

Die Therapie des Vorhofflimmerns mit 1A- und 1C-Antiarrhythmika sowie ACE-Hemmern

Anja Goltz¹, Heidrun Gehlen², Karl Rohn³ und Peter Stadler¹

Klinik für Pferde der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover¹, Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians Universität München² und Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover³

Zusammenfassung

Das Vorhofflimmern kann einen großen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit von Pferden haben und ein Risiko für Pferd und Reiter bei sportlicher Nutzung des Pferdes darstellen. Die Behandlung dieser Kardiopathie wird beim Pferd vorrangig immer noch mit Chinidinsulfat durchgeführt. Insbesondere wegen einer nicht immer befriedigenden Erfolgsrate und der Rezidivgefahr sollte im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht werden, ob die Therapie mit Chinidinsulfat verbessert werden kann. Dazu ist es zunächst sinnvoll, therapiewürdige von eventuell therapieresistenten Patienten zu selektieren, indem z.B. die Rezidivrate und die möglichen Ursachen für Rezidive erfolgreich therapierter Pferde ermittelt werden. Zu diesem Zweck wurde eine retrospektive Studie inklusive einer Besitzerbefragung bei 33 Pferden mit Vorhofflimmern, bei denen vor durchschnittlich neun Jahren eine Kardioversion durch eine intravenös verabreichte Chinidinsulfatinfusion erzielt wurde, durchgeführt. Etwa die Hälfte der erfolgreich therapierten Pferde blieb bis zum Zeitpunkt der Besitzerbefragung bzw. bis zum Tod des Pferdes rezidivfrei. Bei 24 Pferden war der erste Therapieversuch mit einer Chinidinsulfatinfusion erfolgreich. Sieben Pferde kardiovertierten während der zweiten Infusion und zwei Pferde während oder nach der dritten Therapie mit Chinidinsulfat. Die Pferde, die mehr als einen Therapieversuch zur Kardioversion benötigten, wiesen einen signifikant größeren linken Vorhof auf als die Pferde, die bereits beim ersten Versuch kardiovertierten ($p < 0,05$). Insgesamt wurden zwölf Pferde vor der erfolgreichen Kardioversion medikamentös vorbehandelt. Sieben Pferde erhielten den ACE-Hemmer Quinapril und das Antiarrhythmikum Propafenon, fünf Pferde lediglich Propafenon. Die 21 Pferde, die nicht vorbehandelt wurden, benötigten signifikant ($p < 0,001$) mehr Therapieversuche bis eine Kardioversion eintrat als die Pferde, die medikamentös vorbehandelt wurden. Dabei ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der benötigten Therapieversuche in Bezug auf die Vorbehandlung mit der Medikamentenkombination Quinapril/Propafenon oder nur mit Propafenon. Eine Vorbehandlung der Pferde mit herzwirksamen Medikamenten wie ACE-Hemmern und/oder Propafenon scheint somit die Prognose für eine erfolgreiche Kardioversion zu verbessern.

Schlüsselwörter: Pferd, Vorhofflimmern, Therapie, Chinidinsulfat, ACE-Hemmer, Kardiologie

Therapy of atrial fibrillation with class-1A and class-1C antiarrhythmic agents and ACE inhibitors

Atrial fibrillation can have a significant influence on the performance of horses and might represent a risk for horse and rider while riding the horse. Horses with this disease are still mainly treated with quinidine sulphate. The aim of this study was to determine whether the treatment of atrial fibrillation with quinidine sulphate could be improved, considering the sometimes unsatisfying success rate and the risk of recurrence. A first step towards this goal is to distinguish horses with a good prognosis from horses with a bad prognosis for cardioversion, for example by establishing the rate of recurrence and possible reasons for recurrence in horses that have been treated successfully. For this purpose the authors performed a retrospective study of 33 horses with atrial fibrillation that had been treated successfully with intravenously administered quinidine sulphate on an average of nine years ago. The study included a questionnaire addressed to the owners of these horses. About half of the successfully treated horses had no recurrence up to the time of the study, or until death of these horses. 24 horses were able to be treated successfully with just one quinidine sulphate infusion. Seven horses achieved cardioversion during the second and two horses during or after the third infusion. Horses which had to be treated more than once to achieve cardioversion had a significantly enlarged left atrium ($p < 0,05$) compared to horses which were treated successfully at the first attempt. Twelve horses were pretreated before achieving cardioversion. Seven horses received the ACE inhibitor quinapril and the antiarrhythmic agent propafenone, five horses just propafenone. 21 horses were not pretreated. They needed significantly ($p < 0,001$) more attempts to achieve cardioversion than the horses that had been pretreated. However, there was no significant difference regarding the number of attempts to achieve cardioversion between horses treated only with propafenone or with both quinapril and propafenone. So a previous treatment of horses with drugs like ACE inhibitors and/or propafenone seems to improve the prognosis for cardioversion.

Keywords: Horse, atrial fibrillation, therapy, quinidine sulphate, ACE inhibitor, cardiology

Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste und klinisch bedeutsame Herzrhythmusstörung beim Pferd (*Belloli und Zizzadoro 2005, Ryan et al. 2005, Young und van Loon 2005*). Ätiologisch kann dem Vorhofflimmern eine akute Herzerkrankung (z.B. Myokarditis) mit einer sich anschließenden Ver-

größerung des linken Vorhofs, eine pulmonale Hypertonie, eine Hypoxämie als Folge einer chronischen Bronchialerkrankung, eine Elektrolytimbalance infolge eines Schocks oder eine Vorhofmyokardüberdehnung (z.B. infolge einer AV-Klappeninsuffizienz) zugrunde liegen (*Deegen 1986, Reef 1988, Gelberg et al. 1991, Patteson 1996, Duker-McEwan 2002*).

