

Aus der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Heinrich-
Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. A. Lichtenberg

Bietet die konsekutive orale Applikation eines ARDA
(Atrial repolarization – delaying agent)
nach intravenöser medikamentöser Konversion mittels Vernakalant
einen Schutz gegen Vorhofflimmern-Rezidive

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Esma Yilmaz

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. N. Klöcker

Referent: Prof. Dr. med. B. Korbmacher

Korreferent: Prof. Dr. med. D. Kindgen-Milles

Zusammenfassung

Postoperativ neu auftretendes Vorhofflimmern ist mit einer Inzidenz von 30-40% in den ersten Tagen nach dem Eingriff eine der häufigsten Komplikationen bei kardiochirurgischen Patienten. Wahrscheinlich spielen altersbedingte strukturelle Myokardveränderungen, intraoperative Ischämie, erhöhte Sympathikusaktivität sowie eine inflammatorische Reaktion eine Rolle bei der Entstehung. Nur sehr wenige Studien haben sich bisher mit dem Verlauf von postoperativem Vorhofflimmern nach dem stationären Aufenthalt und bereits erfolgter Konversion in einen Sinusrhythmus (medikamentös) beschäftigt. Ziel der vorliegenden Studie war es zu klären, ob die zusätzliche Therapie mit Dronedaron nach erfolgreicher Therapie mit Vernakalant einen Schutz für einen Relapse darstellt. Wir betrachteten die Prävalenz von einem erneuten postoperativem Vorhofflimmern nach erfolgter medikamentöser Konversion mittels Vernakalant während des restlichen stationären Aufenthaltes und bis zu 3 Monate im Follow up. Ebenso haben wir versucht mögliche Risikofaktoren für den Relapse bzw. die Persistenz der Rhythmusstörung zu identifizieren. Bei 100 Patienten, die sich im Zeitraum vom 10/2011 – 05/2015 einem koronar und/oder klappenchirurgischen Eingriff in der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikum Düsseldorf unterzogen haben, wurde das Wiederauftreten von postoperativem Vorhofflimmern, nach erfolgter erfolgreicher Konversion in einen Sinusrhythmus untersucht. Die Subgruppen mit Dronedaron (mDroned) (n=50 Patienten) und ohne Dronedaron (oDroned) (n=50 Patienten) Therapie nach erfolgreicher medikamentöser Konversion durch Vernakalant wurden hinsichtlich eines Relapse während des stationären Aufenthaltes und im Follow up untersucht. Im Follow up erfolgte neben der Auswertung von Reha Briefen, weiteren Krankenhausberichten auch telefonische Rücksprachen mit den Hausärzten. Während des stationären Aufenthaltes hatten in der oDroned Gruppe 13 Patienten (26%) und in der mDroned Gruppe lediglich 1 Patient (2%) einen Relapse nach vorausgegangener Konversion in einen Sinusrhythmus mittels Vernakalant ($p=0,0008$). Weiterhin hatten 20 Patienten (40%) in der oDroned Gruppe im Vergleich zu 10 Patienten (20%) in der mDroned Gruppe eine arrhythmieassoziierte Hypotension ($p=0,0486$). Zum Entlassungszeitpunkt hatten 50 Patienten (100%) in der mDroned Gruppe im Vergleich zu 46 Patienten (93,8%) in der oDroned Gruppe einen Sinusrhythmus. Im Follow up bestätigten sich bei 50 Patienten (100%) in der mDroned Gruppe im Vergleich zu 48 Patienten (96%) in der oDroned Gruppe einen Sinusrhythmus ($p=0,4949$). In der univariaten Analyse gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wiederauftreten von postoperativem Vorhofflimmern während des stationären Aufenthaltes und der Durchführung eines Aortenklappenersatzes ($p = 0,5628$). Des Weiteren gab es keine Zusammenhänge zum Bestehen einer COPD ($p = 1,004$), zur Einnahme von Statinen ($p = 0,946$) sowie zur Dauer des Vorhofflimmerns während dem

stationären Aufenthalt ($p = 0,828$). Die Ergebnisse lassen unter Beachtung der Limitationen des Studienaufbaus und des Patientenkollektivs folgende Schlüsse zu:

1. Dronedaron bestätigt bei synergistischer Therapie mit einem intravenösen ARDA eine hohe Effektivität im Erhalt des Sinusrhythmus und reduziert die Relapse Rate.
2. Bedingt durch die synergistische Therapie mit intravenöser und Fortführung der oralen ARDA Therapie treten insbesondere arrhythmieassoziierte Komplikationen wie z.B. Hypotension deutlich seltener auf.
3. Das möglicherweise höhere Risiko für die Persistenz oder das Wiederauftreten von postoperativem Vorhofflimmern nach einem Aortenklappenersatz konnten wir nicht bestätigen. Ursächliche strukturelle Myokard-veränderungen durch die Klappen-erkrankung können diskutiert werden, waren aber nicht Gegenstand dieser Studie.

Summary:

Postoperative de novo atrial fibrillation (POAF) is one of the most commonly encountered complications following cardiac surgery and incidence is 30-40% within the first days. Although the exact mechanism of action is yet to be elucidated, it has been suggested that structural changes in the myocardium, intraoperative ischemia, increased sympathetic activity, as well as inflammatory reactions may be involved. To date, only few studies investigated recurrence rate of POAF following successful medical conversion into sinus rhythm. The aim of this study was to investigate whether administration of Dronedaron following successful treatment of POAF with Vernakalant is effective in prevention of POAF recurrence. We have also tried to identify the possible risk factors involved in recurrence of POAF. 100 patients operated for coronary or heart valve surgery at Heinrich-Heine University Düsseldorf Department of Cardiovascular Surgery between 10/2011 and 05/2015 and experienced POAF following successful conversion to sinus rhythm by Vernakalant were identified. Subsequently, a group of patients were administered Dronedaron (mDroned) (n=50) while another group received no Dronedaron (oDroned). Patients were followed up for recurrence and post-treatment complications either via patient records in the rehabilitation clinic or via telephone contact with the family physician. During hospital stay, 13 patients (26%) in oDroned group experienced recurrence in comparison to only 1 patient (2%) in mDroned group ($p=0,0008$). Furthermore, 20 patients (40%) in oDroned group encountered arrhythmia associated hypotension ($p=0,0486$) in comparison to 10 patients (20%) in mDroned group. At the time of discharge, while 50 patients (100%) in mDroned group had sinus rhythm, number of patients discharged with sinus rhythm was 46 (93,8%) in oDroned group. During follow up period, 50 patients (100%) in mDroned group compared to 48 patients (96%) in oDroned group had sinus rhythm ($p=0,4949$). No significant relationship between recurrence of POAF and aortic valve replacement was identified via univariate analysis ($p=0,5628$). There was also no relationship between existing COPD ($p=1,004$), Statin use ($p=0,946$) as well as duration of atrial fibrillation during the hospital stay ($p=0,828$). Limitations of the study should be taken into consideration while evaluating the results. Key points are as follows:

- 1- Dronedaron is shown to be synergistic with an intravenous atrial repolarization delaying agent (ARDA) therapy in conversion to sinus rhythm and reduction of recurrence of POAF.
- 2- Combination of Dronedaron with intravenous ARDA therapy and continuation with oral ARDA reduces arrhythmia associated complications such as hypotension.
- 3- Possible risk factors in recurrent or persistent POAF following aortic valve replacement were not identified. Structural changes in myocardium due to diseased valves could possibly be a risk factor, however this is outside of the scope of this study.

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	8
1.1. Vorhofflimmern - Epidemiologie und historische Aspekte	8
1.2. Vorhofflimmern – Pathophysiologie	8
1.2.1. Vorhofflimmern- atriales Remodelling	9
1.2.2. Vorhofflimmern – Herzinsuffizienz	10
1.3. Vorhofflimmern – Klassifikation	11
1.4. Postoperatives Vorhofflimmern	12
1.4.1. Epidemiologie	12
1.4.2. Ätiologie	13
1.4.3. Klinische Bedeutung	14
1.4.4. Therapie und Prävention	15
1.4.5. Verlauf des postoperativen Vorhofflimmern	15
1.5. Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern	16
1.6. Vorhofflimmern und Lebensqualität	16
1.7. Klinische Therapieansätze für Patienten mit Vorhofflimmern	17
1.7.1. Antikoagulation	17
1.7.2. Frequenz- oder Rhythmuskontrolle für Patienten mit Vorhofflimmern	17
1.7.2.1. Therapiestrategie der Rhythmuskontrolle	18
1.7.2.2. Therapiestrategie der Frequenzkontrolle	18
1.7.3. Entwicklung kurativer Behandlungsverfahren	18
1.7.3.1. Chirurgische Ablationsverfahren	19
1.7.3.2. Katheterinterventionelle Ablationsverfahren	20
1.7.4. Medikamentöse Kardioversion	21
1.7.4.1. Vernakalant	21
1.7.4.1.1. Chemie	21
1.7.4.1.2. Wirkmechanismus	22
1.7.4.1.3. Resorption, Verteilung, Elimination	22
1.7.4.1.4. Studien	23
1.7.4.1.5. Nebenwirkungen	26
1.7.4.2. Dronedaron	27
1.7.4.2.1. Chemie	27
1.7.4.2.2. Wirkmechanismus, Indikationen, Metabolisierung	28
1.7.4.2.3. Medikamenteninteraktion	28
1.7.4.2.4. Zulassung	28
1.7.4.2.5. Studien	29
1.7.4.2.6. Nebenwirkungen	34
1.8. Fragestellung	36
2. Patienten und Methoden	37
2.1. Studiendesign	37
2.2. Zielkriterien	37
2.3. Patientenkollektiv	37
2.3.1. Einschlusskriterien	38
2.3.2. Ausschlusskriterien	38
2.4. Datenerhebung	39
2.4.1. Demographische und anamnestische Daten	39
2.4.2. Operationsdaten	39
2.4.3. Erfassung von postoperativem Vorhofflimmern	39

2.5. Statistische Auswertung	40
3. Ergebnisse	41
3.1. Präoperativer Status der Patienten	41
3.2. Risikofaktoren für Vorhofflimmern im Patientenkollektiv	42
3.3. Schlaganfallrisiko im Patientenkollektiv	42
3.4. Vormedikation im Patientenkollektiv	43
3.5. Art des operativen Eingriffes am Herzen	43
3.6. Intraoperative Daten (Op Zeiten, Bypass- und Aortenklammzeiten (Onpump))	44
3.7. Zeitliche und laborchemische Erfassung des postoperativen Vorhofflimmern	45
3.8. Frühpostoperative Rhythmus- und echokardiographische Analyse, Entlassmedikation	45
3.9. Follow up Kontrolle	49
4. Diskussion	50
4.1. Auftreten und Verlauf von postoperativem Vorhofflimmern	50
4.1.1. Postoperatives Vorhofflimmern während dem Klinikaufenthalt	50
4.1.2. Postoperatives Vorhofflimmern nach der Entlassung	51
4.2. Ursachen für das Auftreten von Vorhofflimmern nach der Entlassung	53
4.2.1. Alter	54
4.2.2. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	55
4.2.3. Präoperative Therapie mit Statinen	56
4.2.4. Präoperative Therapie mit Betablockern	57
4.2.5. Aortenklappenersatz	58
4.2.6. Bypass-, Ischämiezeit	61
4.2.7. Dauer des Vorhofflimmerns während dem Stationären Aufenthalt	62
4.3. Postoperatives Monitoring	62
4.3.1. Einfluss der postop. Monitoringdauer auf die Detektionsrate von VHF	62
4.3.2. Einfluss der postop. Monitoringstrategie auf die Detektionsrate von VHF	63
4.4. Limitationen dieser Arbeit und des Patientenkollektivs	63
4.5. Schlussfolgerung	65
5. Zusammenfassung	66
6. Literaturverzeichnis	68
7. Abstract	82
8. Anhang	83
8.1. Glossar	83
8.2. Tabellenverzeichnis	84
8.3. Abbildungsverzeichnis	85
8.4. Grafikverzeichnis	85
9. Danksagung	86

1. Einführung

1.1. Vorhofflimmern – Epidemiologie und historische Aspekte

Spätestens seit der Frage von Theodor Brugsch im Jahre 1954, ob Vorhofflimmern einfach zu behandeln sei, ist die Suche nach der effektivsten Therapie des Vorhofflimmerns Gegenstand intensivster Forschung.

In den Staaten der Europäischen Union leiden ca. 4,5 Millionen Menschen an Vorhofflimmern und sie ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung, deren Prävalenz mit dem Lebensalter zunimmt (69). Bereits aktuell leiden 6% aller über 65-jährigen und 10% aller über 80-jährigen an dieser Rhythmusstörung (15).

Epidemiologisch basierte Schätzungen sagen eine Verdopplung bis Verdreifachung der Erkrankungsfälle voraus (130). Durch Go et al. (71) als auch durch die Arbeitsgruppe Naccarelli et al. (133) konnte anhand der gegenwärtigen Datenlage eine kontinuierliche Zunahme der Inzidenz von Vorhofflimmern bis auf 15,9 Millionen Patienten in 2050 errechnet werden (71, 134, 143). Aufgrund des steigenden Lebensalters in den Industrieländern werden herzchirurgische Eingriffe zunehmend im hohen Alter durchgeführt. Im Jahr 2009 waren laut Daten der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie 11,8% der Patienten älter als 80 Jahre verglichen mit 4,5% im Jahr 2000 (76). Neben dem isolierten Auftreten von Vorhofflimmern, ist es sehr oft mit strukturellen Herzerkrankungen assoziiert (112). So entwickeln pro Jahr ca. 5% der Patienten mit Mitralklappenerkrankungen Vorhofflimmern (75). Patienten, bei denen eine operative Koronarrevaskularisation bzw. ein Aortenklappenersatz erforderlich ist, weisen in ca. 1% bzw. 10% Vorhofflimmern auf (137, 153).

Aranki et al konnte 1996 (7) zeigen, dass bei 67% der Patienten nach isolierter chirurgischer Koronarrevaskularisation innerhalb der ersten 3 postoperativen Tage ein Vorhofflimmern auftrat (8).

1.2. Vorhofflimmern - Pathophysiologie

Im Kern sind zwei Faktoren für das Auftreten und die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern entscheidend: der auslösende Trigger und das die Arrhythmie stabilisierende Substrat (4).

Hier sind insbesondere die atrialen Extrasystolien, die im Bereich der Mündung der Pulmonalvenen in den linken Vorhof entstehen, zu nennen (21, 163).

Für die Persistenz des Vorhofflimmerns sind atrial kreisende Erregungen (Macro-Reentry), für die Bedingungen wie Verkürzung der Refraktärzeit, Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit, Inhomogenitäten der Erregungsausbreitung und Vorhofdilatation ursächlich.

Diese Theorie der Möglichkeit der Induktion von Vorhofflimmern durch schnelle Erregungsbildung in einem einzelnen Fokus wurde in den 1940-er Jahren von Scherf und folgend durch die Arbeiten der Gruppe um Michel Haissaguerre bestätigt (77, 188). Bei

Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern wiesen sie ektope Foci in den Pulmonalvenen nach, die durch schnelle Entladungen zu kurzen Episoden von Vorhofflimmern führten. Bei Patienten mit länger anhaltenden Arrhythmiephasen und insbesondere bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern waren Reentry-Phänomene und kreisende Erregungsfronten pathophysiologisch als Vorhofflimmer-Substrat ursächlich. Moe und Abildskov (131) vermuteten für die Aufrechterhaltung der Arrhythmie multiple, sich dynamisch verteilende Wellenfronten, so genannte funktionelle Reentry-Kreisläufe. In einem Hundeherz-Modell konnte die Gruppe um Maurice Allessie in den 1970-er Jahren erstmals experimentell diese funktionellen Reentry-Kreisläufe nachweisen (5, 100, 188). Im Folgenden entstand daher das Konzept relativ stabiler so genannter „Anchor“-Reentry-Kreise, die sich im Wesentlichen am posterioren linken Vorhof um anatomische Hindernisse (z.B. die Ostien der Pulmonalvenen) herausbilden, und von denen ausgehend der Rest der Vorhöfe irregulär erregt wird, was in der Gesamtheit im Oberflächen-EKG das Bild von Vorhofflimmern generiert (172, 179). Die Ergebnisse der bisherigen experimentellen und klinischen Studien deuten darauf hin, dass der posteriore linke Vorhof im Übergangsbereich der Einmündung der großen Pulmonalvenenentrichter sowohl für die Initiierung als auch für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns von tragender Bedeutung ist (179).

