

M. Patten
H.-P. Koch
F. Sonntag
B. Lüderitz
Th. Meinertz
Executive Committee
of the Investigators
in Vertretung der
Prüfärzte

Die medikamentöse Anfallsprophylaxe bei symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern/-flattern

Ziele und Design der SOPAT*-Studie

Antiarrhythmic drug therapy in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/flutter. Rationale and design of the SOPAT trial

Summary The indication to treat symptomatic paroxysmal atrial fibrillation is discussed controversially. Successful medical treatment may result in the reduction of symptoms by improving hemodynamics in a reduction of thromboembolic events. However, several antiarrhythmic drugs are also

* SOPAT = Suppression of Paroxysmal Atrial Tachycardia

Eingegangen: 7. Juli 1998
Akzeptiert: 6. Oktober 1998

Dr. med. Monica Patten (✉) · Th. Meinertz
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Med. Klinik, Abt. für Kardiologie
Martinistr. 52
D-20246 Hamburg

H.-P. Koch
Humboldtstr. 16
D-67434 Neustadt/Weinstraße

F. Sonntag
Matthias-Claudius-Str. 10
D-24558 Henstedt-Ulzburg

B. Lüderitz
Med. Univ.-Klinik u. Poliklinik
Sigmund-Freud-Str. 25
D-53105 Bonn

known to increase the risk of pro-arrhythmic events.

A randomized, double-blind, and placebo-controlled multicenter trial with 1000 patients to be recruited was designed to compare the effects of two antiarrhythmic drugs frequently used in Germany for the treatment of atrial fibrillation, Sotalol and the fixed combination of chinidin and verapamil (Cordichin®). Patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/atrial flutter will be observed for a period of one year. The occurrence of paroxysmal atrial fibrillation is documented by transtelephonic ECG monitoring. Patients will document an ECG once daily, and recording is mandatory in case of symptoms. ECGs are transmitted to a central data base for analysis.

This clinical trial is designed to answer the following questions: (1) What is the average rate of spontaneous events of symptomatic atrial fibrillation? (2) Is it possible to reduce the frequency of symptomatic events by chronic antiarrhythmic drug administration? (3) What is the long-term frequency for the occurrence of severe side-effects under antiarrhythmic medication?

The primary endpoint is defined as the time to first recurrence of symptomatic arrhythmia after reaching steady-state plasma concentrations of the study medication.

The trial started in November 1997 and is planned to be finished by the end of 1999.

Key words Paroxysmal atrial tachyarrhythmia – antiarrhythmic drugs – event-recording

Zusammenfassung Die Indikation zur medikamentösen Behandlung von symptomatischem intermittierendem Vorhofflimmern/-flattern wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Verminderung subjektiver Beschwerden durch Verbesserung der Hämodynamik sowie eine Reduktion thromboembolischer Ereignisse durch Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus stehen dem möglichen Risiko proarrhythmischer Ereignisse unter antiarrhythmischer Therapie entgegen.

Die vorliegende Studie soll in diesem Zusammenhang folgende Fragen klären: 1. Wie hoch ist die spontane Episodenhäufigkeit von symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern/-flattern im Langzeitverlauf? 2. Kann die Anfallshäufigkeit durch eine antiarrhythmische Dauermedikation signifikant reduziert werden? Und 3. wie hoch ist die Rate schwerwiegender Arzneimittelnebenwirkungen im Langzeitverlauf?

Als Antiarrhythmika werden zwei der in Deutschland am häufigsten bei paroxysmalem Vorhofflimmern/-flat-

tern verwendeten Antiarrhythmika eingesetzt: Sotalol und die fixe Kombination aus Chinidin und Verapamil (Cordichin®). Das Studiendesign ist doppelblind, randomisiert, multizentrisch und placebokontrolliert. 1000 Patienten mit symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern/-flattern sollen in die Studie eingeschlossen und über ein Jahr ambulant beobachtet

werden. Zur Erfassung der Episodenhäufigkeit sowie zur schnelleren Erkennung möglicher proarrhythmischer Effekte erhält jeder Patient einen „Event-Rekorder“, mit dem einmal täglich und bei Auftreten von Beschwerden ein einminütiges EKG aufgezeichnet und telefonisch an ein zentrales Datenzentrum übermittelt wird. Die primäre Zielvariable ist definiert als die

Zeit bis zum ersten Auftreten von symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern/-flattern.

Die Studie hat im November 1997 begonnen und wird voraussichtlich 1999, nach zwei Jahren, beendet sein.

Schlüsselwörter Paroxysmales Vorhofflimmern/-flattern – Antiarrhythmika – Event-Rekorder

Einleitung

Paroxysmales Vorhofflimmern gehört zu den häufigsten Herzrhythmusstörungen. Es ist durch unterschiedlich häufig auftretende, Minuten bis Stunden andauernde, selbstlimitierende arrhythmische Episoden gekennzeichnet. Mit einer großen Variation in der Anfallshäufigkeit und der Ausprägung der klinischen Symptomatik umfaßt dieses Krankheitsbild ein heterogenes Patientenkollektiv. Die begleitenden Symptome erstrecken sich von Palpitationen und subjektiv empfundenem Herzasen über Symptome, die durch eine beeinträchtigte linksventrikuläre Funktion bedingt sind, wie Schwindelgefühl, Synkopen und Dyspnoe bis hin zur relativ selten auftretenden Polyurie. Allerdings verläuft eine große Anzahl intermittierend auftretender Vorhofflimmerepisoden völlig asymptomatisch (24). Es wird angenommen, daß bei der Mehrzahl der Patienten mit paroxysmalem wie chronischem Vorhofflimmern eine hypertensive bzw. atherosklerotisch bedingte Herzerkrankung zugrunde liegt.

Die Frage, ob eine antiarrhythmische Dauertherapie zur Anfallsprophylaxe bei paroxysmalem Vorhofflimmern sinnvoll ist, wird auch unter Kardiologen kontrovers diskutiert. Die Dringlichkeit einer antiarrhythmischen Therapie hängt neben der Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse in erster Linie von der Häufigkeit der Episoden und der dadurch bedingten subjektiven Beeinträchtigung des Patienten ab. Zudem ist zu berücksichtigen, daß langanhaltendes Vorhofflimmern mit rascher Kammerfrequenz eine Herzvergrößerung induzieren und die kardiale Funktion vermindern kann. Dieses Krankheitsbild wird auch als „tachycardiomyopathy“ bezeichnet.