Eine Therapie des Vorhofflimmerns kann mit der intravenösen oder oralen Verabreichung des Klasse-1A-Antiarrhythmikums Chinidinsulfat erfolgen. Auch die elektrische Kardioversion bei Pferden mit Vorhofflimmern ohne weitere pathologische Herzbefunde wird inzwischen beim Pferd durchgeführt (Young und van Loon 2005). Für dieses Therapieverfahren ist jedoch eine Allgemeinanästhesie erforderlich. Die Wahrscheinlichkeit, Pferde mit Vorhofflimmern erfolgreich mit Chinidinsulfat zu therapieren, hängt u.a. von dem Schweregrad eventuell zusätzlicher Herz- und/oder Lungenerkrankungen sowie der Zeitdauer der Erkrankung ab (Reef 1988, Stadler et al. 1994, Reef et al. 1995, Marr et al. 1995).

Eine medikamentöse Vorbereitung z.B. mit Digitalis oder ACE-Hemmern scheint sich positiv auf den Therapieerfolg (Kardioversion) auszuwirken (Reef et al. 1995, Vieth et al. 2001). Auch die Vorbehandlung mit Propafenon scheint vorteilhaft für die nachfolgende Behandlung des Vorhofflimmerns mit Chinidinsulfat zu sein (Gehlen und Stadler 2002).

Das orale Antiarrhythmikum Propafenon gehört zu den Antiarrhythmika der Klasse IC. Dessen Wirkung beruht auf einer selektiven Blockade des raschen Na⁺-Einstroms mit deutlicher Verlängerung der Natriumkanal-Erholungszeit. Zusätzlich kommt es zu einer starken Verlängerung der QRS-Dauer bei nur sehr geringer Beeinflussung der Refraktärzeit. Die gleichzeitige Verabreichung von Chinidinsulfat bewirkt eine erhöhte Propafenonplasmakonzentration (Foth et al. 1998). Beim Menschen wird Propafenon neben dem β -Blocker Metoprolol sowie dem Klasse-IC-Antiarrhythmikum Flecainid als Rezidivprophylaxe nach medikamentöser Behandlung von Vorhofflimmern eingesetzt (Sticherling und Schultheiss 2003).

Die ebenfalls zur Vorbereitung für die Chinidinsulfattherapie genutzten ACE-Hemmer wie z.B. Quinapril gehören zu den gemischten Vasodilatoren, d.h. sie greifen am venösen und arteriellen Schenkel an und senken so die Vor- und Nachlast (Forth et al. 1998, Löscher et al. 2003). ACE-Hemmer wurden bereits erfolgreich bei Pferden mit Mitralklappeninsuffizienzen eingesetzt. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Therapie von Pferden mit Mitralklappeninsuffizienzen mit Quinapril über acht Wochen eine hochsignifikante Steigerung des Schlagvolumens, des Herzminutenvolumens sowie eine hochsignifikante Verringerung der Vena contracta und des Regurgitationsvolumens bewirkte (Gehlen et al. 2003).

Chinidinsulfat ist ebenso wie Propafenon ein Natriumkanalblocker und gehört zu den Klasse IA-Antiarrhythmika. Die Wirkung beruht auf einer mäßigen Na-Blockade und Leitungsverzögerung sowie einer verlängerten Repolarisation.

Als Voraussetzung für eine erfolgreiche Kardioversion gilt ein Plasmakonzentrationsspiegel von 3-6 $\mu\text{g/ml}$ (Forth et al. 1998). Die intravenöse Verabreichung des Chinidinsulfats gilt als erfolgreiche Therapieform mit geringer Nebenwirkungsrate (Muir et al. 1990, Gehlen und Stadler 2002).

Stadler et al. (1994) gelang es, mit intravenös verabreichtem Chinidinsulfat bei neun von 19 Pferden mit Vorhofflimmern eine Kardioversion herbeizuführen. Bei neun Pferden mit einer hochgradigen Dilatation des linken Vorhofs sowie einem

Pferd mit einer Mitralklappeninsuffizienz gelang dies nicht. In der Studie von Gehlen und Stadler (2002) konnten von 65 Warmblutpferden 65% der Patienten auf diese Weise erfolgreich behandelt werden und lediglich 9% zeigten Nebenwirkungen wie Kolik, Schwitzen, Extrasystolie oder Tachykardie. In einer Studie von Reef et al. (1995) an Vollblutpferden mit Vorhofflimmern wurde bei oraler Anwendung des Chinidinsulfates - bei z.T. gleichzeitiger Anwendung von Digoxin (0,0022 mg/kg i.v.) und bis zu acht Therapieversuchen hintereinander - sogar ein Therapieerfolg von 89% erzielt. Allerdings zeigten 76% der Pferde Unverträglichkeitsreaktionen.

Unklar war bisher die Langzeit-Rezidivrate zuvor erfolgreich kardiovertierter Pferde. In der vorliegenden Studie soll die Dauer des Therapieerfolgs bei Pferden mit Vorhofflimmern sowie der Einfluss einer Vorbehandlung mit herzwirksamen Medikamenten und der Einfluss von zusätzlichen Lungenerkrankungen bzw. coexistierenden Herzerkrankungen auf den Therapieerfolg und die Rezidivrate bei Pferden mit Vorhofflimmern ermittelt werden.

Material und Methode

Probanden

In der vorliegenden Studie wurde bei 33 Warmblutpferden erfolgreich eine Kardioversion mit Chinidinsulfat durchgeführt. Das mittlere Alter dieser Pferde betrug bei der Erstuntersuchung 8,4 Jahre \pm 3,5 Jahre. Die meisten Pferde waren Wallache (n = 20, Tabelle 1).

