

Amiodaron in Kombination mit Chinidin-Sulfat zeigt keine Vorteile zur Behandlung des Vorhofflimmerns des Pferdes

Alexandra Imhasly, Peter R. Tschudi und Vincent Gerber

Pferdeambulanz, Departement für klinische Veterinärmedizin, Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern, Schweiz

Zusammenfassung

Amiodaron (AD) soll nicht nur eine potentielle medikamentelle Alternative zu Chinidin-Sulfat (CS) beim Vorhofflimmern des Pferdes sein, sondern auch synergistisch mit CS wirken. Unsere Hypothese war, dass die Kombination von AD mit CS 1) für die Konversion eine Dosisreduktion von CS erlaubt und 2) dadurch besser verträglich ist als CS alleine. Einer ersten Gruppe von 8 Pferden mit Vorhofflimmern wurde AD verabreicht (initial 5 mg/kg i.v. gefolgt von 4.95 mg/kg i.v. nach 2.45 und 11.45 Stunden, als Boli über je 3 Minuten), gefolgt von CS (initial 10 mg/kg i.v. als 1%-tige Lösung, 0.2 g/Minuten). Die Dosierung von CS wurde täglich um 2 mg/kg erhöht, bis zur Konversion oder bis eine tägliche maximale Dosis von 22 mg/kg CS erreicht war. Eine zweite Gruppe von 7 Pferden wurde nur mit CS mit diesem Protokoll behandelt. In der ersten Gruppe konvertierte ein Pferd mit der alleinigen AD-Behandlung. Drei weitere Tiere der Gruppe 1 und 3 Tiere der Gruppe 2 konvertierten mit der CS-Therapie. Ein Tier der Gruppe 2 zeigte aber einen persistierenden AV-Block III. Grades nach der Konversion. In beiden Gruppen konvertierten die Pferde durchschnittlich bei derselben CS-Dosierung (Gesamtdosis Gruppe 1: 12.8 ± 8.6 mg/kg; Gruppe 2: 15.6 ± 1.6 mg/kg; $p = 0.27$). Ein Pferd verstarb während der CS-Infusion am zweiten Tag (Gesamtdosis: 20 mg/kg). Eine synergistische Wirkung von AD mit CS wurde in dieser Kombination und Konzentration nicht beobachtet, und es konnte keine Dosisreduktion von CS erzielt werden.

Schlüsselwörter: Vorhofflimmern, medikamentelle Therapie, Amiodarone, Chinidin-Sulfat, Pferd, Kardiologie

Combined Amiodarone and Chinidin Sulfate show no advantage over Chinidin Sulfate alone in equine atrial fibrillation

Amiodarone (AD) is a potential alternative therapy to the anti-arrhythmic quinidine sulfate (QS) for treatment of atrial fibrillation in horses. However, both drugs can also work in synergy. Our hypothesis was that the combination of AD with QS 1) allows for a reduction of the dose of QS needed to convert atrial fibrillation in horses and 2) thereby causes less side effects than QS treatment alone. In the first group (combined AD and QS), 8 horses with atrial fibrillation were pre-treated with AD (initial dose of 5 mg/kg i.v. followed by 4.95 mg/kg i.v. after 2.45 and 11.45 hours, each given over 3 minutes). Subsequently, a protocol using QS (initial dose of 10 mg/kg, as a 1% solution, 0.2 g/minute) within the first 22 hours was initiated. The dose of QS administered was increased by 2 mg/kg each day either until conversion, until side effects manifested themselves or until a maximal dose of 22 mg/kg was reached. Second group was comprised of 7 horses with atrial fibrillation, which were all treated with QS alone according to the above protocol. In the first group, one horse converted with AD alone. Three horses converted with a total dose of CS of 12.8 ± 8.6 mg/kg, 3 did not convert. One horse in the first group showed a short phase of excitement during the AD infusion, without ECG changes. In the second group, 3 horses converted after the first QS infusion (total dose 15.6 ± 1.6 mg/kg). One of them showed a persistent 3rd degree AV Block. Three horses did not convert. One horse died during the second infusion of QS (after 20 mg/kg). There was no statistical difference between the groups in the mean dosage of QS used until conversion ($p = 0.27$). Except for the sudden death, similar side effects were observed in both groups. Therefore, no synergistic effect of the combination of AD and QS could be demonstrated at the concentrations used.

Keywords: atrial fibrillation, medical treatment, amiodarone, quinidine sulfate, horse, cardiology

Einleitung

Seit vielen Jahren werden in der Pferdemedizin Chinidin-Salze, intravenös (i.v.) oder via Nasenschlundsonde, als Antiarrhythmika bei Pferden mit Vorhofflimmern gewählt. Die Erfolgschancen sind gut (75-90%), wenn das Vorhofflimmern im akuten Stadium behandelt wird, aber schlechter (26-38%), wenn es chronisch ist (Glendinning 1965, Deem und Fregin 1982, Morris und Fregin 1982, Reef et al. 1988, Muir et al. 1990).

Ohne auffällige Leistungseinbußen bleibt die Arrhythmie oft lange Zeit unbemerkt und wird erst bei einer Routineuntersuchung auskultatorisch diagnostiziert. Der Entstehungszeit-

punkt ist dann retrospektiv meist nicht mehr eruierbar. Unter Umständen kann das Vorhofflimmern bereits mehrere Monate oder sogar Jahre bestehen.