Einige kontrollierte Studien konnten eine signifikante Reduktion der Episodenhäufigkeit von paroxysmalem Vorhofflimmern/-flattern unter Therapie mit verschiedenen Antiarrhythmika nachweisen (1–3, 9, 10, 14, 19, 22, 25–27, 29, 33, 41). Allerdings steht der Wirksamkeit der bis heute zur Verfügung stehenden Medikamente das Risiko der Induktion proarrhythmischer Ereignisse gegenüber.

Neben der grundsätzlichen Entscheidung, ob eine antiarrhythmische Dauertherapie bei nur intermittierend auftre-

tendem Vorhofflimmern im Einzelfall durchgeführt werden soll, stellt die Dokumentation der Verdachtsdiagnose von paroxysmalem Vorhofflimmern ein weiteres alltägliches Problem des behandelnden Arztes dar. Die arrhythmischen Episoden sind sowohl dem Ruhe-EKG als auch dem 24-Stunden-Langzeit-EKG oft nicht zugänglich, so daß sich die Abschätzung der Episodenhäufigkeit nur anhand der vom Patienten angegebenen klinischen Symptomatik verfolgen läßt.

Die hier beschriebene prospektive Studie wurde in Zusammenarbeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte entworfen und soll die Wirksamkeit und Sicherheit einer antiarrhythmischen Dauermedikation bei symptomatischem, paroxysmalem Vorhofflimmern untersuchen. Die Dokumentation der Episoden und der Häufigkeit ihres Auftretens erfolgt durch einen Event-Rekorder, mit dem der Patient täglich und vor allem beim Auftreten von Symptomen ein EKG selbständig aufzeichnen und über Telefon an eine zentrale Auswertestation übertragen kann.

Die Studie wird durch die Knoll Deutschland GmbH, Ludwigshafen, gesponsert und mit Unterstützung des Instituts für Numerische Statistik (IFNS, Köln) durchgeführt.

Eine Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit einer antiarrhythmischen Prophylaxetherapie bei chronischem Vorhofflimmern nach Durchführung einer elektrischen Cardioversion (PAFAC = Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion) wird seit November 1996 unter Einsatz desselben Tele-EKG-Systems durchgeführt (15).

Ziele

Die SOPAT-Studie wird mit der nachfolgenden Zielsetzung durchgeführt:

- Wie hoch ist die spontane Episodenhäufigkeit von symptomatischem, paroxysmalem Vorhofflimmern im Langzeitverlauf?

In der Literatur findet man nur unzureichende Angaben über die Anzahl von symptomatischen intermittierend auftretenden Vorhofflimmerepisoden. Dies ist zum einen durch die unzureichenden Detektionsverfahren wie 24-Stunden-EKG

oder Ruhe-EKG begründet, die oft nur einen Teil der Episoden erfassen. Zum anderen unterscheiden sich die einzelnen Untersuchungen maßgeblich in der Charakterisierung der Patienten-Populationen. Dies ist vor allem dadurch bedingt, daß es sich bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern um eine sehr heterogene Patientengruppe handelt.

In dieser Studie sollen Patienten mit klinisch symptomatischem, intermittierendem Vorhofflimmern/-flattern einen Event-Rekorder erhalten, mit dem sie täglich und bei Auftreten von Beschwerden ein 1minütiges EKG aufzeichnen und über Telefon an eine zentrale Auswertezentrale übertragen sollen.

- Läßt sich durch eine antiarrhythmische Dauermedikation eine Reduktion der Episodenhäufigkeit im Langzeitverlauf erzielen?

Zur Beantwortung dieser Frage werden zwei der in Deutschland am häufigsten bei paroxysmalem Vorhofflimmern eingesetzten Antiarrhythmika, Sotalol (Darob[®], Hersteller: Knoll Deutschland GmbH, Ludwigshafen) und die fixe Kombination aus Chinidin und Verapamil (Cordichin[®], Hersteller: Knoll Deutschland GmbH, Ludwigshafen) eingesetzt. Beide Substanzen werden in ihrer Wirksamkeit mit einer Placebo-Behandlung verglichen. Die Episodenhäufigkeit in den einzelnen Behandlungsgruppen soll durch tägliche und symptomorientierte EKG-Aufzeichnungen ermittelt werden, um die Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit symptomatischer Episoden vergleichen zu können.

- Wie sicher ist eine antiarrhythmische Prophylaxetherapie im Langzeitverlauf?

Diese Frage soll klären helfen, inwieweit Patienten von einer antiarrhythmischen Dauertherapie bei „nur“ periodisch auftretenden Rhythmusstörungen profitieren, oder ob aufgrund einer möglichen hohen Rate an Nebenwirkungen von einer Dauertherapie mit Antiarrhythmika bei dieser Rhythmusstörung abgeraten werden sollte. Im Vordergrund stehen hierbei in erster Linie die unter antiarrhythmischer Therapie beobachteten proarrhythmischen Effekte. Die Beantwortung dieser Frage wird wegweisend für weitere Therapieempfehlungen bei intermittierendem Vorhofflimmern sein.

Durch tägliche EKG-Aufzeichnungen und eine rasche EKG-Auswertung bietet diese Studie die Möglichkeit, eventuell neu aufgetretene Arrhythmien sowie Veränderungen der Herzfrequenz und der QT-Zeit frühzeitig zu erkennen, womit ein schnelles Eingreifen ermöglicht wird.

Studiendesign

Es handelt sich um einen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen und prospektiven Parallelgruppenvergleich. Verglichen werden zwei Verumgruppen mit Placebo. Als Verummedikation werden ein

Klasse-III-Antiarrhythmikum Sotalol (Darob[®]) und das Klasse-I-Antiarrhythmikum Chinidin in Kombination mit dem Klasse-IV-Antiarrhythmikum Verapamil (Cordichin[®]) eingesetzt. Diese beiden Medikamente gehören zu den bei dieser Indikation in Deutschland am häufigsten verordneten Antiarrhythmika.

Ein Patient mit klinisch symptomatischem, paroxysmalem Vorhofflimmern/-flattern kann nach Definition des Studienprotokolls dann in die Studie eingeschlossen werden, wenn die Diagnose von intermittierendem Vorhofflimmern/-flattern im Ruhe- oder Langzeit-EKG im Verlauf des letzten Monats vor Studienbeginn dokumentiert werden konnte.