Klinische und elektrokardiographische Untersuchung

Vor der Therapie wurden alle Pferde einer klinischen und elektrokardiographischen Untersuchung unterzogen. Dabei fiel bei der Auskultation aller Pferde eine totale Arrhythmie auf und elf der 33 Pferde hatten ein systolisches oder diastolisches Herzgeräusch. Im EKG zeigten alle Pferde eine fehlende reguläre P-Zacke, eine undulierende Nulllinie sowie unregelmäßig einfallende QRS-Komplexe.

Echokardiographische Untersuchung

Bei allen Pferden wurde eine echokardiographische Untersuchung im B-Mode und M-Mode sowie mit der konventionellen und farbkodierten Dopplertechnik durchgeführt. Die echokardiographische Untersuchung wurde mit dem Farbdopplergerät „Vingmed 600 E“ (Diasonics Sonotron, Garching) mit einem 3,5 MHz-Phased-Array-Schallkopf durchgeführt. Für die Auswertung wurde der in das Ultraschallgerät eingebaute S-VHS-Videorekorder (AG 7350 Panasonic, Osaka/Japan) genutzt. Die Vermessung der Herzdimensionen sowie die Beurteilung der Echogenität und der Bewegungsmuster der einzelnen Herzstrukturen erfolgten im B- und M-Mode. In der langen Herzachse von rechts kaudal wurden die Innendurchmesser des rechten Vorhofes, des linken Ventrikels unterhalb der Mitralklappe und der Aortenwurzel sowie in der langen Herzachse von links kaudal der Innendurchmesser des linken Vorhofes gemessen.

Tab 1 Rasse, Geschlecht, Alter und Herzerkrankung(en) der erfolgreich behandelten Pferde. *Breed, sex, age and heart disease(s) of the successfully treated horses.*

Patient Nr.	Rasse	Geschlecht	Alter (U1) (in Jahren)	Alter (U2) (in Jahren)	Herzerkrankung(en) bei U1
1	Hannoveraner	Wallach	7	21	VF
2	Holsteiner	Wallach	12	16	VF, MVI
3	Westfale	Wallach	13	26	VF, MVI, TVI, AOI
4	Holländer	Wallach	9	22	VF
5	Westfale	Wallach	7	20	VF
6	Westfale	Wallach	11	24	VF
7	Hannoveraner	Stute	3	15	VF
8	Traber	Wallach	8	20	VF, TVI
9	Oldenburger	Wallach	8	20	VF, AOI
10	Hesse	Wallach	13	24	VF, MVI
11	Oldenburger	Wallach	5	16	VF, TVI
12	Vollblut	Hengst	2	13	VF
13	Hannoveraner	Stute	8	18	VF
14	Hannoveraner	Stute	8	18	VF
15	Westfale	Wallach	10	19	VF, AOI
16	Oldenburger	Wallach	11	20	VF, AOI
17	Westfale	Stute	6	15	VF
18	Hannoveraner	Stute	9	17	VF, TVI
19	Trakehner	Wallach	8	16	VF
20	Westfale	Stute	11	19	VF
21	Hannoveraner	Stute	16	23	VF
22	Westfale	Stute	7	14	VF, MVI
23	Hannoveraner	Wallach	11	18	VF
24	Westfale	Wallach	7	14	VF, MVI, TVI
25	Dt. Reitpferd	Stute	9	15	VF, AOI
26	Hannoveraner	Stute	17	22	VF
27	Hesse	Hengst	6	11	VF, MVI, TVI
28	Oldenburger	Wallach	5	10	VF
29	Warmblut	Wallach	7	11	VF
30	Hannoveraner	Wallach	4	7	VF
31	Hannoveraner	Hengst	3	4	VF, MVI, TVI
32	Warmblut	Wallach	7	7	VF
33	Hannoveraner	Wallach	8	8	VF, MVI, TVI

U1 = Erstuntersuchung, U2 = Nachuntersuchung, VF = Vorhofflimmern, MVI = Mitralklappeninsuffizienz, TVI = Trikuspidalklappeninsuffizienz
AOI = Aortenklappeninsuffizienz

Medikamentöse Vorbereitung auf die Therapie des Vorhofflimmerns

Zwölf Pferde (36%) wurden vor der Therapie mit Chinidinsulfat vorbehandelt. Dazu kam entweder ein ACE-Hemmer (Quinapril®, 1xtägl. 0,24 mg/kg KGW) und/oder ein Antiarrhythmikum (Propafenon®, 3xtägl. 2mg/kg KGW) zum Einsatz. Fünf Pferde wurden aufgrund einer Lungenerkrankung auch mit Prednisolon, Clenbuterol und Dembrexin behandelt. Die Therapie zur Behandlung der Lungenerkrankung wurden mindestens zwei Tage vor der Therapie mit Chinidinsulfat abgesetzt (Tabelle 3).