Chinidin-Sulfat (CS) hat eine hohe Toxizität, und viele Nebenwirkungen sind beschrieben: Schwellungen der Nasenschleimhaut, Ataxie, Durchfall, Kolik, Blutdruckabfall, Hufrehe, Paraphimose, Urtikaria, ventrikuläre Arrhythmien, zirkulatorischer Kollaps bis hin zum plötzlichen Tod (Glendinning 1965, Reef et al. 1988, Muir et al. 1990, Plump 2005). Eine sichere, medikamentelle Alternative ist beim Pferd noch nicht beschrieben. Zwar erzielte die Gruppe von de Clercq et al. mit dem Antiarrhythmikum Amiodaron (AD) bereits vielver-

sprechende Erfolge (3 respektive 4 von 6 erfolgreichen Konversionen; *De Clercq et al. 2006 und 2007, Maes et al. 2006*), aber auch dieses Medikament kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Beim Menschen werden im Zusammenhang mit AD Pulmonarfibrosen, Hepatopathien, kongestives Herzversagen und Arrhythmien beschrieben, beim Pferd vorübergehende Ataxien, Hinterhandschwäche und fataler Durchfall (*Cybulski et al. 2003, Plump 2005, De Clercq et al. 2006, 2007*), was die oben erwähnte Gruppe bei einer Gesamtdosis von 81 mg/kg bzw. 119 mg/kg auch beobachtet werden konnte. In Kombination mit Chinidin soll AD eine Verstärkung des pharmakologischen Effektes von CS bewirken (*De Clercq et al. 2006, Plump 2005*). Um bei gleichem Konversionserfolg eine Verminderung der Nebenwirkungen zu erzielen, haben wir deshalb eine niedrigere und sichere AD Dosis (*Trachsel et al. 2004*) in Kombination mit einem gebräuchlichen CS Protokoll gewählt.

Unsere Hypothese war, dass die Kombination von AD mit CS 1) für die Konversion eine Dosis-Reduktion von CS erlaubt und 2) dadurch besser verträglich ist als CS alleine.

Material und Methode

Patienten

Fünfzehn adulte Warmblutpferde mit Vorhofflimmern wurden an der Pferdeklinik der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern vorgestellt (Tabelle 1). Zwölf der 15 Pferde waren männlich, alle wurden im Spring- und Dressursport eingesetzt. Fünf Besitzer stellten ihre Pferde wegen Leistungseinbußen in den letzten Monaten für eine kardiologische Untersuchung vor, bei den anderen 9 Tieren wurde das Vorhofflimmern zufällig entdeckt. Die Einteilung in die Gruppen erfolgte zufällig. Die 8 Pferde

der Gruppe 1 - eine Stute, 6 Wallache und ein Hengst, 3 davon wegen Leistungseinbußen vorgestellt - waren im Durchschnitt 12.6 (\pm 4) Jahre, die 7 Pferde der Gruppe 2 - 2 Stuten, 5 Wallache, 2 davon wegen Leistungseinbußen vorgestellt - durchschnittlich 10.3 (\pm 4.6) Jahre alt (Tabelle 1).

Klinische, elektro- und echokardiographische Untersuchung

Eine komplette klinische, elektro- (Tektronix®) und echokardiographische Untersuchung (Acuson 128- und Acuson Sequoia-Echocardiographic System) mit hämatologischer (rotes und weißes Blutbild) und chemischer Laborarbeit (Elektrolyte, Metabolite und Enzyme) wurde durchgeführt. Für das EKG wurde die bipolare Herzspitzen-Herzbasis-Ableitung gewählt. Die Vorhoffrequenz errechnete sich aus dem Mittelwert von 3 Flimmerwellen, und die Ventrikelfrequenz wurde über 10 Sekunden des EKG's ausgezählt. In der Echokardiographie wurde das Herz mit der zwei-dimensionalen, der Farbdoppler- und Continuous wave Doppler-Methode systematisch transthorakal von links und rechts geschallt (*Bonagura und Blissitt 1995*).

Behandlungsprotokoll

Mit allen Besitzern wurde ein Konversionsversuch besprochen und sie wurden über mögliche Nebenwirkungen beider Antiarrhythmika sowie auf die geringe Erfahrung mit AD in der Pferdemedizin informiert. Die Gruppe 1 wurde mit AD vorbehandelt: ein initialer Bolus von 5 mg/kg intra-venös (i.v) gefolgt von zwei weiteren Boli von 4.95 mg/kg i.v 2.45 und 11.45 Stunden nach der Initialtherapie (*Trachsel et al. 2004*). Wenn die Tiere nicht zu einem Sinusrhythmus konvertierten, wurde mit einem Protokoll mit CS (initial 10

Tab 1 Alter, Geschlecht, Rasse, Anamnese, Echokardiographie-Befunde, Konversionserfolg und Chinidin-Sulfat (CS) Dosis der Tiere der Gruppe 1 (AD kombiniert mit CS) und Gruppe 2 (Protokoll 2: nur CS).

