruppe eine

Rezidivrate von 13 % gegenüber einer Arrhythmierate von 31 % in der Ø-AAT-Gruppe (exakter Test von Fisher:  $P = 0,39$ ).

Auch Patienten mit einer linksventrikulären Auswurffraktion von 40 % oder weniger wiesen in der AAT-Gruppe mit 18 % eine geringere Rezidivrate auf als die Patienten der Gruppe ohne antiarrhythmische Therapie mit 47 % (Chi-Quadrat-Test:  $P = 0,11$ ).

In Abbildung 10 sind die Kaplan-Meier-Kurven für diese Untergruppen mit zugehörigem Wert im Logrank-Test dargestellt.

**Abbildung 10:** Kaplan-Meier-Kurven hinsichtlich der VT/VF Rezidivfreiheit für die Untergruppen, —  $\emptyset$ -AAT-Patienten, — AAT-Patienten



Somit deutet sich ein positiver Effekt der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie bei Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung - vor allem nach vorausgegangenem Myokardinfarkt und bestehendem Herzwandaneurysma - sowie bei Patienten ohne Vorepisoden einer ventrikulären Arrhythmie an.

Auch für Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Auswurffraktion könnte aufgrund der Studienergebnisse ein Vorteil der antiarrhythmischen Therapie angenommen werden.

Die Untergruppenanalysen haben jedoch aufgrund der kleinen Patientenzahlen einen stark spekulativen Charakter. Sie zeigen lediglich die Richtungen auf, in der Vorteile der antiarrhythmischen Therapie auf der Basis der seriellen Testung noch denkbar sind. Zum Nachweis einer signifikanten Reduktion der Rezidivrate durch die antiarrhythmische Therapie wären allerdings Studien mit einer deutlich größeren Zahl an Patienten mit den genannten klinischen Merkmalen erforderlich.

#### 4.5.3. Mortalität

Bezogen auf die 56 Studienpatienten traten während der Beobachtungszeit bis zum ersten Rezidiv bzw. bis zum Abbruch der Studie im November 1997 drei Todesfälle auf (5 %). Kein Patient war an einer primären Arrhythmie verstorben. Alle drei Patienten starben an dekompensierter Herzinsuffizienz. Zwei der drei Patienten standen unter medikamentöser antiarrhythmischer Therapie mit Sotalol und ein Patient war der  $\emptyset$ -AAT-Gruppe zugeteilt. Es lässt sich somit kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen den beiden Studienarmen feststellen. Eine statistische Auswertung ist aufgrund der kleinen Patientenzahl nicht sinnvoll.

**Tabelle 13:** Klinische Daten der während der Studie verstorbenen Patienten

Kardiale Grunderkrankung	Klinische Arrhythmie	LVEF (%)	NYHA-Klasse	Randomisierung	Todesursache	Follow-up-Zeit (Monate)
KHK	VF	42	II	$\emptyset$ AAT	Herzinsuffizienz	3
DCM	VF	45	II	AAT	Herzinsuffizienz	48
KHK	VF	24	II	AAT	Herzinsuffizienz	2

KHK: koronare Herzerkrankung, DCM: dilatative Kardiomyopathie, VF: Kammerflimmern, LVEF: linksventrikuläre Auswurffraktion, AAT: als effektiv getestete medikamentöse antiarrhythmische Therapie



#### **4.5.4. ICD-bedingte Komplikationen**

Insgesamt traten bei 13 der 56 Patienten (23 %) 15 ICD-bedingte Komplikationen auf. Bei 5 Patienten traten Fehlfunktionen und Komplikationen im Zusammenhang mit den Sonden-systemen auf (1 Sondendislokation, 1 Sondenbruch, 3 Sensing-Fehlfunktionen) und bei einem Patient wurde ein Defekt der subkutanen Flächenelektrode festgestellt. 2 Patienten erlitten Infektionen: 1 postoperative Wundinfektion mit Erysipel und 1 Aggregat-Taschen-Infektion, die eine vorübergehende Entnahme des Gerätes notwendig machte. Bei einem Patienten trat postoperativ ein Hämatom im Bereich der subkutanen Flächenelektrode auf, das punktiert werden musste.

6 Patienten erhielten inadäquate ICD-Therapien aufgrund von Fehldetektionen. Die Ursache der inadäquaten Therapieabgaben waren in drei Fällen Tachyarrhythmien bei Vorhofflimmern, in jeweils einem Fall eine spontan terminierte ventrikuläre Tachykardie, eine fehlerhafte T-Wellen-Wahrnehmung (T-Wave-Oversensing) und eine Störsignal-Wahrnehmung.

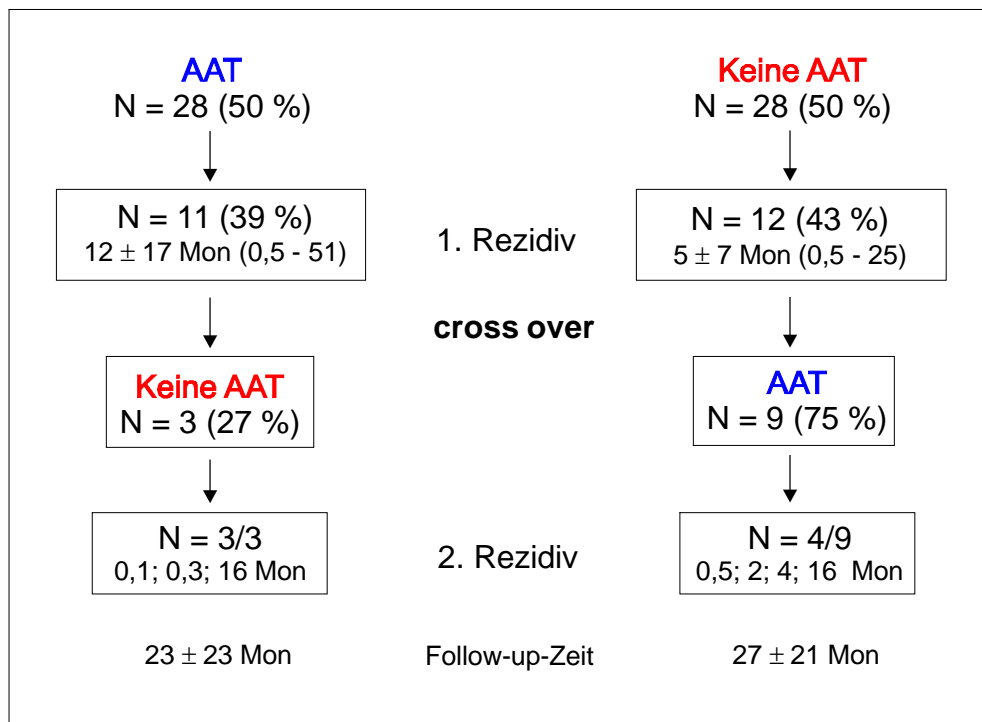
#### **4.5.5. Ergebnisse nach Cross-over**

Patienten, bei denen während der Beobachtungszeit ein Arrhythmie rezidiv aufgetreten war, konnten je nach Einschätzung des behandelnden Arztes und mit Einverständnis des Patienten, in den jeweils anderen Studienarm wechseln (Cross-over).

In der AAT-Gruppe (N = 28) wechselten von 11 Patienten mit Rezidiv 3 Patienten in den anderen Behandlungsarm. Alle drei Patienten hatten in der Beobachtungszeit ohne medikamentöse antiarrhythmische Therapie ein Arrhythmie rezidiv.

In der Ø-AAT-Gruppe (N = 28) wechselten von den 12 Patienten mit Rezidiv 9 Patienten in den anderen Behandlungsarm. Von diesen 9 Patienten, erlitten 4 Patienten ein Rezidiv unter antiarrhythmischer Therapie, während 5 Patienten während einer Follow-up-Zeit von  $31 \pm 24$  Monaten (Range 9 – 47 Monate) rezidivfrei blieben (s. Abbildung 11).

**Abbildung 11:** Ergebnisse der ADIOS Studie vor und nach Cross-over



AAT: als effektiv getestete medikamentöse antiarrhythmische Therapie, Mon: Monate  
 Für das 1. Rezidiv ist neben der Rezidivhäufigkeit die mittlere rezidivfreie Zeit und der Range angegeben. Für das 2. Rezidiv sind die einzelnen Zeitpunkte der Rezidive nach Cross-over angegeben.

Eine statistische Auswertung dieser Ergebnisse ist aufgrund der kleinen Patientenzahlen nach Cross-over nicht sinnvoll.

Nach dem ersten Arrhythmierezidiv beziehungsweise nach Cross-over traten 4 Todesfälle auf. Dabei verstarben 2 Patienten kurze Zeit nach dem ersten Arrhythmierezidiv noch bevor sie in den anderen Studienarm wechselten. Bei einem dieser Patienten aus der AAT-Gruppe konnte die Todesursache nicht geklärt werden, ein Patient aus der  $\emptyset$ -AAT-Gruppe starb an dekompensierter Herzinsuffizienz. Zwei weitere Patienten verstarben 2 bzw. 3 Monate nach Cross-over von der  $\emptyset$ -AAT-Gruppe in die AAT-Gruppe. Ein Patient verstarb an nekrotisierender Pankreatitis, beim zweiten Patienten konnte die Todesursache nicht geklärt werden. Tabelle 14 zeigt die klinischen Daten der nach Cross-over verstorbenen Patienten.