Für Patienten, bei denen die Verdachtsdiagnose, symptomatisches, paroxysmales Vorhofflimmern/-flattern, gestellt wurde, aber noch keine elektrokardiographische Dokumentation vorliegt, wird im Studienprotokoll eine sog. Screening-Phase vorgeschaltet. Der Patient erhält für 30 Tage einen Event-Rekorder, mit dem er täglich und bei Symptomen ein EKG aufzeichnet und an die Auswertezentrale sendet. Sollten in diesem Zeitraum eine oder mehrere symptomatische Vorhofflimmer-/flatter-Episoden aufgetreten sein, kann der Patient in die Prüfphase eingeschlossen werden. Bei Einschluß muß sich der Patient im Sinusrhythmus befinden.

Als primäre Zielvariable der SOPAT-Studie wird „die Zeit bis zum ersten Auftreten von symptomatischem, paroxysmalem Vorhofflimmern/-flattern“ definiert. D. h., der Patient erfüllt das primäre Zielkriterium, wenn nach Aufsättigung mit der Studienmedikation die erste symptomatische Episode von paroxysmalem Vorhofflimmern/-flattern auftritt. Begleitende Symptome wie Herzrasen, Schwindel, Angstgefühl, unregelmäßiger Herzschlag oder andere kann der Patient bei der EKG-Übertragung telefonisch mit angeben.

Um eine Aussage über die sekundären Zielvariablen, wie die Anzahl der Vorhofflimmer-/flatter-Episoden unter Therapie im Vergleich zur Spontanhäufigkeit unter einer Placebo-Behandlung und die Sicherheit der medikamentösen Anfallsprophylaxe treffen zu können, nehmen die Patienten die Prüfmedikation bis zu maximal einem Jahr kontinuierlich ein.

Patienten, die nach Beendigung ihrer einjährigen Prüfphase gut auf ihre Studienmedikation eingestellt sind, können die Medikation verblindet bis zum endgültigen Studienende weiter einnehmen. Diese Phase wird als Steady-state-Phase bezeichnet.

Die Ausschlußkriterien sind gemäß der in der Fachinformation beider Verumsubstanzen enthaltenen Angaben definiert. Weiterhin werden Patienten mit chronischem Vorhofflimmern, schlechter linksventrikulärer Funktion (echokardiographische EF < 30 %), instabiler Angina pectoris, akuten Herzerkrankungen, kardiochirurgischen Eingriffen in den letzten drei Monaten sowie Herzschrittmachern und implantierten Defibrillatoren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Ein- und Ausschlußkriterien sind in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt.

Tab. 1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- klinische Indikation zur Behandlung von symptomatischem, paroxysmalem Vorhofflimmern/-flattern
- elektrokardiographisch dokumentiertes symptomatisches, paroxysmales Vorhofflimmern/-flattern innerhalb des letzten Monats mit einhergehenden Symptomen
- Alter 18–80 Jahre, beiderlei Geschlechts
- Sinusrhythmus vor Einnahme der ersten Prüfmedikation

Ausschlusskriterien:

kardial:

- Herz-Kreislauf-Schock
- bekannte Vorhoffthromben
- Myokardinfarkt in letzten 3 Monaten
- instabile Angina pectoris
- kardiochirurgischer Eingriff in letzten 3 Monaten
- operationsbedürftige Vitien
- akute Myocarditis oder akute Endokarditis
- Herzinsuffizienz NYHA IV oder
- echokardiographische Ejektionsfraktion < 30 %
- implantierter Herzschrittmacher, Defibrillator
- Überleitungsstörungen, insbesondere AV-Block II. und III. Grades
- Sinuatrialer Block in jüngerer Anamnese
- Schenkelblock (einschl. inkompletter Schenkelblock, QRS > 0,12 s)
- QTc-Verlängerung > 0,44 (ohne antiarrhyth. Therapie)
- idiopathisches QT-Syndrom
- symptomatische Bradykardie
- Digitalisüberdosierung
- symptomatische schwere Hypotonie (systolisch < 100 mm Hg)
- mehr als zwei vorangegangene Versuche mit Antiarrhythmika zur Rezidivprophylaxe, insbesondere mit den Prüfsubstanzen in ausreichender Dosierung (> 2 × 1 Tabl. Cordichin, Sotalol > 240 mg)

andere:

- Typ-I-Diabetiker
- Spätstadium peripherer Durchblutungsstörungen
- obstruktive Atemwegserkrankungen
- nicht ausgleichbare Elektrolytstörungen
- Serum-Kalium < 4,5 mVal/l
- klinisch gravierende endokrine Störungen (insbes. Hyperthyreose)
- Myasthenia gravis
- klinisch relevante Nierenfunktionsstörung (Kreatinin > 1,5 mg/dl, Harnstoff > 80 mg/dl)
- klinisch relevante Leberfunktionsstörungen (Bilirubin > 1,5 mg/dl, Transaminasen > 3fache des oberen Referenzwertes)
- Thrombozytopenie
- metabolische Azidose
- Begleittherapie mit anderen Antiarrhythmika
- Begleittherapie mit Betablockern, Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva
- vorherige Therapie mit Amiodaron
- Therapie mit Neuroleptika, Lithium und Dihydralazin
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Chinin,
- Chinidin, Herzglykoside, Verapamil, Sotalol und Sulfonamiden
- Schwangerschaft und Stillzeit
- allgemeine Geschäftsunfähigkeit und mangelnde Kooperationsbereitschaft
- bekannter Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholmißbrauch
- Teilnahme an einer klinischen Prüfung in letzten 30 Tagen

