

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin III  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz

**Der Effekt von Sotalol vs. Metoprolol auf die Häufigkeit von  
Kammertachykardien, Kammerflimmern und  
Vorhofflimmern  
bei Patienten mit implantierbarem Cardioverter-Defibrillator**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Adina Fernengel  
aus  
Lugosch / Rumänien

2007

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. V. Kühkamp
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. K. Mörike

Meinen Eltern, Großeltern und Jan



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Geschichte des ICDs	1
1.2	Effekte einer Metoprolol-Therapie	1
1.3	Effekte einer Sotalol-Therapie	2
1.4	Hintergrund der Studie	3
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>6</b>
2.1	Probanden	6
2.1.1	Einschlusskriterien	6
2.1.2	Ausschlusskriterien	6
2.1.3	Kriterien für späteren Ausschluss	7
2.1.4	Vorgehen beim Auftreten von Besonderheiten	7
2.2	Studienaufbau und praktische Durchführung	8
2.2.1	Umfang und Dauer der Studie	8
2.2.2	Zulassung zur Studie	11
2.2.3	Voruntersuchungen	11
2.2.4	Verlaufsuntersuchungen	11
2.2.5	Definitionen	11
2.2.6	Statistische Auswertung	12
2.2.7	Pharmaka	13
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>14</b>
3.1	Patientencharakteristik	14
3.2	Dauer der ausgewerteten Therapie-Phasen	19
3.3	Dosierung der Medikation	21
3.4	Endpunkte	22
3.4.1	Schocks	23
3.4.2	Kammerflimmern (VF) und Kammertachykardien (VT)	31
3.4.3	Überstimulationen	39
3.5	Intraindividuelle Vergleich der Patienten	45
3.6	Tägliche Inzidenz von Rhythmusstörungen	48
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>49</b>
4.1	Schocks	49
4.2	Kammerflimmern (VF) und Kammertachykardien (VT)	50
4.2.1	VF	50
4.2.2	VT	51
4.3	Überstimulationen	52
4.4	Vorhofflimmern	53
4.5	Ausschleichphasen	53
4.6	Unerwünschte Wirkungen	54
4.7	Zusammenfassende Schlussfolgerungen	54
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>Literatur</b>	<b>58</b>
	Lebenslauf	61



# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte des ICDs

Die ersten Berichte über externe elektrische Stimulation des Herzens finden sich in Schriften der Royal Human Society aus dem Gründungsjahr 1774, in denen die Wiederbelebung eines 3-Jährigen durch Applikation von trans-thorakalen Stromstößen geschildert wird <sup>1</sup>. Die Beendigung von Kammerflimmern und Überleitung in einen Sinusrhythmus am Tierherzen gelang erstmals im Jahre 1888. Ein Jahr später wurde dieses Konzept den medizinischen Fachgesellschaften zum ersten Mal vorgestellt.

Der Erste, dem die externe Defibrillation eines Hundes über außen am Thorax angebrachte Elektroden gelang, war Prof. B. Kouwenhoven (1886 - 1975) in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts.

Als Pioniere des implantierbaren Defibrillators gelten Prof. Dr. Mieczyslaw Mirowski und Dr. Morton M. Mower, die 1975 einem Hund einen ersten Prototyp implantierten. Am 4. Februar wurde von Prof. Mirowski der erste automatische Defibrillator einem Menschen erfolgreich implantiert. Seitdem ist der ICD eines der erfolgreichsten therapeutischen Geräte in der Kardiologie.

Seit 2000 gibt es zu den Ein- und Zweikammer-ICDs auch einen Defibrillatortyp mit kardialer Resynchronisation (Dreikammer-ICD), der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz implantiert wird, um eine Verbesserung der Pumpfunktion des Herzens zu erreichen.

## 1.2 Effekte einer Metoprolol-Therapie

Metoprolol ist ein  $\beta$ -Rezeptor-Antagonist mit einer relativen Selektivität zu den  $\beta_1$ -Rezeptoren, die vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind <sup>2</sup>. Ein Einfluss auf die  $\beta_2$ -Rezeptoren zeigt sich allerdings bei höheren Dosierungen. Metoprolol reduziert den stimulierenden Effekt der Katecholamine auf das Herz und hat keine intrinsische sympathomimetische Aktivität. Die Erregungsleitung im AV-Knoten wird verlangsamt, das Schlagvolumen und die Herzfrequenz werden verringert. Folglich wird die Herzarbeit reduziert. Der periphere

Widerstand bleibt bei Langzeittherapie im Allgemeinen unverändert oder verringert sich.

Eine Prognoseverbesserung der selektiven  $\beta$ 1-Adrenozeptor-Antagonisten bei Patienten mit hohem Risiko für den plötzlichen Herztod ist belegt. Ventrikuläre Extrasystolen werden in ihrer Zahl und Komplexität nicht reduziert <sup>3</sup>, allerdings konnte eine kleinere Studie eine Reduktion anhaltender Kammertachykardien um etwa 66 % gegenüber Patienten mit ICD aber ohne antiarrhythmische Medikation aufzeigen <sup>4</sup>.

### **1.3 Effekte einer Sotalol-Therapie**

Sotalol ist ein Klasse III-Antiarrhythmikum mit ausgeprägter  $\beta$ -Rezeptorblockade <sup>5</sup>. Diese Blockade ist sowohl auf  $\beta$ 1- als auch auf  $\beta$ 2-Rezeptoren gleich stark wirksam. Sie hat keine intrinsische sympathomimetische Aktivität. Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikustonus die Geschwindigkeit der AV-Überleitung, die Plasma-Renin-Aktivität, die Frequenz und Kontraktionskraft der Herzens. Durch Blockierung der  $\beta$ 2-Rezeptoren, kann sie eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

Die antiarrhythmische Wirkung der Klasse III beruht auf einer akut einsetzenden Verlängerung der terminalen Phase des monophasischen Aktionspotentials ohne Beeinflussung der Leitungsgeschwindigkeit. Die absolute Refraktärzeit wird verlängert. Dieser Wirkmechanismus ist im Vorhof, am AV-Knoten, an den akzessorischen Bündeln und am Ventrikel nachgewiesen.

Sotalol supprimiert ventrikuläre Extrasystolen und Tachyarrhythmien <sup>6</sup>. Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung zeigte sich eine Reduktion lebensbedrohlicher Arrhythmien um etwa 75 % zur ICD-Vergleichsgruppe (in dieser Gruppe konnte allerdings bei der elektrophysiologischen Untersuchung die Induktion anhaltender Kammertachykardien / Kammerflimmern durch Sotalol nicht supprimiert werden <sup>7</sup>). Die ESVEM-Studie erbrachte für Sotalol eine etwa 50% geringere Häufigkeit ventrikulärer Arrhythmien im Vergleich zu Antiarrhythmika der Klasse I <sup>6</sup>. Auch Episoden von paroxysmalem Vorhofflimmern werden durch Sotalol reduziert <sup>8</sup>.

## 1.4 Hintergrund der Studie

In der Prophylaxe des plötzlichen Herztodes bei lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen tritt die alleinige Pharmakotherapie zugunsten implantierbarer Defibrillatoren (ICD) zunehmend in den Hintergrund, da der ICD sowohl in der Sekundärprävention, als auch in der Primärprävention bei Hochrisikopatienten eine deutliche Reduktion der Mortalität im Vergleich zur Pharmakotherapie ermöglicht<sup>9</sup>. Allerdings kann eine zusätzliche medikamentöse antiarrhythmische Therapie bei Patienten mit einem ICD indiziert sein<sup>10</sup>. Sie hat beispielsweise das Ziel, die Häufigkeit von Episoden mit Kammerflimmern, Kammertachykardien und / oder Vorhofflimmern zu vermindern oder auch die Kammerfrequenz bei ventrikulärer Tachykardie zu reduzieren. Dies hat eine verminderte Häufigkeit von gerechtfertigten, aber auch ungerechtfertigten Defibrillator-Entladungen und hämodynamisch ungünstigen tachykarden Phasen (z.B. bei Tachyarrhythmia absoluta in Folge Vorhofflimmerns) zur Folge. Als gerechtfertigte Defibrillator-Entladungen gelten die Therapien von Kammerflimmern und Kammertachykardien, als ungerechtfertigte Defibrillator-Entladungen die Therapien einer hohen Kammerfrequenz auf Grund von schnell übergeleitetem Vorhofflimmern, Vorhofflattern, sowie atrialen Tachykardien. Somit ließe sich letztlich eine höhere Lebensqualität für die Patienten erreichen.

Eine Verbesserung der Prognose bzw. ein zumindest neutraler Effekt hinsichtlich der Mortalität konnte allerdings nur für Antiarrhythmika der Klassen II und III nachgewiesen werden<sup>11</sup>. Diese besitzen hinsichtlich ihrer unerwünschten Wirkungen und ihrer Pharmakodynamik klinisch bedeutsame Unterschiede. Insbesondere das Klasse III-Antiarrhythmikum Amiodaron ist auf Grund seiner extrakardialen Nebenwirkungen und seiner langen Halbwertszeit problematisch. Sotalol oder ein kardioselektiver  $\beta$ -Rezeptor-Antagonist wie Metoprolol sind weit weniger eingeschränkt einsetzbar.

In der Literatur finden sich drei vergleichende Studien bezüglich der Metoprolol- und Sotalol-Therapie bei ICD-Patienten:

Die erste wurde im Jahr 1998 von Seidl et al bei 70 Patienten nach ICD-Implantation durchgeführt <sup>12</sup>. Die Patienten erhielten Metoprolol (104 mg) oder Sotalol (242 mg) über zwei Jahre. Der Endpunkt war die Häufigkeit von ventrikulären Tachykardien (VT) oder Kammerflimmerepisoden (VF) nach einem beziehungsweise nach zwei Jahren. In der Metoprololgruppe wiesen 83 % der Patienten nach dem ersten und 80% der Patienten nach dem zweiten Jahr keine VT-Ereignisse auf. In der Sotalolgruppe dagegen wiesen 57 % der Patienten nach dem ersten und 51 % nach dem zweiten Jahr keine VT-Ereignisse auf. Keine VF- bzw. schnelle VT-Ereignisse dagegen zeigten 80 % der Metoprololgruppe und nur 46 % der Sotalolgruppe. Diese Ergebnisse waren signifikant, die Metoprololgruppe zeigte somit weniger Rhythmusstörungen als die Sotalolgruppe.

Die zweite Studie wurde von Kettering et al bei 100 Patienten nach ICD-Implantation durchgeführt <sup>13</sup> und im Jahr 2002 publiziert. Die Patienten wurden zu Metoprolol oder Sotalol randomisiert und im Mittel 728 Tage beobachtet. Der Endpunkt war ebenfalls die Häufigkeit von ventrikulären Tachykardien (VT) oder Kammerflimmerepisoden. In der Metoprololgruppe zeigten nach Ende der Beobachtungszeit 33 Patienten VT/VF-Episoden, in der Sotalolgruppe 30 Patienten. Das Ergebnis war nicht signifikant, es zeigten sich also keine Unterschiede im Therapieerfolg bezüglich VT/VF-Ereignissen zwischen Metoprolol und Sotalol.

Die aktuellste vergleichende Studie ist die OPTIC-Studie von Conolly et al aus dem Jahr 2006, durchgeführt bei 412 Patienten nach ICD-Implantation <sup>14</sup>. Die Patienten wurden randomisiert zu  $\beta$ -Blocker (Metoprolol 100 mg, Carvedilol 50 mg oder Bisoprolol 10 mg) oder Sotalol (240 mg) oder  $\beta$ -Blocker + Amiodaron und ein Jahr lang beobachtet. Der Endpunkt war das Auftreten von Schocks. Die  $\beta$ -Blockergruppe zeigte Schocks bei 38,5 % der Patienten, die Sotalolgruppe bei 24,3 % der Patienten und die  $\beta$ -Blocker + Amiodarongruppe bei 10,3 % der Patienten. Als Ergebnis stellte sich heraus, dass Amiodaron

einen signifikanten Vorteil bietet, der Vergleich zwischen Sotalol- und  $\beta$ -Blockertherapie war nicht signifikant unterschiedlich.

In den bisherigen Untersuchungen zeigten sich also unterschiedliche Ergebnisse beim Vergleich zwischen der Sotalol- und Metoprolol-Therapie bezüglich der Unterdrückung von ventrikulären Herzrhythmusstörungen bei ICD-Patienten. Wir untersuchten in einer bislang nicht durchgeführten cross-over-Studie ebenfalls den Effekt von Sotalol beziehungsweise Metoprolol auf das Auftreten von Kammertachykardien, Kammerflimmern und Schocks bei ICD-Patienten. Im Unterschied zu den bisher durchgeführten Studien durchliefen bei uns die Patienten drei Phasen: eine Phase mit einer Metoprolol-, eine mit einer Sotaloltherapie und eine ohne antiarrhythmische Therapie.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probanden

Die Probanden waren 86 freiwillige Patienten, 73 Männer und 13 Frauen, im Alter zwischen 21 und 82 Jahren, mit Ein-, Zwei- oder Dreikammer-ICDs. 67 Patienten, 56 Männer und 11 Frauen, beendeten die Studie, 2 Patienten sind während des Beobachtungszeitraumes gestorben und bei 17 Patienten trat im Beobachtungszeitraum mindestens ein Ausschlusskriterium auf, was zum vorzeitigen Abbruch der Studie führte.

Folgende Kriterien mussten die Probanden erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können:

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

- implantierter ICD ( Ein-, Zwei-, oder Dreikammer-ICD)
- schriftliche Einverständniserklärung nach ausführlicher Aufklärung über die Studie

#### 2.1.2 Ausschlusskriterien

- Kontraindikation für die Therapie mit einem  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten:
  - manifeste Herzinsuffizienz in Ruhe ( NYHA-Stadium IV )
  - obstruktive Lungenerkrankungen
  - pAVK Stadium III oder IV
  - bekannte Unverträglichkeit
- Prinzmetalangina
- Psoriasis
- aktuelle oder vorangegangene Therapie mit Amiodaron
- nicht korrigierbare Hypokaliämie
- Niereninsuffizienz ( Serumkreatinin >2 mg/dl)
- Schwangerschaft, Stillzeit

- zwingende Indikation für einen  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten:
  - instabile Angina pectoris
  - frischer Myokardinfarkt
- manifeste Hypo- oder Hyperthyreose
- vorbestehende QT-Verlängerung > 450 ms ohne Medikation
- schwere Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese, Desensibilisierungstherapie

Bradykardie, Blockierungen der AV-Überleitung, ein SA-Block oder ein kranker Sinusknoten stellen durch die Möglichkeit der Ventrikelstimulation kein Ausschlusskriterium dar.

### **2.1.3 Kriterien für späteren Ausschluss**

Eintreten eines der Ausschlusskriterien im Verlauf, wenn nicht gesondert unter 2.1.4 aufgeführt

### **2.1.4 Vorgehen beim Auftreten von Besonderheiten**

Klinisch nicht zu tolerierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, beispielsweise: Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Schlafstörungen, Magen- und Darmstörungen (Durchfall, Verstopfung, Übelkeit), Depression, Kältegefühl in den Extremitäten, Juckreiz und Rötung der Haut, Alopezie, Konjunktivitis, Potenzstörungen, Dyspnoe, Muskelkrämpfe, Wadenkrämpfe führten zum Übergang in den nächsten Therapiearm.

Klinisch nicht tolerierbare VT / VF-Häufigkeit:

- ohne  $\beta$ -Blocker: führte zum umgehenden Übergang in den nächsten Therapiearm
- mit  $\beta$ -Blocker: führte zum ungehenden Übergang in den nächsten Therapiearm
- mit Indikation für Amiodaron führte zum Abbruch der Studie
- Torsades des pointes unter Sotalol führten zum umgehenden Übergang in den nächsten Therapiearm

- Ein Anstieg des Serumkreatinins im Verlauf auf Werte zwischen 2 und 3 mg/dl führte zur Halbierung der Sotalol-Maximaldosis

## 2.2 Studienaufbau und praktische Durchführung

### 2.2.1 Umfang und Dauer der Studie

Es handelt sich um eine prospektive Cross-over-Studie, im Rahmen derer 86 Probanden im intraindividuellen Vergleich unter der Therapie über je bis zu 120 Tage mit Sotalol („S“), Metoprolol („M“) und ohne  $\beta$ -Rezeptor-Blockade (Kein  $\beta$ -Blocker, „K“) beobachtet wurden. Hierzu erfolgte eine Randomisierung in die 6 hinsichtlich der Reihenfolge möglichen Studienarme:

- MSK (zuerst bis zu 120 Tage Metoprolol, dann bis zu 120 Tage Sotalol, zuletzt bis zu 120 Tage ohne  $\beta$ -Rezeptor-Antagonist, jeweils entsprechend der Verträglichkeit)
- SMK
- SKM
- MKS
- KMS
- KSM

Eingeschlossen wurde jeder Patient, der die Einschlusskriterien erfüllte, in der Reihenfolge seines routinemäßigen Erscheinens in der ICD-Ambulanz der Medizinischen Klinik Tübingen, so dass sich die Zuordnung aus Tab.1 ergab: 1. Patient „MSK“, 2. Patient „SMK“, 3. Patient „SKM“, 4. Patient „MKS“, 5. Patient „KMS“, 6. Patient „KSM“, 7. Patient „MSK“, usw.

Für die ersten 78 Patienten wurde diese Zuordnung eingehalten, die letzten 8 wurden an Stelle der Patienten, die vorzeitig die Studie beenden mussten, randomisiert (diese Lücken der Studienarme wurden in der Reihenfolge MSK, SMK, SKM, MKS, KMS, KSM mit den 8 Patienten, nach dem Zeitpunkt ihres routinemäßigen Erscheinens in der ICD-Ambulanz, ergänzt).