**Tabelle 14:** Klinische Daten der nach Cross-over verstorbenen Patienten

Kardiale Grunderkrankung	Klinische Arrhythmie	LVEF (%)	NYHA-Klasse	Therapie zum Todeszeitpunkt	Todesursache	Follow-up-Zeit (Monate)
DCM	VT	30	III	Ø AAT	Herzinsuffizienz	1
DCM	VT	25	II	AAT	unbekannt	14
KHK	VF	30	II	AAT	nekrotisierende Pankreatitis	32
KHK	VT	42	II	AAT	unbekannt	5

KHK: koronare Herzerkrankung, DCM: dilatative Kardiomyopathie, VF: Kammerflimmern, VT: ventrikuläre Tachykardie, LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction, AAT: als effektiv getestete medikamentöse antiarrhythmische Therapie

## 5. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden prospektiven, kontrollierten Studie war es, festzustellen, ob die medikamentöse antiarrhythmische Therapie auf der Basis der seriellen Testung die Prognose von Patienten mit ventrikulären Herzrhythmusstörungen (VT oder VF) und zugrundeliegender Herzerkrankung (vor allem KHK und DCM) hinsichtlich des Auftretens von Arrhythmie-rezidiven verbessert. Während in zahlreichen Studien belegt werden konnte, dass Patienten, deren ventrikuläre Rhythmusstörung in der seriellen elektrophysiologischen Testung supprimierbar ist, eine bessere Prognose haben als Patienten mit fehlender Supprimierbarkeit [19, 71, 72, 75, 87, 90], gibt es bisher keine Untersuchung, die zeigt dass diese Verbesserung der Prognose tatsächlich auf die Gabe des Medikaments zurückzuführen ist.

Generell gibt es bei Studien über die verschiedenen Therapieformen von ventrikulären Herzrhythmusstörungen kaum placebokontrollierte Studien, da es ethisch nicht vertretbar erscheint, Patienten mit lebensbedrohlichen Arrhythmien eine potentiell wirksame Therapie vorzuenthalten. Dies erschwert allerdings erheblich die Interpretation der Studienergebnisse. So kommt es vor allem in retrospektiven Studien zum Vergleich von Ergebnissen unterschiedlicher Patientengruppen hinsichtlich der klinischen Charakteristika, oder es werden die Auswirkungen unterschiedlicher Therapien miteinander verglichen, deren absolute Wirkung aufgrund mangelnder placebokontrollierter Studien nicht bekannt ist. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, standen alle Patienten in der ADIOS-Studie unter dem Schutz eines implantierbaren Defibrillators. Dies ermöglichte es, den klinischen Verlauf von Patienten ohne das als effektiv getestete Medikament zu beobachten. Durch die Implantation eines ICD auch bei den Patienten in der Medikamenten-Gruppe waren die Endpunkte in beiden Gruppen (Auftreten des ersten Arrhythmie-rezidivs) vergleichbar.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der ADIOS-Studie mit den Ergebnissen von anderen Studien, die ebenfalls einen Studienarm enthalten, dessen Patienten eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie auf der Basis der seriellen Testung erhielten verglichen werden.

## 5.1. Ergebnisse der ADIOS-Studie im Vergleich zu anderen Studienresultaten

Die in der ADIOS-Studie erwarteten Rezidivraten von 20 % in der AAT-Gruppe und 50 % in der Ø-AAT-Gruppe innerhalb von zwei Jahren basieren auf den Ergebnissen einer prospektiven, randomisierten Studie von Steinbeck et al. [72], in der die seriell getestete medikamentöse antiarrhythmische Therapie mit einer Betablocker-Therapie bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien (VT oder VF) oder Synkope verglichen wurde. Von den 170 eingeschlossenen Patienten in der Studie von Steinbeck et al. war bei 115 Patienten eine ventrikuläre Arrhythmie in der Basis-EPU induzierbar. Nach Randomisierung erhielten 54 dieser Patienten Metoprolol, während bei 61 Patienten eine serielle Medikamententestung durchgeführt wurde. Hierbei konnte für 29 Patienten ein effektives Medikament gefunden werden (Sotalol in 62 % der Fälle). Die klinischen Daten der Patienten mit induzierbarer Arrhythmie in der Basis-EPU waren hinsichtlich Alter, Geschlecht und linksventrikulärer Auswurfraction mit den entsprechenden Daten der ADIOS-Patienten vergleichbar. Unterschiede bestanden bei der Art der Indexarrhythmie (Steinbeck et al.: VT: 61 %, VF: 24 %, Synkope: 15 %; ADIOS: VT: 45 %, VF: 55 %) sowie auch in geringem Maße in der Art der zugrundeliegenden Herzerkrankung (Steinbeck et al.: KHK: 70 % der Patienten bei denen eine serielle Testung durchgeführt wurde, ADIOS: KHK: 63 % aller Patienten). Von den 29 Patienten, die mit dem als effektiv getesteten Medikament behandelt wurden, erlitten 6 Patienten (21 %) ein Arrhythmie rezidiv oder verstarben an plötzlichem Herztod während eines Beobachtungszeitraums von 2 Jahren. In der Patientengruppe mit induzierbarer Arrhythmie und anschließender Metoprolol-Therapie betrug die Rate an Arrhythmie rezidiven oder plötzlichem Herztod 48 % in 2 Jahren. Diese Zahlen bildeten die Grundlage für die angenommenen Rezidivraten in der ADIOS-Studie, wobei bei der Studie von Steinbeck et al. bei den Patienten, die Metoprolol erhielten, keine serielle Testung durchgeführt worden war. Somit können nur die Ergebnisse der Patienten verglichen werden, die das als effektiv getestete Medikament erhielten. Die Rezidivraten bei diesen Patienten unterscheiden sich jedoch mit 21 % in der Studie von Steinbeck et al. und 39 % in der ADIOS-Studie erheblich. Zu diesem Unterschied könnte zum einen der etwas höhere Anteil an KHK-Patienten in der Studie von Steinbeck et al. beitragen. Patienten mit KHK zeigten in der ADIOS-Studie mit 25 % eine niedrigere Rezidivrate als Patienten mit einer anderen kardialen Grunderkrankung. Als weitere Ursache sind auch die unterschiedlichen Endpunkte in beiden Studien - klinisch festgestellte Arrhythmie beziehungsweise plötzlicher Herztod versus ICD-detektiertes Arrhythmie rezidiv -

zu diskutieren. Möglicherweise wurden in der ADIOS-Studie auch nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien vom ICD terminiert und galten somit als Rezidiv, während solche Episoden in der Studie von Steinbeck et al. unentdeckt blieben.

Die frühen Studien von Mason et al. [41], Ruskin et al. [63] und Horowitz et al. [27] (s. Tabelle 2, Kapitel 2.2.2.1.), in denen die Auswirkungen der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie auf der Basis der seriellen Testung überprüft wurden, zeigen in der Gruppe der Patienten mit supprimierbarer Rhythmusstörung sehr niedrige Rezidivraten von 0 – 7 %, was zu der Annahme der Effektivität dieser Therapie führte. Allerdings waren all diese Studien retrospektiv, wiesen eine geringe Patientenzahl auf (14 - 19 Patienten bei denen die Rhythmusstörung unterdrückbar war) und die Beobachtungszeit war mit im Mittel 8 – 15 Monaten kürzer als in der ADIOS-Studie. Auch war die zugrundeliegende Herzerkrankung bei den Patienten dieser Studien überwiegend eine koronare Herzerkrankung und der Endpunkt in diesen Studien war ein klinisch festgestelltes Arrhythmie Rezidiv.

Die in der folgenden Zeit durchgeführten größeren Studien [9, 19, 71, 75, 87, 90] (s. Tabelle 3, Kapitel 2.2.2.1.) zeigten Rezidivraten in der Gruppe der Patienten mit supprimierbarer Rhythmusstörung in der seriellen Testung von nur 0 – 13 %. Diese wiederum deutlich niedrigeren Rezidivraten gegenüber den Ergebnissen der ADIOS-Studien können zumindest zum Teil ebenfalls durch Unterschiede in den Patientengrunddaten, der zugrundeliegenden Herzerkrankung, unterschiedliche Einschlusskriterien (Synkope ohne dokumentierte Rhythmusstörung), zum Teil kürzere Follow-up-Zeiten und durch unterschiedliche Studienendpunkte (ICD-detektierte Rezidive in ADIOS gegenüber klinisch festgestellten Rezidiven bzw. plötzlicher Herztod) erklärt werden. Ob dadurch jedoch die in der ADIOS-Studie vergleichsweise hohe Rezidivrate ausreichend begründbar ist, kann letztlich nicht mit Sicherheit gesagt werden.

Böcker et al. [8] verglich in einer Fall-Kontroll-Studie die Therapie mit d-l-Sotalol mit der Defibrillatortherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und anhaltender ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern.