Patientenkollektiv/Statistik

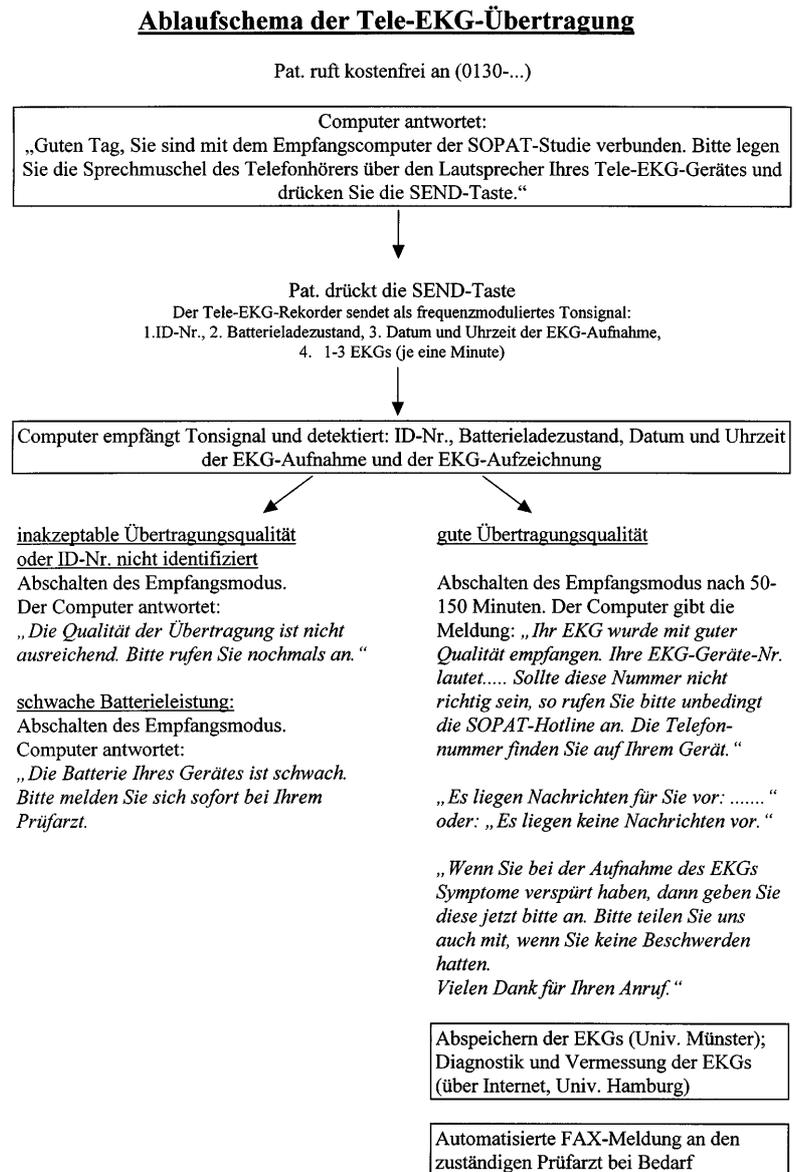
Aufgrund der Ergebnisse bisheriger Studien wird damit gerechnet, daß nach 90 Tagen etwa 50 % der Patienten in der Placebogruppe das erste Rezidiv aufweisen (11, 28, 32). Die mittlere Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv liegt unter der Annahme einer Exponentialverteilung der Daten bei ca. 30 Tagen. Es wird angenommen, daß dieser Zeitraum unter der Behandlung mit 3 × 1 Tabl. Cordichin um ca. 10 Tage verlängert wird. Die Abschätzung der Fallzahl ergibt somit bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ und einem Fehler 2. Art von 0,2 und einer angenommenen Drop-out-Rate von 20 %, daß mindestens 1000 Patienten in die Studie eingeschlossen werden müssen. Bei konfirmatorischem Vergleich der einzelnen Behandlungsgruppen ergibt sich somit die Anzahl von 250 Patienten pro Behandlungsgruppe. Die Daten sämtlicher randomisierter Patienten gehen in den primären

Vergleich gemäß ihrer Zuordnung ein. Die primäre Analyse erfolgt nach dem „Intention-to-treat“-Prinzip. Patienten werden über ein Jahr eingeschlossen. Insgesamt werden ca. 180–200 niedergelassene Allgemeinmediziner, Internisten und Kardiologen an der Studie teilnehmen. Die positiven Ethikvoten für den Leiter der klinischen Prüfung und der zuständigen Landesärztekammern liegen vor.

Studienmedikation

Die Studienmedikation wird aufgrund unterschiedlicher galenischer Aufbereitungen nach der Double-dummy-Technik verabreicht. D. h., jeder Patient erhält neben seiner ihm nach dem Randomisierungsplan zugeteilten Prüfmedikation die gleiche Menge an Placebomedikation, die in Form, Aussehen und Geschmack dem jeweiligen Verumpräparat gleicht.

Abb. 1 Ablaufschema der Tele-EKG-Übertragung



Die Einnahme der ersten Prüfmedikation erfolgt am Tag des Studieneinschlusses. Der Patient erhält in der Prüfpraxis eine Testdosis der randomisierten Prüfmedikation. Vor Einnahme der Testdosis wird im Ruhe-EKG das Vorliegen von Sinusrhythmus dokumentiert. Aufgrund einer gelegentlich beobachteten Idiosynkrasie nach Einnahme der ersten Antiarrhythmikadosis wird der Patient für einige Zeit in der Praxis beobachtet, und nach Einnahme der ersten Prüfmedikation wird ein weiteres Ruhe-EKG aufgezeichnet.

Im Verlauf der nächsten 3 Tage erhält der Patient die Verummedikation in den Dosen: 2× 1 Tabl. Cordichin® oder 3× 80 mg Sotalol. Eine Tablette Cordichin® enthält 160 mg Chinidinbase und 80 mg Verapamil. Ab dem vier-

ten Tag erhält der Patient dann die Dauermedikation von entweder 2× 1 Tabl. Cordichin®, 3× 1 Tabl. Cordichin® oder 2× 160 mg Sotalol. Insgesamt nimmt jeder Patient dreimal täglich zwei Tabletten ein. Bei jeder Einnahme nimmt der Patient die ihm zugeteilte Prüfmedikation und eine Placebotablette ein. Das heißt, daß Patienten der Placebogruppe zweifach Placebomedikation einnehmen. Die medikamentöse Aufsättigung ist durch die Konfektionierung der Prüfmedikation festgelegt und kann nicht individuell angepaßt werden. Nach 7 Tagen sollten therapeutische Plasmaspiegel der Prüfsubstanzen erreicht sein, so daß ab dem 7. Tag nach Randomisierung die Wertung von symptomatischen Vorhofflimmer-/flutter-Episoden im Sinne des Studienprotokolls beginnt.

Untersuchungsparameter

Neben der allgemeinen und kardiovaskulären Anamnese mit besonderer Erfassung des Symptombildes, der Häufigkeit der Vorhofflimmer-/flutter-Attacken und dem klinischen Verlauf der Erkrankung wird eine körperliche Untersuchung sowie eine Kontrolle der Vitalparameter (Puls, Blutdruck) bei jeder Visite durchgeführt. Vor Einschluß des Patienten werden eine Echokardiographie zur Bestimmung der Ejektionsfraktion und zur Vermessung der Herzbinnenräume sowie ein Langzeit-EKG zum Ausschluß von chronischem Vorhofflimmern oder anderen Rhythmusstörungen durchgeführt.