Tab.1: Randomisierung der Patienten auf die Studienarme

<b>Patientennummer</b>	<b>Studienarm</b>	<b>Patientennummer</b>	<b>Studienarm</b>
1	MSK	44	SMK
2	SMK	45	SKM
3	SKM	46	MKS
4	MKS	47	KMS
5	KMS	48	KSM
6	KSM	49	MSK
7	MSK	50	SMK
8	SMK	51	SKM
9	SKM	52	MKS
10	MKS	53	KMS
11	KMS	54	KSM
12	KSM	55	MSK
13	MSK	56	SMK
14	SMK	57	SKM
15	SKM	58	MKS
16	MKS	59	KMS
17	KMS	60	KSM
18	KSM	61	MSK
19	MSK	62	SMK
20	SMK	63	SKM
21	SKM	64	MKS
22	MKS	65	KMS
23	KMS	66	KSM
24	KSM	67	MSK
25	MSK	68	SMK
26	SMK	69	SKM
27	SKM	70	MKS

28	MKS	71	KMS
29	KMS	72	KSM
30	KSM	73	MSK
31	MSK	74	SMK
32	SMK	75	SKM
33	SKM	76	MKS
34	MKS	77	KMS
35	KMS	78	KSM
36	KSM	79	SMK
37	MSK	80	SKM
38	SMK	81	MKS
39	SKM	82	KMS
40	MKS	83	KSM
41	KMS	84	SMK
42	KSM	85	SKM
43	MSK	86	KSM

Die Medikation wurde innerhalb von 6-28 Tagen entsprechend der Verträglichkeit auf die Zieldosis von höchstens 2 x 95 mg Metoprolol/d bzw. 2 x 160 mg Sotalol/d gesteigert. Zwischen den jeweiligen Therapieblöcken über bis 120 Tagen wurde eine Ausschleichphase von bis zu 5 Wochen (je nach Verträglichkeit) durchgeführt. Darin wurde die Metoprolol- bzw. Sotalol-Dosis innerhalb von bis zu 14 Tagen auf 47,5 mg/d bzw. 80 mg/d reduziert und diese über bis zu 21 Tage beibehalten. Daran schloss sich eine „Auswaschphase“ ohne Medikation von bis zu 7 Tagen an. Bei vorbestehender Medikation oder einem  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten und ungleichem ersten Therapieblock stand am Beginn zunächst ebenfalls eine Ausschleich- und Auswaschphase.

### **2.2.2 Zulassung zur Studie**

Die Patienten wurden nur nach einer verständlichen und umfassenden, mündlichen und schriftlichen Aufklärung über Ziele und Risiken der und Unannehmlichkeiten im Zusammenhang mit der Studie zugelassen. Sie gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Es erfolgte eine Aufklärung über das Recht, jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Studie zurückzutreten. Des Weiteren wurden die jeweiligen Hausärzte schriftlich über Studienkonzept und Durchführung in Kenntnis gesetzt.

### **2.2.3 Voruntersuchungen**

Am Tag des Einschlusses in die Studie wurden zusätzlich zur routinemäßigen ICD-Kontrolle eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, sowie die Ermittlung der Labor-Basisparameter (Blutbild, Serum-Elektrolyte, Serum-Kreatinin, Leberenzym-Aktivitäten im Plasma), Digoxin-Plasmaspiegel, Serum-TSH und ein EKG ( 12 Ableitungen) durchgeführt.

### **2.2.4 Verlaufsuntersuchungen**

Die Verlaufsuntersuchungen fanden alle 2 Monate statt, ausgehend vom Tag des Einschlusses in die Studie. Sie beinhalteten Zwischen-Anamnese, EKG (12 Ableitungen), Labor-Basisparameter (Blutbild, Serum-Elektrolyte, Serum-Kreatinin, Leberenzym-Aktivitäten im Plasma), Digoxin-Plasmaspiegel und Serum-TSH sowie eine Abfrage des ICD hinsichtlich tachykarder Ereignisse.

### **2.2.5 Definitionen**

- Kammerflimmern ( VF ): > 220 Kammeraktionen / min
- schnelle Kammertachykardie ( FVT ): 180 – 220 Kammeraktionen / min
- Kammertachykardie ( VT ): 150 – 180 Kammeraktionen / min
- Vorhofflimmern: Mode-switch ab 176 Vorhofaktionen / min

### 2.2.6 Statistische Auswertung

Ausgewertet wurden der Zeitpunkt des Auftretens und die Häufigkeit von therapiebedürftigen Kammertachykardien (Defibrillator-Entladungen, ventrikuläre Überstimulation) sowie von Episoden mit Vorhofflimmern in den jeweiligen Therapieblöcken (Tage mit Einnahme der Zieldosis, mit dem Ausschleichen der Medikation, sowie ohne Medikation wurden gesondert ausgewertet).

Dabei wurden folgende Ereignisse berücksichtigt:

- Anzahl gerechtfertigter Defibrillator-Entladungen (Schocks)
- Anzahl gerechtfertigter ventrikulärer Überstimulationen
- Anzahl folgender vom Gerät erkannter Episoden:
- Kammerflimmern (VF)
- anhaltende Kammertachykardien (FVT / VT)
- Vorhofflimmern

Kriterium der Wirksamkeit von Sotalol bzw. Metoprolol war die Anzahl der Ereignisse mit Kammerflimmern, Kammertachykardien und Vorhofflimmern während der Einnahme der Zieldosis verglichen mit der Anzahl dieser Ereignisse während der Phase ohne Medikation.

Als statistische Tests wurden der McNemar- und der Cochran-Q-Test angewendet.

Der McNemar-Test ist ein nichtparametrischer Test für zwei verbundene dichotome Variablen. Er prüft mit der Chi-Quadrat-Verteilung auf Änderungen bei der Reaktion. Dieser Test ist nützlich beim Feststellen von Änderungen bei der Reaktion, die auf einen experimentellen Eingriff in Vorher / Nachher-Designs zurückzuführen sind. Ein Signifikanzwert kleiner 0,05 wurde als signifikant gewertet.

Der Cochran-Q-Test wird angewendet, wenn alle Antworten binär sind. Es stellt eine Erweiterung des McNemar-Tests auf k Stichproben dar. Das Cochran-Q überprüft die Hypothese, dass mehrere verbundene dichotome Variablen

denselben Mittelwert aufweisen. Die Variablenwerte beziehen sich auf dasselbe Individuum oder auf zusammengehörige Individuen.

Die Statistik für alle Tests basiert auf Fällen, bei denen in keiner verwendeten Variablen Daten fehlen.

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung der Universität Tübingen geplant und von diesem durchgeführt.

### **2.2.7 Pharmaka**

#### Metoprolol:

Handelsname:	Belok-Zok
Maximaldosis:	2 x 95 mg
Aktive Verbindung:	Metoprololsuccinat
Formulierung:	47,5 mg / 95 mg Retardtabletten
Hersteller:	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel

#### Sotalol:

Handelsname:	Sotalex
Maximaldosis:	2 x 160 mg
Aktive Verbindung:	Sotalolhydrochlorid
Formulierung:	80 mg / 160 mg Filmtabletten
Hersteller:	Bristol-Myers Squibb GmbH, 80809 München

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristik

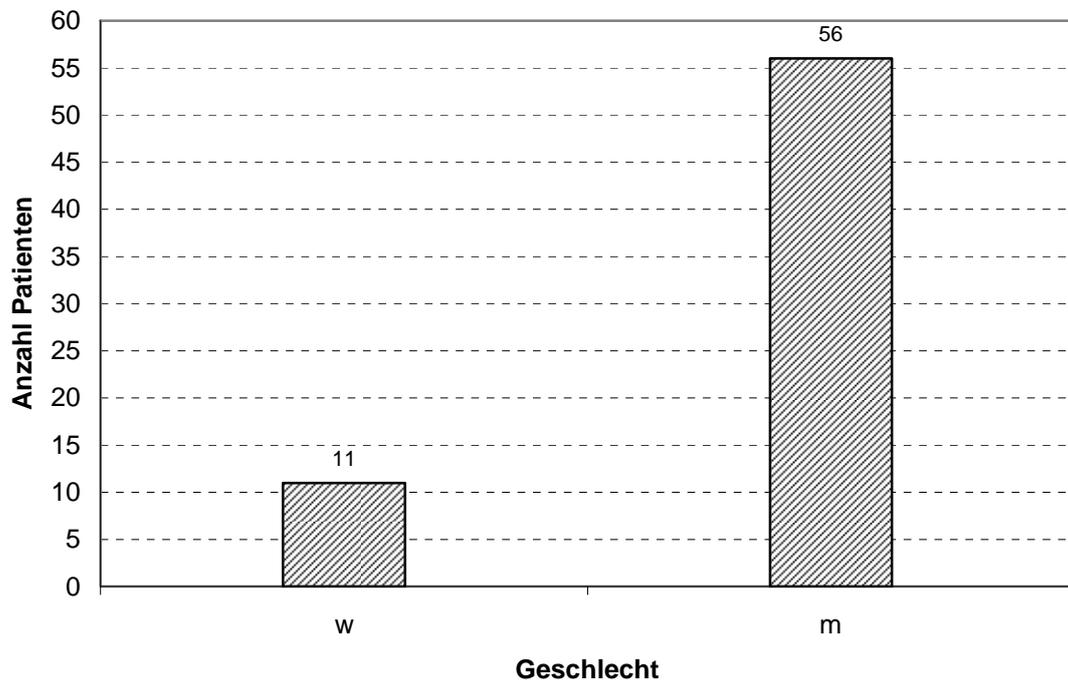
Tab.2: Patientencharakteristika

n	67
Alter (Jahre) : Mittelwert ± Standardabweichung	61,2 ±12,3
Geschlecht m/w (n)	57 / 10
Ejektionsfraktion (%): Mittelwert ± Standardabweichung, planimetrisch bestimmt	38,4 ±14,1
NYHA I (n)	8 (12 %)
NYHA II (n)	50 (75 %)
NYHA III (n)	9 (13 %)
ICD-Typ (1-/2-/3-Kammern) (n)	37 / 21 / 9
Grunderkrankung (KHK/DCM/ *andere ) (n)	45 / 18 / 7
Vormedikation Reiner β-Blocker / Klasse III-Antiarrhythmikum / keine Medikation	61 / 3 / 3

\* *rechtsventrikuläre Dysplasie, nicht näher definierte VTs/VFs in der Vorgeschichte, HCM*

*3 Patienten hatten sowohl eine KHK als auch eine DCM*

**Abb.1: Geschlechtsverteilung**



**Abb.2: Altersverteilung**

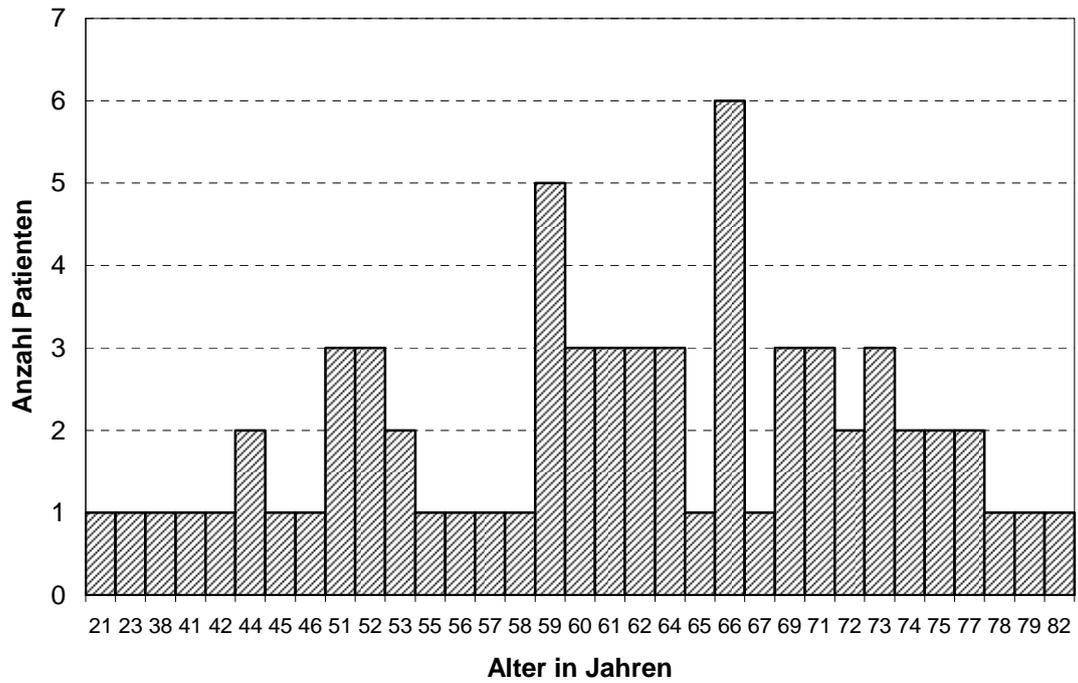
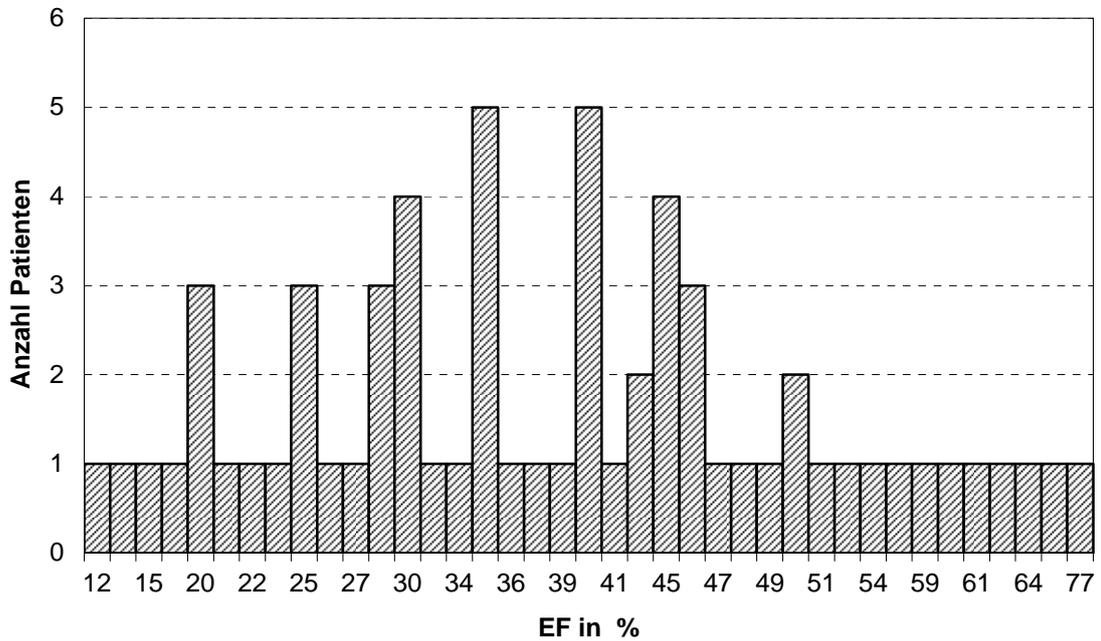
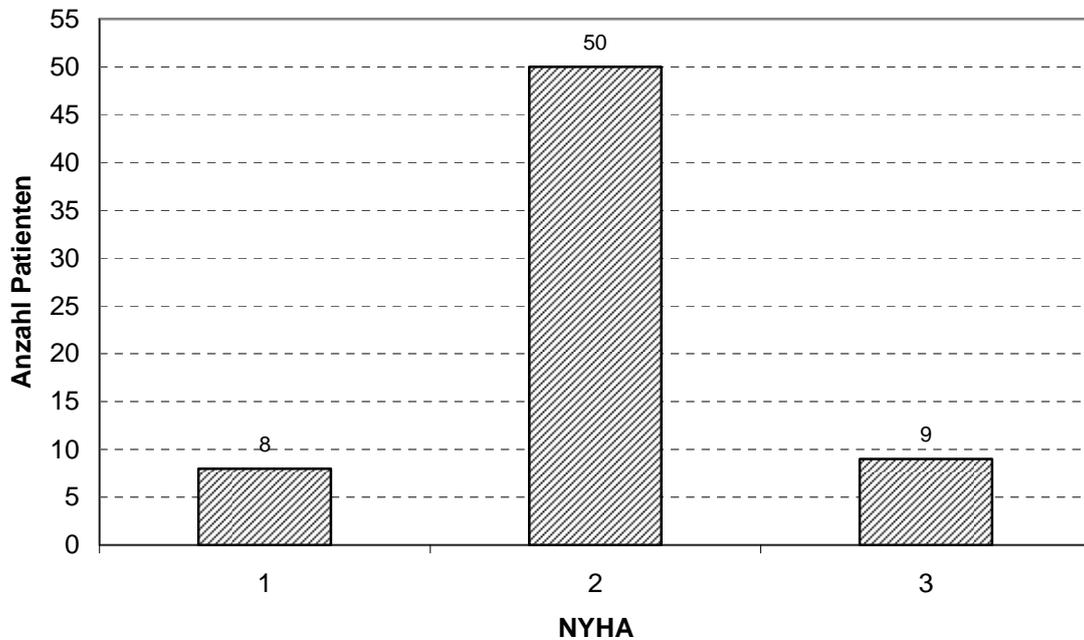


Abb.3: EF-Verteilung

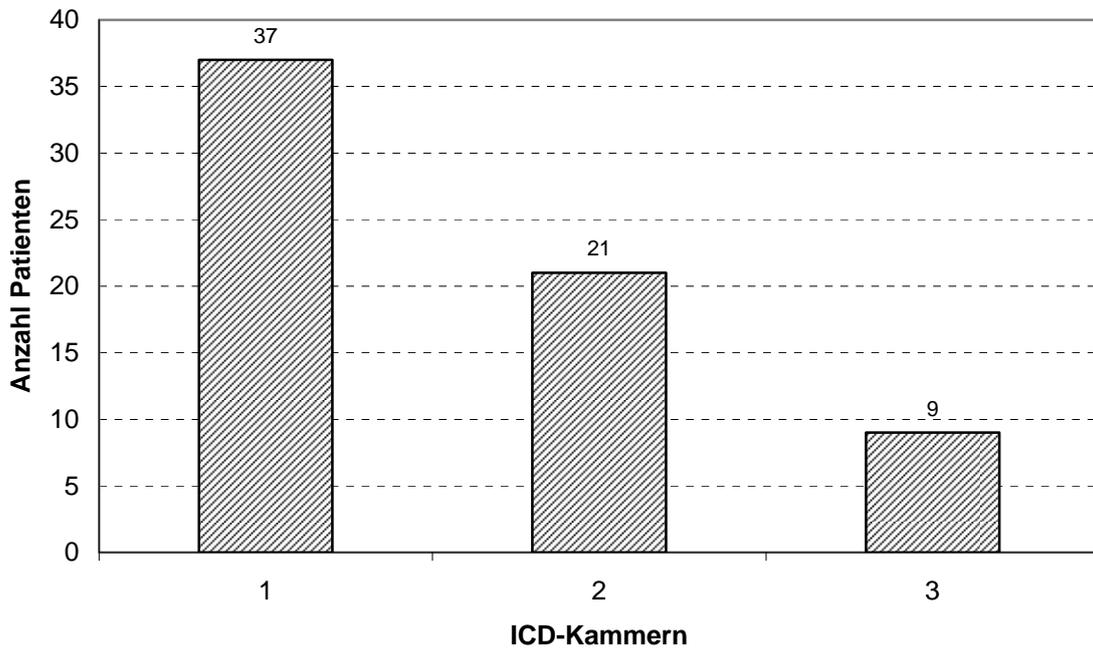


Bei 4 Patienten war die Ejektionsfraktion (EF) planimetrisch nicht zuverlässig bestimmbar (z.B. auf Grund von Adipositas).