Nr.	Gruppe	Alter (Jahre)	Geschlecht	Rasse	Anamnese	EKG	Konversionserfolg	CS (mg/kg)
1	1	16	mk	SF	Leistungseinbuße	unauffällig	ja	13.6
2	1	11	mk	Hann	Zufallsbefund	unauffällig	ja	13
3	1	5	m	SF	Leistungseinbuße	ggr. MI	ja	13
4	1	14	mk	Hann	Zufallsbefund	ggr. MI und ...	ja	24
5	1	14	mk	Hann	Zufallsbefund	unauffällig	ja	0
6	1	10	mk	CH	Leistungseinbuße	unauffällig	nein	45.2
7	1	18	w	CH	Zufallsbefund	unauffällig	nein	64.6
8	1	13	mk	CH	Zufallsbefund	ggr. MI	nein	64.6
9	2	15	mk	CH	Zufallsbefund	unauffällig	ja	16
10	2	5	mk	CH	Zufallsbefund	unauffällig	AV-Block III.Grad	17
11	2	8	mk	CH	Leistungseinbuße	unauffällig	ja	14
12	2	17	mk	Irl	Leistungseinbuße	ggr. MI	nein	92
13	2	5	w	CH	Zufallsbefund	unauffällig	nein	20
14	2	11	w	SF	Zufallsbefund	unauffällig	nein	94
15	2	11	mk	CH	Zufallsbefund	unauffällig	nein	92

Abkürzungen: SF = Selle Français, Hann = Hannoveraner, CH = CH-Warmblut, Irl = Irländer, w = weiblich, m = Hengst, mk = Wallach, ggr. MI und TI = geringgradige Mitralklappen- und Trikuspidalklappeninsuffizienz, AV-Block III = Atrio-ventrikulärer Block III. Grades

mg/kg als 1%ige Infusion i.v., 0.2 g/Minute; Konzentration beschrieben bei Deegen et al. 1971 und 1974, Stadler et al. 1994) innerhalb der nächsten 22 Stunden fortgefahren. Die Dosierung von CS wurde täglich um 2 mg/kg i.v. erhöht, bis zur Konversion, zum Auftreten von Nebenwirkungen oder bis eine maximale tägliche Dosis von 22 mg/kg CS erreicht war. Die Gruppe 2 wurde nur mit dem CS Protokoll, wie oben beschrieben, behandelt. Die Patienten beider Gruppen wurden klinisch auf Nebenwirkungen wie Schwellung der Nasenschleimhaut, respiratorische Symptome, Hufrehe, gastrointestinale Störungen, Urtikaria, Arrhythmien, Kreislaufkollaps überwacht (Reef et al. 1988, Plump 2005, De Clercq et al. 2007) und elektrokardiographisch auf Anzeichen von Toxizität wie Verlängerung des QRS-Komplexes und ventrikuläre Arrhythmien kontrolliert (Glendinning 1965, Reef et al. 1988, De Clercq et al. 2006, 2007). Konversionserfolg A wurde definiert als eine Konversion vom Vorhofflimmern in einen anderen Rhythmus (Moise 1999) während mindestens 7 Tagen. Ein Konversionserfolg B war eine Konversion vom Vorhofflimmern in den normalen Sinusrhythmus, ohne Rezidiv in den folgenden 2 Monaten.

Statistik

Es wurde ein kommerzielles Statistik Software Programm (NCSS 2004 Statistical Software, www.ncss.com) verwendet. Die deskriptive Statistik wurde als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) wiedergegeben. Mit dem Fisher's Exact Test (two-sided) wurde die Verteilung der kategorischen Variablen in der Gruppe 1 (AD in Kombination mit CS) und 2 (CS alleine) getestet: Geschlecht (weiblich, männlich), Konversionserfolg A (ja, nein), Konversionserfolg B (ja, nein) und die Anamnese Leistungseinbuße (ja, nein). Mittels des Two-sample T-Test (two-sided) wurden die kontinuierlichen Variablen Alter und CS-Dosis zwischen den Protokollgruppen und zwischen den Pferden mit und ohne Konversionserfolg A (ja, nein) und mit und ohne Konversionserfolg B (ja, nein) verglichen. Alle Resultate mit einem p-Wert < 0.05 wurden als signifikant angesehen.

Resultate

Untersuchungsergebnisse vor Behandlung

Bei der klinischen Untersuchung zeigten alle Patienten eine Arrhythmie ohne Regelmäßigkeit, mit unterschiedlich lauten Herztönen und variabler Pulsstärke. Ein systolisches Herzgeräusch mit dem Punktum maximum über der Mitralklappe konnte bei 3 Tieren der Gruppe 1, und bei einem Tier der Gruppe 2 auskultiert werden. Elektrokardiographisch zeigten alle Tiere ein Vorhofflimmern (Vorhoffrequenz der f-Wellen: durchschnittlich 460/min, Ventrikelfrequenz durchschnittlich 44/min (Bereich 40 – 52/min). Echokardiographisch konnte mit der Farbdoppler- und Continuous wave Dopplermethode bei drei Tieren eine geringgradige Mitralklappen- und bei einem Pferd eine Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz diagnostiziert werden (Tabelle 1). Zur Bestimmung des Schweregrades der Insuffizienzen wurde ein in der Pferdemedizin verbreitetes semiquantitatives Klassifizierungssystem gewählt (Reef 1991, 1995): die Klappeninsuffizienzen bei unseren Patienten wurden als mild klassifiziert, weil nur ein oder zwei kleine