Vor Einnahme der ersten Prüfmedikation muß im Ruhe-EKG Sinusrhythmus nachgewiesen sein. Bei Studieneinschluß und Ende der Prüfphase werden Routinelaborparameter bestimmt. Zusätzlich werden bei den dreimonatig durchgeführten Kontrollvisiten der Kalium- und Magnesiumspiegel überprüft. Dabei sollte der Kaliumspiegel nicht unter 4,5 mVal/l liegen. Nach Randomisierung auf die Prüfmedikation, nach 6 Monaten und bei der Abschlußuntersuchung werden zudem die Plasmaspiegel von Chinidin, Verapamil und Sotalol in einem Zentrallabor bestimmt.

Tele-EKG

Die tägliche und symptomorientierte elektrokardiographische Überwachung der Patienten erfolgt mittels transtelefonisch übertragenem EKG-Monitoring. Der Patient kann mit einem scheckkartengroßen Event-Rekorder (RhythmCard®, Hersteller: Instromedix®, USA) ein einkanaliges EKG an sich selbst ableiten und transtelefonisch übertragen. Nach einer Minute beendet das Gerät automatisch die Aufzeichnung. Das Gerät ermöglicht die digitale Speicherung von 3 unabhängigen, einminütigen EKGs mit Registrierung des Aufnahmezeitpunktes. Um weitere EKGs aufzunehmen, muß zunächst über Telefon übertragen werden, um den Speicher zu entleeren. Allerdings werden die gesendeten EKGs erst bei erneuter EKG-Aufzeichnung überschrieben und verbleiben bis dahin im Speicher (zur Geräte-Handhabung siehe (15)).

Die telefonische Übertragung ist von jedem Telefon, einschließlich Münzfernsprechern, aber nicht über Mobilfunk, in Deutschland und sieben weiteren europäischen Ländern kostenfrei möglich. Neben der Übertragung des EKGs hat der Patient zusätzlich die Möglichkeit, aufgetretene Symptome anzugeben. Die EKGs und zugehörigen Symptomangebungen (gespeichert auf sog. voice files) werden von mehreren zentralen Empfangsstationen an der Universitätsklinik Münster aufgenommen. Die Empfangsstationen decodieren sämtliche als Tonsignal gesendeten Informationen und transferieren die frequenzmodulierten Tonsignale in eine amplitudenmodulierte Zeitreihe, die digital gespeichert wird. Beim Empfang der EKGs werden neben der Gerätenummer der

Zeitpunkt der EKG-Aufnahme und das Empfangsdatum erfaßt. Nach der EKG-Übertragung wird dem Patienten die decodierte Gerätenummer vom Empfangscomputer mitgeteilt. Bei fehlender Übereinstimmung mit der auf dem Event-Rekorder abgedruckten Nummer wird der Patient aufgefordert, die SOPAT-Hotline anzurufen. Der genaue Ablauf der Tele-EKG-Übertragung ist in Abbildung 1 dargestellt.

Die Auswertezentrale der Universität Hamburg kann über einen Internet-Server und „local mapping“ über TCP/IP-Freigabe auf die Empfangscomputer der Universität Münster zugreifen. Die eingegangenen EKGs und voice files werden in Hamburg diagnostiziert und ausgewertet. Die zentrale Abspeicherung und Archivierung der Daten wird an der Universitätsklinik Münster durchgeführt. Dieser Weg der Datenübermittlung wurde gewählt, da an der Universitätsklinik Münster aufgrund der dort durchgeführten PAFAC-Studie (15) die notwendige Hardware bereits vorhanden ist. Die gespeicherten EKGs werden von besonders geschultem medizinisch-technischem Personal unter ärztlicher Aufsicht täglich in der Auswertezentrale des Universitäts-Krankenhauses Hamburg-Eppendorf ausgewertet. Das Analyseprogramm ermöglicht eine rasche Vermessung von Herzfrequenz, PQ-Zeit, QRS- und QT-Dauer sowie frequenzkorrigierter QTc. Bei Vorhofflimmern ermöglicht eine alternative Bildschirmseite die Berechnung der Herzfrequenz über 10 RR'-Abstände gemittelt sowie die Angabe des längsten und kürzesten RR-Intervalls (weitere Ausführungen in 15).

Als Ereignis im Sinne des Studienprotokolls werden alle Vorhofflimmer- oder -flutter-Episoden gewertet, die mindestens 30 s andauern und von Symptomen begleitet sind, die bei der EKG-Übertragung vom Patienten angegeben werden können. Die primäre Zielvariable ist erreicht, wenn der Patient das erste Mal nach Aufsättigung mit der Prüfmedikation (ab dem 7. Tag nach Randomisierung) symptomatisches Vorhofflimmern/-flattern überträgt. Die Ereignisse werden über die Zeitdauer der Studienteilnahme bis zu maximal einem Jahr für jeden Patienten individuell registriert und gezählt, um die Episodenhäufigkeiten in den einzelnen Behandlungsgruppen ermitteln und vergleichen zu können.

Bei Auftreten von Vorhofflimmern/-flattern an drei aufeinanderfolgenden Tagen ohne zwischenzeitliche Registrierung eines Sinusrhythmus im transtelefonisch übertragenen EKG wird der zuständige Prüfarzt informiert und aufgefordert, den Patienten zum Ausschluß von chronischem Vorhofflimmern zum Langzeit-EKG einzubestellen. Bei sonstigen Auffälligkeiten im EKG, insbesondere bei ventrikulären Tachykardien, QTc-Verlängerung > 0,55 oder symptomatischer Bradykardie sowie bei Neueinschluß eines Patienten in die Screening- oder Prüfphase, bei Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern in der Screening-Phase und bei Beendigung der Screening-Phase wird der Prüfarzt per automatischem und über die aktualisierte Datenbank aktivierten FAX-Versand informiert. Beigefügt sind die dem jeweiligen Patienten zugehörigen

