

Diplomarbeit

Antiarrhythmika

eingereicht von

Thomas Gerdl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

und

Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe

Graz am 07.12.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.12.2021

Thomas Gerdl eh

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr.phil. Eckhard Beubler für die Themenfindung und die professionelle Unterstützung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit bedanken.

Ebenso gebührt mein Dank Frau Ao. Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c Irmgard Lippe für die Begutachtung als Zweitbetreuerin.

Danken möchte ich auch meinen Freunden und Freundinnen sowie Kollegen und Kolleginnen, die mich allesamt während meines Studiums begleitet und moralisch unterstützt haben.

Für die Begutachtung und das Korrekturlesen möchte ich mich bei meiner guten Freundin Melina herzlichst bedanken.

An dieser Stelle möchte ich auch meine Freundin nicht vergessen, welche es immer wieder verstanden hat, mich zu motivieren, an dieser Arbeit zu schreiben.

Abschließend gilt mein besonderer Dank meiner Familie, vor allem aber meinem Vater Gerald mit Ingrid und meinen Großeltern Heidi und Christian, die mir das Medizin-Studium erst ermöglicht und mich in all meinen Entscheidungen immer unterstützt und bestärkt haben.

Vielen Lieben Dank all diesen Menschen.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Glossar und Abkürzungen	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
Zusammenfassung	ix
Abstract	x
1 Einleitung	1
1.1 Das Herz	1
1.1.1 Anatomische Grundlagen	1
1.1.2 Kreislauffunktion des Herzens	4
1.1.3 Elektrophysiologische Grundlagen.....	4
1.1.4 Elektromechanische Koppelung.....	7
1.2 EKG-Grundlagen	9
1.2.1 Ableitungen.....	9
1.2.2 EKG-Beurteilung.....	10
1.3 Pharmakologische Grundlagen	12
1.3.1 Pharmakokinetik	12
1.3.2 Pharmakodynamik	15
1.4 Mechanismen der Arrhythmieentstehung	18
1.4.1 Erregungsbildungsstörungen	18
1.4.2 Erregungsleitungsstörung	18
2 Material und Methoden	19
3 Ergebnisse – Resultate	20
3.1 Einteilung der Antiarrhythmika	20
3.1.1 Einteilung nach Vaughan-Williams	21
3.1.2 Einteilung nach Lei et al.	21
3.1.3 Einteilung „Sicilian Gambit“	22
3.2 Natriumkanalblocker (Klasse I)	24
3.2.1 Chinidin (Klasse Ia)	25
3.2.2 Ajmalin (Klasse Ia)	30

3.2.3	Procainamid (Klasse Ia)	33
3.2.4	Disopyramid (Klasse Ia)	37
3.2.5	Lidocain (Klasse Ib)	40
3.2.6	Mexiletin (Klasse Ib)	42
3.2.7	Phenytoin (Klasse Ib)	44
3.2.8	Aprindin (Klasse Ib)	45
3.2.9	Tocainid (Klasse Ib)	46
3.2.10	Flecainid (Klasse Ic)	47
3.2.11	Propafenon (Klasse Ic)	51
3.2.12	Lorcainid (Klasse Ic)	55
3.2.13	Moricizin (Klasse Ic)	56
3.2.14	Encainid (Klasse Ic)	57
3.2.15	Cibenzolin (Klasse Ic)	58
3.2.16	Pilsicainid (Klasse Ic)	59
3.3	Betablocker (Klasse II)	60
3.3.1	Einteilung	60
3.3.2	Pharmakodynamik	61
3.3.3	Indikationen	62
3.3.4	Nebenwirkungen	64
3.3.5	Wechselwirkungen	64
3.4	Kaliumkanalblocker (Klasse III)	66
3.4.1	Einteilung	66
3.4.2	Pharmakodynamik	67
3.4.3	Indikationen	67
3.4.4	Nebenwirkungen	70
3.4.5	Wechselwirkungen	71
3.5	Kalziumkanalblocker (Klasse IV)	73
3.5.1	Einteilung	73
3.5.2	Pharmakodynamik	74
3.5.3	Indikationen	74
3.5.4	Nebenwirkungen	77
3.5.5	Wechselwirkungen	77
3.6	Weitere antiarrhythmisch wirkende Substanzen	78
3.6.1	Herzglykoside (Digitalis)	78
3.6.2	Ivabradin	81
3.6.3	Adenosin	83
3.6.4	Magnesium	86

3.6.5	Parasympatholytika	88
3.6.6	Sympathomimetika	88
4	Diskussion.....	89
	Literaturverzeichnis.....	94

Glossar und Abkürzungen

Aa	Arteriae
ACS	Akutes-Koronar-Syndrom
AP	Aktionspotential
ATP	Adenosintriphosphat
AV-Knoten	Atrioventrikular-Knoten
AVNRT	AV-Knoten-Reentry-Tachykardie
AVRT	Atrioventrikuläre-Reentry-Tachykardie
Ca ²⁺	Kalzium
Cl ⁻	Chlorid
CPVT	Katecholaminerge Polymorphe Ventrikuläre Tachykardie
ESC	European Society of Cardiology
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IST	Inappropriate Sinustachycardia
K ⁺	Kalium
LQTS	Long QT Syndrom
MI	Myokardinfarkt
ms	Millisekunde
m/s	Meter/Sekunde
mV	Millivolt
Na ⁺	Natrium
NO	Stickstoffmonoxid
NW	Nebenwirkung
POTS	Postural orthostatic tachycardia syndrome
SR	Sarkoplastisches Retikulum
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
TdP	Torsade-de-Pointes
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
VT	Ventrikuläre Tachykardie
Vv.	Venae
WPW	Wolff-Parkinson-White
WW	Wechselwirkung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schema des menschlichen Herzens (4).....	2
Abbildung 2 Erregungsleitung Herz (2)	3
Abbildung 3 Ionale Grundlagen für das Zustandekommen des Aktionspotentials(8)	7
Abbildung 4 Elektromechanische Koppelung (6)	8
Abbildung 5 EKG Kurve(9).....	10
Abbildung 6 Metabolisierung: Phase I und Phase II (12).....	14
Abbildung 7 Einteilung "Sicilian Gambit"(18).....	23
Abbildung 8 Strukturformel Chinidin (24)	25
Abbildung 9 Strukturformel Ajmalin (41).....	30
Abbildung 10 Strukturformel Procainamid (56)	34
Abbildung 11 Strukturformel Disopyramid (70)	37
Abbildung 12 Strukturformel Lidocain (78).....	40
Abbildung 13 Strukturformel Mexiletin (87)	43
Abbildung 14 Strukturformel Phenytoin(94)	45
Abbildung 15 Strukturformel Aprindin(97)	46
Abbildung 16 Strukturformel Tocainid(100).....	46
Abbildung 17 Strukturformel Flecainid (103).....	47
Abbildung 18 Strukturformel Propafenon (113).....	51
Abbildung 19 Strukturformel Lorcainid(128).....	56
Abbildung 20 Strukturformel Moricizin(129)	57
Abbildung 21 Strukturformel Encainid(131).....	58
Abbildung 22 Strukturformel Cibenzolin(134).....	59
Abbildung 23 Strukturformel Pilsicainid(136)	59
Abbildung 24 Grundstruktur der Betablocker(12).....	60
Abbildung 25 Strukturformel Amiodaron (Prototyp der Klasse III)(150)	66
Abbildung 26 Strukturformel Verapamil (Leitsubstanz Klasse IV)(174)	73
Abbildung 27 Strukturformel Digitoxin(191).....	78
Abbildung 28 Strukturformel Ivabradin(199).....	81
Abbildung 29 Strukturformel Adenosin(209)	83
Abbildung 30 Potentielle Reaktion nach Adenosin-Applikation(45)	84
Abbildung 31 Strukturformel Magnesiumsulfat(217)	86

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Hierarchie der Schrittmacherzentren (8)	5
Tabelle 2 Einteilung nach Vaughan-Williams	21

Zusammenfassung

Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind für ca. ein Drittel aller Todesfälle in Österreich verantwortlich, wovon ein Teil auf Herzrhythmusstörungen zurückzuführen ist. Antiarrhythmisch wirkende Pharmaka sind häufig Mittel der Wahl, um diese Erkrankungen zu therapieren. Herzrhythmusstörungen können in tachykarde und bradykarde Störungen unterteilt werden, wobei die klassischen Antiarrhythmika zur Therapie der tachykarden Rhythmusstörungen herangezogen werden. Ziel jeder rhythmologischen Therapie ist es, eine Normalisierung des Herzrhythmus sowie eine Symptomlinderung zu erreichen, um die PatientInnen vor potenziell bedrohlichen Komplikationen zu schützen.

Methoden

Diese Diplomarbeit fußt auf einer Literaturrecherche zum Themengebiet der Antiarrhythmika. Dabei sollen die Einteilung, Anwendungsgebiete, Nebenwirkungen (NW) und mögliche Wechselwirkungen (WW) mit Hilfe von relevanten klinischen Studien, etablierter Fachliteratur und den aktuellen Leitlinien aufgearbeitet und präsentiert werden. Der Fokus liegt dabei auf den Natriumkanalblockern, während die übrigen Wirkstoffe nur überblicksmäßig dargestellt werden.

Ergebnisse

Die Einteilung der klassischen Antiarrhythmika erfolgt nach Vaughan-Williams in vier Kategorien: Natriumkanal-, Beta-, Kaliumkanal- und Kalziumkanalblocker. Als typische Wirkungen lassen sich eine Veränderung der Automatie, Leitungsgeschwindigkeit, Herzfrequenz, Schlagkraft, Relaxationsgeschwindigkeit und Erregbarkeit in unterschiedlicher Form und Intensität postulieren. Dadurch ergeben sich auch die Indikationen zum Einsatz bei verschiedensten tachykarden und bradykarden Herzrhythmusstörungen. Zu den gefürchtetsten NW zählen Arrhythmien, welche durch den Einsatz der Antiarrhythmika ausgelöst werden, da die meisten Wirkstoffe ihrerseits wieder proarrhythmogen wirken können. WW beziehen sich vornehmlich auf die Konkurrenz um das Cytochrom P-450-System.

Diskussion

Natriumkanalblocker waren mitunter die ersten rhythmologischen Optionen am Markt, haben aber mittlerweile einen Großteil ihres Stellenwerts in der Therapie kardialer Arrhythmien eingebüßt. Neben besseren Alternativen und multiplen NW war vor allem die CAST-Studie Anfang der 1990er Jahre hauptverantwortlich für diesen Paradigmenwechsel. Weitere Studien sind nötig, um den definitiven Platz der Antiarrhythmika in der Therapie der Herzrhythmusstörungen zu definieren.

Abstract

Introduction

Cardiovascular diseases which are partly caused by cardiac arrhythmias are responsible for approximately one third of all deaths in Austria. Antiarrhythmic pharmaceuticals are often chosen to treat these diseases. Deviations of the cardiac rhythm can be divided into tachycardiac and bradycardic disorders. Classic antiarrhythmics are used to treat tachycardiac arrhythmia. The goal of rhythmologic therapies is to normalise the cardiac rhythm as well as achieving symptom relief to protect patients from severe complications.

Methods

This thesis is based on in-depth literature research on the topic of antiarrhythmics. The classification, application areas, side effects, and possible interactions with other medication are reviewed and presented by means of relevant clinical studies, established literature, and current guidelines. The focus of this thesis lies on sodium channel blockers, while the other active substances are not presented in detail.

Results

According to Vaughan-Williams, classical antiarrhythmics are divided into four categories: sodium channel blockers, beta blockers, potassium channel blockers and calcium channel blockers. Typical effects can be postulated as a change in automatism, conduction speed, heart rate, strength, relaxation speed and excitability, in different forms and varieties of intensity. This also results in the indications for the use of antiarrhythmics for a wide variety of tachycardiac and bradycardic arrhythmias. One of the most feared side effects are arrhythmias, which are triggered by the use of antiarrhythmics since most of the active substances can have a proarrhythmic effect. Interactions refer primarily to the competition for the cytochrome P-450 system.

Discussion

Sodium channel blockers were among the first rhythmological options on the market but have lost much of their status in the treatment of cardiac arrhythmias. In addition to better alternatives and multiple side effects, the CAST study in the early 1990s was primarily responsible for this paradigm shift. Further studies are needed to define the role of antiarrhythmics in the treatment of cardiac arrhythmias.

1 Einleitung

1.1 Das Herz

1.1.1 Anatomische Grundlagen

1.1.1.1 Aufbau und Lage

Das menschliche Herz ist ein muskuläres Hohlorgan in Form einer dreiseitigen Pyramide. Physiologischerweise liegt das Herz nicht gerade in der Brusthöhle, sondern etwas schräg. Die Herzspitze, der Apex Cordis, weicht nach links vorne unten ab, während die Herzbasis, Basis Cordis, rechts oben hinten liegt.(1) Durch diese spezielle Form kann man drei Flächen unterscheiden: die Facies sternocostalis, die Facies diaphragmatica und die Facies posterior. Unterschieden werden vier verschiedene Kammern des Herzens, unterteilt in eine rechte und eine linke Seite. Nach Richtung des Blutflusses sind dies: Der rechte Vorhof (Atrium dextrum), die rechte Kammer (Ventriculus dexter), der linke Vorhof (Atrium sinistrum) und die linke Kammer (Ventriculus sinister).(2)

1.1.1.2 Herzklappen

Gleichzeitig lassen sich vier Klappen im menschlichen Körper unterscheiden, welche sich wie folgt unterteilen: Die zwei Segelklappen liegen jeweils zwischen Atrium und Ventrikel, während sich die zwei Taschenklappen im Bereich der Ausflusstrakte der Ventrikel befinden.(1) Die Segelklappe des linken Herzens wird Bikuspidal- bzw. Mitralklappe genannt, da sie über zwei Segel verfügt. Die Segelklappe des rechten Herzens besteht aus drei Segeln und wird Trikuspidalklappe genannt. Die Taschenklappen sind nach dem jeweiligen Gefäß, in welches sie münden, benannt, weshalb sie als Aorten- bzw. Pulmonalklappe bezeichnet werden. (3)

1.1.1.3 Zellulärer Aufbau

Die Herzwand besteht aus drei Schichten. Als innere Auskleidung dient das Endokard, welches von polygonal angeordneten Endothelzellen gebildet wird. Darunter liegt das Myokard, eine Schicht aus quergestreifter Muskulatur. Bestehend aus Mesothelzellen, überzieht das Epikard das gesamte Herz und bildet gleichzeitig auch das viszerale Blatt des Herzbeutels. Im Bereich der Aorta schlägt das viszerale

in das parietale Blatt des Herzbeutels über. Der Herzbeutel (Perikard) bildet eine Barriere und dient dem Schutz vor zu starker Überdehnung der Herzmuskulatur.(2)

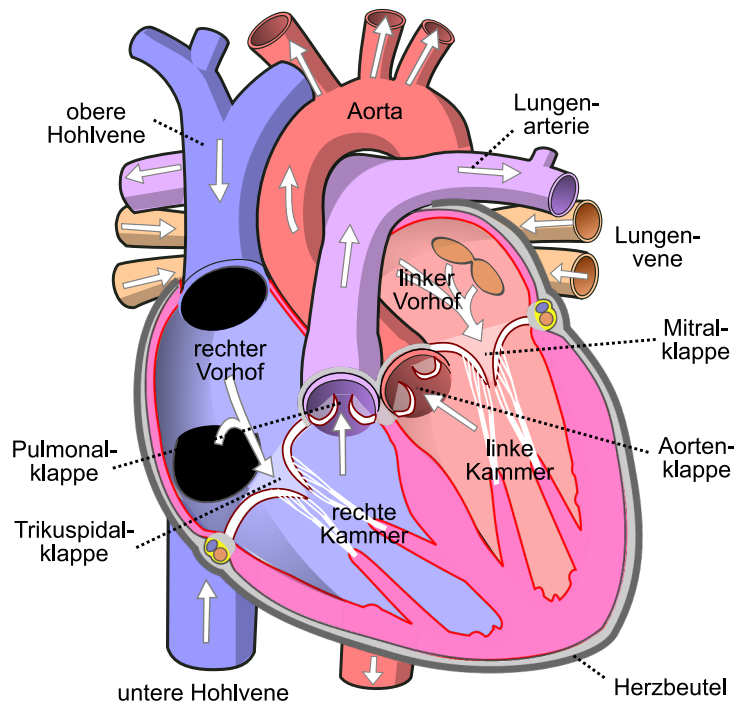


Abbildung 1 Schema des menschlichen Herzens (4)

1.1.1.4 Innervation und Gefäßversorgung

Die Innervation des Herzens besteht aus zwei wichtigen Komponenten: einer sympathischen und einer parasympathischen, die gemeinsam den Plexus cardiacus bilden, welcher das Herz schlussendlich versorgt. Beide beeinflussen die vom Sinusknoten ausgehende Herzaktion. Der sympathische Anteil führt zu einer Steigerung der Schlagkraft, der Herzfrequenz und der atrioventrikulären Überleitung. Im Gegensatz dazu wirkt der parasympathische Anteil gegensinnig und führt zu einer verminderten Schlagkraft und Herzfrequenz sowie einer langsameren atrioventrikulären Überleitung.(1)

Die Gefäße des Herzens lassen sich funktionell in zwei Kategorien einteilen. Einerseits sind hier die vasa publica, andererseits die vasa privata zu nennen. Während die vasa publica der Versorgung des gesamten Körpers dienen (Aorta, Vena cava superior und inferior, etc.), stellen die vasa privata die Versorgung des Herzens sicher. Die beiden großen Gefäße, die Arteriae (Aa.) Coronaria dextra und

sinistra, entspringen dem Sinus aortae und verzweigen sich anschließend sehr variabel. Der venöse Abfluss wird durch die Venae (Vv.) Cordis und den Sinus coronarius sichergestellt, welcher in das rechte Atrium mündet.(1)

1.1.1.5 Aufbau des Reizleitungssystems

Für das Verständnis von Herzrhythmusstörungen sind Kenntnisse der intrakardialen Erregungsbildung und Erregungsleitung wichtig. Das Myokard des Herzens besteht neben dem Arbeitsmyokard auch aus Muskelzellen, die zur Erregungsbildung und Weiterleitung befähigt sind. Wichtigster Taktgeber ist der Nodus sinuatrialis (Sinusknoten), der in der Wand des rechten Atriums im Bereich der Mündung der V. cava superior liegt. Die Erregung breitet sich dann über eine vordere, eine mittlere und eine hintere Internodalbahn in Richtung des Atrioventrikular-Knoten (AV-Knoten) aus. Zum linken Atrium ziehen der Fasciculus interauricularis anterior und posterior. Der AV-Knoten liegt im rechten Atrium und leitet den Impuls des Sinusknotens mit einer Verzögerung von 90ms über das HIS-Bündel an das Kammermyokard weiter. Das HIS-Bündel bildet hier die einzige muskuläre Brücke und dadurch leitende Verbindung zwischen den Atrien und den Ventrikeln.

Die weitere Aufteilung des Reizleitungssystems erfolgt in einen rechten und einen linken Tawara-Schenkel, wobei der linke sich noch in einen vorderen und einen hinteren Faszikel aufteilt. Am Ende der Erregungsleitung stehen die feinen Purkinje-Fasern im Kammermyokard. Hier werden Leitungsgeschwindigkeiten von 1-4m/s erreicht, die deutlich schneller sind als in den proximalen Abschnitten der Leitungsbahn. (2)

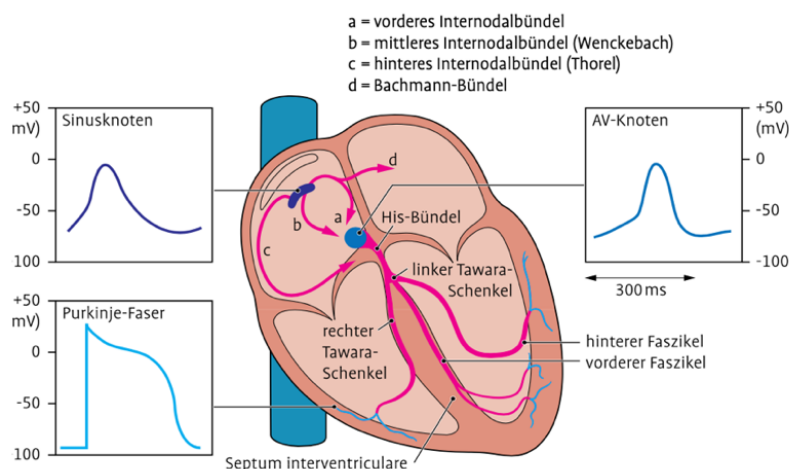


Abb. 5.55 Schema zum Erregungsleitungssystem des Herzens.

1.1.2 Kreislauffunktion des Herzens

Dem Herz kommt die bedeutende Aufgabe zu, mit jeder Kontraktion Blut durch den Körperkreislauf und den Lungenkreislauf zu pumpen. Aus dem Körperkreislauf gelangt das venöse, also sauerstoffarme Blut in das rechte Atrium und weiter in den rechten Ventrikel. Dieser pumpt das Blut durch die Aa. pulmonales in die Lunge, wo es mit Sauerstoff angereichert wird. Anschließend fließt das, nun sauerstoffreiche, arterielle Blut über die Vv. pulmonales in das linke Atrium und weiter in den linken Ventrikel. Von dort aus wird es über die Aorta in den Körperkreislauf gepumpt und speist die Organe mit Sauerstoff. Der rechte und linke Ventrikel kontrahieren sich synchron und sichern so einen geordneten Blutfluss. Es liegt also eine geordnete Abfolge von Kontraktion (Systole) und Relaxierung (Diastole) vor. Pro Herzschlag werden ca. $\frac{2}{3}$ des im Ventrikel befindlichen Volumens als Schlagvolumen befördert. Multipliziert man das Schlagvolumen mit der Herzfrequenz, erhält man das Herzminutenvolumen. In Ruhe liegt es bei ca. 5l, was sich bei Anstrengung auf bis zu 25l erhöhen kann.(5, 6)

1.1.3 Elektrophysiologische Grundlagen

1.1.3.1 Ruhemembranpotential

Jede Muskelzelle des Herzens besitzt ein Ruhemembranpotential, dass durch die unterschiedliche Konzentration der Ionen Natrium (Na^+), Kalium (K^+) und Chlorid (Cl^-) im Intra- und Extrazellulärraum entsteht. Diese Aufteilung beruht u.a. auf der Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase, welche jeweils 3 Na^+ -Ionen aus der Zelle hinaus und 2 K^+ -Ionen in die Zelle hinein transportiert. Gleichzeitig entsteht ein auswärts gerichteter Gradient für das K^+ , wodurch es zu einem Auswärtsstrom dieses Ions durch spezifische K^+ -Kanäle kommt. Dadurch wird die Zelle im Inneren negativ geladen, bis zu dem Zeitpunkt, ab dem die elektrische Anziehung von K^+ für einen gleich großen, entgegengerichteten Strom sorgt.(7)

Nun haben allerdings die Zellen des Arbeitsmyokards ein anderes Ruhemembranpotential als jene des Erregungsleitungssystems. Im Arbeitsmyokard liegt dieses Potential bei -80mV, nahe dem Gleichgewichtspotential des K^+ , da hier die anderen Ionen eine geringere Rolle spielen. Zwei Ströme sind hier von besonderer Bedeutung: der I_{K1} -Strom durch die gleichrichtenden K^+ -Kanäle, der bei leichter Depolarisation durch einen K^+ -Ausstrom das Ruhemembranpotential aufrechterhält und der I_{KP} -Hintergrundstrom. In den Zellen des Sinusknotens und

des AV-Knotens liegt das Ruhemembranpotential mit -60mV deutlich positiver, aufgrund des Fehlens des I_{K1} -Stroms. Zudem ist es wesentlich instabiler, was zu einer leichteren Depolarisation der Zelle führt.(8)

1.1.3.2 Depolarisation und Plateauphase

Durch die Instabilität des Ruhemembranpotentials des Sinusknotens kommt es ca. 60-80mal pro Minute zu einer spontanen Depolarisation. Diese Depolarisation wird auch als Autorhythmie bezeichnet und ist ausschlaggebend dafür, dass das Herz keinen Reiz eines übergeordneten Taktgebers benötigt. Fällt die Depolarisation des Sinusknotens aus, können tiefer gelegene Zentren die Aufgabe des Taktgebers übernehmen, vgl. Tabelle 1.

Struktur	Funktion	Frequenz
Sinusknoten	primärer Schrittmacher	60–80 /min
AV-Knoten	sekundärer Schrittmacher	40–50 /min
ventrikuläres Erregungsleitungssystem	tertiärer Schrittmacher	30–40 /min

Tabelle 1 Hierarchie der Schrittmacherzentren (8)

Auf die spontane Depolarisation folgt ein Aktionspotential (AP). Wie dieses aussieht, hängt von der Konfiguration der Kanäle ab, wobei jenes des Sinus- und AV-Knotens sich durch eine geringere Anstiegssteilheit und eine fehlende Plateauphase auszeichnet. Der Beginn zeichnet sich durch den anfänglich langsamen Kationeneinstrom durch die funny-channels I_f aus. Erst ab einem Membranpotential von -40mV öffnen sich die spannungsabhängigen Kalzium (Ca^{2+})-Kanäle vom L-Typ und T-Typ. Der Anstieg erfolgt langsam, da kaum spannungsabhängige Na^+ -Kanäle am Sinusknoten exprimiert werden.(8)

Der AV-Knoten wird normalerweise schon über den Vorhof erregt, bevor er spontan depolarisiert. Gleichzeitig zeichnet er sich durch die sehr langsame Leitungsgeschwindigkeit von 0,05m/s–0,1m/s aus und dient somit als Frequenzsieb. Damit schützt er den Ventrikel vor übermäßiger Überleitung bei supraventrikulären Rhythmusstörungen.(6)

Die Depolarisation der Zellen des Arbeitsmyokards unterscheidet sich in ihrer Morphologie fundamental von jener des Sinusknotens und des AV-Knotens. Die Zellen werden von Nachbarzellen erregt und ab einem Schwellenwert von ca. -55mV kommt es zur Öffnung schneller, spannungsabhängiger Na⁺-Kanäle, die den steilen Anstieg des Membranpotentials bewirken. Es kommt zu einem Overshoot auf +60mV, bis eine erste Repolarisation durch einen K⁺-Ausstrom, unterstützt durch einen Cl⁻-Einstrom, erfolgt. Anschließend lässt sich ein für die Kardiomyozyten typischer Ca²⁺-Einstrom durch spannungsgesteuerte Ca²⁺-Kanäle in die Zelle beobachten, welcher die charakteristische Plateauphase bedingt. (8)

1.1.3.3 Repolarisation und Refraktärzeit

Als letzte Phase kommt es durch ultraschnelle, schnelle und langsame K⁺-Kanäle zur endgültigen Repolarisation, welche durch einen K⁺-Ausstrom aus den Myokardzellen bewirkt wird. Zu Beginn des AP nimmt die K⁺-Leitfähigkeit rapide ab, um dann am Beginn der Repolarisation wieder zuzunehmen. Ein wichtiger Effekt ist die Zunahme der K⁺-Leitfähigkeit bei erhöhter Herzfrequenz, was die Repolarisation beschleunigt und die AP-Dauer verkürzt.(6)

Eine Besonderheit der Kardiomyozyten ist die Refraktärzeit, welche in eine absolute und eine relative Refraktärzeit unterschieden wird. Während der absoluten Refraktärzeit sind alle Na⁺-Kanäle geschlossen und selbst der stärkste Reiz kann kein neues AP auslösen. Erst ab einem Membranpotential von deutlich weniger als -50mV kann wieder ein AP ausgelöst werden, allerdings mit geringerer Intensität. Wie viele Na⁺-Kanäle offen sind, hängt vom Membranpotential ab. Der Vorteil liegt darin, dass die maximale mechanische Spannungsentwicklung des Herzmuskels während der Kontraktion in der Plateauphase des AP und somit in der Periode der absoluten Refraktärzeit zustande kommt. Das Myokard kann erst wieder erregt werden, wenn die vorangegangene Kontraktion abgeschlossen ist. Dieser Mechanismus garantiert die regelrechte Pumpfunktion und ist dafür verantwortlich, dass der Herzmuskel nicht tetanisierbar ist.(6, 8)

Folgende Abbildung veranschaulicht das Zustandekommen des kardialen Aktionspotentials genauer.