Refluxjets mit der Farbdoppler-Methode darstellbar waren, und diese weniger als 1/3 des Vorhofes ausfüllten (Reef 1995). Die Vorhof- und Ventrikeldimensionen waren im Referenzbereich (linkes Atrium im Durchmesser < 13.5 cm; linker Ventrikel im Durchmesser in der Diastole 12.3 ± 0.7 cm; Pipers und Hamlin 1977, Bonagura und Blissitt 1995, Patteson et al. 1995). Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen lagen bei allen Tieren im Normbereich.

Gruppe 1

In der ersten Gruppe konvertierte ein Pferd nach dem zweiten AD-Bolus in den Sinus-Rhythmus. Drei weitere Patienten dieser Gruppe konvertierten mit der ersten CS Infusion (Gesamtdosis: 13.2 ± 0.3 mg/kg). Ein weiteres Pferd konvertierte nach der CS Infusion am zweiten Tag (Gesamtdosis: 24 mg/kg). Alle 5 Pferde konvertierten in einen normalen Sinusrhythmus ohne Rezidive. Bei drei Pferden versagte der Therapieversuch und die Therapie wurde nach der maximalen täglichen Dosis von 22 mg/kg CS abgebrochen (Gesamtdosis: 58.2 ± 11.2 mg/kg; Abb. 1).

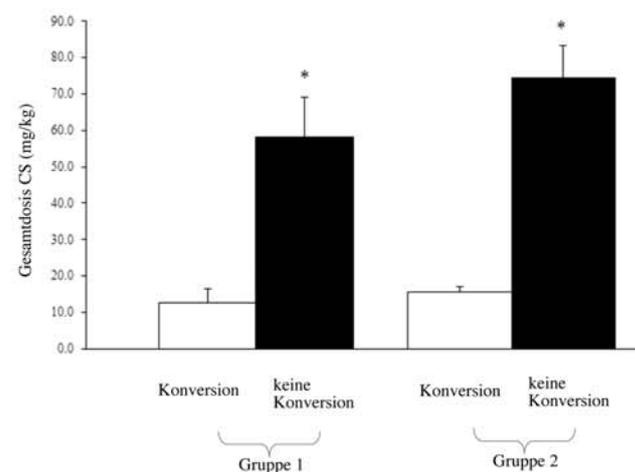


Abb 1 Chinidin-Sulfat Gesamtdosis, dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung. Es bestand ein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppe 1 und der 2 zwischen Pferden mit erfolgreicher Konversion (weisse Säulen; Gruppe 1: 12.8 ± 8.6 mg/kg, Gruppe 2: 15.6 ± 1.6 mg/kg) und denjenigen mit Therapieversagen (schwarze Säulen; Gruppe 1: 58.2 ± 11.2 , Gruppe 2: 74.8 ± 22.4 mg/kg) aber kein signifikanter Unterschied in der Gesamtdosis der Gruppe 1 und 2 mit erfolgreicher Konversion. * signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppen; $p < 0.05$

Total dose of quinidine sulfate shown as mean \pm standard deviation. There was a significant difference between group 1 and 2 with successful conversion (white columns, group 1: 12.8 ± 8.6 mg/kg, group 2: 15.6 ± 1.6 mg/kg) and horses with no effect (black columns; group 1: 58.2 ± 11.2 , group 2: 74.8 ± 22.4 mg/kg), however, there was no significant difference between group 1 and 2 with successful treatment. * significant difference within the groups; $p < 0.05$

Gruppe 2

In der zweiten Gruppe zeigten 3 Pferde einen Rhythmuswechsel mit CS (Gesamtdosis 15.6 ± 1.6 mg/kg), davon aber nur 2 in einen normalen Sinusrhythmus (Gesamtdosis: 15 ± 1.4 mg/kg). Ein Pferd konvertierte zu einem persistierenden AV-

Block III. Grades (Gesamtdosis: 17 mg/kg). Bei drei Pferden wurde der Therapieversuch nach der maximalen Dosis CS von 22 mg/kg ohne Konversion abgebrochen (Gesamtdosis: 74.8 ± 22.4 mg/kg; Abb. 1). Ein Pferd (No. 13, Tabelle 1) verstarb bei einer Gesamtdosis von 20 mg/kg.