1.2.1. Vorhofflimmern - Atriales Remodeling

Abhängig von der Persistenz verursacht Vorhofflimmern auf elektrophysiologischer, kontraktile und struktureller Ebene Veränderungen am Vorhofmyokard, sog. Atriales Remodeling, und bedingt die typische Progression der Arrhythmie (3). Charakteristisch für das atriale Remodeling sind neben der verkürzten atrialen Refraktarität und reduzierter Leitungsgeschwindigkeit der Anstieg der atrialen Fibrillationsfrequenz, die vom Oberflächen-EKG bestimmt werden kann (3, 18). Die Abnahme bzw. der Verlust der atrialen Kontraktilität ist der Hauptbefund des kontraktile Remodeling (3). Auf zellulärem Niveau umfassen diese strukturellen Veränderungen eine Zunahme der Zellgröße, die Akkumulation von Glykogen, den Verlust von Sarcomeren, eine veränderte Connexin-Expression, die Fragmentierung des sarcoplasmatischen Retikulums etc., während makroskopisch die atriale Dilatation dem strukturellen Remodeling entspricht (3). Die verminderte atriale Kontraktilität bei Patienten mit Vorhofflimmern, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterzogen, aber auch die prädiktive Rolle der atrialen Fibrillationsfrequenz für die Sinusrhythmus-Konversion nach pharmakologischer Behandlung, rückte die Analyse des atrialen Remodeling in den Fokus der klinischen Medizin (17, 19, 165). Es zeigte sich, dass die individuelle Quantifizierung des Remodeling-Prozesses zur Vorhersage der Therapie-Effektivität nützlich ist (18). Dieses „Remodeling“ betrifft elektrische, kontraktile und ultrastrukturelle Eigenschaften der Vorhöfe. Als „elektrisches Remodeling“ bezeichnet man eine Verkürzung des Aktionspotentials und damit auch der atrialen Refraktärzeit, verursacht durch einen

verminderten Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in die Muskelzellen der Vorhöfe. Dieser verminderte Ca^{2+} -Einstrom führt auch zum „kontraktilen Remodeling“, einem Verlust an Kontraktionskraft der Vorhofmuskulatur, der auch nach erfolgreicher Kardioversion noch einige Zeit bestehen bleibt. Die Schwäche der Muskulatur fördert auch eine zunehmende Vergrößerung der Vorhöfe, die durch erhöhten Druck bereits gedehnt sind. Diese Vergrößerung wiederum führt an der Vorhofmuskulatur zu Hypertrophie, zum beschleunigten Zelltod und zur Fibrosierung, was als „ultrastrukturelles Remodeling“ bezeichnet wird (3, 164). Hinweise auf eine genetische Veranlagung für Vorhofflimmern wurden in den letzten Jahren gefunden. 2002 und 2003 wurden unabhängig voneinander eine meist autosomal dominant vererbte Mutation am Gen *KCNQ1* beschrieben, die zu einem erhöhten Fluss von Kaliumionen während der Repolarisation führt und so das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigt. 2004 publizierten Fox und Mitarbeiter die Ergebnisse einer prospektiven Studie an 2243 Nachkommen der Patienten der Framingham-Herz-Studie (192). Diese Prospektivstudie zeigte unter anderem ein doppelt so hohes Risiko für Vorhofflimmern, wenn mindestens ein Elternteil bereits Vorhofflimmern hatte. Für das erblich bedingte Short- und Long-QT-Syndrom, für das Brugada-Syndrom und auch für einige Formen der hypertrophen Kardiomyopathie wurde ein gehäuftes Auftreten von VHF nachgewiesen.

1.2.2. Vorhofflimmern - Herzinsuffizienz

Der Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz beruht aus pathophysiologischer Sicht auf einer wechselseitigen Verstärkung (123). So nimmt die Prävalenz von Vorhofflimmern mit dem klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz zu: Sie beträgt bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA (New York Heart Association) II ca. 10% und im Stadium NYHA IV ca. 50% (123). Vorhofflimmern kann mit verschiedenen Symptomen in Erscheinung treten (152). Die Arrhythmie selbst bedingt Herzrasen und den unregelmäßigen Puls. Als Folgen können sich sowohl Schwindel, Schwäche und Luftnot als auch alle Formen von thromboembolischen Ereignissen - vor allem zerebral - manifestieren. Bei einem relevanten Teil der Patienten bzw. Arrhythmieepisoden treten keine Symptome auf. Dennoch resultiert ein hohes Risiko thromboembolischer Komplikationen und eine eingeschränkte Prognose. In großen, epidemiologischen Studien erwies sich Vorhofflimmern als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Schlaganfällen, die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und vorzeitigen Tod (15, 74, 192). Auch bei Patienten, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterzogen, führte bereits präoperativ bestehendes Vorhofflimmern mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 42% (66% ohne Vorhofflimmern) zu einer deutlichen Verschlechterung der Langzeitprognose (153). Zum einen begünstigt die Herzinsuffizienz Vorhofflimmern, da die hämodynamische Überlast und die spezifische neuro-endokrine Stimulation Änderungen der atrialen elektrophysiologischen Charakteristika provozieren, zum anderen kann Vorhofflimmern eine Herzinsuffizienz mitbedingen, da der Verlust der

atrialen Kontraktion und die irreguläre ventrikuläre Antwort das Schlagvolumen reduzieren und die Tachykardie eine Kardiomyopathie induzieren kann. Sowohl die Letalität (Gesamtletalität, plötzlicher Tod und Pumpversagen) als auch die Morbidität (Hospitalisierung) erwiesen sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern als signifikant erhöht (9, 53, 128). Die verbundenen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken sind seit der Framingham-Studie (192) bekannt. So steigt die Mortalität auf nahezu das Doppelte gegenüber der Vergleichspopulation. Diese Veränderung ist konstant in allen Altersgruppen und zeigt sich auch in der Subgruppe der Patienten ohne zusätzliche kardiovaskuläre Erkrankungen. Unabhängig von der Mortalität steigt das Schlaganfallrisiko auf das 4- bis 5-fache, wobei hier insbesondere die älteren Patienten betroffen sind (125). Die orale Antikoagulation löst dieses Problem unter anderem aufgrund der assoziierten Blutungsgefahr nur teilweise (68).

1.3. Vorhofflimmern – Klassifikation

Nach der Dauer des Bestehens wird entsprechend der aktualisierten Leitlinie (69) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) Vorhofflimmern in

- erstmals entdecktes,
- paroxysmales (oder intermittierendes),
- persistierendes,
- lang anhaltendes persistierendes und
- permanentes Vorhofflimmern

eingeteilt.

Vorhofflimmern gilt als paroxysmal, wenn es innerhalb von 48 Stunden bis sieben Tagen nach Beginn spontan endet. Als persistierend wird es bezeichnet, wenn es durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet wird und rhythmuserhaltend behandelt wird. Neuerdings wird in der aktualisierten Leitlinie ein mehr als ein Jahr bestehendes Vorhofflimmern als lang anhaltend persistierend bezeichnet, wenn es rhythmuserhaltend behandelt werden soll. Als permanent wird Vorhofflimmern klassifiziert, wenn ein Fortbestehen akzeptiert wird und keine rhythmisierende Behandlung durchgeführt wird (6). Postoperatives Vorhofflimmern ist eine Sonderform und bezeichnet ein in den Tagen nach einem chirurgischen Eingriff neu auftretendes Vorhofflimmern bei Patienten, die vorher im Sinusrhythmus gewesen sind (28, 73).

EHRA-Klassifikation

Die Einteilung erfolgt in Anlehnung an die NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz entsprechend der Symptomatik nach dem EHRA-Score der European Heart Rhythm Association. Sie kann als Entscheidungshilfe bei der Frage nach einer rhythmuserhaltenden Therapie zu Hilfe genommen werden (6, 96) (Tabelle 1).

Tabelle 1: EHRA Klassifikation der Vorhofflimmer Symptomatik.

Stadium	Schwere der Symptome	Definition
EHRA I	Keine Beschwerden	Die normale tägliche Aktivität ist nicht eingeschränkt
EHRA II	Milde Beschwerden	
EHRA III	Schwere Beschwerden	Die normale tägliche Aktivität ist eingeschränkt
EHRA IV	Massiv behindernde Beschwerden	Die normale tägliche Aktivität ist unmöglich

1.4. Postoperatives Vorhofflimmern

1.4.1. Epidemiologie

Supraventrikuläre Rhythmusstörungen gehören zu den häufigsten Komplikationen nach herzchirurgischen Operationen. Bei insgesamt 30-40% der kardiochirurgischen Patienten kommt es nach dem Eingriff zu Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, wobei sich die Inzidenz je nach Art des durchgeführten Eingriffs unterscheidet (6, 12, 46, 93d). So tritt nach isolierter aortokoronarer Bypassoperation seltener postoperatives Vorhofflimmern auf als nach Aorten- oder Mitralklappenersatz (6, 12). Die höchste Inzidenz von bis zu 60% wird nach kombinierten klappen- und koronarchirurgischen Eingriffen beobachtet (6, 46). Hinsichtlich der angewandten operativen Technik scheint es jedoch keine Unterschiede zwischen konventioneller Bypass-Operation mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und neueren Verfahren ohne Herz-Lungen-Maschine (OPCAB) zu geben (78, 169). Auch nach größeren intra-abdominalen oder gefäß-chirurgischen Eingriffen, etwa bei einem Bauchaortenaneurysma, entwickeln ungefähr 4-5% der Patienten postoperativ neu auftretendes Vorhofflimmern (73). Die Inzidenz bei kardiochirurgischen Patienten ist seit Durchführung der ersten aortokoronaren Bypassoperationen durch Favaloro und Kollegen in den späten 60er Jahren gestiegen (98). Das liegt zum Teil an der seitdem verbesserten Erfassung von Rhythmusstörungen mittels kontinuierlicher postoperativer EKG-Ableitung (93). Es scheint hinsichtlich der Häufigkeit auch geographische Unterschiede zu geben. In einer internationalen multizentrischen Studie wurde festgestellt, dass die Inzidenz in Europa mit der in Nordamerika (35%) und im mittleren Osten (40%) vergleichbar ist, während in Südamerika und Asien wesentlich weniger kardiochirurgische Patienten, nur etwa 15%, postoperatives Vorhofflimmern entwickeln (127).

1.4.2. Ätiologie

Der Entstehungsmechanismus von postoperativem Vorhofflimmern ist nicht genau geklärt und ist wahrscheinlich multifaktoriell (197). Der einzige weitgehend anerkannte unabhängige Risikofaktor für die Entstehung ist höheres Patientenalter (6, 109, 127). Das Risiko für postoperatives Vorhofflimmern steigt von etwa 4% bei Patienten unter 40 Jahren bis auf 30% und mehr bei über 70-Jährigen (109). Das steigende Durchschnittsalter der kardiochirurgischen Patienten und immer größer werdende Anteil der über 80-Jährigen darunter tragen somit wahrscheinlich zur beobachteten Inzidenz-Steigerung bei (139). Darüber hinaus ist präoperativ bekanntes paroxysmales Vorhofflimmern mit einem höheren Risiko für das Auftreten weiterer Episoden postoperativ assoziiert (122, 127). Ursächlich ist möglicherweise strukturelles und elektrisches Remodeling während präoperativer Episoden, welches anatomische und elektromechanische Bedingungen im Vorhofmyokard herstellt, die das Wiederauftreten von Vorhofflimmern begünstigen (54, 191). Statistisch kristallisierten sich weitere Erkrankungen als mögliche Risikofaktoren unter anderem periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (6), eine höhergradige Koronare Herzerkrankung (KHK) (54), chronische Niereninsuffizienz (109, 138) oder zerebrovaskuläre Erkrankungen (6) heraus. In zahlreichen Studien wurden außerdem Assoziationen zu intraoperativen Variablen wie z.B. Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (122), Aortenklemmzeit (46), Anzahl und Lokalisation der aortokoronaren Bypässe (86), erhöhter Bedarf an inotropen Substanzen (6) oder Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) (7) gefunden. Insgesamt sind die Ergebnisse dazu aber nicht einheitlich. Wahrscheinlich prädisponieren präoperativ bestehende strukturelle Veränderungen des Vorhofmyokards, die altersbedingt (114), ischämisch im Rahmen einer KHK (54) oder durch Vorhofdehnung etwa bei Herzklappenerkrankungen (12) und Herzinsuffizienz (7) vorkommen können, für die Entstehung von Vorhofflimmern. Es gibt Assoziationen zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und einer Verlängerung der P-Welle, die Ausdruck einer verlangsamten atrialen Erregungsausbreitung ist, wie sie z.B. im Rahmen einer Myokardfibrose auftreten kann. Dies deutet auf eine präoperativ bestehende Vulnerabilität des Gewebes bei diesen Patienten hin (72, 197). Intraoperative Vorhof - Myokardschäden durch Ischämie oder mechanische Irritation (12) wirken dann möglicherweise als Trigger. Es konnte ein Zusammenhang zwischen inadäquater Protektion des Vorhofmyokards unter kardioplegem Arrest und von postoperativem Vorhofflimmern nachgewiesen werden (40, 182). Gesteigerte Sympathikusaktivität mit erhöhten Serum-Noradrenalin-Werten, durch perioperativen Stress oder Schmerzen, kann mit zum Auftreten und Aufrechterhaltung tachykarder Rhythmusstörungen mit postoperativem Vorhofflimmern assoziiert sein (93). Auch kann der postoperative Entzug einer Langzeittherapie mit Betablockern, wahrscheinlich durch erhöhte Katecholaminsensitivität und höhere Anzahl an freien β -Adrenorezeptoren, die Entstehung von supraventrikulären Rhythmusstörungen begünstigen (160). Des Weiteren werden postoperative Elektrolytverschiebungen, insbesondere

Hypokaliämie (12) und Hypomagnesiämie (36), als mögliche Faktoren in der Pathogenese diskutiert. Darauf beruhen entsprechende prophylaktisch ergriffene Maßnahmen. Wahrscheinlich spielt auch eine inflammatorische Komponente eine Rolle, eine entzündliche Reaktion der Kardiomyozyten auf Ischämie und Reperfusion. Es wurden Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und erhöhten postoperativen Werten des C-reaktiven Proteins (CRP), einem Marker für entzündliche Aktivität, gefunden (65, 116, 127, 180).