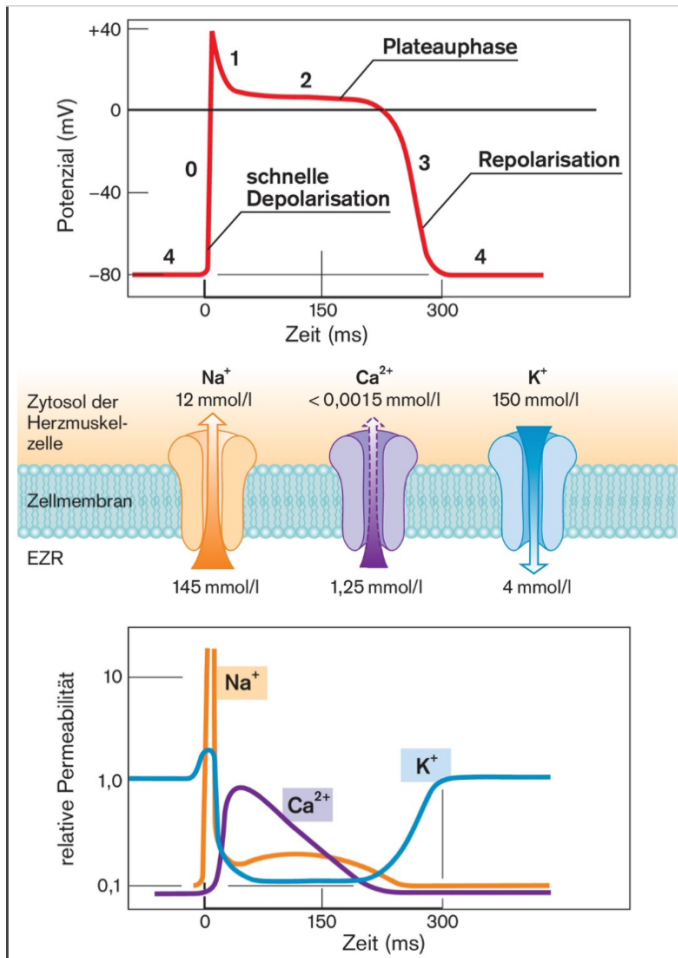


Abbildung 3 Ionale Grundlagen für das Zustandekommen des Aktionspotentials(9)

1.1.4 Elektromechanische Koppelung

Als elektromechanische Koppelung wird der Mechanismus bezeichnet, welcher die Koppelung zwischen Depolarisation und Muskelkontraktion bedingt. Die wichtigste Rolle dabei spielen die Ca²⁺-Ionen, wobei das gesamte Ausmaß der Aktivierung des kontraktiven Apparats von jener Ionen-Konzentration abhängt. Normalerweise weisen die Kardiomyozyten sehr geringe intrazelluläre Ca²⁺-Spiegel auf. Während der Plateauphase strömen Ca²⁺-Ionen durch L-Typ-Ca²⁺-Kanäle aus dem Extrazellulärraum ein und triggern einen quantitativ noch bedeutenderen Ca²⁺-Einstrom aus dem Sarkoplastischen Retikulum (SR). Das besagte Ca²⁺ bindet dann wie im Skelettmuskel an Troponin C und löst eine Kontraktion aus. In der Diastole wird dann das Ca²⁺ aus dem SR über eine Ca²⁺-ATPase wieder retour gepumpt. Das Ca²⁺ aus dem Extrazellulärraum wird durch einen Na⁺/Ca²⁺-Austauscher und durch eine Ca²⁺-ATPase wieder aus der Zelle transportiert. Eine wichtige Triebkraft für den Gradienten des Natriums ist ein Funktionieren der Na⁺/K⁺-ATPase, welche

stetig Na^+ aus der Zelle leitet. Essenziell für den Herzmuskel ist das Ca^{2+} aus dem Extrazellulärraum (Trigger-Effekt). Dieser Strom beeinflusst letztendlich die intrazelluläre Beladung mit Ca^{2+} und damit die Kontraktionskraft.(6, 8)

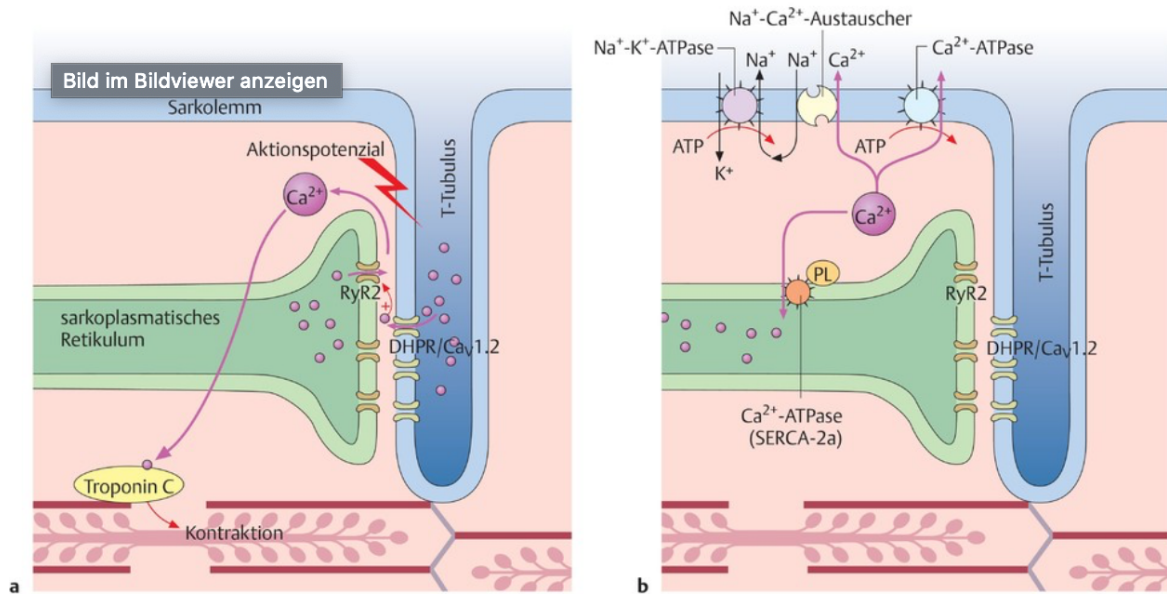


Abbildung 4 Elektromechanische Kopplung (8)

1.2 EKG-Grundlagen

Das Elektrokardiogramm (EKG) ist das essenziellste Tool in der Beurteilung kardialer Arrhythmien. Im EKG wird die Summe der elektrischen Aktivität des Herzens mittels verschiedener Ableitungen in Kurvenform dargestellt. Dadurch lassen sich Rückschlüsse auf verschiedene Erkrankungen des Herzens (vaskulär, strukturell, rhythmologisch) ziehen. Physikalisch gesehen werden dabei Potentialunterschiede zwischen zwei Punkten auf der Haut gemessen.(3)

1.2.1 Ableitungen

In der klinischen Routine werden drei Ableitungen eingesetzt. Diese unterscheiden sich in den Punkten, die miteinander verglichen werden: Zwei Extremitätenableitungen steht eine Brustwandableitung gegenüber.(3)

1.2.1.1 Extremitätenableitung nach Einthoven

Im Rahmen der bipolaren Ableitung nach Einthoven werden der rechte Arm mit dem linken Arm (I), der rechte Arm mit dem linken Bein (II) und der linke Arm mit dem linken Bein (III) verglichen. Zusätzlich wird eine Erdungselektrode am rechten Bein angebracht.(3, 10)

1.2.1.2 Extremitätenableitung nach Goldberger

Die Ableitungen nach Goldberger funktionieren durch das Zusammenschalten zweier, der oben bereits erwähnten Elektroden und dem Vergleich mit der dritten Extremitätenelektrode. Dabei entstehen die Ableitungen aVR (Sammelelektrode linker Arm und linkes Bein im Vergleich zum rechten Arm), aVL (Sammelelektrode rechter Arm und linkes Bein im Vergleich zum linken Arm) und aVF (Sammelelektrode zwischen beiden Armen im Vergleich zum linken Bein).(3, 10)

1.2.1.3 Brustwandableitung nach Wilson

Während die Extremitätenableitungen vor allem elektrische Ströme in der Frontalebene widerspiegeln, können die Ableitungen nach Wilson Ströme, welche aus dieser Ebene hinauslaufen, zur Darstellung bringen. Dabei werden alle drei Extremitätenableitungen zu einer Wilson-Sammelelektrode zusammengeschlossen und standardmäßig mit 6 Punkten (V1-V6) im Bereich der Brust verglichen. Bei spezifischen Fragestellungen (z.B. Rechtsherzinfarkt bzw. Hinterwandinfarkt) können noch weitere Elektroden (V1R-V4R bzw. V7-V9) hinzukommen.(10)

1.2.2 EKG-Beurteilung

Im EKG lassen sich primär Intervalle, Wellen, Zacken und Punkte unterscheiden. Jede Welle oder Zacke repräsentiert eine spezifische Erregung im Reizleitungssystem des Herzens.

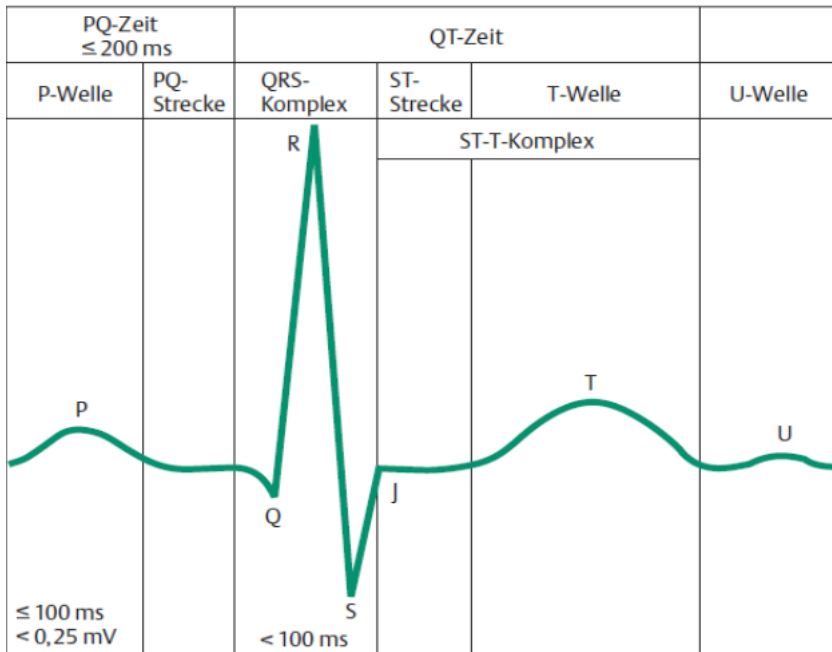


Abbildung 5 EKG Kurve(10)

1.2.2.1 P-Welle

Die P-Welle repräsentiert die Erregung des Vorhofmyokards, sollte zwischen 90-110ms dauern und eine Höhe von 0,25mV nicht überschreiten. Jede, in der Zeit oder Morphologie veränderte P-Welle, kann für eine spezifische Pathologie des Reizleitungs- bzw. Reizbildungssystems im Vorhof sprechen.(10)

1.2.2.2 PQ-Strecke/Intervall

Die PQ-Strecke entspricht der Zeit vom Beginn der atrialen Erregung über die vollständige Erregung des Vorhofmyokards bis zum Beginn der Ventrikeldepolarisation. Klinisch gesehen ist vor allem das Intervall von Bedeutung. Dieses sollte zwischen 120-200ms liegen, denn sowohl Verkürzungen als auch Verlängerungen des Intervalls sind mit pathologischen Veränderungen vergesellschaftet.(10)

1.2.2.3 QRS-Komplex

Der QRS-Komplex entspricht der Erregungsleitung entlang der beiden Ventrikel. Dabei ist der erste negative Ausschlag nach der P-Welle die Q-Zacke, gefolgt vom ersten positiven Ausschlag, der R-Zacke. Zum Abschluss folgt die negative S-Zacke, welche den Kammerkomplex abschließt. Die Dauer soll 100ms nicht überschreiten. Der QRS-Komplex unterliegt einer außerordentlichen Variabilität in Form, Dauer, Amplitude und Vorhandensein der drei Zacken. Allerdings ist nicht jede Abweichung mit einer Pathologie gleichzusetzen.(10)

1.2.2.4 J-Punkt

Dieser Punkt markiert den Übergang des QRS-Komplexes in die ST-Strecke und sollte an der isoelektrischen Linie liegen.(10)

1.2.2.5 ST-Strecke

Dieser Abschnitt des EKG spiegelt die Plateauphase der Kammererregung wider und reicht vom J-Punkt bis hin zum Beginn der T-Welle. Pathologisch sind Abweichungen von der isoelektrischen Linie, welche als Hebungen bzw. Senkungen bezeichnet werden.(10)

1.2.2.6 T-Welle und U-Welle

Die T-Welle entspricht der Ventrikelrepolarisation, wobei Pathologien sich vornehmlich durch eine veränderte Morphologie des Ausschlags zeigen. Die U-Welle ist ein fakultativer Ausschlag, der am ehesten der Repolarisation der Purkinje-Fasern entspricht.(10)

1.2.2.7 QT-Intervall

Das QT-Intervall entspricht jenem Intervall vom Beginn der Kammererregung an der Q-Zacke bis hin zur vollständigen Repolarisation am Ende der T-Welle. Im klinischen Alltag wird das sogenannte QTc-Intervall untersucht, welches der jeweiligen Herzfrequenz Rechnung trägt. Normwerte sind für Männer und Frauen unterschiedlich definiert (bis 450ms bei Männern und bis zu 470ms bei Frauen). Die Änderungen dieser Zeiten sind häufig Ursache verschiedenster pharmakologischer Wirkstoffe, ionaler Dysbalancen und struktureller Änderungen des Herzens.(10)

1.3 Pharmakologische Grundlagen

1.3.1 Pharmakokinetik

Als Pharmakokinetik werden sowohl die Vorgänge im Körper, die nach Gabe eines Medikaments auftreten, als auch die Konzentrationsänderung des Pharmakons in verschiedenen Kompartimenten bezeichnet. Da die Wirkung und potenziell unerwünschte Wirkungen häufig mit der Wirkstoffkonzentration korrelieren, ist das Wissen über die Konzentration essenziell. Da für viele Kompartimente keine genaue Konzentration bestimmt werden kann, wird zumeist die Plasmakonzentration bestimmt und als Vergleichsmaß herangezogen.(11)

1.3.1.1 Applikation

Die Applikation eines Pharmakons kann auf verschiedene Weisen erfolgen. Man appliziert lokal (z.B. Injektion in ein Gelenk, Applikation auf der Haut usw.), wenn man die Wirkung nur an einem spezifischen Ort wünscht oder systemisch, wenn man den Wirkstoff über die Blutbahn an seinen Wirkungsort bringen möchte. Hier bestehen die Möglichkeiten, den Wirkstoff oral oder parenteral zu verabreichen, wobei parenteral (intravenös, intramuskulär, subcutan usw.) die Umgehung des Darms impliziert.(11)

1.3.1.2 Resorption

Um in die Blutbahn zu gelangen, muss das Pharmakon, wenn es nicht direkt intravasal verabreicht wird, die Zellmembran überwinden. Dazu stehen mehrere Optionen zur Verfügung: Die Substanz kann passiv entlang eines Konzentrationsgradienten, abhängig von der Lipophilie und dem Ionisationsgrad, durch die Zellmembran diffundieren. Passiv bedeutet in diesem Zusammenhang, dass es ohne Energieaufwand funktioniert. Mitunter kann auch ein aktiver Transport, also gegen einen Konzentrationsgradienten, nötig sein, der dann energieabhängig ist. Letztlich ist auch die Aufnahme über Vesikel möglich.(5)

1.3.1.3 Verteilung

Im Körper werden hauptsächlich drei Kompartimente unterschieden: der Intrazellulärraum, der Extrazellulärraum und der Intravasalraum. Die Verteilung hängt von mehreren Determinanten ab: Einerseits sind das die physikochemischen Eigenschaften (Lipophilie vs. Hydrophilie), die Durchblutung des jeweiligen

Gewebes, die Durchlässigkeit des Endothels und andererseits die Plasmaproteinbindung. So reichern sich lipophile Stoffe im Fettgewebe an, während hydrophile sich im Gesamtkörperwasser verteilen. Die stärker durchbluteten Organe (Lunge, Leber, Gehirn, Niere) werden bei der Verteilung bevorzugt und die Wirkstoffe reichern sich erst später in den schlechter durchbluteten Organen (Fettgewebe, Muskulatur in Ruhe) an. Die Endotheldurchlässigkeit hängt vom Gewebe ab und ist in spezifischen Geweben (Gehirn, Plazenta) praktisch nicht permeabel für hydrophile Stoffe. Die Plasmaproteinbindung ist ebenso entscheidend für die Verteilung eines Pharmakons, da nur ungebundene Moleküle das Kompartiment wechseln können. Die wichtigsten Plasmaproteine sind Albumin und alpha1-Glykoprotein. Eine hohe Bindungsaffinität bedeutet eine schlechtere Verteilung und auch eine langsamere Elimination.(5, 12)

1.3.1.4 Elimination

Die Elimination eines Pharmakons findet normalerweise in zwei Schritten statt: Zuerst werden durch die Metabolisierung (Biotransformation) weniger toxische Stoffwechselprodukte geschaffen, welche dann in einem zweiten Schritt ausgeschieden werden können. Die Metabolisierung gliedert sich ihrerseits wieder in zwei Schritte: In einer ersten Phase-I-Reaktion werden durch chemische Prozesse (Oxidation, Reduktion, Hydrolyse usw.) funktionelle Gruppen gebildet oder freigelegt und dadurch eine höhere Wasserlöslichkeit geschaffen. Die meisten dieser Reaktionen werden von einem Enzym des Cytochrom P450-Systems katalysiert, wobei das wichtigste die CYP3A4 ist. Diese Metabolite können wirksam oder unwirksam sein. In einer zweiten Phase-II-Reaktion kommt es zu einer Konjugation mit körpereigenen Molekülen, denn diese erleichtert die biliäre oder renale Ausscheidung und wird von sogenannten Transferasen durchgeführt. Wird ein Pharmakon nach oraler Gabe schon präsystemisch in Lunge, Leber oder Darm metabolisiert, spricht man vom First-Pass-Effekt.

Die Ausscheidung erfolgt über vier Organe: die Lunge, die Niere, die Leber und den Darm. Nur in der Lunge findet eine reine Diffusion statt, alle anderen Organe scheiden mittels Transporter aus. Diese Transporter arbeiten energieabhängig und verbrauchen Adenosintriphosphat (ATP), wobei der wichtigste Transporter hierbei das P-Glykoprotein ist. In der Niere werden Metaboliten durch glomeruläre Filtration oder tubuläre Rückresorption ausgeschieden, aber nicht abgebaut. Im Gegensatz

dazu werden Stoffe in der Leber zuerst metabolisiert und dann über die Galle ausgeschieden. Im Darm werden einige Metabolite von Bakterien gespalten und das entstehende Pharmakon kann dann wieder aufgenommen werden. Diese Rezirkulation wird auch enterohepatischer Kreislauf genannt.(5, 12, 13)

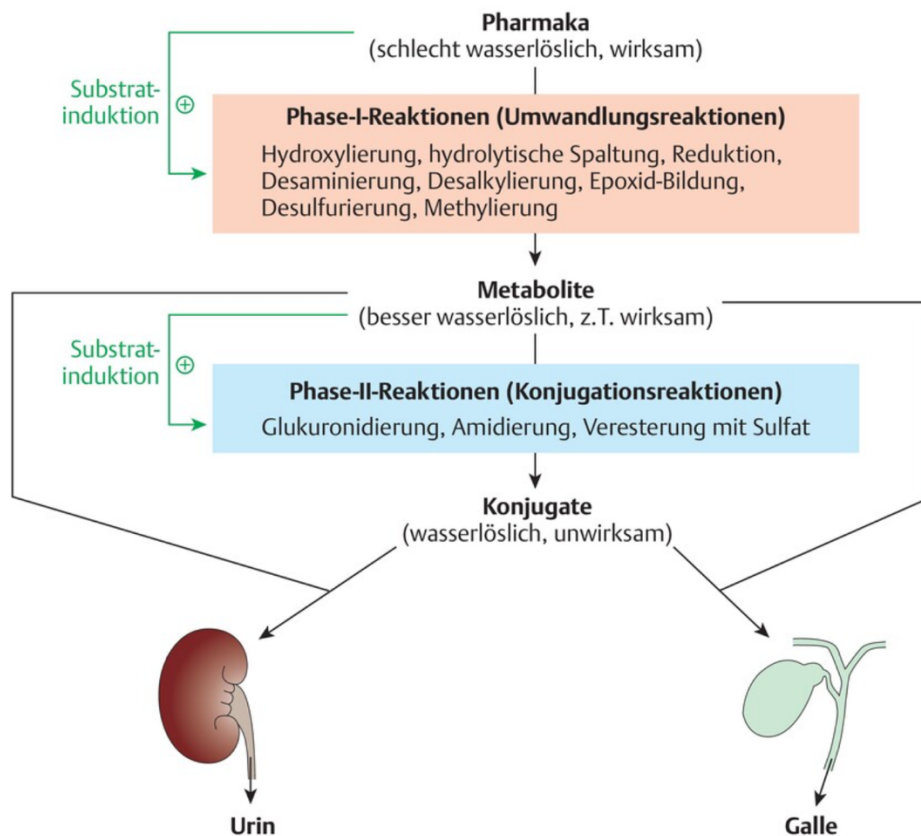


Abbildung 6 Metabolisierung: Phase I und Phase II (12)

1.3.1.5 Wechselwirkung

1.3.1.5.1 Wechselwirkung zwischen Pharmaka

WW verschiedener Pharmaka können in pharmakokinetischer Hinsicht mehrere Ursachen haben. Mitunter können sich die WW aufgrund der gegenseitigen Beeinflussung bei der Resorption ereignen. So verändern Antazida die Aufnahme einiger Arzneistoffe durch die Bildung schwer löslicher Chelate, ebenso wie Metoclopramid die Aufnahme durch eine verkürzte Magenpassage beeinflussen kann. WW im Rahmen der Verteilung durch Konkurrenz um die Plasmaproteinbindung sind nicht von allzu großer Bedeutung.

Häufig zeigen sich WW im Bereich der Metabolisierung. Die größte Rolle spielen Stoffe, die eine Enzyminduktion bzw. Enzymhemmung hervorrufen. Durch Enzyminduktion können Pharmaka schneller in ihre potenziell unwirksamen Metabolite verwandelt werden und dadurch einen Wirkungsverlust des Pharmakons zur Folge haben. Vice versa kann durch Enzymhemmung ein Pharmakon länger unmetabolisiert und dadurch wirksam sein.(12)

1.3.1.5.2 Krankheitsbedingte Wechselwirkung

Gleichermaßen spielen die Leber- und die Niereninsuffizienz eine wichtige Rolle. Bei Lebererkrankungen, die mit eingeschränkter Organfunktion einhergehen, kann die metabolische Clearance vermindert sein. Besonders betroffen sind Pharmaka mit hohem First-Pass-Effekt, wobei eine genaue Dosisanpassung hier nicht möglich ist. Bei der Niereninsuffizienz kann die renale Elimination vermindert sein. Eine benötigte Dosisreduktion kann durch die Ermittlung der Kreatinin-Clearance berechnet werden.(12)

1.3.2 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschäftigt sich mit der Wirkung eines Pharmakons und beleuchtet dabei den Wirkungsort, die Wirkungsart und den zugrundeliegenden Mechanismus.(12)

1.3.2.1 Mechanismus

Ein Pharmakon kann sich verschiedener Wirkmechanismen bedienen, so kann es z.B. einen körpereigenen Stoff ersetzen und am selben Ort angreifen. Ebenso kann es als Vorstufe eines körpereigenen Stoffes eingeschleust und erst später aktiviert werden. Weiters besteht die Möglichkeit der Hemmung eines körpereigenen Stoffes am Wirkungsort bzw. die Hemmung oder Förderung des Abbaus einer Substanz. Pharmaka können auch Enzyme hemmen bzw. induzieren und damit eine Wirkung hervorrufen. Schließlich kann auch die Synthese eines körpereigenen Stoffes gehemmt werden.(13)

1.3.2.2 Wirkungsort

Als Wirkungsort können Enzyme, Ionenkanäle, Rezeptoren und Transportproteine dienen. Da sich die Bindungsstellen für Pharmaka zumeist nicht nur an einem bestimmten Organ bzw. Gewebe befinden, erklären sich auch die mitunter

massiven NW. Durch Bindung eines Wirkstoffes an einen Rezeptor kommt es zu einer Struktur- bzw. Funktionsänderung und schließlich zur gewünschten Wirkung. Vier Typen von Rezeptoren sind hier zu nennen: ligand-gesteuerte Ionenkanäle, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Rezeptoren mit Enzymaktivität und Proteinsynthese-regulierende Rezeptoren.(13)

Bei Bindung eines Pharmakons an einen Ionenkanal kommt es zu einer Änderung des Öffnungszustandes und infolgedessen zu einer Veränderung der ionalen Ströme in dieser Zelle.

Die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren zeigen bei Bindung eines Liganden eine Umstrukturierung des an der Zellinnenseite gelegenen G-Proteins. Dieses G-Protein veranlasst anschließend das eigentliche Effektorprotein zu einer Reaktion. Bei Rezeptoren mit Enzymaktivität bewirkt die Bindung an der Außenseite eine intrazelluläre Enzymaktivität.

Die intrazellulär gelegenen Rezeptoren, welche die Proteinsynthese regulieren, führen in der Folge einer Bindung eines Liganden zu einer Modulierung der Gentranskription und so zu einer veränderten Proteinsynthese.(11, 13)

1.3.2.3 Agonismus und Antagonismus

Agonisten lösen eine Wirkung an einer Bindungsstelle aus. Antagonisten heben diese Wirkung körpereigener oder zugeführter Stoffe auf. Im Rahmen des Antagonismus lassen sich verschieden Formen differenzieren.

Wenn ein Pharmakon als kompetitiver Antagonist wirkt, konkurriert es mit dem Agonisten um dieselbe Bindungsstelle. Erhöht man die Konzentration des Agonisten, kann er den Antagonisten aus der Bindungsstelle verdrängen und sein Wirkungsmaximum entfalten. Einen Sonderfall stellt der partielle Agonist dar, der in Anwesenheit eines körpereigenen Agonisten zum Antagonisten mutiert.

Im Falle eines nicht kompetitiven Antagonisten kann ein Agonist, auch durch eine Konzentrationserhöhung, nicht mehr wirken. Dieser Zustand kann durch irreversible Bindung an der Bindungsstelle oder durch Blockierung eines nachgeschalteten Proteins, das für die Funktion des Agonisten essenziell ist, erfolgen.

Zudem gibt es noch die Möglichkeit des chemischen und des funktionellen Antagonismus. Beim chemischen Antagonismus kommt es überwiegend zur Komplexbildung und dadurch zur Unfähigkeit der Bindung des Liganden an eine Bindungsstelle. Wenn ein Agonist durch seine agonistische Wirkung eine

antagonistische Wirkung an einer anderen Bindungsstelle bewirkt, spricht man von einem funktionellen Antagonisten.(14)

1.3.2.4 Wechselwirkung

1.3.2.4.1 Wechselwirkung zwischen Pharmaka

Wie im Bereich der Pharmakokinetik finden sich auch im pharmakodynamischen Segment WW zwischen verschiedenen Wirkstoffen. Diese WW beruhen zumeist auf Interaktionen auf Rezeptorebene. Das kann die Konkurrenz um denselben Rezeptor betreffen, aber auch verschiedene Rezeptoren, die eine Wirkungsverstärkung oder Abschwächung zur Folge haben.(12)

1.3.2.4.2 Krankheitsbedingte Wechselwirkung

Durch verschiedene Erkrankungen können Rezeptoren vermehrt exprimiert werden und dadurch die Wirkung eines Pharmakons verstärken. Ebenso können Erkrankungen zu vermehrtem Bedarf eines Pharmakons führen, weil sich Resistenzen entwickeln oder Rezeptoren vermindert exprimiert werden.(12)

1.4 Mechanismen der Arrhythmieentstehung

Arrhythmien können zwei Ursachen haben: eine gestörte Erregungsbildung oder eine gestörte Erregungsleitung. Häufig liegen Arrhythmien auch Mischformen zugrunde.(15)

1.4.1 Erregungsbildungsstörungen

Eine Erregungsbildungsstörungen kann auf einer abnormen Automatizität oder einer getriggerten Aktivität fußen. Die pathologische Automatizität kann von allen Kardiomyozyten ausgehen, unabhängig von deren Zugehörigkeit zu Reizbildungs- und Leitungssystemen. Im Prinzip kommt es zu einer spontanen Depolarisation außerhalb des normalen Herzrhythmus. Triggerfaktoren können dafür Ischämie, Elektrolytstörungen oder auch pathologisch verändertes Gewebe sein.(15, 16)

Eine getriggerte Aktivität unterteilt man in die frühe und die späte Nachdepolarisation. Die frühe Nachdepolarisation entsteht durch die Oszillation um das Membranpotential während der Repolarisation und tritt v.a. im Rahmen eines verlängerten AP durch Kaliumkanalabnormitäten bzw. -blockierung auf. Dabei kommt es durch einen Na^+ - oder Ca^{2+} -Einstrom zu einem erneuten AP. Eine Folge dessen können Reentry-Mechanismen sein, wie z.B. die TdP-Tachykardie. Die späte Nachdepolarisation ist eine vorzeitige Depolarisation, welche nach vollständiger Repolarisation des vorangehenden AP auftritt. Ursache ist häufig eine Ca^{2+} -Überladung, z.B. bei erhöhtem Sympathikotonus, Ischämie oder Digitalis Intoxikation.(15, 17)

1.4.2 Erregungsleitungsstörung

Erregungsleitungsstörungen haben ihren Ursprung in einer Verzögerung oder Blockade der Erregungsleitung innerhalb des Leitungssystems. Die Folge können sowohl bradykarde als auch tachykarde Rhythmusstörungen sein. Im Rahmen einer Blockade können untergeordnete Ersatzzentren einspringen und mit einer geringeren Ersatzfrequenz den Rhythmus angeben. Ebenso können durch Verzögerungen oder Blockaden kreisende Erregungen begünstigt werden. Der Mechanismus dahinter ist die Wiedererregung eines bereits wieder erholten (nicht mehr in der Refraktärzeit befindlichen) Muskelgewebes, bedingt durch die Leitungsverzögerung des umliegenden Gewebes. Es können dafür sowohl anatomische als auch funktionale Korrelate vorhanden sein.(15)

2 Material und Methoden

Diese Arbeit fußt auf einer ausführlichen Literaturrecherche zum Thema der Antiarrhythmika. Dazu wurde versucht Struktur in dieses sehr breite Themengebiet zu bringen. Das Hauptaugenmerk der Recherche beschränkt sich auf die Subkategorie der Natriumkanalblocker, während die übrigen Antiarrhythmika in einer Kurzfassung beschrieben werden, um einen groben Überblick zu schaffen. Dazu wurden sowohl relevante Studien und etablierte Fachliteratur als auch wissenschaftliche Datenbanken aus den Fachbereichen der Pharmakologie, Pathophysiologie und Kardiologie genutzt. Neben den Eigennamen der nachfolgend beschriebenen Wirkstoffe wurden u.a. folgende Schlagwörter verwendet:

- Antiarrhythmic drugs
- Classification antiarrhythmic drugs
- Betablocker
- Potassium channel-blocker
- Calcium channel-blocker
- ESC Guidelines
- Supraventricular tachycardia
- Ventricular tachycardia
- Antiarrhythmic drugs interaction
- Antiarrhythmic drugs side effects

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, auf Basis der Funktion und der Reizleitung des Herzens eine strukturierte Aufarbeitung der Angriffspunkte antiarrhythmisch wirkender Pharmaka zu schaffen. Anhand dieser können dann sowohl die jeweiligen Indikationen für den Einsatz als auch die NW, WW und etwaige Kontraindikationen näher erläutert und mit den Ergebnissen klinisch relevanter Studien untermauert werden. Insbesondere soll dabei der Einsatz bei Herzrhythmusstörungen ausgeführt werden, während die übrigen Indikationen nur am Rande Erwähnung finden.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Einteilung der Antiarrhythmika

Die klassischen Antiarrhythmika werden nach Vaughan-Williams unterteilt, wobei man primär vier Klassen unterscheidet. Die Wirkstoffe der Klasse I haben als Hauptangriffspunkt die Blockade der spannungsabhängigen Na⁺-Kanäle. Diese lassen sich noch weiter in drei Subkategorien unterteilen: Ia, Ib und Ic, wobei diese Unterteilung erst später ergänzend geschaffen wurde. Als klassische Klasse-II-Antiarrhythmika werden die Betablocker bezeichnet, welche die Beta-Rezeptoren blockieren. Klasse III enthält die Kaliumkanalblocker, welche die spannungsabhängigen K⁺-Kanäle hemmen. Wirkstoffe, welche die sogenannten non-dihydropyridine L-Typ Ca²⁺-Kanäle blockieren, werden als Klasse IV bezeichnet. Darüber hinaus gibt es noch einige Wirkstoffe, die sich nicht in diese klassischen vier Kategorien unterteilen lassen und im Sammelbecken, in Klasse V, eingestuft werden können.(5, 15)

Mittlerweile ist jedoch klar, dass die Wirkung der einzelnen Substanzen deutlich komplexer ist, als es die Vaughan-Williams-Klassifikation vermuten lässt. Die Einteilung nach antiarrhythmischem Potential und nicht nach Wirkstoffen war ein Kritikpunkt und Antrieb für eine neue Einteilung in den 1990er Jahren, welche den multiplen Angriffspunkten vieler Antiarrhythmika Rechnung trug. Dieses Vorhaben trug den Namen „Sicilian Gambit“.(18) Eine sehr detaillierte Möglichkeit der Klassifizierung versuchten Lei et al. zu schaffen. Ziel der neuen Einteilung war es, die Entwicklungen der letzten Jahrzehnte mit in diese Klassifizierung einzuschließen. Die Übersichtlichkeit ist in der klassischen Form nach Vaughan-Williams allerdings am ehesten gegeben. Im Anschluss folgt ein Vergleich der klassischen Einteilung nach Vaughan-Williams, dem Ansatz der „Sicilian Gambit“ und dem Weiterentwicklungsvorschlag nach Lei et al.(19, 20)

3.1.1 Einteilung nach Vaughan-Williams

Klasse	Wirkstoff	Mechanismus
Ia	Chinidin, Ajmalin, Disopyramid, Procainamid	Na ⁺ -Kanalblocker Mittellange Bindung
Ib	Lidocain, Mexiletin, Aprindin, Phenytoin, Tocainid	Na ⁺ -Kanalblocker Kurze Bindung
Ic	Propafenon, Flecainid, Encainid	Na ⁺ -Kanalblocker Lange Bindung
II	Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol	Betablocker
III	Amiodaron, Dronedaron, Sotalol, Ibutilid	K ⁺ -Kanalblocker
IV	Verapamil, Diltiazem	Ca ²⁺ -Kanalblocker

Tabelle 2 Einteilung nach Vaughan-Williams

3.1.2 Einteilung nach Lei et al.

3.1.2.1 Klasse I

Der Unterschied zur klassischen Unterteilung liegt hierbei in der zusätzlichen Kategorie Id, welche durch den Wirkstoff Ranolazin gebildet wird. Dieser wird normalerweise als Antianginosum im Falle einer stabilen Angina Pectoris angewendet.(19)

3.1.2.2 Klasse II

Im Wesentlichen liegt der Unterschied schon in der Einteilung, da nach Lei et al. als Klasse-II-Antiarrhythmika Stoffe, welche das autonome Nervensystem beeinflussen, unterteilt werden. Die Unterteilung sieht wie folgt aus:

Klasse IIa (Betablocker) - Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, etc.