Tab. 2 Komitee-Besetzung

Executive Committee of the Investigators (ECI):	
Vorsitz	Prof. Dr. Th. Meinertz (Leiter der klinischen Prüfung, Hamburg)
Mitglieder	Dr. H.-P. Koch (Studienkoordinator des Sponsors, Neustadt) Prof. Dr. B. Lüderitz (Bonn) Dr. M. Patten (Studienkoordinatorin, Hamburg) Dr. F. Sonntag (Henstedt-Ulzburg)
Data Safety and Monitoring Committee (DSMC):	
Vorsitz	Prof. Dr. M. Schlepper (Bad Nauheim)
Mitglieder	Prof. Dr. D. Andresen (Berlin) Prof. Dr. P. Bauer (Biometriker, Wien) Prof. Dr. G.-H. von Knorre (Rostock) Prof. Dr. D. Pfeiffer (Leipzig) PD Dr. M. Zehender (Freiburg)
Critical Event Committee (CEC):	
Vorsitz	Prof. Dr. H.-J. Trappe (Herne)
Mitglieder	Dr. D. Kalusche (Bad Krozingen) PD Dr. M. Meesmann (Würzburg) PD Dr. H. Pitschner (Bad Nauheim)

EKG-Ausdrucke sowie ggf. Rückantwortformulare, um die Auswertezentrale am Universitäts-Krankenhaus in Hamburg über eingeleitete Maßnahmen zu informieren.

Alle Studienzentren erhalten monatliche Statusberichte über das telefonische EKG-Monitoring ihrer Patienten und werden gleichzeitig über das zeitliche Auftreten von paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden informiert.

Überwachung des Studienverlaufs

Die Überwachung der Studie wird durch drei unabhängige Komitees gewährleistet. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse werden einem Critical Event Committee (CEC) zur Beurteilung und Bewertung vorgelegt. Dreimonatliche Berichte über den Verlauf der Studie, verblindete Zwischenauswertungen, Rekrutierungsraten und bewertete unerwünschte Ereignisse werden an ein Data Safety und Monitoring Committee (DSMC) weitergeleitet, das einen Studienabbruch bei nicht mehr vertretbarem Risiko der eingeschlossenen Patienten dem Executive Committee of the Investigators (ECI) empfehlen kann. Die Zusammensetzung der einzelnen Komitees ist in Tabelle 2 aufgeführt. Ein Bericht über den Verlauf der Studie wird dem DSMC und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in halbjährlichen Abständen vorgelegt.

Bisheriger Verlauf der Studie

Die Studie wurde Anfang November 1997 begonnen. Zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung (August 1998) wurden

160 zur Mitarbeit bereite Prüfzentren initialisiert. Davon nehmen bislang 80 Zentren aktiv an der Studie teil. Es wurden bislang 188 Patienten in die Prüfphase eingeschlossen. 222 Patienten wurden insgesamt in die Screeningphase eingeschlossen. Davon war bei 49 Patienten innerhalb eines Monats paroxysmales symptomatisches Vorhofflimmern/-flattern aufgetreten. Die Compliance der Patienten bezüglich der täglichen EKG-Übertragung ist hoch. Im Durchschnitt übertragen die Patienten an 6 Tagen pro Woche ein Tele-EKG. Bei Patienten, die seit November 1997 bereits an der Studie teilnehmen, hat die Compliance nicht signifikant abgenommen. Sollte ein Patient über 7 Tage kein EKG übertragen haben, wird der zuständige Prüfarzt informiert und aufgefordert, sich mit dem Patienten in Verbindung zu setzen.

Die Studie wird voraussichtlich Ende 1999 abgeschlossen sein. Erste Daten der Auswertung werden im Frühjahr 2000 erwartet.

Diskussion

Die Frage, ob eine medikamentöse Prophylaxe von paroxysmalem Vorhofflimmern mit Antiarrhythmika grundsätzlich zu empfehlen ist oder ob aufgrund des möglichen Risikos, proarrhythmische Effekte auszulösen, von einer Dauermedikation abgeraten werden sollte, wird trotz des Wirksamkeitsnachweises einiger Antiarrhythmika kontrovers diskutiert. Bei der Untersuchung von Antiarrhythmika als geeignete Prophylaxe bei paroxysmalem Vorhofflimmern steht neben der Beurteilung ihrer Effektivität vor allem auch die Sicherheit dieser Medikamente im Vordergrund. Die hier beschriebene klinische Prüfung soll in diesem Zusammenhang die Effizienz

einer medikamentösen Dauertherapie mit der fixen Kombination Chinidin und Verapamil (Cordichin®) im Vergleich zu Sotalol (Darob®) und Placebo in der Behandlung von symptomatischem, paroxysmalem Vorhofflimmern/-flattern untersuchen.

Obwohl eine Wirksamkeit der Kombination von Chinidin und Verapamil sowohl in der Konversion von chronischem Vorhofflimmern als auch in der Rezidivprophylaxe von paroxysmalem Vorhofflimmern nachgewiesen werden konnte (4, 5, 17, 20, 40), wurden in der Vergangenheit vermehrt proarrhythmische Effekte unter der Kombinationstherapie beobachtet (21). Allerdings fehlen bislang randomisierte und doppelblinde Studien, die die Wirksamkeit gegen mögliche Risiken unter der Einnahme von Cordichin® abgrenzen und bewerten. Vor allem unter Behandlung mit Chinidin wurde das verstärkte Auftreten proarrhythmischer Effekte beobachtet (12), wobei vermutlich durch die anticholinerge Wirkung des Chinidins die AV-Überleitungszeit verkürzt wird. Verapamil hingegen verhindert die beim Vorhofflimmern auftretende Verkürzung der effektiven Refraktärperiode im Vorhof, womit das Auftreten neuer Vorhofflimmerepisoden nachweislich reduziert wird (13, 35, 38). Bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil und Chinidin hat sich gezeigt, daß Verapamil durch direkte kalziumantagonistische Effekte am AV-Knoten die unerwünschte anticholinerg bedingte Verkürzung der AV-Überleitungszeit durch Chinidin neutralisiert (37). Studien haben darüber hinaus gezeigt, daß die Kombination von Verapamil und Chinidin im Vergleich zu den Einzelsubstanzen eine signifikante überadditive Wirkung auf die Vorhofflimmerschwelle aufweist (36).