Nebenwirkungen

Unabhängig vom Konversionserfolg reagierten die Patienten beider Gruppen auf die AD- und CS-Infusionstherapie mit einem Sinken der f-Wellen Frequenz (sägezahnartige Flimmerwellenmorphologie). Fünf Tiere reagierten während der CS-Infusion mit einem vorübergehenden Anstieg der Ventrikelfrequenz auf maximal 72/min. Während der AD-Infusion zeigte ein Patient nach der zweiten Infusion eine kurzfristige Schwanken ohne EKG-Abnormalitäten aufgrund einer vermuteten Hypotension. Nach einer kurzen Unterbrechung normalisierte sich der Zustand und mit der Therapie wurde fortgefahren. Das Tier zeigte daraufhin keine abnormen Reaktionen mehr. Alle anderen Tiere der Gruppe 1 vertrugen die AD-Infusionen gut. Dagegen wurden bei allen Tieren während der CS-Infusion Apathie, Inappetenz und weicher und frequenter Kotabsatz registriert. Diese klinischen Nebenwirkungen normalisierten sich bis zur nächstfolgenden Infusion bei 14 der 15 Pferde. Ein Pferd der Gruppe 2 verstarb aber nach total 20 mg/kg CS. Beim Niedergehen lösten sich die EKG-Elektroden ab, und die elektrische Herzaktion konnte nicht mehr beurteilt werden. Der pathologische Befund des Herzens zeigte makroskopisch und mikroskopisch keine Auffälligkeiten. Es wurde eine paroxysmale ventrikuläre Arrhythmie wie ein Kammerflimmern vermutet.

Gruppenvergleiche und Konversionserfolg

Zwischen der Gruppe 1 und 2 bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Alter (Gruppe 1: 12.6 ± 4 Jahre; Gruppe 2: 10.3 ± 4.6 Jahre; $p = 0.31$); das Geschlecht (Gruppe 1: 1 Stute, 6 Wallache, 1 Hengst; Gruppe 2: 2 Stuten, 5 Wallache; $p = 0.56$), die Anamnese einer Leistungseinbuße (Gruppe 1: 4 Pferde; Gruppe 2: 3 Pferde mit Leistungseinbuße; $p = 1$) und die CS Gesamtdosis zum Zeitpunkt der Konversion (Gruppe 1: 12.8 ± 8.6 mg/kg; Gruppe 2: 15.6 ± 1.6 mg/kg; $p = 0.27$; Abb. 1). Zwischen Pferden mit dem Konversionserfolg A und Pferden die nicht konvertierten bestanden keine Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht (Konversionserfolg A: 7 Wallache, 1 Hengst; Therapieversagen: 3 Stuten, 4 Wallache, $p = 0.076$), der Anamnese Leistungseinbuße (Konversionserfolg A: 3 Pferde mit einer Leistungseinbuße, Therapieversagen: 2 Pferde mit einer Leistungseinbuße; $p = 1$) und dem Alter (Konversionserfolg A: 12.2 ± 4.4 Jahre; Therapieversagen: 11 ± 4.5 Jahre; $p = 0.63$), aber die CS Gesamtdosis derjenigen die konvertierten war signifikant niedriger (13.8 ± 6.7 mg/kg CS; $p < 0.01$) als derjenigen, welche nicht konvertierten (67.6 ± 27.6 mg/kg CS). Auch die Pferde mit dem Konversionserfolg B unterschieden sich nicht von den therapieresistenten Pferden im Geschlecht (Konversionserfolg B: 6 Wallache, 1 Hengst; Therapieversagen: 3 Stuten, 5 Wallache; $p = 0.2$), der Anamnese Leistungseinbuße (Konversionserfolg B: 3 Pferde mit einer Leistungseinbuße, Therapieversagen: 2 Pferde mit einer Leistungseinbuße; $p = 0.6$) und dem Alter (Konver-

sionserfolg B: 11 ± 5 Jahre; Therapieversagen: 12.5 ± 5 Jahre; $p = 0.79$), aber auch hier war die CS-Gesamtdosis signifikant niedriger (13.4 ± 7.1 mg/kg CS; $p < 0.01$) als bei den Pferden, welche nicht konvertierten (67.6 ± 27.6 mg/kg CS).

Diskussion

Unsere Hypothese war, dass die Kombination von AD und CS für die Konversion eine Dosis-Reduktion von CS erlaubt und dadurch besser verträglich ist als CS alleine. AD in Kombination mit CS war aber nicht effektiver als CS alleine: Tiere der Gruppe 1 konvertierten durchschnittlich bei derselben CS Dosis wie Tiere der Gruppe 2. Mit der Prämedikation von AD in einer relativ tiefen Gesamtdosierung konnte in unserer Studie also keine Dosisreduktion von CS bewirkt werden.

In unserer Studie konnte, außer bei einem Pferd mit einer fieberhaften Erkrankung 3 Wochen vor Identifikation des Vorhofflimmerns, bei keinem der Tiere der exakte Entstehungszeitpunkt des Vorhofflimmerns eruiert werden. Entweder war die Arrhythmie ein zufälliger Befund, oder war, wie bei 5 der 15 Pferde, mit einer Leistungseinbuße nicht genau bekannter Dauer verbunden. Bei den restlichen 10 Pferden schätzten wir den Beginn des Vorhofflimmerns auf bereits länger als 4 Monate zurückliegend. Dies ist der von anderen Autoren vermutete Zeitdauer bis ein klinisch unauffälliges Vorhofflimmern entdeckt wird (Glendinning 1965, Reef et al. 1988). Der Entstehungszeitpunkt der Arrhythmie kann aber auch bereits Jahre zurückliegen. Im Unterschied zu Trabern und Vollblutpferden, die den Großteil der Pferdepopulation in den Studien der oben erwähnten Autoren ausmachen, wurden unsere Warmblutpferde im Sport nur submaximal belastet. Dies könnte der Grund sein, weswegen die meisten Besitzer keine Leistungseinbuße registrierten.