1.4.3. Klinische Bedeutung

Im Allgemeinen wird postoperatives Vorhofflimmern als eine eher transiente Komplikation bewertet, die meist folgenlos bleibt (65, 93, 103). Häufig sind die Episoden asymptomatisch und werden vom Patienten selbst nicht wahrgenommen (103). Es kann jedoch bei hohen Kammerfrequenzen und fehlender atrialer Kontraktion zur Verminderung des ventrikulären Auswurfs kommen (142, 161). Bei manchen Patienten führt das zu hämodynamischer Instabilität und respiratorischer Insuffizienz, welche eine Wiederaufnahme auf die Intensivstation, teilweise mit Reintubation, notwendig machen können (12, 85, 86). Die längeren Liegezeiten, die Therapie des Vorhofflimmerns und daraus entstehende Komplikationen verursachen zusätzliche Kosten, die das Gesundheitssystem belasten (127, 139). Ein erhöhtes Risiko für zerebrale Thromboembolien mit Ursprung aus dem linken Vorhof, wie sie bei unregelmäßiger Vorhofkontraktion entstehen können, wird viel diskutiert (158, 178, 192). Mehrere Studien berichten von einem erhöhten Risiko für Transitorische Ischämische Attacken (TIA) und Apoplex bei postoperativem Vorhofflimmern (6, 12, 86, 181). Besonders gefährdet sind dabei Patienten, die bereits einen Apoplex erlitten haben (181). Möglicherweise leiden die Patienten auch häufiger an kognitiven Funktionsstörungen (127). Dies könnte durch eine Reduktion des zerebralen Blutflusses im Zusammenhang mit der Rhythmusstörung bedingt sein (106, 149). In einigen Studien wurde beobachtet, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern häufiger postoperative Pneumonien oder andere Infektionen auftreten (7, 12, 127). Teilweise wurden auch Zusammenhänge mit postoperativen Nierenfunktionsstörungen (31, 127) oder Myokardinfarkten (6) gefunden. Es ist umstritten, ob postoperatives Vorhofflimmern die Mortalität erhöht (46, 158). Zwar wurde stellenweise eine Steigerung der Mortalität sowohl stationär (127) als auch innerhalb von 6 Monaten postoperativ (6) beobachtet, jedoch lässt sich diese nicht unbedingt ursächlich auf das Vorhofflimmern zurückführen (187). Es ist allgemein bekannt, dass das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern die Liegezeit auf der Intensivstation und die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer für die Patienten verlängert, insgesamt um durchschnittlich 2-3 Tage (6, 20, 46, 98, 127). Dieser Umstand ist unabhängig von gleichzeitig auftretenden anderen Komplikationen und wird meist durch die Therapie der Rhythmusstörungen bedingt (7, 20).

1.4.4. Therapie und Prävention

Die antiarrhythmische Therapie sollte nach der Entlassung fortgesetzt werden, wenn nötig bis zu 12 Wochen (28, 129). Eine Antikoagulation mit Heparin oder Vitamin-K-Antagonisten wird empfohlen, wenn die Rhythmusstörungen länger als 48 Stunden anhalten, um der Entstehung von Vorhoffthromben vorzubeugen, und sollte dann über mindestens 4 Wochen fortgesetzt werden (28). Insbesondere die rasche postoperative Fortführung einer Langzeittherapie ist angeraten, da Betablocker-Entzug die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigt (22, 28, 160). Die Effektivität einer Prophylaxe mit intravenösem Magnesiumsulfat ist umstritten (16, 22, 28). Zwar belegen einige Studien eine Senkung der Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern (36, 57), aber der Effekt scheint im Vergleich zu anderen Medikamenten eher gering zu sein (16). Darüber hinaus wird die Hypothese einer inflammatorischen Komponente in der Entstehung von postoperativem Vorhofflimmern vertreten. Eine präoperative Therapie mit Statinen scheint die Inzidenz zu senken (28, 113). Dies beruht wahrscheinlich auf pleiotropen anti-inflammatorischen Effekten der Statine (180). Dasselbe gilt für Kortikosteroide, die jedoch aufgrund ihrer Nebenwirkungen, insbesondere in Bezug auf Wundheilung und Infektionen, im perioperativen Bereich weniger Anwendung finden (28).

1.4.5. Verlauf des postoperativen Vorhofflimmerns

Postoperatives Vorhofflimmern tritt beinahe ausschließlich innerhalb der ersten vier Tage nach der Operation auf, die initiale Episode am häufigsten am 2. postoperativen Tag (7, 12, 65) (Tabelle 3). In etwa 40% der Fälle kommt es zu einer zweiten Episode, meistens innerhalb von zwei Tagen nach Beginn der ersten. 20% der Patienten erleben drei oder mehr Episoden (127). Es scheint keine tageszeitlichen Schwankungen in Bezug auf den Beginn der Rhythmusstörungen zu geben (93). Eine einzelne Episode kann nur wenige Minuten dauern oder über mehrere Stunden anhalten (93, 98). Bei vielen Patienten werden auch kurze Episoden von Vorhofflattern registriert, jedoch nur bei wenigen ist dies die vorwiegend auftretende Rhythmusstörung (93). Einige Stunden bis Minuten vor dem Beginn einer Episode werden oft eine Steigerung der Herzfrequenz sowie das vermehrte Auftreten von Extrasystolen und kurzen supraventrikulären Tachykardien beobachtet (3, 93). Der größte Teil der Patienten konvertiert nach dem ersten Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern spontan oder unter elektrischer Kardioversion in den Sinusrhythmus (31). Auch rezidivierende Episoden sind meistens auf die ersten 4-6 Tage nach der Operation beschränkt (12). Nur bei wenigen Patienten kann der Sinusrhythmus auch durch therapeutische Interventionen bis zur Entlassung nicht wiederhergestellt werden (31, 93, 194). Nach der Entlassung werden nur selten rezidivierende Episoden beobachtet, meistens innerhalb der ersten 6 Wochen (103, 108). Patienten, die im Vorhofflimmern entlassen worden sind, konvertieren größtenteils spontan innerhalb weniger Wochen wieder in den Sinusrhythmus, so dass im Allgemeinen ein selbst-limitierender Verlauf angenommen wird (174). Einige Autoren beschreiben eine erhöhte

Prävalenz von Vorhofflimmern innerhalb mehrerer Monate bis zu einem Jahr postoperativ (56, 118). In diese Untersuchungen wurden jedoch zum Teil auch Patienten eingeschlossen, die bereits präoperativ Vorhofflimmern hatten (56), so dass die Ergebnisse für Patienten, die postoperativ neu auftretendes Vorhofflimmern entwickeln, nur sehr eingeschränkt berücksichtigt werden können. Insgesamt gibt es wenige Studien, die sich mit dem poststationären Verlauf der Rhythmusstörungen beschäftigen und in diese wurden meistens nur Patienten mit isolierter aortokoronarer Bypass-Operation eingeschlossen (56, 103). Im Hinblick auf Charakteristika und Variablen, die den Verlauf möglicherweise beeinflussen, gibt es fast keine Literatur.

1.5. Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern

Bei Vorhofflimmern besteht ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko. Das individuelle Schlaganfallrisiko wird von multiplen Faktoren wie Bluthochdruck oder Zuckerkrankheit (Diabetes), das Alter oder das Geschlecht beeinflusst. Zur Abschätzung des individuellen Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern wurden der CHA2DS2-VASc und der Charlson Multimorbiditäts Score entwickelt. Seinem Einfluss entsprechend, bekommt jeder Risikofaktor hier einen höheren oder niedrigeren Punktwert zugeordnet. Zusammengezählt ergibt sich dann ein gutes Maß für das individuelle Schlaganfallrisiko. CHA2DS2-VASc-Score – der Name wirkt auf den ersten Blick kompliziert.

Er setzt sich jedoch einfach aus den Anfangsbuchstaben der englisch bezeichneten Risikomerkmale zusammen, die im Score berücksichtigt werden. So steht „H“ z. B. für „Hypertension“ (Bluthochdruck). Die Benennung geht auf die Geschichte des CHA2DS2-VASc-Score zurück. Er hat sich aus dem einfacheren CHADS2-Score entwickelt. Dieser berücksichtigte zunächst nur fünf Faktoren des Schlaganfallrisikos. Studien zeigten jedoch, dass auch Gefäßerkrankungen, das Geschlecht und ein Alter zwischen 65 und 74 Jahren berücksichtigt werden sollten. Deshalb wurde der CHADS2-Score um diese drei Merkmale zum CHA2DS2-VASc-Score erweitert. Der CHA2DS2-VASc-Score hilft vor allem bei der Entscheidung über eine Behandlung mit Gerinnungshemmern, wie z. B. neuen oralen Antikoagulanzen. Bei geringem Risiko (0 Punkte) kann vielen Leitlinien zufolge eher auf eine gerinnungshemmende Therapie verzichtet werden. Ab einem mittleren Risiko, wird eine solche in der Regel empfohlen. Der CHA2DS2-VASc-Score ist aber nur einer von vielen Faktoren, die über eine gerinnungshemmende Behandlung entscheiden.

1.6. Vorhofflimmern und Lebensqualität

Lebensqualität ist ein multidimensionaler Begriff, für den es keine eindeutige Definition gibt (63,92). Der Begriff Lebensqualität wird häufig fälschlicherweise mit abstrakten und philosophischen Ansätzen in Verbindung gebracht, wobei im medizinischen Zusammenhang und in Untersuchungen in Bezug auf Lebensqualität das Gesundheitsempfinden und Gesundheitsprävention im Vordergrund steht (120).

Lebensqualität basiert auf verschiedenen Komponenten: physische Verfassung, psychologisches Befinden, soziale Aktivität und Alltagsaktivität (24, 121). Diese zentralen Dimensionen lassen sich nun ihrerseits wieder in verschiedene Teilaspekte untergliedern. Die physische Komponente kann z. B. die Zufriedenheit mit den somatischen Folgen einer Erkrankung und deren Behandlung, sowie Mobilität und Eigenständigkeit des Patienten beinhalten, während die soziale Komponente beispielsweise die Zufriedenheit des Patienten mit den Kontakten zu Familie, Verwandten und Freunden oder Freizeitaktivitäten abdeckt. Die psychische Dimension enthält dagegen Aspekte wie Angst, Depression, Hoffnung, Freude, etc. (140).

1.7. Klinische Therapieansätze für Patienten mit Vorhofflimmern

1.7.1. Antikoagulation

Große randomisierte Studien zur oralen Antikoagulation konnten eine Reduktion der Schlaganfallrate um 60% und eine Reduktion der Gesamtmortalität um 30% nachweisen (125). Die Therapie ist aber auch mit einer Rate an schweren Blutungen von ca 1,5% pro Jahr assoziiert (68). Daher ist die Entscheidung zur Antikoagulation für den individuellen Patienten eine Abwägung des thrombembolischen Risikos gegenüber dem Blutungsrisiko. Die Schwierigkeit der Einschätzung des individuellen thrombembolischen Risikos liegt in dem häufigen Auftreten asymptomatischer Arrhythmieepisoden (13). Aufgrund dessen ist die Entscheidung zur Antikoagulation unabhängig von Dauer und Symptomen der Rhythmusstörung, sondern sie auf der Abschätzung klinischer Surrogat Parameter (CHA₂DS₂-VASc Score) basiert, die in großen Populationsstudien als thrombembolische Risikofaktoren identifiziert worden sind (68, 115).

1.7.2 Frequenz- oder Rhythmuskontrolle für Patienten mit Vorhofflimmern

Die zweite grundsätzliche Therapieentscheidung betrifft die Frage, ob das Vorhofflimmern belassen und lediglich die AV-Knoten Überleitung / ventrikuläre Frequenz reguliert werden soll (Frequenzkontrolle) oder ob versucht werden soll den Sinusrhythmus wiederherzustellen und dauerhaft zu stabilisieren (Rhythmuskontrolle). Größere Mortalitätsstudien haben Frequenzkontrolle mit medikamentöser Rhythmuskontrolle verglichen (185, 193). Übereinstimmend zeigten Patienten im Arm der medikamentösen Rhythmuskontrolle keinen Mortalitätsvorteil gegenüber der Frequenzkontrolle, im Gegenteil tendenziell ließ sich eine, wenn auch statistisch nicht signifikante, Übersterblichkeit feststellen (185, 193).

Mit der Entwicklung kurativer Therapieansätze, die in der Lage sind, einen effektiven Rhythmuserhalt bei nur geringem Therapieassoziierten Risiko zu ermöglichen, wird sich die Frage nach der prognostischen Relevanz der Stabilisierung des Sinusrhythmus erneut stellen und in entsprechenden Studien untersucht werden. Die Katheterablation von Vorhofflimmern stellt einen solchen Therapieansatz dar, für den bereits jetzt bei Patienten

mit Herzinsuffizienz erste Hinweise auf eine Verbesserung der Überlebensprognose vorliegen (87).

1.7.2.1. Therapiestrategie der Rhythmuskontrolle

Die Rhythmuskontrolle hat als Ziel die Wiederherstellung und den anschließenden Erhalt des Sinusrhythmus und damit die Reduktion der durch das Vorhofflimmern erhöhten Morbidität und Mortalität. Zur Verfügung stehen die elektrische und medikamentöse Kardioversion. Seit Einführung der externen elektrischen Kardioversion von Vorhofflimmern 1962 hat sie sich als Therapieverfahren etabliert (67). In den letzten Jahren ist die interne elektrische Kardioversion, mittels intrakardialer Katheter, als weitere Behandlungsmöglichkeit hinzugekommen. Ihre primäre Erfolgsrate ist höher als die der externen Kardioversion, und sie ist oft wirksam bei Patienten, bei denen zuvor eine externe Kardioversion erfolglos war (111). Der langfristige Erfolg wird jedoch durch die Methode der Kardioversion nicht beeinflusst (111). Für die medikamentöse Kardioversion stehen verschiedene Antiarrhythmika v.a. der Klasse Ic und III zu Verfügung (190). Die Wahl des Antiarrhythmikums zum Versuch der medikamentösen Kardioversion richtet sich nach der kardiologischen Grunderkrankung.

Außer den genannten therapeutischen Optionen stehen prinzipiell noch die chirurgischen Verfahren (44), die Durchführung einer „Maze-Operation“ (117), die Ablation wie? von Vorhofflimmern (23, 24), Implantation eines atrialen Defibrillator (62, 90, 92, 119) und die Katheter-Ablation von Vorhofflimmern (23,24), welche aktuell das Therapieverfahren der Wahl darstellt, zur Verfügung.

1.7.2.2. Therapiestrategie der Frequenzkontrolle

Wird das Vorhofflimmern grundsätzlich akzeptiert, so muß häufig zur Vermeidung einer Tachyarrhythmie oder einer Tachykardiomyopathie die Herzfrequenz kontrolliert werden. Im Rahmen der medikamentösen Therapie zur Frequenzkontrolle bei tachykarder Überleitung bilden Digitalis und β -Blocker die Basis der Therapie durch negativ chronotrope und dromotrope Wirkung auf den AV-Knoten und damit die Überleitung (151, 177).

1.7.3. Entwicklung kurativer Behandlungsverfahren

Sowohl die chirurgischen als auch die katheterinterventionellen Ablationsverfahren kommen aufgrund des erheblichen Aufwandes und der langen Prozedurzeiten und insbesondere aufgrund der Notwendigkeit einer Re-operation bzw. aufwendigen Intervention beim postoperativen Vorhofflimmern nicht in Betracht.

Diese Behandlungsverfahren werden hier der Komplettierung der Behandlungsverfahren wegen beschrieben.