Dem Klasse-III-Antiarrhythmikum Sotalol werden neben seiner β -blockierenden Wirkung elektrophysiologische Eigenschaften zugeschrieben, die über die Wirkung konventioneller Betablocker hinausgehen (23, 30, 31, 34). Hierzu gehört die Verlängerung der effektiven und absoluten Refraktärzeit sowohl im Vorhof- und Ventrikelmyokard als auch im Erregungsleitungssystem (7, 39). Die Wirksamkeit in der Unterdrückung von Vorhofflimmern wird dabei vor allem der Wirkung am Vorhofmyokard zugeschrieben (18). Es konnte in randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studien die Wirksamkeit von Sotalol als Anfallsprophylaxe bei häufigem paroxysmalem Vorhofflimmern ($> 1 \times$ im Monat auftretend) nachgewiesen werden, wobei die Gabe von 2×160 mg/Tag der Dosis 2×80 mg/Tag deutlich überlegen war (8, 42). Unter der Gabe von 2×80 mg/Tag Sotalol konnte kein signifikanter (8) bzw. ein nur geringer (42) Effekt gegenüber einer Placebogruppe erreicht werden. In beiden Studien traten unter der Gabe von 2×160 mg/Tag Sotalol keine proarrhythmischen Effekte auf, und die QTc blieb bei allen Patienten unter 0,55 s. Sotalol gehört heute zu einer der am häufigsten bei intermittierendem und chronischem Vorhofflimmern angewandten Substanzen. Aufgrund dieser Beobachtungen wird in der hier beschriebenen Studie Sota-

lol in einer Dosierung von 2×160 mg/Tag als effektive Standardtherapie eingesetzt und mit der Wirksamkeit von Cordichin® in zwei unterschiedlichen Dosierungen verglichen.

In der hier beschriebenen Studie werden die beiden Prüfsubstanzen in ihrer Wirksamkeit und Sicherheit als Anfallsprophylaxe gegen einen Placeboarm verglichen. Darüber hinaus ermöglicht das Prüfdesign einen Vergleich beider Prüfsubstanzen.

Das hier vorgestellte Prüfdesign wurde in Anlehnung an einen von Pritchett et al. veröffentlichten Vorschlag zur Durchführung klinischer Studien bei paroxysmalen Arrhythmien konzipiert (28). Bei den Patienten sollte als Einschlusskriterium symptomatisches Vorhofflimmern/-flattern im letzten Monat dokumentiert sein. Zu diesem Zweck erhalten die Patienten die Möglichkeit, in einer sog. Screening-Phase für einen Monat täglich und vor allem bei auftretenden Symptomen ein EKG zu übertragen und dieses transtelefonisch an die Auswertezentrale zu senden. Auf diese Weise können Patienten, die nur selten unter paroxysmalem Vorhofflimmern/-flattern leiden, von der Studie ausgeschlossen werden. Es wird so gewährleistet, daß unter Placebobedingungen genügend symptomatische Episoden auftreten, um eine Wirksamkeit der Prüfmedikation gegenüber Placebo erkennen zu können. Zugleich wird den Patienten durch die Screening-Phase die Möglichkeit gegeben, vor Eintritt in die Prüfphase die EKG-Aufzeichnung und telefonische Übertragung zu üben. Patienten, die mit der transtelefonischen EKG-Übertragung nicht zurechtkommen oder nicht compliant sind, werden von vornherein nicht in die Studie aufgenommen.

Die Erfassung symptomatischer, paroxysmaler Arrhythmien mit Hilfe des transtelefonischen EKG-Monitorings ist der Detektierung mit dem 24-Stunden-Langzeit-EKG nachweislich überlegen, was vor allem auf dem Vorteil beruht, direkt während des Auftretens von Beschwerden ein EKG aufzeichnen zu können (16). Weiterhin konnte gezeigt werden, daß eine gute Korrelation zwischen der Angabe von Symptomen und dem Vorliegen von paroxysmalen Tachykardien beim Einsatz des transtelefonischen EKG-Monitorings besteht (2, 6).

Eine zentrale Auswertung der eingegangenen EKGs ermöglicht neben der Erkennung symptomatischer Vorhofflimmer-/flutter-Episoden außerdem eine schnelle Bewertung möglicher proarrhythmischer Effekte. Durch die tägliche, symptomorientierte EKG-Übertragung soll eine engmaschige EKG-Kontrolle gewährleistet werden, die eine frühzeitige QTc-Verlängerung, Veränderungen der Herzfrequenz oder das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien unter Studienmedikation ermöglicht. Damit wird dem Patienten eine größtmögliche Sicherheit während der Medikamenteneinnahme geboten, die durch andere Standardverfahren, wie regelmäßige Ruhe- oder Langzeit-EKG-Kontrollen, nicht in dem Maße gewährleistet werden kann.

Neben der gezielten Detektion symptomatischer Episoden ist durch die tägliche EKG-Übertragung auch die Registrierung von asymptomatischen Episoden gegeben. Die Erfassung asymptomatischer Episoden unter Medikation im Vergleich zu Placebo ist aufgrund möglicher thromboembolischer Komplikationen ebenfalls von wissenschaftlichem und klinischem Interesse.

Einschränkend ist allerdings darauf hinzuweisen, daß die tägliche transtelefonische EKG-Übertragung nur ein Screening darstellt und vor allem bei Patienten mit kurz andauernden Arrhythmieepisoden kein Tagesprofil wiedergegeben werden kann, wie dies mit dem 24-h-Langzeit-EKG gewährleistet ist.