Chinidinsulfatinfusion

Alle 33 Pferde wurden mit einer intravenös verabreichten 1%igen Chinidinsulfatlösung therapiert. Dazu wurden zunächst alle Patienten mit Detomidin (Domosedan®, initial 0,16 ml/100kg, alle 20 min. 0,04ml/100kg) sediert. Die Infusion erfolgte als Dauertropfinfusion mit einer Tropfgeschwindigkeit von 80-150 Tropfen/min (je nach Gewicht des Pferdes und Verträglichkeit des Medikamentes). Die Infusion von maximal drei Litern erfolgte unter ständiger EKG-Kontrolle mit einem Tele-EKG (Firma Kruse®). Bei Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Kolik, Tachykardie, Unru-

Tab 2 Ergebnisse der B-Mode und M-Mode-Untersuchung der 33 Pferde. *Results of B-Mode and M-Mode examination of the 33 horses.*

Patient Nr.	LA (cm)	LV (cm)	RA (cm)	AO (cm)	FS (%)
1	14,50	13,00	8,00	8,00	35,00
2	14,70	14,70	6,20	9,10	36,00
3	13,60	12,90	8,10	8,80	62,00
4	13,60	12,10	9,60	8,00	44,20
5	12,80	12,70	6,50	8,10	27,00
6	13,10	12,40	9,30	8,30	50,00
7	13,10	10,80	8,20	7,60	58,00
8	13,40	11,60	7,90	7,40	34,80
9	12,80	11,80	10,20	7,30	39,00
10	13,60	12,80	9,60	8,60	36,00
11	13,30	10,30	8,60	7,70	54,00
12	12,90	12,60	7,50	8,20	43,00
13	10,90	9,90	8,30	8,20	46,20
14	14,70	10,00	11,40	9,50	40,00
15	13,80	11,90	10,00	9,70	51,60
16	12,80	15,00	7,90	8,20	47,40
17	11,20	11,20	7,60	8,30	42,00
18	14,20	13,60	8,80	7,90	40,00
19	12,70	10,80	7,40	8,30	46,10
20	13,00	11,90	8,20	8,60	38,00
21	13,10	11,30	8,00	6,40	47,20
22	12,70	10,90	8,90	8,90	53,10
23	14,10	14,10	9,70	8,20	42,00
24	12,90	11,70	7,00	8,40	58,00
25	13,40	11,00	8,60	8,00	35,70
26	13,20	12,00	8,70	5,40	46,60
27	13,50	12,60	8,30	7,60	30,60
28	13,30	11,70	7,40	6,90	33,00
29	13,90	12,60	8,20	7,70	40,00
30	13,00	12,00	7,30	8,00	45,00
31	13,10	12,70	7,90	6,70	46,00
32	13,60	11,50	7,30	8,30	39,20
33	14,80	12,30	9,00	9,00	69,23

LA = linkes Atrium, LV = linker Ventrikel, RA = rechtes Atrium, AO = Aortenklappendurchmesser, FS = fractional shortening (Verkürzungsfraction)

he) wurde die Tropfgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion kurzzeitig unterbrochen.

Herzrhythmusstörung auftrat, ob sich die Leistung nach der erfolgreichen Therapie verbessert hat und wie das Pferd vor und nach der Therapie eingesetzt wurde.

Weiterer Verlauf

Nach erfolgreich durchgeführter Therapie wurde den Pferdebesitzern der Rat erteilt, die Pferde für ca. vier Wochen nur mäßig zu belasten und sie danach konstant anzutrainieren.

Besitzerbefragung

Die Besitzer der 33 Pferde wurden telefonisch danach gefragt, ob bzw. wie lange nach der Therapie keine erneute

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Computerstatistikprogramm SAS. Die Anzahl der notwendigen Therapieversuche in Abhängigkeit von vorliegenden Lungenerkrankungen, Herzklappeninsuffizienzen sowie einer eventuell durchgeführten Vorbehandlung wurde mit dem Fisher's exact Test, die Anzahl der Therapieversuche in Abhängigkeit vom Durchmesser des linken Vorhofs mit dem Ryan-Einot-Gabriel-Welsch Multiple Range Test ermittelt. Zur Ermittlung eines Zusammen-

Tab 3 Anzahl der benötigten Chinidinsulfatinfusionen sowie die medikamentöse Vorbehandlung. *Number of quinidine sulphate-infusions and type of pretreatment.*

Patient Nr.	Prämedikation vor 1. Therapieversuch	Kardioversion	Prämedikation vor 2. Therapieversuch	Kardioversion	Prämedikation vor 3. Therapieversuch	Kardioversion
2	12 Wochen Quinapril/Propafenon	+				
10	2 Wochen Propafenon	-	1 Woche Propafenon	+		
11	nicht durchgeführt	-	3 Wochen Propafenon	+		
15	nicht durchgeführt	-	2 Wochen Propafenon und Quinapril	+		
16	2 Wochen Quinapril und Propafenon	+		+		
18	nicht durchgeführt	-	8 Wochen Propafenon + Quinapril	+		
23	nicht durchgeführt	-	2 Wochen Propafenon	+		
25	nicht durchgeführt	-	2 Wochen Propafenon	+		
29	nicht durchgeführt	-	Quinapril + Propafenon	+		
31	nicht durchgeführt	+	12 Wochen Prednisolon und Propafenon	+		
32	nicht durchgeführt	+	1 Woche Propafenon	+	3 Wochen Propafenon, Quinapril, Prednisolon, Clenbuterol	+
33	nicht durchgeführt	-	6 Wochen Propafenon, Quinapril, Prednisolon	+		

+ = Kardioversion eingetreten, - = Kardioversion nicht eingetreten

hangs zwischen dem Rezidivzeitraum und der Art der Vorbehandlung wurde ebenfalls der Fisher's exact Test verwendet.

Ergebnisse

Vorbehandlung

Insgesamt wurden zwölf Pferde (36%) vor einer erfolgreichen Kardioversion medikamentös vorbehandelt (Tabelle 3). Nach Auswertung der Ultraschallbefunde erhielten sieben Pferde Quinapril und Propafenon, fünf Pferde lediglich Propafenon. Die 21 Pferde (64%), die nicht vorbehandelt wurden, benötigten signifikant ($p < 0,001$) mehr Therapieversuche bis eine Kardioversion eintrat als die Pferde, die medikamentös vorbehandelt wurden. Dabei ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der benötigten Therapieversuche in Bezug auf die Vorbehandlung mit Quinapril und Propafenon oder nur mit Propafenon.