Bei den Patienten in der Sotalol-Gruppe war die ventrikuläre Arrhythmie in der seriellen Testung unter Sotalol nicht mehr auslösbar. Die Patienten dieser Studie waren hinsichtlich Alter, Geschlecht und Auswurfraction mit den ADIOS-Patienten vergleichbar. Unterschiede

bestanden in der kardialen Grunderkrankung (nur KHK-Patienten) und der größeren Häufigkeit einer ventrikulären Tachykardie als Index-Ereignis (76 %). Die Rate für das Auftreten eines symptomatischen Arrhythmieereignisses oder dem plötzlichen Herztod betrug 17 % nach 2 und 3 Jahren in der Sotalol-Gruppe und war somit niedriger als in der ADIOS-Studie (39 %). Die Schwierigkeiten beim Vergleich dieser Werte sind wiederum durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien und Studienendpunkte bedingt. Betrachtet man jedoch allein das Ergebnis der KHK-Patienten in der ADIOS-Studie, die unter antiarrhythmischer Therapie eine Rezidivrate von 25 % nach 2 Jahren aufwiesen, so ist dies in etwa mit dem Ergebnis der Studie von Böcker et al. vergleichbar.

Die Ergebnisse der ICD-Patienten in der Studie von Böcker et al. können mit den Ergebnissen der Gruppe ohne antiarrhythmische Therapie in der ADIOS-Studie nicht verglichen werden, da die Patienten in der Studie von Böcker et al. keine Suppression der Arrhythmie unter antiarrhythmischer Therapie zeigten. Dies erschwert auch die Interpretation der Ergebnisse der Studie von Böcker et al., da die Patienten in den beiden Studienarmen eine unterschiedliche Prognose besitzen, wenn man davon ausgeht, dass die Suppressibilität einen prognostisch günstigen Faktor gegenüber fehlender Suppressibilität in der seriellen Testung darstellt.

In der ESVEM-Studie [42, 43] wurde die serielle Testung mit dem Holter-EKG als Wirksamkeitsnachweis für die medikamentöse antiarrhythmische Therapie verglichen.

Die Patientengruppe, für die in der seriellen Testung ein effektives Medikament gefunden wurde, unterschied sich von den ADIOS-Patienten insofern, als diese Patienten im Mittel älter waren, eine niedrigere Auswurfraction besaßen, häufiger eine ventrikuläre Tachykardie als Index-Ereignis aufwiesen und sich die Rhythmusstörung zuvor häufig als medikamentös therapierefraktär gezeigt hatte. Hinsichtlich Geschlecht und Art der zugrundeliegenden Herzerkrankung waren die Patienten mit den ADIOS-Patienten vergleichbar.

Die Rezidivwahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Schätzung) betrug in der ESVEM-Studie in dieser Gruppe 47 % nach zwei Jahren, wobei ein signifikanter Unterschied bestand zwischen Patienten, die mit Klasse I Antiarrhythmika behandelt wurden (Rezidivwahrscheinlichkeit 58 % nach 2 Jahren) und denjenigen, die mit Sotalol behandelt wurden (31 %). Ein Unterschied zwischen Sotalol und Klasse I Antiarrhythmika konnte in der ADIOS-Studie nicht festgestellt werden, wobei hier die Zahl der mit Klasse I Antiarrhythmika behandelten Patienten sehr klein war und somit keine große Aussagekraft besteht.

Insgesamt lässt sich jedoch feststellen, dass in dieser Studie - ähnlich wie in der ADIOS-Studie - die Rate an Arrhythmie rezidiven selbst bei der Gruppe, die mit Sotalol therapiert wurde und im Vergleich besser abschnitt, inakzeptabel hoch war.

In einer Subanalyse der CASCADE-Studie [17] wurden die Ergebnisse von Patienten unter Amiodaron-Therapie mit den Ergebnissen von Patienten unter "konventioneller antiarrhythmischer Therapie" hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines ICD-Schocks verglichen. Alle Patienten hatten als kardiale Grunderkrankung eine koronare Herzerkrankung und Kammerflimmern als Index-Arrhythmie. Das mittlere Alter der Patienten war etwas höher und die Auswurfraction niedriger als bei Patienten in der ADIOS-Studie. Ein weiterer Unterschied bestand darin, dass nur bei einem Teil der Patienten im konventionellen Therapiearm die Rhythmusstörung in der seriellen Testung tatsächlich supprimiert werden konnte. Die eingesetzten Medikamente in diesem Studienarm waren Klasse I Antiarrhythmika. Die Wahrscheinlichkeit einen Defibrillatorschock zu erhalten betrug nach zwei Jahren 58 % für die Patienten im konventionellen Therapiearm und 23 % in der Amiodaron-Gruppe, wobei nicht zwischen adäquater und inadäquater Therapieabgabe unterschieden wurde. Die höhere Anzahl der abgegebenen ICD-Therapien im Vergleich zur ADIOS-Studie ist dabei vereinbar mit den unterschiedlichen Patientencharakteristika (Alter, LVEF), den abweichenden Einschlusskriterien (Supprimierbarkeit), der Verwendung von ausschließlich Klasse I Antiarrhythmika in dieser Patienten-Gruppe der CASCADE-Studie sowie dem unterschiedlichen Endpunkt (adäquate und inadäquate ICD-Entladungen).

In einer anderen Subanalyse dieser Studie [58] wurde das Ergebnis von Patienten, die mit Amiodaron behandelt wurden und deren Rhythmusstörung in der Basis-EPU auslösbar war, mit dem Ergebnis von Patienten, die konventionell behandelt wurden und deren Rhythmusstörung in der seriellen Testung tatsächlich supprimierbar war (unter Klasse I Antiarrhythmika), verglichen. Als Endpunkt wurde ein kardial bedingter Tod oder ein Rezidiv der Arrhythmie gewertet. Für das Erreichen eines Endpunktes ergab sich in der konventionellen Therapie-Gruppe nach zwei Jahren eine Wahrscheinlichkeit von 40 %, für die Amiodaron-Gruppe betrug der Wert 17 %. Somit zeigt sich hier für die Patientengruppe, die mit dem als effektiv getesteten Medikament behandelt wurden eine ähnliche Rezidivrate wie in der ADIOS-Studie.

Die MUSTT-Studie (Multicenter unsustained Tachycardia Trial) [12] ist die einzige prospektive, randomisierte Studie, die die medikamentöse antiarrhythmische Therapie auf der Basis der



seriellen Testung mit einer Kontrollgruppe ohne medikamentöse Therapie vergleicht. Allerdings wurde bei der Kontrollgruppe im Unterschied zu ADIOS keine serielle Testung durchgeführt. Es war somit nicht bekannt, ob die Arrhythmie bei diesen Patienten supprimierbar gewesen wäre oder nicht. Als weiterer Unterschied zur ADIOS-Studie waren nur Patienten mit klinisch nicht anhaltender ventrikulärer Arrhythmie eingeschlossen. Hinsichtlich der anderen Patientencharakteristika waren die Patienten durchschnittlich älter, hatten eine niedrigere Auswurfraction ( $\leq 40\%$ ) und die kardiale Grunderkrankung war ausschließlich eine koronare Herzerkrankung. Wie in ADIOS war jedoch bei allen Patienten eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie in der Basis-EPU auslösbar. An Medikamenten wurden Klasse I Antiarrhythmika (58%), Amiodaron (22%) und Sotalol (20%) eingesetzt. Nach 5 Jahren waren in der Gruppe der medikamentös behandelten Patienten 37% der Patienten an Herzstillstand oder einer Arrhythmie verstorben, gegenüber 9% in der ICD Gruppe und 32% in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich des Auftretens von anhaltenden ventrikulären Arrhythmien bestand praktisch kein Unterschied zwischen der Gruppe mit antiarrhythmischer Therapie (medikamentös oder ICD) und der Kontrollgruppe (20% versus 21%), wobei über die Verteilung der Arrhythmie rezidive innerhalb der Gruppe mit Therapie (ICD versus getestete Antiarrhythmika) keine Angaben vorliegen.

Diese Studie demonstrierte, dass die medikamentöse antiarrhythmische Therapie auf der Basis der seriellen Testung die Prognose von Patienten mit nichtanhaltender ventrikulärer Arrhythmie gegenüber dem Verlauf von Patienten, deren Rhythmusstörung in der Basisuntersuchung ebenfalls induzierbar war und die keine antiarrhythmische Therapie erhielten, nicht verbessern konnte. Einzig der Einsatz des implantierbaren Defibrillators trug in dieser Studie zu einer signifikanten Senkung der arrhythmiebedingten Mortalität sowie der Gesamtmortalität bei.

Insgesamt weisen die dargestellten Studien für Patienten, die mit der als effektiv getesteten medikamentösen antiarrhythmischen Therapie behandelt wurden, recht unterschiedliche Ergebnisse auf. Die Studienresultate zeigen Arrhythmie rezidivraten zwischen 0 und 47% innerhalb von 2 Jahren. Diese große Spannweite ist zumindest zum Teil durch unterschiedliche Studiendesigns zu erklären, was auch den Vergleich der verschiedenen Ergebnisse erschwert. Es zeigt sich jedoch gerade in den großen prospektiven Studien oftmals eine hohe Rezidivrate bei den auf der Grundlage der seriellen Testung medikamentös behandelten Patienten, so dass die Effektivität dieser Behandlungsmethode fraglich erscheint.