1.7.3.1. Chirurgische Ablationsverfahren

Kardiochirurgische Therapiekonzepte waren die ersten Ansätze einer kurativen Behandlung von Vorhofflimmern. Ende der 1980-er Jahre entwickelte die Gruppe um Jimmy Cox aufbauend auf der multiplen Wellentheorie von Moe und Abildskov erstmalig ein chirurgisches Konzept (MAZE) zur kurativen rhythmuserhaltenden Therapie von Vorhofflimmern (18). Mittels chirurgischer Inzisionen führten sie eine Kompartimentierung beider Vorhöfe herbei. Ziel war eine Vermeidung aller möglichen Makro-Reentry-Kreisläufe, eine Reduktion der elektrisch erregbaren Gewebsmasse zur Vermeidung zirkulierender Wellenfronten aus Mikro-Reentry-Kreisläufen und eine Isolation des posterioren linken Vorhofes inklusive der Einmündungen der Pulmonalvenen. Aufgrund ihrer exzellenten Resultate wurde die MAZE-Operation als Goldstandard der chirurgischen Therapie des Vorhofflimmerns angesehen (18). Aufgrund des erheblichen Aufwandes und der langen Prozedurzeiten fand die Operation aber außerhalb einiger hoch erfahrener Zentren keine weit verbreitete Anwendung. Mit dem IRAAF-Therapiekonzept (Intraoperative Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation) stellten Kottkamp, Hindricks und Mohr (26) erstmalig eine chirurgische Behandlungsstrategie vor, die sich prinzipiell und wesentlich vom Cox-MAZE Ansatz unterschied (165). Mittels unipolarer Hochfrequenzstromablation wurde ein lineares Ablationskonzept umgesetzt, das ausgehend vom inferioren Mitralklappenring alle Pulmonalvenen sequentiell verband ohne diese zu isolieren, und das das linke Herzohr sowie den rechten Vorhof gänzlich unbehandelt ließ (20). Die Behandlungsergebnisse waren sowohl bei Patienten mit paroxysmalem als auch bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern sehr gut (21, 22). Trotzdem wurde die IRAAF-Studie im Dezember 2001 wegen seltener aber schwerwiegender Komplikationen unterbrochen. Bei 4 von 387 Patienten trat einige Tage nach der Operation eine Perforation des Ösophagus als Folge der Hochfrequenzstromablation im linken Vorhof auf (22, 24). Basierend auf diesen Erfahrungen haben alternative Energieformen den Eingang in die chirurgische Ablation von Vorhofflimmern gefunden. Heutige Ablationsverfahren verwenden Kälteenergie, bipolaren Hochfrequenzstrom sowie hochfokussierten Ultraschall (23, 24). Die Linienkonzepte sind limitiert und beschränken sich im Wesentlichen auf eine Isolation der Pulmonalvenen bzw. des gesamten posterioren linken Vorhofes (25). In der klinischen Routine wird die chirurgische Ablation von Vorhofflimmern heute insbesondere als Begleittherapie bei anderen kardiochirurgischen Eingriffen mit eingesetzt. Ihr Stellenwert bei der Behandlung von Patienten mit alleinigem Vorhofflimmern ist dagegen aufgrund der rasch fortschreitenden Entwicklung zunehmend effektiverer katheterinterventioneller Ablationsverfahren eher gering.

1.7.3.2. Katheterinterventionelle Ablationsverfahren

Basierend auf der Beschreibung von Vorhofflimmern induzierenden Pulmonalvenen-Foci führten Haissaguerre und Mitarbeiter katheterinterventionelle Mapping- und Ablationsverfahren ein, mit Hilfe derer diese Foci identifiziert und ablatiert werden konnten (55). Um eine möglichst vollständige Elimination aller möglichen Pulmonalvenen-Trigger zu erreichen setzte sich später eine systematische und vollständige elektrische Isolation aller vorhandenen Pulmonalvenen, die so genannte segmentale Pulmonalvenen-Diskonnektion, durch (141). Aus der heutigen Perspektive ist dieses Verfahren lediglich bei Patienten mit vorrangiger Triggeraktivität sowie klinisch seltenem und kurzem Vorhofflimmern ein erfolgversprechendes Therapiekonzept (141). Die Effektivität wird limitiert durch: 1) weiter bestehende Trigger und Substrat im großen unbehandelten Pulmonalvenentrichter; 2) die Erholung der Pulmonalvenenleitung; 3) Vorhofflimmer-Trigger außerhalb der Pulmonalvenen; und 4) eine fehlende Therapie des Arrhythmie-Substrates insbesondere bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. Mit dem Ziel der Behandlung, der die Rhythmusstörung unterhaltenden stabilen und instabilen Reentry-Kreise, entstanden Konzepte zur katheterinterventionellen Therapie des Vorhofflimmer-Substrates. Initial zielten diese auf eine katheterinterventionelle Umsetzung vormals chirurgischer Linienführungen. Prinzipiell gestaltete sich aber die Platzierung linearer Läsionen durch Aneinanderreihung einzelner Ablationspunkte am schlagenden Herzen als schwierig, was durch fehlende dreidimensionale Orientierung, fehlende Katheterstabilität und fehlende Transmuralität/Kontinuität der Ablationslinien bedingt war. Mit der Möglichkeit einer verbesserten dreidimensionalen intrakardialen Orientierung basierend auf der Anwendung des elektroanatomischen Mapping-Systems (CARTO), wurde die Platzierung langer linearer Läsionen auch im linken Vorhof technisch deutlich vereinfacht (145). Alleinige linksatriale Ablationsprozeduren zur katheterinterventionellen Substratmodifikation wurden in Folge beschrieben. So berichteten Pappone und Mitarbeiter über ein großes Patientenkollektiv mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern, das mit linksatrialen zirkumferentiellen Ablationen um die einzelnen Pulmonalvenen-Mündungen behandelt worden war (145). Vom pathophysiologischen Standpunkt scheint eine kombinierte Behandlung der die Rhythmusstörung initiiierenden Trigger und des die Rhythmusstörung unterhaltenden Substrates die höchste Aussicht auf einen langfristigen Therapieerfolg zu bieten. Die erwähnte gegenwärtig weit verbreitete Technik der zirkumferentiellen linksatrialen Pulmonalvenenablation bietet diese Möglichkeit, vorausgesetzt, die linksatrialen Ablationslinien um die großen Pulmonalvenen-Trichter sind frei von Leitungslücken und führen zu einer tatsächlichen elektrischen Isolation des gesamten Trichters (29). Technologische Entwicklungen zur Verbesserung von dreidimensionaler Orientierung sowie Katheterstabilität und Katheterkontakt sind daher nötig.

1.7.4. Medikamentöse Kardioversion

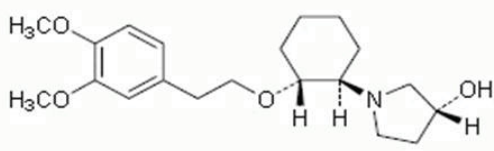
1.7.4.1. Vernakalant

1.7.4.1.1. Chemie

Vernakalant (Handelsname: Brinavess®)(Abbildung 1) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Antiarrhythmika I und III, das zur Wiederherstellung des normalen Herzrhythmus bei kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern eingesetzt wird. Es wird parenteral verabreicht und wirkt selektiv am Vorhof des Herzens durch eine Blockade von multiplen Ionenkanälen. Vernakalant ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zugelassen (Brinavess®). Es ist in der Schweiz seit Mitte März 2011 freigegeben. Eine orale retardierte Darreichungsform befindet sich in Entwicklung.

Vernakalant ($C_{20}H_{32}ClNO_4$, $M_r = 349.46 \text{ g/mol}$) ist eine enantiomerenreine Pyrrolidinolverbindung. Es liegt in Arzneimitteln als Vernakalanthydrochlorid vor (10, 41, 52, 61, 126, 133)

Abbildung 1: Arzneistoffkarte Vernakalant.

Arzneistoffangaben		Allgemeines	
Wirkstoffklasse	Klasse I und III Antiarrhythmikum	Freiname	Brinavess
Wirkmechanismus	Blockade von Natrium-, Kalium- und Calciumkanälen	Andere Namen	Vernakalantum, Vernaskalanti hydrochloridum, Vernakalanthydrochlorid, RSD-1235, Kynapid
	Wirkt antiadrenerg		
Eigenschaften		Summenformel	C20H32ClNO4
Molare Masse	349,46 g/mol	CAS Nummer	794466-70-9 748810-28-8 (Hydrochlorid)
		Pubchem	9930049
		ATC Code	C01BG11

1.7.4.1.2. Wirkmechanismus

Vernakalant ist ein Antiarrhythmikum, das in erster Linie am Vorhof wirkt. Es verlängert die atriale Refraktärzeit und verzögert die Überleitungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Frequenz. Es wird angenommen, dass diese antifibrillatorischen Effekte auf Refraktärzeit und Weiterleitung der elektrischen Impulse den Reentry verhindern, und dass sich diese am Vorhof während des Vorhofflimmerns potenzieren. Die relative Selektivität von Vernakalant auf die atriale Refraktärzeit im Vergleich zur ventrikulären Refraktärzeit beruht wahrscheinlich auf der Blockade von Strömen, die in den Vorhöfen, jedoch nicht in den Ventrikeln vorkommen, sowie auf den besonderen elektrophysiologischen Bedingungen in den Vorhöfen während des Flimmerns. Die Blockade kationischer Ströme, einschließlich der hERG-Kanäle (148, 150, 157) und der kardialen spannungs-abhängigen Natriumkanäle, die auch in den Ventrikeln vertreten sind, wurde dokumentiert. Pharmakodynamische Wirkungen in präklinischen Studien haben gezeigt, dass Vernakalant elektrische Ströme in allen Phasen des atrialen Aktionspotenzials blockiert, einschließlich der Kaliumströme, die nur im Vorhof vorkommen (z. B. den ultra-rapid delayed rectifier current und den Acetylcholin-abhängigen Kaliumstrom). Während des Vorhofflimmerns fokussiert die Wirkung des Arzneimittels durch die frequenz- und spannungsabhängige Blockade der Natriumkanäle auf das schnell aktivierende und teilweise depolarisierte Vorhofgewebe, und nicht auf den normal polarisierten Ventrikel, der mit einer niedrigeren Herzfrequenz schlägt. Außerdem antagonisiert die Blockade der späten Phase des Natrium-Stroms durch Vernakalant die Wirkungen auf die ventrikuläre Repolarisation, die durch Blockade von Kaliumströmen der Ventrikel hervorgerufen werden. Die gezielten Wirkungen auf das Vorhofgewebe gepaart mit der Blockade der späten Natriumströme lassen vermuten, dass Vernakalant ein niedriges proarrhythmisches Potenzial besitzt. Insgesamt führt der Einfluss von Vernakalant auf die kardialen Natrium- und Kaliumströme zu einer umfangreichen antiarrhythmischen Wirkung, die hauptsächlich im Vorhof stattfindet. In einer elektrophysiologischen Studie an Patienten führte Vernakalant zu einer signifikanten, dosisabhängigen Verlängerung der effektiven atrialen Refraktärzeit, die nicht mit einer signifikanten Verlängerung der effektiven ventrikulären Refraktärzeit assoziiert war. Bei den Patienten der Phase-III-Studien zeigte sich bei den mit Vernakalant behandelten Patienten eine Zunahme der frequenzkorrigierten QT-Zeit (nach der Fridericia-Formel korrigiert, QTcF) im Gegensatz zur Placebogruppe (22,1 ms bzw. 18,8 ms placebo-korrigierte Peaks nach der ersten bzw. nach der zweiten Infusion). 90 Minuten nach Beginn der Infusion hatte sich diese Differenz auf 8,1 ms reduziert.

1.7.4.1.3. Resorption, Verteilung, Elimination

Die durchschnittliche Höchstkonzentration von Vernakalant im Plasma lag bei Patienten nach einer 10-minütigen Infusion von 3 mg/kg KG Vernakalanthydrochlorid bei 3,9 µg/ml und bei 4,3 µg/ml nach einer zweiten Infusion von 2 mg/kg KG mit einem 15-minütigen Intervall zwischen den Anwendungen.

Die Verteilung von Vernakalant im Körper erfolgt extensiv und schnell (Verteilungsvolumen ca. 2 l/kg). C_{max} und AUC lagen dosisproportional zwischen 0,5 mg/kg und 5 mg/kg. Die typische Gesamtkörperclearance von Vernakalant wurde bei Patienten auf 0,41 l/h/kg geschätzt. Der freie Anteil von Vernakalant in Humanserum beträgt 53 – 63 % bei einem Konzentrationsbereich von 1 – 5 µg/ml.

Vernakalant wird hauptsächlich über die CYP2D6-abhängige O-Demethylierung bei schnellen CYP2D6-Metabolisierern eliminiert. Die Glucuronidierung und die Ausscheidung über die Nieren sind die hauptsächlichen Eliminierungsmechanismen bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern. Die mittlere Eliminierungshalbwertszeit von Vernakalant betrug bei schnellen CYP2D6-Metabolisierern ca. 3 Stunden und bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern ca. 5,5 Stunden.

1.7.4.1.4. Studien

Die klinische Wirksamkeit von Vernakalant (Handelsname: Brinavess®) zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (ACT I, ACT II und ACT III) (148, 150, 157) sowie in einer aktiv kontrollierten Studie verglichen mit intravenösem Amiodaron (AVRO) (27) untersucht. An den Studien ACT II (148) und ACT III (150) nahmen einige Patienten mit typischem Vorhofflattern teil. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass Vernakalant bei Vorhofflattern eine Konversion herbeiführt. Die Notwendigkeit, die Patienten vor der Anwendung von Vernakalant zu antikoagulieren, wurde in klinischen Studien entsprechend der klinischen Praxis des behandelnden Arztes untersucht. Bei Vorhofflimmern, das weniger als 48 Stunden anhielt, war eine unmittelbare Kardioversion erlaubt. Bei länger als 48 Stunden anhaltendem Vorhofflimmern war eine Antikoagulation entsprechend der Behandlungsrichtlinien erforderlich. In den Studien ACT I (157) und ACT III (150) wurde die Wirksamkeit von Vernakalant zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern, das länger als 3 Stunden, jedoch nicht länger als 45 Tage anhielt, untersucht. Im Rahmen der Studie ACT II (148) wurde die Wirksamkeit von BRINAVESS bei Patienten untersucht, die sich kurz zuvor einem Koronararterienbypass und/oder einer Herzklappenoperation unterzogen und ein nicht länger als 3 Tage bestehendes Vorhofflimmern entwickelt hatten (das Vorhofflimmern trat mindestens einen Tag, jedoch nicht später als 7 Tage nach der Operation auf). Im Rahmen der Studie AVRO (27) wurde die Wirksamkeit von Vernakalant im Vergleich zu intravenösem Amiodaron bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern (3 bis 48 Std.) untersucht. In den genannten Studien erhielten die Patienten eine 10-minütige Infusion mit 3,0 mg/kg Vernakalant (oder eine entsprechende Placebo-Infusion), worauf eine 15-minütige Überwachungsphase folgte. Wenn der Patient am Ende der 15-minütigen Überwachungsphase Vorhofflimmern oder Vorhofflattern aufwies, wurde eine zweite 10-minütige Infusion mit 2,0 mg/kg KG Vernakalant (oder eine entsprechende Placebo-Infusion) angewendet. Als Behandlungserfolg (Responder) wurde die Konversion von Vorhofflimmern in den

Sinusrhythmus innerhalb von 90 Minuten definiert. Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen, erhielten eine Standardtherapie. Die Wirksamkeit bei Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern wurde in der ACT I und ACT III (150, 157) nachgewiesen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Teilnehmer mit kurz anhaltendem Vorhofflimmern (3 Std. bis 7 Tage), bei denen eine behandlungsinduzierte Wiederherstellung des Sinusrhythmus von mindestens einer Minute innerhalb von 90 Minuten nach der ersten Exposition mit dem Studienmedikament auftrat. Die Wirksamkeit wurde an insgesamt 390 hämodynamisch stabilen Erwachsenen mit kurz anhaltendem Vorhofflimmern, einschließlich Patienten mit Hypertonie (40,5 %), ischämischer Herzerkrankung (12,8 %), Herzklappenerkrankung (9,2 %) und chronischer Herzinsuffizienz (10,8 %) untersucht. In diesen Studien führte die Anwendung von Vernakalant im Vergleich zu Placebo wirksam zu einer Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus (Tabelle 2).