Ergebnisse der Chinidinsulfatinfusion

Bei 24 Pferden (73%) war der erste Therapieversuch mit einer Chinidinsulfatinfusion erfolgreich. Sieben Pferde (21%) kardiovertierten während der zweiten Infusion und zwei Pferde (6%) während oder nach der dritten Therapie mit Chinidinsulfat. Insgesamt wurden pro Pferd höchstens drei Therapie-

versuche durchgeführt. Die Anzahl der Therapieversuche bzw. der durchgeführten medikamentösen Vorbereitung zeigt die Tabelle 3. Die Dauer zwischen den einzelnen Therapieversuchen betrug im Durchschnitt vier Wochen.

Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung

Der Durchmesser des linken Vorhofs (LKDLA) der erfolgreich behandelten Pferde betrug vor der Therapie im Durchschnitt $13,3 \pm 0,8$ cm, der des linken Ventrikels (RKDLA) $12,1 \pm 1,2$ cm, der der Aorta (RKDLA-AO) $8,0 \pm 0,9$ cm, der des rechten Vorhofs (RKDLA) $8,4 \pm 1,1$ cm und die prozentuale Verkürzungsfraction (M-Mode) $44,1\% \pm 9,3$ (Tabelle 2). Die Pferde, bei denen die erste Infusionstherapie erfolgreich verlief, wiesen einen signifikant ($p < 0,05$) kleineren Durchmesser des linken Vorhofs (13,1 cm) auf als die Pferde, die erst im zweiten oder dritten Therapieversuch erfolgreich behandelt werden konnten. Bei diesen Pferden betrug der Durchmesser des linken Vorhofs 13,8 cm.

Sechzehn der 33 erfolgreich therapierten Pferde wiesen neben dem Vorhofflimmern zusätzlich Rückflüsse an mindestens einer Herzklappe auf (Tabelle 1). Dabei bestand kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der benötigten Therapieversuche zwischen den Pferden, die lediglich an Vorhofflimmern erkrankt waren und Pferden mit zusätzlichen Herzklappeninsuffizienzen.

Zusätzliche Erkrankungen neben dem Vorhofflimmern

21 (64%) der insgesamt 33 Pferde mit Vorhofflimmern wiesen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zusätzlich eine Lungenerkrankung auf (COB: n = 10; Lungenbluten: n = 7; chronisch interstitielle Lungenerkrankung: n = 4). Dabei bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Anzahl der benötigten Therapieversuche bei lungengesunden Pferden bzw. Pferden mit einer der oben genannten Lungenerkrankungen.

Ergebnisse der Besitzerbefragung

25 Besitzer (75%) von 33 erfolgreich behandelten Pferden gaben telefonisch Auskunft zum Verlauf der Erkrankung ihrer Pferde. Zwischen der Therapie und der Besitzerbefragung lagen durchschnittlich acht Jahre. Der längste Zeitraum betrug dabei 14 und der kürzeste drei Jahre.

Erfolg bzw. Rezidivrate

Der Zeitraum, in dem der Herzrhythmus normalisiert war, wird in Tabelle 4 dargestellt. 15 (60%) der 25 Patientenbesitzer gaben an, dass ihr Pferd bis zum Zeitpunkt der Befragung bzw. bis zum Verkauf oder Tod des Pferdes (2-14 Jahre) kein Rezidiv zeigten. Sechs Pferde (24%) zeigten nach weniger als einem Jahr ein Rezidiv. Diese Pferde hatten bei der Erstuntersuchung einen deutlich größeren linken Vorhof (13,8cm) gezeigt als die Pferde, die mindestens zwei bis 14 Jahre ohne Rezidiv blieben (13,3cm). Ob und mit welchen Medikamenten die Pferde vorbehandelt wurden, wirkte sich nicht auf die Dauer des Zeitraumes bis zum Auftreten eines eventuellen Rezidives aus.

Leistungsänderung

36% der befragten Besitzer gaben an, dass sich die Leistung bzw. das Allgemeinbefinden der Pferde nach der erfolgreichen Therapie deutlich verbessert habe. Die zuvor am häufigsten aufgefallenen Symptome waren Leistungsabfall, Atembeschwerden sowohl in Ruhe als auch nach Anstrengung, Apathie, schnelles Schwitzen und eine verlängerte Erholungszeit nach Belastung. 44% der Pferde zeigten sowohl vor als auch nach der Therapie eine unverändert gute Leistung und 12% zeigten keine Besserung in Bezug auf die beklagte Symptomatik.

Einsatz der Pferde vor und nach Therapie

Vor der Therapie wurden 56% der Pferde im Dressur- und/oder Springsport der Klassen L-M, 36% in der Zucht oder als Freizeitpferd und 8% im Galopprennsport eingesetzt. Nach Feststellung des Vorhofflimmerns und nach erfolgreicher Therapie gingen weiterhin 52% der Pferde erfolgreich im Dressur- und/oder Springsport der Klassen L-M, 32% als Freizeitpferd und 8% im Galopprennsport.