Mit der ADIOS-Studie sollte die Effektivität dieser Methode bei Patienten mit zugrundeliegender Herzerkrankung und anhaltender ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern erstmals im Vergleich zu einer Kontrollgruppe überprüft werden. Die erwartete Reduktion der Rezidivrate durch diese Therapie von 50 % auf 20 % innerhalb von 2 Jahren konnte nicht festgestellt werden. Es zeigte sich sowohl in der medikamentös behandelten Gruppe als auch in der Gruppe ohne medikamentöse Therapie eine vergleichbar hohe Rezidivrate von 39 % respektive 43 %. Für Patienten mit antiarrhythmischer Therapie bestand eine Tendenz zum späteren Auftreten des Rezidivs mit einem mittleren Zeitgewinn von 6,4 Monaten. Man könnte daher vermuten, dass der Vorteil der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie in einem geringfügigem Zeitgewinn liegt, ohne dass jedoch die Gesamtrezidivrate beeinflusst wird. Der Unterschied zwischen den mittleren rezidivfreien Zeiten in beiden Gruppen war allerdings statistisch nicht signifikant.

Die hohe Rezidivrate in der Gruppe mit seriell getesteter antiarrhythmischer Therapie im Vergleich zu anderen Studien ist zumindest teilweise durch unterschiedliche Einschlusskriterien - vor allem bezüglich der kardialen Grunderkrankung – und unterschiedliche Studienendpunkte zu erklären. Ob die relativ hohe Rezidivrate in der ADIOS-Studie dadurch ausreichend begründet werden kann oder ob noch andere Einflüsse das Ergebnis mitbestimmen, lässt sich letztendlich nicht mit Sicherheit sagen.

Die Kriterien des angewandten Stimulationsprotokolls werden bei der Diskussion von Studienergebnissen immer wieder als entscheidende Einflussgrößen genannt. Manche Autoren fordern, dass das Stimulationsprotokoll bei der Medikamententestung vollständig mit bis zu drei vorzeitigen Stimuli durchgeführt wird, um die Wirksamkeit eines Antiarrhythmikums zu beurteilen [40]. In der ADIOS-Studie wurde in der Medikamententestung nur dann ein dritter vorzeitiger Stimulus abgegeben, wenn die Arrhythmie in der Basisuntersuchung ebenfalls mit drei vorzeitigen Stimuli induziert wurde. Ansonsten wurde bei der Ventrikelstimulation unter antiarrhythmischer Therapie das Stimulationsprotokoll bis zur Abgabe von zwei vorzeitigen Stimuli durchgeführt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Anwendung dieses Stimulationsprotokolls zu einer Überbewertung der Effektivität von Antiarrhythmika geführt hat. Allerdings zeigt das Ergebnis einer Studie von Borggjeve und Breithardt [9], dass auch eine erschwerte Auslösbarkeit zur Beurteilung der Effektivität einer antiarrhythmischen Therapie ausreicht.

Einschränkend muss auch bemerkt werden, dass die Compliance der Patienten bezüglich der Medikamenteneinnahme im Falle eines Arrhythmie rezidivs nicht objektiv durch Medika-

mentenspiegelbestimmungen im Serum überprüft wurde, sondern sich die Beurteilung der Medikamenteneinnahme auf die Angaben des Patienten stützte. Somit könnte auch eine mangelnde Compliance das Ergebnis der ADIOS-Studie mitbeeinflusst haben.

## **5.2. Ergebnisse der Untergruppen**

Im folgenden soll auf die Ergebnisse der Untergruppen eingegangen werden, von denen einige möglicherweise von der antiarrhythmischen Therapie auf Basis der seriellen Testung profitieren könnten. Anzumerken ist jedoch, dass in diesen Subanalysen nur eine univariate Analyse durchgeführt wurde. Um unabhängige Risikofaktoren für die Rezidivfreiheit bzw. das Auftreten eines Rezidivs zu bestimmen, wäre eine multivariate Analyse notwendig, für die die Patientenzahl in der ADIOS-Studie jedoch nicht ausreichend groß ist. Aus diesem Grund und wegen der kleinen Patientenzahlen in den Untergruppen können nur Richtungen aufgezeigt werden, in welchen ein Nutzen der Therapie noch denkbar ist.

### **5.2.1. Patienten mit koronarer Herzerkrankung**

Eine Untergruppe von Patienten, die möglicherweise von der antiarrhythmischen Therapie auf der Basis der seriellen Testung profitiert, ist die Gruppe der Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Die Rezidivraten der KHK-Patienten lagen bei 25 % für Patienten mit antiarrhythmischer Therapie gegenüber 37 % für Patienten ohne Therapie. Noch deutlicher sind die Unterschiede bei Patienten nach Myokardinfarkt, Herzwandaneurysma und 3-Gefäßerkrankung. Wie bereits dargestellt wiesen andere Studien bei KHK-Patienten, die mit Antiarrhythmika auf der Basis der seriellen Testung behandelt wurden, niedrigere Rezidivraten auf als die Gesamtgruppe der AAT-Patienten in ADIOS beziehungsweise vergleichbare Ergebnisse wie die KHK-Patienten der ADIOS-Studie [8, 12, 17]. Patienten mit einer anderen Grunderkrankung wiesen in der ADIOS-Studie am häufigsten eine dilatative Kardiomyopathie auf. Bei dieser Erkrankung sind die genauen Mechanismen der ventrikulären Arrhythmie unklar und die Induzierbarkeit bzw. Nichtinduzierbarkeit einer ventrikulären Arrhythmie hat eine geringere Aussagekraft bezüglich der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs als dies bei KHK-Patienten der Fall ist [32, 33, 60]. Auch der Wert der seriellen Testung ist bei dieser

Patientengruppe umstritten. So zeigen einige Studien [56, 69, 74] eine gute Prognose für Patienten, die mit dem als effektiv getesteten Medikament behandelt wurden, was auch die Grundlage war, weshalb Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie in die ADIOS-Studie aufgenommen wurden. Andere Studien [54, 60] wiesen für diese Patienten wiederum hohe Rezidivraten trotz Supprimierbarkeit in der seriellen Testung nach.

Wenn man von der Annahme ausgeht, dass die serielle Testung tatsächlich nicht geeignet ist, die Effektivität von Antiarrhythmika bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zu beurteilen, könnte der Einschluss dieser Patienten dazu geführt haben, einen positiven Effekt bei den KHK-Patienten zu verdecken. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Gabe des als effektiv getesteten Medikamentes bei KHK-Patienten zu einer Verbesserung der Prognose hinsichtlich des Auftretens von Arrhythmieereignissen führt.

### **5.2.2. Patienten ohne Vorepisoden vor dem Indexereignis**

Patienten ohne Vorepisoden vor der Indexarrhythmie zeigten in der AAT-Gruppe eine Rezidivrate von 13 % gegenüber einer Rezidivrate von 31 % in der Gruppe ohne antiarrhythmische Therapie. Auch für diese Patienten könnte somit ein Nutzen durch die Therapie mit dem getesteten Antiarrhythmikum bestehen. Patienten mit Arrhythmieepisodes bereits vor dem Index-Ereignis zeigten hingegen in der medikamentös behandelten Gruppe eine höhere Rezidivrate (73 %) als in der Gruppe ohne Therapie (55 %). Patienten mit Vorepisoden in der ADIOS-Studie scheinen somit unabhängig von der Therapie ein wesentlich höheres Rezidivrisiko zu besitzen als Patienten ohne Vorepisoden, was auf eine ausgeprägtere elektrische Instabilität zurückgeführt werden könnte.

Der Unterschied zwischen den Rezidivraten der Patienten mit beziehungsweise ohne antiarrhythmische Therapie in den beiden Gruppen (mit oder ohne Vorepisoden) war nicht signifikant. In der Literatur finden sich keine Angaben über den Zusammenhang zwischen Arrhythmiehäufigkeiten und der Prognose in Bezug auf eine bestimmte Therapieform. Um die mögliche Wirksamkeit einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie für Patienten mit einem einmaligen Ereignis einer ventrikulären Arrhythmie festzustellen, müsste eine entsprechende Studie an einer größeren Patientenzahl durchgeführt werden.

### **5.2.3. Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Auswurffraktion**

Auch Patienten mit einer eingeschränkten Auswurffraktion  $\leq 40\%$  wiesen in der AAT-Gruppe eine Rezidivrate von nur  $18\%$  gegenüber einer Rezidivrate von  $47\%$  in der Gruppe ohne antiarrhythmische Therapie auf. Hingegen zeigten Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion ( $EF > 40\%$ ) Rezidivraten von  $53\%$  in der AAT-Gruppe und  $36\%$  in der Gruppe ohne Therapie. Man könnte daher bei Patienten mit eingeschränkter Auswurffraktion eher einen Vorteil der antiarrhythmischen Therapie vermuten als bei Patienten mit noch besser erhaltener kardialer Funktion. Gerade aber Patienten mit verminderter Auswurffraktion weisen in einigen anderen Studien eine schlechtere Prognose unter der als effektiv getesteten antiarrhythmischen Therapie auf als Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion [19, 32, 55, 75, 90]. So zeigten beispielsweise in der Studie von Fogoros et al. [19] Patienten mit der als effektiv getesteten medikamentösen Therapie und einer Auswurffraktion  $\leq 30\%$  ein Rezidivrisiko von  $22 \pm 10\%$  nach zwei Jahren gegenüber einem Rezidivrisiko von  $7 \pm 4\%$  bei Patienten mit einer Auswurffraktion  $> 30\%$  ( $P =$  nicht signifikant). Allerdings bestand für alle Patienten unabhängig von der Auswurffraktion eine bessere Prognose im Falle der Suppressierbarkeit der Rhythmusstörung in der seriellen Testung als bei fehlender Suppressierbarkeit. Ähnliche Ergebnisse zeigen auch die Studien von Wilber et al. [90] und Swerdlow et al. [75]. Diese Ergebnisse führten dazu, dass manche Autoren [32] die medikamentöse antiarrhythmische Therapie auf Basis der seriellen Testung nur für Patienten mit einer Auswurffraktion  $> 30\%$  empfahlen und für Patienten mit einer stark eingeschränkten kardialen Funktion die Implantation eines Defibrillators bevorzugten, auch wenn deren Rhythmusstörung medikamentös suppressierbar war. Angesichts dieser Studienergebnisse sind die Ergebnisse der ADIOS-Studie für Patienten mit verminderter Auswurffraktion im Vergleich zu Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion eher mit Vorsicht zu betrachten.