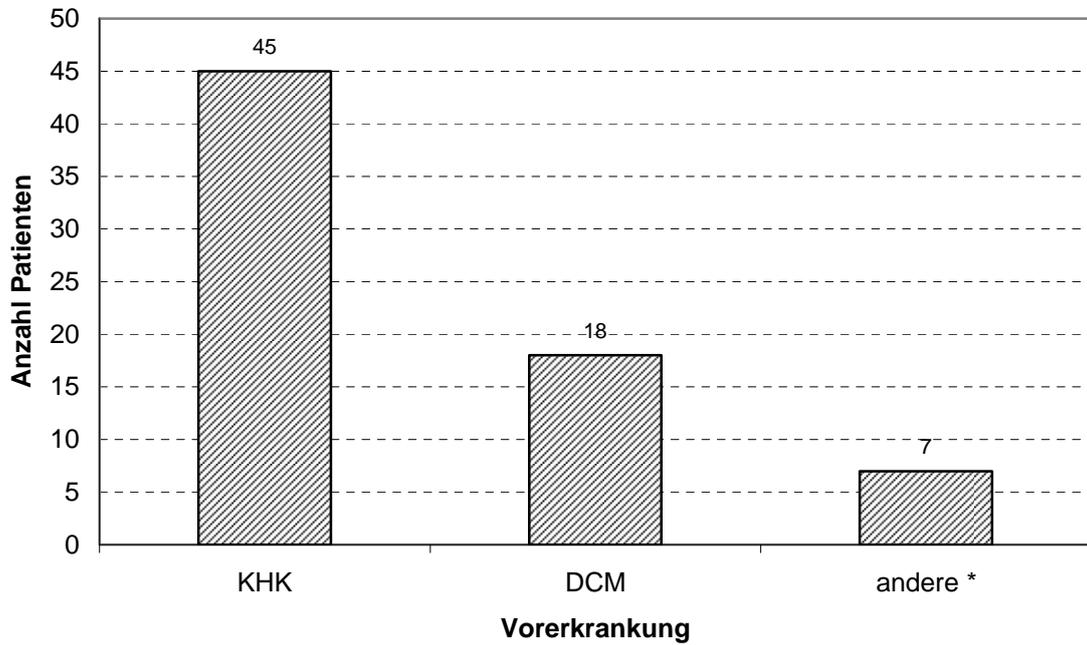
Abb.4: NYHA-Verteilung



**Abb.5: ICD-Kammern- Verteilung**



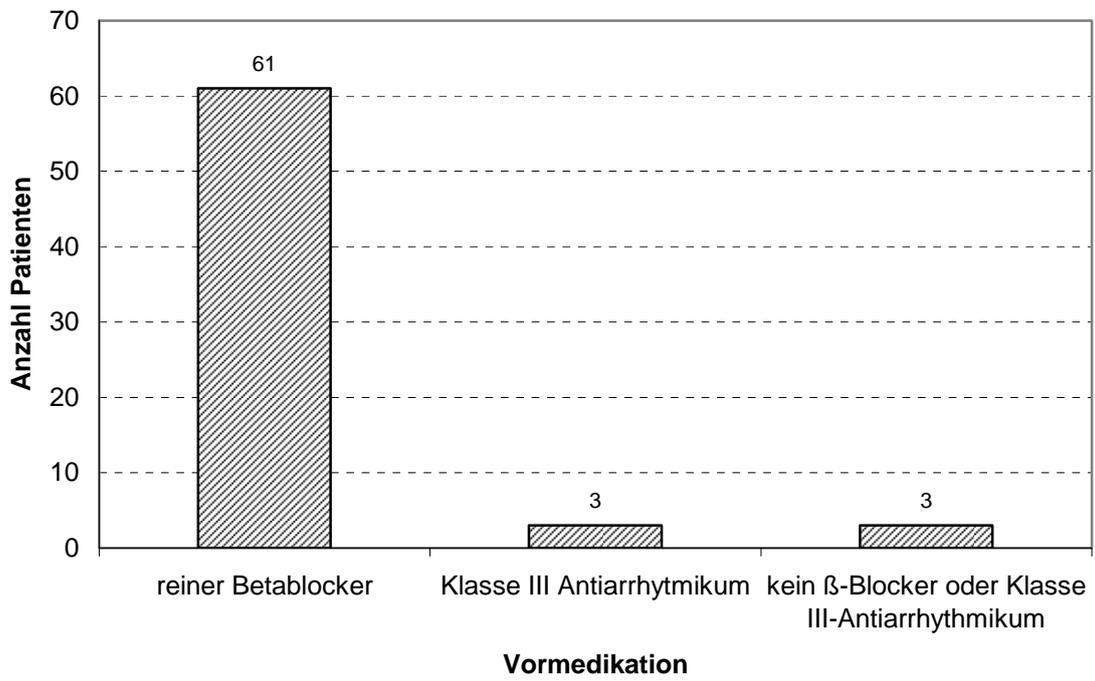
**Abb.6: Verteilung der Vorerkrankungen**



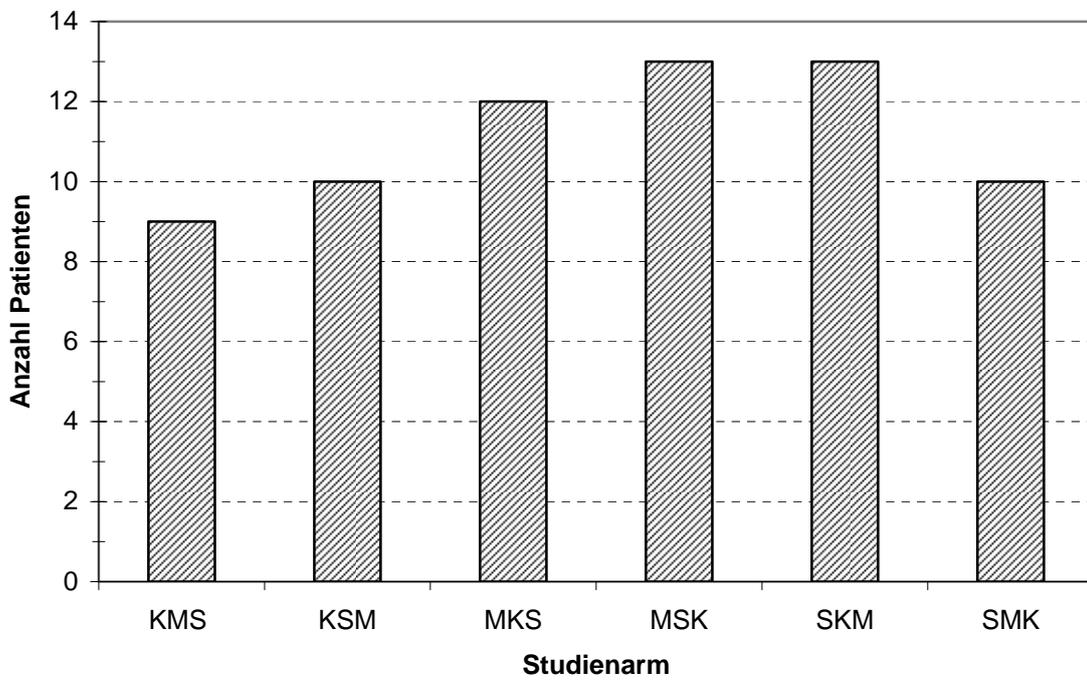
\* rechtsventrikuläre Dysplasie, nicht näher definierte VTs/VFs in der Vorgeschichte, HCM

3 Patienten hatten sowohl eine KHK als auch eine DCM

**Abb.7: Vormedikation**



**Abb.8: Verteilung der Patienten auf die Studienarme**



### 3.2 Dauer der ausgewerteten Therapie-Phasen

Tab.3: Dauer der Therapiephasen

Phase	Patienten	Dauer (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) in Tagen
Metoprolol (M-Phase)	67	86,2 $\pm$ 10,4
Sotalolol (S-Phase)	66	76,1 $\pm$ 22,4
Kein $\beta$ -Blocker (K-Phase)	58	90,3 $\pm$ 40,6

Abb.9: Dauer der M-Phase

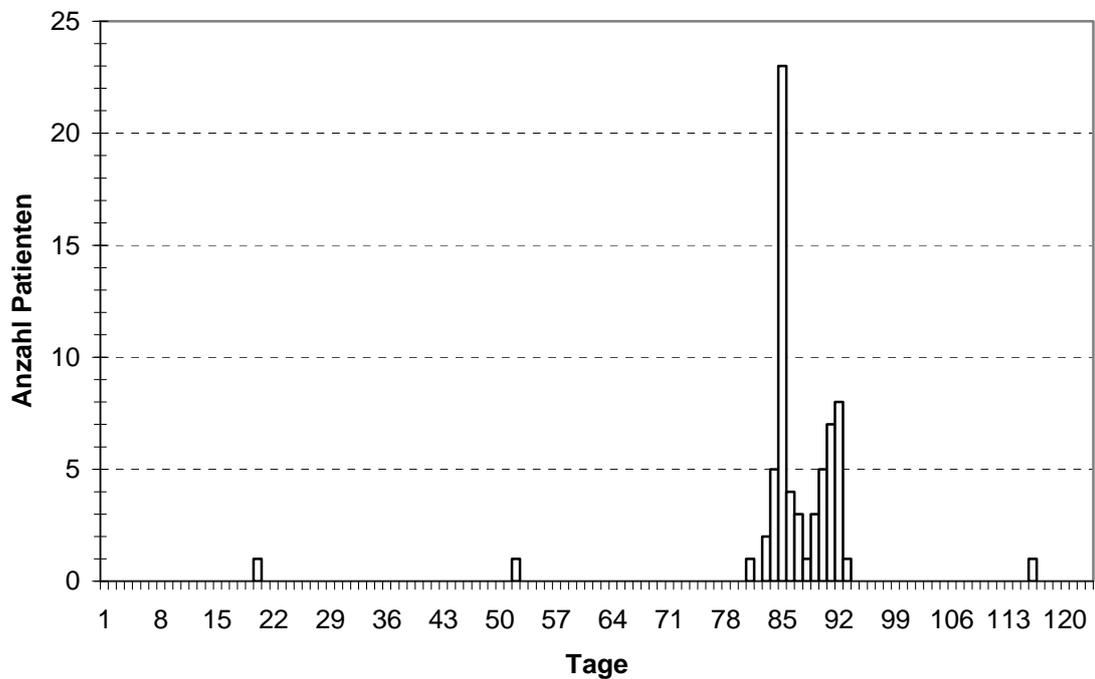


Abb.10: Dauer der S-Phase

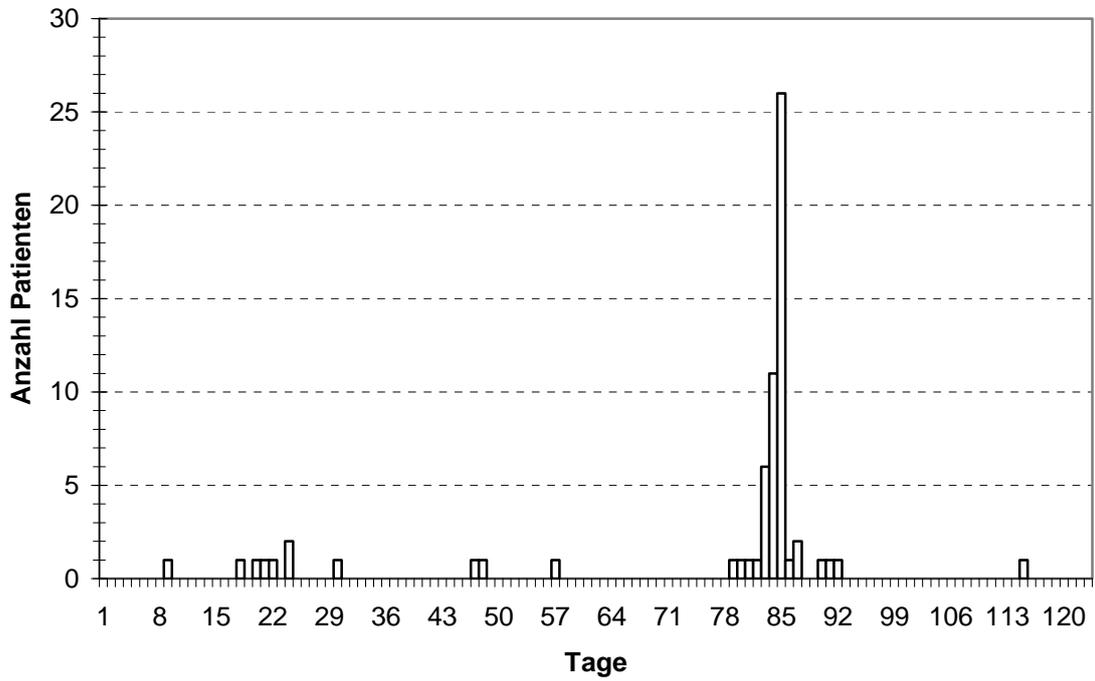
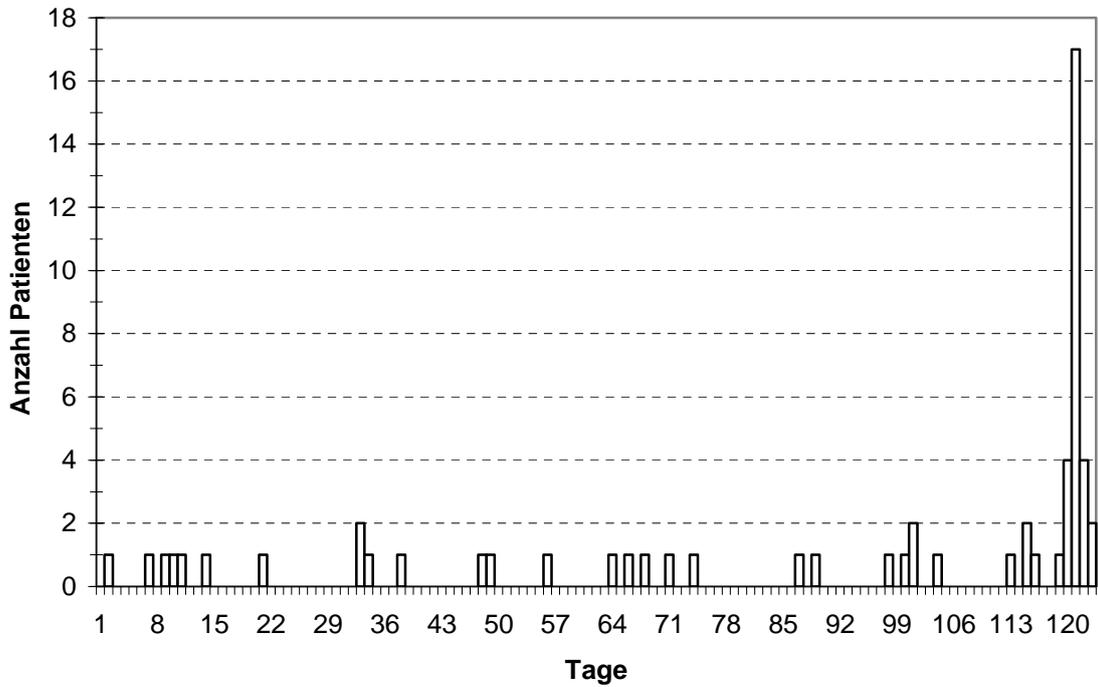


Abb.11: Dauer der K-Phase



### 3.3 Dosierung der Medikation

Tab.4: Dosierung der Medikation

Medikation	Dosierung ( Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) in mg
Metoprolol	179,4 $\pm$ 30,7
Sotalol	302,4 $\pm$ 49,7

**Abb.12: Dosierung Metoprolol**

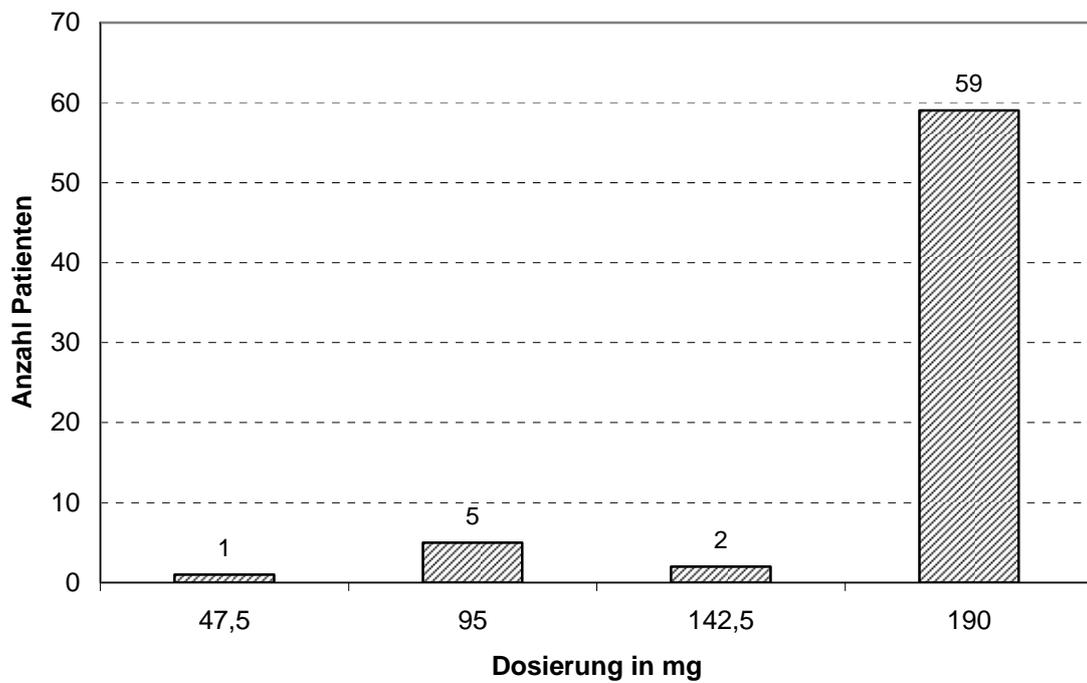
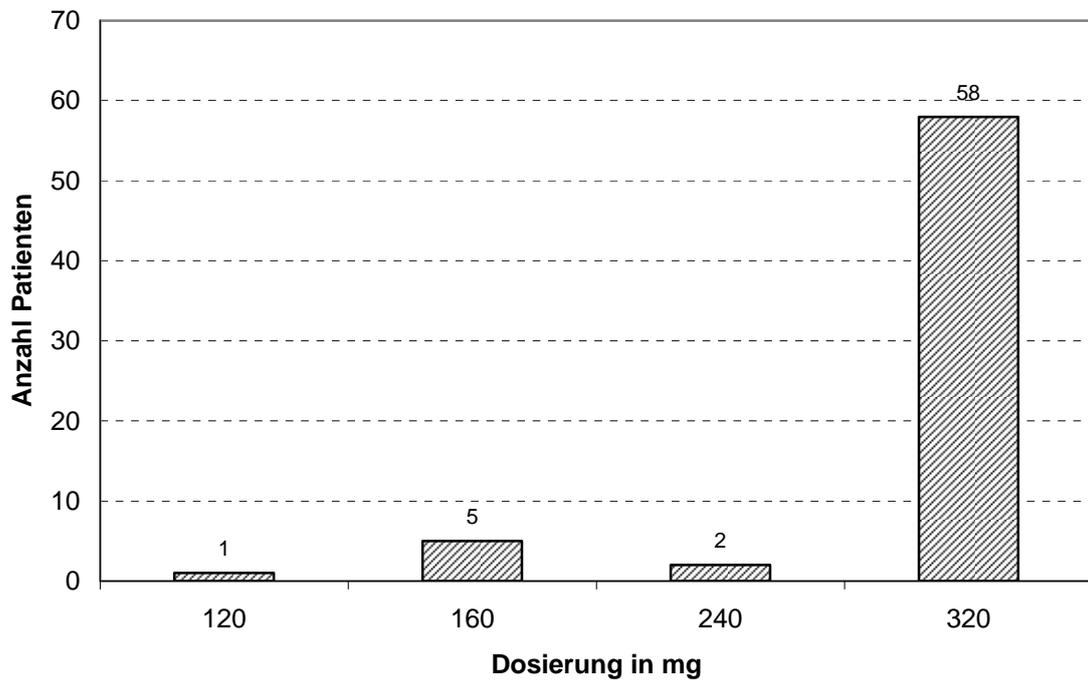


Abb.13: Dosierung Sotalol



### 3.4 Endpunkte

- M-Phase: n=67
- S-Phase: n=66
  - Ein Patient litt unter Sotalol unter starken Muskelschmerzen, so dass dieser Therapiearm nicht durchlaufen wurde.
- K-Phase: n=58
  - Ausschleichen des Betablockers wurde aufgrund gehäufte Tachykardien oder Schocks von 9 Patienten nicht toleriert.