Tab 4 Rezidivrate. *Rate of recurrence.*

Probandenzahl n	Sinusrhythmus für mind. 2-14 Jahre	Rezidiv nach <1 Jahr	unbekannt
n = 25	15 (60%)	6 (24%)	4 (16%)

Diskussion

In der vorliegenden Studie sollten eventuelle Einflüsse von speziellen kardiologischen Befunden und zusätzlichen medikamentösen Therapieansätzen auf das kurz- und langfristige Ergebnis der Therapie des Vorhofflimmerns beim Pferd untersucht werden. Vorhofflimmern ist weiterhin die häufigste kardiovaskuläre Ursache für einen Leistungsabfall beim Pferd (Reef 1988, Marr 1991, Reef et al. 1995, Mitten 1996). Aus diesem Grund sind weitere Verbesserungen der Therapie dieser Herzrhythmusstörung wünschenswert. Neben der „Gold Standard“ - Behandlung mit Chinidinsulfat stehen ähnlich wie in der Humanmedizin verschiedene andere pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapieansätze zur Verfügung (van Loon 2006). Von den modernen Therapeutika der Humanmedizin scheint das Klasse-IC-Antiarrhythmikum Flecainid zwar bei akutem, experimentell erzeugtem Vorhofflimmern auch beim Pferd wirksam zu sein (Ohmura 2000), konnte aber in einer Studie an zehn Pferden mit bereits länger bestehendem Vorhofflimmern nur bei einem Pferd eine Kardioversion herbeiführen und führte bei zwei Pferden zu ventrikulären Arrhythmien (van Loon et al. 2004). Mit dem Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron (De Clercq et al. 2005) konnte bei immerhin vier von sechs Pferden mit länger bestehendem Vorhofflimmern eine Kardioversion erreicht werden. Es traten dabei jedoch Nebenwirkungen wie Hinterhandschwäche und Schwanken auf. Mit anderen humanmedizinischen Kardiopharmaka wie dem Klasse-I-Antiarrhythmikum Zibenzolin oder dem Klasse-III-Antiarrhythmikum Solatol konnte bis jetzt beim Pferd keine Kardioversion erreicht werden (van Loon 2006). Reef et al. (1995) führten eine Studie mit oraler Verabreichung des Chinidinsulfats per Nasenschlundsonde durch und konnten dabei eine Erfolgsrate von 68% verbuchen. Bei zum Teil zusätzlicher Behandlung mit Digoxin und bis zu acht Therapieversuchen hintereinander, ließ sich der Therapieerfolg sogar auf 89% steigern. Allerdings kam es in dieser Studie bei 76% der Pferde zu Nebenwirkungen und die Rezidivrate lag bei 29%.

Die Erfahrungen mit den genannten pharmakologischen Wirkstoffen machen deutlich, dass zur Zeit noch kein Präparat verfügbar ist, mit dem ähnliche Therapieerfolge bei gleicher Sicherheit möglich sind.

Eine erfolgreiche transthorakale elektrische Kardioversion beim Pferd ist bisher lediglich in einem Fall beschrieben worden (Frye et al. 2002). Dabei bleibt wegen einer gleichzeitigen Gabe von Chinidinsulfat unklar, worauf der Therapieerfolg zurückzuführen war. Bei allen anderen Versuchen trat entweder keine Kardioversion ein oder die Pferde verstarben sogar (Deem und Fregin 1982). Die transvenöse elektrische Kardioversion hingegen erscheint deutlich wirkungsvoller und sicherer als die transthorakale - v.a. bei Pferden mit primärem Vorhofflimmern ohne eine andere, zusätzlich vorliegende Herzerkrankung. Dazu muss allerdings die Herzkatheterisierung und eine exakte Positionierung der Elektroden beherrscht werden. Außerdem ist diese Behandlung nur in Allgemeinanästhesie möglich. Aus der Humanmedizin ist

bekannt, dass jedoch auch bei der transvenösen elektrischen Kardioversion Barotraumen, Myokardschäden oder auch Herzrhythmusstörungen auftreten können (van Loon 2006). Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass bis zum heutigen Zeitpunkt keine kommerziell erhältlichen Katheter für die Behandlung bei Pferden vorliegen und die in der Humanmedizin verwendeten Katheter mit 120 cm für das Pferd zu kurz sind (De Clerq et al. 2008). Zukünftig könnte die transvenöse elektrische Kardioversion zwar eine gute Alternative zur herkömmlichen Chinidinsulfatinfusion darstellen, jedoch sind mehr Studien mit höheren Fallzahlen notwendig, um die Praktikabilität und Sicherheit dieser neuen Therapieform sicherzustellen. Bis dahin scheint die intravenöse (oder auch orale) Behandlung mit Chinidinsulfat hinsichtlich Erfolgsrate und Risiko für die Patienten der „Gold Standard“ zu bleiben. Deshalb sollte angestrebt werden, diese Art der Therapie hinsichtlich medikamentöser Vorbereitung, Applikationsdauer sowie Applikationsmenge zu optimieren.

Die Therapie mit Chinidinsulfat in der intravenösen oder oralen Verabreichungsform wird deshalb beim Pferd im Gegensatz zur Humanmedizin noch am häufigsten zur Behandlung des Vorhofflimmerns eingesetzt. Da bisher nur wenige Studien und Fallberichte zu anderen Therapieformen vorliegen, lag es nahe bei zunächst erfolgloser Standardtherapie weitere Pharmaka einzusetzen. Dazu wurden in der vorliegenden Studie Propafenon und ACE-Hemmer verabreicht.

Trotz der Existenz einiger Studien zu prognoserelevanten Parametern bei Pferden mit Vorhofflimmern (Reef et al. 1988, Stadler et al. 1994) wurde in der vorliegenden Studie erneut der Einfluss der Größe des linken Vorhofs auf den Therapieerfolg und die Rezidivrate überprüft. Zusätzlich wurde überprüft, ob Lungenerkrankungen einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben.