### **5.2.4. Patienten mit Betablocker-Therapie**

In der Gruppe ohne getestete medikamentöse Therapie erhielten 6 Patienten einen Betablocker. Von diesen 6 Patienten erlitt 1 Patient ( $17\%$ ) ein Arrhythmieereignis gegenüber 11 der 22 Patienten ( $50\%$ ) ohne Betablocker-Therapie. Somit könnte ein positiver Effekt der

Betablocker-Therapie hinsichtlich der Senkung des Arrhythmierisikos angenommen werden, wenn auch der Unterschied bei der kleinen Patientenzahl nicht signifikant war.

Während man lange Zeit davon ausging, dass Betablocker mit wenigen Ausnahmen wie beispielsweise beim Syndrom der langen QT-Zeit nur eine geringe Wirkung in der Prävention von ventrikulären Herzrhythmusstörungen besitzen, musste diese Ansicht in den letzten Jahren revidiert werden. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe eines Betablockers bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie das Risiko am plötzlichen Herztod zu versterben gemindert werden kann [4, 14, 35, 59, 76, 77]. In einer Studie von Levine et al. [36] war bei Patienten mit implantierbarem Defibrillator aufgrund ventrikulärer Herzrhythmusstörungen die Gabe eines Betablockers assoziiert mit einer längeren rezidivfreien Zeit gegenüber Patienten ohne Betablocker-Therapie. Somit wird derzeit angenommen, dass Betablocker auch eine wesentliche antiarrhythmische Wirkung bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien besitzen.

Daher besteht auch die Möglichkeit, dass das Ergebnis der Patienten ohne spezifische antiarrhythmische Therapie in der ADIOS-Studie durch die Gabe von Betablockern bei einem Teil der Patienten beeinflusst wurde. Eine Auswirkung der Betablocker-Therapie auf das Gesamtergebnis der Studie ist jedoch eher unwahrscheinlich. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen (AAT und  $\emptyset$ -AAT) wäre auch dann nicht signifikant geworden, wenn man für die Gruppe ohne antiarrhythmische Therapie eine Rezidivrate von 50 % annimmt, wie sie bei Patienten ohne Betablocker-Therapie aufgetreten ist.

### **5.3. Schlussfolgerung**

In der ADIOS-Studie konnte hinsichtlich der Rezidivraten kein Unterschied zwischen der Gruppe mit der als effektiv getesteten medikamentösen antiarrhythmischen Therapie und der Gruppe ohne diese Therapie festgestellt werden.

Zahlreiche Studien zeigten, dass im Falle der medikamentösen Suppression der Induzierbarkeit einer Arrhythmie auf Kammerebene in der elektrophysiologischen Untersuchung die Prognose dieser Patienten bezüglich der Arrhythmie rezidivraten und des plötzlichen Herztodes besser ist als für den Fall, dass keine Suppression der Auslösbarkeit gelingt [9, 19, 27, 41, 63, 71, 72, 75, 87, 90]. In Anbetracht des Resultates der ADIOS-Studie liegt daher die Vermutung nahe, dass mit der Methode der programmierten Stimulation lediglich Patientengruppen mit guter und

schlechter Prognose identifiziert werden, je nachdem ob die Arrhythmie medikamentös suppressierbar ist oder nicht. Die Prognose scheint dabei unabhängig davon zu sein, ob die Patienten das als effektiv getestete Antiarrhythmikum tatsächlich erhalten.

Eine Untersuchung an den CAST-Studienpatienten [22] ergab für die Methode der Medikamententestung mittels Langzeit-EKG ein ähnliches Resultat. Die Studie zeigte, dass Patienten, deren ventrikuläre Extrasystolen im Langzeit-EKG medikamentös einfacher suppressierbar waren, unabhängig von der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie eine bessere Prognose hinsichtlich der Rate arrhythmiebedingter Todesfälle und hinsichtlich der Gesamtmortalität aufwiesen als Patienten, deren ventrikuläre Ektopien weniger leicht oder gar nicht medikamentös suppressierbar waren.

Somit scheinen die Methoden der Medikamententestung mittels Langzeit-EKG und serieller elektrophysiologischer Untersuchung eher der Risikostratifizierung zu dienen als ein Wirksamkeitsnachweis für Antiarrhythmika zu sein. Dies hat möglicherweise zu einer Missinterpretation hinsichtlich der Wirksamkeit der seriell ausgetesteten medikamentösen antiarrhythmischen Therapie in unkontrollierten Studien geführt.

Ob dennoch ein geringerer Nutzen der getesteten antiarrhythmischen Therapie als der in der ADIOS-Studie prognostizierte vorhanden ist, kann anhand der vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Die Subanalysen der ADIOS-Studie ergaben Hinweise, dass bestimmte Patientengruppen, wie Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder Patienten ohne Vor-episoden vor dem Indexereignis, möglicherweise von der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie auf der Basis der seriellen Testung profitieren. Größere Studien wären notwendig um diese Hypothesen zu untersuchen.

In einigen prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass die ICD-Therapie und auch die empirische Amiodarontherapie effektiver ist in der Behandlung von Patienten mit bestehendem Risiko für das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien als die medikamentöse antiarrhythmische Therapie auf der Basis der seriellen Testung [8, 89, 12, 17]. Der implantierbare Defibrillator erwies in weiteren Studien [20, 52, 78, 33, 15] seine Überlegenheit auch im Vergleich zur empirischen Amiodarontherapie.

Zur Senkung der Arrhythmie rezidivrate bei Patienten mit implantiertem ICD hat sich der empirische Einsatz von Metoprolol [36] und Sotalol [53] als wirksam erwiesen. Generell wird empfohlen, eine antiarrhythmische Begleitmedikation bei Patienten mit implantiertem ICD nach individuellen Gesichtspunkten wie der Häufigkeit und Frequenz der klinischen Arrhythmie sowie der Auswirkungen der Therapie auf die Defibrillationsschwelle und auf die ventrikuläre

Funktion auszuwählen. Daher kommt bei Patienten mit implantiertem ICD die serielle Medikamententestung zur Auswahl einer geeigneten zusätzlichen medikamentösen antiarrhythmischen Therapie nicht zum Einsatz.

Angesichts des Ergebnisses der ADIOS-Studie und in Anbetracht der Entwicklungen bei der Behandlung von Patienten mit ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern in den letzten Jahren sowie der bestehenden Indikation für die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators bei diesen Patienten scheint die zeit- und kostenintensive Methode der seriellen Medikamententestung für die Mehrzahl der Patienten keinen relevanten Stellenwert mehr bei der Therapie von ventrikulären Herzrhythmusstörungen zu haben.



## ZUSAMMENFASSUNG

Ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern gelten als Hauptursache des plötzlichen Herztodes, der ca. 50 % aller kardial bedingten Todesfälle ausmacht [48, 49, 50] und somit eine häufige Todesursache darstellt. Bei Patienten, die diese ventrikulären Rhythmusstörungen überlebt haben, besteht innerhalb des folgenden Jahres ein 10 – 30 %iges Risiko des Wiederauftretens [23, 37, 50, 51, 71, 75, 90]. Somit stellt nach der Akutbehandlung bei diesen Patienten vor allem die Prophylaxe bzw. die Therapie weiterer Ereignisse dieser potentiell lebensbedrohlichen ventrikulären Herzrhythmusstörungen ein wichtiges medizinisches Problem dar.

Als Behandlungsmöglichkeit von Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien hat in den letzten Jahren vor allem der implantierbare Kardioverter-Defibrillator an Bedeutung gewonnen. Dennoch ist auch die medikamentöse antiarrhythmische Therapie auf der Basis der seriellen Testung eine weiterhin bestehende Therapieoption.

Studien, die den Verlauf von Patienten mit medikamentös supprimierbarer Rhythmusstörung mit dem Verlauf von Patienten vergleichen, bei denen eine Suppression der Induzierbarkeit in der elektrophysiologischen Untersuchung nicht gelingt, zeigen für die erstgenannte Patientengruppe eine Verbesserung der Prognose hinsichtlich des Arrhythmie rezidivrisikos [19, 27, 41, 63, 71, 72, 75, 90]. Es gibt bisher jedoch keine Studie, die den Wert der als effektiv getesteten antiarrhythmischen Therapie gegenüber einer Kontrollgruppe überprüft hat. Daher sind zwei verschiedene Interpretationen dieser Ergebnisse möglich.