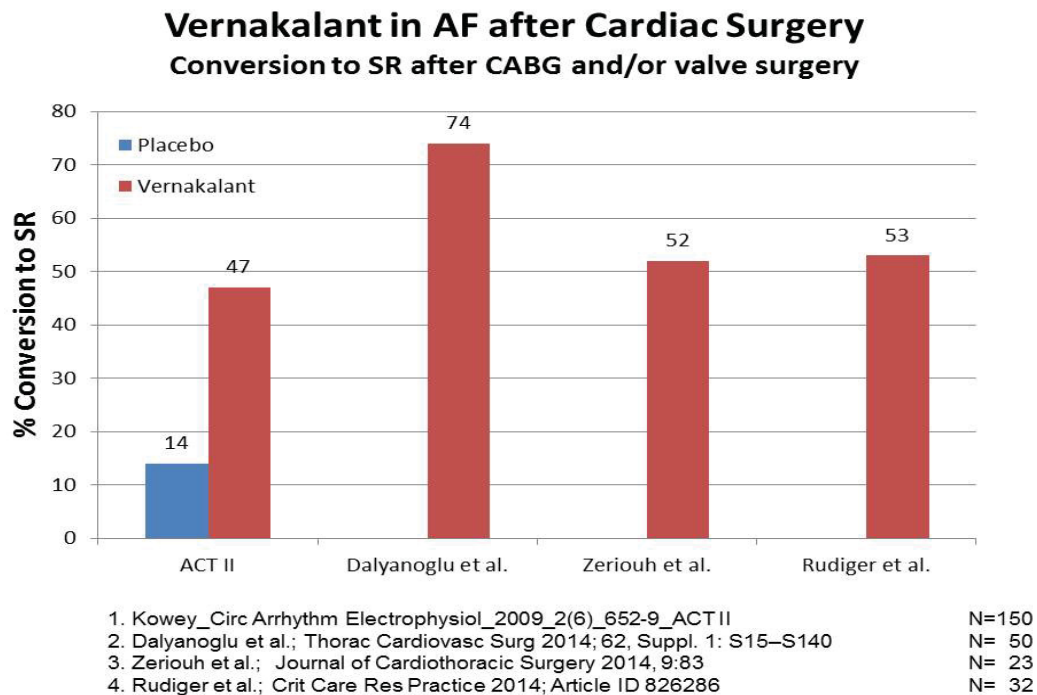
Tabelle 2: Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus in den Studien ACT I und †Cochran-Mantel-Haenszel-Test (150, 157).

Dauer des Vorhofflimmerns	ACT I			ACT III		
	Brinavess	Placebo	P-Wert†	Brinavess	Placebo	P-Wert†
>3 Stunden bis ≤ 7 Tage	74/145 (51,0%)	3/75 (4,0%)	< 0,0001	44/86 (51,2%)	3/84 (3,6%)	< 0,0001

In Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der Einnahme von Arzneimitteln zur Kontrolle der Herzfrequenz, der Einnahme von Antiarrhythmika, der Einnahme von Warfarin, einer ischämischen Herzerkrankung in der Vorgeschichte, einer eingeschränkten Nierenfunktion oder der Expression des Enzyms Cytochrom P450 2D6 beobachtet. Die Behandlung mit Vernakalant hatte keine Auswirkung auf die Ansprechrate bei der Elektrokardioversion (einschließlich der für eine erfolgreiche Kardioversion erforderlichen medianen Anzahl an Schocks und der Energieabgabe in Joule), sofern diese innerhalb von 2 bis 24 Stunden nach Anwendung der Studienmedikation erfolgte. Eine Konversion des Vorhofflimmerns wurde an 185 Patienten mit lang anhaltendem Vorhofflimmern (> 7 Tage und ≤ 45 Tage) als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt untersucht und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vernakalant und Placebo (150, 157). Im Rahmen der ACT-II-Studie, einer doppelblinden, placebokontrollierten, Parallelgruppenstudie der Phase III, wurde die Wirksamkeit an 150 Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern (3 bis 72 Stunden Dauer) untersucht, das zwischen 24 Stunden und 7 Tagen nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen (Koronararterienbypass und/oder Herzklappenoperation) auftrat. Die Behandlung mit Vernakalant führte zu einer wirksamen Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus (47,0 % Vernakalant 14,0 % Placebo; p-Wert = 0,0001). Die Konversion erfolgte rasch (die mediane Dauer bis zur Konversion lag bei 12 Minuten ab Infusionsbeginn (Wirksamkeit gegenüber Amiodaron (AVRO) (27). Die

Ergebnisse der ACT II Studie konnten auch in anderen Arbeitsgruppen bestätigt werden (Grafik 1).

Grafik 1: Konversion in SR unter Vernakalant. Die gehört nicht in die Einleitung!



Betrachtet man die Abhängigkeit der erfolgreichen medikamentösen Kardioversion mittels Vernakalant und dem herzchirurgischen Eingriff konnten Dalyanoglu et al. 2014 zeigen, dass bei isolierter Koronarrevaskularisation 87% der Patienten nach 90 Minuten weiterhin einen Sinusrhythmus hatten in der ACT II Studie (148) wurde Vernakalant an 116 Patienten mit Vorhofflimmern (3 bis 48 Stunden Dauer), einschließlich Patienten mit Hypertonie (74,1 %), ischämischer Herzerkrankung (19 %), Herzklappenerkrankung (3,4 %) und chronischer Herzinsuffizienz (17,2 %) untersucht. In diese Studie wurden keine Patienten mit einer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III/IV) eingeschlossen. In der AVRO-Studie (27) wurde Amiodaron über 2 Stunden infundiert (d. h. eine Initialdosis von 5 mg/kg KG über eine Stunde, gefolgt von einer einstündigen Erhaltungsdosis von 50 mg/h). Als primärer Endpunkt galt der Anteil der Patienten, bei denen der Sinusrhythmus (SR) innerhalb von 90 Minuten nach Einleitung der Behandlung wiederhergestellt werden konnte, was die Schlussfolgerungen auf die Wirkungen in diesem Zeitfenster begrenzt. Die Behandlung mit Vernakalant führte bei 51,7 % der Patienten innerhalb von 90 Minuten zur Konversion in den Sinusrhythmus im Vergleich zu 5,2 % unter Amiodaron, wobei es innerhalb der ersten 90 Minuten zu einer signifikant rascheren Konversionsrate des Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus kam (p-Wert [Log-Rank] < 0,0001) (27).

1.7.4.1.5. Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Vernakalant wurde im Rahmen klinischer Studien an 1.148 mit Vernakalant behandelten Teilnehmern (Patienten und gesunden Freiwilligen) untersucht. Basierend auf Daten von 1.018 Patienten aus acht Studien der Phase II und III waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 5 %), die innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant auftraten, Dysgeusie (Störung des Geschmacksempfindens) (16,0 %), Niesen (12,5 %) und Parästhesien (6,9 %). Diese Nebenwirkungen traten während oder kurz nach der Infusion auf, waren vorübergehend und führten nur selten zu einer Einschränkung der Therapie (Tabelle 3).

Tabelle 3: Nebenwirkungen mit Vernakalant (Die Nebenwirkungen dieser Tabelle traten innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von Vernakalant auf). Definition der Häufigkeiten: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Dysgeusie Häufig: Parästhesie; Schwindel; Kopfschmerzen; Hypoästhesie Gelegentlich: Brennen; Parosmie; Schläfrigkeit; Synkopen
Augenerkrankungen	Gelegentlich: Augenreizung; Tränensekretion; Sehverschlechterung
Herzerkrankungen	Häufig: Bradykardie; Vorhofflattern Gelegentlich: Sinusarrest; kompletter AV-Block; LSB und RSB; VES; Palpitationen; Sinusbradykardie; VT; QT Verlängerung im EKG; kardiogener Schock
Gefäßerkrankungen	Häufig: Hypotonie Gelegentlich: Flush; Hitzewallungen; Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig: Niesen Häufig: Husten; nasale Beschwerden Gelegentlich: Dyspnö; Rhinorrhö; Halsreizung; Gefühl des Erstickens; Nasenverstopfung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Übelkeit; Erbrechen; orale Parästhesie Gelegentlich: Diarrhö; Stuhldrang; Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Pruritus; Hyperhidrose Gelegentlich: generalisierter Pruritus; Kaltschweißigkeit
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Gelegentlich: Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Schmerzen an der Infusionsstelle; Hitzegefühl Gelegentlich: Reizung/ Parästhesie/ Überempfindlichkeit an der Infusionsstelle; Unwohlsein; Müdigkeit

Zu den in klinischen Studien beobachteten klinisch signifikanten Nebenwirkungen zählten z. B. Hypotonie und ventrikuläre Arrhythmie. Eine Bradykardie wurde überwiegend zum Zeitpunkt der Konversion in den Sinusrhythmus beobachtet. Die mit Vernakalant behandelten Patienten wiesen eine signifikant höhere Konversionsrate auf, wobei die Inzidenz bradykarder Ereignisse innerhalb der ersten beiden Stunden bei den mit Vernakalant behandelten Patienten höher war als unter Placebo (5,4 % versus 3,8 %) (150, 157). Bei den Patienten, bei denen keine Konversion in den Sinusrhythmus erfolgte, war die Inzidenz bradykarder Ereignisse in den ersten beiden Stunden nach der Applikation in Placebo- und Vernakalantgruppe vergleichbar (4,0 % versus 3,8 %). Im Allgemeinen sprach die Bradykardie gut auf das Absetzen von Vernakalant und/oder die Anwendung von Atropin an.

Vorhofflattern

Patienten mit Vorhofflimmern, die Vernakalant erhalten, weisen eine höhere Inzidenz von Vorhofflattern in den ersten beiden Stunden nach Applikation von Vernakalant auf (10 % versus 2,5 %) als Patienten unter Placebo. Wird das Arzneimittel wie oben empfohlen weiter infundiert, findet bei der Mehrheit dieser Patienten eine Konversion in den Sinusrhythmus statt. Bei den restlichen Patienten kann eine Elektrokardioversion empfohlen werden. In klinischen Studien kam es bei Patienten, die nach der Behandlung mit Vernakalant Vorhofflattern entwickelten, bisher nicht zu einer 1:1-AV-Überleitung.

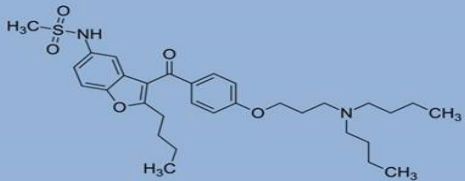
1.7.4.2. Dronedaron

1.7.4.2.1. Chemie

Dronedaron (Handelsname: Multaq®) (Abbildung 2) ist der Freiname eines Arzneistoffes, der als Antiarrhythmikum zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt wird. Das Medikament wird als 400-mg-Tabletten von Sanofi produziert und vermarktet. Die empfohlene Dosierung ist eine zweimal tägliche Einnahme von 400 mg. Als Benzofuranderivat ähnelt Dronedaron in der chemischen Struktur und der Wirkung dem Amiodaron. Amiodaron ist der am weitesten angewandte Arzneistoff für die Wiederherstellung und die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus bei Herzrhythmusstörungen, hat allerdings erhebliche systemische Nebenwirkungen (170). Dronedaron ist ein Derivat des Amiodarons und wurde entwickelt, um diese Nebenwirkungen zu reduzieren (82, 124). Im Gegensatz zu Amiodaron besitzt Dronedaron keine Jodkomponenten und ist weniger lipophil. Es wird nach oraler Einnahme zu 70–94 % resorbiert, was durch die Gabe zusammen mit Essen erhöht werden kann.

Abbildung 2: Arzneistoffkarte Dronedaron.

Arzneistoffangaben		Allgemeines	
Wirkstoffklasse	Klasse III Antiarrhythmika	Freiname	Dronedaron
Wirkmechanismus	Blockade von Natrium-, Kalium- und Calciumkanälen	Andere Namen	IUPAC: <i>N</i> -(2-Butyl-3-{4-[3-(dibutylamino)propoxy]benzoyl}benzofuran-5-yl) methansulfonamid
	wirkt antiadrenerg		SR 33589
Eigenschaften		Summenformel	C ₃₁ H ₄₄ N ₂ O ₅ S
Molare Masse	556,76 g.mol ⁻¹	CAS Nummer	141626-36-0
Strukturformel			141625-93-6 (Hydrochlorid)
		PubChem	208898
		ATC - Code	C01BD



The chemical structure of Dronedaron is shown. It features a benzofuran core. At position 2 of the benzofuran, there is a propyl group (CH₂CH₂CH₃) and a carbonyl group (C=O) attached to a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted with a propyl ether group (CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₃)₂). At position 5 of the benzofuran, there is a methanesulfonamide group (CH₃SO₂NH-).

1.7.4.2.2. Wirkmechanismus, Indikationen, Metabolisierung

Im Erregungsleitungssystem des Herzens blockiert der Arzneistoff die Natrium-, Kalium- und Calciumkanäle („multi channel blocker“) und wirkt antiadrenerg (US Prescribing Information Multaq). Von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA wurde es für die Behandlung von Patienten mit paroxysmalen oder persistierendem Vorhofflimmern, die sich im Sinusrhythmus befinden oder kardiovertiert werden nach einer Episode von Vorhofflimmern oder -flattern bei assoziierten weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren wie hohes Alter, Bluthochdruck, Diabetes etc. zugelassen (US Prescribing Information Multaq). Gemäß der Zulassung der EMEA ist Dronedaron angezeigt bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern (VHF) (aktuell bestehend oder in der Vorgeschichte), um ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu verhindern oder die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken (105). In einem Rote Hand Brief vom September 2011 wird die Indikation reduziert auf "erwachsene, klinisch stabile Patienten mit paroxysmale oder persistierendem Vorhofflimmern (VHF) zum Erhalt des Sinusrhythmus nach einer erfolgreichen Kardioversion." (Sanofi-Aventis: Information über eine Einschränkung der Anwendung von Multaq® (Dronedaron). Dronedaron wird über den Cytochrom-P450 3A (CYP3A) Stoffwechselweg in der Leber metabolisiert und ist ein mittelstarker Hemmstoff (Inhibitor) von CYP3A, sowie von CYP2D6 (US Prescribing Information Multaq®). Es hat keine signifikanten Effekte gegen die anderen Cytochrom-Komponenten CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 und CYP2B6. Die Eliminationshalbwertszeit im Körper liegt bei 13–19 Stunden (US Prescribing Information Multaq).

1.7.4.2.3. Medikamenteninteraktion

Dronedaron hat potentiell wichtige pharmakodynamische Interaktionen mit folgenden anderen Substanzen: andere Antiarrhythmika, Digoxin, Calcium-Kanal-Blocker, Beta-Blocker, CYP3A induzierende Medikamente, Grapefruitsaft, Statine, CYP3A Substrate mit einem engen therapeutischen Index (z.B. Sirolimus, Tacrolimus). (US Prescribing Information Multaq®).

1.7.4.2.4. Zulassung

Er wurde im Juli 2009 aufgrund der Ergebnisse der ATHENA-Studie nach einem beschleunigten Zulassungsverfahren von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen (FDA: FDA Approves Multaq to Treat Heart Rhythm Disorder, 2. Juli 2009); es folgte die Zulassung in Kanada (Presseinformation Sanofi-Aventis Kanada vom 12. August 2009); in der Schweiz (Multaq® (dronedaron) in der Schweiz zur Behandlung von Vorhofflimmern zugelassen, Presseinformation 18. September 2009); und im November 2009 in den Ländern der EU (Sanofi erhält Multaq-Zulassung, apotheke ad-hoc, 30. November 2009).

1.7.4.2.5. Studien:

DAFNE, EURIDIS und ADONIS, ANDROMEDA, ERATO, DIONYSOS, ATHENA, PALAS

Dronedaron wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm auf seine Wirkung zur Rhythmuskontrolle aber auch zur Frequenzkontrolle untersucht.

DAFNE Studie:

Die klinische Phase-II-Studie („Dronedaron Atrial Fibrillation study after Electrical Cardioversion“, DAFNE) wurde zur Ermittlung der optimalen Dronedaron-Dosierung durchgeführt (184). Patienten (n=199) mit persistierendem Vorhofflimmern wurden nach Kardioversion mit 800, 1200, oder 1600 mg Dronedaron oder mit Placebo behandelt und über die darauffolgenden 6 Monate beobachtet. Die Zeit bis zum erneuten Auftreten von Vorhofflimmern lag in der mit Dronedaron behandelten Gruppe mit 60 Tagen deutlich höher als in der Placebogruppe (5,3 Tage). Eine erhöhte Dosis Dronedaron zeigte keine signifikanten Unterschiede. Nach 6 Monaten waren 10 % der mit Placebo behandelten Patienten und 35 % der mit Dronedaron behandelten Patienten noch im Sinusrhythmus. Es wurden keine proarrhythmischen Effekte beobachtet.

