

# Epicardial amiodarone therapy for atrial fibrillation : delivery methods, drug distribution and antiarrhythmic effects

## Citation for published version (APA):

Bolderman, R. W. (2012). *Epicardial amiodarone therapy for atrial fibrillation : delivery methods, drug distribution and antiarrhythmic effects*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20120420rb>

## Document status and date:

Published: 01/01/2012

## DOI:

[10.26481/dis.20120420rb](https://doi.org/10.26481/dis.20120420rb)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY

Atrial fibrillation is an important clinical entity because of its high incidence, and its association with increased morbidity and mortality. Although promising nonpharmacological therapies, particularly ablation procedures, have been developed, pharmacotherapy still remains the cornerstone of AF treatment. However, currently available antiarrhythmic drugs are only moderately effective and all carry risks of serious side effects, most notably ventricular arrhythmias.

Amiodarone, a highly lipophilic multi-ion channel-blocking antiarrhythmic compound, is the most frequently used agent worldwide for maintaining sinus rhythm in patients with AF. It displays superior efficacy combined with a low potential for causing torsades de pointes. Unfortunately, amiodarone therapy is also associated with numerous systemic side effects, including thyroid, pulmonary, hepatic and dermatologic toxicity.

In order to improve drug efficacy and minimize systemic toxicity, an alternative approach to development of new therapeutic agents may be adopted, namely local drug delivery. The heart is surrounded by the pericardial cavity, which is ideally suited for local cardiac pharmacotherapy, because it provides a natural drug reservoir and space for epicardial application of drug delivery systems. The present thesis explores electrophysiological effects and drug distribution during intrapericardial and epicardial delivery of amiodarone.

Chapter 1 reviews electrophysiological mechanisms and clinical aspects of atrial fibrillation and postoperative atrial fibrillation. A second section of this chapter focuses on pharmacokinetics and electrophysiological effects of amiodarone. The chapter ends with a review on intrapericardial and epicardial drug delivery.

Chapter 2 describes a novel method for the determination of amiodarone and dronedarone, and their principal metabolites in plasma and myocardium by high-performance liquid chromatography and UV-detection. Dronedarone, a noniodinated benzofuran derivative of amiodarone, has recently been regulatory approved for maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. Plasma and myocardial sample preparation included deproteinization with acetonitrile and extraction with a mixture of heptane and dichloromethane, followed by chromatographic separation on a polymeric C18 column. The proposed HPLC-UV method was validated with respect to linearity, accuracy, precision, recovery, limit of detection and lower limit of quantification.

Chapter 3 compares atrial transmural drug distribution and electrophysiological effects during intrapericardial and intravenous delivery of amiodarone and sotalol in goats. Despite distinct differences in physicochemical properties of both drugs in terms of molecular weight, hydrophilicity and electrical charge, intrapericardial delivery produced similar distributions across both atrial walls. Regarding atrial transmural electrophysiology, however, intrapericardial amiodarone and sotalol exerted dissimilar effects. In contrast with sotalol, instillation of amiodarone into the

pericardial cavity produced a relatively small increase in epicardial atrial effective refractory period, while inducibility of atrial arrhythmias was significantly reduced, independent of the site of burst-pacing (endocardially and epicardially). Plasma drug concentrations were significantly lower during intrapericardial delivery compared with intravenous infusion.

Chapter 4 explores feasibility of prolonged and localized epicardial amiodarone-release via an in-situ forming biodegradable poly(ethylene glycol)-based hydrogel, that is already used for prevention of pericardial adhesions after cardiac surgery. In experiments with goats the two-component polymer system was sprayed onto the epicardial surface of the right atrium. Subsequent concentration measurements showed therapeutic amiodarone levels in the right atrial epicardium up to several weeks after hydrogel application, whereas ventricular and extracardiac amiodarone tissue concentrations remained 1-2 orders of magnitude lower. However, epicardial concentrations amiodarone in the left atrium and ventricles were both higher than endocardial levels in the right atrium, probably due to relatively faster epicardial than transmural distribution, facilitated by simultaneous drug uptake and release via the pericardial fluid.

Chapter 5 addresses the question whether more atrium-specific drug delivery could be achieved through application of bilayered patches with a poly(ethylene glycol)-based drug-loaded matrix and poly(lactide-co-caprolactone)-based backing layer. The rationale of this approach, is that the backing layer minimizes drug leakage to the pericardial fluid. Bilayered patches produced very high amiodarone concentrations in the right atrium, whereas ventricular and extracardiac amiodarone levels were 2-4 orders of magnitude lower throughout the follow-up period.