Von den 33 erfolgreich behandelten Pferden dieser Studie hatten einige Pferde einen vergrößerten linken Vorhof und andere Pferde Vorhöfe physiologischer Größe. Obwohl in vorangegangenen Studien festgestellt wurde, dass die Prognose für eine erfolgreiche Kardioversion mit der Größe des linksatrialen Durchmessers negativ korreliert ist, wurden immer wieder Fälle publiziert, in denen zunächst eine Kardioversion bei einem Vorhofdurchmesser bis 14,5 cm gelungen ist. Da inzwischen weitgehend Übereinstimmung dazu herrscht, dass die Prognose für eine erfolgreiche Therapie bei Pferden mit Ausdehnungen des Vorhofes über 14,5 cm schlecht ist, werden solche Pferde in der Regel nicht therapiert (Gehlen und Stadler 2002). Die Tendenz zur Abhängigkeit eines Therapieerfolges von der Vorhofgröße lässt sich jedoch sehr eindrucksvoll auch für den Grenzbereich von Vorhofdurchmessern im oberen Normbereich und geringgradig vergrößerten Vorhöfen feststellen. Es zeigte sich nämlich, dass die Pferde, bei denen schon nach einem Therapieversuch mit Chinidinsulfat eine Kardioversion erreicht wurde, einen signifikant kleineren linken Vorhof (13,3 cm) aufwiesen als die Pferde, die mehr als einen Therapieversuch benötigten (13,8 cm).

Da die klinische Erfahrung gezeigt hat, dass bei Pferden mit einem erfolglosen ersten Therapieversuch meistens auch der zweite und dritte Therapieversuch nicht zur Kardioversion führt, wurden die hier zunächst erfolglos therapierten Pferde

auf die zweite Chinidinsulfattherapie medikamentös über einen Zeitraum von zwei bis zwölf Wochen mit ACE-Hemmern und Propafenon vorbereitet. Diese medikamentöse Vorbereitung scheint somit bedeutsamer für den Therapieerfolg zu sein als bisher vermutet. Alle 21 Pferde (64%), die nicht vorbehandelt wurden, benötigten nämlich signifikant ($p < 0,001$) mehr Therapieversuche bis eine Kardioversion eintrat als die Pferde, die medikamentös vorbehandelt wurden. Dabei konnte keine Abhängigkeit der benötigten Therapieversuche von der Art der Vorbehandlung (Quinapril und Propafenon oder nur Propafenon) nachgewiesen werden. Das Propafenon führt zu einer starken Verlängerung der QRS-Dauer bei einer nur sehr geringen Beeinflussung der Refraktärzeit. Dies kann die Ursache für die klinisch beobachtete arrhythmogene Aktivität dieser Substanz sein (Forth et al. 1992).

Weitgehend unklar war bisher, wie hoch die Rezidivrate erfolgreicher behandelter Pferde mit Vorhofflimmern ist. In der vorliegenden Studie zeigten 60% der Pferde in einem Zeitraum von durchschnittlich acht Jahren kein Rezidiv. Dabei konnte bei zwei von fünf Pferden mit einem Innendurchmesser des linken Vorhofs zwischen 14,1 cm und 14,7 cm bei der Erstuntersuchung der weitere Werdegang verfolgt werden. Beide Pferde sind bis zum Zeitpunkt der Befragung - durchschnittlich elf Jahre nach der erfolgreichen Therapie - rezidivfrei geblieben. Nach der Therapie wurde eins dieser Pferde weiterhin in den schweren Dressurklassen und das andere Pferd im Freizeitsport genutzt. Anders als früher mitgeteilt (Else und Holmes 1971, Deem und Fregin 1982) trat in diesen Einzelfällen also nach Wiederaufnahme des Trainings kein Rezidiv ein.

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass die intravenöse Chinidinsulfatbehandlung von Pferden mit Vorhofflimmern z. Zt. noch immer die sicherste und gleichzeitig eine erfolgreiche Methode zur Therapie von Pferden mit Vorhofflimmern ist. Besonders in Kombination mit dem Einsatz von herzwirksamen Medikamenten wie ACE-Hemmern und Propafenon können jetzt auch Pferde medikamentös kardiovertiert werden, die in früheren Jahren aufgrund geringgradiger Dimensionsveränderungen des linken Atriums nicht erfolgreich behandelt werden konnten. Um die medikamentöse Vorbereitung noch effektiver zu gestalten, sollten in der Zukunft Studien über die Pharmakokinetik und -dynamik des Propafenons durchgeführt werden, da hierzu bisher für das Pferd keine ausreichenden Informationen vorliegen. Beim Menschen geht man nach oraler Verabreichung von einer Resorptionsquote von 50% und einer Bioverfügbarkeit von 5-10% aus (Forth et al. 1992). Ob ähnliche Werte auch beim Pferd vorliegen bleibt spekulativ, da lediglich einzelne Arzneimittelstudien bezüglich der Pharmakokinetik des Propafenons bei Tieren nach intravenöser Verabreichung vorliegen (Puigdemont et al. 1990).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass bei Pferden mit Vorhofflimmern und geringgradig dilatierten Vorhöfen oder Vorhöfen physiologischer Größe nach zunächst erfolgloser Therapie mit Chinidinsulfat dennoch eine Kardioversion erreicht werden kann. Die Prognose dazu scheint deutlich besser zu sein, wenn einem erneuten Therapieversuch eine medikamentöse Vorbehandlung mit Propafenon mit oder ohne ACE-Hemmern vorausgeht. Ob der Zusatz von ACE-Hemmern notwendig ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Literatur