EURIDIS und ADONIS Studien:

In zwei Studien („European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm“, EURIDIS und „American-Australian Trial with Dronedaron in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm“, ADONIS) mit insgesamt 1237 Studienteilnehmern, konnte bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Herzrhythmusstörungen (n = 828) eine vorteilhafte Wirkung bei der Gabe von zweimal 400 mg Dronedaron pro Tag nachgewiesen werden. Beide Studien starteten im November 2001, EURIDIS endete im August und ADONIS im September 2003. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet. Patienten in beiden Studienarmen wurden zusätzlich mit verschiedenen Standardmedikamenten gegen Vorhofflimmern behandelt. Im Vergleich mit einem Placebo (n = 409) traten bei Dronedaron-Behandlung weniger Episoden von Vorhofflimmern auf und während der Episoden war die Pulsfrequenz geringer. Des Weiteren war das erneute Auftreten von Herzrhythmusstörungen bei Dronedaron behandelten Patienten um 25 % verzögert. Das Auftreten von pulmonalen toxischen Nebenwirkungen, sowie Schilddrüsen-, oder Leberfunktionsstörungen war unter Dronedaron nicht signifikant erhöht (170).

ANDROMEDA Studie:

In der Studie ANDROMEDA sollte bei ca. 1000 Patienten mit hohem Risiko für frühzeitigen Herztod untersucht werden, ob Dronedaron eine positive Wirkung bei herzinsuffizienten Patienten zeigt (Vorhofflimmern musste bei diesen Patienten nicht vorliegen). Die Studie startete im Juni 2002, wurde allerdings nach dem Einschluss von 627 Patienten im August 2003 vorzeitig abgebrochen, da die Therapie bei schwer herzinsuffizienten Patienten zu einer erhöhten Sterblichkeit führte. Die meisten Todesfälle waren die Folge der Verschlechterung der Herzinsuffizienz und nicht arrhythmiebedingt (104). Um dieses Risiko auszuschließen, wurde in der Zulassung der FDA unter anderem die Behandlung von herzinsuffizienten Patienten der New York Heart Association (NYHA-)Klasse IV ausgeschlossen.

ERATO Studie:

Die ERATO - Studie "European Study of Dronedaron in Atrial Fibrillation" begann im August 2002 und endete im Juni 2004 (51). Es wurden 174 Patienten mit permanentem Vorhofflimmern zusätzlich zur Standardtherapie entweder mit Dronedaron (zweimal täglich 400 mg) (n=85) oder mit Placebo (n=89) über einen Zeitraum von sechs Monaten behandelt. Die Studie zeigte, dass Dronedaron die durchschnittliche Herzfrequenz im Vergleich zu der mit Placebo behandelten Gruppe um 11,7 Schläge pro Minute verringerte. Somit wurde gezeigt, dass Dronedaron zusätzlich zu seinen antiarrhythmischen Effekten auch zu der angestrebten Verminderung der Herzfrequenz bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern führt. Dronedaron wurde gut vertragen, da sich die Häufigkeit der verschiedenen Nebenwirkungen nicht von der in der Placebogruppe unterschied.

DIONYSOS

Die Studie über "Efficacy & Safety of Dronedaron Versus Amiodaron for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation" (DIONYSOS) war die erste direkte Vergleichsstudie zwischen Dronedaron und Amiodaron. Sie begann im Juni 2007 und wurde im Oktober 2008 beendet (107). In dieser Studie wurden 505 Patienten entweder mit Dronedaron (400 mg) oder mit Amiodaron (600mg täglich für 28 Tage, dann 200 mg täglich) behandelt und die Aufrechterhaltung von Sinusrhythmus bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern >72 Stunden nach primär erfolgreicher Kardioversion wurde verglichen. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass es im, mit Dronedaron behandelten Studienarm bei 36,5 % der Patienten zu wiederkehrendem Vorhofflimmern, im Gegensatz zu 24,3 % in der Amiodaron behandelten Gruppe kam. Obwohl Amiodaron in diesem Aspekt effektiver war, zeigte Dronedaron eine deutlich geringere Toxizität auf und rief weniger Nebeneffekte hervor (107).

ATHENA Studie:

Die „Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death From Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter“ (ATHENA-) Studie wurde im Zeitraum von Juni 2005 bis Januar 2008 durchgeführt. Es wurde an 4628 älteren Patienten (Dronedaron-Arm n=2301, Placebo-Arm n=2327) untersucht, ob Dronedaron einen positiven Einfluss auf die Mortalität und Morbidität von Risikopatienten mit Vorhofflimmern hat. Die Patienten hatten mindestens einen Risikofaktor wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder verminderte Herzleistung. Die placebokontrollierte internationale Studie ergab, dass im Untersuchungszeitraum von durchschnittlich 21 Monaten der primäre Endpunkt „Tod oder Krankenhauseinweisungen wegen kardiovaskulärer Ereignisse“ unter Dronedaron mit 31,9 % seltener als unter Placebo (39,4 %) auftrat. Auch arrhythmiebedingte Todesfälle kamen unter Dronedaron seltener vor. Auch in ATHENA wurden beide Studienarme zusätzlich mit verschiedenen Standardmedikamenten gegen Vorhofflimmern behandelt (84) (Grafik 2, Tabelle 4). Des Weiteren zeigte die ATHENA-Studie in vorab nicht geplanten (Post-hoc)-Analysen, dass das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls im mit Dronedaron behandelten Studienarm mit 1,2 % pro Jahr geringer war als das Risiko im Kontrollarm (1,8 % pro Jahr) (43) (Grafik 3).

Grafik 2: Athena Studie: Primärer Endpunkt . Kardiovaskulär bedingte Hospitalisation oder Tod (120 d).

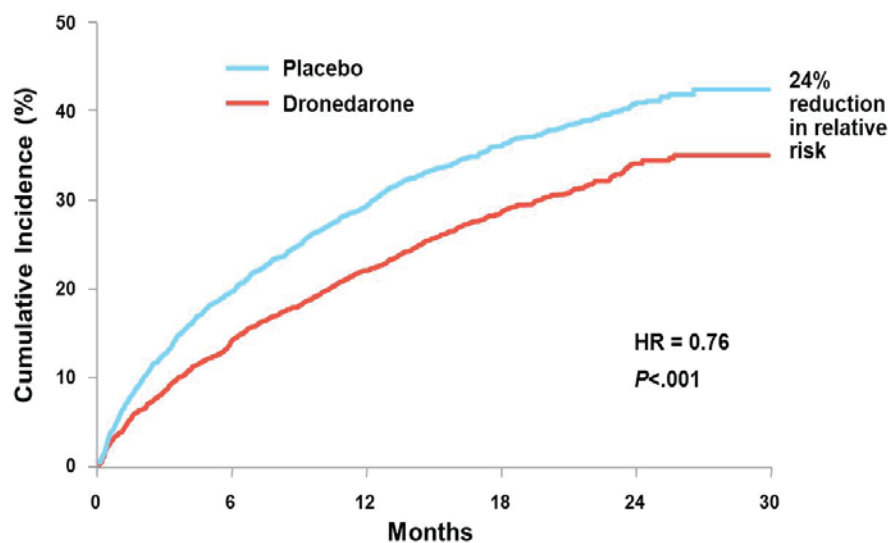
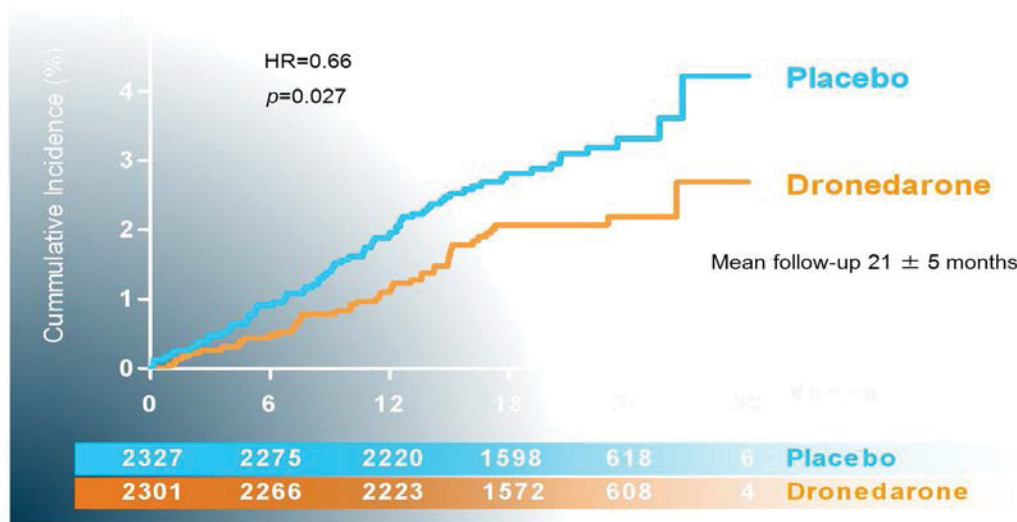


Tabelle 4: Athena Studie: Primäre und Sekundäre Endpunkte. Kardiovaskulär bedingte Hospitalisation oder Tod (120 d).

Outcome	Placebo (N = 2327)	Dronedarone (N = 2301)	HR	95% CI	P Value
Primary Endpoint					
First CV hospitalization or death	917 (39.4%)	734 (31.9%)	0.76	0.69-0.84	<.001
First CV hospitalization	859 (36.9%)	675 (29.3%)	0.74	0.67-0.82	<.001
First hospitalization for AF	510 (21.9%)	335 (14.6%)	0.63	0.55-0.72	<.001
Secondary Endpoints					
Death from any cause	139 (6.0%)	116 (5.0%)	0.84	0.66-1.08	.18
Death from non-CV causes	49 (2.1%)	53 (2.3%)	1.10	0.74-1.62	.65
Death from CV causes	90 (3.9%)	63 (2.7%)	0.71	0.51-0.98	.03
Cardiac nonarrhythmic death	18 (0.8%)	17 (0.7%)	0.95	0.49-1.85	.89
Cardiac arrhythmic death	48 (2.1%)	26 (1.1%)	0.55	0.34-0.88	.01
Any CV hospitalization or death	1668 (71.7%)	1253 (54.5%)	0.76	0.68-0.84	<.001

Grafik 3: Athena Studie: Post hoc Analyse: Inzidenz von Schlafanfällen (120 d).



PALLAS Studie:

Nach der publizierten ATHENA-Studie, die für Dronedaron eine signifikante Reduktion des Risikos für den primären Endpunkt (kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung oder Tod) bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern belegte, nahm die Folgestudie PALLAS einen gänzlich anderen Verlauf: Im Juli 2011 musste sie wegen einer Zunahme schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse in der Dronedaron-Gruppe vorzeitig gestoppt werden (43) (Tabelle 4).

Tabelle 5: Ergebnisse der Pallas Studie.

	Multaq (dronedarone) N=1619 N	Placebo N=1617 N	Hazard Ratio (95 % Confidence Intervals)
Total Deaths	25	13	1.94 (0.99 to 3.79)
Death from arrhythmia or Sudden Death	13	4	3.26 (1.06 to 10.0)
Stroke	23	10	2.32 (1.11 to 4.88)
Hospitalization for Heart Failure	43	24	1.81 (1.10 to 2.99)

Auf dem Kongress der American Heart Association (AHA) in Orlando stellte PALLAS-Studienleiter Dr. Stuart Connolly die finalen Ergebnisse vor, die zeitgleich im "New England Journal of Medicine" veröffentlicht wurden (43). Positive Ergebnisse einer retrospektiven Subgruppen-Analyse der ATHENA-Studie und die Erwartung, dass Dronedaron etwa wegen frequenz- und blutdrucksenkenden Wirkeigenschaften bei dieser Indikation von Vorteil sein könnte, bildete die Rationale für die PALLAS-Studie. Bereits nach einer Laufzeitdauer von nur 3,5 Monaten kam nach Aufnahme von 3236 Patienten - rund ein Drittel der geplanten Teilnehmerzahl - das vorzeitige Ende der Studie. Der Grund: Während in dieser relativ kurzen Zeit unter Placebo 19 primäre Endpunktereignisse (systemische Embolien, Schlaganfall, Herzinfarkt, kardiovaskulär bedingter Tod) registriert wurden, waren es unter Dronedaron 43 Ereignisse und damit signifikant mehr (2,7 versus 1,2 Prozent). Eine Verdopplung der Ereignisrate unter Dronedaron ergab sich auch bei der kombinierten Analyse von kardiovaskulär bedingten Klinikeinweisungen und Todesfällen (127 versus 67 Ereignisse; 4,1 versus 7,8 Prozent). Rund doppelt so hoch war jeweils auch die Zahl der Todesfälle (25 versus 13) und Schlaganfälle (21 versus 10), wobei die meisten Todesfälle kardiovaskulär bedingt (21 versus 10) und davon wiederum die Mehrzahl arrhythmisch bedingt waren (13 versus 4).

Diese enttäuschenden Ergebnisse stehen in scharfem Kontrast zu den Resultaten der ATHENA-Studie, in der Dronedaron die kardiovaskuläre Sterberate um 29 Prozent und die Rate der durch Arrhythmien verursachten Todesfälle um 45 Prozent reduzierte. Die Dronedaron-Behandlung war zudem mit einer Abnahme von Schlaganfällen assoziiert.

Connolly nannte vor allem zwei mögliche Gründe um die Diskrepanz beider Studien zu erklären. Zum einen könnte die Selektion unterschiedlicher Typen von Vorhofflimmerns - nicht permanent versus permanent - Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben. Anders als in ATHENA war die Rate der Patienten mit Konversion in Sinusrhythmus unter Dronedaron in PALLAS verschwindend gering. Zum anderen sah Connolly erhebliche Unterschiede im Profil beider Patientenpopulationen. Für PALLAS rekrutierte Patienten waren im Schnitt älter und aufgrund vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankungen mit einem deutlich höheren Risiko belastet. So war etwa bei etwa 70 Prozent aller Teilnehmer eine Herzinsuffizienz bekannt. Gerade bei ihnen scheint aber eine Behandlung mit Dronedaron

- wie schon in der ANDROMEDA-Studie zu beobachten war - besonders nachteilig zu sein. Die Zahl der Klinikeinweisungen wegen Herzinsuffizienz war im Vergleich zu Placebo signifikant höher (43 versus 24 Ereignisse). Als Teilerklärung für die Zunahme kardiovaskulärer Todesfälle bringen die Studienautoren auch eine mögliche Verstärkung toxischer Digitalis-Effekte ins Spiel. Knapp ein Drittel der Studienteilnehmer erhielt Digoxin, dessen Serumspiegel durch Dronedaron um 33 Prozent erhöht wurden.