1. Der gezielte Einsatz des Antiarrhythmikums verhindert ein Rezidiv der Rhythmusstörung und verbessert damit die Prognose.
2. Die Methode der seriellen programmierten Ventrikelstimulation selektiert die Patienten in solche mit guter und schlechter Prognose, unabhängig davon, ob sie das als effektiv getestete Antiarrhythmikum erhalten oder nicht.

In dieser Arbeit sollte im Rahmen der prospektiven kontrollierten multizentrischen Studie "ADIOS" (Antiarrhythmic Drugs Improve Outcome Study) geprüft werden, welche dieser beiden Interpretationsmöglichkeiten zutreffend ist. Um diese Frage beantworten zu können, wurde der klinische Verlauf von Patienten, die das als effektiv getestete Antiarrhythmikum

erhalten, mit dem Verlauf von Patienten, die diese Therapie nicht erhalten, verglichen. Untersucht wurden Patienten mit kardialer Grunderkrankung, stattgehabter ventrikulärer Rhythmusstörung (VT oder VF), Induzierbarkeit der Rhythmusstörung in der elektrophysiologischen Basisuntersuchung und Supprimierbarkeit der Arrhythmie in der seriellen Testung. Damit für alle Patienten ein sicherer Schutz vor dem plötzlichen Herztod gewährleistet war, wurde den Studienteilnehmern ein Kardioverter-Defibrillator implantiert. Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten eines Arrhythmierezidivs.

Der Einsatz der seriellen Medikamentenaustestung wäre nur dann sinnvoll, wenn durch die anschließende antiarrhythmische Dauertherapie die Rezidivrate von ventrikulären Arrhythmien deutlich gesenkt werden kann und diese Therapie somit einen Schutz vor dem plötzlichen Herztod verspricht. Basierend auf früheren Studienergebnissen [72] wurde für die Patienten mit medikamentöser antiarrhythmischer Therapie eine Rezidivrate von 20 % innerhalb von 2 Jahren angenommen gegenüber einer Rezidivrate von 50 % für die Patienten, die diese Therapie nicht erhalten. Bei einem Alpha-Fehler von 5 % und einem Beta-Fehler von 20 % ergab sich eine notwendige Patientenzahl von je 35 Patienten pro Studienarm.

Wird durch die als effektiv getestete antiarrhythmische Therapie keine oder nur eine wesentlich geringere Reduktion der Rezidivrate erreicht, so wird die zeit- und kostenintensive Methode der seriellen Testung überflüssig zugunsten der frühzeitigen Implantation eines Defibrillators.

In der Zeit von November 1991 bis November 1997 wurden 56 Patienten im Alter von  $58 \pm 11$  Jahren mit stattgehabter ventrikulärer Arrhythmie (VT: 25 Patienten, VF: 31 Patienten) und kardialer Grunderkrankung (KHK: 35 Patienten, DCM: 13 Patienten, andere Grunderkrankung: 8 Patienten) in die Studie aufgenommen. Die mittlere linksventrikuläre Auswurfraction betrug  $43 \pm 19$  %. Im Mittel wurden  $1,2 \pm 0,5$  Medikamente getestet bis eine effektive antiarrhythmische Therapie gefunden wurde. Das am häufigsten eingesetzte Medikament war Sotalol (bei 73 % aller Patienten) mit einer mittleren Tagesdosis von  $291 \pm 96$  mg. Die Hälfte der Patienten erhielt nach Randomisierung das als effektiv getestete Antiarrhythmikum als Dauertherapie, während die anderen 28 Patienten unter dem alleinigen Schutz des implantierten Kardioverter-Defibrillators standen. Die beiden Studiengruppen zeigten hinsichtlich der klinischen Grunddaten keine signifikanten Unterschiede.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von  $22 \pm 21$  Monaten war in der Gruppe mit medikamentöser antiarrhythmischer Therapie bei 11 Patienten (39,3 %) ein Arrhythmierezidiv

aufgetreten. In der Gruppe ohne medikamentöse antiarrhythmische Therapie erlitten 12 Patienten (42,9 %) ein Rezidiv der Rhythmusstörung. Somit konnte hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit kein Vorteil durch die getestete antiarrhythmische Therapie festgestellt werden. Für Patienten mit antiarrhythmischer Therapie bestand lediglich eine Tendenz zum späteren Auftreten des Rezidivs mit einem mittleren Zeitgewinn von 6,4 Monaten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Da auch bei einer Fortführung der Studie bis zur festgelegten Patientenzahl von 2 x 35 Patienten oder einer Verlängerung der Nachbeobachtungszeit ein Unterschied in der vorher angenommenen Größenordnung nicht mehr erreicht werden konnte, wurde die Studie vorzeitig abgebrochen.

Ob ein geringerer Nutzen der getesteten antiarrhythmischen Therapie als der in der ADIOS-Studie prognostizierte vorhanden ist oder ob diese Therapie gar keinen Effekt hat, kann anhand der vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Weitaus größere Studien wären notwendig um diese Hypothesen zu testen.

Analysen der Untergruppen in der ADIOS-Studie ergaben, dass möglicherweise Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung mit vorausgegangenem Myokardinfarkt und bestehendem Herzwandaneurysma sowie Patienten ohne Arrhythmieepisoden vor dem Indexereignis von der seriell getesteten antiarrhythmischen Therapie profitieren könnten. Die Untergruppenanalysen haben jedoch aufgrund der kleinen Patientenzahlen einen stark spekulativen Charakter. Sie zeigen lediglich die Richtungen auf, in der Vorteile der antiarrhythmischen Therapie auf der Basis der seriellen Testung noch denkbar sind. Zum Nachweis einer signifikanten Reduktion der Rezidivrate durch die antiarrhythmische Therapie wären Studien an einer größeren Patientenzahl mit den genannten klinischen Merkmalen erforderlich.

Eine Untersuchung an den CAST-Studienpatienten [22] zeigte, dass Patienten, deren ventrikuläre Extrasystolen im Langzeit-EKG medikamentös einfacher suppressierbar waren, unabhängig von der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie eine bessere Prognose hinsichtlich der Rate arrhythmiebedingter Todesfälle und hinsichtlich der Gesamtmortalität aufwiesen, als Patienten, deren ventrikuläre Ektopien weniger leicht oder gar nicht medikamentös suppressierbar waren. Somit scheint die Methode der Medikamententestung durch das Langzeit-EKG eher ein Mittel zur Risikoabschätzung für das Auftreten arrhythmiebedingter Todesfälle als ein Wirksamkeitsnachweis für Antiarrhythmika zu sein.

Angesicht des Ergebnisses der ADIOS-Studie, das keine nennenswerte Reduktion der Arrhythmie rezidivrate durch die als effektiv getestete antiarrhythmische Therapie aufzeigt,

kann für die Methode der seriellen Medikamententestung vermutet werden, dass sie ebenfalls eher der Risikostratifizierung dient und durch sie Patientengruppen mit guter und schlechter Prognose identifiziert werden, je nachdem ob die Arrhythmie medikamentös supprimierbar ist oder nicht. Die Prognose scheint dabei unabhängig davon zu sein, ob die Patienten das als effektiv getestete Antiarrhythmikum tatsächlich erhalten.

Für Patienten mit überlebtem Kammerflimmern oder einer Episode einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie besteht heutzutage die Indikation zur Implantation eines Kardioverter-Defibrillators, der sich in mehreren prospektiven Studien gegenüber der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie auf der Basis der seriellen Testung sowie auch gegenüber der empirischen Amiodarontherapie überlegen gezeigt hat [8, 12, 15, 20, 33, 52, 78, 89].