Klasse IIb (Betaaktivatoren) – Isoprotenerol

Klasse IIc (Muskarinrezeptor-Inhibitoren) - Atropin, Scopolamin

Klasse IId (Muskarinrezeptor-Aktivatoren) - Digoxin, Carbachol, Pilocarpin

Klasse IIe (Adenosinrezeptor-Aktivatoren) - Adenosin, ATP(19)

3.1.2.3 Klasse III

Klasse III der klassischen Vaughan-Williams-Einteilung wird hier um die Aktivatoren der Kaliumkanäle sowie um eine Unterteilung, welche Kaliumkanäle blockiert

werden, erweitert. Dadurch können eine Klasse IIIa, IIIb und IIIc unterschieden werden, wobei die klassischen Kaliumkanalblocker in IIIa (spannungsabhängige Kaliumkanalblocker) und Nicorandil als Aktivator in IIIb (metabolisch abhängiger Kaliumkanal-Aktivator) Platz finden. In IIIc (G-Protein-gekoppelte Blockierung spezieller Kaliumkanäle) gibt es derzeit noch keinen Wirkstoff am Markt.(19)

3.1.2.4 Klasse IV

Klasse IV beherbergen bei Lei et al. Kalziumkanal-Modulatoren. In der Klasse IVa (membranständige Kalziumkanalblocker) befinden sich Bepridil bzw. Verapamil und Diltiazem. In Klasse IVb sind die Vertreter Flecainid und Propafenon (intrazelluläre Kalziumkanalblocker). Die Klassen IVc – IVe beinhalten keine klinisch erprobten Wirkstoffe und zielen auf Kanäle im SR, die Phosphokinase, die Phosphorylase und membranständige Ionenaustauscher ab.(19)

3.1.2.5 Klasse V

Diese Klasse beinhaltet mechanosensitive Kanalblocker und zeigt Wirkung auf die intrazelluläre Ca^{2+} -Signalkaskade. Auch hier gibt es derzeit keinen Wirkstoff am Markt.(19)

3.1.2.6 Klasse VI

Klasse VI beinhaltet die Gap-junction-Kanalblocker, wobei auch hier noch kein Wirkstoff am Markt zu finden ist.(19)

3.1.2.7 Klasse VII

Diese Klasse beinhaltet zahlreiche Wirkstoffe, welche normalerweise in anderen Bereichen der Kardiologie Einsatz finden. Dazu zählen die ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Statine und Omega-3-Fettsäuren.(19)

3.1.3 Einteilung „Sicilian Gambit“

Bei dieser Einteilung steht, wie bereits erwähnt, der Wirkstoff mit seinen teils vielfältigen Angriffspunkten im Vordergrund. Abbildung 7 gibt einen genaueren Überblick über die Einteilung.

DRUG	CHANNELS					RECEPTORS				PUMPS	
	Na			Ca	K	I _r	α	β	M ₂	P	Na/K ATPase
	Fast	Med	Slow								
Lidocaine	●										
Mexiletine	●										
Tocainide	●										
Moricizine	I										
Procainamide		A			●						
Disopyramide		A			●				●		
Quinidine		A			●		●		●		
Propafenone		A						●			
Flecainide			A		●						
Encainide			A								
Bepiridil	●				●	●					
Verapamil	●				●		●				
Diltiazem					●						
Bretylum						●	○	○			
Sotalol						●		●			
Amiodarone	●				●	●	●	●			
Alinidine						●	●				
Nadolol								●			
Propranolol	●							●			
Atropine									●		
Adenosine										○	
Digoxin											●

Relative blocking potency

● Low ● Moderate ● High

○ = Agonist

● = Agonist / Antag.

A = Activated state blocker

I = Inactivated state blocker

Abbildung 7 Einteilung "Sicilian Gambit"(18)

3.2 Natriumkanalblocker (Klasse I)

Mit der Entdeckung des kardiologischen Potentials der Alkaloide (z.B. dem Natriumkanalblocker Chinidin) im 19. Jahrhundert wurde eine neue Ära in der Behandlung kardialer Arrhythmien eingeläutet, nachdem zuvor nur Herzglykoside bekannt waren.(21)

Alle Wirkstoffe dieser Klasse I blockieren den spannungsabhängigen, schnellen Natriumkanal. Durch den verminderten Na⁺-Einstrom nimmt die Steilheit des AP ab und es kommt zu einer Unterdrückung der Erregbarkeit sowie zu einer verlangsamten Erregungsausbreitung. Ein weiterer Effekt ist die Verlängerung der relativen Refraktärzeit, da sich die Kanäle auch langsamer erholen. Der Natriumkanal kann in drei Zuständen vorliegen: geöffnet, inaktiv und geschlossen. Allgemein werden Klasse-I-Antiarrhythmika, entsprechend ihrer genauen Wirkung auf das AP und der Dauer der Bindung an die Natriumkanäle, in drei Subkategorien unterteilt. Die Klasse Ia bindet langsam an den Kanal im geöffneten Zustand, Klasse Ib bindet sehr schnell im inaktiven Zustand und Klasse Ic sehr langsam im offenen und inaktiven Zustand. Die Affinität zum geschlossenen Zustand ist bei allen drei Subkategorien gering.(5, 12, 15)

Die Einsatzgebiete umfassen sowohl ventrikuläre als auch supraventrikuläre Rhythmusstörungen. Das Einsatzgebiet hat sich jedoch in den letzten Jahrzehnten stark verringert, bedingt durch das mitunter stark proarrhythmogene Potential einiger Wirkstoffe.(15)

Im Folgenden werden die relevantesten Natriumkanalblocker ausführlich aufgearbeitet. Neben diesen gibt es noch einige weniger relevante Wirkstoffe, welche nie die Zulassung erhielten bzw. keine klinische Relevanz besitzen oder besaßen. Dazu zählen in der Klasse Ia Asocainol, Spartein, Lorajmin, Prajmalin und Pirmenol. In Klasse Ib wäre Barucainid zu nennen. Abschließend lässt sich die Klasse Ic noch um die Wirkstoffe Ethacizin, Diprafenon, Indecainid, Transcainid, Recainam und Quinacaimol erweitern.

3.2.1 Chinidin (Klasse Ia)

Chinidin wurde erstmals 1847 von Van Heymingen beschrieben und 1853 von Pasteur benannt. Allerdings wurde schon 1749 erstmals die Wirkung der Chinarinde bei Herzklopfen bekannt. Der Natriumkanalblocker zählt zu den Alkaloiden und stellt das D-Dimer von Chinin dar, welches zur Malaria-Bekämpfung eingesetzt wird. Es wird schon seit dem frühen 20. Jahrhundert als Antiarrhythmikum eingesetzt und war der Prototyp der antiarrhythmischen Therapie. In der Natur kommt es in der Rinde des Chinabaums vor.(21-23)

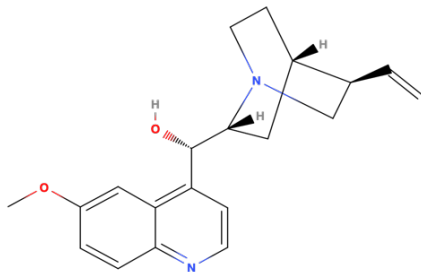


Abbildung 8 Strukturformel Chinidin (24)

3.2.1.1 Pharmakodynamik

Chinidin entfaltet als Klasse-Ia-Antiarrhythmikum seine Hauptwirkung an den schnellen spannungsabhängigen Na⁺-Kanälen. Hier bindet es an den Kanal im geöffneten Zustand. Dadurch wird die Steilheit der Phase 0 des kardialen AP verringert und die relative Refraktärzeit nimmt zu. Im Vergleich zur Klasse Ib bindet Chinidin länger an den Ionenkanal, während die Klasse Ic die längste Bindung aufweist.(5, 23)

Zusätzlich zur Blockade der Na⁺-Kanäle werden auch die K⁺-Kanäle, hier im Speziellen der „inward rectifier“ und der „transient outward current“, blockiert. Weiters werden auch die Ca²⁺-Kanäle und die späten Na⁺-Einwärtsströme beeinflusst. Dadurch verändert sich die Plateauphase und das gesamte AP verlängert sich. (23)

Chinidin besitzt zusätzlich eine negativ dromotrope Wirkung, wodurch sich die Überleitungszeit verlangsamt. In therapeutischer Dosierung überwiegt allerdings eine anticholinerge Wirkung, die die AV-Überleitungszeit beschleunigt. Ebenso findet eine Blockade des alpha-adrenergen-Systems statt, was zu einer peripheren Vasodilatation, Hypotonie und Reflextachykardie führen kann. (23, 25) Im EKG führt die Gabe von Chinidin zu einer Verlängerung der QRS-Dauer und des QT-Intervalls.(5)

3.2.1.2 Indikationen

Chinidin war eine lange Zeit sehr weit in der Therapie von Arrhythmien verbreitet. Mittlerweile hat es seinen Status aufgrund einer multifaktoriellen Genese, bestehend aus besseren pharmakologischen Alternativen, der unerwünschten Wirkungen und neueren Therapiemethoden, eingebüßt. Allerdings gibt es noch mögliche therapeutische Anwendungsbereiche für das Alkaloid, obwohl der Wirkstoff in vielen Ländern nicht mehr verfügbar ist.(23)

3.2.1.2.1 Vorhofflimmerarrhythmie

Chinidin ist zur akuten Konversion einer Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA) in einen Sinusrhythmus geeignet, auch wenn die Einnahme außerhalb des Krankenhauses nicht empfohlen werden kann.(26)

Ebenso wurde die Wirksamkeit von Chinidin zur Prävention eines erneuten Auftretens einer VHFA in mehreren Studien nachgewiesen. Nach sechs Monaten Dauertherapie konnten 53% der Patienten einen Sinusrhythmus aufweisen. Allerdings stellte sich auch heraus, dass die Mortalität im Vergleich zur Placebogruppe erhöht war.(27)

Die Cochrane Database, welche 45 Studien verglich, die sich mit dem Erhalt des Sinusrhythmus bei einer VHFA beschäftigten, konnte eine erhöhte Mortalität durch Chinidin Einnahme nachweisen.(22)

2004 wurde eine weitere Studie, die sich mit der Verwendung von Chinidin bei VHFA beschäftigte, publiziert. Die sogenannte PAFAC-Studie (Prevention of atrial fibrillation after cardioversion) schloss 848 PatientInnen mit ein, die nach erfolgreicher Kardioversion mit Sotalol, Chinidin + Verapamil oder Placebo behandelt wurden. Dabei stellten Fetsch et al fest, dass es unter Chinidin + Verapamil im Gegensatz zu Placebo deutlich seltener zu erneuten und bleibenden Episoden einer VHFA kam (77% Placebo vs. 38% Chinidin + Verapamil). Bezüglich

der NW waren die Sotalol-Gruppe und die Chinidin + Verapamil-Gruppe vergleichbar mit Ausnahme des Auftretens von Torsade-de-Pointes (TdP)-Episoden, welche nur bei der Sotalol-Gruppe auftraten.(28)

Die SOPAT-Studie (Suppression of paroxysmal atrial tachycardias) beschäftigte sich mit verschiedenen Fragen. Ist eine antiarrhythmische Therapie der Placebogabe zur Verhinderung von symptomatischen VHFA überlegen? Welche schweren NW sind zu erwarten? Ist Chinidin + Verapamil der Sotalol-Gabe überlegen? Die AutorInnen stellten fest, dass die Chinidin + Verapamil-Gabe das Auftreten neuer VHFA verzögerte und ihre Häufigkeit im Vergleich zu Placebo reduzierte. Es konnte keine Überlegenheit von Sotalol gegenüber Chinidin + Verapamil verzeichnet werden. NW traten bei den antiarrhythmisch therapierten Gruppen häufiger auf als in der Placebogruppe.(29)

Nun zeigten die PAFA- und die SOPAT-Studie deutlich weniger starke NW bei einer Einnahme von Chinidin. Der Grund für diese Erkenntnis könnte die Kombination mit Verapamil sein, da der Kalziumkanalblocker der Entstehung von TdP-Arrhythmien entgegenwirkt. Die häufigeren NW der älteren Studien hängen möglicherweise mit der damals oft synchronen Gabe von Digoxin zusammen.(22, 30)

Allerdings scheint in den aktuellen ESC (European Society of Cardiology)-Guidelines für die Behandlung einer VHFA, die im Jahr 2020 überarbeitet wurden, die Gabe von Chinidin nicht mehr als mögliche Therapieoption auf.(31)

3.2.1.2.2 *Brugada-Syndrom*

Das Brugada-Syndrom ist eine Erkrankung der Ionenkanäle, die sich durch einen Rechtsschenkelblock, eine ST-Hebung in den rechts-präcordialen Ableitungen im EKG und einem erhöhten Risiko, an einem plötzlichen Herztod durch ein Kammerflimmern zu versterben, auszeichnet.(23)

Das standardmäßige Vorgehen enthält bei symptomatischen PatientInnen die Implantation eines Defibrillators (ICD). Nun eignen sich allerdings nicht alle PatientInnen für einen ICD, bzw. sind auch die Komplikationen (ungewollte Schocks, Infektionen) mitunter fatal. Für diese PatientInnengruppe kann eine Chinidin-Therapie in Frage kommen.(32, 33) Der Unterschied zwischen den beiden Therapieoptionen liegt auf der Hand: Während ein ICD dann eingreift, wenn eine Komplikation des Brugada-Syndroms in Form einer lebensgefährlichen Arrhythmie auftritt, soll die pharmakologische Variante genau diese verhindern. Belassen und

sein Team konnten bei 96 Überlebenden eine 88%ige Erfolgsquote bezüglich der Rückfallfreiheit von Kammerflimmern verzeichnen. Allerdings sprechen zwei Punkte gegen diese pharmakologische Intervention. Belhassen nennt eine Inzidenz von 38% für das Auftreten von NW, die aber nicht näher spezifiziert werden. Das zweite Problem stellt die geringe Verfügbarkeit von Chinidin in vielen Ländern dar.(33) So konnten Viskin et al. in einer Befragung von 273 ÄrztInnen in 131 verschiedenen Ländern belegen, dass die sofortige Verfügbarkeit in nur 14% der Länder gegeben war. 99 Länder verneinten diese. (34) Durch diese niedrige Verfügbarkeitsrate erscheint eine Therapie mit Chinidin schwierig.

3.2.1.2.3 Short-QT-Syndrom

Das Short-QT-Syndrom ist eine erbliche bedingte Erkrankung, die mit einer Mutation in verschiedenen Genen, die für die kardialen Ionenkanäle codieren, einhergeht. Die Erkrankung wurde erstmals 1999 beschrieben und äußert sich durch das Auftreten ventrikulärer Tachykardien (VT) und plötzlichem Herztod. Im EKG findet sich eine QTc-Zeit von <340ms und vor allem im Säuglingsalter steht diese Erkrankung hauptsächlich im Zusammenhang mit dem plötzlichen Kindstod.(22, 35, 36)

Wie bei anderen elektrophysiologischen Erkrankungen des Herzens stellt die Implantation eines ICD die erste therapeutische Wahl dar. Da bei Säuglingen eine solche Therapie nicht möglich ist, muss auf eine pharmakologische Therapie zurückgegriffen werden.(23) 2006 präsentierten Giustetto et al. eine Studie mit 29 PatientInnen, von denen zehn Hydrochinidin verabreicht wurde. Keine der pharmakologisch behandelten PatientInnen zeigten in einem medianen Follow-up von 23 Monaten eine Synkope oder einen plötzlichen Herztod. Die AutorInnen empfehlen einen ICD als Therapie der Wahl, allerdings kann Hydrochinidin bei PatientInnen mit Kontraindikationen für einen ICD eingesetzt werden.(35)

Ebenso wurde in Studien die Überlegenheit von Chinidin bzw. Hydrochinidin gegenüber Sotalol beim Short-QT-Syndrom nachgewiesen, da Sotalol bei der häufigsten Genvariante (KCNH2-Variante) nicht wirksam ist.(36)

Eine weitere, sehr kleine Studie mit sechs PatientInnen verglich Klasse Ia mit Ic und Klasse-III-Antiarrhythmika der Vaughan-Williams-Klassifikation. Dabei war nur Hydrochinidin (Klasse IA) im Stande, die QTc-Zeit von 263ms auf 362ms zu verlängern.(37)

3.2.1.2.4 Idiopathisches Kammerflimmern

Ca. 5-10% der Herzstillstände, die sich außerhalb des Krankenhauses ereignen, sind auf ein idiopathisches Kammerflimmern zurückzuführen. Dieses Krankheitsbild bleibt eine Ausschlussdiagnose, wenn keine Veränderung des Herzens oder andere Pathologien gefunden werden.(38) Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, wird als nicht gering eingeschätzt.(22) Belhassen et al. führten eine Studie mit 34 PatientInnen durch, die ein induzierbares Kammerflimmern bzw. eine VT aufwiesen. Chinidin vermochte bei 96% der PatientInnen eine Reinduktion dieser Zustandsbilder zu verhindern. Der genaue Mechanismus ist nicht geklärt. Somit kann eine pharmakologische Therapie mit Chinidin neben dem ICD erwogen werden.(22, 23)

3.2.1.3 Nebenwirkungen

Chinidin verursacht in bis zu 50% der Fälle NW, wobei die häufigsten gastrointestinal bedingt sind. Dabei kann eine therapierefraktäre Diarrhoe auftreten, welche ein Absetzen des Antiarrhythmikums erzwingt. Ebenso sind die dabei auftretenden Elektrolytstörungen zu beachten. Tinnitus, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Hörminderung und Sehstörungen werden unter dem Begriff „Cinchonismus“ zusammengefasst. Am gefährlichsten allerdings sind, die durch die Verlängerung des AP und Veränderung der Überleitungszeit auftretenden TdP-Tachykardien, häufig in Kombination mit Synkopen. Diese Synkopen wurden bereits 1964 das erste Mal beschrieben. Die Erhöhung der Mortalität in einigen Meta-Analysen beruht unter Umständen auf der Interaktion mit Digoxin. Einzelnen Fallberichten zur Folge kann sich auch ein Lupus entwickeln (23, 39)

3.2.1.4 Wechselwirkungen

Chinidin wirkt als CYP2D6-Inhibitor, wodurch es zu stark erhöhten Plasmaspiegeln von Medikamenten kommt, die über dieses Enzym metabolisiert werden, wie z.B. polyzyklischen Antidepressiva. Vice versa können erniedrigte Spiegel bei Wirkstoffen beobachtet werden, die über CYP2D6 aktiviert werden (Azetazolamid, Thiazide). Auch die anticholinerge Wirkung sollte im Auge behalten werden. Eine der wichtigsten WW betrifft jene mit Digoxin. Zusammen kann es zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Digoxin kommen, die zu lebensbedrohlichen Arrhythmien führen kann. Bei der Kombination mit Betablockern ist Vorsicht geboten, da eine Hypotonie und stark negativ inotrope Effekten am Herz zu erwarten sind.(23)

3.2.2 Ajmalin (Klasse Ia)

Ajmalin ist ein Alkaloid-Derivat, das aus der indischen Schlangenzwurzel gewonnen werden kann. Die Substanz wurde in den 1930er Jahren entdeckt und nach dem indischen Arzt und Gründer des Research Instituts in Delhi, Hakim Azmal Khan, benannt. Die Einführung in die klinische Therapie fand 1958 statt.(21, 40)

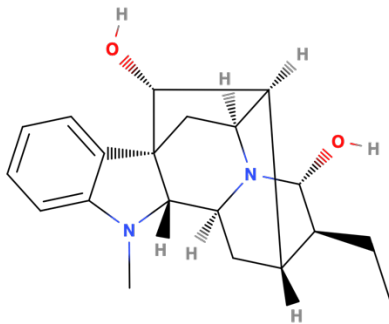


Abbildung 9 Strukturformel Ajmalin (41)

3.2.2.1 Pharmakodynamik

Ajmalin wirkt als Klasse-Ia-Antiarrhythmikum hauptsächlich als Blocker der schnellen Natriumkanäle. Im Vergleich zu Chinidin dissoziiert Ajmalin langsamer von den Natriumkanälen und zeigt keine Wirkung auf den muskarinischen bzw. den Alpha-Rezeptor. Wie alle anderen Wirkstoffe der Klasse Ia blockiert Ajmalin auch die repolarisierenden Kaliumkanäle. Als Folge dieser Angriffspunkte zeigt sich eine AP-Verlängerung und eine Verlängerung der Refraktärzeit.(15)

Schon 1961 wurden einige der essenziellen Wirkmechanismen Ajmalins im Vergleich zu Chinidin veranschaulicht. Im Rahmen einer Untersuchung wurden die Anstiegssteilheit, die Leitungsgeschwindigkeit und die Repolarisationsphase sowie die negativ inotropen Effekte an Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen getestet. Dabei zeigte sich nach Gabe von Ajmalin eine stark verlängerte Repolarisationsphase. Ebenso konnte eine quantitativ gleich starke Leitungsverzögerung und negativ inotrope Wirkung der beiden Antiarrhythmika nachgewiesen werden.(42)

3.2.2.2 Indikationen

Die Indikationen des Wirkstoffes Ajmalin beschränken sich auf wenige Einsatzgebiete. Vor allem durch die geringe Verfügbarkeit außerhalb des deutschsprachigen Raums findet es auch in den ESC-Leitlinien kaum bis keine Berücksichtigung. Die möglichen Einsatzgebiete umfassen VT, Supraventrikuläre Tachykardien (SVT) vom Reentry-Typ und die Demaskierung eines Brugada-Syndroms.(43, 44)

3.2.2.2.1 Ventrikuläre Tachykardie

Eine VT ist ein, mitunter lebensbedrohlicher Zustand, der sich durch breite Kammerkomplexe im EKG sowie das Gefühl von Herzrasen, Dyspnoe bis hin zum kardiogenen Schock und Kammerflimmern auszeichnet. Die Mechanismen, die dieser Rhythmusstörung zugrunde liegen, sind die gesteigerte Automatie und der Reentry-Mechanismus. Hierbei kann Ajmalin als Notfallmedikament für PatientInnen ohne Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Die Erfolgsrate in der Terminierung von VT liegt bei >60%.(43)

Prinzipiell gilt allerdings die elektrische Kardioversion als Therapie der Wahl. Sollte doch eine medikamentöse Therapie erfolgen, ist Ajmalin, wenn vorhanden, Amiodaron und Flecainid vorzuziehen.(44)

3.2.2.2.2 Supraventrikuläre Tachykardie

Ajmalin gilt als Mittel der Wahl, wenn die Differenzierung zwischen VT und SVT nicht möglich ist, da es in beiden Fällen wirksam ist.(43)

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit besteht bei den AV-Reentry-Tachykardien (AVRT), welchen eine akzessorische Leitungsbahn zwischen Atrium und Ventrikel zugrunde liegt. Die häufigste Form ist das sogenannte Kent-Bündel im Rahmen des Wolff-Parkinson-White-Syndroms (WPW). Durch diese Bündel kommt es zu einer vorzeitigen Kammererregung (Präexzitation), die sich im EKG als Delta-Welle äußert. Wie bei allen anderen Tachykardien werden die Behandlungsmöglichkeiten nach Zustand des Patienten oder der Patientin abgewogen. Hämodynamisch instabile PatientInnen werden primär elektrisch kardiovertiert, während bei stabilen PatientInnen zuerst die Vagusreizung im Vordergrund steht. Gelingt es dadurch nicht, die Rhythmusstörung zu beenden, kann Ajmalin eingesetzt werden. Bei Präexzitation mit Zeichen eines Vorhofflimmerns sind die sonst ebenfalls

einsetzbaren Wirkstoffe Adenosin und Verapamil kontraindiziert, da die Gefahr der Entwicklung einer VT bzw. eines Kammerflimmerns besteht. Die beste Option bei rezidivierenden AVRT besteht in der Katheterablation der akzessorischen Leitungsbahnen, die eine Erfolgsrate von mehr als 95% aufweist.(15, 43, 45)

Interessanterweise geben die aktuellen ESC-Guidelines zur SVT bei Auftreten einer Präexzitation in Kombination mit Vorhofflimmern nicht Ajmalin, sondern Ibutilid, Procainamid oder alternativ Flecainid und Propafenon den Vorzug.(45)

3.2.2.2.3 *Brugada-Syndrom*

Eine nicht unumstrittene Indikation ist die Verwendung von Ajmalin im Rahmen der Diagnosefindung des Brugada-Syndroms. Dabei wird ein Natriumkanalblocker, im deutschsprachigen Raum Ajmalin, appliziert, um damit die typischen EKG-Veränderungen zu provozieren. Beweisend ist nur die Typ-I-EKG-Konfiguration, bestehend aus einem erhöhten J-Punkt, einer ST-Hebung >2mm und einer negativen T-Welle. Die beiden weiteren Konfigurationen sind hinweisend, aber nicht beweisend. Dadurch ergeben sich die Indikationen einer Testung für Familienmitglieder eines am Brugada-Syndrom Erkrankten. Die Durchführung sollte nur von erfahrenem Personal in Reanimationsbereitschaft erfolgen. Dabei wird Ajmalin über 5min i.v. verabreicht und auf die EKG-Veränderung gewartet. Da die Gefahr von Arrhythmien besteht, sollte bei einer QRS-Verbreiterung auf mehr als 130% des Ausgangswertes sowie bei Sinusarrest, AV-Block, Extrasystolen und VT der Vorgang abgebrochen werden. Die Demaskierung einer Typ-I-Konfiguration ist beweisend für ein Brugada-Syndrom, eine negativer Test stellt allerdings kein Ausschlusskriterium dar.(46, 47)

Dobbels und KollegInnen untersuchten mehrere Studien zum Ajmalin-Test, wobei sich eine Prävalenz von ca. 1% für eine ventrikuläre Arrhythmie herausstellte. Ebenso konnten Risikofaktoren für das Auftreten einer solchen Arrhythmie identifiziert werden (junges Alter, Erregungsleitungsstörung im Basis-EKG und eine SCN5A-Mutation). Die AutorInnen können keine Empfehlung für das Durchführen des Tests an asymptomatischen PatientInnen aussprechen, da die Langzeitprognose jenes PatientInnenkollektivs bezüglich lebensbedrohlicher Arrhythmien durch das Brugada-Syndrom gut ist und ein positiver Test keinen zusätzlichen Informationsgewinn darstellt.(48)

In einer großen prospektiven Studie wurde die Überlegenheit Ajmalins gegenüber Procainamid zur Detektion des Brugada-Syndroms festgestellt.(49)

3.2.2.3 Nebenwirkungen

Die unerwünschten Wirkungen von Ajmalin sind vielfältig, wobei einige nur sehr selten auftreten. So wurde mehrfach von einer Ajmalin-induzierten Agranulozytose berichtet. Diese Fälle trugen sich allerdings nach oraler Gabe des Antiarrhythmikums zu.(50)

In der Literatur sind ebenso Fälle von Leberschädigung bzw. cholestatischer Hepatitis nach Ajmalin-Therapie beschrieben. Zur Bestätigung wurden jeweils Leberbiopsien durchgeführt.(51, 52)

Dosisabhängige neurologische Symptome wie Augenzwickern, Krampfanfälle und Parästhesien zählen genauso zu den seltenen NW.(40)

Die gefährlichsten und gleichzeitig auch häufigsten NW sind von Ajmalin getriggerte Arrhythmien. Dazu zählen AV-Blöcke, TdP-Tachykardien, Kammerflimmern, VT und Asystolien.(53)

3.2.2.4 Wechselwirkungen

Die wichtigste WW zeigt Ajmalin mit Digoxin, wobei die durch Digoxin möglichen Reizleitungsstörungen verschlimmert werden. Im Zusammenspiel mit der Gabe von Betablockern kann es zu verstärkt kardiodepressiven Effekten kommen. Ajmalin wird durch das Enzym CYP2D6 abgebaut und somit ergeben sich klinisch relevante WW mit Induktoren bzw. Hemmstoffen dieses Enzyms.(12)

3.2.3 Procainamid (Klasse Ia)

Procainamid wurde erstmals 1950 in den USA zugelassen, nachdem schon 14 Jahre zuvor Procain Hydrochlorid topisch angewendet wurde, um die Erregbarkeit des Herzens zu senken. Die Weiterentwicklung Procains zum Procainamid wurde vor allem durch die negativen Wirkungen Procains auf das ZNS vorangetrieben.(21, 54, 55)

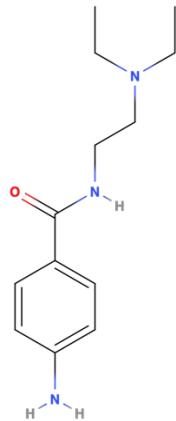


Abbildung 10 Strukturformel Procainamid (56)

3.2.3.1 Pharmakodynamik

Wie alle Klasse-Ia-Antiarrhythmika wirkt auch Procainamid hauptsächlich über die Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle. Es ergeben sich die typischen Veränderungen: Verlängerung der Refraktärzeit, Unterdrückung von Automatie und Verhinderung pathologischer Impulsbildung durch geringere Erregbarkeit, vor allem im Ventrikel. Die Verlängerung des AP ergibt sich durch die blockierende Wirkung an den Kaliumkanälen.(5, 12, 55)

Ebenso ist eine verlangsamte atrioventrikuläre Überleitungszeit, auch negative Dromotropie genannt, beschrieben.(55)

3.2.3.2 Indikationen

3.2.3.2.1 *Brugada-Syndrom*

Im Rahmen des Brugada-Syndroms wird Procainamid zur Demaskierung der spezifischen EKG-Veränderungen eingesetzt. Details zur Durchführung des Tests wurden bereits im Rahmen des Einsatzes von Ajmalin besprochen.