Die Statistik für alle Tests basiert auf Fällen, bei denen in keiner verwendeten Variablen Daten fehlen.

### 3.4.1 Schocks

Metoprolol-Phase (M-Phase), n=67

Abb.14: Schocks in der M-Phase

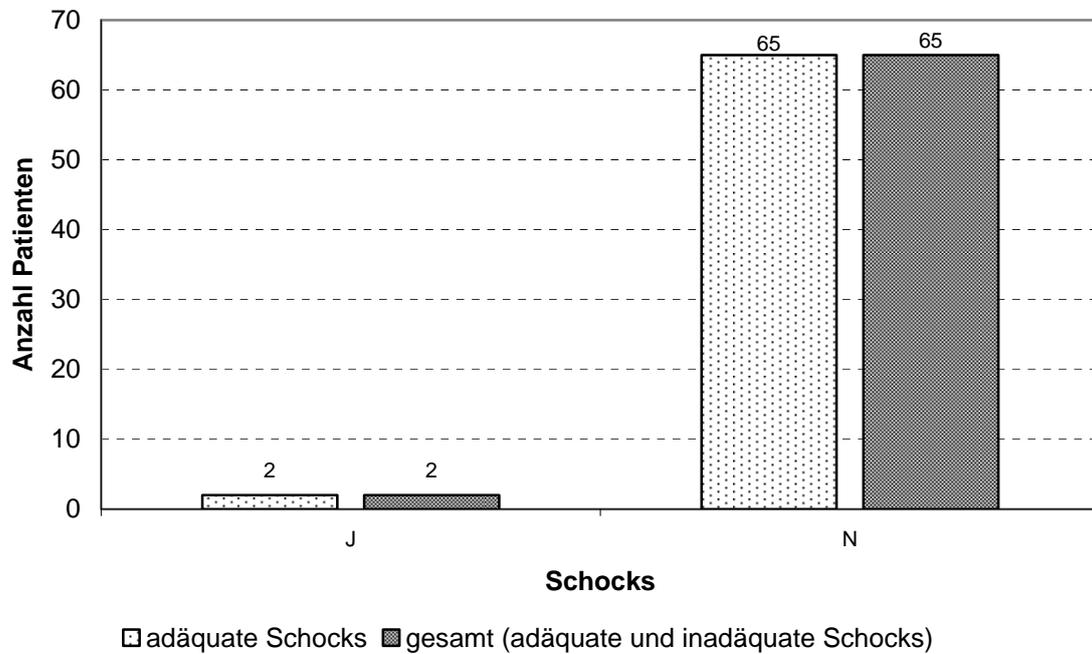
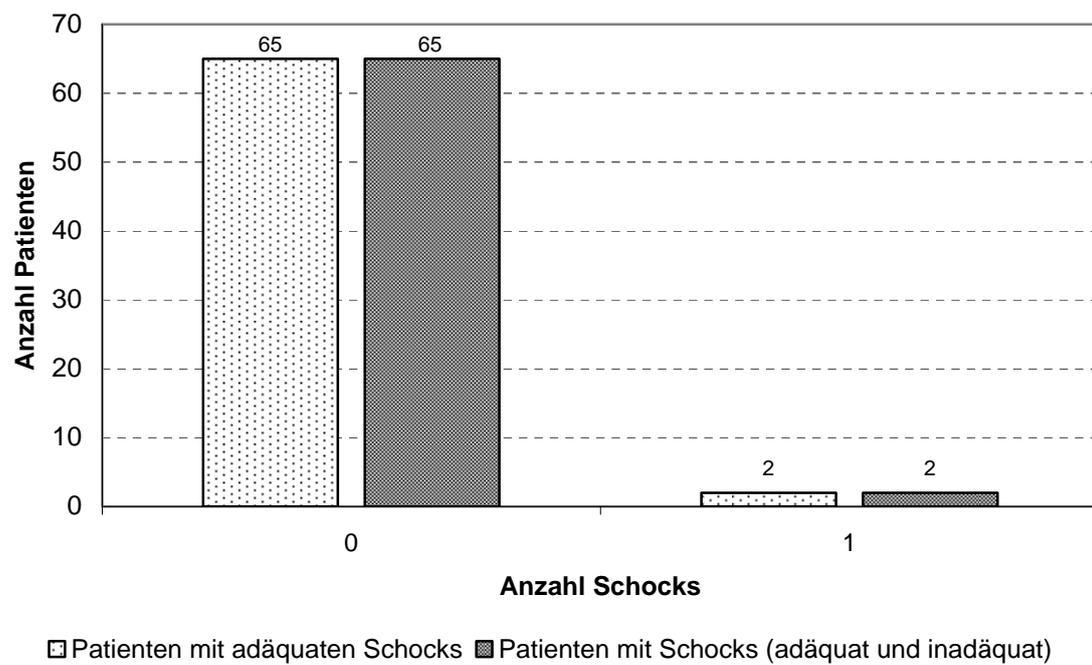


Abb.15: Verteilung der Schocks auf die Patienten in der M-Phase



## Sotalol-Phase (S-Phase), n=66

Abb. 16: Schocks in der S-Phase

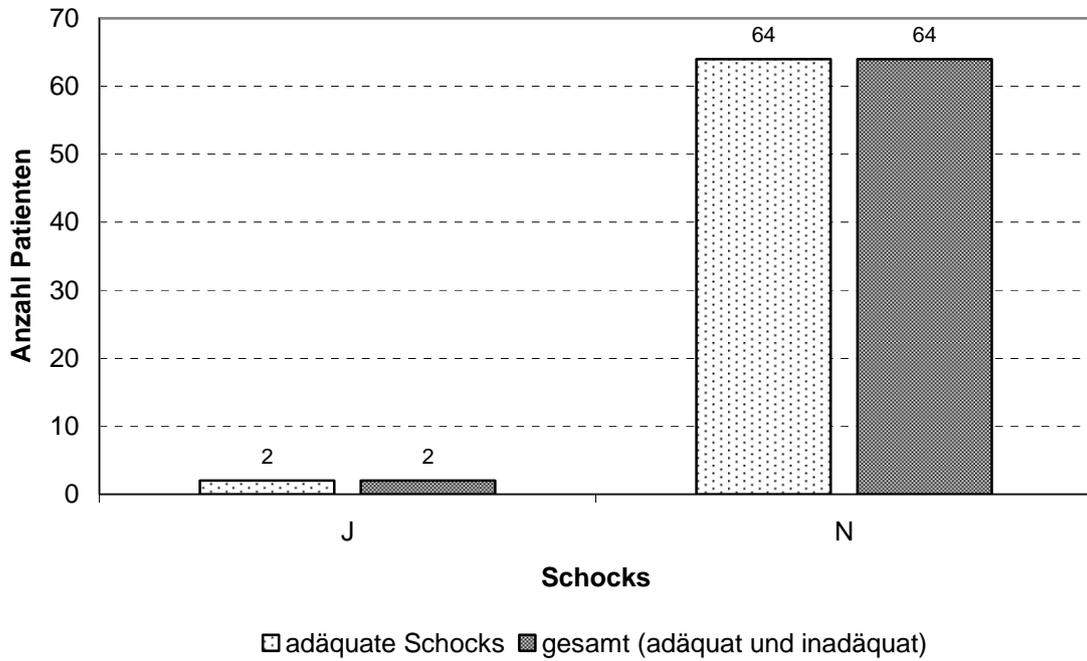
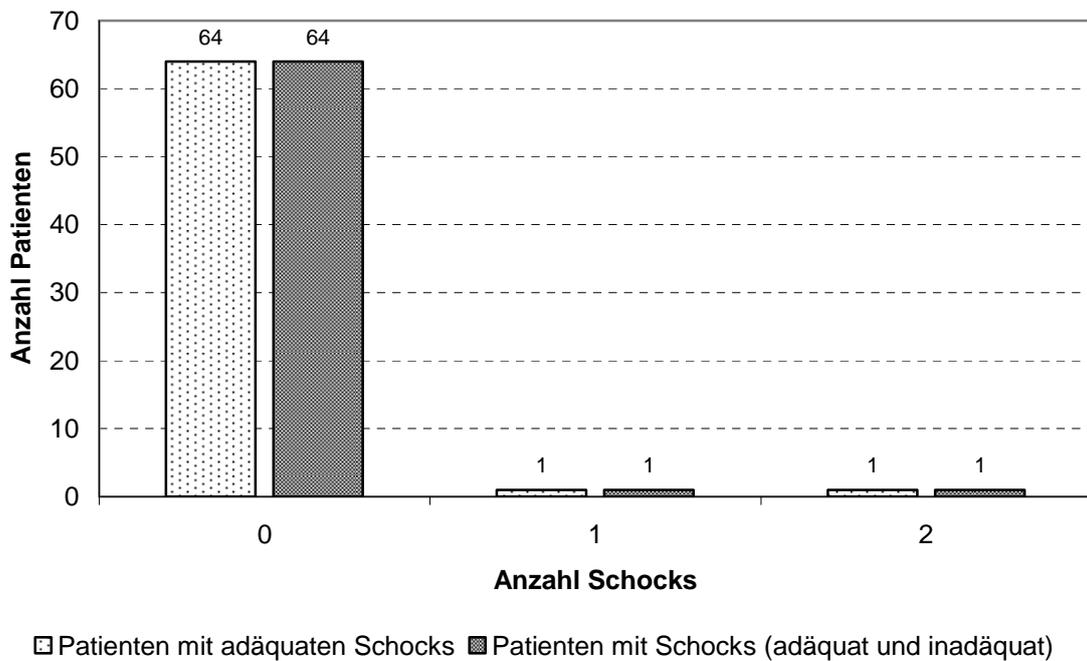


Abb.17: Verteilung der Schocks auf die Patienten in der S-Phase



Leerphase (K-Phase), n=58

Abb.18: Schocks in der K-Phase

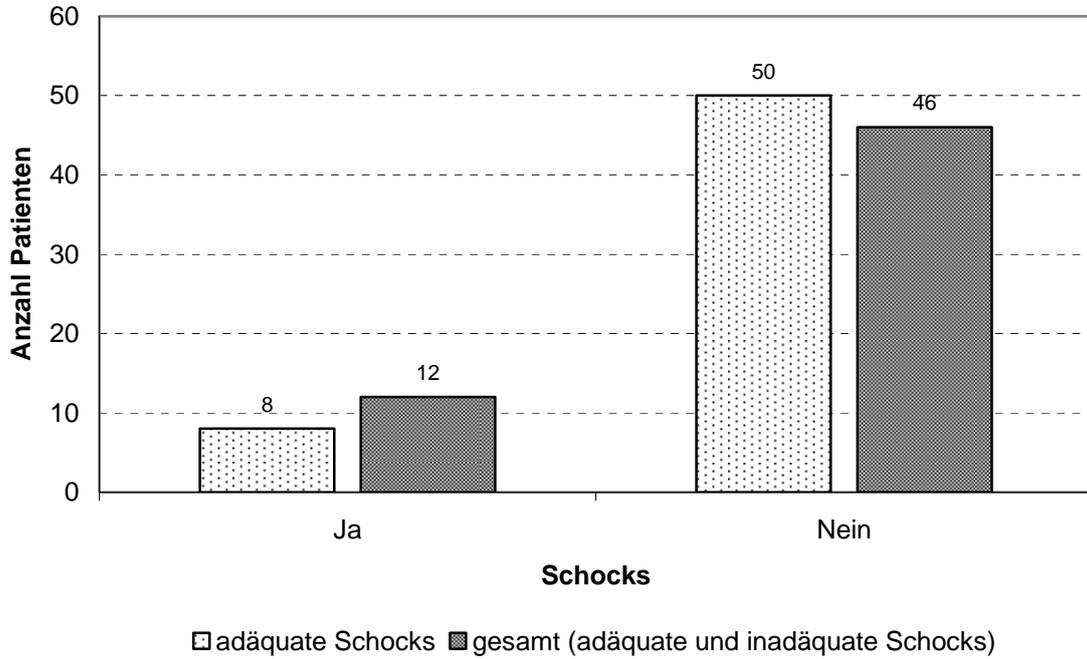
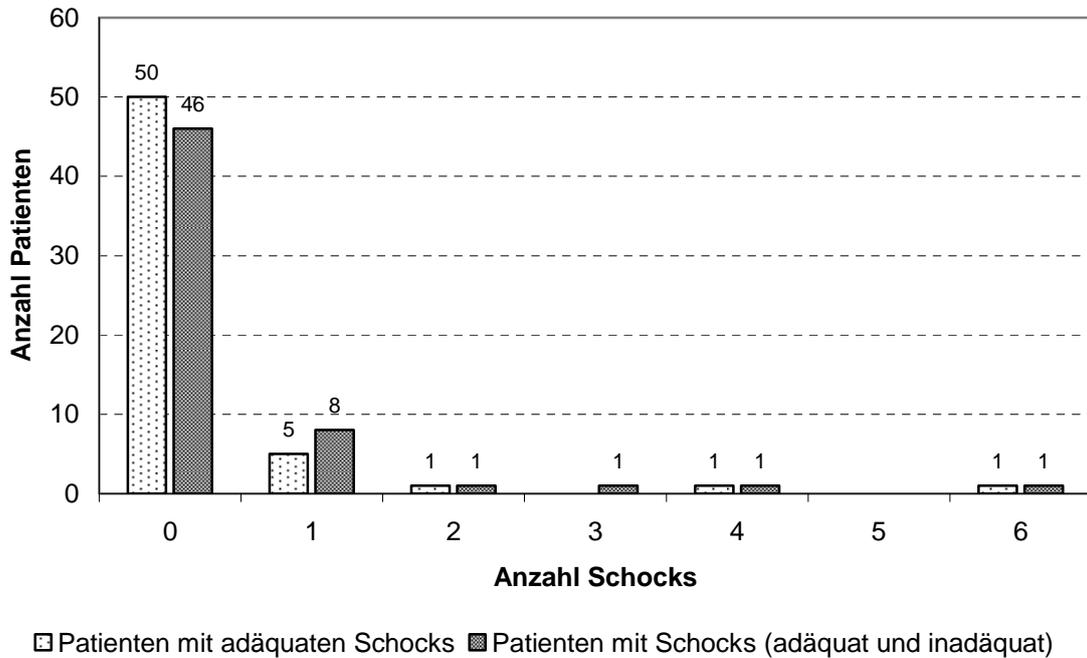


Abb.19: Verteilung der Schocks auf die Patienten in der K-Phase



## Statistische Auswertung der Schocks

Adäquate Schocks:

Tab.5: M-Phase & S-Phase, adäquate Schocks

	Adäquate Schocks in der S-Phase	
Adäquate Schocks in der M-Phase	nein	ja
nein	63	1
ja	1	1

Tab.6: S-Phase & K-Phase, adäquate Schocks

	Adäquate Schocks in der K-Phase	
Adäquate Schocks in der S-Phase	nein	ja
nein	48	7
ja	1	1

Tab.7: M-Phase & K-Phase, adäquate Schocks

	Adäquate Schocks in der K-Phase	
Adäquate Schocks in der M-Phase	nein	ja
nein	50	7
ja	0	1

Tab.8: Statistik (McNemar-Test) adäquate Schocks

	M-Phase & S-Phase	M-Phase & K-Phase	S-Phase & K-Phase
n	66	58	57
Exakte Signifikanz (2-seitig)	1.000(a)	<b>.016(a)</b>	.070(a)

*a : verwendete Binomialverteilung*

Tab.9: Häufigkeiten adäquater Schocks

	adäquate Schocks	
	nein	ja
M-Phase	56	1
S-Phase	55	2
K-Phase	49	8

Tab.10: Statistik ( Cochran Q-Test) adäquate Schocks

n	57
Cochrans Q-Test	10.750(a)
df	2
Asymptotische Signifikanz	.005

*a: 0 wird als Erfolg behandelt*

Schocks (adäquate und inadäquate):