Angesicht dieser Entwicklungen bei der Behandlung von Patienten mit ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern und in Anbetracht des Ergebnisses der ADIOS-Studie scheint die zeit- und kostenintensive Methode der seriellen Medikamententestung für die Mehrzahl der Patienten keinen relevanten Stellenwert bei der Therapie von ventrikulären Herzrhythmusstörungen zu haben.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. ACC/AHA Guidelines for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmic Devices: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol* 31: 1175-1209, 1998
2. ACC/AHA: Guidelines for Clinical Intracardiac Electrophysiological and Catheter Ablation Procedures. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Intracardiac Electrophysiologic and Catheter Ablation Procedures). *JACC* 26: 555-573, 1995
3. Anderson KP, Mason JW: Clinical Value of Cardiac Electrophysiological Studies. Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, PA, Saunders. pp 1133-1149, 1995
4. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group: A randomized Trial of Propranolol in Patients With Acute Myocardial Infarction: I. Mortality Results. *JAMA* 247: 1707-1714, 1982
5. Bigger T, Fleiss JL, Kleiger R, Miller P, Rolnitzky LM, and The Multicenter Post-Infarction Research Group: The relationship among ventricular arrhythmia, left ventricular dysfunction and mortality in 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 69: 250-258, 1984
6. Bigger JT, Reiffel JA, Livelle FD, Wang PJ: Sensitivity, specificity and reproducibility of programmed ventricular stimulation. *Circulation* 73 (suppl II): II73-II78, 1986
7. Block M, Breithardt G: Long Term Follow-up and Clinical Results of Implantable Cardioverter-Defibrillators. Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, PA, Saunders. pp 1412-1425, 1995
8. Böcker D, Haverkamp W, Block M, Borggrefe M, Hammel D, Breithardt G: Comparison of d,l-Sotalol and implantable defibrillators for treatment of sustained ventricular tachycardia or fibrillation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 94: 151-157, 1996
9. Borggrefe M, Breithardt G: Abgestufte Kriterien zur Beurteilung der Effektivität einer antiarrhythmischen Therapie bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien mittels serieller elektrophysiologischer Testung. *Z Kardiologie* 75: 70-79, 1986
10. Borggrefe M, Haverkamp W, Shenasa M, Hindricks G, Breithardt G: How to evaluate class III antiarrhythmic drug efficacy clinically: the benefit and shortcomings of the invasive approach. *J Cardiovasc Pharmacol* 20:Suppl 2: 32-40, 1992
11. Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, Follath F, Burckhardt D, Jordi H: Effect of Antiarrhythmic Therapy on Mortality in Survivors of Myocardial Infarction With Asymptomatic Complex Ventricular Arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol* 16: 1711-1718, 1990
12. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 341(25):1882-1890, 1999

13. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M, for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators: Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 349: 675-682, 1997
14. Cappucci A, Aschieri D, Villano GQ: The Role of EP-Guided Therapy in Ventricular Arrhythmias: Beta-Blockers, Sotalol, and ICD's. *J Interv Card Electrophysiol* 4(Suppl. 1): 57-63; 2000
15. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B, for the CIDS Investigators: Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. *Circulation* 101: 1297-1302, 2000
16. Connolly SJ: Meta-analysis of Antiarrhythmic Drug Trials. *Am J Cardiol* 84: 90R-93R, 1999
17. Dolack GL for the CASCADE Investigators: Clinical predictors of implantable cardioverter-defibrillator shocks (results of the CASCADE trial). *Am J Cardiol* 73: 237-241, 1994
18. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R for Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA): Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 344: 493-498, 1994
19. Fogoros RN, Elson JJ, Bonnet CA, Fiedler SB, Chenarides JG: Long-term outcome of survivors of cardiac arrest whose therapy is guided by electrophysiologic testing. *J Am Coll Cardiol* 19 (4): 780-788, 1992
20. Fogoros RN, Fiedler SB, Elson JJ: The automatic implantable cardioverter-defibrillator in drug-refractory ventricular tachyarrhythmias. *Ann Int Med* 107:635-641, 1987
21. Furberg CD: Effect of Antiarrhythmic Drugs on Mortality After Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 52: 32C-36C, 1983
22. Goldstein S, Brooks MM, Ledingham R, Kennedy HL, Epstein AE, Pawitan Y, Bigger JT: Association Between Ease of Suppression of Ventricular Arrhythmia and Survival. *Circulation* 91: 79-83, 1995
23. Goldstein S, Landis JR, Leighton R, Ritter G, Vasu CM, Lantis A, Serokman R: Characteristics of the resuscitated out-of-hospital cardiac arrest victim with coronary heart disease. *Circulation* 64: 977-983, 1981
24. Hallstrom AP, Bigger JT, Roden D, Friedman L, Akiyama T, Richardson DW, Rogers WJ, Waldo AL, Pratt CM, Capone RJ, Griffith L, Theroux PA, Barker AH, Woosley RL: Prognostic Significance of Ventricular Premature Depolarisations Measured 1 Year After Myocardial Infarction in Patients With Early Postinfarct Asymptomatic Ventricular Arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 20: 259-264, 1992
25. Hine LK, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC: Meta-analytic Evidence Against Prophylactic Use of Lidocaine in Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 149: 2694-2698, 1989
26. Hondeghem LM: Class III Agents: Amiodarone, Bretylium, and Sotalol. Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, PA, Saunders. pp 1330-1335, 1995

27. Horowitz L, Josephson ME, Farshidi A, Spielman SR, Michelson EL, Greenspan AM: Recurrent sustained ventricular tachycardia 3. Role of the electrophysiologic study in selection of anti-arrhythmic regimens. *Circulation* 58 (6): 986-997, 1978
28. Impact Research Group: International Mexiletine and Placebo Antiarrhythmic Coronary Trial: I. Report on Arrhythmia and other Findings. *J Am Coll Cardiol* 4: 1148-1163, 1984
29. Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Kastor JA: Recurrent Sustained Ventricular Tachycardia: 1. Mechanisms. *Circulation* 57: 431-439, 1978
30. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P, for the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction. *Lancet* 349: 667-674, 1997
31. Julian DG, Prescott RJ, Jackson FS, Szekely P: Controlled Trial of Sotalol for One Year After Myocardial Infarction. *Lancet* 1: 1142-1147, 1982
32. Knilans TK, Prystowsky EN: Antiarrhythmic drug therapy in the management of cardiac arrest survivors. *Circulation* 85 (1 Suppl): I 118-I 124, 1992
33. Kuck K-H, Cappato R, Siebels J, Ruppel R; for the CASH Investigators: Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest; The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 102: 748-754, 2000
34. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, for the ARTAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 351: 478-484, 1998
35. Leclercq JF, Chastang C, Coumel P: Beta-blocking therapy: a main prognostic factor of survival in patients with sustained monomorphic ventricular tachycardia due to leftventricular disease (Abstract). *PACE* 18: 811, 1995
36. Levine JH, Mellits ED, Baumgardner RA, Veltri EP, Mower M, Grunwald L, Guarnieri T, Aarons D, Griffith LSC: Predictors of first discharge and subsequent survival in patients with automatic implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 84:558-566, 1991
37. Liberthson RR, Nagel EL, Hirschman JC, Nussenfeld SR: Prehospital ventricular defibrillation. Prognosis and follow-up course. *N Engl J Med* 291: 317-321, 1974
38. Lie KI, Wellens HJJ, Downar E, Durrer D: Observations on Patients with Primary Ventricular Fibrillation Complicating Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 52: 755-759, 1975
39. MacMahon S, Collins R, Peto R, Koster RW, Yusuf S: Effects of Prophylactic Lidocaine in Suspected Acute Myocardial Infarction. *JAMA* 260: 1910-1916, 1988
40. Marchlinski FE, Swarna US, Duthinh V, Schwartzman DS, Callans DJ, Gottlieb CD: Programmed ventricular stimulation: uses and limitation. *Pacing Clin Electrophysiol* 17 (Pt.II): 451-459, 1994
41. Mason J, Winkle R: Electrode-catheter arrhythmia induction in the selection and assessment of antiarrhythmic drug therapy for recurrent ventricular tachycardia. *Circulation* 58 (6): 971-985, 1978
42. Mason JW for the ESVEM Investigators: A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 329: 452-458, 1993

43. Mason JW, for the Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators: A Comparison Of Electrophysiologic Testing With Holter Monitoring To Predict Antiarrhythmic-Drug Efficacy For Ventricular Tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 329: 445-451, 1993
44. Mewis C, Kühlkamp V, Mermi J, Bosch RF, Seipel L: Long-term reproducibility of electrophysiologically guided therapy with sotalol in patients with ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 33(7): 1989-1995, 1999
45. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilmann MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML: Termination Of Malignant Ventricular Arrhythmias With An Implanted Automatic Defibrillator In Human Beings. *N Engl J Med* 303: 322-324, 1980
46. Morganroth J, Bigger JT, Anderson JL: Treatment of Ventricular Arrhythmias by United States Cardiologists: a Survey Before the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Results Were Available. *Am J Cardiol* 65: 40-48, 1990
47. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al: Improved survival with an implantable defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 335: 1933-1940, 1996
48. Moss AJ: Background, outcome, and clinical implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT). *Am J Cardiol* 80 (5B): 28F-32F, 1997
49. Myerburg RJ, Interian A Jr, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A: Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 80 (5B): 10F-19F, 1997
50. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A: Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 119: 1187-1197, 1993
51. Myerburg RJ, Kessler KM, Estes D, Conde CA, Luceri RM, Zaman L, Kozlovskis PL, Castellanos A: Long-term survival after prehospital cardiac arrest: analysis of outcome during an 8 year study. *Circulation* 70: 538-546, 1984
52. Newman D, Sauve MJ, Herre J, Langberg JJ, Lee MA, Titus C, Franklin J, Scheinman MM, Griffin JC: Survival after implantation of the cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol* 69: 899-903, 1992
53. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, Tao B, Saksena S, Henry PD, Prystowsky EN, for the d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group: Prevention Of Implantable-Defibrillator Shocks By Treatment With Sotalol. *N Engl J Med* 340: 1855-1862, 1999
54. Poll DS, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME: Usefulness of programmed stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 58 (10): 992-997 (Abstract), 1986
55. Powell AC, Fuchs T, Finkelstein DM, Garan H, Cannom DS, McGovern BA, Kelly E, Vlahakes GJ, Torchiana DF, Ruskin JN: Influence of implantable cardioverter-defibrillators on the long-term prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 88: 1083-1092, 1993
56. Rae AP, Spielman SR, Kutalek SP, Kay HR, Horowitz LN: Electrophysiologic Assessment of Antiarrhythmic Drug Efficacy for Ventricular Tachyarrhythmias Associated with Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 59: 219-295, 1987