Cheung et al. fanden in einer prospektiv angelegten Studie heraus, dass Ajmalin beim Brugada-Syndrom häufiger zur Detektion der typischen EKG-Veränderung führt und dem Procainamid überlegen ist.(49)

Die ESC-Guidelines zur Behandlung ventrikulärer Arrhythmien empfehlen allerdings sowohl Ajmalin als auch Procainamid.(57)

3.2.3.2.2 Vorhofflimmerarrhythmie

Prinzipiell kann Procainamid zur Rhythmuskontrolle im Rahmen einer VHFA eingesetzt werden. So zeigten Stiell et al. die Wirksamkeit von Procainamid in der akuten Behandlung und Terminierung der VHFA auf. In ihrer Studie wurden unter anderem die pharmakologische mit der elektrischen Kardioversion verglichen. Bei der pharmakologischen Kardioversion wurde in 52% der Fälle der primäre Endpunkt (zumindest 30min lang eine Konversion in einen Sinusrhythmus) erreicht.(58)

Eine kanadische Studie verglich die pharmakologische mit der elektrischen Kardioversion beim Auftreten einer VHFA. Hier zeigte sich eine Erfolgsquote von 32% der mit Procainamid behandelten PatientInnen. Im Vergleich dazu zeigten 67% der elektrisch kardiovertierten PatientInnen innerhalb von 4h einen Sinusrhythmus im EKG.(59) Die ESC-Leitlinien zur VHFA von 2020 geben allerdings anderen Antiarrhythmika den Vorzug (Flecainid, Propafenon, Vernakalant, Amiodaron oder Ibutilid).(60)

Eine Indikation für den Einsatz von Procainamid in der Behandlung der VHFA findet allerdings auch in den ESC-Leitlinien Erwähnung. Kommt es im Rahmen eines Präexzitationssyndroms (z.B. WPW-Syndrom) zu einer VHFA, wird die Gabe von Procainamid oder Ibutilid empfohlen.(31, 45)

Eine kleine Studie bewies die Wirksamkeit der Gabe von Procainamid im Falle einer VHFA bei WPW-Syndrom. Dabei war Procainamid im Stande, in 65% der Fälle einen Sinusrhythmus wiederherzustellen.(61)

3.2.3.2.3 Ventrikuläre Tachykardie

Das Management einer stabilen VT ist, von einem pharmakologischen Standpunkt aus gesehen, umstritten. Insgesamt gibt es nur wenige, sehr kleine Studien, welche sich diesem Thema widmeten, wobei diese teilweise durch ein schlechtes Studiendesign gekennzeichnet waren.(62) Sowohl die AHA/ACC-Guidelines als auch die ESC-Guidelines zur Behandlung von VT führen die Gabe von Procainamid als Therapiealternative beim Auftreten anhaltender VT auf. Erste Wahl bleibt allerdings die elektrische Kardioversion. Procainamid sollte nur bei der Abwesenheit struktureller Herzerkrankungen in Betracht gezogen werden. (57, 63)

Die PROCAMIO-Studie befasste sich mit dem Vergleich von Amiodaron und Procainamid beim Auftreten einer stabilen VT. Dabei wurde nachgewiesen, dass Procainamid häufiger innerhalb von 40min zum Sistieren der VT führt (67%

Procainamid vs. 38% Amiodaron) und insgesamt auch mit weniger NW assoziiert ist (Procainamid 18% vs. Amiodaron 31%).(64)

3.2.3.2.4 Supraventrikuläre Tachykardie

Beim Auftreten einer Breitkomplextachykardie unklarer Genese mit hämodynamischer Stabilität ist nach vagalen Manövern und der Gabe von Adenosin, die u.a. der genaueren Identifizierung des Mechanismus dienen, die Procainamid-Therapie indiziert, sofern diese Manöver misslingen.(64)

Eine weitere mögliche Indikation stellt eine AVRT mit antidromer Leitung dar. Dabei wird die Kammer über das akzessorisch leitende Bündel erregt. Die Erregung des Vorhofs erfolgt retrograd über den AV-Knoten. Erste Maßnahme ist auch hier die Stimulation des Nervus Vagus. Schlägt diese fehl, ist die Verabreichung von Procainamid empfohlen.(64)

3.2.3.3 Nebenwirkungen

Die klinische Verwendung von Procainamid ist auch wegen der zahlreichen NW eingeschränkt. Zu den häufigsten zählen jene gastrointestinaler Genese, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.(55)

Kardiale NW umfassen Bradykardie, Hypotonie, QT-Verlängerung und bei hohen Dosen die Beeinträchtigung der atrioventrikulären als auch der ventrikulären Reizleitung.(54, 55, 65) Hypotonie tritt vor allem als unerwünschter Effekt im Rahmen der loading dose auf und wird am häufigsten bei einer Dosierung von 20mg/min beobachtet.(54, 65)

Seltene (weniger als 1%), aber dennoch sehr gefährliche NW sind unterschiedliche Blutbildveränderung wie die Agranulozytose, Thrombopenie und die Neutropenie. Treten diese auf, ist ein Absetzen des Antiarrhythmikums erforderlich.(65)

Wenige Fallberichte der Entwicklung einer Procainamid-induzierten pulmonalen Fibrose sind bisher bekannt. Diese beruht wahrscheinlich auf der vermehrten Aktivierung der T-Zellen.(66)

Bei einer Langzeittherapie mit Procainamid ist unbedingt auf die Entwicklung eines Lupus erythematodes zu achten. Dieser tritt laut Literatur bei 20%(55) bis 30%(65) der behandelten PatientInnen auf. Laut einer französischen Untersuchung ist Procainamid der Wirkstoff, bei dem sich am häufigsten ein Lupus entwickeln kann.(67)

3.2.3.4 Wechselwirkungen

Zu den wichtigsten WW zählt die Verstärkung einer Hypotonie bei einer Kombination mit Thiaziden und anderen Diuretika. Im Zusammenspiel mit dem Muskelrelaxans Suxamethonium wurde eine Wirkungsverstärkung des Relaxans beobachtet, möglicherweise verursacht durch die Inhibierung der Pseudocholinesterase.(68)

Zu vermehrten neurologischen NW kommt es in Kombination mit Lidocain, während Phenytoin und Warfarin im Stande sind, den Plasmaspiegel von Procainamid zu senken.(55)

3.2.4 Disopyramid (Klasse Ia)

Disopyramid wurde erstmals in den 1970er Jahren in den USA zugelassen, primär als Alternative zu den damals zumeist verwendeten Wirkstoffen Chinidin und Procainamid.(69)

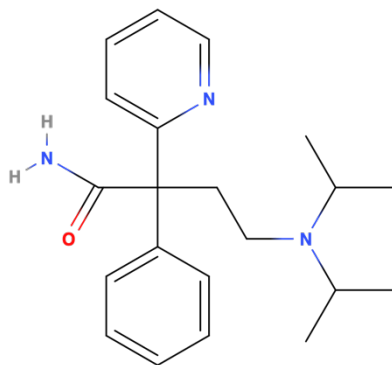


Abbildung 11 Strukturformel Disopyramid (70)

3.2.4.1 Pharmakodynamik

Die Wirkung von Disopyramid gleicht jener von Chinidin sehr stark. Durch die Natriumkanal- und Kaliumkanalblockade kommt es zu einer Verlängerung des AP, Unterdrückung von Automatie, Verlängerung der QT-Zeit und Verlängerung der Refraktärzeit, wobei jene des Atriums im Vergleich zu jener des His-Purkinje-Systems mehr beeinflusst wird.(15, 55)

Ebenso wird die Überleitungszeit vom Atrium auf den Ventrikel verlangsamt, was allerdings durch den starken anticholinergen Effekt aufgehoben oder sogar umgekehrt wird.(55)

Eine negative Inotropie und eine vasokonstriktorische Komponente an den Koronararterien gehören ebenfalls zu den Effekten Disopyramids.(55)

3.2.4.2 Indikationen

Initial wurde Disopyramid zur Behandlung ventrikulärer und auch supraventrikulärer Arrhythmien eingesetzt. Diese Indikationen verschwanden aufgrund der Entwicklung besser verträglicher Antiarrhythmika allerdings zunehmend. Heute bleiben noch zwei Einsatzgebiete übrig: die VHFA und die Hypertrophe Kardiomyopathie.

3.2.4.2.1 Vorhofflimmerarrhythmie

Disopyramid wurde zur Rhythmuskontrolle bei VHFA eingesetzt. Mehrere Studien wiesen allerdings eine erhöhte Mortalität nach Disopyramid-Gabe nach.(31) Ein Cochrane-Review schätzt die Datenlage jedoch zu gering ein, um eine verlässliche Aussage über die Steigerung der Mortalität treffen zu können.(71)

Auch kann nur mit geringer Sicherheit eine Wirksamkeit Disopyramids beim Auftreten einer VHFA attestiert werden.(71)

Bei PatientInnen mit vagal getriggertter VHFA erhält Disopyramid aufgrund seiner stark anticholinergen Wirkung jedoch ein kleines Indikationsgebiet.

Gleiches gilt für PatientInnen mit einer hypertrophen Kardiomyopathie und einer VHFA.(72)

3.2.4.2.2 Hypertrophe Kardiomyopathie

Die Hypertrophe Kardiomyopathie ist eine Erkrankung, die sich durch eine Verdickung beider Ventrikel und dadurch durch eine schlechtere Blutversorgung des Myokards auszeichnet. Rhythmusstörungen bis hin zum plötzlichen Herztod sind mögliche Folgen. Pharmakologisch werden primär Betablocker oder Kalziumkanalblocker eingesetzt, um die diastolische Funktion zu verbessern und den Druckgradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt zu senken. Pharmakodynamische Studien konnten den Nachweis erbringen, dass Disopyramid hierbei mit seinen negativ inotropen Effekten von Nutzen sein kann. So kommt es nach der Gabe zu einem verlangsamten linksventrikulären Auswurf und sowohl der

Ruhe- als auch der Belastungsgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt verringern sich deutlich. Ein weiterer positiver Effekt ist die bessere Balance zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage im Myokard.(73)

Sherrid et al. zeigten in ihrer Studie eine deutliche Verbesserung der Symptome der Hypertrophen Kardiomyopathie und eine 50%ige Reduktion des Gradienten. 67% der PatientInnen benötigten neben der pharmakologischen Therapie keine weitere invasive Therapie (z.B. Myektomie, Ablation, Pacing).(74)

Schlussendlich hat die Therapie mit Disopyramid auch Erwähnung in den aktuellen ESC-Leitlinien zur Hypertrophen Kardiomyopathie gefunden. Diese gilt als Second-Line-Ansatz, wenn die Symptomkontrolle mit Betablockern allein nicht gelingt.(75)

3.2.4.3 Nebenwirkungen

Gastrointestinale NW treten bei der Gabe von Disopyramid seltener auf als bei Chinidin. Aufgrund der starken anticholinergen Komponente kommt es allerdings zu Beschwerden wie Xerostomie, trockenen Augen und Harnverhalt, besonders bei Männern mit benigner Prostatahyperplasie. Zu den mitunter gefürchtetsten NW zählt die Entwicklung eines Glaukoms. (55)

Wie alle Klasse-I-Antiarrhythmika wirkt auch Disopyramid proarrhythmogen und kann AV-Blöcke und TdP-Tachykardien auslösen. Durch die stark negativ inotrope Wirkung kann es zur Verschlechterung einer bereits eingeschränkten linksventrikulären Funktion kommen.(69)

Zu den seltenen NW zählen Synkopen, die Agranulozytose und die plötzliche Entwicklung einer Hypoglykämie.(76)

3.2.4.4 Wechselwirkungen

Da Disopyramid durch die CYP3A4 in der Leber metabolisiert wird, ergeben sich WW mit Induktoren (Phenytoin, Rifampicin) und Hemmstoffen (Verapamil, Diltiazem) dieses Enzyms.(69)

Bei PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion verlängert sich die Plasmahalbwertszeit auf bis zu 43h.(69)

Ein Fallbericht über eine Interaktion mit Warfarin ist zudem bekannt.(55)

3.2.5 Lidocain (Klasse Ib)

Lidocain wurde Mitte der 1940er Jahre von Nils Löfgren und Bengt Lundquist als Xylidin-Derivat entdeckt. Primär wurde es als Lokalanästhetikum entwickelt und man wurde erst ein Jahrzehnt später auf das antiarrhythmische Potential aufmerksam. Die Zulassung in den USA und Schweden mit dem Ziel der Behandlung ventrikulärer Rhythmusstörungen erfolgte 1948.(21, 77)

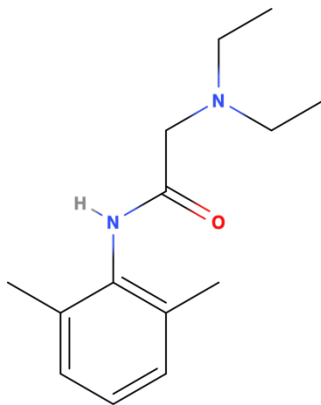


Abbildung 12 Strukturformel Lidocain (78)

3.2.5.1 Pharmakodynamik

Lidocain ist die Leitsubstanz der Vaughan-Williams-Klasse Ib und unterscheidet sich deutlich von den Klasse-Ia-Substanzen. Im Gegensatz zu den anderen beiden Kategorien der Klasse I bindet Lidocain nur sehr kurz an die spannungsabhängigen Natriumkanäle im inaktiven Zustand.(15) Dadurch ergibt sich eine Wirkung vorrangig bei hohen Frequenzen bzw. vorzeitig einfallenden Potentialen, da bei regulären Frequenzen Lidocain schon wieder vom Natriumkanal dissoziiert. Dieser Effekt wird als „use-dependent“-Block bezeichnet. (12) Die Wirkung findet fast ausschließlich im Ventrikel statt. Lidocain wirkt ebenso negativ inotrop und die AP-Dauer verkürzt sich geringfügig.(5, 65)

Die Klasse Ib zeigt von allen Natriumkanalblockern das geringste proarrhythmogene Potential.(5, 15)

3.2.5.2 Indikationen

Da Lidocain, wie bereits beschrieben, seine Wirkung fast ausschließlich im Ventrikel entfaltet, finden sich die Indikationen in ventrikulären Rhythmusstörungen wieder. Da aber auch in diesem Feld häufig klare Evidenz für ein verbessertes Outcome fehlt, wird Lidocain heute nur mehr als Reservemedikament eingesetzt. Die Hauptindikationen bestehen fast ausschließlich in der Wirkung als Lokalanästhetikum, worauf hier aber nur verwiesen werden soll.

3.2.5.2.1 Ventrikuläre Arrhythmien

Nur wenige prospektive Studien bezüglich der Verwendung von Lidocain bei stabilen VT wurden bisher durchgeführt. So verglichen Ho et al. Sotalol mit Lidocain, während zwei Studien Procainamid mit Lidocain verglichen (Gorgels et al. und Komura et al.). Eine Studie von Manz et al. verglich Ajmalin mit Lidocain. Die Ergebnisse all dieser Studien hatten gemeinsam, dass Lidocain in der Fähigkeit, die VT zu beenden, den anderen Wirkstoffen unterlegen war. Zwei dieser Studien schlossen PatientInnen nach Myokardinfarkt (MI) aus, was sich möglicherweise zu Ungunsten der Lidocain-Therapie bemerkbar machte. Lidocain ist vor allem im ischämischen Myokard im Stande, eine VT wirkungsvoll zu beeinflussen,(79) wobei auch hier die Studienlage unklar scheint, da verschiedene Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Die Aussagen reichen von einem positiven Effekt Lidocains bei postinfarkt-PatientInnen bis hin zu einer erhöhten Mortalität.(65) Vor allem die prophylaktische Gabe bei Infarkt-PatientInnen kann zu unerwünschten Wirkungen führen.(63)

So bleibt Lidocain laut den ESC-Leitlinien bei postinfarkt-PatientInnen nach den Betablockern, Amiodaron und den nicht-pharmakologischen Optionen (Overdrive pacing, elektrische Kardioversion) nur die Rolle als Reservemedikation.(57)

Bei der Therapie anhaltender VT ist Lidocain ebenso ein Ausweichmedikament, sofern sich eine Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von Betablockern oder Amiodaron herausstellt.(57)

3.2.5.2.2 Kammerflimmern/Pulslose Kammertachykardie

Ein wichtiges Anwendungsgebiet Lidocains ist die Reanimationssituation, verursacht durch Kammerflimmern bzw. eine pulslose Kammertachykardie. Einige

Studien bezüglich Medikamentengabe in Reanimationssituationen wurden bereits durchgeführt.

Kudenchuk et al. verglichen Lidocain mit Amiodaron und Placebo. Dabei konnte keiner der beiden Wirkstoffe eine signifikant höhere Überlebensrate bei Entlassung aus dem Krankenhaus gegenüber Placebo aufweisen (Amiodaron 24,4% vs. Lidocain 23,7% vs. Placebo 21%). Auch das sekundäre Outcome, die neurologische Funktion, war in allen Gruppen vergleichbar.(80)

Der gleiche Grundtenor herrscht auch in zahlreichen Metaanalysen, die keine eindeutige Empfehlung pro Amiodaron bzw. pro Lidocain geben.(81, 82)

Dies spiegelt sich auch in den ERC-Guidelines wieder, die zwar Amiodaron als erste Wahl angeben, aber auch Lidocain als ebenbürtige Alternative ansehen.(83)

3.2.5.3 Nebenwirkungen

Die NW, welche Lidocain verursachen kann, lassen sich in zwei große Gruppen unterteilen. Seltener kommt es zu kardialen Effekten wie z.B. Bradykardien, Tachykardien, AV-Blöcken oder Asystolien.(65)

Eine Studie beschäftigte sich mit dem Auftreten von kardialen NW nach der Gabe von Lidocain bei Neugeborenen und beurteilt die Inzidenz dafür mit ca. 5%. Diese NW sistierten zumeist schnell nach Abbruch der Therapie.(84)

Weit häufiger treten dosis-abhängige neurologische Ausfallserscheinungen wie z.B. Schwindel, Parästhesien, Benommenheit oder ein metallischer Geschmack auf.(65, 77)

3.2.5.4 Wechselwirkungen

Im Zusammenspiel mit anderen kardial wirkenden Substanzen kann es zur Hemmung der intrakardialen Reizleitung kommen. Eine Studie belegt die Interaktion von Amiodaron und Lidocain, wobei sich die Lidocain-Halbwertszeit um 20% verlängerte.(65)

Ein Anstieg des Lidocainspiegels in toxische Bereiche kann durch gleichzeitige Behandlung mit Metoprolol oder Propranolol eine Gefahr darstellen.(85)

3.2.6 Mexiletin (Klasse Ib)

Ursprünglich wurde Mexiletin als Antikonvulsivum entwickelt, aufgrund seiner antiarrhythmischen Fähigkeiten wurde es allerdings bald als Alternative zum damals

bereits bekannten Lidocain genutzt. Seit 1969 ist Mexiletin am Markt erhältlich.(21, 86)

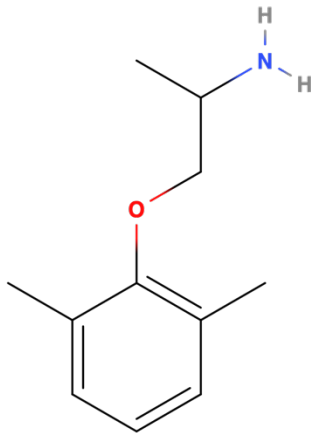


Abbildung 13 Strukturformel Mexiletin (87)

3.2.6.1 Pharmakodynamik

In seiner Struktur und Wirkung ist Mexiletin der Leitsubstanz der Klasse Ib, Lidocain, sehr ähnlich. Die Bindung an den Natriumkanal erfolgt nur sehr kurz im inaktiven Zustand. So ergibt sich die Wirkung auf den Ventrikel, vor allem bei hohen Frequenzen. Eine geringgradige Verkürzung des AP lässt sich ebenso beobachten. Eine relevante Wirkung auf die Atrien zeigt sich nicht.(86, 88)

3.2.6.2 Indikationen

Wie bei vielen Antiarrhythmika der Klasse I sind auch die Indikationen Mexiletins aufgrund besser verträglicher Wirkstoffe geschrumpft. Derzeit besteht nur eine relevante kardiale Indikation im Rahmen des Long-QT-Syndroms (LQTS). Die VANISH-Studie versuchte eine Wirksamkeit Mexiletins bei Ischämie-PatientInnen mit VT und vorangehendem Versagen einer Amiodaron-Therapie herzustellen. Die Ergebnisse deuteten allerdings auf eine sehr hohe Nebenwirkungsrate und eine Überlegenheit der Katheter-Ablation hin.(89) Extrakardial wird Mexiletin seit Kurzem zur Therapie der Myotonen Dystrophie eingesetzt.(88)

3.2.6.2.1 Long-QT-Syndrom

Das LQTS ist eine Erkrankung der kardialen Ionenkanäle, die sich durch eine verlängerte QT-Zeit und ein erhöhtes Risiko für TdP-Tachykardien, Kammerflimmern und plötzlichen Herztod auszeichnet.(90)

Pharmakologische Standardtherapie ist seit einigen Jahrzehnten die Gabe von Betablockern, welche den größten Benefit für die PatientInnen erbringen. Dabei kann eine Reduktion kardialer Events, abhängig vom Subtyp der Erkrankung, von 60-95% erwartet werden.(63)

Besonders beim Subtyp LQTS3 zeigt sich eine deutliche Wirksamkeit Mexiletins. Mazzanti et al. veranschaulichten in ihrer Studie sowohl eine deutliche Reduktion des QT-Intervalls (-63ms) als auch eine Reduktion rhythmogener Komplikationen der Erkrankung (von 0,43% pro PatientIn und Jahr auf 0,03%).(91)

Im Falle einer Bradykardie-bedingten QT-Verlängerung scheint Mexiletin effektiv zu sein, zumal diese Form nicht mit Betablockern zu behandeln ist.(90)

Dem wird auch in den aktuellen ACC/AHA-Guidelines Rechnung getragen, wobei Mexiletin als Alternative nach den Betablockern, insbesondere bei LQTS3 und im Falle von wiederkehrenden Schocks eines ICD, erwähnt wird.(63)

3.2.6.3 Nebenwirkungen

Die unerwünschten Wirkungen von Mexitelin sind vielfältig und betreffen vor allem den kardialen, gastrointestinalen, neurologischen, muskuloskeletalen und dermatologischen Bereich. Zu den gefährlichsten zählen das Auftreten von Arrhythmien, Tremor, Ösophagitis und das Stevens-Johnsons-Syndrom.(88)

3.2.6.4 Wechselwirkungen

Die WW betreffen vor allem Stoffe, die sich auf die Elimination von Mexitelin auswirken: Induktoren oder Hemmstoffe der CYP2D6.(86)

Zwei Fallberichte einer potentiellen WW von Mexitelin mit Sacubitril/Valsartan sind bekannt, wobei es zur Induktion von Arrhythmien kam.(92)

3.2.7 Phenytoin (Klasse Ib)

Phenytoin gehört zur Klasse Ib der Vaughan-Williams-Klassifikation. Indikationen waren u.a. ventrikuläre Arrhythmien und ein möglicher Einsatz bei Toxizität trizyklischer Antidepressiva.(93) Mittlerweile wird es allerdings nur mehr als

Antikonvulsivum eingesetzt und hat seinen Status in der Therapie kardialer Arrhythmien eingebüßt.(5)

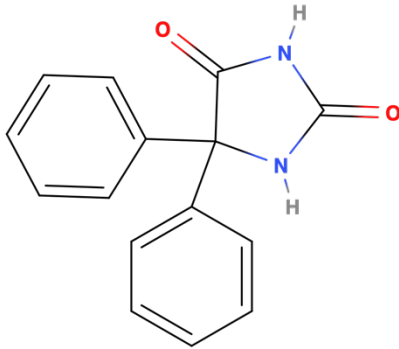


Abbildung 14 Strukturformel Phenytoin(94)

3.2.8 Aprindin (Klasse Ib)

Aprindin wurde 1973 in Belgien entwickelt und besitzt eine strukturelle Ähnlichkeit zur Leitsubstanz der Gruppe Ib, Lidocain. Das Einsatzgebiet umfasst sowohl ventrikuläre als auch supraventrikuläre Rhythmusstörungen und die Therapie der Digitalis-Intoxikation. So wurde in einer doppelblinden Studie die Überlegenheit von Aprindin zur Unterdrückung ventrikulärer Extrasystolen (VES) und supraventrikulärer Extrasystolen (SVES) gegenüber der Gabe von Disopyramid gezeigt. In der Gehen-Rotterdam-Studie konnte eine Tendenz der verringerten Mortalität bei PatientInnen mit MI gezeigt werden. Ebenso offenbarten einige Studien eine Effektivität der Verhinderung von AVRT und AV-Knoten-Reentry-Tachykardien (AVNRT) von 70-100%. Im Falle der VHFA konnten keine signifikanten Erfolge erzielt werden. Zwischenzeitlich wurde Aprindin in sieben europäischen Ländern eingesetzt, mittlerweile wird das Antiarrhythmikum v.a. noch in Japan verwendet. In den USA wurde der Klasse-Ib-Natriumkanalblocker aufgrund der mitunter schweren NW (Agranulozytose, hepatische Cholestase) bereits vom Markt genommen. In den ESC/AH-Guidelines spielt der Einsatz von Aprindin keine Rolle.(95, 96)

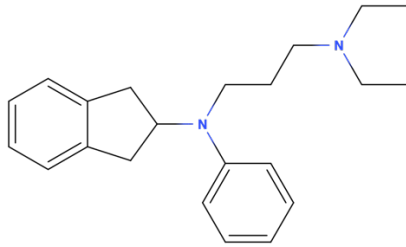


Abbildung 15 Strukturformel Aprindin(97)

3.2.9 Tocainid (Klasse Ib)

Tocainid ist ein Wirkstoff, der zu den Antiarrhythmika der Klasse Ib zählt, aber schon 2003 aufgrund zahlreicher hämatologischer NW in den USA vom Markt genommen wurde. Bei bis zu 80% der PatientInnen, welche Tocainid erhielten, traten NW auf. Das Einsatzgebiet umfasste v.a. ventrikuläre Arrhythmien. Genauer gesagt konnten gute Erfolge in der Therapie chronischer VT erzielt werden, allerdings konnte sich Tocainid nicht gegen die damaligen Platzhirsche Chinidin, Procainamid oder Lidocain durchsetzen und wurde daher nur als Reserveoption angesehen.(98, 99)

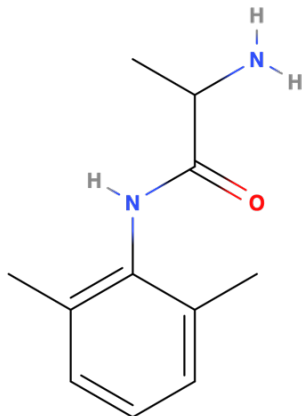


Abbildung 16 Strukturformel Tocainid(100)

3.2.10 Flecainid (Klasse Ic)

Flecainid ist einer der beiden, immer noch in Verwendung befindlichen Wirkstoffe, der Klasse Ic nach Vaughan-Williams. Die Zulassung für Flecainid wurde 1982 in Europa und 1984 in den USA vergeben. Durch zahlreiche negative Studienergebnisse, vor allem jene der CAST-Studie, wurde die Verwendung allerdings stark eingeschränkt.(101, 102)

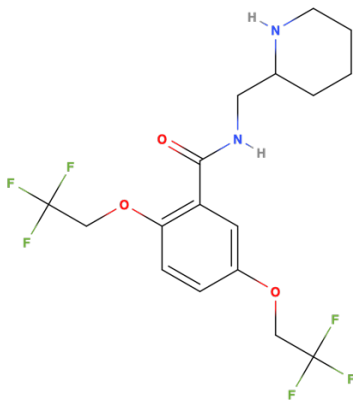


Abbildung 17 Strukturformel Flecainid (103)

3.2.10.1 Pharmakodynamik

Flecainid entfaltet als Klasse-Ic-Antiarrhythmikum seine Hauptwirkung an den spannungsabhängigen Natriumkanälen. Im Gegensatz zu den anderen Klassen binden Wirkstoffe der Klasse Ic allerdings deutlich länger an die Kanäle, bevorzugt im inaktiven Zustand. Als Folge bleiben die Kanäle länger im inaktiven Zustand, bevor sie in den Ruhezustand übergehen. Im EKG kann sich als Zeichen einer effektiven Therapie eine Verbreiterung des QRS-Komplexes zeigen. Die AP-Dauer bleibt nahezu unverändert und die Wirkung findet auch bei Ruhefrequenzen statt.(102)

Zudem präsentiert Flecainid eine negative Dromotropie und die stärkste negative Inotropie der drei Subklassen der Natriumkanalblocker. Die Leitungsgeschwindigkeit ist vor allem im His-Purkinje-Bereich erniedrigt. Als Folge zeigen Ic-Antiarrhythmika auch die stärksten proarrhythmogenen Effekte.(5, 101)

3.2.10.2 Indikationen

Neben den unten aufgeführten Hauptindikationen kann Flecainid auch als Reservemittel bei hämodynamisch stabilen PatientInnen mit anhaltenden VT und als add-on beim LQTS eingesetzt werden. Eine Indikation besteht ebenfalls beim Auftreten anhaltender fetaler SVT. Dann wird Flecainid als Monotherapie oder in Kombination mit Digoxin oder Sotalol verabreicht. (45)

Allen voran zu nennen sei hier nochmals die CAST-Studie, welche durch ihre Ergebnisse den Einsatz von Klasse-Ic-Antiarrhythmika einschränkt.(57)

3.2.10.2.1 Vorhofflimmerarrhythmie

Flecainid erfüllt im Rahmen der Behandlung einer VHF gleich mehrere Aufgaben. So kann das Antiarrhythmikum sowohl zur medikamentösen Kardioversion eines akut aufgetretenen Vorhofflimmerns als auch mit Einschränkungen zur Langzeitprophylaxe eingenommen werden.(31)

Mehrere Metaanalysen beschäftigten sich bereits mit der Wirksamkeit und Sicherheit Flecainids. So konnten Markey et al. in ihrer Analyse von elf randomisierten kontrollierten Studien eine hohe Effektivität Flecainids zeigen, Vorhofflimmern innerhalb von zwei Stunden in einen Sinusrhythmus zu konvertieren. Dabei zeigte sich eine Überlegenheit gegenüber anderen Wirkstoffen (Propafenon, Amiodaron, Procainamid, Ibutilid und Sotalol). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Arrhythmien im Vergleich zu Placebo.(104)

Khan zeigte ähnliche Ergebnisse auf, mit dem Zusatz, dass sowohl die p.o. als auch die iv. Therapie zum Erfolg führten, mit dem Vermerk, dass die iv. Therapie früher Wirkung zeigt.(105)

Für die Verwendung Flecainids besteht allerdings die zwingende Einschränkung der Abwesenheit einer linksventrikulären Hypertrophie, Dysfunktion oder einer ischämischen Herzerkrankung. Nach vorheriger Einstellung im Krankenhaus ist auch eine Einnahme im „pill in the pocket“-System möglich. Dabei sollte erwogen werden, eine zusätzliche Therapie mit einem AV-blockierenden Stoff einzuleiten, um das Risiko der Transformation in ein Vorhofflattern mit 1:1 Überleitung auf den Ventrikel zu minimieren.(31)

Wenn nach sorgfältiger Evaluierung die Indikation für eine Langzeit-Rhythmuskontrolle gestellt werden kann, bietet Flecainid zusammen mit Propafenon den ersten Therapieansatz für herzgesunde PatientInnen.(31, 71)

3.2.10.2.2 Katecholaminerge Polymorphe Ventrikuläre Tachykardie (CPVT)

Die CPVT ist eine Erkrankung der kardialen Ca²⁺-Kanäle, die zumeist im Kindes-, Jugend- und jungem Erwachsenenalter auftritt. Sie manifestiert sich durch Belastungs- oder stressinduzierte Synkopen und den plötzlichen Herztod.(106)

Als primäre pharmakologische Therapie werden Betablocker eingesetzt. Studien zeigen ebenfalls eine Wirkung Flecainids als Mono- sowie Kombinationstherapie mit Betablockern.(106)

So veranschaulichten van der Werf et al. in einer kleinen Kohortenstudie, dass eine Kombinationstherapie der Betablocker-Monotherapie, im Falle eines unzureichenden Therapieerfolges dieser überlegen war. 76% der mit Flecainid behandelten PatientInnen wiesen eine teilweise oder komplette Remission der VT auf.(107)

Dem wird auch in den aktuellen ESC-Leitlinien Rechnung getragen, wobei Flecainid als Zusatz zu Betablockern genannt wird. Alternativ bzw. nach überlebtem plötzlichem Herztod kann ein ICD implantiert werden. Bei Unverträglichkeit der pharmakologischen Therapie stünde als Ultima Ratio eine kardiale Denervierung zur Diskussion.(57)

3.2.10.2.3 Supraventrikuläre Tachykardie

Mehrere spezielle Formen der SVT stellen unter Umständen eine Indikation für einen Einsatz des Klasse-Ic-Antiarrhythmikums dar.