Keines der Pferde zeigte bei der Eintrittsuntersuchung Kongestionsanzeichen oder andere Hinweise eines Herzversagens. Die erhöhte Ruheherzfrequenz von 44-52/min wurde nicht als Anzeichen einer zugrundeliegenden Herzerkrankung, z.B. ein Klappenvitium mit dilatierten Vorhöfen, interpretiert. Tiere mit Vorhofflimmern können unabhängig von signifikanten Herzleiden eine erhöhte Ruhe-Herzfrequenz zeigen (Deem und Fregin 1982, Reef et al. 1988). Bei den 4 Pferden, welche zusätzlich zur Arrhythmie ein relativ lautes Herzgeräusch (Intensität 3/6) über der Mitralklappe zeigten, wurde die Insuffizienz mit der Echokardiographie über der Mitralspektive Trikuspidalklappe als geringgradig klassifiziert (Reef et al. 1995), ohne sekundär oder ursächlich vergrößerte Vorhöfe. Im Unterschied zu früheren Publikationen fanden wir keinen Zusammenhang zwischen dem Konversionserfolg und dem Bestehen eines lauten Herzgeräusches als Folge einer Klappeninsuffizienz (Reef et al. 1988). Auch die Resultate der Laboruntersuchungen gaben keine Hinweise auf eine zugrundeliegende oder ursächliche Erkrankung.

Die Erfolgsrate, dauerhafte Konversion zu normalem Sinusrhythmus, beider Gruppen lag bei 40% (6 von 15 Patienten), was der publizierten Konversionsrate bei chronischen Vorhofflimmern entspricht (Glendinning 1965, Deem und Fregin 1982, Morris und Fregin 1982, Reef et al. 1988, Muir et al. 1990). Beim alleinigen Vorhofflimmern ohne begleitende kardiologische oder andere Erkrankungen ist

die oben diskutierte Chronizität der Arrhythmie der wichtigste Faktor für eine erfolgreiche medikamentelle Konversion, sowohl mit AD als auch CS (Glendinning 1965, Morris und Fregin 1982, Reef et al. 1988, De Clercq et al. 2006). Dies im Gegensatz zur elektrischen, transvenösen Konversion, bei der die Dauer der Arrhythmie keinen Einfluss auf den kurzfristigen Konversionserfolg haben soll (McGurrin et al. 2008).

Nur einer von acht Patienten konvertierte mit AD alleine. De Clercq et al. zeigten in zwei Studien mit je 6 Pferden mit Vorhofflimmern bessere Resultate mit der alleinigen Anwendung von AD. Sie wählten ebenfalls einen AD-Bolus, aber gefolgt von einer Dauerinfusion und damit einer 5-8 höheren Gesamtdosis (De Clercq et al. 2006, 2007). Wir entschieden uns für die Prämedikation mit AD mit den beim Pony als sicher errechneten und getesteten Dosierungsboli und -intervallen (Trachsel et al. 2004), die eine relativ tiefe und damit möglichst nebenwirkungsarme AD-Gesamtdosis erlauben. Ein therapeutischer Plasma-Spiegel wird bei einer Konzentration von 1.5-4.0 $\mu\text{mol/l}$ erwartet, was bei unserem Protokoll zu erwarten ist (Cybulski et al. 2003, Vardas und Kochiadakis 2003). Aufgrund der pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften von AD wurden mit einem Initialbolus von 5 mg/kg und den folgenden Boli von 4.95 mg/kg in den vorgegebenen Intervallen ein therapeutischer Spiegel von mindestens 1.5 $\mu\text{mol/l}$ AD über einen Zeitraum von 12 Stunden gemessen (Trachsel et al. 2004). Die kardiale Wirkung des Medikamentes zeigte sich auch eindeutig an der Änderung der Flimmerwellenmorphologie (Glendinning 1965, De Clercq et al. 2006).

Die AD-Infusionen wurden von 7 der 8 Patienten gut vertragen. Ein Pferd zeigte nach der zweiten AD-Infusion eine kurzdauernde generalisierte Schwäche mit Schwanken, vermutlich aufgrund einer Hypotension, wie sie als Nebenwirkung bei AD beschrieben ist. Nicht beobachtet wurden andere, meist beim Menschen und anderen Tierarten beschriebene Nebenwirkungen wie neurologische Störungen mit Hinterhandschwäche und Ataxie, akute Hufrehe, Bradykardie gefolgt von Asystolie und Herzversagen, paroxysmaler ventrikulärer Tachykardie mit kardiogenem Schock, Anorexie, Depression, Thyroid-Dysfunktion, Störungen der Lungen-, Leber-, Gastrointestinal-, Okular-, und Hautfunktionen (Kerin et al. 1996, Vardas und Kochiadakis 2003, Plump 2005). Im Gegensatz zu Menschen und Kleintieren scheint das Pferd mit unserer tiefen Gesamtdosierung gegenüber den Nebenwirkungen von AD wenig anfällig zu sein. Beim Hund zum Beispiel, wird AD als Antiarrhythmikum erst verwendet, wenn andere, öfters verabreichte Antiarrhythmika unwirksam bleiben (Muir et al. 1999, Plump 2005).