Both hydrogel and patches produced increases in right epicardial atrial effective refractory periods and conduction times. In addition, inducibility of atrial arrhythmia was suppressed in comparison with control groups. These effects lasted for three weeks in the hydrogel-treated animals, while amiodarone-loaded patches still exerted significant effects at the end of the experimental four-week period.

Chapter 6 focuses on epicardial delivery of amiodarone in a goat-model of burst-pacing-induced persistent atrial fibrillation. A novel mapping tool was employed for simultaneous epicardial and endocardial high-density mapping in order to evaluate the effects of transmural myocardial amiodarone gradients on electrophysiological parameters. Initial results suggest efficacy of local amiodarone administration, but epicardial hydrogel application hindered epicardial refractoriness measurements and signal quality during atrial fibrillation. Further research is needed to elucidate electrophysiological effects of epicardial amiodarone in remodeled atria.

Chapter 7 discusses the main findings of this thesis, integrates these into a broader scientific perspective, and touches upon possible implications for future research and clinical management.

### *Conclusions*

The present thesis demonstrates that local cardiac pharmacotherapy through intrapericardial and epicardial delivery of amiodarone may improve efficacy and minimize systemic toxicity. Epicardial application of synthetic biodegradable polymers might enable long-term, atrium-specific amiodarone release. These drug delivery systems could be used clinically to prevent postoperative atrial fibrillation. Further refinement of access methods and release systems may allow epicardial pharmacotherapy of chronic cardiac disease.

## SAMENVATTING

Atriumfibrilleren is een belangrijke medische aandoening omdat het een hoge incidentie heeft en gepaard gaat met een hogere morbiditeit en mortaliteit. Hoewel er reeds veelbelovende niet-farmacologische therapieën (in het bijzonder de ablatie procedures) ontwikkeld zijn, vormt farmacotherapie nog steeds de hoeksteen van de behandeling van atriumfibrilleren.

Amiodaron, een zeer lipofiele stof die meerdere ionkanalen blokkeert, is wereldwijd het meest gebruikte geneesmiddel om sinusritme te bevorderen in patiënten met atriumfibrilleren. Deze stof combineert een superieure effectiviteit met een laag risico op ventriculaire bijwerkingen (torsades de pointes). Jammergenoeg gaat behandeling met amiodaron gepaard met een breed scala aan systemische bijwerkingen, zoals schildklier-, long-, lever- en huidtoxiciteit.

Om de effectiviteit te verbeteren en om systemische toxiciteit te minimaliseren, kan voor een andere benadering gekozen worden, namelijk lokale toediening van geneesmiddelen. Het hart wordt omgeven door de pericardiale holte, die zeer geschikt is voor lokale cardiale toediening van geneesmiddelen, omdat deze een natuurlijk reservoir vormt en ruimte biedt voor epicardiale aanbrenging van geneesmiddelen toedieningssystemen. Dit proefschrift onderzoekt de elektrofysiologische effecten en medicijndistributie tijdens intrapericardiale en epicardiale toediening van amiodaron.

Hoofdstuk 1 biedt een literatuuroverzicht van elektrofysiologische mechanismen en klinische aspecten van atriumfibrilleren en postoperatief atriumfibrilleren. Een tweede sectie van dit hoofdstuk richt zich op de farmacokinetiek en elektrofysiologische effecten van amiodaron. Het hoofdstuk eindigt met een literatuuroverzicht over intrapericardiale en epicardiale toediening van geneesmiddelen.

Hoofdstuk 2 beschrijft een nieuwe methode om concentraties van amiodaron, dronedaron en hun voornaamste metabolieten te bepalen in plasma en myocardweefsel met behulp van vloeistofchromatografie en UV-detectie. Dronedaron, een niet-gejodeerd benzofuraan derivaat van amiodaron, is recent geregistreerd voor behoud van sinusritme in patiënten met boezemfibrilleren. Plasma- en myocardmonsters werden eerst bewerkt door middel van proteolyse met acetonitril en extractie met een mengsel van heptaan en dichloormethaan, gevolgd door chromatografische scheiding op een polymere C18 kolom. De methode werd gevalideerd met betrekking tot lineariteit, accuratesse, precisie, recuperatie, detectielimiet en minimale kwantificatielimiet.