Bei der fokalen atrialen Tachykardie kann Flecainid sowohl in der Akuttherapie zur Terminierung der Rhythmusstörung als auch in der chronischen Therapie eingesetzt werden.(45)

Mehrere Studien zeigten eine Erfolgsrate von 86% in der Akut- sowie 95% in der chronischen Behandlung der Erkrankung.(108)

Im Rahmen der akuten Therapie gilt Flecainid derzeit als dritte Option bei hämodynamisch stabilen PatientInnen nach Adenosin und Kalziumkanalblockern oder Betablockern. In der chronischen Therapie stellt die Katheterablation die erste Wahl dar, wenn die Tachykardien rezidivieren, während bei symptomfreien

PatientInnen Betablocker, Kalziumkanalblocker, Propafenon und Flecainid gleichermaßen einsetzbar sind.(45)

Das zweite Einsatzgebiet Flecainids stellen die AVRT dar. Im Besonderen zeigt Flecainid eine stärkere Wirkung auf eine potentielle akzessorische Leitungsbahn als auf den AV-Knoten und wird deshalb vor allem bei antidrom leitenden AVRT eingesetzt, um eine schnelle Leitung auf die Kammer zu verhindern.(102)

In den ESC-Leitlinien steht Flecainid als Therapieoption zusammen mit Propafenon, Procainamid oder Ibutilid auf einer Stufe.(45)

Ebenso kann Flecainid als Therapieoption im Rahmen der Langzeittherapie eingesetzt werden. Die Effektivität und Sicherheit wurden mittels einer Studie von Anderson et al. nachgewiesen.(109)

Als Option steht Flecainid auch bei der Junktionalen Atrialen Tachykardie (JET) zur Verfügung.(45)

3.2.10.3 Nebenwirkungen

Zu den häufigsten extrakardialen NW zählen Schwindel, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Diese treten dosisabhängig, applikationsabhängig und zumeist innerhalb der ersten 14 Tage nach Therapieinitiation auf. Als Folge einer Langzeiteinnahme sollte die Entwicklung einer peripheren Neuropathie beachtet werden.(102)

Die eingeschränkte Verwendbarkeit Flecainids beruht allerdings auf den Ergebnissen der CAST-Studie, welche Anfang der 1990er Jahre publiziert wurde. Dabei stellte sich eine stark erhöhte Mortalität nach einer Therapie mit Flecainid bei PatientInnen mit linksventrikulärer Dysfunktion nach MI heraus. Interessanterweise waren allerdings nur die letalen Arrhythmien, nicht aber die übrigen Rhythmusstörungen häufiger.(110)

Zu den übrigen kardialen Rhythmusstörungen, die nach einer Therapie mit Flecainid auftreten können, zählen vor allem der AV-Block, die Konversion einer VHFA in ein Vorhofflattern mit 1:1 Überleitung auf die Kammer und die Asystolie. Letztere kann durch Beeinflussung des Sinusknotens im Rahmen der Kardioversion entstehen.(102)

3.2.10.4 Wechselwirkungen

WW mit Flecainid beziehen sich primär auf den Abbau durch das Enzym CYP2D6. Die Kombination mit Digoxin oder Amiodaron kann zu erhöhten Plasmaspiegeln

Flecainids im Falle der Kombination mit Amiodaron und zur Erhöhung des Digoxin-Spiegels führen. Vermieden werden sollte die Kombination mit einigen Virostatika (Lopinivir, Indinavir, Tipranavir) oder Dronedaron.(101, 102)

Ebenso Vorsicht geboten ist bei der Kombination mit allen Stoffen, welche eine QT-Intervall-Verlängerung hervorrufen können.(101)

3.2.11 Propafenon (Klasse Ic)

Propafenon wurde im Rahmen der Suche nach einem Koronardilatator entdeckt und bereits 1978 in Deutschland zugelassen.(111) Propafenon nimmt unter den Klasse-Ic-Antiarrhythmika eine Sonderstellung ein, da es sowohl eine Natriumkanal- als auch eine leicht betablockierende Wirkung zeigt. Zudem wurde in vitro eine leichte Blockade des Kalziumkanals nachgewiesen.(112)

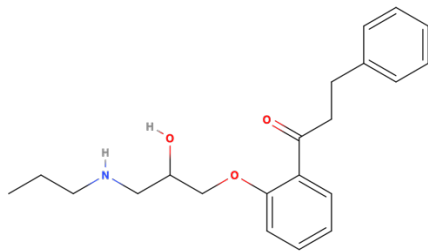


Abbildung 18 Strukturformel Propafenon (113)

3.2.11.1 Pharmakodynamik

Die Wirkung von Propafenon ergibt sich aus den Einzelwirkungen an mehreren Ionenkanälen. Die Hauptwirkung findet am Natriumkanal statt, wo ähnlich wie beim bereits erwähnten Flecainid die Bindung bevorzugt im inaktiven Zustand und im Vergleich zur Klasse Ib relativ langsam erfolgt. Dasselbe gilt für die Lösung vom Ionenkanal. Die Dauer des AP wird hingegen weniger stark beeinflusst.(5) Die negative inotrope Wirkung ist im Vergleich zu anderen Natriumkanalblockern stärker ausgeprägt. Dies ist mitunter durch die NW der Betablockade zu erklären.

Sie beträgt ca. 1/40 jener des Betablockers Propanolol. In elektrophysiologischen Studien konnte eine geringe Blockierung der Kalium- und Kalziumkanäle nachgewiesen werden.(112) Wie auch Flecainid wirkt Propafenon negativ dromotrop und die Wahrscheinlichkeit, durch die langsamere Leitung auf wiedererregbares Myokard zu treffen, erhöht sich. Dadurch ergibt sich auch ein stark proarrhythmogenes Potential.(5, 11)

3.2.11.2 Indikationen

Aufgrund des stark proarrhythmogenen Potentials der Klasse-Ic-Antiarrhythmika wird Propafenon nur mehr bei einigen supraventrikulären Rhythmusstörungen eingesetzt. Dazu zählen: AVRT, VHFA, fokale atriale Tachykardie und WPW bei Schwangeren, mit der Einschränkung der Abwesenheit einer strukturellen Herzerkrankung. Im Falle einer Schwangerschaft dient die Medikation nicht nur der Akutbehandlung, sondern auch der Prävention der Entstehung einer SVT.(45)

3.2.11.2.1 Ventrikuläre Tachykardie

Zu Beginn fokussierte sich die Forschung zum Einsatz von Propafenon vermehrt auf die Behandlung der VT. So konnten vor allem Erfolge bei nicht anhaltenden VT erzielt werden, wobei eine effektive Unterdrückung von Ektopien aus dem Ventrikel beobachtet wurde. Ebenso konnte sich Propafenon im Vergleich mit Disopyramid und Chinidin im Bereich der Behandlung nicht anhaltender VT behaupten und diese teilweise sogar übertreffen.(112, 114) Die CASH-Studie bedeutete jedoch einen herben Rückschlag für den Natriumkanalblocker in der Therapie der VT. In diesem Zusammenhang wurden PatientInnen, welche einen Herzkreislaufstillstand überlebt hatten, der durch ventrikuläre Arrhythmien bedingt war, verschiedener Therapieansätze der Rezidivprophylaxe unterzogen. Dabei unterteilte sich die Studienpopulation in vier Gruppen (ICD vs. Metoprolol vs. Amiodaron vs. Propafenon). Der Propafenon-Arm wurde aufgrund einer signifikant erhöhten Mortalität vorzeitig abgebrochen. Die Studie zeigte, ebenso wie die CAST-Studie für Flecainid, ein negatives PatientInnen-Outcome bezüglich des Einsatzes der Ic Antiarrhythmika bei PatientInnen mit vorgeschädigtem Myokard.(115, 116) Mittlerweile ist Propafenon gemeinsam mit Flecainid nur noch ein Reservemittel bei häufigen, symptomatischen VES, wenn eine Katheter-Ablation keine Option darstellt.(20)

3.2.11.2.2 Supraventrikuläre Tachykardie

Im Bereich der SVT hat Propafenon mehrere Einsatzgebiete, darunter die fokale atriale Tachykardie. Studien dazu wurden für Encainid und Flecainid durchgeführt. Die positiven Ergebnisse können laut den StudienautorInnen auf alle Ic-Antiarrhythmika ausgeweitet werden.(117) Dem wird auch in den aktuellen ESC-Leitlinien zur Behandlung supraventrikulärer Tachykardien Rechnung getragen, wobei Propafenon sowohl in der Akut- als auch in der chronischen Therapie einen Stellenwert besitzt. In der chronischen Therapie gilt es als Alternative bei KI der Katheter-Ablation. In der Akuttherapie fungiert es nur als Drittlinientherapie bei Versagen von anderen Wirkstoffen (Adenosin, Betablocker, Kalziumkanalblocker).(45) Eine ähnlich gute Wirksamkeit wie in der Verhinderung der VES zeigt Propafenon auch im Falle von SVES.(20)

Beim Auftreten einer AVNRT kann Propafenon im Falle einer Ablehnung der Ablation und dem Versagen von Betablockern oder Kalziumkanalblockern als Reservemedikation eingesetzt werden. Selbiges gilt für Flecainid.(20)

Die Stärken bezüglich des Wirkungsortes kann Propafenon auch im Falle einer AVRT ausspielen, spezieller gesagt im Falle einer antidromen Leitung bei WPW-Syndrom. Grund dafür ist eine gute Wirksamkeit auf die akzessorischen Leitungsbahnen zwischen Atrien und Ventrikel. Im Rahmen der FAPIS-Studie konnte so die Sicherheit und Wirksamkeit des Einsatzes von Flecainid und Propafenon in Form eines Follow-ups von zwölf Monaten nachgewiesen werden. Propafenon konnte in 86% der Fälle, Flecainid sogar in 93% ein Wiederauftreten der SVT verhindern.(118)

Somit zählt Propafenon laut ESC-Guidelines zu den Therapiealternativen in der Langzeittherapie der AVRT.(45)

In der akuten Behandlung der AVRT um im Speziellen die der Behandlung des WPW-Syndroms, mit antidromen Leitungseigenschaften, konnten schon frühe Studien zeigen, dass in mehr als 90% der Fälle eine Terminierung der Tachykardie mittels Propafenon erreicht werden konnte.(119) In den aktuellen Guidelines steht Propafenon nun im Falle eines Versagens von vagalen Manövern und antidromen Leitungseigenschaften an zweiter Stelle, gemeinsam mit Flecainid, Procainamid und Ibutilid. Im Falle einer Instabilität des Patienten oder der Patientin ist der elektrischen Kardioversion der Vorzug zu geben.(45)

Eine VHFA bei Präexzitation stellt ebenso ein Einsatzgebiet Propafenons dar.(45)

3.2.11.2.3 Vorhofflimmerarrhythmie

Im Rahmen der VHFA spielt Propafenon wie Flecainid eine entscheidende Rolle sowohl in der Akuttherapie als auch in der Langzeitbehandlung und dem Erhalt des Sinusrhythmus.(31, 120)

Die Funktion Propafenons in der Akuttherapie besteht in der Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Die Wirksamkeit konnte in mehreren randomisierten kontrollierten Studien dargelegt werden, wobei die Erfolgsrate nach 24 Stunden zwischen 66-92% lag. Häufig wurde auch ein Vergleich zwischen i.v. und p.o. durchgeführt, wobei die intravenöse der oralen Gabe, mit Ausnahme einer Studie, immer überlegen war.(121) In mehreren Studien wurde ein Vergleich von Propafenon zu Flecainid bzw. Ibutilid durchgeführt, wobei eine leichte Unterlegenheit Propafenons gegenüber den beiden anderen Wirkstoffen demaskiert wurde.(121-123)

In den aktuellen Leitlinien zur Behandlung der VHFA wird diesen Ergebnissen Rechnung getragen. Propafenon gilt zusammen mit Flecainid und Ibutilid als First-Line-Therapie im Falle einer medikamentösen Kardioversion. Einschränkend muss erwähnt werden, dass PatientInnen, welche ein Klasse-Ic-Antiarrhythmikum bekommen, keine strukturelle Herzerkrankung haben dürfen und hämodynamisch stabil sein müssen.(31)

Ein „pill in the pocket“-Ansatz ist bei ausgewählten PatientInnen möglich. Die Effektivität wurde in einer Studie mit 210 PatientInnen durch eine Konversionsrate des Herzrhythmus von 94% bewiesen. Die Krankenhausaufenthalte konnten von 15 auf 1,6 pro PatientIn/Jahr reduziert werden.(124)

Als letzten Punkt in der Therapie der VHFA kann Propafenon auch als Langzeitprophylaxe zum Erhalt des Sinusrhythmus eingesetzt werden. Die Sicherheit und Effektivität wurde u.a. von Chimienti et al. mit einer „Intention to Treat“-Analyse mit 75% angegeben.(31, 125)

3.2.11.3 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Propafenon ist im Vergleich zu anderen Natriumkanalblockern relativ günstig. Die Einteilung kann grob gesehen in kardiale und extrakardiale NW erfolgen. Kardiale NW umfassen ein breites Spektrum und gehen sowohl auf die Wirkung als Natriumkanalblocker als auch als Betablocker zurück. NW und mitunter Zeichen einer Toxizität sind der AV-Block, Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock, junktionaler Ersatzrhythmus, die

Hypotonie, die negative Inotropie und die sinkende Ejektionsfraktion. Eine mitunter sehr gefährliche NW kann beim Einsatz gegen die VHFA auftreten. Hierbei kann es zu einer Konversion des Flimmerns zu Flattern mit konsekutiver 2:1 oder sogar 1:1 Überleitung auf den Ventrikel kommen. Dadurch besteht die Gefahr sehr schneller Kammerfrequenzen.(112, 114, 120, 126)

Extrakardiale NW traten bei einer Studie in ca. 14% der Fälle. auf, wobei Geschmacksstörungen, Sehstörungen und Schwindel am häufigsten von den PatientInnen angegeben wurden. Übelkeit und Erbrechen traten deutlich seltener auf.(114)

3.2.11.4 Wechselwirkungen

Es sind zahlreiche WW in der Literatur beschrieben. Viele davon stehen in engem Zusammenhang mit der Metabolisierung über das Cytochrom P-450-System, im Speziellen die CYP2D6, welches Propafenon in einen seiner aktiven Metaboliten, das 5-Hydroxypropafenon, umwandelt. Dieser besitzt immer noch eine (schwächere) Fähigkeit zur Blockade der Natriumkanäle, allerdings keinen betarezeptor-blockierenden Effekt mehr. So kommt es im Rahmen der Enzyminduktion zu erniedrigten Plasmaspiegeln des Ic-Antiarrhythmikums, während eine Hemmung bzw. Konkurrenz die Plasmaspiegel erhöht. Dadurch kann es potenziell zu einer Toxizität Propafenons kommen. Wie sich diese äußert, wurde bereits im vorherigen Kapitel beschrieben.

Eine relevante Interaktion ist mit Digoxin beschrieben, wobei die Plasmaspiegel des Herzglykosids aufgrund einer verminderten, nicht renalen Clearance ansteigen. Ebenso wurde ein Anstieg von Warfarin bei gleichzeitiger Gabe offenbart, welcher auf einer Hemmung der hepatischen Metabolisierung des Antikoagulans beruht. Ein verstärkter Effekt des Betablockers Metoprolol konnte gezeigt werden, wobei dies wahrscheinlich mit einer höheren Affinität von Propafenon an das Cytochrom P-450-System erklärt wird. Ein synergistischer Effekt wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Chinidin offengelegt, während sich eine Kombination mit Amiodaron nicht auf die Plasmaspiegel auswirkte.(112, 114, 126)

3.2.12 Lorcainid (Klasse Ic)

Lorcainid ist ein Vertreter der Klasse Ic, welcher in den 1970er Jahren entwickelt wurde. Einige Studien zeigten jedoch einen sehr hohen Prozentsatz an StudienteilnehmerInnen (bis 90%), welche NW wie z.B. Schlafstörungen erlitten.

Dadurch kam es bei Falk und O'Brien bei 56% der StudienteilnehmerInnen zu einem Therapieabbruch, obwohl eine Gleichwertigkeit in der Termination ventrikulärer Arrhythmien im Vergleich zu Chinidin gezeigt werden konnte.(127) Heute gibt es weder in den ESC- noch den AHA-Guidelines für VT und SVT eine Therapieempfehlung für den Einsatz von Lorcaïnid.(45, 57, 63)

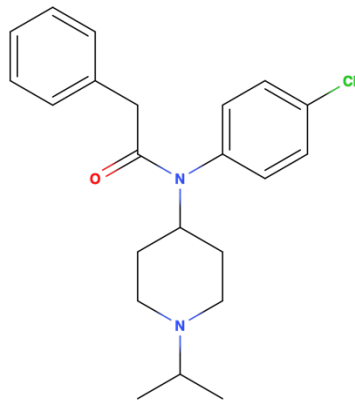


Abbildung 19 Strukturformel Lorcaïnid(128)

3.2.13 Moricizin (Klasse Ic)

Moricizin wurde in den 1960er Jahren in der ehemaligen UdSSR entwickelt. Im zweiten Teil des Cardiac Arrhythmia Suppression Trial sollte die Wirksamkeit von Moricizin getestet werden. Die Studie musste jedoch frühzeitig abgebrochen werden, da es auch hier zu einer erheblichen Diskrepanz der Mortalität zwischen Placebo und Verum zu Ungunsten des Verum kam.(116)

Heute spielt der Wirkstoff in der Behandlung kardialer Arrhythmien keine Rolle mehr und es gibt auch keine Therapieempfehlung in den relevanten Guidelines.(31, 45, 57)

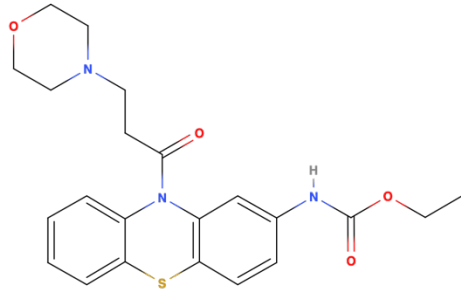


Abbildung 20 Strukturformel Moricizin(129)

3.2.14 Encainid (Klasse Ic)

Encainid ist ein Natriumkanalblocker und gehört der Kategorie Ic der Vaughan-Williams-Klassifikation an. Vor Veröffentlichung der CAST-Studie wurde der Wirkstoff v.a. für VES und SVT sowie VHFA eingesetzt.(130) Seit Veröffentlichung der CAST-Studie hat Encainid massiv an Bedeutung verloren. Grund dafür war eine deutlich erhöhte Mortalität bei PatientInnen, welche einen MI erlitten und mit Encainid behandelt wurden. Die eigentliche Hypothese der CAST-Studie, dass die Mortalität nach MI durch eine konsequente Unterdrückung ventrikulärer Ektopien gesenkt werden kann, bestätigte sich nicht. Nach einem Follow-up von zehn Monaten wurden 89 Todesfälle bei 1498 PatientInnen aufgezeichnet. Davon erlagen 59 Arrhythmien (43 in den Gruppen behandelt mit Flecainid und Encainid vs. 16 in den Placebogruppen), 22 nicht arrhythmisch bedingten, aber kardialen Ursachen (17 in den Gruppen behandelt mit Flecainid und Encainid vs. fünf in den Placebogruppen) und acht an nicht-kardialen Ereignissen (drei in den Gruppen behandelt mit Flecainid und Encainid vs. fünf in den Placebogruppen). (110)

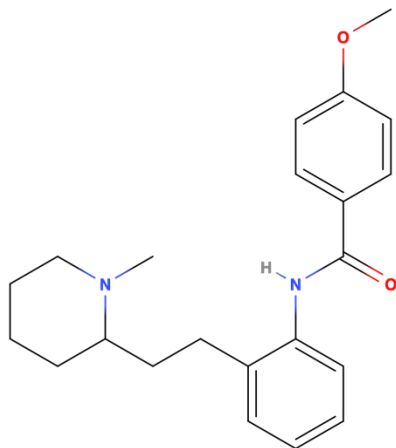


Abbildung 21 Strukturformel Encainid(131)

3.2.15 Cibenzolin (Klasse Ic)

Cibenzolin ist ein Antiarrhythmikum, das am ehesten der Klasse Ic zugeordnet werden kann, zusätzlich aber auch Effekte der Klassen III und IV aufweist. In einigen kleineren Studien konnte eine Gleichwertigkeit mit den bereits bekannten Chinidin, Disopyramid, Lidocain, Aprindin und Mexiletin im Einsatzgebiet der VT (Verbesserung in 38-78% der Fälle) gezeigt werden. Im Bereich der Behandlung von SVT wies Cibenzolin ebenso eine Gleichwertigkeit mit Chinidin, Disopyramid und Flecainid auf. Trotzdem konnte sich der Wirkstoff auf dem europäisch-amerikanischen Markt nicht durchsetzen.(132)

Vornehmlich asiatische AutorInnen konnten eine Wirksamkeit im Bereich der Hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HCM) nachweisen. Dabei konnte sowohl eine Regression der Hypertrophie als auch eine Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktion erreicht werden. Der Grund wird in der Aktivierung des $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschers gesehen, der Kalzium aus der Muskelzelle transportiert.(133)

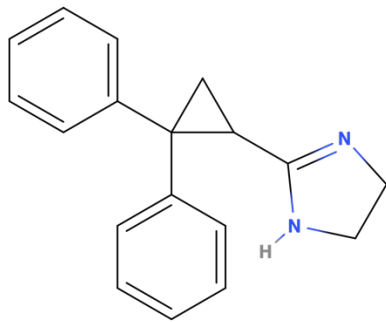


Abbildung 22 Strukturformel Cibenzolin(134)

3.2.16 Pilsicainid (Klasse Ic)

Pilsicainid ist ein Natriumkanalblocker, der der Klasse Ic nach Vaughan-Williams zugeordnet werden kann. Der Wirkstoff wurde in Japan entwickelt und ist derzeit auch nur in Japan und Korea verfügbar. Die Pharmakodynamik entspricht jener der Klasse Ic. Die Anwendungsbereiche umfassen v.a. VT und die VHFA, wobei die Behandlung der VT auf einer ungenügenden Studienlage fußt. In der PSTAF-Studie konnte eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei VHFA bei 45% der PatientInnen binnen 90min erreicht werden, während nur 9% der mit Placebo Behandelten einen Sinusrhythmus generierten. Auch eine Vergleichsstudie mit Disopyramid zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei VHFA fiel zu Gunsten Pilsicainids aus (73% Pilsicainid vs. 56% Disopyramid).(135)

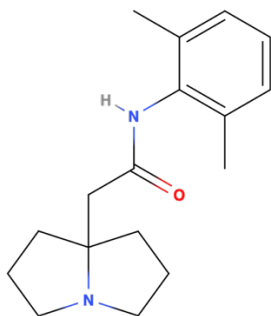


Abbildung 23 Strukturformel Pilsicainid(136)

3.3 Betablocker (Klasse II)

Betablocker gehören der Klasse II nach Vaughan-Williams an und zählen zu den vielfältigsten kardiologischen Wirkstoffen. 1958 wurde erstmals der Betablocker Dichlorisoptotenerol durch Powell und Slater beschrieben, der aufgrund von zahlreichen NW niemals am Markt eingeführt wurde. 1965 wurde einer der ersten, auch heute noch in Verwendung befindlichen Betablocker, nämlich Propanolol, in Deutschland zugelassen.(21)

Mit wenigen Ausnahmen sind alle Betablocke auf die gleiche Grundstruktur zurückzuführen.(12)

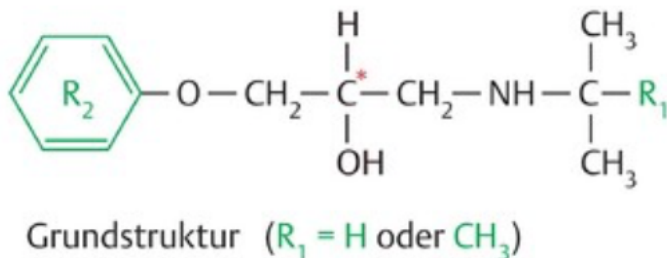


Abbildung 24 Grundstruktur der Betablocker(12)

3.3.1 Einteilung

Die verschiedenen Betablocker lassen sich prinzipiell in drei Subkategorien unterteilen. Dabei wird von Wirkstoffen der ersten, der zweiten und der dritten Generation gesprochen. Betablocker der ersten Generation sind in ihrer Wirkung als unselektive Beta1- und Beta2-Blocker anzusehen. Dementsprechend liegt hier keine stärkere Affinität zu einem der beiden Rezeptoren vor. Die zweite Generation zeichnet sich durch eine Beta1-Selektivität aus. Weil genau diese Rezeptoren am Herzen gegenüber den Beta2-Rezeptoren dominieren, werden Betablocker der zweiten Generation auch als kardioselektiv bezeichnet. Als dritte Generation werden Wirkstoffe bezeichnet, welche nicht nur die Betarezeptoren blockieren, sondern auch eine gewisse vasodilatatorische Komponente, z.B. durch Stickstoffmonoxid(NO)-Freisetzung, besitzen.(137)

Im Folgenden sollen einige Wirkstoffe beispielhaft angeführt werden.

3.3.1.1 Erste Generation

- Propanolol
- Timolol
- Nadolol

3.3.1.2 Zweite Generation

- Metoprolol
- Atenolol
- Esmolol
- Bisoprolol

3.3.1.3 Dritte Generation

- Labetolol
- Carvedilol
- Nebivolol

3.3.2 Pharmakodynamik

Alle Betablocker sind kompetitive Antagonisten an den Betarezeptoren, wobei der Effekt der Wirkstoffe mit dem Alter abnimmt, da die Effizienz der Signaltransduktion der Betarezeptoren altersabhängig reduziert ist. Durch die Blockade der Beta1-Rezeptoren im Myokard ergeben sich mehrere Eigenschaften, welche antiarrhythmisch wirken. Dazu zählen eine Reduktion der Automatie sympathisch innervierter Schrittmacherzellen, eine Blockade der AV-Überleitung, eine Verlängerung der absoluten Refraktärperiode in den Ventrikeln und die Unterdrückung pathologischer Impulsbildung. Zusätzlich wirken Betablocker durch den verminderten Ca^{2+} -Einstrom negativ inotrop. Ein entscheidender Bonus, den Betablocker in der Arrhythmiebehandlung mit sich bringen, ist die Tatsache, dass sie selbst nicht proarrhythmogen wirken. Mittlerweile ist den Betablockern der dritten Generation auch ein anti-apoptotischer, anti-inflammatorischer und ein anti-fibrotischer Effekt nachgewiesen, welcher sich wiederum positiv auf das kardiale Remodeling auswirkt. Neben dem Herzen wirken Betablocker v.a. an Gefäßen, durch die Blockade der Beta2-Rezeptoren. Folglich kommt es zu einer verminderten vasokonstriktorisches Wirkung des üblichen Substrates Norepinephrin. Dadurch sinkt der Blutdruck in geringem Maße.(5, 12, 138, 139)

3.3.3 Indikationen

Die Indikationen zur Einnahme von Betablockern sind äußerst vielfältig und umfassen sowohl kardiale als auch extrakardiale Erkrankungen. In der Kardiologie kommen die Betablocker v.a. bei Arrhythmien, MI, Hypertonie und in der Herzinsuffizienztherapie zum Einsatz. Extrakardial sind das Glaukom, der essentielle Tremor, die Migräneprophylaxe, das Hämangiom und die Hyperthyreose relevante Erkrankungen, die mittels Betablocker behandelt werden können.(140)

3.3.3.1 Ventrikuläre Arrhythmien

Im Rahmen der Behandlung ventrikulärer Arrhythmien haben Betablocker eine besondere Rolle inne und gelten als First-Line-Therapie bei VT, wobei sie der Verhinderung des plötzlichen Herztods dienen. Im Falle einer Instabilität des Patienten oder der Patientin ist einer elektrischen Kardioversion allerdings der Vorrang zu geben. (57)

Bei PatientInnen mit einem Akuten Koronarsyndrom (ACS) dienen Betablocker sowohl der Prävention als auch der Therapie anhaltender VT.(57)

Ein spezielles und sehr häufiges PatientInnengut sind Menschen mit linksventrikulärer Dysfunktion und Symptomen einer Herzinsuffizienz. Betablocker spielen eine tragende Rolle bei der Verbesserung der myokardialen O₂-Versorgung und der Verhinderung der Arrhythmieentstehung. In Studien konnte eine bis zu 35%ige Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden.(57) Die MADIT-II-Studie konnte eine signifikante Erniedrigung von VES und VT bei PatientInnen mit ICD und Betablockertherapie nachweisen. Dazu wird eine maximale sympathische Blockade angestrebt.(141)

Auch in der Kardiomyopathiebehandlung können Betablocker eingesetzt werden. Eine gute medikamentöse Einstellung mit Betablockern spielt hier, neben der ICD-Implantation, eine entscheidende Rolle in der Suppression kardialer Arrhythmien. Im Rahmen der rechtsventrikulären arrhythmogenen Kardiomyopathie sind Betablocker eine First-Line-Therapie zur Behandlung von VES und VT.(141)

Die CPVT stellt eine weitere Indikation auf dem Gebiet der VT dar. Bei Diagnose kann eine absolute Therapieindikation für den Einsatz von Betablockern gestellt werden. Selbst bei negativen Testergebnissen im Stresstest, kann bei einer positiven Familienanamnese, eine medikamentöse Therapie erfolgen. Die meisten

Zentren verwenden dabei den sonst eher selten eingesetzten Betablocker Nadolol.(106, 141)

Die pharmakologische Standardtherapie des LQTS ist seit einigen Jahrzehnten die Gabe von Betablockern, welche den größten Benefit für die PatientInnen erbringen. Es kann von einer Reduktion kardialer Events, abhängig vom Subtyp der Erkrankung, von 60-95% gerechnet werden. Nach Auftreten eines Herzstillstands und Überleben desselben zeigt sich jedoch auch unter einer Betablockertherapie eine hohe Rezidivrate, weshalb die Implantation eines ICD angeraten wird.(57, 63)

3.3.3.2 Vorhofflimmerarrhythmie

Die rhythmologische Therapie der VHFA fußt auf zwei Säulen: der Frequenz- und der Rhythmuskontrolle. Betablocker lassen sich aufgrund ihres geringen antiarrhythmischen Potentials, primär zur Frequenzkontrolle einsetzen. Im Rahmen dieser stellen sie jedoch die First-Line-Therapie dar. Bei unzureichendem Erfolg ist eine Kombination mit Herzglykosiden bzw. Kalziumkanalblockern möglich. Im Falle einer Tachykardie, die durch das Vorhofflimmern ausgelöst wird, können ebenfalls Betablocker zur Therapie herangezogen werden. Mehrere Studien (AFFIRM und RACE II) zeigten jedoch keine Überlegenheit der strikten Frequenzkontrolle (<80 HF) gegenüber der nachsichtigeren Variante (80-110 HF), wenn es um die Verhinderung kardialer Events ging. Somit erfolgt die individuelle Einstellung des einzelnen Patienten oder der einzelnen Patientin nach patientInnenspezifischen Gesichtspunkten.(31, 142, 143)

3.3.3.3 Supraventrikuläre Tachykardie

In der Behandlung supraventrikulärer Tachykardien haben Betablocker bei fast allen Subtypen einen hohen Stellenwert. Vermieden sollten Betablocker nur dann werden, wenn man von einer Präexzitation, einer VT im Rahmen einer akuten Herzinsuffizienz oder einer instabilen PatientIn ausgeht.(45)

Beim Auftreten einer Sinustachykardie stehen Betablocker nach der Beseitigung reversibler Ursachen (Fieber, Entzündung, emotionale Aufregung etc.), an zweiter Stelle des Therapieschemas. Mitunter werden allerdings sehr hohe Dosen benötigt, welche mit stärkeren NW (z.B. Fatigue) einhergehen können.(144)

Die ESC-Leitlinien sehen bei fokalen atrialen Tachykardien Betablocker im Falle des Versagens von Adenosin in der Akuttherapie vor. Ebenso stehen Betablocker

an erster Stelle in der chronischen Therapie, sofern eine dauerhafte medikamentöse Therapie angestrebt werden soll.(45)

PatientInnen, die an einer AVNRT leiden, können beim akuten Auftreten von Rhythmusstörung mit Betablockern behandelt werden. In Studien wurde eine Kombination eines Betablockers mit Diltiazem erprobt, wobei in 94% der Fälle eine Terminierung und Konversion in einen Sinusrhythmus erreicht werden konnte. Zuvor sollten allerdings vagale Manöver bzw. eine Gabe von Adenosin erwogen werden, wobei sich diese bei AVNRT als nicht so effektiv erwies wie bei AVRT.(145, 146)

Im Rahmen der chronischen Therapie sollte der Ablation Vorrang gegeben werden, da ihre Erfolgsrate über 90% beträgt und so die NW der medikamentösen Dauertherapie vermieden werden können.(45)NW

Selbiger Stellenwert kommt den Betablockern bei der Therapie der AVRT zu, jedoch mit dem wichtigen Zusatz, dass die Überleitung orthodrom erfolgen muss, da sonst die Gefahr besteht, dass die Überleitung über den AV-Knoten blockiert wird und eine antidrome Leitung über ein akzessorisches Bündel erfolgt.(45)

Schwangere Patientinnen mit SVT können sowohl in der Akut- als auch in der chronischen Therapie Beta1-selektive Wirkstoffe bekommen.(147)

3.3.4 Nebenwirkungen

Betablocker gehören innerhalb der antiarrhythmisch wirkenden Substanzen zu den sichersten Wirkstoffen, da sie kein proarrhythmogenes Potential besitzen. Zu den häufigsten NW gehören Kopfschmerzen, depressive Verstimmungen, Gewichtszunahme und Potenzstörungen. Bei PatientInnen mit vorbestehendem Asthma bronchiale bzw. COPD können nicht-selektive Betablocker zur Atemnotsymptomatik durch Bronchokonstriktion führen. Ebenso sollten Betablocker bei Menschen mit vorbestehendem AV-Block bzw. Bradykardie vermieden werden, da dies bekannte NW sind. Im Falle einer akuten Herzinsuffizienz kann diese durch Betablocker verschlechtert und die Ödembildung begünstigt werden (v.a. in der Lunge oder den Beinen).(11, 140, 148, 149)

3.3.5 Wechselwirkungen

Betablocker sind hauptsächlich Substrate der CYP2D6 wodurch sich auch WW mit CYP2D6-Inhibitoren bzw. -Aktivatoren ergeben. In der Kombination mit Antihypertensiva mit anderem Angriffspunkt kann sich eine Hypotonie entwickeln.