Tab.11: M-Phase & S-Phase, Gesamtschocks

Schocks in der M-Phase	Schocks in der S-Phase	
	nein	ja
nein	63	1
ja	1	1

Tab.12: M-Phase & K-Phase, Gesamtschocks

Schocks in der M-Phase	Schocks in der K-Phase	
	nein	ja
nein	46	11
ja	0	1

Tab.13: S-Phase und K-Phase, Gesamtschocks

Schocks in der S-Phase	Schocks in der K-Phase	
	nein	ja
nein	44	11
ja	1	1

Tab.14: Statistik (McNemar-Test), Gesamtschocks

	M-Phase & S-Phase	M-Phase & K-Phase	S-Phase & K-Phase
n	66	58	57
Exakte Signifikanz (2-seitig)	1.000(a)	<b>.001(a)</b>	<b>.006(a)</b>

a: verwendete Binomialverteilung

Tab.15: Häufigkeiten, Gesamtschocks

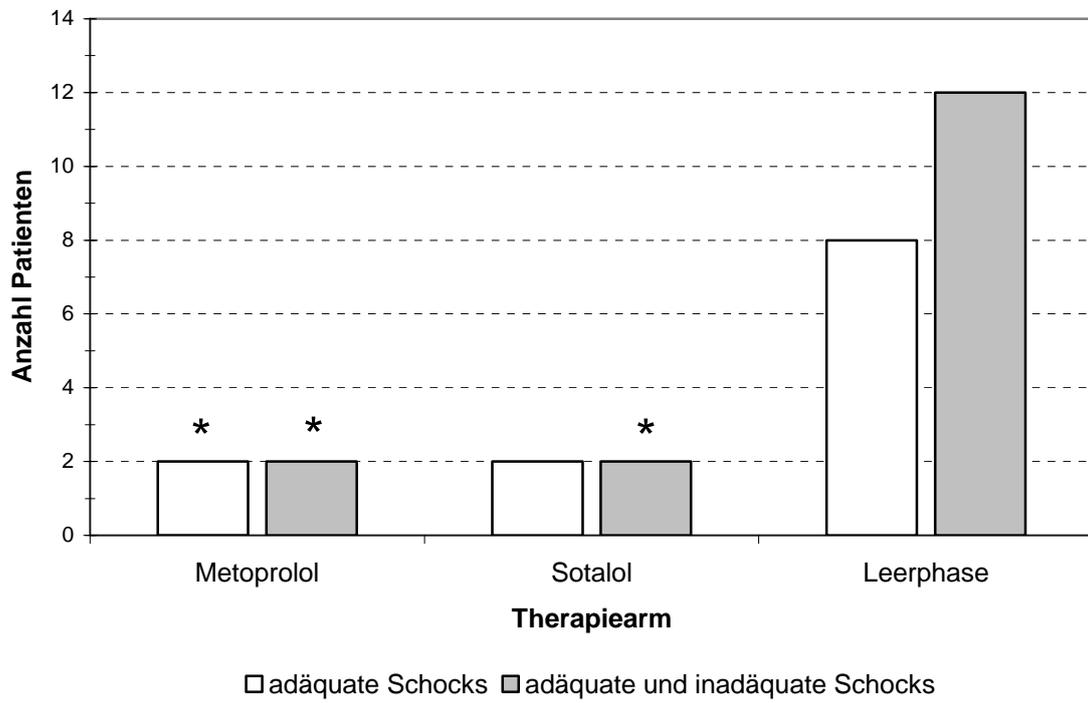
	Adäquate und inadäquate Schocks	
	nein	ja
M-Phase	56	1
S-Phase	55	2
K-Phase	45	12

Tab.16: Statistik (Cochran Q-Test), Gesamtschocks

n	57
Cochrans Q-Test	18.500(a)
df	2
Asymptotische Signifikanz	.000

a: 0 wird als Erfolg behandelt

Abb.20: Zusammenfassung Schocks



\*:  $p < 0,05$  gegenüber der Leerphase (McNemar Test)

### 3.4.2 Kammerflimmern (VF) und Kammertachykardien (VT)

Metoprolol-Phase (M-Phase), n= 67

Abb.21: VT / VF in der M-Phase

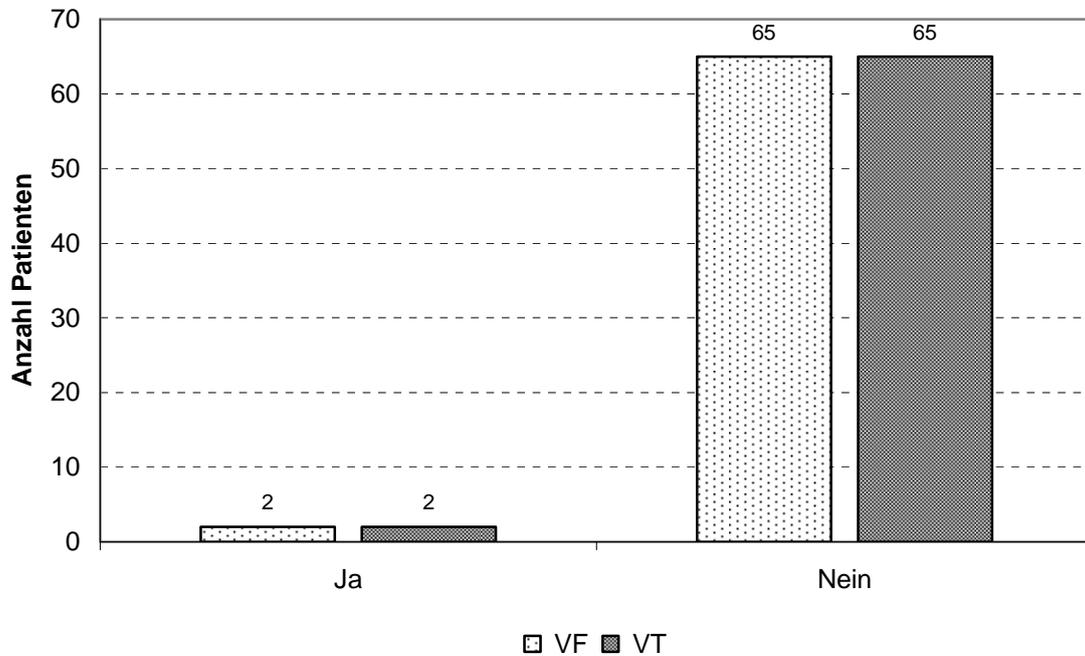
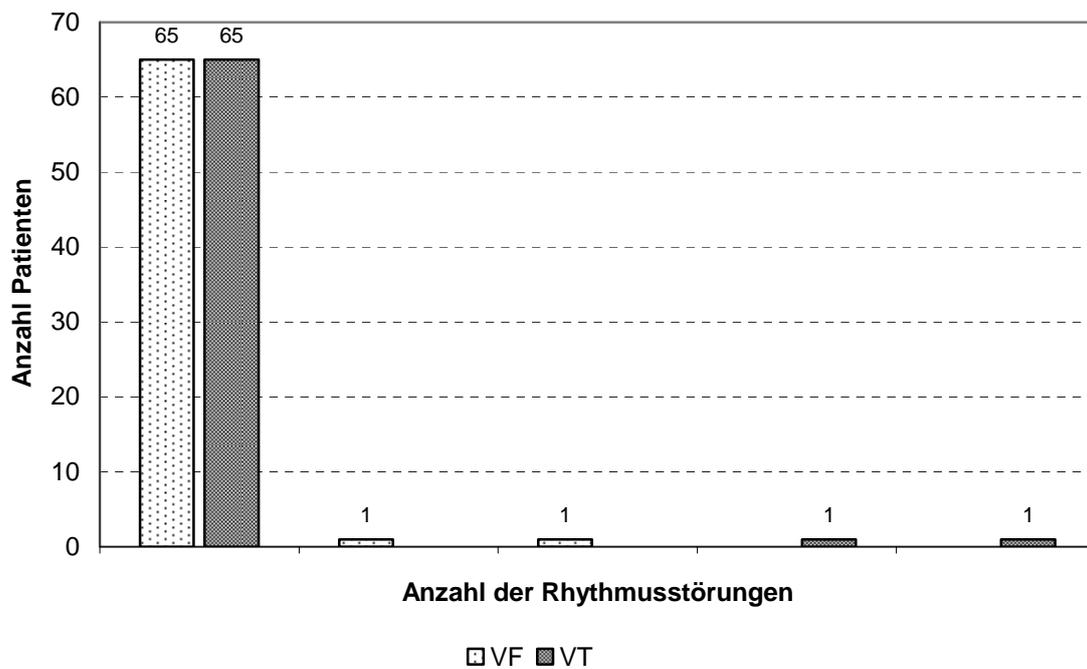
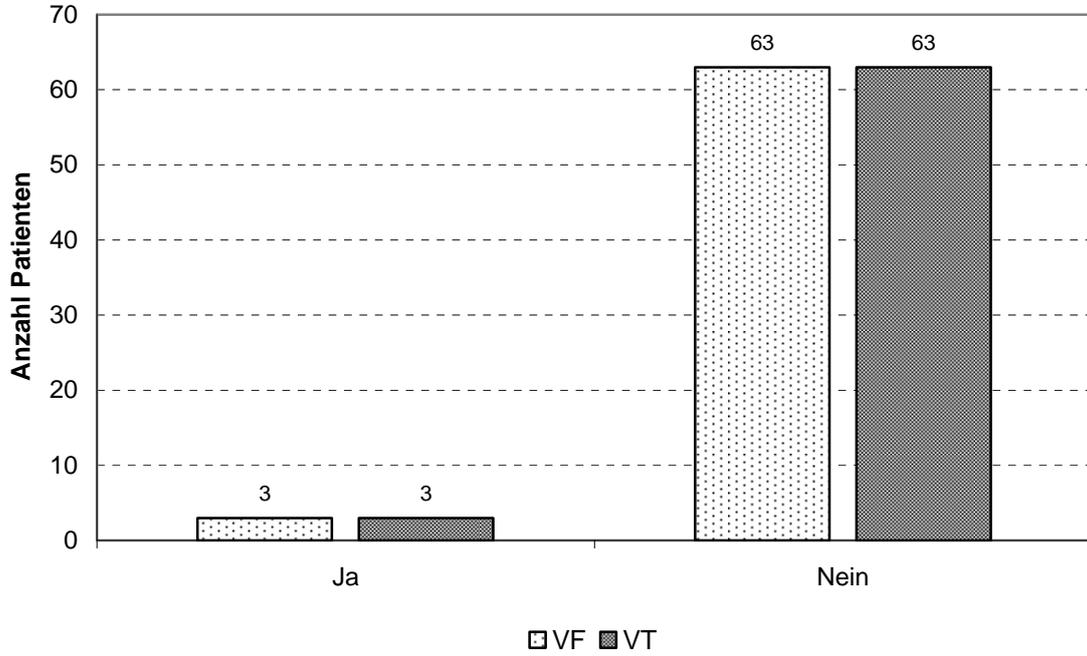


Abb.22: Verteilung der VT/VF auf die Patienten in der M-Phase

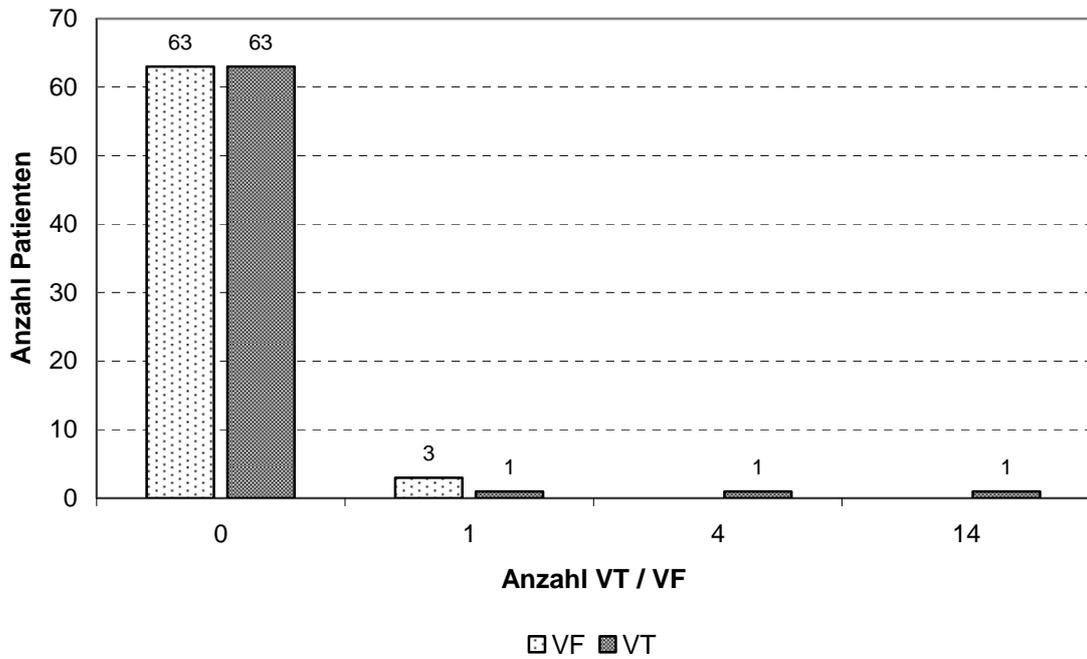


**Sotalol-Phase (S-Phase), n = 67:**

**Abb.23: VT/VF in der S-Phase**



**Abb.24: Verteilung der VT / VF auf die Patienten in der S-Phase**



Leerphase (K-Phase), n = 58

Abb.25: VT / VF in der K-Phase

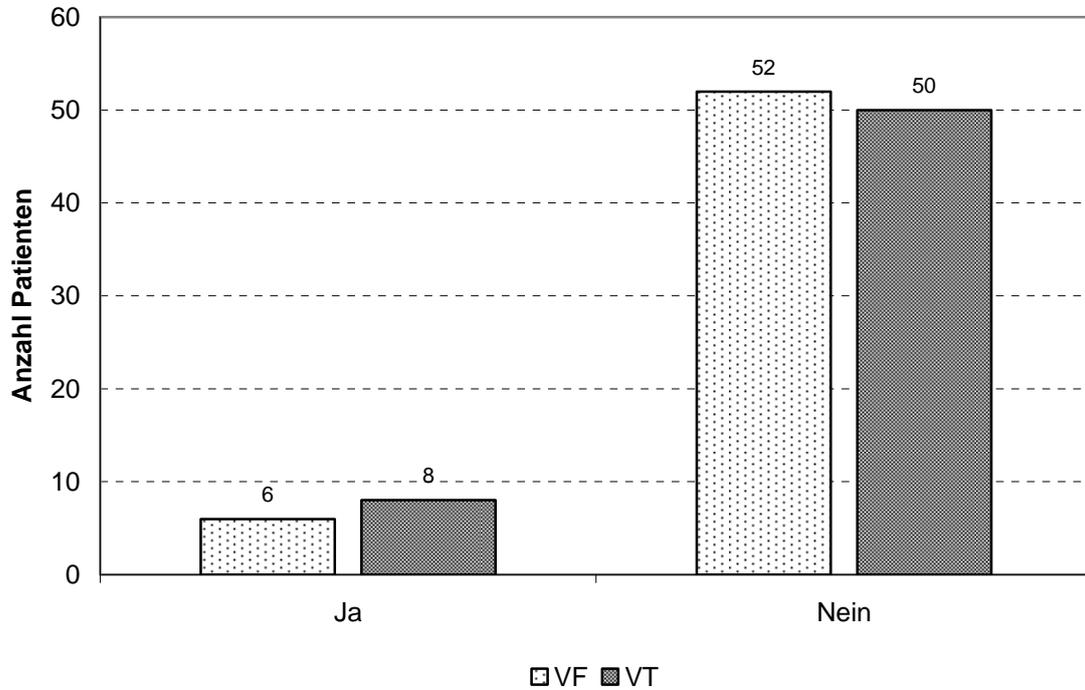
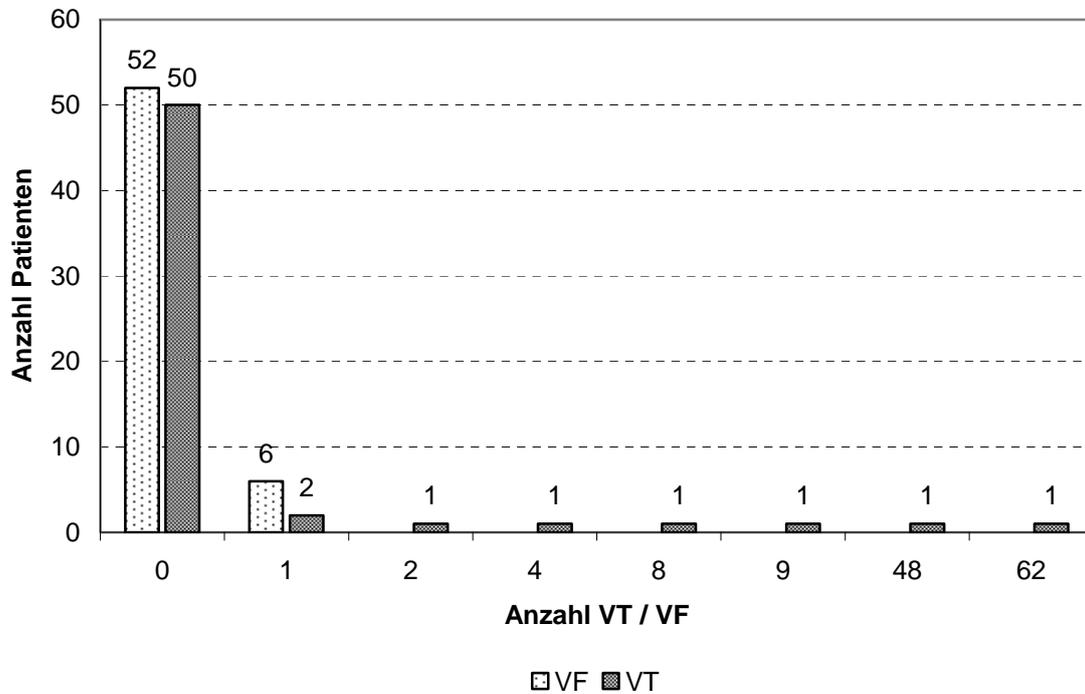


Abb.26: Verteilung der VT / VF auf die Patienten in der K-Phase



### Statistische Auswertung der VT / VF-Episoden:

VF:

Tab.17: M-Phase & S-Phase, VF

VF in der M-Phase	VF in der S-Phase	
	nein	ja
nein	62	2
ja	1	1

Tab.18: M-Phase & K-Phase, VF

VF in der M-Phase	VF in der K-Phase	
	nein	ja
nein	51	6
ja	1	0

Tab.19: S-Phase & K-Phase, VF

VF in der S-Phase	VF in der K-Phase	
	nein	ja
nein	49	6
ja	2	0

Tab.20: Statistik (McNemar-Test) für VF

	M-Phase & S-Phase	M-Phase & K-Phase	S-Phase & K-Phase
n	66	58	57
Exakte Signifikanz (2-seitig)	1.000(a)	.125(a)	.289(a)

*a: verwendete Binomialverteilung*

Tab.21: Häufigkeiten, VF

	VF-Episoden	
	nein	ja
M-Phase	56	1
S-Phase	55	2
K-Phase	51	6

Tab.22: Statistik (Cochran Q-Test) für VF

n	57
Cochrans Q-Test	5.250(a)
df	2
Asymptotische Signifikanz	.072

*a: 0 wird als Erfolg behandelt*

VT:

Tab.23: M-Phase & S-Phase, VT

	VT in der S-Phase	
VT in der M-Phase	nein	ja
nein	63	1
ja	0	2

Tab.24: M-Phase & K-Phase, VT

	VT in der K-Phase	
VT in der M-Phase	nein	ja
nein	50	6
ja	0	2

Tab.25: S-Phase & K-Phase, VT

	VT in der K-Phase	
VT in der S-Phase	nein	ja
nein	50	4
ja	0	3

Tab.26: Statistik (McNemar-Test) für VT

	M-Phase & S-Phase	M-Phase & K-Phase	S-Phase & K-Phase
n	66	58	57
Exakte Signifikanz (2-seitig)	1.000(a)	<b>.031(a)</b>	.125(a)

a: verwendete Binomialverteilung

Tab.27: Häufigkeiten, VT

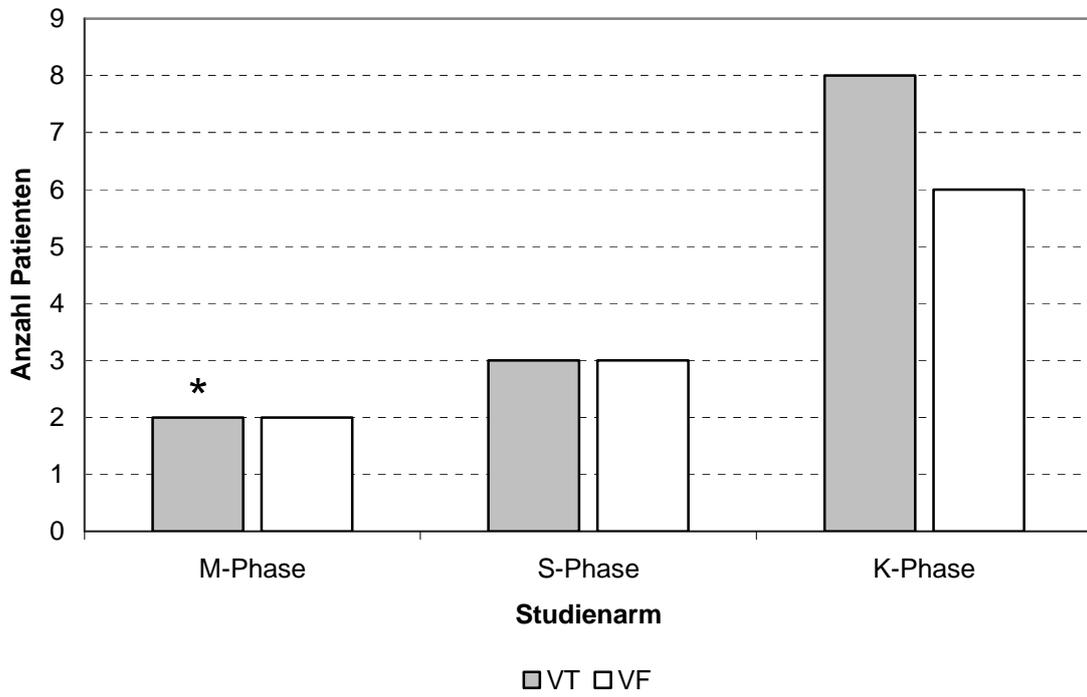
	VT-Episoden	
	nein	ja
M-Phase	55	2
S-Phase	54	3
K-Phase	50	7

Tab.28: Statistik (Cochran Q-Test) für VT

n	57
Cochran Q-Test	8.400(a)
df	2
Asymptotische Signifikanz	.015

a: 0 wird als Erfolg behandelt

Abb.27: Zusammenfassung VT / VF



\*:  $p < 0,05$  gegenüber der Leerphase (McNemar-Test)

### 3.4.3 Überstimulationen

Metoprolol-Phase (M-Phase), n=67:

Abb.28: Überstimulationen in der M-Phase

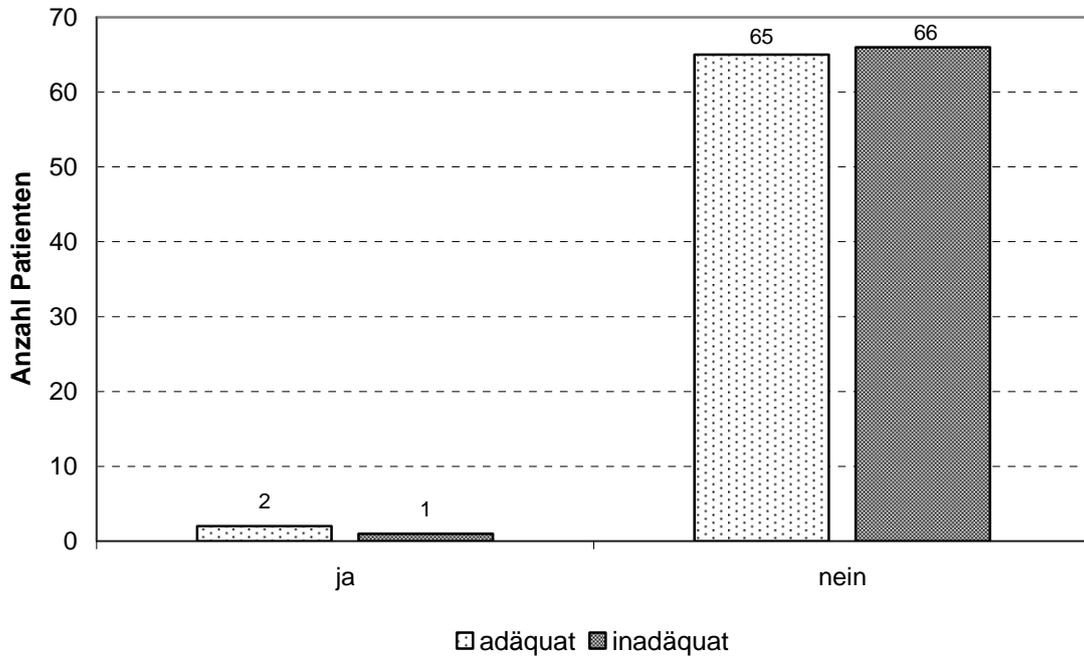
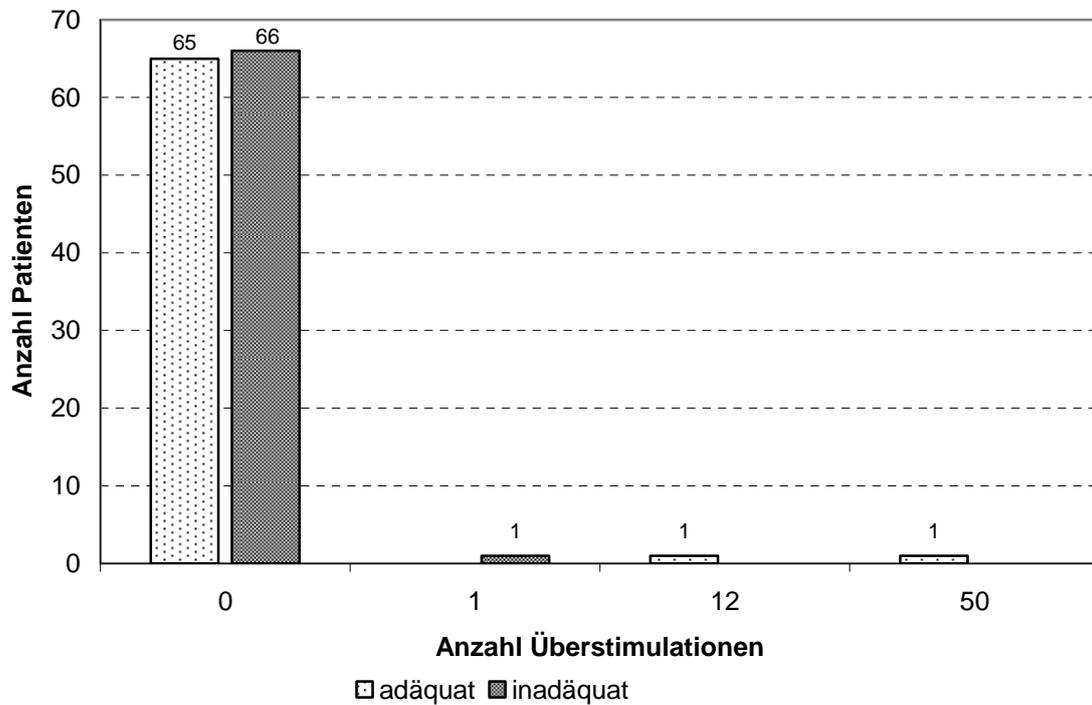
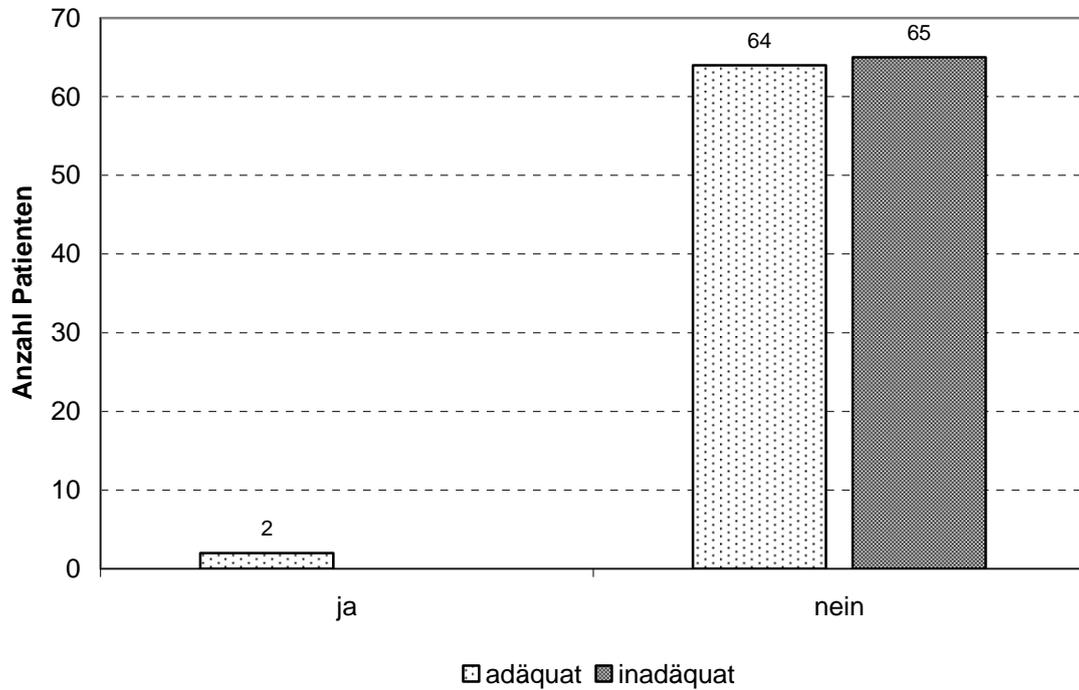


Abb.29: Verteilung der Überstimulationen auf die Patienten, M-Phase

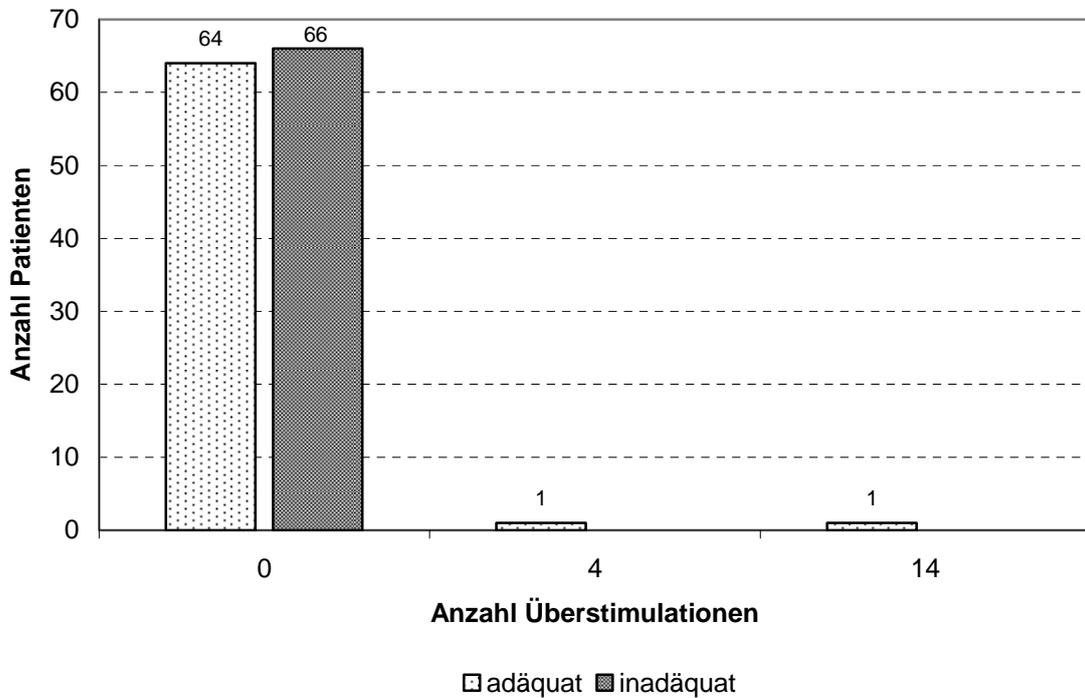


Sotalol-Phase (S-Phase), n=66:

**Abb.30: Überstimulationen, S-Phase**

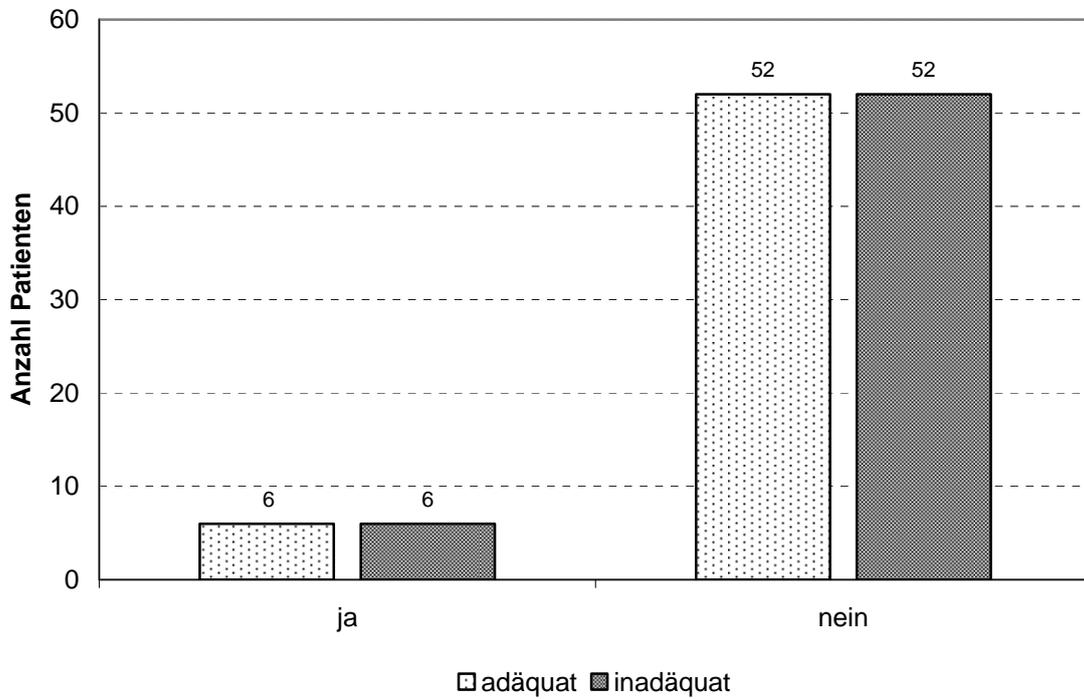


**Abb.31: Verteilung der Überstimulationen auf die Patienten, S-Phase**

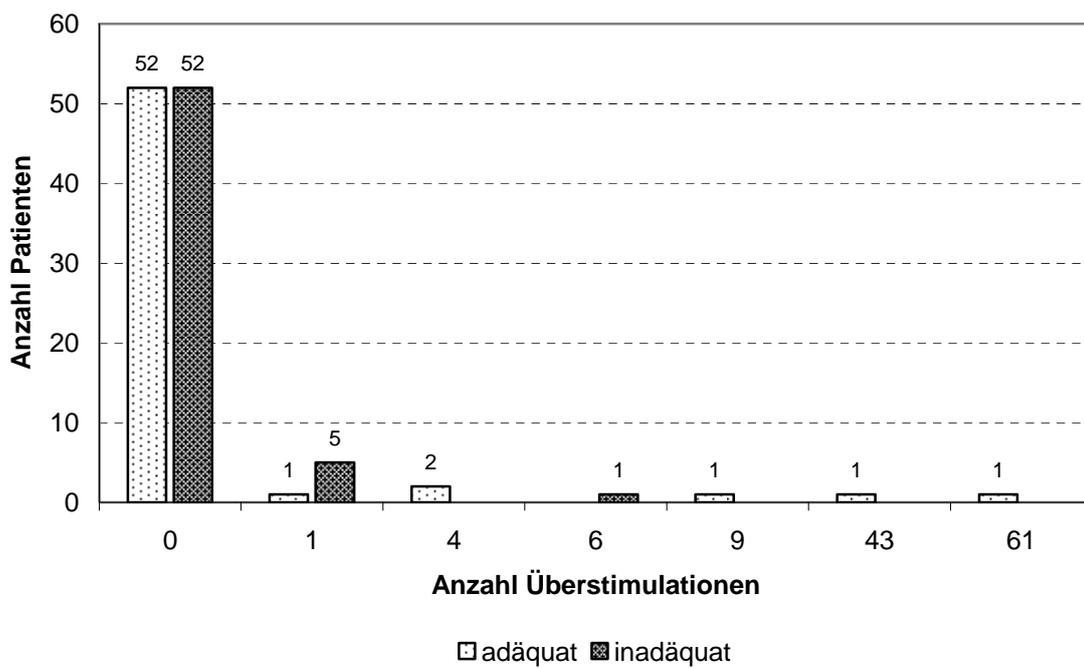


Leerphase (K-Phase), n=58:

**Abb.32: Überstimulationen, K-Phase**



**Abb.33: Verteilung der Überstimulationen auf die Patienten, K-Phase**



**Statistische Auswertung der adäquaten Überstimulationen:**

Tab.29: M-Phase & S-Phase, adäquate Überstimulationen

Überstimulationen in der M-Phase	Überstimulationen in der S-Phase	
	nein	ja
nein	64	0
ja	0	2

Tab.30: M-Phase & K-Phase, adäquate Überstimulationen

Überstimulationen in der M-Phase	Überstimulationen in der K-Phase	
	nein	ja
nein	52	4
ja	0	2

Tab.31: S-Phase & K-Phase, adäquate Überstimulationen

Überstimulationen in der S-Phase	Überstimulationen in der K-Phase	
	nein	ja
nein	52	3
ja	0	2