Hoofdstuk 3 vergelijkt atriale transmurale medicijndistributie en elektrofysiologische effecten tijdens intrapericardiale en intraveneuze toediening van amiodaron en sotalol in geiten. Ondanks uitgesproken verschillen in fysicochemische eigenschappen van beide medicijnen, onder andere in molecuulmassa, hydrofliciteit, en elektrische lading, resulteerde intrapericardiale toediening in gelijkaardige distributie over beide atriumwanden. Wat betreft atriale transmurale elektrofysiologie,

veroorzaakten intrapericardiaal amiodaron en sotalol ongelijke effecten. In tegenstelling tot sotalol, produceerde infusie van amiodaronoplossingen in de pericardholte een relatief kleine toename van de atriale effectieve refractaire periode, terwijl de induceerbaarheid van atriale aritmieën significant afnam, onafhankelijk van de locatie van burst-pacing (endocardiaal of epicardiaal). Plasma medicijnconcentraties waren significant lager tijdens intrapericardiale toediening vergeleken met intraveneuze infusie.

Hoofdstuk 4 onderzoekt de haalbaarheid van verlengde en gelokaliseerde epicardiale amiodaron-vrijzetting via een in-situ vormende, biodegradabele, op polyethyleenglycol-gebaseerde hydrogel, die reeds gebruikt wordt ter preventie van postoperatieve pericardiale adhesies. Tijdens experimenten met geiten werd het twee-componenten, polymere geneesmiddelen toedieningssysteem op het epicardiale oppervlak van rechter atria gespoten. Daaropvolgende concentratiebepalingen toonden therapeutische amiodaronspiegels in het epicard van het rechter atrium gedurende enkele weken na aanbrenging van de hydrogel, terwijl ventriculaire en extracardiale amiodaron weefselconcentraties één tot twee ordes van grootte lager bleven. Desondanks waren epicardiale amiodaronconcentraties in het linker atrium en de ventrikels hoger dan endocardiale concentraties in het rechter atrium, waarschijnlijk ten gevolge van snellere epicardiale dan transmurale distributie, bespoedigd door gelijktijdige medicijnopname en -afgifte via de pericardvloeistof.

Hoofdstuk 5 richt zich op de vraag of aanbrenging van twee-lagige patches (met een op polyethyleenglycol-gebaseerde medicijnbevattende matrix en een op polylactide-co-caprolacton-gebaseerde afdeklaag) een meer atriumspecifieke toediening van geneesmiddelen kunnen bewerkstelligen. De rationale van deze benadering is dat de afdeklaag medicijnlekkage naar de pericardvloeistof minimaliseert. Twee-lagige patches brachten zeer hoge amiodaronconcentraties teweeg in het rechter atrium, terwijl ventriculaire en extracardiale concentraties 2-4 ordes van grootte lager waren gedurende de follow-up periode.

Zowel de hydrogels als de patches veroorzaakten een toename van rechter epicardiale atriale effectieve periodes en geleidingstijden. Daarnaast was de induceerbaarheid van atriale aritmieën onderdrukt vergeleken met de controlegroepen. Deze effecten hielden tot 3 weken aan in de dieren die behandeld werden met hydrogel, terwijl amiodaron-geladen patches nog steeds significante effecten teweeg brachten op het einde van de vier weken-durende experimentele periode.

Hoofdstuk 6 bestudeert epicardiale toediening van amiodaron in een geitenmodel van burst-pacing-geïnduceerd persistent atriumfibrilleren. Een nieuw instrument werd gebruikt om gelijktijdige epicardiale en endocardiale electrofysiologische metingen te verrichten om op deze manier de effecten te evalueren van transmurale myocardiale amiodarongradiënten op de atriale electrofysiologie. De initiële resultaten suggereren dat lokale amiodarontoediening effectief is. De aanbrenging



van de hydrogel verstoorde echter metingen van de epicardiale refractaire periodes en verminderde de signaalkwaliteit. Er is aanvullend onderzoek nodig om de elektrofysiologische effecten van epicardiale amiodarontoediening op geremodeleerde atria op te helderen.

Hoofdstuk 7 bespreekt de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift, integreert deze in een breder wetenschappelijk kader, en stipt mogelijke implicaties voor toekomstig onderzoek en klinisch beleid aan.

### *Conclusies*

Dit proefschrift toont aan dat lokale cardiale farmacotherapie door middel van intrapericardiale en epicardiale toediening van amiodaron de effectiviteit van dit geneesmiddel kan verbeteren en de systemische bijwerkingen kan verminderen. Epicardiale aanbrenging van synthetische, biodegradable polymeren kan langdurige, atrium-specifieke amiodaronafgifte bewerkstelligen. Deze geneesmiddelen toedieningssystemen zouden in de klinische setting toegepast kunnen worden ter preventie van postoperatief atriumfibrilleren. Verdere verbetering van toegangsmethoden en geneesmiddelen toedieningssystemen zou het mogelijk moeten maken om chronische hartziekten te behandelen door middel van epicardiale farmacotherapie.