Zu vermeiden ist auch eine Kombination mit den Kalziumkanalblockern Verapamil und Diltiazem, da es zu stark kardiodepressiven Wirkungen durch deren stark negativ inotrope Wirkung kommen kann. Ebenso werden Wirkungsverstärkungen von Insulin und Sulfonylharnstoffen bei einer Kombination mit Betablockern beobachtet. Cimetidin, ein Antihistaminikum, kann den Plasmaspiegel lipophiler Betablocker wie Metoprolol und Propanolol deutlich erhöhen.(12, 138, 149)

3.4 Kaliumkanalblocker (Klasse III)

In der Klasse III nach Vaughan-Williams finden sich sehr potente Antiarrhythmika, welche als Hauptwirkung allesamt die Blockade der spannungsabhängigen Kaliumkanäle haben. Prototyp der Klasse ist Amiodaron, welches durch Untersuchungen von Khellin 1961 in Belgien entdeckt wurde. Zuerst wurde der Wirkstoff als Koronartherapeutikum eingesetzt, bevor in den 1970er Jahren sein antiarrhythmisches Potential bekannt wurde. Die Zulassung in Deutschland erfolgte 1982. Zu einer ähnlichen Zeit wurden die Klasse-III-Eigenschaften Sotalols, welches zuvor nur als Betablocker bekannt war, entdeckt. Um die Jahrtausendwende gesellten sich noch Ibutilid, Dronedaron und Vernakalant als Alternativen zu den oben genannten Wirkstoffen der Klasse III hinzu.(21)

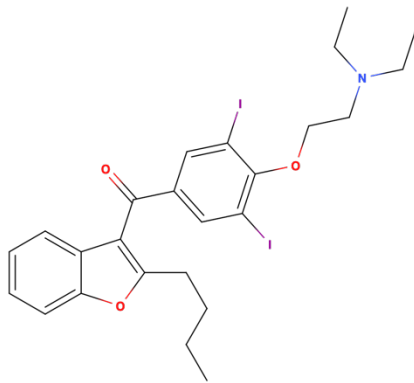


Abbildung 25 Strukturformel Amiodaron (Prototyp der Klasse III)(150)

3.4.1 Einteilung

Nach der klassischen Vaughan-Williams-Klassifikation werden die Kaliumkanalblocker nicht weiter unterteilt. Hält man sich an die Einteilung nach Lei et al., können die Wirkstoffe noch weiter unterteilt werden. Die Unterteilung richtet sich nach dem jeweiligen Kaliumkanal, der blockiert wird. Dabei werden Stoffe, die nicht-selektiv alle Kaliumkanäle blockieren, von jenen, die nur spezifische Kaliumkanäle als Angriffspunkt haben, unterschieden.(19)

Zu den wichtigsten Vertretern der Klasse III zählen:

- Amiodaron
- Dronedaron
- Ibutilid
- Sotalol
- Bretylium
- Vernakalant
- Dofetilid

3.4.2 Pharmkodynamik

In den Kardiomyozyten gibt es eine Vielzahl verschiedener Kaliumkanäle, welche entweder einen Einstrom oder Ausstrom bewirken. Die beiden bedeutendsten Kaliumkanäle, die einen Ausstrom des Ions bewirken, sind der $KCNH2(I_{KR})$ - und der $KCNQ1(I_{KS})$ -Kanal. Eine Blockade dieser Kanäle bewirkt eine Verlängerung des AP, da die Repolarisation langsamer vonstattengeht. Die Folge ist, dass Reize aus ektopen Zentren nicht zu einer erneuten Depolarisation führen können. Ebenso verlängert sich die absolute Refraktärzeit und das Muskelgewebe vor einem Reentry-Mechanismus geschützt. Im EKG ist eine verlängerte QT-Zeit die Folge der Kaliumkanalblockade. Durch die Blockade der auswärts gerichteten Kaliumströme und des dadurch verlängerten AP kommt es allerdings zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer frühen Nachdepolarisation, welche wiederum eine Automatie auslösen kann und so zu einem gefürchteten Reentry-Mechanismus und der TdP-Tachykardie führen kann. Einige der Wirkstoffe haben auch Eigenschaften anderer Klassen. Amiodaron und Dronedaron blockieren auch die Natrium- und Kalziumkanäle und fungieren als Betablocker. Sotalol ist in Form des L-Isomers auch ein unselektiver Betablocker.(15-17, 148)

3.4.3 Indikationen

Das breiteste Einsatzgebiet aller Antiarrhythmika besitzen die Kaliumkanalblocker. Es umfasst ventrikuläre Tachykardien, supraventrikuläre Tachykardien und die VHFA. Dadurch, dass Kaliumkanalblocker in der Regel nicht negativ inotrop wirken, können sie auch bei Herzinsuffizienz und KHK problemlos angewandt werden. Ein weiteres Indikationsgebiet sind verschiedene Kardiomyopathien.(5, 11)

3.4.3.1 Ventrikuläre Tachykardien

Viele Studien wurden zum Einsatz von Amiodaron beim Auftreten von VT durchgeführt. Einige davon beschäftigten sich mit der Anwendung von Amiodaron bei PatientInnen mit Herzkreislaufstillstand, welcher sich nicht im Krankenhaus ereignete. Dabei konnten Kudenchuk et al. durch die Amiodaron-Therapie eine erhöhte Überlebensrate bei Krankenhauseinlieferung im Vergleich zu Placebo zeigen.(151) Eine weitere Studie, die ebenfalls durch Kudenchuk et al. durchgeführt wurde, verglich Amiodaron, Lidocain und Placebo bei Herzkreislaufstillständen. Es konnte für keinen der beiden Wirkstoffe eine erhöhte Überlebensrate bzw. ein verbesserter neurologischer Outcome gegenüber Placebo nachgewiesen werden.(152) Trotz dieser unterschiedlichen Erkenntnisse ist Amiodaron derzeit die medikamentöse First-Line-Therapie bei Herzkreislaufstillständen.(57)

Im Rahmen von VT oder Kammerflimmern, welche mit einem ACS zusammenhängen, stellt Amiodaron bei Versagen der elektrischen Kardioversion/Defibrillation eine der ersten medikamentösen Therapieoptionen dar.(153)

Amiodaron kann zur Prophylaxe von VT, SVES und Kammerflimmern nach MI eingesetzt werden. Mehrere Studien zeigten im Vergleich zu Placebo einen geringeren Prozentsatz an rhythmologisch bedingten Todesfällen in der Amiodaron-Gruppe. Allerdings konnte kein Vorteil in der Gesamtmortalität nachgewiesen werden.(154, 155) Der beste Effekt zeigte sich bei PatientInnen mit vorbestehender Herzinsuffizienz.(155)

Erste Wahl bei MI und VT bleiben allerdings die Betablocker.(57)

Ebenso kann Amiodaron als Mittel der Wahl zur Terminierung anhaltender VT und polymorpher VT angesehen werden.(57, 63)

PatientInnen mit VT und vorbekannter Herzinsuffizienz sollten mit Amiodaron behandelt werden, da Studien zwar keine Verbesserung der Mortalität, aber auch keine nachteiligen Effekte nachweisen konnten.(156)

Die OPTIC-Studie konnte eine signifikante Verringerung von ICD-Schocks bei gleichzeitiger Therapie mit Betablockern und Amiodaron im Falle einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion veranschaulichen.(157)

Sotalol kann im Falle des Short-QT-Syndroms eine Therapiealternative bei Kontraindikationen eines ICD sein.(57)

3.4.3.2 Vorhofflimmerarrhythmie

Amiodaron, Dronedaron, Ibutilid und Sotalol sind klassische Wirkstoffe, die für die Rhythmuskontrolle im Rahmen der VHFA eingesetzt werden. Amiodaron kann zusätzlich bei Versagen konventioneller frequenzkontrollierender Medikamente eingesetzt werden.(158)

Um eine Konversion der VHFA in einen Sinusrhythmus zu erreichen, gilt Amiodaron als die potenteste Alternative unter den Antiarrhythmika. Bezüglich des Wiederauftretens der Arrhythmie zeigte sich eine Überlegenheit gegenüber Sotalol und Dronedaron. Laut Leitlinien ist es v.a. als erste Wahl bei PatientInnen mit bekannter Herzinsuffizienz zu nennen.(31, 159, 160) In der Langzeittherapie sollte Amiodaron aufgrund der zahlreichen NW nicht als Mittel der Wahl genommen werden.(31)

Dronedaron wurde v.a. bezüglich der Wirksamkeit auf die Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern untersucht. So konnte in der DAFNE- und der EURIDIS-Studie eine signifikant höhere Rate an Konversionen zum Sinusrhythmus im Vergleich zu Placebo erreicht werden. Gegenüber Amiodaron besteht eine geringere Wirksamkeit in der Konversion der VHFA. Dronedaron profitiert jedoch von einem deutlich günstigeren Nebenwirkungsprofil, was diesen Wirkstoff zu einer guten Alternative macht. Allerdings ist der Einsatz bei Herzinsuffizienz und hämodynamischer Instabilität nicht empfohlen.(31, 161)

Sotalol konnte in einigen Studien eine Ebenbürtigkeit zu Amiodaron in der Verhinderung postoperativer VHFA beweisen. In der Konversion einer VHFA zum Sinusrhythmus zeigte sich Sotalol in einer Metaanalyse allerdings leicht unterlegen und wies eine höheren Rate an rhythmologischen NW auf, weshalb Amiodaron First-Line-Therapie bleibt.(162)

Vernakalant stellte sich als der Wirkstoff mit der schnellsten Konversionsrate vom Vorhofflimmern zum Sinusrhythmus dar. In mehreren Studien konnte sich Vernakalant in der Sicherheit und Erfolgsrate gegen Amiodaron und Flecainid durchsetzen.(163, 164) Daher wird der Kaliumkanalblocker auch als First-Line-Therapie bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern empfohlen. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass keine Herzinsuffizienz oder ein kürzlich stattgehabter MI vorliegen dürfen(31, 165)

3.4.3.3 Supraventrikuläre Tachykardie

Beim Auftreten einer Breitkomplextachykardie ohne gesicherte Diagnose kann Amiodaron neben Procainamid bei Versagen von vagalen Manövern und Adenosin angedacht werden.(45)

Als Reserveoption bei fokalen atrialen Tachykardien spielt Amiodaron trotz in Studien gezeigten Erfolgen eine untergeordnete Rolle sowohl in der Akut- als auch der Langzeittherapie. (31, 166) Dasselbe gilt für die Therapie der Makro-Reentrant-Tachykardien.(45, 158)

Als Mittel der ersten Wahl zeichnet sich Amiodaron bei der Prophylaxe postoperativer junctionaler ektooper Tachykardien aus. Die Sicherheit und Effizienz konnten in einer Studie mit pädiatrisch PatientInnen nachgewiesen werden.(167)

Im Rahmen einer AVRT bleibt Amiodaron nur der Stellenwert als Reservemedikation im Falle des Versagens anderer Wirkstoffe.(45)

Neben Amiodaron besitzt nur Ibutilid eine Relevanz in der Behandlung von SVT. Der Kaliumkanalblocker kann sowohl beim Vorhofflattern zur Konversion des Rhythmus als auch beim Auftreten einer fokalen atrialen Tachykardie sicher und effizient verabreicht werden.(45, 168)

3.4.4 Nebenwirkungen

Die verschiedenen Wirkstoffe der Klasse III haben ein mitunter sehr unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Die häufigsten und schwersten NW sind bei der Amiodaron-Therapie zu erwarten. Die meisten unerwünschten Effekte treten erst bei einer längeren Anwendung des Antiarrhythmikums auf. Eine Rolle spielt die variable und sehr lange Halbwertszeit von 20-100 Tagen, wobei sich Amiodaron ins Fettgewebe einlagert. Kardial ist v.a. mit einer Hypotonie, AV-Block, Bradykardie und den bereits angesprochenen TdP-Tachykardien zu rechnen, welche schlussendlich auch im Kammerflimmern enden können. Häufig zu beobachten sind Störungen des Schilddrüsenstoffwechsels, die von einer Hypothyreose bis hin zu einer thyreotoxischen Krise reichen können. Grund dafür ist der hohe Jodgehalt Amiodarons. Ebenso sind Lungenfibrosen, in 25% der Fälle eine Leberfermenterhöhung und in 3-30% neurologische NW (Ataxie, Neuropathie, Myoptathie und Schlaflosigkeit) zu erwarten. Die wohl häufigste NW ist die Mikroablagerung von Partikeln in der Kornea, die mit einer Prävalenz von bis zu 98% auftritt. Seltener sind eine Opticusneuropathie, Papillenstauung, der Ausfall

von Wimpern und Augenbrauen sowie die Alopezie. Aus dermatologischer Sicht fallen eine erhöhte Photosensitivität und eine gräuliche Verfärbung der Haut ins Gewicht. Aufgrund der zahlreichen NW ist Amiodaron für den Langzeitgebrauch nur bedingt geeignet und regelmäßige fachärztliche Kontrollen verschiedener Disziplinen sind angezeigt.(15, 169, 170)

Dronedaron hat ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil, wobei v.a. Leberschädigungen auftreten können. Eine erhöhte Mortalität bei vorbestehender Herzinsuffizienz scheint das Einsatzgebiet zu schmälern.(15)

Vernakalant führt am ehesten zu Dysgueusie, Niesen, Parästhesien und Übelkeit.(15)

Ibutilid führte in Studien bei 4% der PatientInnen zu TdP-Tachykardien und in 4,9% zu anhaltenden VT, wobei die Wahrscheinlichkeit des Auftretens rapide sank, wenn eine zusätzliche Therapie mit Natriumkanalblockern der Klasse Ic bestand. Ansonsten bestand kein erhöhtes Risiko für eine Hypotonie bzw. einen AV-Block.(171)

3.4.5 Wechselwirkungen

WW bei Verwendung von Klasse-III-Antiarrhythmika beruhen vornehmlich auf der Konkurrenz um das Cytochrom P450-System und das P-Glykoprotein. Am besten beschrieben sind WW für Amiodaron. So kommt es häufig zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels der konkurrierenden Wirkstoffe. Dazu zählt Digoxin, welches eine über 50%ige Erhöhung des Plasmaspiegels verzeichnete. Die Kombination von NOAK und Amiodaron führte zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Dabigatran und Edoxaban, nicht aber Rivaroxaban. Der Plasmaspiegel der Vitamin-K-Antagonisten stieg sogar um 44%. Um ernsthafte Blutungskomplikationen zu vermeiden, ist daher Vorsicht geboten. Die Kombination von Amiodaron und Rosuvastatin bzw. Simvastatin scheint ebenso unvorteilhaft aufgrund eines erhöhten Risikos für eine Rhabdomyolyse. Achtgeben sollte man im Rahmen der Kombination mit Wirkstoffen, welche die QT-Zeit verlängern, da TdP-Tachykardien auftreten können Dazu zählen v.a. einige Antibiotika (Chinolone, Clarithromycin), Antipsychotika (z.B. Citalopram, Escitalopram, Risperidon), Antidepressiva (Amitryptilin, Amisulprid), Antiemetika (Ondansetron, Domperidon), Malariamedika (Chloroquin), Opioide (Fentanyl, Methadon) und Antiarrhythmika (Ia und Ic). Ähnliche WW gelten für Dronedaron. Sotalol kann v.a. auch die typischen, bereits

beschrieben WW der Betablocker zeigen und die muskelrelaxierende Wirkung von curare-artigen Substanzen verstärken.(15, 169, 172)

3.5 Kalziumkanalblocker (Klasse IV)

Seit 1883 war die wichtige Rolle des Kalziums bei der Herzmuskelkontraktion bekannt. Erst in den 1960er Jahren entdeckten Fleckenstein und sein Kollegium jedoch das antiarrhythmische Potential der Kalziumkanalblocker, während die Wirkstoffe Verapamil und Prenylamin zuvor nur als Koronardilatoren bekannt gewesen waren. 1972 wurden supraventrikuläre Rhythmusstörungen von Schmarothet et al. erstmal als potenzielles Einsatzgebiet für Kalziumkanalblocker beschrieben. Als Antiarrhythmika können allerdings nur die Non-Dihydropyridine-Blocker eingesetzt werden, da nur sie eine Wirkung auf die Kardiomyozyten besitzen.(21, 173)

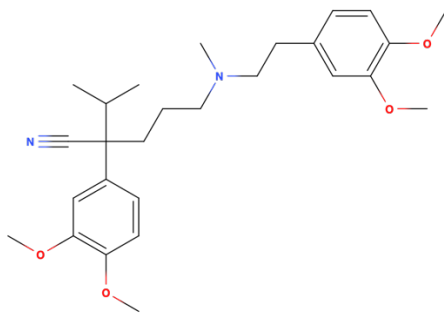


Abbildung 26 Strukturformel Verapamil (Leitsubstanz Klasse IV)(174)

3.5.1 Einteilung

Kalziumkanalblocker, welche für kardiovaskuläre Erkrankungen eingesetzt werden können, sind L-Typ-Kalziumkanalblocker. Dabei lassen sich drei Kategorien unterscheiden, wobei wiederum nur zwei dieser, Wirkung auf die Kardiomyozyten besitzen, während die dritte Kategorie (Dihydropyridine) nur die glatten Muskelzellen der Gefäße beeinflusst. Die beiden anderen, namentlich Phenylalkylamine und Benzothiazepine, bilden die Klasse IV der Vaughan-Williams-Klassifikation.(11)

Die wichtigsten Vertreter dieser sind:

3.5.1.1 Phenylalkylamine

- Verapamil
- Gallopamil

3.5.1.2 Benzothiazepine

- Diltiazem

3.5.2 Pharmakodynamik

Die Wirkung der Kalziumkanalblocker lässt sich durch die Blockierung des spannungsabhängigen, langsamen L-Typ-Kalziumkanals in den Kardiomyozyten erklären. Dabei binden die Wirkstoffe präferentiell an den Kanal im offenen oder inaktivierten Zustand, wodurch sich mehrere Wirkungen ableiten lassen. Im Arbeitsmyokard führt der geringere Kalziumeinstrom während der Plateauphase des AP zu einer geringeren Kontraktilität, also einer negativen Inotropie, bedingt durch die geringere elektromechanische Koppelung des Kalziums. Das AP und die Refraktärperiode verlängern sich und frühe oder späte Nachdepolarisationen, welche durch den Ca^{2+} -Einstrom getriggert werden, werden unwahrscheinlicher. In den Zellen des Reizbildungs- und Leitungssystems spielt Ca^{2+} eine entscheidende Rolle für die Depolarisation, da diese nicht nur durch die schnellen Natriumkanäle getragen wird. Eine Blockade der Kalziumkanäle führt folglich im Sinus- und AV-Knoten zu einer verminderten Automatie der Schrittmacherzellen bzw. zu einer geringeren Leitungsgeschwindigkeit im AV-Knoten. Diese Effekte werden als negative Chronotropie und Dromotropie bezeichnet. Eine schnelle Verabreichung von Kalziumkanalblockern führt über den vasodilatativen Effekt an den glatten Muskelzellen der Gefäße zu einem erhöhten Sympathikotonus und einer Reflextachykardie. Für Diltiazem gilt, dass man deutliche höhere Dosen benötigt, um die kardiodepressiven Effekte (negative Inotropie, Chronotropie und Dromotropie) Verapamils zu erreichen.(11, 15, 173)

3.5.3 Indikationen

Das Indikationsgebiet der Kalziumkanalblocker ist sehr breit und umfasst von der VHFA über die SVT und der obstruktiven Kardiomyopathie bis hin zu spezifischen Aspekten der VT. Neben den bereits genannten Erkrankungen werden die Klasse-

IV-Antiarrhythmika vom Non-Dihydropyridin-Typ noch bei stabiler KHK, arterieller Hypertonie und pulmonaler Hypertonie eingesetzt.(5, 175, 176)

Die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie mit linksventrikulärer Ausflussostruktion (LVOTO) stellt eine weitere Indikation der Kalziumkanalblockertherapie dar, wenn auch nur als Second-Line-Ansatz. In diesem Zusammenhang konnte in einigen Studien eine deutliche Symptomverbesserung mittels der pharmakologischen Therapie erreicht werden.(75, 177)

3.5.3.1 Ventrikuläre Tachykardien

Mit wenigen Ausnahmen haben Kalziumkanalblocker keine wesentliche Bedeutung in der Behandlung ventrikulärer Tachykardien. Eine davon ist die linksventrikuläre faszikuläre VT, welche sich im EKG als Rechtsschenkelblock mit einer Linksachsenverschiebung präsentiert. Gfriffith et al. konnten in einer kleinen Studie mit nur sieben PatientInnen den Nachweis der Wirksamkeit Verapamils erbringen. Nach Applikation des Kalziumkanalblocker konnten sechs von sieben VT zum Sistieren gebracht werden.(178)

Eine spezielle PatientInnengruppe sind Kinder, wobei nur für Betablocker und Verapamil relevante Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in der Behandlung idiopathischer VT vorliegen.(179) Zu erwähnen ist allerdings, dass Verapamil bei Kindern <1 Jahr kontraindiziert ist.(57)

Die derzeitigen ESC-Leitlinien geben Verapamil neben Betablockern und Klasse-Ic-Antiarrhythmika den Status als First-Line-Therapie bei idiopathischen VT (linksventrikuläre Tachykardie, Papillarmuskel-Tachykardie, Mitral- und Trikuspidalklappen-assoziierte Tachykardie). (57)

Im Fall einer idiopathischen VT bei Schwangeren kann Verapamil ebenso als Therapiealternative erwogen werden.(180)

3.5.3.2 VHFA

Die Therapie der VHFA ist sehr umfangreich, wobei Kalziumkanalblocker einen nicht zu vernachlässigenden Stellenwert zur Frequenzkontrolle sowohl als Akutmedikation als auch als Langzeitoption haben.(31)

So konnten Scheuermeyer et al. in ihrer Studie nach 30 Tagen eine Gleichwertigkeit der Kalziumkanalblocker im Vergleich zu den Betablockern hinsichtlich

Krankenhauseinweisungen und Sicherheit (Arrhythmie-bedingte Symptome) zeigen.(181)

Ulimoen et al. wiederum verfolgten einen ähnlichen Ansatz und verglichen zwei Betablocker mit zwei Kalziumkanalblockern, im Hinblick auf die Frequenzminderung und die Arrhythmie-bedingten Symptome. Dabei konnte Diltiazem die Frequenz am effizientesten mindern und die Kalziumkanalblocker waren den Betablockern in der Symptomkontrolle überlegen.(182)

Laut ESC-Leitlinien ist im akuten Setting (tachykardes Vorhofflimmern) ein Betablocker oder Kalziumkanalblocker den Herzglykosiden aufgrund des schnellen Wirkungseintritts vorzuziehen. Im Langzeitmanagement sind Kalziumkanalblocker bei Versagen der Betablocker allein oder in Kombination mit diesen anzuwenden.(31, 183)

3.5.3.3 Supraventrikuläre Tachykardie

Die Möglichkeiten, Kalziumkanalblocker im Rahmen von SVT einzusetzen, ähneln jenen der Betablocker sehr. Ein wichtiger Fakt ist jedoch, dass viele der Indikationen zum Einsatz der Kalziumkanalblocker in der derzeit gültigen Leitlinie im Vergleich zur Leitlinie 2003 einen geringeren Empfehlungsgrad aufweisen.(45)

Schmalkomplextachykardien ohne etablierte Diagnose können mittels Kalziumkanalblockern therapiert werden. Zahlreiche Studien zeigten hohe Konversionsraten von 64-98% zum Sinusrhythmus, auch wenn in manchen Studien keine genaue Differenzierung der verschiedenen SVT durchgeführt wurde.(184, 185)

Klasse-IV-Antiarrhythmika werden nicht zur Therapie von Breitkomplextachykardien unbekanntem Ursprungs empfohlen.(45)

In der Behandlung von Sinustachykardien steht Verapamil bzw. Diltiazem nach Ivabradin und den Betablockern nur an dritter Stelle des Therapieschemas.(45)

Im Rahmen von fokalen atrialen Tachykardien können Kalziumkanalblocker sowohl in der Akut- als auch in der Langzeittherapie eingesetzt werden, mit der Einschränkung, dass keine Hypotonie bzw. eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion vorliegen darf.(45)

Die Studienlage bei multifokalen atrialen Tachykardien ist gemischt. So konnten Salerno et al.(186) eine gute Wirksamkeit von Verapamil nachweisen, während Arsur et al. eine Unterlegenheit des Kalziumkanalblockers gegenüber

Betablockern feststellen konnten. Dabei wurde die durchschnittliche Herzfrequenz von Verapamil um nur um 7,3bpm gesenkt.(187)

Verapamil und Diltiazem zeigten in verschiedenen Studien sehr gute Erfolge beim Auftreten von AVRT und AVNRT. Die Konversionsraten lagen bis über 90%. Eine Kontraindikation für die Verabreichung bleibt jedoch das Vorhofflimmern mit Zeichen der Präexzitation.(188, 189) Im therapeutischen Schema haben die Kalziumkanalblocker den Rang einer Second-Line-Therapie bei Versagen von vagalen Manövern und Adenosin.(45)

Zu den speziellen PatientInnengruppen welche Verapamil als Prophylaxe zur Verhinderung von SVT einnehmen können, zählen Schwangere.(190)

3.5.4 Nebenwirkungen

Kalziumkanalblocker sind in der Regel mit nicht so vielen NW behaftet wie viele andere Antiarrhythmika. Zu den häufigsten zählen gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Reflux-Symptomatik, welche durch eine Tonusminderung des Ösophagussphinkters verursacht wird. Obstipation ist durch eine Lähmung der Darmmuskulatur bedingt und ebenso häufig. Zusätzlich kann es zu Beinödemen, Flush, Kopfschmerzen und Schwindel kommen. Bei der Gabe von Verapamil ist in ca. 9% der Fälle mit dem Auftreten einer oder mehrerer NW zu rechnen. Problematisch sind aber v.a. die kardialen NW. Dazu zählen der AV-Block, die Hypotonie und das „coronar-steal“ Phänomen. Dabei kommt es zu einer Vasodilatation koronarer Widerstandsgefäße und dadurch zu einer Zunahme des Sympathikotonus. Als Folge kann es zur akuten Verschlechterung einer Herzinsuffizienz bzw. Angina Pectoris-Symptomatik kommen.(175, 176)

3.5.5 Wechselwirkungen

WW der Kalziumkanalblocker beruhen v.a. auf der Konkurrenz um das CYP3A4-System. Bei gleichzeitiger Gabe von Kalziumkanalblockern und Tacrolimus, Cyclosporin, Digoxin, Midazolam oder einiger Statine (Atorvastatin, Simvastatin) erhöhen sich die Plasmaspiegel der zuletzt genannten Wirkstoffe. Eine Kombination mit Betablockern sollte unbedingt vermieden werden, da aufgrund ähnlicher Wirkung die Gefahr einer Hypotonie und einem AV-Block besteht.(12, 176)

3.6 Weitere antiarrhythmisch wirkende Substanzen

Neben den klassischen Antiarrhythmika, welche in die Klassen I-IV der Vaughan-Williams-Klassifikation fallen, gibt es noch eine Vielzahl weiterer Wirkstoffe mit antiarrhythmischem Potential. Dazu zählen Herzglykoside (Digitalis), Adenosin, Ivabradin, Magnesium, Parasympatholytika (Atropin, Ipratropium) und Sympathomimetika (Adrenalin, Noradrenalin, Orciprenalin). Die wichtigsten sollen im Folgenden noch kurz angeführt werden.