Tab.32: Statistik (McNemar-Test) für die adäquaten Überstimulationen

	M-Phase & S-Phase	M-Phase & K-Phase	S-Phase & K-Phase
n	66	58	57
Exakte Signifikanz (2-seitig)	1.000(a)	.125(a)	.250(a)

*a: verwendete Binomialverteilung*

Tab.33: Häufigkeiten adäquater Überstimulationen

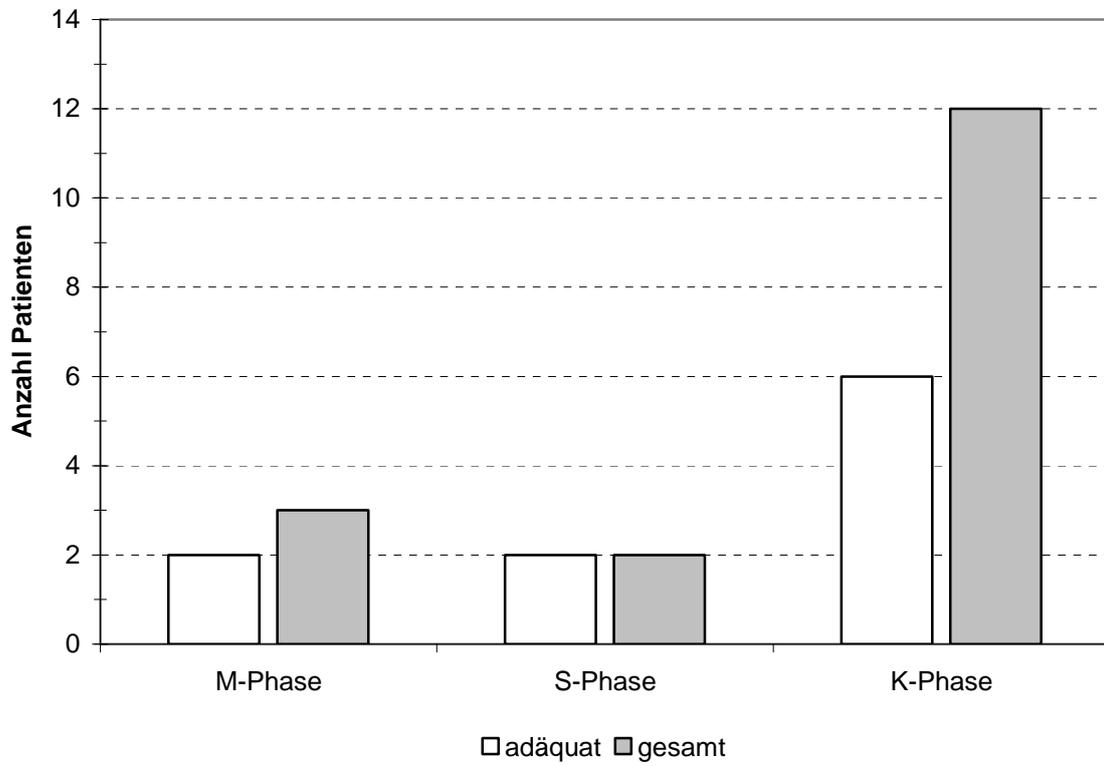
	Gerechtfertigte Überstimulationen	
	nein	ja
M-Phase	55	2
S-Phase	55	2
K-Phase	52	5

Tab.34: Statistik (Cochran Q-Test) für die adäquaten Überstimulationen

n	57
Cochran Q-Test	6.000(a)
df	2
Asymptotische Signifikanz	.050

*a: 0 wird als Erfolg behandelt*

Abb.34: Zusammenfassung Überstimulationen



### 3.5 Intraindividuellem Vergleich der Patienten

Patienten, die alle Studienarme durchlaufen und die mindestens ein Ereignis während der Beobachtungszeit hatten.

Abb.35: adäquate Schocks

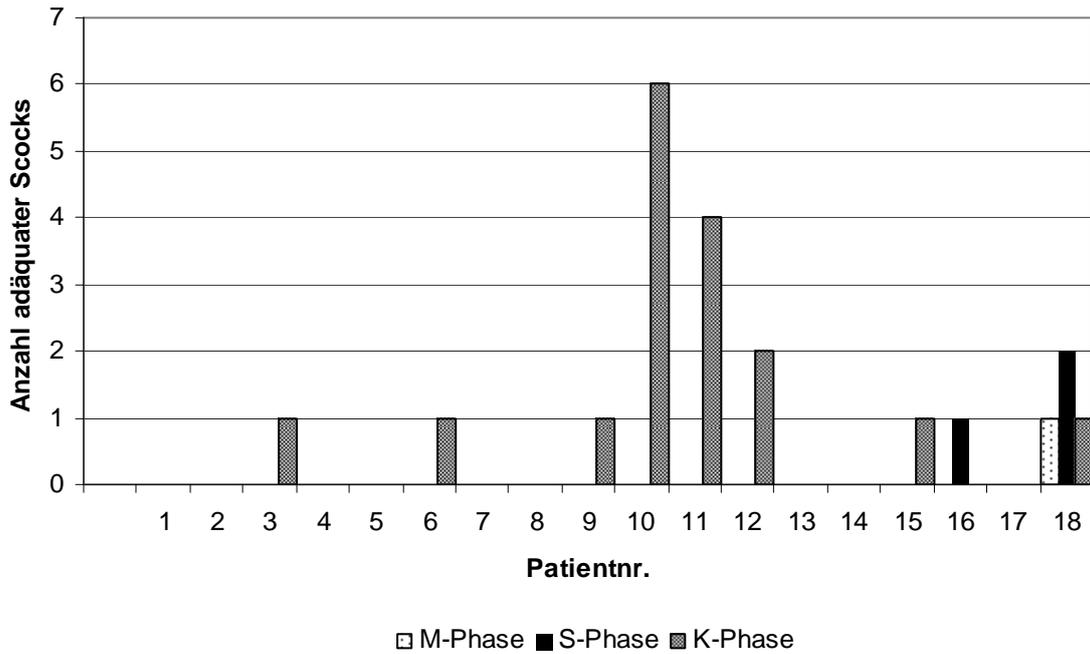


Abb.36: inadäquate Schocks

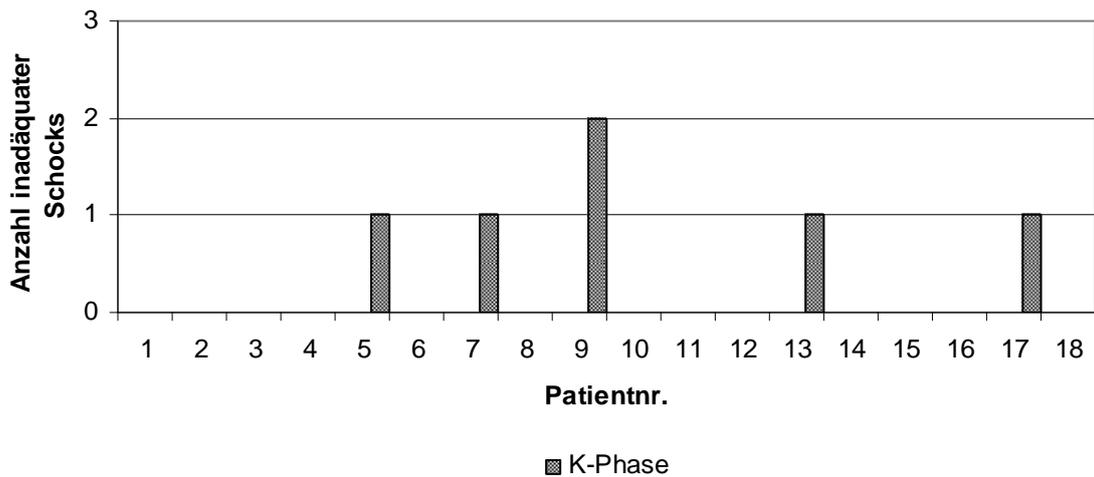


Abb.37: VF-Episoden

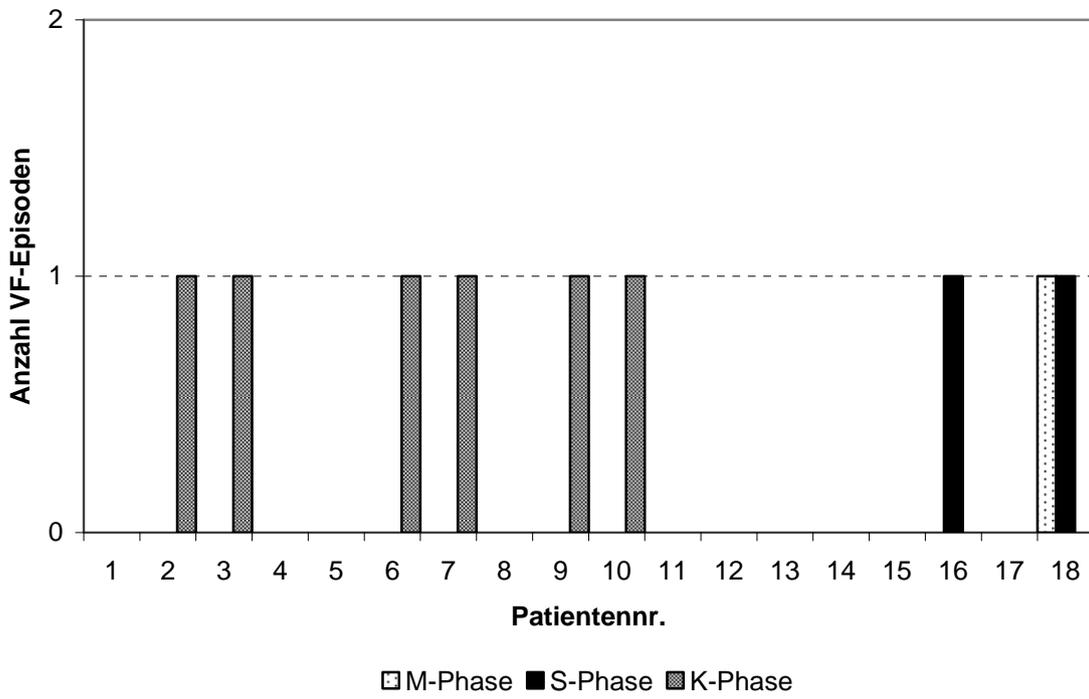
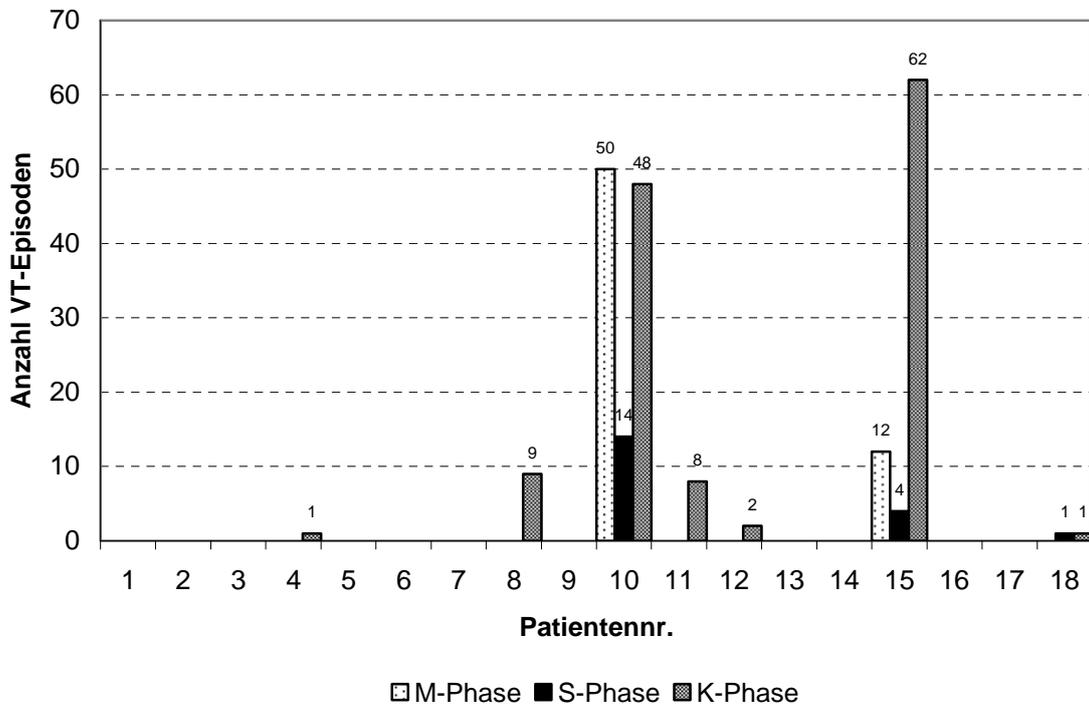
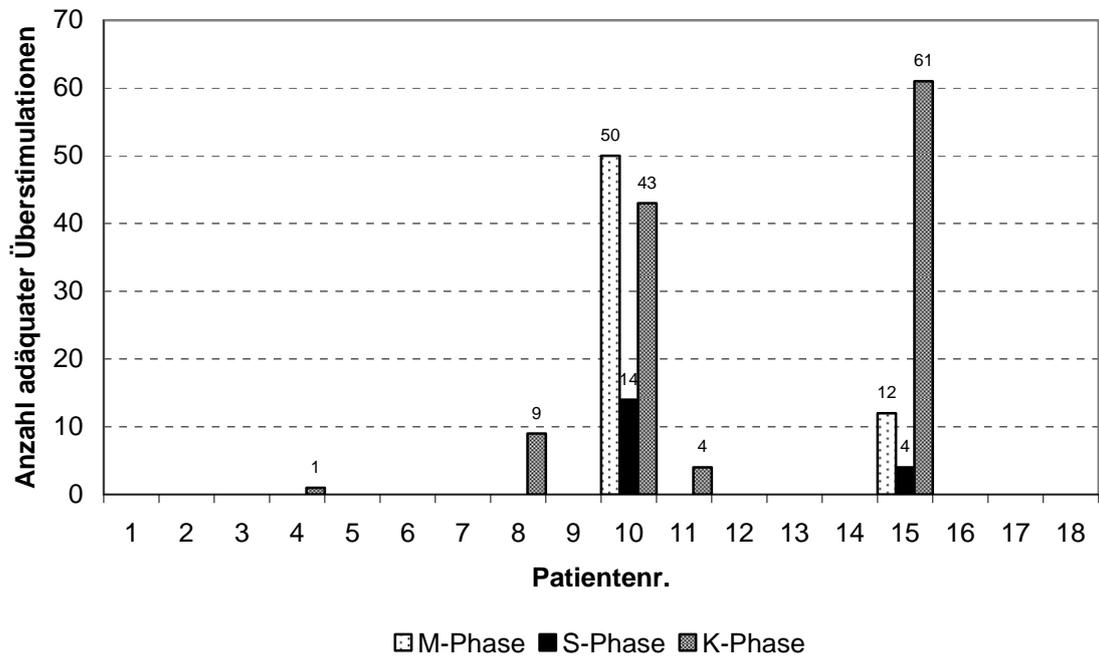


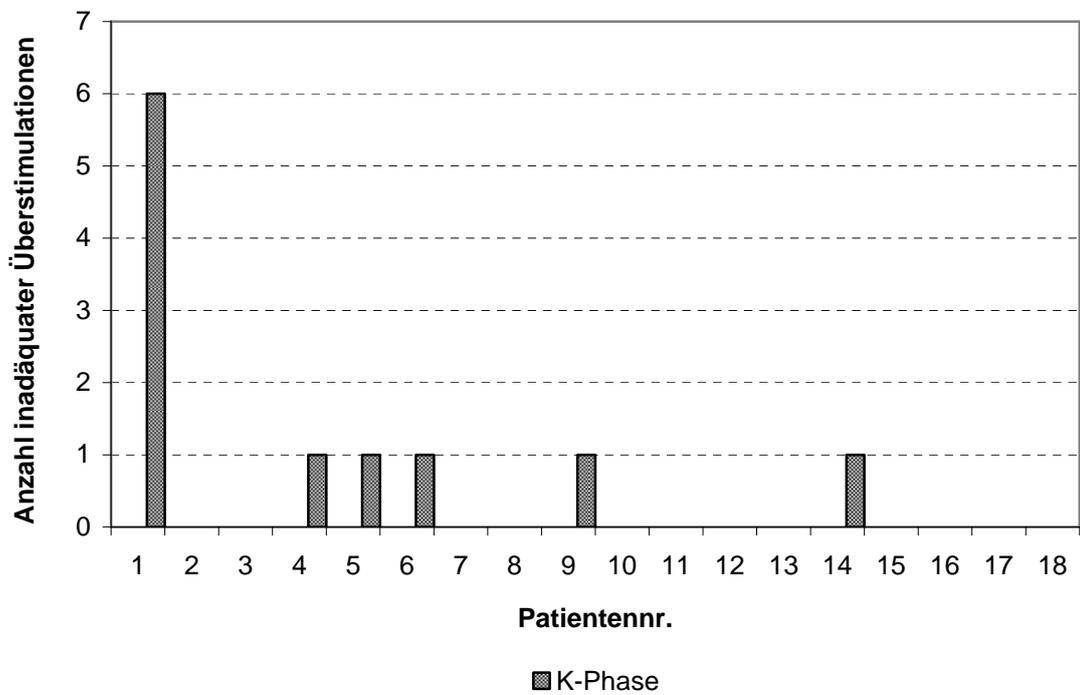
Abb.38: VT-Episoden



**Abb.39: adäquate Überstimulationen**



**Abb.40: inadäquate Überstimulationen**



### 3.6 Tägliche Inzidenz von Rhythmusstörungen

Tab.35: Tägliche Inzidenz von Rhythmusstörungen

Herzrhythmus- störung	Erwartet (exp)	MW (±SD)	beobachtet (obs)	MW±SD	MW obs/exp	SD/ MW
Kammer- flimmern (VF)	0,003 (±0,012)		M-Phase	0,0005 ±0,0030	0,17	6,0
			S-Phase	0,0011 ±0,0065	0,37	5,9
			K-Phase	0,0017 ±0,0069		
Kammer- tachykardie (VT)	0,004 (±0,016)		M-Phase	0,0109 ±0,0737	2,7	6,8
			S-Phase	0,0065 ±0,0335	1,6	5,2
			K-Phase	0,0270 ±0,1178		
Vorhof- flimmern (VhFli)	0,02 (±0,08)		nicht valide beurteilbar			

*MW: Mittelwert*

*SD: Standardabweichung*

## 4 Diskussion

Die Metoprolol-Phase wurde von allen 67 Patienten, die Sotalol-Phase von 66 Patienten und die Leerphase von 58 Patienten durchlaufen.