- Belloli C. und Zizzadaro C. (2005) Atrial fibrillation in horse: Difficult diagnosis for a therapeutic orphan. *Vet. J.* 172, 129-134
- De Clerq D., van Loon G., Schauvliege S., Tavernier R., Baert K., Croubles S., de Backer P. und Deprez P. (2008) Transvenous electrical cardioversion of atrial fibrillation in six horses using custom made cardioversion catheters. *Vet. J.* 177, 198-204
- Deegen E. und Buntenkötter S. (1976) Behaviour of the heart rate of horses with auricular fibrillation during exercise and after treatment. *Equine Vet. J.* 8, 1-4
- Deegen E. (1986) Zur klinischen Bedeutung des Vorhofflimmern beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 2, 179-186
- 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
- Dukes McEwan J. (2002) Atrial fibrillation: Onset and Perpetuation. *Vet. J.* 164, 87-89
- Else R. W. und Holmes J. R. (1971) Pathological changes in atrial fibrillation in the horse. *Equine Vet. J.* 3, 56-64
- Forth D., Henschler D., Rummel W. und Starke K. (1992) Pharmakologie und Toxikologie. B.I. Wissenschaftsverlag Mannheim/Leipzig/Wien/Zürich, 353-360
- Frye M. A., Selders C. G., Mama K. R., Wagner A. E. und Bright J. M. (2002) Use of biphasic electrical cardioversion for treatment of idiopathic atrial fibrillation in two horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 220, 1039-1045
- Gehlen H. und Stadler P. (2002) Vorhofflimmern beim Warmblutpferd - Echokardiographie, Therapie, Prognose und Verlauf in 72 Fällen. *Pferdeheilkunde* 18, 530-536
- Gehlen H., Vieht J. C. und Stadler P. (2003) Effects of the ACE inhibitor quinapril on echocardiographic variables in horses with mitral valve insufficiency. *J. Vet. Med.* 50, 460-465
- Gelberg H. B., Smetzer D. L. und Foreman J. H. (1991) Pulmonary hypertension as a cause of atrial fibrillation in young horses: Four cases (1980-1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 198, 679
- Löscher W., Ungemach F. R. und Kroker R. (2003) Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Blackwell Verlag GmbH, Berlin, Wien
- Marr C. M., Reef V. B., Reimer J. M., Sweeney R. W. und Reid S. W. (1995) An echocardiographic study of atrial fibrillation in horses: before and after conversion to sinus rhythm. *J. Vet. Intern. Med.* 9, 336-340
- Marr C. M. (1991) An echocardiographic study of atrial fibrillation in horses before and after treatment with quinidine sulphate. Proc. 9th ACVIM Forum, New Orleans
- Mitten L. A. (1996) Cardiovascular causes of exercise intolerance. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 12, 473-494
- Muir W. W., 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
- Ohmura H., Nukada T., Mizuno Y., Yamaya Y., Nakayama T. und Amada A. (2000) Safe and efficacious dosage of flecainide acetate for treating equine atrial fibrillation. *J. Vet. Med. Sci.* 62, 711-715
- Patteson M. W. (1996) *Equine Cardiology*. Blackwell Science Ltd., Cambridge, 132-167
- Puigdemont A., Riu J. L., Guitart R. und Arboix M. (1990) Propafenone kinetics in the horse. Comparative analysis of compartmental and noncompartmental models. *J. Pharmacol. Methods* 23, 79-85
- Reef V. B. (1988) Factors affecting prognosis and conversion in equine atrial fibrillation. *J. Vet. Intern. Med.* 2, 1-6
- Reef V. B., Reimer J. M. und Spencer P. A. (1995) Treatment of atrial fibrillation in horses: new perspectives. *J. Vet. Intern. Med.* 9, 57-67
- Rewel A. (1991) Vergleichende Messungen von Herzdimensionen und Bewegungsmustern bei Warmblutsporthpferden mit Hilfe der M-Mode-Echokardiographie. *Med. Vet. Diss. Hannover*
- Ryan N., Marr C. M. und Mc Gladdery A. J. (2005) Survey of cardiac arrhythmias during submaximal and maximal exercise in Thoroughbred racehorses. *Equine Vet. J.* 37, 265-268
- Stadler P., D'Agostino U. und Deegen E. (1988) Methodik der Schnittbildechokardiographie beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 4, 161-174
- Stadler P., Rewel A. und Deegen E. (1993) Die M-Mode Echokardiographie bei S-Dressur-, S-Springpferden und bei untrainierten Pferden. *J. Vet. Med. A.* 40, 292-306
- Stadler P., Kroker K. und Deegen E. (1994) Echokardiographie und Therapie beim Vorhofflimmern des Pferdes. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 101, 190-194
- Stadler P. und Robine F. (1996) Die Kardiometrie beim gesunden Warmblutpferd mit Hilfe der Schnittbildechokardiographie im B-Mode. *Pferdeheilkunde* 12, 35-43
- Sticherling C. und Schultheiss H. P. (2003) Medikamentöse Therapie bei Vorhofflimmern: Sinusrhythmus um jeden Preis? *Cardiovasc.* 5, 18-24
- Van Loon G., Blissitt K. J., Keen J. A. und Young L. E. (2004) Use of intravenous flecainide in horses with naturally-occurring atrial fibrillation. *Equine Vet. J.* 36, 609-615
- Van Loon G. (2006) The irregular beat. Update on atrial fibrillation. ECEIM resident meeting 2006, 1-9
- Vieth J. (2001) Untersuchung der Wirkung von ACE-Hemmern bei Pferden mit Mitralklappeninsuffizienz. *Med. Vet. Diss. Hannover*
- Young L. E. and van Loon G. (2005) Editorial: Atrial fibrillation in Horses: New treatment Choices for the New Millennium? *J. Vet. Intern. Med.* 19, 631-632

Dr. Anja Goltz
Klinik für Pferde
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Bischofsholer Damm 15
30173 Hannover
anjagoltz@yahoo.de