Literatur

1. Aliot E, Denjoy I (1996) Comparison of the safety and efficacy of flecainide versus propafenone in hospital out-patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol* 77:66A–71A
2. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AK, Bhandari RW, Hawkinson RW, Pritchett ELC (1989) Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients. Initially tolerating antiarrhythmic therapy. *Circulation* 80:1557–1570
3. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, McGowan N, Goldmann L, Friedman PL (1988) Long-term oral propafenone therapy for suppression of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 12:1005–1011
4. Bachour G (1982) Antiarrhythmische Langzeittherapie mit Chinidin/Verapamil-Kombination. *Herz Kreisl* 14:33–41
5. Beck OA, Günther R, Hochrein H (1982) Kombinierte Anwendung von Chinidin und Verapamil bei chronischem Vorhofflimmern und -flattern. *Münch Med Wschr* 124:383–386
6. Bhandari AK, Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Cullen MT, Hawkinson RW, Pritchett ELC et al (1992) Correlation of symptoms with occurrence of paroxysmal supraventricular tachycardia or atrial fibrillation: a transtelephonic monitoring study. *Am Heart J* 124:381–386
7. Blanc JJ, Boschat J, Ollivier JP, Penther PH (1985) Effects of oral sotalol on the conduction of accessory atrioventricular pathways. *Arch Mal Cœur* 78:1097–1102
8. Camm AJ, Paul V (1990) Sotalol for paroxysmal supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol* 65:67A–73A
9. Chimenti MT, Cullen J, Casadei G (1996) 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. *Am J Cardiol* 77:60A–65A
10. Chouty F, Coumel P (1988) Oral flecainide for prophylaxis of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 62:35D–37D
11. Clair WK, Wilkinson WE, McCarthy EA, Page RL, Pritchett ELC (1993) Spontaneous occurrence of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia in untreated patients. *Circulation* 87:1114–1122
12. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC (1990) Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 82:1106–1116
13. Daoud EG, Knight BP, Weiss R, Bahu M, Paladino W, Goyal R, Man C, Strickberger SA, Morady F (1997) Effect of verapamil and procainamide in atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation* 96:1542–1550
14. Dorian P, Naccarelli GV, Coumel P, Hohnloser SH, Maser MJ (1996) A randomized comparison of flecainide versus verapamil in paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 77:89A–95A
15. Fetsch Th, Burschel G, Borggrefe M, Breithardt G (1998) Die medikamentöse Prophylaxe nach Kardioversion von chronischem Vorhofflimmern – Ziele und Design der PAFAC-Studie. *Z Kardiol* 88:195–207
16. Grodman RS, Capone RJ, Most AS (1979) Arrhythmia surveillance by transtelephonic monitoring: comparison with holter monitoring in symptomatic ambulatory patients. *Am Heart J* 98:459–464
17. Gülker H, Bramann HU, Brisse B, Kuhs H (1980) Kombinierte Behandlung chronischer Vorhoffrhythmusstörungen mit Chinidin/Verapamil. *Med Klin* 75:196–198
18. Hayward RP, Taggart P (1986) Effect of sotalol on human atrial action potential duration and refractoriness: cycle length dependency of class III activity. *Circ Res* 20:100–107
19. Henthorn RW, Waldo AL, Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett ELC (1991) Flecainide acetate prevents recurrence of symptomatic paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 83:119–125
20. Innes GD, Vertesi L, Dillon EC, Metcalfe C (1997) Effectiveness of verapamil-quinidine versus digoxin-quinidine in the emergency department treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Annals Emerg Med* 29:126–134
21. Karch M, Schmitt C, Plewan A, Schmidt G, Schömig A (1997) Torsade-de-pointes-Tachykardie unter Einnahme von Chinidin und Verapamil bei Vorhofflimmern. *Herz* 22:51–56
22. Nacarelli GV, Dorian P, Hohnloser SH, Coumel P (1996) Prospective comparison of flecainide versus quinidine for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol* 77:53A–59A
23. Nathan AW, Hellestrand KJ, Bexton RS, Ward DE, Spurell RAJ, Camm AJ (1982) Electrophysiological effects of sotalol – just another betablocker? *Br Heart J* 47:515–520
24. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett ELC (1994) Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 89:224–227
25. Pietersen AH, Hellemann H (1991) Usefulness of flecainide for prevention of paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 67:713–717
26. Pritchett ELC, McCarthy EA, Wilkinson WE (1991) Propafenone treatment of symptomatic paroxysmal supraventricular arrhythmias. *Ann Internal Med* 114:539–544
27. Pritchett ELC, Da Torre SD, Platt ML, McCarrville SE, Hougham AJ (1991) Flecainide acetate treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation: dose-response studies. *J Am Coll Cardiol* 17:297–303
28. Pritchett ELC, Lee KL (1988) Designing clinical trials for paroxysmal atrial tachycardia and other paroxysmal arrhythmias. *J Clin Epidemiol* 41:851–858
29. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM (1993) Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 71:558–563
30. Rizos I, Senges J, Jaueming R, Lengfelder W, Czygan E, Brachmann J et al (1984) Differential effects of sotalol and metoprolol on induction of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 53:1022–1027
31. Singh BN, Vaughn Williams EM (1970) A third class of antiarrhythmic action: effects

- of atrial and ventricular intracellular potentials, and other pharmacological actions on cardiac muscle of MJ 1999 and AH 3474. *Br J Pharmacol* 39:675–689
32. Sintetos AL, Roark SF, Smith MS, McCarthy EA, Lee KL, Pritchett ELC (1986) Incidence of symptomatic tachycardia in untreated patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Arch Intern Med* 146:2205–2209
33. Sonnhag C, Kallryd A, Nylander E, Ryden L (1988) Long-term efficacy of flecainide in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Med Scand* 224:563–569
34. Strauss HC, Bigger JT, Hoffmann BF (1970) Electrophysiological and beta-receptor blocking effects of MJ 1999 on dog and rabbit cardiac tissue. *Circ Res* 26:661–670
35. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJGM, De Kam PJ, Van Den Berg MP, Haaksma V, Van Der Woude HJ, Allessie MA (1998) Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 31:167–173
36. Thale J, Gülker H, Heuer H, Dorsel M, Bender F (1985) Chinidin-Kombinationen bei experimentellen atrialen und ventrikulären Rhythmusstörungen. In: Bender F, Greeff K (Hrsg) *Kombinationstherapie der Herzrhythmusstörungen mit Chinidin und Verapamil*. Steinkopff Verlag Darmstadt, S 17–24
37. Theisen K, Scheininger M (1985) Elektrophysiologische Effekte der Kombination Chinidin/Verapamil auf die AV-Leitung des Menschen. In: Bender F, Greeff K (Hrsg) *Kombinationstherapie der Herzrhythmusstörungen mit Chinidin und Verapamil*. Steinkopff Verlag Darmstadt, S 47–61
38. Tieleman RG, De Langen CDJ, Van Gelder IC, De Kam PJ, Grandjean J, Bel KJ, Wijffels MCEF, Allessie MA, Crijns HJGM (1997) Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 95:1945–1953
39. Touboul P, Atallah G, Kirkorian G, Lavaud P, Matthieu M, Dellinger A (1987) Effects of intravenous sotalol in patients with atrioventricular accessory pathways. *Am Heart J* 114:545–550
40. Trappe HJ, Pfitzner P (1996) Konversionsrate und Rezidivprophylaxe bei paroxysmalem und anhaltendem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit Verapamil/Chinidin. *Med Klin* 91:617–625
41. Van Wijk LM, Den Heijer P, Cryns HJ, Van Gilst WH, Lie KI (1989) Flecainide versus quinidine in the prevention of paroxysms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 13:32–36
42. Wanless RS, Anderson K, Joy M, Joseph SP (1997) Multicenter comparative study of the efficacy and safety of sotalol in the prophylactic treatment of patients with paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 133:441–446