1.7.4.2.6. Nebenwirkungen

Da Dronedaron keine Iod-Komponente enthält, sind die für Amiodaron typischen und mit Iod assoziierten Nebenwirkungen (Über- und Unterfunktionen der Schilddrüse) nicht zu erwarten. In den Zulassungsstudien traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht häufiger auf als unter Placebo. Die Medikamentenbeilage weist auf folgende Nebenwirkungen hin: verringerter Herzschlag (Bradykardie), Magenprobleme (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Verdauungsprobleme), Müdigkeit und Schwächegefühl, Hautreizungen (Rötung, Ausschlag, Juckreiz) (US Prescribing Information Multaq). Im Januar 2011 gab die US-Arzneimittelbehörde FDA eine Warnung bezüglich des Auftretens schwerer Leberschäden unter Dronedaronbehandlung heraus. Diese Nebenwirkung träte selten auf, können aber zu einem lebensgefährlichen Leberschaden führen. Die FDA empfiehlt deshalb eine regelmäßige Überwachung der Leberwerte, insbesondere in den ersten sechs Monaten der Therapie. (FDA Drug Safety Communication: Severe liver injury associated with the use of dronedarone Jan 14 2010). Hersteller und die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) teilten im Juli 2011 mit, dass die PALLAS-Studie aufgrund von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten, die Dronedaron eingenommen hatten, abgebrochen wurde. Mit der Studie sollte der Einfluss von Dronedaron als Zusatz zur Standardtherapie auf die Rate von kardiovaskulären Ereignissen oder Todesfällen bei Patienten über 65 Jahre mit permanentem Vorhofflimmern gegenüber Placebo untersucht werden. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der EMA will noch im Juli 2011 über die Notwendigkeit weiterer Maßnahmen entscheiden (PALLAS-Studie zu Multaq® (Dronedaron) bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern abgebrochen; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vom 18. Juli 2011). Die US-amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) veröffentlichte im Dezember 2011 ein entsprechendes Safety Announcement ("erhöhtes Sterberisiko und ernsthafte kardiovaskuläre Nebenwirkungen"). "Review update of Multaq (dronedarone) and increased risk of death and serious cardiovascular adverse events"; FDA Drug Safety Communication vom 19. Dezember 2011. In der Betrachtung von drei großen Vorhofflimmer Studien bezüglich des kardiovaskulären Outcome zwischen Amiodarone und Dronedaron konnte ein deutlicher Vorteil für Dronedaron gezeigt werden (84, 156, 193) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Unterschiede 1 Satz, Graph weg! im kardiovaskulären Outcome : AFFIRM-, AF-CHF- und ATHENA Studie.

	AFFIRM	AF-CHF	ATHENA
Amiodarone use	63% of patients	82% of patients	None
Total mortality	↔	↔	↔
CV mortality	N/A	↔	↓ $P = 0.03$
Hospitalization	↑ $P < 0.001$	↑ $P = 0.001$	↓ $P < 0.001$
Stroke	↔	↔	↓ $P = 0.027$

Aufgrund dieser Vergleichenden Ergebnisse betrachteten wir in unserer Arbeit Dronedarone als rhythmuserhaltende Medikation nach erfolgreicher medikamentöser

Kardioversion eines post operativen Vorhofflimmern durch Vernakalant.

1.8. Fragestellungen

1. Bietet die zusätzliche Therapie mit Dronedaron nach erfolgreicher medikamentöser Therapie mit Vernakalant einen Schutz für einen Relapse ?
2. Wie ist der Verlauf von postoperativ neu aufgetretenem Vorhofflimmern vom initialen Auftreten bis zur Entlassung aus der Klinik ?
3. Bei wie vielen kardiochirurgischen Patienten treten innerhalb von 3 Monaten nach der Operation therapiepflichtige dokumentierte Episoden von Vorhofflimmern auf?
4. Wie viele der therapierefraktären und mit Vorhofflimmern entlassenen Patienten sind nach 3 Monaten im SR ?
5. Gibt es Risikofaktoren für die Persistenz oder das Wiederauftreten von postoperativem Vorhofflimmern?

2. Patienten und Methoden

2.1. Studiendesign

Zur Klärung der Fragestellung wurde nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf (Interne Studiennummer 5422) eine monozentrische, retrospektive, anonymisierte Datenanalyse von im Zeitraum 10/2011 – 05/2015 behandelten Patienten durchgeführt.

2.2. Zielkriterien

Als primäres Zielkriterium gilt das neu aufgetretene postoperative Vorhofflimmern mit erfolgreicher medikamentöser Kardioversion durch Vernakalant.

Als sekundäre Zielkriterien gilt die zusätzliche Therapie mit Dronedaron nach medikamentöser Therapie mit Vernakalant.

Beobachtet werden der Rhythmusserhalt nach erfolgreicher medikamentöser Kardioversion mit und ohne zusätzlicher Dronedaronmedikation.

2.3. Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden 100 konsekutive Patienten untersucht, welche sich im Zeitraum vom 10/2011 bis zum 05/2015 in der Klinik für Kardiovaskularchirurgie der Universität Düsseldorf einer Herzoperation unterzogen. In Tabelle 7 wird die Geschlechterverteilung in der Patientengruppe als absolute und relative Häufigkeit aufgezeigt. Es wurden 66 Männer und 34 Frauen in die Studie einbezogen. Prozentual entspricht das einem Anteil von 66 % Männern gegenüber 34 % Frauen.

Tabelle 7: Geschlechterverteilung der Studienpatienten (Gesamt, mit Dronedaron, ohne Dronedaron).

	Gesamt	%	mit Dronedaron	%	ohne Dronedaron	%
Männer	66	66%	33	66%	33	66%
Frauen	34	34%	17	34%	17	17%
Gesamt	100	100%	50	100%	50	100%

Die jeweiligen Subgruppen mit Dronedaron (n=50 Patienten, mDroned) und ohne Dronedaron (n=50 Patienten, oDroned) Therapie nach erfolgreicher medikamentöser Konversion durch Vernakalant sind bezüglich der Geschlechtsverteilung identisch.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 69,8 Jahren und bewegte sich zwischen einem Minimum von 42 Jahren und einem Maximum von 89 Jahren (Tabelle 8).

Tabelle 8: Altersverteilung der Studienpatienten (Gesamt, mit Dronedaron, ohne Dronedaron).

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
mit Dronedaron	50	42	89	71,7	9,5
ohne Dronedaron	50	45	84	67,8	9,4
Gesamt	100	42	89	69,8	9,6

Alle 100 Patienten wurden in der Klinik für Kardiovaskularchirurgie des Universitätsklinikum Düsseldorf einem herzchirurgischen Eingriff unterzogen und hatten neu aufgetretenes postoperatives Vorhofflimmern, welches erfolgreich durch Vernakalant in einen Sinusrhythmus konvertiert werden konnte. Tabelle 9 zeigt die Verteilung der durchgeführten Prozeduren im Patientenkollektiv.

Tabelle 9: Verteilung der durchgeführten Prozeduren der Studienpatienten (Gesamt, mit Dronedaron, ohne Dronedaron).

	Gesamt	%	mit Dronedaron	%	ohne Dronedaron	%
KHK	52	100%	22	42,30%	30	57,70%
MV	10	100%	6	60,00%	4	40,00%
AV	27	100%	16	59,30%	11	40,70%
KHK + MV	1	100%			1	100,00%
KHK + AV	9	100%	5	55,60%	4	44,40%
AV + MV	1	100%	1	100,00%		

2.3.1. Einschlusskriterien

Voraussetzung zum Einschluss in die Beobachtung war die Durchführung eines herzchirurgischen Eingriffes ohne oder mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im Zeitraum vom Oktober 2011 bis Mai 2015 in der Klinik für Kardiovaskularchirurgie des Universitätsklinikum Düsseldorf mit neu aufgetretenem postoperativen Vorhofflimmern mit erfolgreicher medikamentöser Kardioversion durch Vernakalant.

2.3.2. Ausschlusskriterien

Zu Beginn der Studie wurden Patienten, bei denen anamnestisch bereits präoperativ Episoden von Vorhofflimmern aufgetreten waren oder bei denen in der Vorgeschichte eine Vorhofablation durchgeführt worden war oder dies im Rahmen des aktuellen Eingriffs geplant war, ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war ein bereits vorhandener oder im Rahmen des Klinikaufenthalts eingesetzter Schrittmacher bzw. implantierbarer cardioverter Defibrillator. Insgesamt konnten 100 Patienten in die Beobachtung eingeschlossen werden.

2.4. Datenerhebung

2.4.1. Demographische und anamnestische Daten

Unter Verwendung der Patientenakten wurden demographische und anamnestische Daten erfasst und die Anwesenheit der Einschlusskriterien als auch die Abwesenheit von Ausschlusskriterien überprüft. Folgende Daten wurden erfasst: Geschlecht, Alter zum Operationszeitpunkt und Dauer, die präoperative Einnahme von rhythmusbeeinflussender Medikation, Einnahme von Statinen, das Vorliegen von Diabetes mellitus oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, der CHA₂DS₂-VASc Score und der Charlson Score.

2.4.2. Operationsdaten

Es erfolgte die Erfassung der Art des durchgeführten Eingriffs, der Bypass- und Ischämiezeit sowie die Art der Kardioplegie. Zusätzlich zur Art des Eingriffs wurden bei Patienten die aortokoronare Bypässe erhalten, die Art und Anzahl der Transplantate und deren Zielgefäße erfasst und bei Patienten, die einen Klappenersatz erhielten, ob eine biologische oder mechanische Klappe eingesetzt wurde. Alle operationsbezogenen Daten wurden dem Operationsprotokoll aus der Patientenakte entnommen.

2.4.3. Erfassung von postoperativem Vorhofflimmern

Die Daten zu postoperativem Vorhofflimmern während des stationären Aufenthaltes wurden unter Zuhilfenahme des postoperativen Beobachtungsbogens aus der Patientenakte erfasst. Hierzu zählten der Zeitpunkt der ersten Episode, der Zeitpunkt der medikamentösen Kardioversion mittels Vernakalant, die Anzahl und der Zeitpunkt weiterer Episoden, die höchste beobachtete ventrikuläre Frequenz und falls durchgeführt elektrische Kardioversion. Aus dem Entlassungsbericht wurde entnommen, ob zum Entlassungszeitpunkt bei den Patienten ein Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern bestand. Die Erfassung der Daten zum Auftreten weiterer Episoden von Vorhofflimmern nach dem stationären Aufenthalt bzw. zur Persistenz eines zum Entlassungszeitpunkt bestandenen Vorhofflimmerns innerhalb der ersten 3 Monate nach der Operation, erfolgte unter Zuhilfenahme der Berichte aus den Rehabilitationszentren, die an die Klinik für Kardiovaskularchirurgie gesendet wurden und den Hausarzt telefonisch kontaktiert wurde. Es wurde außerdem erfasst, ob eine antiarrhythmische Therapie begonnen oder fortgeführt wurde. Bei Patienten, die in diesem Zeitraum kein Vorhofflimmern zeigten, wurde dies vermerkt.

2.5. Statistische Auswertung

Es erfolgte eine deskriptive Auswertung des untersuchten Patientenkollektivs mit Hinsicht auf die erfassten Variablen. Dabei wurde für stetige und ordinale Merkmale der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung sowie der Median, das 1. Und 3. Quartil (Q1-Q3) berechnet. Für kategorial verteilte Merkmale wurde der prozentuale Anteil berechnet. Zusätzlich zu den Prozentzahlen werden im Folgenden auch die absoluten Häufigkeiten angegeben. Zur Klärung der primären Fragestellung wurde die Häufigkeit von nach der Entlassung innerhalb von 3 Monaten auftretendem Vorhofflimmern und die Häufigkeit von persistierendem Vorhofflimmern 3 Monate postoperativ berechnet. Zur Identifikation von Faktoren, die mit dem Auftreten von Vorhofflimmern innerhalb von 3 Monaten nach der Entlassung assoziiert sind, wurde mit den erfassten Variablen eine univariate Testung durchgeführt. Dabei wurde für kategoriale Variablen der exakte Test nach Fisher verwendet. Metrisch und ordinal skalierte Merkmale wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests ausgewertet.

Eine multivariate Analyse wurde nicht durchgeführt, da die beobachteten Fallzahlen der Patienten, bei denen Vorhofflimmern nach der Entlassung auftrat, dafür zu gering waren. Eine statistische Signifikanz in der univariaten Analyse wurde für einen p-Wert $< 0,05$ angenommen. Die Ergebnisse sind angesichts des Studienaufbaus und der Größe des Patientenkollektivs im Sinne einer explorativen Analyse von möglichen Einflussfaktoren zu verstehen und dienen nicht dem Nachweis von unabhängigen Risikofaktoren.

3. Ergebnisse

3.1 Präoperativer Status der Patienten

In Tabelle 10 werden die Vorerkrankungen in der Patientengruppe aufgezeigt, die ein Risiko für das Auftreten eines Vorhofflimmern bzw. Vorhofflimmerrezidivs darstellen. Zu diesen Vorerkrankungen zählen Myokardinfarkt, Hauptstammstenose, COPD, Apoplex, Diabetes mellitus.

Tabelle 10: Vorerkrankungen der Studienpatienten (Gesamt, mit Dronedaron, ohne Dronedaron).

		Total		mit Dronedaron		ohne Dronedaron	
		n	%	n	%	n	%
SR		100		50		50	
BMI		27±5		27±5		28±5	
Nikotin		18	18	5	10	13	26
HLP		54	54	27	54	27	54
DM		29	29	9	18	20	40
	IDDM	13	13	4	8	9	18
	NIDDM	16	16	5	10	11	22
Hypertension		84	84	40	80	44	88
LVEF	> 50	83	83	42	84	41	82
	30-50	12	12	5	10	7	14
	21-30	3	3	3	6	0	0
	kl. 20	2	2	0	0	2	4
MI	I	38	38	22	44	16	32
	II	8	8	5	10	3	6
	III	7	7	5	10	2	4
	n.V.	47	47	18	36	29	58
NYHA	I	9	9	5	10	5	10
	II	55	55	27	54	28	56
	III	36	36	19	38	17	34
COPD		13	13	5	10	8	16

Insgesamt zeigte sich, dass die Verteilung der Vorerkrankungen in den untersuchten Gruppen gleich sind. Keiner der eingeschlossenen Patienten hatte präoperativ einen Myokardinfarkt. Eine COPD zeigte sich mit einer Häufigkeit von 13 % im untersuchten Gesamtkollektiv, 5 Patienten (10%) in der Gruppe mit Dronedaron und 8 Patienten (16%) in der Gruppe ohne Dronedaron. Kein Patient wies in der Vorgeschichte einen Apoplex auf (Tabelle 10).

3.2 Risikofaktoren für Vorhofflimmern im Patientenkollektiv

Die für das Auftreten eines Vorhofflimmern (Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen, arterieller Hypertonus, KHK und Diabetes mellitus) prädisponierenden Faktoren und deren Auftreten in der Patientengruppe sind in Tabelle 1 die Tabellen von Anfang an durchnummerieren! aufgeführt.

Sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Patienten sind Hyperlipoproteinämie und Hypertonie die Risikofaktoren, die in 84 % der Fälle vorliegen (mit Dronedaron 80 %, ohne Dronedaron 88 %).

3.3 Schlaganfallrisiko im Patientenkollektiv

Das hatten wir doch bereits in der Einleitung!

In der vorgelegten Studie bestand im Gesamtkollektiv ein CHA2DS2-VASc von 3 Punkten im Mittel, welches einem mittleren Schlaganfallrisiko entspricht.

In der Betrachtung der koronaren Herzerkrankung, mit Differenzierung in On- und Offpump Chirurgie zeigen sich innerhalb der Gruppen keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Schlaganfallrisikos (Tabelle 11).

Tabelle 11: CHA2DS2-VASc der Studienpatienten (Gesamt, mit Dronedaron, ohne Dronedaron).

	Anzahl	Mittelwert	Min	Max
Gesamt	100	3,0	0	6,0
Gesamt KHK	52	3,0	2,0	5,0
KHK Onpump	29	3,0	2,0	5,0
mDroned	16	3,6	2,0	5,0
oDroned	13	3,2	2,0	5,0
KHK Offpump	23	3,0	2,0	4,0
mDroned	6	2,8	2,0	3,0
oDroned	17	3,2	2,0	4,0

3.4 Vormedikation im Patientenkollektiv

Alle Patienten waren entsprechend der Leitlinien zur Primärprophylaxe bei bekannter kardialer Grunderkrankung medikamentös Therapiert.

Auch hier zeigt sich eine annähernd gleiche Verteilung in den Patientengruppen. Trotz vorbestehender COPD waren 3 Patienten in der mit Dronedaron Gruppe und 6 Patienten in der ohne Dronedaron Gruppe mit einem Beta Blocker therapiert (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vormedikation im Patientenkollektiv.