Auch die Kombination AD und CS wurde gut vertragen. Wir applizierten CS intravenös, weil auf diesem Weg ein schneller und sicherer therapeutischer Spiegel zu erwarten ist (Deegen 1971, Gerber et al. 1971, Deegen et al. 1974, Neff et al. 1972, Muir et al. 1990, Stadler et al. 1994). Wir bestimmten deshalb auch keine Chinidinplasmakonzentrationen während der Behandlung, weil wir mit der intravenösen Gabe von einer 100%-tigen Bioverfügbarkeit ausgingen. Auch soll das Antiarrhythmikum besser steuerbar sein, und die Infusion kann beim Auftreten von schwerwiegenden elektrokardiographischen und klinischen Anzeichen

von Nebenwirkungen sofort unterbrochen werden. Ein Pferd der Gruppe 2 verstarb allerdings so schnell während der CS-Infusion, dass die Infusion nicht mehr gestoppt werden konnte. Als seltene, aber beschriebene Komplikation vermuteten wir in diesem Fall eine schwerwiegende, ventrikuläre Arrhythmie wie ein Kammerflimmern (Plump 2005). Wegen des plötzlichen, heftigen Niederganges des Tieres, mit Ablösen der Elektroden, konnte diese Diagnose aber nicht bestätigt werden. Eine Idiosynkrasie, eine Reaktion, die auch bei tiefen Dosierungen beschrieben wurde, ist eine weitere mögliche Ursache (Morris und Fregin 1982). Eventuell ist aber die schnelle Infusion für den plötzlichen Todesfall verantwortlich. Deegen et al. beschrieben ein Infusionsprotokoll mit derselben Konzentration von CS aber langsamerer Infusionsgeschwindigkeit (100 mg/min, Deegen et al. 1974) bei welchem keine Todesfälle beschrieben wurden.

Es waren keine proarrhythmischen elektrokardiologischen Veränderungen wie eine Verbreiterung des QRS-Komplexes um mehr als 25% oder Torsades de pointes registrierbar. Ebenso wenig wurden schwere Nebenwirkungen wie Kolik, Urtikaria, Hufrehe, Schwellung der Nasenschleimhaut, kongestives Herzversagen und Konvulsionen wie bei der peroralen Applikation beschrieben, beobachtet (Morris und Fregin 1982), klinische Anzeichen von Apathie mit Inappetenz und frequentem, weichem Kotabsatz dagegen schon. Diese Symptome nahmen nach dem Infusionsstopp aber ab, und verschwanden vollständig bis zur nächstfolgenden Infusion. Die klinischen Symptome unserer Patienten nahmen nach dem Infusionsstopp aber ab, und verschwanden vollständig bis zur nächstfolgenden Infusion.

Der Konversionsversuch wurde trotzdem nach einer maximalen Dosis CS von täglich 22 mg/kg abgebrochen. Die Wahrscheinlichkeit eines Konversionserfolges zum normalen Sinusrhythmus wurde dann als gering eingestuft. Aus der Abbildung 1 geht hervor, dass keines der Tiere nach der Erhöhung der Gesamtdosis über 24 mg/kg konvertierte (Abb. 1). Daraus ließe sich folgern, dass letztlich bei diesem Protokoll die weitere Erhöhung der Gesamtdosis CS keinen zusätzlichen Therapieerfolg bringt, sondern nur Nebenwirkungen provoziert.

Ein Pferd der Gruppe 2 konvertierte mit CS in einen AV-Block III. Grades, was wir als Konversionserfolg A definierten. Statistisch änderten sich die Daten durch diesen als Konversionserfolg A deklarierten Patienten nicht im Vergleich zur Gruppe mit Konversionserfolg B. Natürlich ist dieser Rhythmuswechsel in einen persistierenden AV-Block III. Grades kein Erfolg wenn der normale sportliche Gebrauch des Pferdes als Ziel einer erfolgreichen Konversion angesehen wird, weil kein passender Anstieg der Ventrikelfrequenz bei Belastung zu erwarten ist (Reef 1999). Wenn aber der Konversionserfolg als ein Rhythmuswechsel definiert wird, wurde dieses Pferd erfolgreich konvertiert (Moise 1999).

Fazit

Die Kombination von AD mit CS mit den beschriebenen Dosierungen und -intervallen wurde als gut verträglich betrachtet, und hat zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen geführt. Es konnte aber keine statistisch signifikante synergistische Wirkung und CS Dosisreduktion aufgezeigt werden.