### 4.1 Schocks

Wir unterschieden zwischen adäquaten und inadäquaten Schocks. Als adäquat wurden diejenigen Schocks angesehen, die entweder zur Therapie einer Episode von Kammertachykardie (VT/FVT) oder von Kammerflimmern (VF) abgegeben wurden. Als inadäquat wurden diejenigen Schocks angesehen, die bei vom ICD fälschlicherweise als ventrikuläre Ereignisse erkannten atrialen Tachykardien abgegeben wurden.

In der Metoprolol-Phase hatten insgesamt 2 Patienten, in der Sotalol-Phase 2 Patienten und in der Leerphase 8 Patienten adäquate Schocks. Statistisch signifikant (McNemar-Test) war der Vergleich zwischen der Metoprolol- und der Leerphase, die Patienten hatten also signifikant weniger adäquate Schocks unter Therapie mit Metoprolol als in der Zeit ohne  $\beta$ -Blocker. Die Anzahl der gesamten Schocks (adäquate und inadäquate Schocks) teilte sich wie folgt auf: in der Metoprolol-Phase wiesen 2 Patienten, in der Sotalol-Phase 2 Patienten und in der Leerphase 12 Patienten Schocks auf. Statistisch signifikant (McNemar-Test) war der Vergleich zwischen der Metoprolol- bzw. Sotalol-Phase und der Leerphase, die Patienten hatten signifikant weniger Schocks unter der Therapie mit Metoprolol bzw. Sotalol als in der Zeit, in der sie weder einen  $\beta$ -Blocker noch ein Klasse III-Antiarrhythmikum einnahmen.

Der Vergleich zwischen der Metoprolol- und der Sotalol-Phase war sowohl bei den adäquaten als auch bei den gesamten Schocks nicht signifikant.

Betrachtet man nur die Anzahl der inadäquaten Schocks, fällt auf, dass in den Metoprolol- und Sotalol-Phasen keine solchen abgegeben wurden, während in der Leerphase 4 Patienten inadäquat geschockt wurden. Des Weiteren ist auffällig, dass beim Vorliegen von Schocks unter der Therapie mit Metoprolol

bzw. Sotalol, die meisten Patienten nur einen Schock aufwiesen (nur ein Patient wurde in der Sotalol-Phase zweimal geschockt), in der Leerphase wiesen jedoch einzelne Patienten bis zu 6 Schocks auf.

Aus diesen Ergebnissen kann man Folgendes schließen:

Patienten mit einem implantierten kardialen Defibrillator profitieren von einer Therapie mit Metoprolol bzw. Sotalol. Es ereigneten sich darunter signifikant weniger Schocks als in der Phase ohne  $\beta$ -Blocker oder Klasse III-Antiarrhythmika.

Die Frage, ob Metoprolol oder Sotalol für die Verminderung der Häufigkeit von Schocks eine bessere Wirksamkeit zeigt konnte nicht geklärt werden.

Intraindividuell gab es allerdings einige Unterschiede: ein Patient hatte in der Sotalol-Phase einen Schock bei Torsades-des-pointes, in der Metoprolol- und in der Leerphase hatte er keine Schockabgaben. Ein anderer Patient hatte unter Sotalol keine Schocks, unter Metoprolol einen Schock, die Leerphase konnte er nicht durchlaufen, da er in der Ausschleichphase von Metoprolol einige Schocks hatte, so dass die Leerphase nicht zumutbar war. Ein weiterer Patient hatte je eine Schockabgabe in der Metoprolol- und in der Leerphase und zwei Schockabgaben unter Sotalol.

## **4.2 Kammerflimmern (VF) und Kammertachykardien (VT)**

### **4.2.1 VF**

In der Metoprolol-Phase hatten insgesamt 2 Patienten, in der Sotalol-Phase 3 Patienten und in der Leerphase 6 Patienten Episoden in der VF-Zone. Sowohl der Vergleich zwischen der Metoprolol- bzw. der Sotalol-Phase und der Leerphase als auch der Vergleich zwischen der Metoprolol- und der Sotalol-Phase waren nicht statistisch signifikant bezüglich dem Auftreten von VF-Episoden (McNemar-Test).

Beim Vorliegen von VF-Episoden gab es ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede in der Anzahl der Episoden pro Patient zwischen den verschiedenen Therapiearmen. Wenn bei Patienten während der Beobachtungszeit in den einzelnen Therapiearmen VF-Episoden auftraten, blieb dies fast immer ein einzelnes Ereignis. Bei einem Patienten ereigneten sich VF-Episoden in der Metoprolol- und in der Sotalol-Phase und keine in der Leerphase. Bei diesem Patienten fiel eine deutliche QT-Verlängerung insbesondere unter Sotalol auf.

#### **4.2.2 VT**

In der Metoprolol-Phase hatten insgesamt 2 Patienten, in der Sotalol-Phase 3 Patienten und in der Leerphase 8 Patienten Episoden in der VT-Zone. Statistisch signifikant (McNemar-Test) war der Vergleich zwischen der Metoprolol- und der Leerphase, die Patienten hatten also signifikant weniger VT-Episoden unter Therapie mit Metoprolol als in der Zeit ohne  $\beta$ -Blocker oder Klasse III-Antiarrhythmikum. Weder der Vergleich zwischen der Sotalol-Phase und der Leerphase noch der zwischen der Metoprolol- und der Sotalol-Phase war statistisch signifikant.

Beim Vorliegen von VT-Episoden gab es große Unterschiede in der Anzahl der Episoden pro Patient unter den jeweiligen Therapiearmen. Die meisten VT-Episoden hatte ein Patient in der Leerphase (63 Episoden). Im intra-individuellem Vergleich sieht man, dass nahezu alle Patienten mehr VT-Episoden in der Leerphase als in der Metoprolol- beziehungsweise Sotalol-Phase hatten, ein einziger Patient hatte unter Metoprolol-Therapie mehr VT-Episoden als in der Leerphase. Dieser Patient wurde allerdings nur in der Leerphase geschockt, alle VT-Episoden in der Metoprolol- beziehungsweise Sotalol-Phase konnten erfolgreich überstimuliert und damit schmerzlos für den Patienten terminiert werden.

Zusammenfassend lässt sich folgern:

Patienten mit einem implantierten kardialen Defibrillator profitieren von der Therapie mit Metoprolol. Sie hatten signifikant weniger VT-Episoden unter dieser Therapie als in der Zeit ohne  $\beta$ -Blocker oder Klasse III-Antiarrhythmikum. Für die Therapiephase mit Sotalol konnte kein Vorteil gegenüber der Leerphase gezeigt werden, weder bei den VT- noch bei den VF-Episoden. Die Frage, ob Metoprolol oder Sotalol für die Verminderung des Auftretens von VT- oder VF-Episoden eine bessere Wirksamkeit zeigt konnte ebenfalls nicht geklärt werden. Intraindividuell zeigte Metoprolol leichte Vorteile bei der Verhinderung von VF-Episoden, Sotalol dagegen bei der Verhinderung von VT-Episoden. Insgesamt waren die Unterschiede allerdings nicht signifikant.

Bei näherem Betrachten derjenigen Patienten, die keinen deutlichen Unterschied in der Häufigkeit der VT-Episoden zwischen der Metoprolol- bzw. der Sotalol- und der Leerphase zeigten, fällt auf, dass sie unter Therapie mit Metoprolol- bzw. Sotalol nahezu keine Schockabgaben zur Terminierung dieser Episoden erleiden mussten, meistens genügten zur erfolgreichen Therapie für die Patienten nicht schmerzhaft Überstimulationen.

### **4.3 Überstimulationen**

Wir unterschieden zwischen adäquaten und inadäquaten Überstimulationen. Als adäquat wurden diejenigen Überstimulationen angesehen, die entweder zur Therapie einer Episode von Kammertachykardie (VT/FVT) oder von Kammerflimmern (VF) abgegeben wurden. Als inadäquat wurden diejenigen Überstimulationen angesehen, die bei vom ICD fälschlicherweise als ventrikuläre Ereignisse erkannten atrialen Tachykardien abgegeben wurden.

In der Metoprolol-Phase hatten insgesamt 2 Patienten, in der Sotalol-Phase 2 Patienten und in der Leerphase 6 Patienten adäquate Überstimulationen. Der Cochran Q-Test zeigte eine asymptotische Signifikanz von 0,05, bei den

Vergleichen zwischen den jeweiligen Therapiearmen ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Inadäquat überstimuliert wurden lediglich ein Patient in der Metoprololphase, keine Patienten in der Sotalolphase und 6 Patienten in der Leerphase. Ähnlich wie bei den Schocks konnte man auch hier beobachten, dass es nahezu ausschließlich in der Leerphase inadäquate Überstimulationen gab. Die adäquaten Stimulationen verhielten sich erwartungsgemäß nahezu identisch zu den VT-Episoden.

#### **4.4 Vorhofflimmern**

Die Vorhofflimmern-Episoden konnten nicht valide beurteilt werden, da die Zwei- und Drei-Kammer-ICDs auf Grund von begrenzter Speicherkapazität viele Episoden gelöscht hatten und die Ein-Kammer-ICDs die Vorhofflimmern-Episoden nicht aufzeichnen konnten.

Bei der Beobachtung einzelner Patienten fiel ein vermehrtes Auftreten von Vorhofflimmern in den Leer- und Ausschleichphasen nach den jeweiligen Therapiephasen auf. Des Weiteren konnte man bei einzelnen Patienten neues Auftreten von kurzen Vorhofflimmern-Phasen nach Absetzen von Metoprolol beziehungsweise Sotalol beobachten, die bei erneuter Gabe der jeweiligen Therapie wieder verschwanden.

#### **4.5 Ausschleichphasen**

Die Ausschleichphasen nach den jeweiligen Therapiearmen waren keine definierten Endpunkte der Studie, zeigten jedoch einige Auffälligkeiten. 9 Patienten entwickelten in den Ausschleichphasen vermehrt VT- und VF-Episoden und erlitten vermehrt adäquate und auch inadäquate Schocks, so dass die Leerphase nicht zumutbar war. Einige Patienten klagten über starkes Ansteigen der Herzfrequenz (Herzrasen) und über vermehrtes Auftreten von störenden Extrasystolen. Des Weiteren konnte man wie oben beschrieben ein vermehrtes Auftreten von Vorhofflimmern und ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks beobachten.

## **4.6 Unerwünschte Wirkungen**

Insgesamt klagten die Patienten unter der Therapie mit Metoprolol über weniger Nebenwirkungen als unter der Therapie mit Sotalol. Häufigste Nebenwirkung unter Metoprolol war vermehrte Müdigkeit. Unter Sotalol hingegen klagten viele Patienten zudem über Kribbelparästhesien, kalte Extremitäten und Magenschmerzen. Ein Patient entwickelte unter der Therapie mit Sotalol Torsades des pointes und erlitt eine Schockabgabe. Ein weiterer entwickelte eine QT-Zeit von 520 ms und erlitt ebenfalls vermehrt Schocks. Ein Patient konnte die Sotalol-Phase nicht durchlaufen, da sich schon in der Einschleichphase starke Muskelschmerzen entwickelten, so dass die Therapie abgesetzt werden musste.

## **4.7 Zusammenfassende Schlussfolgerungen**

Die Wirkung des reinen Betablockers und des Klasse III-Antiarrhythmikums Sotalol auf die Suppression von Tachykardien oder auf das Auftreten von Schocks bei ICD-Patienten war nicht signifikant unterschiedlich. Ohne Beta-blockade traten signifikant mehr Schocks auf, inadäquate Schocks traten in unserer Untersuchung ausschließlich in der Leerphase auf.

Ventrikuläre Tachykardien traten signifikant seltener unter der Therapie mit Metoprolol als in der Leerphase auf, für die Therapie mit Sotalol konnte dies nicht gezeigt werden.

Die Verträglichkeit der beiden Medikamente war vergleichbar, als gravierendste Nebenwirkung traten bei einem Patienten unter Sotalol Torsades des pointes, die durch eine Schockabgabe terminiert wurden, auf.

In den Ausschleichphasen zwischen den Therapiearmen traten vermehrt sowohl VT- und VF-Episoden sowie Schocks auf.

Die Vorhofflimmern - Episoden konnten aus technischen Gründen nicht valide beurteilt werden.

Zusammenfassend unterstreicht diese Untersuchung die Bedeutung einer Betablockertherapie bei ICD-Patienten. Ein reiner Betablocker wie Metoprolol

scheint Sotalol gegenüber ebenbürtig zu sein und sollte daher die erste Wahl in der antiarrhythmischen Therapie von ICD-Patienten sein.

## 5 Zusammenfassung

Eine Betablockertherapie ist bei den meisten Patienten mit ICD aufgrund der Grunderkrankung (Herzinsuffizienz, KHK) indiziert. Unklar ist weiterhin, ob der Klasse III antiarrhythmische Effekt von Sotalol einen zusätzlichen Benefit zur Verhinderung von ventrikulären Rhythmusstörungen und ICD-Schocks erzielen kann.

Methode: Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte Cross-over Studie. Es wurden 67 Patienten mit ICD eingeschlossen, die sich zum Follow-up in der ICD-Ambulanz der Universität Tübingen vorstellten. Von jedem Patienten wurden sequentiell 3 Phasen von je 120 Tagen Dauer in randomisierter Reihenfolge durchlaufen: Metoprolol 2x 95 mg, Sotalol 2x 160 mg oder keine Medikation. Bei gehäuften Schocks oder Tachykardien konnte die Leerphase frühzeitig beendet werden. Die primären Endpunkte der Studie waren: Anzahl der VF- oder VT-Episoden, Anzahl gerechtfertigter und ungerechtfertigter Schocks.

Ergebnisse: Bei 9 Patienten (13 %) wurde das Absetzen des Betablockers aufgrund von Tachykardien in der Auswaschphase nicht toleriert. Somit kamen 58 Patienten zur Auswertung:

Anzahl der Patienten mit mindestens einem der folgenden Ereignisse:

Ereignis	VF	VT	Adäquate Schocks	Alle Schocks
Metoprolol	2	2 *	2*	2 *
Sotalol	3	3	2	2 *
Leerphase	6	8	8	12

\*  $p < 0,05$  gegenüber der Leerphase (McNemar Test)

Die Verträglichkeit von Metoprolol und Sotalol war in unserem Kollektiv vergleichbar, bei einem Patienten kam es zu einer anhaltenden Torsades des pointes-Tachykardie unter Sotalol.

Schlussfolgerung:

Die Wirkung des reinen Betablockers Metoprolol und dem Klasse III Antiarrhythmikum Sotalol auf die Suppression von Tachykardien bei ICD-Patienten ist nicht signifikant unterschiedlich. Ohne Betablockade treten gehäuft Schocks auf, ungerechtfertigte Schocks traten in unserer Untersuchung ausschließlich in der Leerphase auf.

## 6 Literatur

- 1) Schmitt J, Beeres M. Elektrostimulation des Herzens. Geschichte und Trends der Medizintechnologie 2004; 7: 18-19.
- 2) AstraZeneca GmbH. Fachinformation Beloc Zok 2004.
- 3) Lengfelder W, Rappert-Plößer B, Arendt WK, Scherer J, Senges J. Metoprolol vs. Sotalol bei ventrikulären Arrhythmien: Vergleich der Wirksamkeit in niedriger Dosierung. MMW 1991; 18: 295-299.
- 4) Herms J, Siebels J, Schneider M, Kuck KH. Prospektive Langzeit-EKG-Untersuchungen von 100 Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod. Z Kardiol 1992; 81 (12): 673-680.
- 5) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sotalex 2005.
- 6) Mason JW, for the ESVEM Investigators. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. N Engl J Med 1993; 329: 452-458.
- 7) Bocker D, Haverkamp W, Block M, Borggrefe M, Hammel D, Breithardt G. Comparison of d,1-Sotalol and implantable defibrillators for treatment of sustained ventricular tachycardia or fibrillation in patients with coronary artery disease. Circulation 1996; 94 (2): 151-157.
- 8) Camm JA, Paul V. Sotalol for paroxysmal supraventricular tachycardias. Am J Cardiol 1990; 65: 67 A-73 A.
- 9) Saksena S, Madan N, Lewis C. Implanted cardioverter-defibrillators are preferable to drugs as primary therapy in sustained ventricular tachyarrhythmias. Prog Cardiovasc Dis 1996; 38 (6): 445-454.
- 10) Manz M, Jung W, Lüderitz B. Interactions between drugs and devices: Experimental and clinical studies. Am Heart J 1994; 127: 978-984.
- 11) Singh BN. Controlling cardiac arrhythmias: An overview with historical perspective. Am J Cardiol 1997; 80 (8A):4G-15G.
- 12) Seidl K, Hauer B, Schwick NG, et al. Comparison of metoprolol and sotalol in preventing ventricular tachyarrhythmias after the implantation of a cardioverter/defibrillator. Am J Cardiol. 1998;82:744-748.

- 13) Kettering K.; Mewis C.; Dörnberger V.; Vonthein R.; Bosch R.F.; Köhlkamp V. Efficacy of Metoprolol and Sotalol in the Prevention of Recurrences of Sustained Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator. PACE 2002; 25 (11): 1571-1576(6)
- 14) Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, 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;295:165-171.

## Danksagungen

Mein Dank gilt besonders:

Herrn Prof. Dr. med. Volker Kühlkamp für die Überlassung des Themas und die Hilfestellung bei der Durchführung

Herrn Dr. med. Norman Rüb für die hervorragende Betreuung

Herrn Dr. med. Volker Dörnberger für die Einweisung und Hilfe bei der klinischen Patientenbetreuung

Herrn Dr. med. H.-R. Neuberger für die hervorragende Vorbereitung der Studie

Den Ärzten aus der Echokardiographie für die echokardiographischen Untersuchungen

Den Schwestern der EKG/ICD/SM-Ambulanz für ihre große Unterstützung

Herrn Dr. Blumenstock aus dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung für die Beratung und die statistische Auswertung

Den Patienten für die Teilnahme an der Studie

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

*Name:* Fernengel  
*Vorname:* Adina  
*Geburtsdatum:* 26.09.1977  
*Geburtsort:* Lugosch, Rumänien  
*Eltern:* Dr. med. Marius Fernengel (Facharzt für Chirurgie)  
Dr. med. Michaela Fernengel (Fachärztin für Allgemeinmedizin)

### Ausbildung

*Schule:*

1984 - 1990:	Grundschule und Gymnasium in Rumänien
1990 - 1991:	Neckar-Realschule Nürtingen
1991 - 1995:	Max-Planck-Gymnasium Nürtingen
1995 - 1998:	Robert-Bosch-Gymnasium Wendlingen, Abschluss: Abitur

*Studium:*

WS 98/99:	Mathematik und Physik an der Universität Stuttgart
SS 99 – SS 05:	Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
März 2001:	Physikum
März 2002:	Erstes Staatsexamen
August 2004:	Zweites Staatsexamen
18. 11. 2005:	Drittes Staatsexamen

*Berufserfahrung:* seit 01.12.2005: Assistenzärztin in Weiterbildung, Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung III (Kardiologie)