3.6.1 Herzglykoside (Digitalis)

Herzglykoside sind bereits seit dem 18. Jahrhundert zur Therapie der Herzinsuffizienz bekannt. In einer seiner Abhandlungen zeigte William Withering 1785 erstmals die Wirkung des roten Fingerhuts auf. Bestandteil des roten Fingerhutes ist Digitoxin, welches neben Digoxin eines der beiden heute verwendeten Herzglykoside darstellt. Allerdings erfolgte erst 1874 durch Oswald Schmiedeberg die erste Gewinnung von reinem Digitoxin aus dem Fingerhut.(15)

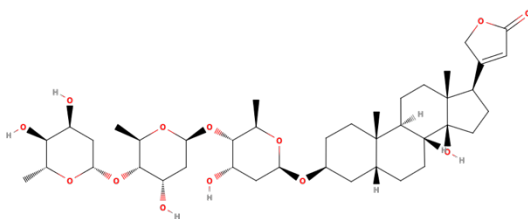


Abbildung 27 Strukturformel Digitoxin(191)

3.6.1.1 Pharmakodynamik

Die Wirkung der Herzglykoside entfaltet sich vornehmlich über die Blockade der Na^+/K^+ -ATPase. Folglich kommt es zu einer intrazellulären Akkumulation von Natrium, das normalerweise aus der Zelle hinaus transportiert wird und einem verminderten Kaliumtransport in die Zelle. Dadurch verringert sich das Ruhemembranpotential (es wird positiver) und es ergibt sich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Automatie von Kardiomyozyten (positive Bathmotropie). Als zweiten wichtigen Effekt kann man eine positive Inotropie beobachten. Durch den erhöhten Natriumspiegel aufgrund der Blockade der Na^+/K^+ -ATPase ergibt sich auch ein geringerer Gradient für den Transport von Natrium ins Zellinnere. Dieser Transport wird normalerweise von einem $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Antiport durchgeführt, wobei Kalzium gleichzeitig aus der Zelle transportiert wird. Durch den intrazellulären Anstieg von Kalzium kann mehr Kalzium ins SR aufgenommen und im Rahmen der nächsten Kontraktion wieder freigesetzt werden. Deshalb kommt es zu einer erhöhten Kontraktilität (positive Inotropie). Herzglykoside führen zusätzlich zu einer Aktivierung zentraler Vaguskerne in der Medulla oblongata, was zu einem erhöhten parasympathischen Tonus und weiters zu einer geringeren Herzfrequenz (negative Chronotropie) und einer geringeren Leitungsgeschwindigkeit (negative Dromotropie) führt.(5, 15, 192)

3.6.1.2 Indikationen

Die derzeitigen Indikationen beschränken sich auf die Herzinsuffizienztherapie ab Stadium NYHA III in Kombination mit Diuretika, Betablockern und ACE-Hemmern sowie die tachykarde VHFA bei HerzinsuffizienzpatientInnen.(192)

Zahlreiche Studien haben bereits die Wirksamkeit und Sicherheit der Herzglykoside im Rahmen der VHFA untersucht. Dabei gelangten die unterschiedlichen AutorInnen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Wichtig zu ergänzen ist, dass Herzglykoside nur zur Frequenzkontrolle eingesetzt werden.(192)

So fanden Mulder et al. im Rahmen der RACE-II-Studie keine erhöhte Mortalität und Morbidität bei Langzeiteinnahme von Digitalis und bestehender VHFA.(193) Ebenso konnte eine 2015 publizierte Metaanalyse keine erhöhte Mortalität durch Digitalis, aber eine geringere Rate an Krankenhausaufenthalten feststellen.(194)

Im Gegensatz dazu konnte eine Metaanalyse von Chen et al. eine deutlich erhöhte Mortalität durch die Digoxin-Therapie bei der VHFA nachweisen, insbesondere

wenn keine Herzinsuffizienz bestand.(195) Ebenso zeigten die Arbeiten der ARISTOTLE-Studie, dass die Digoxin-Konzentration ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität ist.(196)

Trotz der gemischten Ergebnisse zahlreicher Studien haben Herzglykoside laut ESC-Leitlinien einen Stellenwert im Rahmen der Frequenzkontrolle der VHFA. Dabei werden sie v.a. bei PatientInnen mit einer Ejektionsfraktion von <40% allein oder in Kombination mit Betablockern eingesetzt.(31)

3.6.1.3 Nebenwirkungen

Eine Digitalis-Therapie ist mitunter mit einigen NW assoziiert. Zu den häufigsten gehören Herzrhythmusstörungen, wie z.B. Bradykardie, AV-Block und VES, bis hin zum Kammerflimmern. Diese können je nach Studienlage in bis zu 70% der Fälle auftreten. Grund dafür ist vor allem die positive Bathmotropie und die negative Chrono- und Dromotropie.(5)

Gastrointestinal sind u.a. Übelkeit und Erbrechen durch eine Stimulation der Area postrema zu nennen. Neurologisch fallen Müdigkeit, Kopfschmerzen und Farbsehstörungen (vorwiegend gelb und grün) ins Gewicht. Die Farbsehstörungen fußen auf einer direkten Interaktion mit den Sinneszellen der Retina.(15)

Eine genaue Beobachtung der NW und Symptome der PatientInnen ist wichtig, um eine Intoxikation frühzeitig zu erkennen. Da die therapeutische Breite sehr gering ist, muss v.a. bei Auftreten von Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen und Rhythmusstörungen an die Überdosierung gedacht werden. Die Therapie beläuft sich bei leichten Verläufen auf das Absetzen, bei schweren Verläufen müssen eine Beschleunigung der Elimination erfolgen bzw. Antikörper verabreicht werden.(15)

3.6.1.4 Wechselwirkungen

WW beziehen sich sowohl auf Wirkstoffe, welche die Wirkung der Herzglykoside verstärken, als auch auf solche, die sie abschwächen. Eine abgeschwächte Wirkung lässt sich bei gleichzeitiger Gabe von Antazida und Colestyramin aufgrund einer Resorptionshemmung im enterhepatischen Kreislauf beobachten. Rifampicin, Phenytoin und Barbiturate wirken als klassische Enzyminduktoren und sorgen für einen schnelleren Abbau der Glykoside.(5)

Eine Wirkungsverstärkung kann durch Kombination mit Chinidin, Verapamil, Nifedipin und Amiodaron erfolgen. Im Zusammenspiel mit Betablockern steigt das Risiko eines AV-Blocks.(5, 15)

Eine wichtige Rolle für die regelrechte Wirkung der Herzglykoside spielt der Kaliumspiegel. Eine Hypokaliämie führt aufgrund der geringeren Konkurrenz um die Bindungsstelle an der Na⁺-/K⁺-ATPase zu einer Wirkungsverstärkung und eine Hyperkaliämie vice versa.(192, 197)

3.6.2 Ivabradin

Ivabradin ist eines der jüngsten antiarrhythmisch wirkenden Pharmaka auf dem Markt. Es wurde entwickelt, um selektiv die Herzfrequenz zu senken, ohne andere elektrophysiologische NW zu generieren. Eine erstmalige Zulassung folgte 2005 mit der Indikation stabile Angina Pectoris.(198)

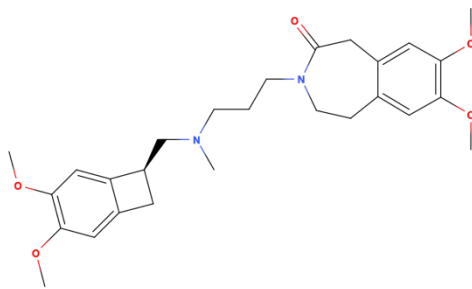


Abbildung 28 Strukturformel Ivabradin(199)

3.6.2.1 Pharmakodynamik

Ivabradin nimmt einen besonderen Platz unter den klassischen Antiarrhythmika ein, da es spezifisch nur einen Kanal im Sinusknoten blockiert, der für die langsame Depolarisation nach Entstehung des AP verantwortlich ist. Dieser Kanal wird auch als I_f- oder HCN-Kanal bezeichnet und ist durchgängig für Natrium- und Kaliumionen. Er spielt eine essenzielle Rolle in der Entstehung des AP im Sinusknoten und damit für die Generierung der Herzfrequenz. Durch die Blockade kommt es zu einer Verlängerung der Diastole, ohne jedoch das AP zu beeinflussen. Ivabradin bindet an den I_f-Kanal im offenen Zustand und weist einen sogenannten

„use-dependent“-Block auf, d.h. umso höher die basale Herzfrequenz, desto stärker ist die Wirkung des Antiarrhythmikums. Speziell an der Wirkung Ivabradins ist, dass keine weiteren kardialen Ionenkanäle beeinflusst werden. Damit ergibt sich eine negativ chronotrope Wirkung, ohne jedoch die Dromotropie, Lusitropie oder Inotropie zu beeinflussen.(11, 200, 201)

3.6.2.2 Indikationen

Das Indikationsgebiet für Ivabradin auf rhythmologischer Ebene ist noch überschaubar. Derzeit umfasst es laut Leitlinien nur die IST (inappropriate sinustachykardia), die chronische Therapie der fokalen atrialen Tachykardie und die posturale orthostatische Tachykardie (POTS).(45)

Hauptsächlich wird Ivabradin als Antianginosum eingesetzt. Die federführenden Studien dazu waren die BEAUTIFUL-, SHIFT- und SIGNIFY-Studie, welche unterschiedliche Ergebnisse veranschaulichten. Während die SHIFT-Studie ein verbessertes Outcome (Hospitalisierung, kardiovaskuläre Todesfälle) zeigen konnten, wiesen die beiden anderen Studien nur teilweise Erfolge in diesen Punkten auf.(202-204)

Die IST wird definiert als Sinustachykardie, die unproportional zum körperlichen, psychischen oder pharmakologischen Stress steht. Nach einigen vielversprechenden Studienergebnissen bildet Ivabradin die pharmakologische First-Line-Therapie.(205, 206)

Im Rahmen der POTS zeigte eine Studie ebenso vielversprechende Ergebnisse, wobei sich 60% der PatientInnen mit einer deutlichen Symptomverbesserung präsentierten. Die POTS definiert sich als Anstieg der Herzfrequenz um >30bpm nach dem Aufstehen, ohne eine orthostatisch hypotone Komponente zu zeigen.(207)

3.6.2.3 Nebenwirkungen

Im Rahmen der Therapie können verschiedene NW auftreten, wobei in erster Linie die Phosphene zu nennen ist, die sich in ca. 15% der Fälle zeigt. Dies bedeutet, dass PatientInnen helle Felder in ihrem Gesichtsfeld wahrnehmen. Zustande kommt dies durch eine Interaktion mit dem I_f-Kanal in der Retina. Die Erscheinungen sind bei Dosisreduktion bzw. Absetzen völlig reversibel. Selten treten Diarrhoe oder Obstipation auf. Kardial gesehen sind vor allem die Bradykardie und selten ein AV-Block relevant.(5, 12, 198)

3.6.2.4 Wechselwirkungen

Relevante WW treten mit Substraten der CYP3A4 sowie Wirkstoffen, welche die Herzfrequenz senken, auf.(198)

3.6.3 Adenosin

Adenosin wurde 1929 von Sir Alan Nigel Drury und Sir Albert Szent-Györgyi entdeckt. Das antiarrhythmische Potential wurde anhand der Bradykardie, welche es im Herzen eines Meerschweinchens auslöste, erkannt. Trotzdem dauerte es bis in die 1980er Jahre, dass Adenosin als Therapieoption supraventrikulärer Tachykardien etabliert wurde.(208)

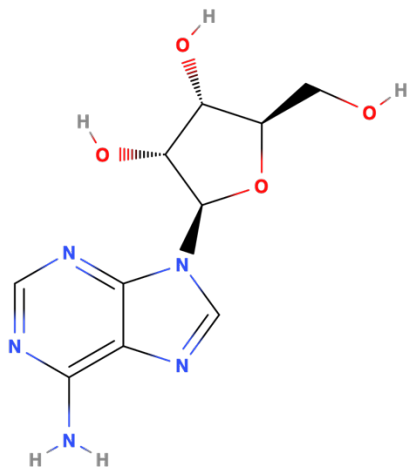


Abbildung 29 Strukturformel Adenosin(209)

3.6.3.1 Pharmakodynamik

Adenosin erregt am Herzen spezifisch den A₁-Rezeptor, welcher über ein G-Protein mit dem einwärtsgerichteten Kaliumkanal (GIRK) im Sinus- und AV-Knoten gekoppelt ist. Dadurch kommt es, ähnlich einer Aktivierung des muskarinischen M₁-Rezeptors, zu einer negativen Chronotropie und Dromotropie aufgrund einer verminderten Aktivität der L-Typ-Kalziumkanäle und des I_f-Kanals. Die Folge sind eine geringere Herzfrequenz und eine Leitungsverzögerung im AV-Knoten. Adenosin kann nur intravenös verabreicht werden und hat eine extrem geringe Halbwertszeit von ca. 10sek; danach wird es sofort in Erythrozyten und Neuronen

aufgenommen. Durch diese schnelle Umverteilung ist eine Injektion im Bolus erforderlich, um die gewünschte Wirkung zu erzielen.(5, 12, 208)

3.6.3.2 Indikationen

Das Hauptindikationsgebiet von Adenosin umfasst verschiedenste Arten supraventrikulärer Tachykardien unterschiedlicher Genese. Zudem gibt es Hinweise auf eine Nützlichkeit in der Diagnose neuronal assoziierter Synkopen in Kombination mit einer Kipptisch-Untersuchung. Da Adenosin seine Wirkung v.a. im Sinus- und AV-Knoten entfaltet, ist ein Einsatz bei VT mit einer Ausnahme nicht indiziert. Diese ist die Differenzierung ektopter Automatie und getriggelter Automatie im Bereich des His-Purkinje-Systems. Dabei kann eine Adenosinapplikation eine getriggerte Automatie, welche durch späte Nachdepolarisationen entsteht, terminieren. Der Mechanismus über welchen Adenosin hier seine Wirkung entfaltet, ist die verminderte Kalziumaufnahme in die Zelle.(208)

Im Rahmen der SVT dient Adenosin sowohl als Diagnostikum als auch als Therapeutikum. Die folgende Tabelle soll einen groben Überblick über die zu erwartenden Reaktionen geben.

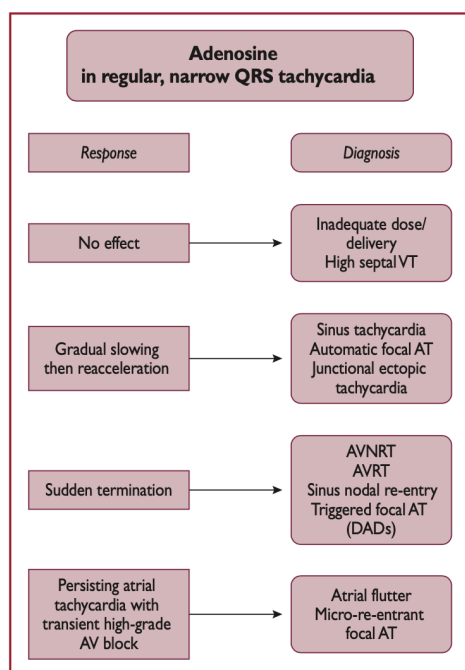


Figure 2 Responses of narrow-complex tachycardias to adenosine. AT = atrial tachycardia; AV = atrioventricular; AVNRT = atrioventricular nodal re-entrant tachycardia; AVRT = atrioventricular re-entrant tachycardia; DADs = delayed after-depolarizations; VT = ventricular tachycardia.

Abbildung 30 Potentielle Reaktion nach Adenosin-Applikation(45)

Adenosin kann beim Auftreten einer Schmalkomplextachykardie ohne eindeutige Zuordenbarkeit einer spezifischen Rhythmusstörung als Primärdiagnostikum bzw. Therapeutikum zusammen mit vagalen Manövern eingesetzt werden, insofern keine Instabilität der PatientIn vorliegt. Die Applikation erfolgt, wie bereits erwähnt, im Bolus und eine Erfolgsrate der Terminierung bzw. Demaskierung von 90% ist zu erwarten.(45, 210)

Im Falle einer Breitenkomplextachykardie kann Adenosin in Abwesenheit einer Präexzitation im EKG zur Demaskierung der Ätiologie genutzt werden, sonst droht eine 1:1-Überleitung vom Atrium auf den Ventrikel mit der Gefahr des Kammerflimmerns. In seltenen Fällen kann auch eine Terminierung einer adenosinsensitiven VT, ausgelöst durch späte Nachdepolarisationen, gelingen.(45) Die Akuttherapie der fokalen atrialen Tachykardie kann mittels Adenosin-Bolus erfolgen. Dabei kann es entweder zu einer Verlangsamung der Frequenz oder einer Terminierung der Rhythmusstörung kommen. Mitunter kann auch eine Wirkungslosigkeit mit folgendem AV-Block beobachtet werden. Trotzdem gilt Adenosin als First-Line-Therapie.(210, 211)

Sowohl die AVRT als auch die AVNRT stellen wichtige Indikationsgebiete zum Einsatz von Adenosin dar. Dabei wirkt es über die Unterbrechung des Reentry-Mechanismus durch die Leitungsblockierung im AV-Knoten. In Studien zeigt sich ein besseres Ansprechen im Rahmen der AVRT als bei Auftreten der AVNRT.(45, 145)

Spezielle PatientInnengruppen sind Kinder und Schwangere. Bei Kindern zeigte sich eine verminderte Wirkung. In der Schwangerschaft kann Adenosin zur Therapie von SVT im zweiten und dritten Trimenon eingesetzt werden.(45, 147, 212)

3.6.3.3 Nebenwirkungen

Adenosin kann einige mitunter bedrohliche bzw. bedrohlich wirkende NW verursachen. Zu den häufigsten zählen u.a. Dyspnoe, ausgelöst durch eine Aktivierung vagaler C-Fasern, und in seltenen Fällen eine Bronchokonstriktion, insbesondere bei PatientInnen mit vorbestehender COPD bzw. Asthma bronchiale. Flush, Kopfschmerz, thorakales Engegefühl und Hypotonie können ebenso durch den potenten A₁-Rezeptoraktivator ausgelöst werden. Im Normalfall ist die Dauer dieser Symptomatik auf wenige Minuten beschränkt. Wie viele Antiarrhythmika wirkt auch Adenosin mitunter proarrhythmogen. In 13% der Fälle kommt es zu Asystolien,

Sinusarrest, AV-Block, VES und nichtanhaltenden VT. Insbesondere die kurze Asystolie kann für PatientInnen sehr unangenehm sein. Selten kommt es zu Kammerflimmern, wenn Adenosin bei Präexzitation oder VT zum Einsatz kommt.(213-215)

3.6.3.4 Wechselwirkungen

Relevante WW finden bei gleichzeitiger Einnahme von Adenosin und Dipyridamol statt, weil letztgenannter Wirkstoff die Adenosintransporter blockiert und damit zu einer Wirkungsverstärkung von Adenosin führt. Theophyllin kann die Wirkung des Antiarrhythmikums aufgrund der Blockade der Kanäle herabsetzen.(12)

3.6.4 Magnesium

Magnesium ist das vierthäufigste Kation im menschlichen Körper und spielt auch in der Behandlung von Arrhythmien eine Rolle. So ist eine geringe Magnesiumzufuhr mit der Nahrung mit einem erhöhten Risiko für eine Hypertonie, VHFA, Herzinsuffizienz und ischämischen Herzkrankheit assoziiert.(216)

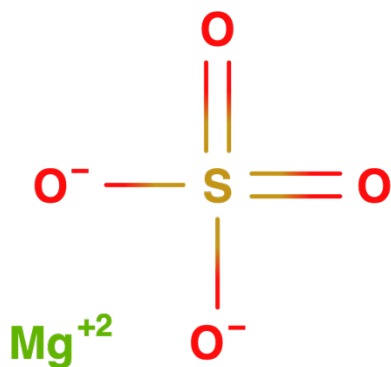


Abbildung 31 Strukturformel Magnesiumsulfat(217)

3.6.4.1 Pharmakodynamik

Die intrazelluläre Magnesiumkonzentration hat einen wesentlichen Einfluss auf die Ionenkanäle in den Kardiomyozyten. So führt ein erhöhter Magnesiumspiegel zu einer Inhibierung der Na⁺/K⁺-ATPase, welche für die Aufrechterhaltung des

Gradienten der beiden Kationen zuständig ist. Ebenso kommt es zu einem verminderten Einstrom von Kalzium in die L-Typ-Kalziumkanäle und auch der Einstrom in die I_{KR} -Kaliumkanäle wird inhibiert. Folge davon ist eine Verlängerung der AV-Überleitungszeit und des QRS-Komplexes. In elektrophysiologischen Studien wurde eine Verlängerung der Refraktärperiode in atrialen und ventrikulären Zellen veranschaulicht. Durch diese Effekte kommt es zur Unterdrückung früher Nachdepolarisationen und so zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit für TdP-Tachykardien.(216, 218)

3.6.4.2 Indikationen

Eine der wenigen Indikationen zum Einsatz des Magnesiums ist die Prävention bzw. Behandlung des postoperativen Vorhofflimmerns. Einige Studien wurden dazu durchgeführt, jedoch mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Bei einer Dauer der Magnesiumtherapie von zwei bis sechs Tagen konnte eine signifikante Verringerung des postoperativen Vorhofflimmerns erreicht werden.(216, 219)

Die aktuellen ESC-Leitlinien zur Behandlung der VHFA und die Guidelines der American Association of Thoracic Surgery haben Magnesium als präoperative Prophylaxe in ihre Empfehlungen aufgenommen, wenn auch nur bei Kontraindikationen einer Betablocker- oder Amiodaron-Therapie.(31, 216)

Die wohl wichtigste Indikation für Magnesium ist die akute Behandlung einer TdP-Tachykardie. So konnten schon Tzivoni et al. in den 1980er Jahren neun von zwölf PatientInnen mit akut aufgetretenen TdP-Tachykardien mittels eines Magnesium-Bolus wieder zu einem Sinusrhythmus konvertieren, während die drei anderen PatientInnen einen zweiten Bolus benötigten. Bei Fehlschlagen der Magnesiumtherapie kann eine Erhöhung der Herzfrequenz mittels Isoprenalin angestrebt werden. Der Vorteil des Magnesiums ist, dass sich die QT-Zeit nicht verkürzt und eine Wirkung auch bei Normomagnesiämie zu erwarten ist.(220, 221)

Eine weitere Möglichkeit, das antiarrhythmische Potential des Magnesiums zu nutzen, ist die multifokale atriale Tachykardie.(45, 222)

Verschiedene Studien weisen auch auf einen positiven Effekt von Magnesium bei Kombination mit anderen Antiarrhythmika hin.(216)

3.6.4.3 Nebenwirkungen

Eine Hypermagnesiämie bleibt oft asymptomatisch, kann aber zu Muskelschwäche, Somnolenz und Koma führen.(12)

3.6.5 Parasympatholytika

Parasympatholytika zählen nicht zu den klassischen antiarrhythmisch wirkenden Substanzen, haben allerdings Einfluss auf die Herzfrequenz und können deshalb bei Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden. Zu den Parasympatholytika, welche in der Kardiologie eingesetzt werden, zählen Atropin und Ipratropium. Diese wirken über einen kompetitiven Antagonismus am Muskarinrezeptor des Sinusknotens und AV-Knotens. Folglich haben beide einen positiv chronotropen und dromotropen Effekt. Die Einsatzgebiete umfassen Bradykardien und AV-Blöcke. Atropin stellt laut AHA-Guidelines die erste Wahl bei Bradykardien dar, deren Ursache nicht kausal behoben werden kann. Eine Ausnahme stellen PatientInnen mit Herztransplantation oder Rückenmarksverletzungen dar, da hier eine Denervierung stattfand und Atropin dadurch keine Wirkung entfalten kann. Im Rahmen von AV-Blöcken zweiten und dritten Grades stellt Atropin auch die erste therapeutisch medikamentöse Wahl dar.(5, 223)

3.6.6 Sympathomimetika

Ebenso wie die Parasympatholytika zählen Sympathomimetika nicht zu den klassischen Antiarrhythmika nach Vaughan-Williams, haben jedoch einen Platz in der Therapie der Herzrhythmusstörungen. Die Wirkstoffe dieser Klasse können in Alpha- und Beta-Mimetika sowie Wirkstoffe, die beide Rezeptortypen beeinflussen, unterteilt werden. Adrenalin und Dobutamin sind sowohl Alpha- als auch Beta-Mimetika und führen über die Stimulation der Beta1-Rezeptoren zu einer positiven Chrono-, Dromo-, Ino- und Bathmotropie. Isoprenalin und Orciprenalin stimulieren selektiv nur die Beta1- und Beta2-Rezeptoren. Die Einsatzgebiete der Sympathomimetika sind vielfältig. Adrenalin ist das First-Line-Therapeutikum im Falle eines Herzkreislaufstillstandes und bei verschiedenen Schockformen. Dobutamin wird v.a. im Rahmen des kardiogenen Schocks verabreicht. Laut AHA-Guidelines stellen Adrenalin, Dobutamin, Isoprenalin und Dopamin Second-Line-Therapeutika bei Auftreten von Bradykardien und AV-Blöcken zweiten und dritten Grades dar. Eine koronare Ischämie sollte zuvor allerdings ausgeschlossen werden.(5, 223)

4 Diskussion

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems stellen in der westlichen Welt die häufigste Todesursache dar. Allein in Europa versterben jährlich ca. 1,9 Millionen Menschen an den Folgen einer solchen Erkrankung. Dabei zeigt sich ein deutliches West-Ost und Nord-Süd-Gefälle.(224)

In Österreich sinkt die Zahl der Sterbefälle bedingt durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen seit vielen Jahren. Dennoch sind mit 38,9% mehr als ein Drittel aller Todesfälle diesen Krankheitsbildern zuzuordnen.(225)

Einige dieser Todesfälle sind durch diverse rhythmologische Erkrankungen verursacht, was in Kombination mit den häufig als sehr unangenehm empfundenen Symptomen die Relevanz der genaueren Beleuchtung der antiarrhythmisch wirkenden Substanzen bedingt.

Die Einteilung der Antiarrhythmika kann nach verschiedenen Systemen erfolgen. Die klassische und gleichzeitig älteste Variante ist jene nach Vaughan-Williams. Dabei werden die Wirkstoffe je nach Angriffspunkt (Natriumkanäle, Betarezeptoren, Kaliumkanäle und Kalziumkanäle) in vier Klassen unterteilt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist diese Einteilung wohl die praktikabelste. Dabei finden jedoch die vielen Wirkungen einzelner Wirkstoffe auf andere Kanäle sowie Wirkstoffe, welche nicht in die klassische Einteilung passen, keine Berücksichtigung. Eine Weiterentwicklung der klassischen Einteilung postulierten Lei et al., wobei die einzelnen Kategorien nach Vaughan-Williams noch in Subkategorien unterteilt werden. Einen Ansatz, der den Wirkstoff und seine zahlreichen Teilaspekte in den Vordergrund stellt, ist die „Sicilian-Gambit“-Einteilung.

Der Aufbau der einzelnen Substanzen ist sehr unterschiedlich und auch in den jeweiligen Klassen nur bedingt vergleichbar. Zumeist gibt es jedoch Leitsubstanzen, welche einen besonderen Stellenwert innerhalb der Gruppe besitzen. Für die Natriumkanalblocker ist dies Chinidin, wobei der Wirkstoff mittlerweile extrem an Bedeutung verloren hat. Viele Betablocker gehen auf eine gemeinsame Grundstruktur zurück und unterscheiden sich teilweise nur durch verschiedene funktionelle Gruppen, welche dieser Grundstruktur anhängig sind. Leitsubstanz der Kaliumkanalblocker ist Amiodaron, aus welcher sich auch weitere Substanzen (u.a. Dronedaron) ableiten. Blickt man auf die Struktur der Kalziumkanalblocker, lässt sich auch hier eine Leitsubstanz erkennen, nämlich Verapamil. Davon abgeleitet ist z.B. der Wirkstoff Gallopamil. Im Falle der übrigen antiarrhythmisch wirkenden

Substanzen (Digitalis, Adenosin etc.) gibt es keine einheitliche Grundstruktur, da sich auch die Wirkungen stark voneinander unterscheiden.

Die Wirkung der einzelnen Substanzen lässt sich nicht pauschalisieren, zumal viele dieser, multiple Wirkungen auf Rezeptorebene besitzen. Die Hauptwirkung der jeweiligen Medika lässt sich jedoch gut darstellen. Die Natriumkanalblocker entfalten ihre Hauptwirkung an den spannungsabhängigen Natriumkanälen, wodurch die Steilheit des AP abnimmt und eine etwaige pathologische Erregbarkeit sowie die Leitungsgeschwindigkeit reduziert werden. Betablocker blockieren die verschiedenen Betarezeptoren (Beta 1,2 und 3) im menschlichen Körper. Die Folgen davon sind eine geringere Schlagkraft, Leitungsgeschwindigkeit und Automatie sympathisch innervierter Schrittmacherzellen, wogegen sich die Refraktärperiode verlängert. Kaliumkanalblocker, welche verschiedene einwärts und auswärts gerichtete Kaliumkanäle blockieren, führen durch Verlängerung der Repolarisation zu einer Verlängerung des AP und der Refraktärperiode. Allerdings werden auch frühe Nachdepolarisationen begünstigt. Die Blockade der spannungsabhängigen Kalziumkanäle verleiht den Kalziumkanalblockern die Fähigkeit zur Verlängerung des AP und der Refraktärperiode. Frühe und späte Nachdepolarisationen werden unwahrscheinlicher und die Automatie in den Schrittmacherzellen nimmt zusammen mit der Leitungsgeschwindigkeit ab. Eine der ersten antiarrhythmisch wirkenden Substanzen waren die Herzglykoside, welche vielfältige Wirkungen am Herzen haben. Zum einen kommt es zur Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase, zum anderen zur Beeinflussung parasymphischer Hirnnervenkerne. Die Folgen sind eine verminderte Erregbarkeit der Schrittmacherzellen und der Leitungsgeschwindigkeit. Ebenso kommt es aber zu einer gesteigerten Erregbarkeit von Kardiomyozyten, welche nicht dem Schrittmacherarealen angehören. Einen speziellen Platz nimmt in diesem Zusammenhang der Wirkstoff Ivabradin ein, da er selektiv den I_f -Kanal am Sinusknoten beeinflusst und so explizit nur zu einer geringeren Herzfrequenz über eine verminderte Erregbarkeit der Schrittmacherzellen führt. Adenosin ist ein selektiver Erregerstoff des A_1 -Rezeptors, wodurch es wiederum zu einer geringeren Erregbarkeit der Schrittmacherzellen und Leitungsgeschwindigkeit führt. Der Magnesiumspiegel hat vielfältige Wirkung auf verschiedenen Ionenkanäle (Kalium und Kalzium) sowie die Na^+/K^+ ATPase im Körper.

Das Indikationsgebiet der klassischen Antiarrhythmika nach Vaughan-Williams umfasst alle Arten tachykarder Rhythmusstörungen. Die Ia-Blocker gelten mittlerweile nur mehr in sehr wenigen Krankheitsbildern als Mittel der Wahl. Dazu zählen z.B. das Brugada-Syndrom, das Short-QT-Syndrom (SQTS) und die hypertrophe Kardiomyopathie. Als Reservemedikation können einige Wirkstoffe auch bei ventrikulären Tachykardien (VT) und supraventrikulären Tachykardien (SVT) eingesetzt werden. Die Natriumkanalblocker der Klasse Ib werden nur mehr bei VT verabreicht, während Ic-Blocker noch Anwendung im Rahmen von SVT und der Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA) finden. Dabei spielen v.a. Flecainid und Propafenon eine Rolle in der Rhythmuskontrolle bei der VHFA, mitunter auch im „pill in the pocket“-Ansatz. Betablocker und Kaliumkanalblocker haben die breitesten Anwendungsgebiete und ihnen kommt auch die Rolle der First-Line-Therapeutika bei vielen SVT und VT zu. Ähnliches gilt für die Klasse IV nach Vaughan-Williams, mit Ausnahme von Erkrankungen, die mit einer akzessorischen Leitungsbahn zwischen Atrium und Ventrikel einhergehen. Herzglykoside werden nur mehr im Rahmen der Frequenzkontrolle beim Vorhofflimmern eingesetzt. Adenosin ist beim Auftreten von SVT sowohl als Diagnostikum als auch als Therapeutikum unverzichtbar. Ivabradin weist derzeit noch ein überschaubares Indikationsgebiet im Rahmen von SVT auf. PatientInnen mit TdP-Tachykardie können mittels der Gabe von Magnesium behandelt werden. Bradykarde Rhythmusstörungen hingegen werden entweder mittels Herzschrittmacher, Sympathomimetika (Adrenalin, Dobutamin, Isoprenalin) oder Parasympatholytika (Atropin, Ipratropium) therapiert.

Betrachtet man die unzähligen unerwünschten Wirkungen der Antiarrhythmika, muss insbesondere die Proarrhythmie dabei hervorgehoben werden. Nur wenige Stoffe wie z.B. die Betablocker zeigen keine dieser gefährlichen Nebenwirkungen (NW). Zu den häufigsten zählen die Auslösung einer TdP-Tachykardie, die Sinusbradykardie bis hin zum AV-Block, eine schnelle Überleitung einer SVT auf den Ventrikel, der plötzliche Herztod und supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) sowie ventrikuläre Extrasystolen (VES), welche eine Tachykardie induzieren können. Die unterschiedlichen Klassen zeigen zudem noch spezifische NW, welche u.a. die Hypotonie und gastrointestinale und neurologische Symptome umfassen. Eine wegweisende Studie im Zusammenhang mit NW war die CAST-Studie. Dabei konnte eine erhöhte Mortalität für Ic-Blocker bei Verwendung dieser im Falle eines

Myokardinfarkts (MI) veranschaulicht werden. Als Schlussfolgerung daraus wurde eine Kontraindikation der Natriumkanalblocker für PatientInnen mit vorgeschädigtem linkem Ventrikel (akute Herzinsuffizienz, postinfarkt-PatientInnen) gezogen. Einer der potentesten Vertreter der Antiarrhythmika ist der Kaliumkanalblocker Amiodaron. Gleichzeitig finden sich jedoch über keinen anderen Wirkstoff derart viele Berichte über schwere NW, insbesondere den Langzeitgebrauch betreffend. Diese reichen von Ablagerungen in den Augen über Graufärbung der Haut bis zu schweren Entgleisungen des Schilddrüsenstoffwechsels.

Die Wechselwirkungen (WW) der verschiedenen Wirkstoffe sind vielfältig, lassen sich jedoch häufig auf die Konkurrenz um das CYP2D6-, CYP3A4- sowie das P-Glykoprotein-System erklären. Wichtig ist eine genaue Analyse der potenziell interagierenden Substanzen, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe mehrerer Antiarrhythmika mit verschiedenen Angriffspunkten, um mögliche rhythmologische Komplikationen zu vermeiden.