Literatur

- Bonagura J. D. und Blissitt K. J. (1995) Echocardiography. Equine Vet. J. Suppl, 5-17
- Cybulski J., Kulakowski P., Budaj A., Danielewicz H., Maciejewicz J., Kawka-Urbanek T. und Ceremuzyński L. (2003) Intravenous amiodarone for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. Clin. Cardiol. 26, 329-335
- Deegen E. (1971) Zur Behandlung des Vorhofflimmerns beim Pferd mit Chinidinum sulfuricum. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 78, 655-660.
- Deegen E. und Buntenkötter S. (1974) Intravenöse Behandlung des Vorhofflimmerns beim Pferd mit Chinidinsulfat -Vorläufige Mitteilung Dtsch. Tierärztl. Wschr. 81, 161-162
- De Clercq D., van Loon G., Baert K., Tavernier R., Croubels S., De Backer P. und Deprez P. (2006) Intravenous amiodarone treatment in horses with chronic atrial fibrillation. Vet. J. 172, 129-134
- De Clercq D., van Loon G., Baert K., Tavernier R., Croubels S., De Backer P. und Deprez P. (2007) Effects of an adapted intravenous amiodarone treatment protocol in horses with atrial fibrillation. Equine Vet. J. 39, 344-349
- Deem D. A. und Fregin G. F. (1982) Atrial fibrillation in horses: a review of 106 clinical cases, with consideration of prevalence, clinical signs, and prognosis. J. Am. Vet. Med. Assoc. 180, 261-265
- Gerber H., Chuit P. und Schatzmann H. J. (1971) Treatment of atrial fibrillation in the horse with intravenous dihydroquinidine gluconate. Equine Vet. J. 3, 110-113
- Glendinning S. A. (1965) The use of quinidine sulphate for the treatment of atrial fibrillation in twelve horses. Vet. Rec. 77, 951-960
- Kerin N. Z., Fajtel K. und Naini M. (1996) The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation. Amiodarone vs quinidine for conversion of atrial fibrillation. Arch. Intern. Med. 156, 49-53
- Maes A., Baert K., Croubels S., De Clercq D., van Loon G., Deprez P. und De Backer P. (2006) Determination of amiodarone and desethylamiodarone in horse plasma and urine by high-performance liquid chromatography combined with UV detection and electrospray ionization mass spectrometry. J. Chromatogr. 836, 47-56
- McGurrin M. K., Physick-Shepard P. W. und Kenney D. G. (2008) Transvenous electrical cardioversion of equine atrial fibrillation: patient factors and clinical results in 72 treatment episodes. J. Vet. Intern. Med. 22, 609-615
- Moise N. S (1999) Diagnosis and management of canine arrhythmias. In: Textbook of canine and feline cardiology, principles and clinical practice. Fox P.R., Sisson D., Moise N.S (Eds.), Saunders, Philadelphia, USA, second edition, 352-355
- Morris D. D. und Fregin G. F. (1982) Atrial fibrillation in horses: factors associated with response to quinidine sulfate in 77 clinical cases. Cornell Vet. 72, 339-349.
- Muir W. W. 3rd, Reed S. M. und McGuirk S. M. (1990) Treatment of atrial fibrillation in horses by intravenous administration of quinidine. J. Am. Vet. Med. Assoc. 197, 1607-1610
- Muir W.W. 3rd, Sams R.A, Moise N.S (1999) Pharmacology and pharmacokinetics of antiarrhythmic drugs. In: Textbook of canine and feline cardiology, principle and clinical practise. Fox P.R., Sisson D., Moise N.S (Eds.), Saunders, Philadelphia, USA, second edition, 322-323.
- Neff C. A., Davis L. E. und Baggot J. D. (1972) A comparative study of the pharmacokinetics of quinidine. Am. J. Vet. Res. 33, 1521-1525
- Patteson M. W., Gibbs C., Wotton P. R. und Cripps P. J. (1995) Echocardiographic measurements of cardiac dimensions and indices of cardiac function in normal adult thoroughbred horses. Equine Vet. J. Suppl., 18-27
- Pipers F. H. und Hamlin R. L (1977) Echocardiography in the horse. J. Am. Vet. Med. Assoc. 170, 815-819
- Plump D. C. (2005) Plumb's Veterinary drug handbook, Blackwell Publishing Professional, Pharma Vet Inc., Stockholm, Wisconsin, 5th edition, 32-33; 685-687
- Reef V. B. (1991) Advances in echocardiography. Vet Clin North Am. Equin. Pract. 7, 435-450
- Reef V. B. (1995) Heart murmurs in horses: determining their significance with echocardiography. Equine Vet. J. Suppl, 71-80
- Reef V. B., Levitan C. W. und Spencer P. A. (1988) Factors affecting prognosis and conversion in equine atrial fibrillation. J. Vet. Intern. Med. 2, 1-6
- Reef V. B (1999) Arrhythmias, Complete (third-degree) AV block. In: Cardiology of the horse. Marr C.M. (Ed.), Saunders, London, 182-184
- Stadler P., Deegen E. und Kroker K. (1994) Echokardiographie und Therapie beim Vorhofflimmern des Pferdes. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 101, 190-194
- Trachsel D., Tschudi P., Portier C.J., Kuhn M., Thormann W., Scholtysik G. und Mevissen M. (2004) Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of amiodarone in plasma of ponies after single intravenous administration. Toxicol. Appl. Pharmacol. 195, 113-125
- Vardas P. E. und Kochiadakis G. E. (2003) Amiodarone for the restoration of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. Card. Electrophysiol. Rev. 7, 297-299

Dr. med. vet. Alexandra Imhasly
Pferdklinik der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern
Länggassstraße 124
3012 Bern
Schweiz
alexandra.imhasly@knp.unibe.ch