57. Reiffel JA, Hahn E, Hartz V, and the ESVEM Investigators: Was the Superiority of Sotalol in the ESVEM Trial Due to its Beta Blocking Effects? *PACE* 18: 811 (Abstract), 1995
58. Reiffel JA: Prolonging survival by reducing arrhythmic death: pharmacologic therapy of ventricular tachycardia and fibrillation. *Am J Cardiol* 80 (8A): 45 G-55 G, 1997
59. Reiter MJ, Reiffel JA: Importance of beta blockade in the therapy of serious ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 82: 9 I-19 I, 1998
60. Roelke M, Ruskin JN: Dilated Cardiomyopathy: Ventricular Arrhythmias and Sudden Death. Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, PA, Saunders. pp 744-753, 1995
61. Rosen MR, Strauss HC, Janse MJ: The Classification of Antiarrhythmic Drugs. Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, PA, Saunders. pp 1277-1286, 1995
62. Rosenbaum MS, Wilber DJ, Finkelstein D, Ruskin JN, Garan H: Immediate Reproducibility of Electrically Induced Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia Before and During Antiarrhythmic Therapy. *J Am Coll Cardiol* 17: 133-138, 1991
63. Ruskin J, DiMarco J, Garan H: Out of hospital cardiac arrest; Electrophysiologic observations and selection of long-term antiarrhythmic therapy. *N Engl J Med* 303: 607-613, 1980
64. Ruskin J: Role of invasive electrophysiological testing in the evaluation and treatment of patients at high risk for sudden cardiac death. *Circulation* 85 (suppl 1): I 152-I 159, 1992
65. Ruskin JN: Idiopathic ventricular fibrillation: is there a role for electrophysiologic-guided antiarrhythmic drug therapy? *J Cardiovasc Electrophysiol* 10: 1313-1315, 1999
66. Saksena S, Breithardt G, Dorian P, Greene HL, Madan N, Block M : Nonpharmacological therapy for malignant ventricular arrhythmias: implantable defibrillator trials. *Progress in Cardiovasc Diseases* 38 (6): 429-444, 1996
67. Selzer A, Wray HW: Quinidine Syncope: Paroxysmal Ventricular Fibrillation Occurring during Treatment of Chronic Atrial Arrhythmias. *Circulation* 30: 17-26, 1964
68. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M, Gardner M, on behalf of the CIDS Investigators: Identification of Patients Most Likely to Benefit From Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy. *Circulation* 101: 1660-1664, 2000
69. Shenasa CM, Borggrefe M, Block M, Hindricks G, Martinez-Rubio A, Haverkamp W, Willems S, Böcker D, Mäkijärvi M, Breithardt G: Role of programmed ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and documented sustained ventricular tachyarrhythmias: inducibility and prognostic value in 102 patients. *Eur Heart J* 15: 76-82, 1994
70. Singh BN: Choice and chance in drug therapy of cardiac arrhythmias: technique versus drug-specific responses in evaluation of efficacy. *Am J Cardiol* 72:114F-124F, 1993
71. Skale BT, Miles WM, Heger JJ, Zipes DP, Prystowsky EN: Survivors of cardiac arrest: prevention of recurrence by drug therapy as predicted by electrophysiologic testing or electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 57 (1): 113-119, 1986

72. Steinbeck G, Andresen D, Bach P, Haberl R, Oeff M, Hoffmann E, Leitner ER: A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 327: 987-992, 1992
73. Steinbeck G, Greene L: Management of patients with life-threatening sustained ventricular tachyarrhythmias - the role of guided antiarrhythmic therapy. *Progress in Cardiovascular Diseases* 38 (6): 419-428, 1996
74. Steinbeck G: Welcher Patient mit anhaltender ventrikulärer Tachykardie ist für eine Langzeittherapie mit Antiarrhythmika geeignet? *Z Gesamte Inn Med* 47:195-201, 1992
75. Swerdlow C, Winkle R, Mason J: Determinants of survival in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 308: 1436-1442, 1983
76. Szabo BM, Crijns HJ, Wiesfeld AC, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Lie KI: Predictors of mortality in patients with sustained ventricular tachycardias or ventricular fibrillation and depressed left ventricular function: importance of beta-blockade. *Am Heart J* 130 (2): 281-286, 1995
77. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD: Effects of Prophylactic Antiarrhythmic Drug Therapy in Acute Myocardial Infarction. An Overview of Results From Randomized Controlled Trials. *JAMA* 13: 1589-1595, 1993
78. The Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators: A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 337: 1576-1583, 1997
79. The Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) Investigators: Effects of Encainide, Flecainide, Imipramine and Moricizine on Ventricular Arrhythmias During the Year After Acute Myocardial Infarction: The CAPS. *Am J Cardiol* 61: 501-509, 1988
80. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 321:406-412, 1989
81. The Multicenter Postinfarction Research Group: Risk Stratification After Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 309: 331-336, 1983
82. The PCD Investigator Group: Clinical Outcome of Patients With Malignant Ventricular Tachyarrhythmias and a Multiprogrammable Implantable Cardioverter-Defibrillator Implanted With or Without Thoracotomy: An International Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 23: 1521-1530, 1994
83. Ujhelyi MR, Fisher JR, Chow MS, Kluger J: Evaluation of the need to modify antiarrhythmic therapy because of drug intolerance or inefficacy in patients evaluated by electrophysiology study. *Am Heart J* 126 (2): 352-359, 1993
84. Underwood RD, Sra J, Akhtar M: Evaluation and Treatment Strategies in Patients at High Risk of Sudden Death Post Myocardial Infarction. *Clin. Cardiol.* 20: 753-758, 1997
85. Vogt B, Haverkamp W, Hief C, Ketteler T, Breithardt G: Wirkung von Flecainid auf die anisotrope Erregungsleitung in der chronischen Phase nach Myokardinfarkt (Abstract). *Z Kardiol* 80 (Suppl 3):97, 1991
86. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP, for the SWORD investigators: Effect of d-sotalol on mortality in

patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 348: 7-12, 1996

87. Waller TJ, Kay HR, Spielmann SR, et al: Reduction in sudden death and total mortality by antiarrhythmic therapy evaluated by electrophysiologic drug testing: criteria of efficacy in patients with sustained ventricular tachyarrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 10:83-89, 1987
88. Wellens HJ, Schuilenburg RM, Durrer D: Electrical Stimulation of the Heart in Patients with Ventricular Tachycardia. *Circulation* 46: 216-226, 1972
89. Wever E, Hauer R, van Capelle FL, Tijssen J, Crijns HJ, Algra A, Wiesfeld AC, Bakker PF, Robles de Medina EO: Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 91: 2195-2203, 1995
90. Wilber D, Garan H, Finkelstein D, Kelly E, Newell J, McGovern B, Ruskin J: Out of hospital cardiac arrest; Use of electrophysiologic testing in the prediction of long-term outcome. *N Engl J Med* 318: 19-24, 1988

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. G. Steinbeck und Frau Prof. Dr. med. E. Hoffmann für die Überlassung des interessanten klinischen Themas. Sie gaben mir die Möglichkeit an der ADIOS-Studie mitzuwirken und ich erhielt stets freundliche Unterstützung und wissenschaftliche Anregung.

Herrn Prof. Dr. med. Andresen (Urban Krankenhaus Berlin), Herrn Dr. med. Jung (Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn), Frau Dr. med. Schwick (Herzzentrum Ludwigshafen) und Herrn Dr. med. Lubinski (Klinikum der medizinischen Universität Danzig) danke ich für die Überlassung der Patientendaten und die gute Zusammenarbeit.

Frau Dr. med. P. Nimmermann, Frau Dr. med. A. Gerth, Herrn PD Dr. med. C. Reithmann und Herrn Dr. med. U. Dorwarth sowie allen weiteren Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für Elektrophysiologie des Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München danke ich für die Hilfe und Unterstützung.

Herrn Dougas und Herrn Prof. Hölzel (Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München) danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Besonders bedanken möchte ich mich bei allen Patienten, die an der ADIOS-Studie teilgenommen haben.

Herzlichen Dank meinen Eltern, die mir durch Ihre Unterstützung mein Studium ermöglichten.

Mein besonderer Dank gilt Thomas Zerweck, der mich während meines Studiums und meiner Dissertation stets unterstützt und ermutigt hat und in schwierigen Phasen meine Launen ertragen musste.

## **Lebenslauf**

Am 28. November 1972 wurde ich, Ursula Hertrich, als viertes Kind von Frau Annemarie Hertrich (geborene Sorg) und Herrn Walther Hertrich in München geboren.

Nach Besuch der Volksschule und des mathematisch-naturwissenschaftlichen Feodor-Lynen-Gymnasiums in Planegg erwarb ich 1991 die allgemeine Hochschulreife.

Im Wintersemester 1992/1993 begann ich an der Ludwigs-Maximilians-Universität in München das Studium der Humanmedizin und bestand im November 1999 den 3. Teil des Staatsexamens.

Im Juli 2000 begann ich meine Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen des städtischen Krankenhauses München-Harlaching, wo ich seit Juni 2002 als Assistenzärztin beschäftigt bin.