Abschließend lässt sich sagen, dass sich das Indikationsgebiet der Natriumkanalblocker in den letzten Jahrzehnten drastisch verkleinert hat. Die Ursache dafür scheint multifaktorieller Genese zu sein. Häufige NW (inklusive starker proarrhythmogener Effekte), bessere pharmakologische Alternativen und die Weiterentwicklung nicht-pharmakologischer Therapeutika (ICD, Ablation, elektrische Kardioversion) gehören zu den Gründen dieser Entwicklung. Weitere Forschung wird notwendig sein, um den Platz der Natriumkanalblocker bzw. der Antiarrhythmika in der Therapie kardialer Arrhythmien zu definieren.

Literaturverzeichnis

1. Fritsch H, Kühnel W. Taschenatlas Anatomie, Band 2: Innere Organe. 12th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
2. Anderhuber F, Filler TJ, Pera F, Peuker ET. Innere Organe in Thorax, Abdomen und Becken. In: Anderhuber F, Pera F, Streicher J, editors. Waldeyer Anatomie des Menschen - Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19th ed. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2012. p. 427-692.
3. Steffel J, Lüscher TF. Anatomie und Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems. 2nd ed. Steffel J, Lüscher TF, editors. Berlin: Springer Verlag; 2014.
4. Wikipedia. Schema des menschlichen Merzens 2020 [Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Herz>].
5. Dellas C. Kurzlehrbuch Pharmakologie. 2nd ed. München: Elsevier; 2018.
6. Schrader J, Gödecke A, Kelm M. Das Herz. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagel S, editors. Physiologie. 7th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014. p. 171-213.
7. Draguhn A. Membranpotential und Signalübertragung in Zellverbänden. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagel S, editors. Physiologie. 7th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014. p. 86-132.
8. Hoth M, Wischmeyer E. Herz. In: Behrends JC, Ehmke H, editors. Duale Reihe Physiologie. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.
9. Schrader J, Gödecke A, Kelm M. Das Herz. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagel S, editors. Physiologie. 9th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. p. 174-217.
10. Hamm C, Willems S. 4 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
11. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie. 18th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
12. Graefe KH, Lutz W, Heinz B. Pharmakologie und Toxikologie. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
13. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie - Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 4th ed. Wien: Springer Verlag; 2018.
14. Freissmuth M. Pharmakodynamik. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, editors. Pharmakologie und Toxikologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2012. p. 40-53.
15. Offermanns S. Antiarrhythmika. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, editors. Pharmakologie und Toxikologie - Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. 3rd ed. Berlin: Springer Verlag; 2020. p. 431-45.
16. Clancy CE, Kass RS. Inherited and acquired vulnerability to ventricular arrhythmias: cardiac Na⁺ and K⁺ channels. *Physiol Rev.* 2005;85(1):33-47.
17. Skisbye L, Ravens U. Mechanism of Proarrhythmic Effects of Potassium Channel Blockers. *Cardiac Electrophysiology Clinics.* 2016;8(2):395-410.
18. The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation.* 1991;84(4):1831-51.
19. Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CL-H. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation.* 2018;138(17):1879-96.
20. Dan G-A, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European

Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *EP Europace*. 2018;20(5):731-2an.

21. Lüderitz B. *Herzrhythmusstörungen*. Heidelberg: Springer Verlag; 2010.
22. Yang F, Hanon S, Lam P, Schweitzer P. Quinidine Revisited. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(4):317-21.
23. Serdoz VL, Rittger H, Furlanello F, Bastian D. Quinidine-A legacy within the modern era of antiarrhythmic therapy. *Pharmacological Research*. 2019;144:257-63.
24. Molview. Chinidin 2020 [Available from: <https://molview.org/?cid=441074>].
25. Bender F, Greeff K. *Kombinationstherapie der Herzrhythmusstörungen mit Chinidin und Verapamil*. Darmstadt: Steinkopff-Verlag Darmstadt; 1985.
26. Halinen MO, Huttunen M, Paakkinen S, Tarssanen L. Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the sotalol-digoxin-quinidine trial). *The American Journal of Cardiology*. 1995;76(1):495-8.
27. Southworth MR, Zarembski D, Viana M, Bauman J. Comparison of sotalol versus quinidine for maintenance of normal sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 1999(12):1629-32.
28. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *European Heart Journal*. 2004;25(16):1385-94.
29. Patten M, Maas R, Bauer P, Lüderitz B, Sionntag F, Dluzniewski M, et al. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias — results of the SOPAT trial. *European Heart Journal*. 2004;25(16):1395-404.
30. van Hemmel N. Quinidine rehabilitated and more lessons from the PAFAC and SOPAT anti-arrhythmic drug trials for the prevention of paroxysmal atrial fibrillation *European Heart Journal*. 2004;25(16):1371-3.
31. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020.
32. Sieira J, Dendramis G, Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;13(12):744-56.
33. Belhassen B. Management of Brugada Syndrome 2016: Should All High Risk Patients Receive an ICD? *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(11).
34. Brodi OT, Michowitz Y, Belhassen B. Pharmacological Therapy in Brugada Syndrome. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2018;7(2):135-42.
35. Pereira R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Iglesias A, Brugada J, et al. Short QT syndrome in pediatrics. *Clinical Research in Cardiology*. 2017;106(6):393-400.
36. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Recent Advances in Short QT Syndrome. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5.
37. Khera S, Jacobson JT. Short QT Syndrome in Current Clinical Practice. *Cardiology in Review*. 2016;24(4):190-3.
38. Belhassen B, Viskin S, Fish R, Glick A, Setbon I, Eldar M. Effects of Electrophysiologic-Guided Therapy with Class IA Antiarrhythmic Drugs on the Long-Term Outcome of Patients with Idiopathic Ventricular Fibrillation with or

- without the Brugada Syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1999;10(10):1301-12.
39. Vaglio A, Grayson PC, Fenaroli P, Gianfreda D, Boccaletti V, Ghiggeri GM, et al. Drug-induced lupus: Traditional and new concepts. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(9):912-8.
40. Somberg J. Antiarrhythmic Drug Therapy. *Cardiology* 1985;72(5-6):329-48.
41. Molview. Ajmalin 2020 [Available from: <https://molview.org/?cid=6100671>].
42. Kuschinsky G, Reuter H. Über den Wirkungsmechanismus von Ajmalin. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv Für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. 1961;242(1):17-23.
43. Herold G. *Innere Medizin*. 37 ed 2018.
44. Deneke T, Borggrefe M, Hindricks G, Kirchhof P, Kuck K-H, Stellbrink C, et al. Kommentar zu den ESC-Leitlinien 2015 „Ventrikuläre Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes“. *Der Kardiologe*. 2017;11(1):27-43.
45. Kuck K-H, Phan HL, Tilz RR. Neue ESC-Leitlinie zur Behandlung von supraventrikulären Tachykardien. *Herz*. 2019;44(8):701-11.
46. Said SM, Husser D, Bollmann A, Piorkowski C, Braun-Dullaeus RC. Ajmalin Test. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2010;135(11):513-5.
47. Sun AY. Drug Provocation Testing in Brugada Syndrome. *Journal Of The American College Of Cardiology: Clinical Electrophysiology*. 2019;5(4):513-5.
48. Dobbels B, De Cleen D, Ector J. Ventricular arrhythmia during ajmalone challenge for the Brugada syndrome. *Europace*. 2016;18(10):1501-6.
49. Cheung CC, Mellor G, Deyell MW, Ensam B, Batchvarov V, Papadakis M, et al. Comparison of Ajmaline and Procainamide Provocation Tests in the Diagnosis of Brugada Syndrome. *Journal Of The American College Of Cardiology: Clinical Electrophysiol*. 2019;5(4):504-12.
50. Wilson JHP, Cazemir T, Nieweg HO. Agranulocytosis Associated With Ajmalin Therapy. *Acta Medica Scandinavica*. 1971;190(1-6):35-9.
51. Mullish BH, Fofaria RK, Smith BC, Lloyd K, Lloyd J, Goldin RD, et al. Severe cholestatic jaundice after a single administration of ajmaline; a case report and review of the literature. *BMC Gastroenterology*. 2014;14(1).
52. Hamoir C, Dano H, Komuta M, Druetz P, Negrin Dastis S. Cholestatic Hepatitis After Diagnostic Ajmalin Challenge. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2017;80(3).
53. Nault I, Champagne J. How safe is ajmaline challenge in patients with suspected Brugada syndrome? *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1875-6.
54. StatPearls. Procainamide 2020 [Available from: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b55e1144.han.medunigraz.at/books/NBK557788/>].
55. Ribeiro C, Longo A. Procainamide and disopyramide. *European Heart Journal*. 1987;8:11-9.
56. Molview. Procainamide 2020 [Available from: <https://molview.org/?cid=4913>].
57. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2015;36(41):2793-867.
58. Stiell IG, Sivilotti MLA, Taljaard M, Birnie D, Vadeboncoeur A, Hohl CM, et al. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients

with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. *Lancet*. 2020;395(10221):339-49.

59. Scheuermeyer FX, Andolfatto G, Christenson J, Villa-Roel C, Rowe B. A Multicenter Randomized Trial to Evaluate a Chemical-first or Electrical-first Cardioversion Strategy for patients With Uncomplicated Atrial Fibrillation. *Academic Emergency Medicine*. 2019;26(9):969-81.

60. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020.

61. Boahene KA, Klein GJ, Yee R, Sharma AD, Fujimura O. Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillatory cycle length. *Journal of the American College Of Cardiology*. 1990;16(6):1408-14.

62. Longo A, Koyfman A. Best Clinical Practice: Emergency Medicine Management of Stable Monomorphic Ventricular Tachycardia. *The Journal of Emergency Medicine*. 2017;52(4):484-92.

63. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138(13):e210-e71.

64. Ortiz M, Martin A, Arribas F, Coll-Vincent B, Del Arco C, Peinado R, et al. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *European Heart Journal*. 2017;38(17):1329-35.

65. Samarin MJ, Mohrien KM, Oliphant CS. Antiarrhythmic Agents in the Intensive Care Unit: Strategies for Safe and Effective Use of Amiodarone, Lidocaine and Procainamide. *Critical Care Nursing Quarterly*. 2015;38(4):329-44.

66. Thangam M, Nathan S, Petrovica M, Kar B, Patel M, Loyalka P, et al. Procainamide-induced pulmonary fibrosis after orthotopic heart transplantation: a case report and literature review. *Cardiovascular Pathology*. 2015;24(4):250-3.

67. Arnaud L, Mertz P, Gavand P-E, Martin T, Chasset F, Tebacher-Alt M, et al. Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(4):504-8.

68. Hartshorn EA. Interactions of Cardiac Drugs. *Annals of Pharmacotherapy*. 2006;40(6):1181-4.

69. Sundjaja JH, Makaryus AN. Disopyramide 2020 [Available from: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b55e1dbe.han.medunigraz.at/books/NBK557434/>].

70. Molview. Strukturformel Disopyramid 2020 [Available from: <https://molview.org/?cid=3114>].

71. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Systematic Review*. 2019;9(9):Cd005049.

72. Zimetbaum P. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2012;125(5):381-9.

73. Verlinden NJ, C. CJ. Disopyramide for Hypertrophic CArdiomyopathy: A Pragmatic Reappraisal of an Old Drug. *The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;35(12):1164-72.
74. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliot PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(8):1251-8.
75. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2014;35(39):2733-79.
76. Kim SY, Benowitz NL. Poisoning due to class IA antiarrhythmic drugs. Quinidine, procainamide and disopyramide. *Drug safety*. 1990;5(6):393-420.
77. Beecham GB, Bansal P, Nessel TA, Goyal A. Lidocaine 2020 [Available from: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5xf010c.han.medunigraz.at/books/NBK539881/>].
78. Molview. Lidocaine 2020 [Available from: <https://molview.org/?cid=3676>].
79. deSouza IS, Martindale JL, Sinert R. Antidysrhythmic drug therapy for the termination of stable, monomorphic ventricular tachycardia: a systematic review. *Emergency Medicine Journal*. 2013;32(2):161-7.
80. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, Rea T, Nichol G, Morrison LJ, et al. Amiodarone, Lidocaine, or Placebo in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(18):1711-22.
81. Sanfilippo F, Corredor C, Santonocito C, Panarello G, Arcadipane A, Ristagno G, et al. Amiodarone or lidocaine for cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2016;107:31-7.
82. Khan SU, Winnicka L, Saleem MA, Rahman H, Rehman N. Amiodarone, lidocaine, magnesium or placebo in shock refractory ventricular arrhythmia: A Bayesian network meta-analysis. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2017;46(6).
83. Soar J, Perkins GD, Maconochie I, Böttiger BW, Deakin CD, Sandroni C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2018 Update – Antiarrhythmic drugs for cardiac arrest. *Resuscitation*. 2019;134:99-103.
84. van Rooj LGM, Toet MC, Rademaker KMA, Groenendaal F, de Vries LS. Cardiac arrhythmias in neonates receiving lidocaine as anticonvulsive treatment. *European Journal of Pediatrics*. 2004;163(11):637-41.
85. Conrad KA, Byers JM, Finley PR, Burnham L. Lidocaine elimination: effects of Metoprolol and propranolol. *Clinical Pharmacology Therapy*. 1983;33(2):133-8.
86. Oates JA, Wood AJJ, Campbell RWF. Mexiletine. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(1):29-34.
87. Molview. Mexiletine 2020 [Available from: <https://molview.org/?cid=4178>].
88. Singh S, Kerndt CC, Zeltser R. Mexiletine 2020 [Available from: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5xf0a13.han.medunigraz.at/books/NBK519045/>].
89. Deyell MW, Steinberg C, Doucette S, Parkash R, Nault I, Gray C, et al. Mexiletine or catheter ablation after amiodarone failure in the VANISH trial. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2018;29(4):603-8.
90. Li G, Zhang L. The role of mexiletine in the management of long QT syndrome. *Journal of Electrocardiology*. 2018.
91. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, Monteforte N, Bloise R, Memmi M, et al. Gene-Specific Therapy With Mexiletine Reduces Arrhythmic Events in Patients With

- Long QT Syndrome Type 3. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(9):1053-8.
92. Weir RAP. Sacubitril/Valsartan and mexiteline: A Proarrhythmic Combination. *Cardiology*. 2019;142(1):4-6.
93. Foianini A, Wiegand TJ, Benowitz N. What is the role of lidocaine or phenytoin in tricyclic antidepressant-induced cardiotoxicity? *Clinical Toxicology*. 2010;48(4):325-30.
94. Molview. Phenytoine 2021 [Available from: <https://molview.org/?cid=1775>].
95. Stoel I, Hagemeyer F. Aprindine: a review. *European Heart Journal*. 1980;1(2):147-56.
96. Kodama I, Ogawa S, Inoue H, Kasanuki H, Kato T, Mitamura H, et al. Profiles of aprindine, cibenzoline, pilsicainide and pirmenol in the framework of the Sicilian Gambit. The Guideline Committee for Clinical Use of Antiarrhythmic Drugs in Japan (Working Group of Arrhythmias of the Japanese Society of Electrocardiology). *Japanese Circulation Journal*. 1999;63(1):1-12.
97. Molview. Aprindine 2021 [Available from: <https://molview.org/?cid=2218>].
98. Database DaL. Tocainide 2019 [Available from: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5xf0c0e.han.medunigraz.at/books/NBK501117/>].
99. Hasegawa GR, McLeod DC. Tocainide: A New Oral Antiarrhythmic. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*. 1985;19(7-8):514-7.
100. Molview. Tocainide 2021 [Available from: <https://molview.org/?cid=38945>].
101. Tamargo J, Capucci A, Mabo P. Safety of Flecainide. *Drug Safety*. 2012;35(4).
102. Paolini E, Stronato G, Guerra F, Capucci A. Flecainide: Electrophysiological properties, clinical indications, and practical aspects. *Pharmacological Research*. 2019;148.
103. Molview. Flecainide 2020 [Available from: <https://molview.org/?cid=3356>].
104. Markey GC, Salter N, Ryan J. Intravenous Flecainide for Emergency Department Management of Acute Atrial Fibrillation. *The Journal of Emergency Medicine*. 2018;54(3):320-7.
105. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2003;87(2-3):121-8.
106. Perez-Riera AR, Barbosa-Barros R, de Rezende Barbosa MPC, Daminello-Raimundo R, de Lucca Jr AA, de Abreu LC. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, an update. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018;23(4).
107. van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(22):2244-54.
108. Hohnloser SH, Zabel M. Short- and long-term wefficacy and safety of flecainide acetate for supraventricular arrhythmias. *The American Journal of Cardiology*. 1992;70(5):3A-9A.
109. Anderson JL, Platt ML, Guarnieri M, Fox TL, Maser MJ, Pritchett ELC. Flecainide acetate for paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *The American Journal of Cardiology*. 1994;74(6):578-84.
110. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(12):781-8.

111. Lüderitz B. Herzrhythmusstörungen Diagnostik und Therapie: Springer - Verlag; 1998.
112. Bryson HM, Palmer KJ, Langtry HD, Fitton A. Propafenone A Reappraisal of its Pharmacology, Pharmacokinetics and Therapeutic Use in Cardiac Arrhythmias. *Drugs* 1993;45(1):85-130.
113. Molview. Propafenone 2020 [Available from: <https://molview.org/?cid=4932>.
114. Oates JA, Wood AJJ, Funck-Brentano C, Kroemer HK, Lee JT, Roden DM. Propafenone. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(8):518-25.
115. Kuck K-H, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 1990;102(7):748-54.
116. Greene HL, Roden DM, Katz RJ, Woosley RL, Salerno DM, Henthorn RW. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: first CAST... then CAST-II. *Journal of the American College Of Cardiology*. 1992;19(5):894-8.
117. Kunze K-P, Kuck K-H, Schlüter M, Bleifield W. Effect of encainide and flecainide on chronic ectopic atrial tachycardia. *Journal of the American College Of Cardiology*. 1986;7(5):1121-6.
118. Chimienti M, Cullen MT, Casadei G. Safety of flecainide versus propafenone for the long-term management of symptomatic paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias: Report from the Flecainide and Propafenone Italian Study (FAPIS) group. *European Heart Journal*. 1995;16(12):1943-51.
119. Ludmer PL, McGowan NE, An tman EM, Friedman PL. Efficacy of propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome: electrophysiologic findings and long-term follow-up. *Journal of the American College Of Cardiology*. 1987;9(6):1357-63.
120. Kishore AGR, Camm AJ. Guideliones for the Ue of Propafenone in Treating Supraventricular Arrhythmias. *Drugs*. 1995;50(2):250-62.
121. Lip GYH, Apostolakis S. Atrial fibrillation (acute onset). *BMJ Clinical Evidence*. 2014.
122. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison. of Intravenous Flecainide, Propafenone, and Amiodarone for Conversion of Acute Atrial Fibrillation to Sinus Rhythmus. *The American Journal of Cardiology*. 2000;86(9):950-3.
123. Zhang N, Guo JH, Zhang HC, Li XB, Zhang P, Xn Y. Comparison of intravenous ibutilide vs. propafenone for rapid terminationof recent onset atrial fibrillation. *International Journal of Clinical Practice*. 2005;59(12):1395-400.
124. Alboni P, Botto GL, Baldi N. Outpatient Treatment of recent-onset atrial fibrillation with the „pill-in-the-pocket“ approach. *ACC Current Journal Review*. 2005;14(3):44-5.
125. Chimienti M, Cullen MT, Casadei G. Safety of long-term flecainide and propafenone in the management of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: report from the Flecainide and Propafenone Italian Study Investigators. *The American Journal of Cardiology*. 1996;77(3):60A-75A.
126. Alsaad AA, Ortiz Gonzalez Y, Austin CO, Kusumoto F. Revisiting propafenone toxicity. *BMJ Case Reports*. 2017.
127. Falk HR, O'Brien J. Lorcainide A Comparative Trial with Quinidine Gluconate in Patients with Previously Untreated Ventricular Arrhythmias. *Chest*. 1984;4:537-40.
128. Molview. Lorcainide 2021 [Available from: <https://molview.org/?cid=42884>.
129. Molview. Moricizin 2021 [Available from: <https://molview.org/?cid=34633>.

130. Antonaccio MJ, Gomoll AW, Byrne JE. Encainide. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1989;3(5):691-710.
131. Molview. Encainide 2021 [Available from: <https://molview.org/?cid=48041>].
132. Harron DWG, Brogden RN, Faulds D, Fitton A. Cibenzoline
A Review of its Pharmacological Properties an Therapeutic Potential in
Arrhythmias. *Drugs*. 1992;43(5):734-59.
133. Ryuichiro A. Cibenzoline for left ventricular outflow tract obstruction in tako-
tsubo cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiology
Cases*. 2015;11(6):158-9.
134. Molview. Cibenzoline 2021 [Available from: <https://molview.org/?cid=2747>].
135. Plosker GL. Pilsicainide. *Drugs*. 2010;70(4):455-67.
136. Molview. Pilsicainide 2021 [Available from: <https://molview.org/?cid=4820>].
137. Grandi e, Ripplinger CM. Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker
therapy. *Pharmacological Research*. 2019;146.
138. Concepts CP. Beta-Receptor Antagonists (Beta-Blockers) 2021 [Available
from: <https://www.cvpharmacology.com/cardioinhibitory/beta-blockers>].
139. do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three
Generations of beta-blockers: Historym Class Differences and Clinical Applicability.
Current Hypertension Reviews. 2018;15:22-31.
140. Hein L, Fischer JW. Taschenatlas, Pharmakologie. Stuttgart: Georg Thieme
Verlag; 2019.
141. Moss AJ. MADIT-I. and MADIT-II. *Journal of Cardiovascular
Electrophysiology*. 2003;14(9):6-8.
142. Groenveld HF, Tijssen JG, Crijns HJ, Van den Berg MP, Hillege HL, Alings
M, et al. Rate control efficacy in permanent atrial fibrillation: successful and failed
strict rate control against a background of lenient rate control: data from RACE II
(Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*.
2013;61(7):741-8.
143. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB,
et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial
fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33.
144. Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachycardia. *Europace*.
2019;21(2):194-207.
145. Smith GD, Fry MM, Taylor D, Morgans A, Cantwell K. Effectiveness of the
Valsalva Manoeuvre for reversion of supraventricular tachycardia. *Cochrane
Database Syst Rev*. 2015;2015(2):Cd009502.
146. Yeh SJ, Lin FC, Chou YY, Hung JS, Wu D. Termination of paroxysmal
supraventricular tachycardia with a single oral dose of diltiazem and propranolol.
Circulation. 1985;71(1):104-9.
147. Ghosh N, Luk A, Derzko C, Dorian P, Chow CM. The acute treatment of
maternal supraventricular tachycardias during pregnancy: a review of the literature.
J Obstet Gynaecol Can. 2011;33(1):17-23.
148. Mladěnka P, Applová L, Patočka J, Costa VM, Remiao F, Pourová J, et al.
Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Med
Res Rev*. 2018;38(4):1332-403.
149. Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP.
Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart
failure using placebo control: recommendations for patient information. *Int J Cardiol*.
2013;168(4):3572-9.
150. Molview. Amiodarone 2021 [Available from: <https://molview.org/?cid=2157>].

151. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1999;341(12):871-8.
152. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, Rea T, Nichol G, Morrison LJ, et al. Amiodarone, Lidocaine, or Placebo in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1711-22.
153. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
154. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet*. 1997;349(9053):667-74.
155. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet*. 1997;349(9053):675-82.
156. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37.
157. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *Jama*. 2006;295(2):165-71.
158. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 1998;81(5):594-8.
159. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):Cd005049.
160. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation*. 1998;98(23):2574-9.
161. Patel C, Yan GX, Kowey PR. Dronedarone. *Circulation*. 2009;120(7):636-44.
162. Kerin NZ. Intravenous Sotalol: An Under Used Treatment Strategy. *Cardiology*. 2018;140(3):143-5.
163. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(3):313-21.
164. Pohjantähti-Maaroos H, Hyppölä H, Lekkala M, Sinisalo E, Heikkola A, Hartikainen J. Intravenous vernakalant in comparison with intravenous flecainide in the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(2):114-20.

165. Akel T, Lafferty J. Efficacy and safety of intravenous vernakalant for the rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018;23(3):e12508.
166. Vietti-Ramus G, Veglio F, Marchisio U, Burzio P, Latini R. Efficacy and safety of short intravenous amiodarone in supraventricular tachyarrhythmias. *Int J Cardiol.* 1992;35(1):77-85.
167. Amrousy DE, Elshehaby W, Feky WE, Elshmaa NS. Safety and Efficacy of Prophylactic Amiodarone in Preventing Early Junctional Ectopic Tachycardia (JET) in Children After Cardiac Surgery and Determination of Its Risk Factor. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(4):734-9.
168. Eidher U, Freihoff F, Kaltenbrunner W, Steinbach K. Efficacy and safety of ibutilide for the conversion of monomorphic atrial tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29(4):358-62.
169. Ruzieh M, Moroi MK, Aboujamous NM, Ghahramani M, Naccarelli GV, Mandrola J, et al. Meta-Analysis Comparing the Relative Risk of Adverse Events for Amiodarone Versus Placebo. *Am J Cardiol.* 2019;124(12):1889-93.
170. Colunga Biancatelli RM, Congedo V, Calvosa L, Ciacciarelli M, Polidoro A, Iuliano L. Adverse reactions of Amiodarone. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16(7):552-66.
171. Nair M, George LK, Koshy SK. Safety and efficacy of ibutilide in cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *J Am Board Fam Med.* 2011;24(1):86-92.
172. Mujović N, Dobrev D, Marinković M, Russo V, Potpara TS. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol Res.* 2020;151:104521.
173. Naylor WG, Dillon JS. Calcium antagonists and their mode of action: an historical overview. *Br J Clin Pharmacol.* 1986;21 Suppl 2(Suppl 2):97s-107s.
174. Molview. Verapamil 2021 [Available from: <https://molview.org/?cid=2520>].
175. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med.* 2004;116(1):35-43.
176. Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(9):687-9.
177. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with β -blockade or verapamil. *Circ Heart Fail.* 2013;6(4):694-702.
178. Griffith MJ, Garratt CJ, Rowland E, Ward DE, Camm AJ. Effects of intravenous adenosine on verapamil-sensitive "idiopathic" ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1994;73(11):759-64.
179. Pfammatter JP, Paul T. Idiopathic ventricular tachycardia in infancy and childhood: a multicenter study on clinical profile and outcome. Working Group on Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Pediatric Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):2067-72.
180. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2003;24(8):761-81.
181. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, et al. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg Med.* 2013;20(3):222-30.
182. Ulmoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2013;111(2):225-30.

183. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J*. 2009;85(1004):303-12.
184. Brady WJ, Jr., DeBehnke DJ, Wickman LL, Lindbeck G. Treatment of out-of-hospital supraventricular tachycardia: adenosine vs verapamil. *Acad Emerg Med*. 1996;3(6):574-85.
185. Dougherty AH, Jackman WM, Naccarelli GV, Friday KJ, Dias VC. Acute conversion of paroxysmal supraventricular tachycardia with intravenous diltiazem. IV Diltiazem Study Group. *Am J Cardiol*. 1992;70(6):587-92.
186. Salerno DM, Anderson B, Sharkey PJ, Iber C. Intravenous verapamil for treatment of multifocal atrial tachycardia with and without calcium pretreatment. *Ann Intern Med*. 1987;107(5):623-8.
187. Arsur E, Lefkin AS, Scher DL, Solar M, Tessler S. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of verapamil and metoprolol in treatment of multifocal atrial tachycardia. *Am J Med*. 1988;85(4):519-24.
188. Huycke EC, Sung RJ, Dias VC, Milstein S, Hariman RJ, Platia EV. Intravenous diltiazem for termination of reentrant supraventricular tachycardia: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(3):538-44.
189. Hamer A, Peter T, Platt M, Mandel WJ. Effects of verapamil on supraventricular tachycardia in patients with overt and concealed Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J*. 1981;101(5):600-12.
190. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(4):457-76.
191. Molview. Digitoxine 2021 [Available from: <https://molview.org/?cid=441207>].
192. Whayne TF. Clinical Use of Digitalis: A State of the Art Review. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2018.
193. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, et al. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):1543-50.
194. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *Bmj*. 2015;351:h4451.
195. Chen Y, Cai X, Huang W, Wu Y, Huang Y, Hu Y. Increased All-Cause Mortality Associated With Digoxin Therapy in Patients With Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(52):e2409.
196. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1063-74.
197. Steiness E. Diuretics, digitalis and arrhythmias. *Acta Med Scand Suppl*. 1981;647:75-8.
198. Osei K, Taskesen T, Goerbig-Campbell J, Tounshell T. Ivabradine toxicity: A case report and review. *Heart Rhythm Case Reports*. 2020;6(4).
199. Molview. Ivabradine 2021 [Available from: <https://molview.org/?cid=132999>].
200. Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkupati SR. The Clinical Use of Ivabradine. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1777-84.
201. Baruscotti M, Bucchi A, DiFrancesco D. Physiology and pharmacology of the pacemaker („funny“) current. *Pharmacology & Therapeutics*. 2005;107(1):59-79.
202. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction

- (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807-16.
203. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
204. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1091-9.
205. Cappato R, Castelvécchio S, Ricci C, Bianco E, Vitali-Serdoz L, Gnecci-Ruscione T, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1323-9.
206. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, Klingenheben T, Wranicz JK. Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. *Europace*. 2013;15(1):116-21.
207. McDonald C, Frith J, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace*. 2011;13(3):427-30.
208. Matthews GDK, Grace AA. Unmasking Adenosine: The Purinergic Signalling Molecule Critical to Arrhythmia Pathophysiology and Management. *Arrhythm Electrophysiol Review*. 2020;8(4):240-8.
209. Molview. Adenosine 2021 [Available from: <https://molview.org/?cid=60961>].
210. Delaney B, Loy J, Kelly AM. The relative efficacy of adenosine versus verapamil for the treatment of stable paroxysmal supraventricular tachycardia in adults: a meta-analysis. *Eur J Emerg Med*. 2011;18(3):148-52.
211. Glatzer KA, Cheng J, Dorostkar P, Modin G, Talwar S, Al-Nimri M, et al. Electrophysiologic effects of adenosine in patients with supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1999;99(8):1034-40.
212. Lewis J, Arora G, Tudorascu DL, Hickey RW, Saladino RA, Manole MD. Acute Management of Refractory and Unstable Pediatric Supraventricular Tachycardia. *J Pediatr*. 2017;181:177-82.e2.
213. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(2):384-9.
214. Pelleg A, Pennock RS, Kutalek SP. Proarrhythmic effects of adenosine: one decade of clinical data. *Am J Ther*. 2002;9(2):141-7.
215. Burki NK, Alam M, Lee LY. The pulmonary effects of intravenous adenosine in asthmatic subjects. *Respir Res*. 2006;7(1):139.
216. Baker WL. Treating arrhythmias with adjunctive magnesium: identifying future research directions. *European Heart Journal* 2016.
217. Molview. Magnesium sulfate 2021 [Available from: <https://molview.org/?cid=24083>].
218. Rasmussen H, B. TPE. The electrophysiological effects of intravenous magnesium on human sinus node, atrioventricular node, atrium, and ventricle. *Clin Cardiology*. 1989;12:85-90.
219. Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care*. 2017;42:69-77.
220. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, Benhorin J, Keren A, Gottlieb S, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation*. 1988;77(2):392-7.

221. Thomas SH, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):420-7.
222. Iseri LT, Fairshter RD, Hardemann JL, Brodsky MA. Magnesium and potassium therapy in multifocal atrial tachycardia. *Am Heart J*. 1985;110(4):789-94.
223. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140(8):e382-e482.
224. Flammer A, Steffel J, Lüscher TF. Epidemiologie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen - Prävalenz, Risikofaktoren und Prävention. In: Steffel J, Lüscher TF, editors. *Herz-Kreislauf*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 2014. p. 29-34.
225. Statistik Austria. Todesursachenkategorien 2020 [Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen_ausgewaehlte/index.html].