	Gesamt	mit Dronedaron	ohne Dronedaron
Ca Antagonisten	32	15	17
Beta Blocker	73	38	35
Digitalis	2	1	1
ACE Hemmer	57	27	30

3.5 Art des operativen Eingriffes am Herzen

Bei allen Patienten wurde ein standardisierter herzchirurgischer Eingriff (aorto - koronare – Bypassoperation, Aortenklappeneratz bzw. Rekonstruktion, Mitralklappenersatz oder Rekonstruktion, Simultanoperationen mit aorto – koronarer Bypassoperation und Klappeneingriff oder ein Doppelklappeneingriff durchgeführt) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Verteilung der durchgeführten Prozeduren der Studienpatienten inklusive On- und Offpump Eingriffen.

		Gesamt	%	mit Dronedaron	%	ohne Dronedaron	%
KHK		52	100%	22	42,3%	30	57,7%
	Onpump	29	56%	16	73,0%	13	43,3%
	Offpump	23	44%	6	27,0%	17	56,6%
MV		10	100%	6	60,0%	4	40,0%
AV		27	100%	16	59,3%	11	40,7%
KHK + MV		1	100%			1	100,0%
KHK + AV		9	100%	5	55,6%	4	44,4%
AV + MV		1	100%	1	100,0%		

Eingriffe mit Herz – Lungen - Maschine

Die arterielle Kanüle wird in die Aorta Ascendens eingebracht, anschließend entlüftet und mit dem arteriellen Teil der Herz-Lungen-Maschine luftfrei verbunden.

Im nächsten Schritt werden die venösen Kanülen über den rechten Vorhof eingebracht und über ein Y-Stück mit der HLM verbunden.

Die Zugabe der Kardioplegie erfolgt über die Aortenwurzel.

Die Gabe kristalloider High Volume Bretschneider Kardioplegie - Lösung erfolgt einmalig über 6 – 8 Minuten, während die Zugabe der Blutkardioplegielösung alle 20 Minuten über einen Zeitraum von 2 wiederholt wird.

Nach dieser Vorbereitung wurde die geplante Operation durchgeführt. Nach kompletieren des Eingriffes wird die Aortenklamme geöffnet, der Blutfluss und somit die Koronarperfusion wieder freigegeben.

Hieran schließt sich die schrittweise Entwöhnung von der HLM an.

Eingriffe ohne Herz –Lungen – Maschine

Diese beinhalten nur die Offpump aorto koronaren Bypassoperation.

In diesen Fällen erfolgt nach der Heparinisierung die Identifikation der Zielgefäße und folgend die distalen und die proximalen Anastomosierungen.

Insgesamt wurden 77 Eingriffe mit Einsatz der Herz – Lungen – Maschine und 23 in Offpump Technik durchgeführt (Tabelle 13).

3.6 Intraoperative Daten: OP Zeit, Bypass- und Aortenklammzeit (Onpump)

Weitere intraoperativen Daten sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Bei den Onpump durchgeführten Eingriffen (n=77 Patienten) besteht sowohl in der Operationsdauer, der Bypasszeit als auch der Aortenklammzeit ein unterschied zwischen der mit und ohne Dronedaron Gruppe.

Im Durchschnitt betrug die gesamte Operationsdauer 04:01:34 hh:mm:ss welches im Bundesschnitt liegt (Tabelle 14).

Tabelle 14: Intraoperative Daten: OP Zeit, Bypass- und Aortenklammzeit (Onpump).

		OP Dauer	Bypasszeit	Aortenklammzeit
	n	hh:mm:ss	Minuten	Minuten
Gesamt	100	04:01:34	107,9	67,1
mit Dronedaron	50	04:09:32	132,0	80,7
ohne Dronedaron	50	03:53:35	83,7	53,6

In weitergehend untersuchten Laborwerten (pH-Wert, Lactat Level, Hb, MAD) zeigten sich keine unterschiede (Tabelle 15).

Tabelle 15: Verteilung der durchgeführten Prozeduren der Studienpatienten inklusive On- und Offpump Eingriffen.

	pH Wert		Arterielltes Lactat		Hb		MAD	
	n	Standabw.	mmol/L	Standabw.	g/dl	Standabw.	mmHg	Standabw.
Gesamt	100	7,4 ±0,1	1,6	±1,2	9,6	±1,1	78,6	±9,4
mit Dronedaron	50	7,4 ±0,0	1,7	±1,5	9,5	±1,1	76,6	±8,9
ohne Dronedaron	50	7,4 ±0,1	1,5	±0,8	9,7	±1,2	80,6	±9,5

3.7 Zeitliche und laborchemische Erfassung des postoperativen Vorhofflimmern

Postoperativ wurden die Patienten auf unsere herzchirurgische Intensiv-, Inter Mediate Care -, bzw. Normalpflegestation verlegt. Auf den überwachten Einheiten erfolgte ein kontinuierliches Monitoring der Kreislaufparameter (Rhythmus-, und Frequenzanalyse, RR, medikamentöse Kreislaufunterstützung, Rhythmuskontrolle) als auch der laborchemischen Parameter (CK, CK MB, Trop, pH, RRsys, RR dia, MAD). Tabelle 16 zeigt zum Zeitpunkt des ersten auftreten eines postoperativen Vorhofflimmern erfasste unterschiedliche Werte.

Tabelle 16: Frühpostoperativ erfasste Werte zum Zeitpunkt des ersten Vorhofflimmerns.

	Gesamt	mit Dronedaron	ohne Dronedaron
n	100	50	50
HF			
Mittelw.	118	119	117
Min	63	65	63
Max	187	184	187
Stdaw.	29	29	28
CK [U/L]			
Mittelw.	474	463	485
Min	12	21	12
Max	3179	3179	2330
Stdaw.	535	548	560
CK - MB [U/L]			
Mittelw.	25	24,3	25,4
Min	7	26	7
Max	60	10	60
Stdaw.	11,3	44	11,7
hs-Troponin [ng/L]			
Mittelw.	458,9	485,4	432
Min	7	25	7
Max	2906	2301	2906
Stdaw.	477,7	416	417,1
pH			
Mittelw.	7,4	7,4	7,4
Min	7,1	7,3	7,1
Max	7,5	7,5	7,5
Stdaw.	0,1	0,1	0,1
Lactat [mmol/L]			
Mittelw.	1,3	1,2	1,4
Min	0,6	0,6	0,7
Max	9,8	3,3	9,8
Stdaw.	1	1	1,1
MAD [mmHg]			
Mittelw.	87,5	85,3	89,7
Min	56,7	56,7	61,7
Max	136,7	120	136,7
Stdaw.	13,6	28,5	37

Tabelle 17 zeigt die Zeitmarker des postoperativen Vorhofflimmerns in beiden Gruppen. Auch in dieser Betrachtung zeigen sich keine relevanten Unterschiede in dem zeitlichen Verlauf des Auftretens als auch der jeweiligen Therapie des postoperativen Vorhofflimmerns.

Tabelle 17: Erfasste Werte zum Zeitpunkt des ersten Vorhofflimmern (Onset, Time Onset – 1Dosis, Time Onset 2 Dosis, Time 1 Dosis – 2 Dosis).

	Gesamt	mit Dronedaron	ohne Dronedaron
n	100	50	50
Time (Proc. - Onset)			
Mittelw.	20:06:36	13:39:08	02:34:04
Min	11:25:00	21:00:00	11:25:00
Max	16:50:00	16:50:00	19:30:00
Stdaw.	12:04:54	00:23:03	22:39:10
Time (Onset - 1 Dosis)			
Mittelw.	04:29:07	04:12:43	04:45:31
Min	00:01:00	00:04:00	00:01:00
Max	09:00:00	09:40:00	09:00:00
Stdaw.	08:30:57	05:54:11	10:33:37
Time (Onset - 2 Dosis)			
Mittelw.	04:10:15	04:04:19	04:16:29
Min	00:25:00	00:25:00	00:48:00
Max	21:00:00	14:00:00	21:00:00
Stdaw.	04:30:47	03:27:21	05:29:47
Time (1Dosis - 2 Dosis)			
Mittelw.	00:57:36	00:50:55	01:04:37
Min	00:13:00	00:15:00	00:13:00
Max	03:30:00	03:00:00	03:30:00
Stdaw.	00:50:29	00:43:54	00:56:49

Tabelle 18 zeigte entsprechend dem Einschlusskriterium, dass alle Patienten mit neu aufgetretenem postoperativem Vorhofflimmern durch Vernakalant in einen Sinusrhythmus konvertiert wurden.

Das Verhältnis der Konversion nach 1'ter Gabe und nach entsprechender 2'ter Gabe von Vernakalant ist in beiden Gruppen gleich.

Ebenfalls ist der Erhalt des Sinusrhythmus nach 90 und 120 Minuten nach der Gabe von Vernakalant ebenfalls in beiden Gruppen gleich.

Tabelle 18: Konversionsraten nach Vernakalant Therapie.

	Gesamt	mit Dronedaron	ohne Dronedaron
postoperatives Vorhofflimmern			
n	100	50	50
%	100	100	100
Konversionen nach 1 Gabe			
n	57	28	29
%	57	56	58
Konversionen nach 2 Gabe			
n	43	22	21
%	43	44	42
SR nach 90´			
n	100	50	50
%	100	100	100
SR nach 120´			
n	100	50	50
%	100	100	100

3.8 Frühpostoperative Rhythmusanalyse, echokardiographische Analyse und Entlassmedikation

Frühpostoperativ (7. Tag) wurden Laboruntersuchungen (CK, CK MB), EKG und Echokardiographie zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion und von regionalen Kontraktionsstörungen durchgeführt.

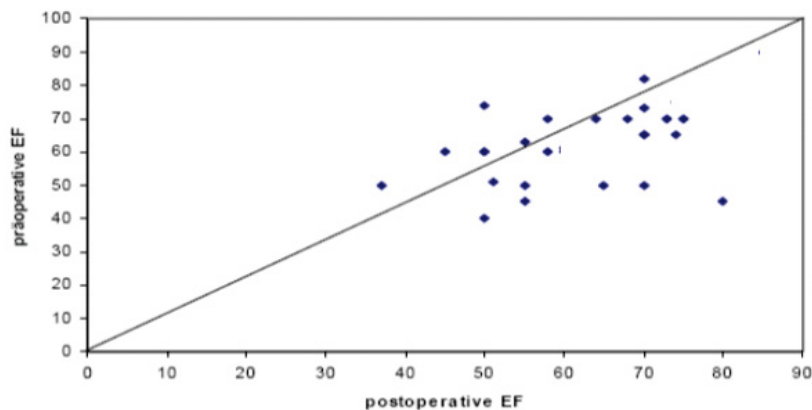
Um eine Aussage zu Verbesserung oder Verschlechterung der Pumpfunktion des Herzens nach der Operation treffen zu können, sind in Grafik 4 die präoperative und die postoperative Ejektionsfraktion für jeden einzelnen Patienten, von dem im Nachuntersuchungsbericht des behandelnden Arztes ein genauer Wert für die Ejektionsfraktion beschrieben wurde, gegeneinander aufgetragen.

Wäre die präoperative Ejektionsfraktion gleich der postoperativen Ejektionsfraktion, so würde der Wertepunkt direkt auf der Winkelhalbierenden liegen.

Bei einer größeren präoperativen Ejektionsfraktion im Vergleich zur postoperativen Ejektionsfraktion, läge der Punkt links der Winkelhalbierenden. Da die meisten Wertepaare rechts der Winkelhalbierenden verteilt sind, lässt sich schlussfolgern, dass die Operation für die Mehrzahl der Patienten zu einer Verbesserung der Ejektionsfraktion geführt hat.

In der Grafik 4 sind 22 Patienten vertreten, bei den restlichen 78 Patienten konnten keine konkreten Zahlen für die Ejektionsfraktion eruiert werden, in den Berichten wurde für diese Patienten lediglich von einer guten Pumpfunktion des Herzens gesprochen.

Grafik 4: Gegenüberstellung der präoperativen und postoperativen Ejektionsfraktion in der Patientengruppe.



3.9 Follow up Kontrolle

Drei Monate postoperativ wurden alle Patienten anhand der vorhandenen Arztbriefe aus den Rehabilitationskliniken und telefonischem Kontakt mit dem behandelnden Hausarzt bzw. Kardiologen hinsichtlich des Rhythmus und der Medikation reevaluiert. Hier konnten keine Unterschiede in der subjektiven Gesundheitseinschätzung dargestellt werden.

Desweiteren wurden keine Unterschiede im Wiederauftreten der kardialen Symptome, der Bedarf an Katheterinterventionen oder Reoperationen sowie der Sterblichkeit während der Verlaufsbeobachtung registriert werden.

Keiner der Patienten hatte einen postoperativen Myokardinfarkt (Tabelle 19).

Tabelle 19: Follow – up Ergebnisse der Studienpatienten.

	total	%	mit Dronedaron	%	ohne Dronedarone	%
n	100		50		50	
SR	98	98 %	50	100 %	48	96 %
AA	2	2 %	0	0 %	2	4 %
NYHA						
I	94	94%	49	98 %	45	90 %
II	5	5 %	0	0 %	5	10 %
>II	1	1 %	1	2 %	0	0 %
Follow - up Vollständigkeit	100	100 %	50	100 %	50	
Follow – up Zeit (Monate)	5,3		4,4		6,1	
Wiederkehrende Dyspnoe (n)	0		0		0	
Angina pectoris (n)	0		0		0	
Katheterintervention (n)	0		0		0	
Mittelfristige Mortalität	0		0		0	

4. Diskussion

4.1. Auftreten und Verlauf von postoperativem Vorhofflimmern

4.1.1. Postoperatives Vorhofflimmern während dem Klinikaufenthalt

Postoperativ neu auftretendes Vorhofflimmern ist eine relativ häufige Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen (130, 145). In den meisten jüngeren Studien wird eine Häufigkeit von 30-40% angegeben (179, 132). Die beobachtete Inzidenz von 100% in der vorliegenden Studie ist in dem Einschlusskriterium mit neu aufgetretenem postoperativem Vorhofflimmern mit erfolgreicher medikamentöser Kardioversion durch Vernakalant begründet. Im Beobachtungszeitraum 10/2011 bis 6/2014 waren bei 50 Patienten nach herzchirurgischem Eingriff im Universitätsklinikum Düsseldorf postoperatives De novo Vorhofflimmern aufgetreten, welches mittels Vernakalant in einen Sinusrhythmus konvertiert werden konnte und folgend mit Dronedarone behandelt worden war.

Komplementär betrachteten wir eine Gruppe von 50 Patienten, bei denen nach herzchirurgischem Eingriff im Universitätsklinikum Düsseldorf postoperatives De novo Vorhofflimmern aufgetreten war, welches mittels Vernakalant ebenfalls in einen Sinusrhythmus konvertiert werden konnte und folgend mit alternativ Medikamenten therapiert worden waren. Durch Dalyanoglu et al. konnte zuvor im Beobachtungszeitraum 03/2011 – 03/2012 eine Inzidenz von 30,9 % des postoperativen De novo Vorhofflimmern nach herzchirurgischem Eingriff im Universitätsklinikum Düsseldorf bestätigt werden.

Dies entspricht der in Studien beschriebenen Häufigkeit von 30-40% angegeben (179, 132) und ist somit gut vereinbar mit der aktuellen Datenlage zu dem Thema. Die Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern hängt mitunter auch stark von der Methode zur Erfassung von Rhythmusstörungen ab. Wird postoperativ eine kontinuierliche EKG-Ableitung mittels Holter-Monitoring (95) durchgeführt, werden häufiger Episoden von Vorhofflimmern aufgezeichnet, als wenn eine EKG-Ableitung nur intermittierend oder bei Auftreten von Symptomen wie Palpitationen erfolgt (90, 165, 179). Die Patienten dieser Studie wurden in den ersten postoperativen Tagen durchgehend mithilfe von Bedside-Monitoren überwacht, so dass auch kürzere Episoden von Vorhofflimmern dokumentiert werden konnten. Die Rhythmusstörungen beginnen typischerweise nicht unmittelbar nach dem Eingriff, sondern zumeist am 2. oder 3. postoperativen Tag (90, 179). Ein solcher Zeitverlauf wurde auch in der vorliegenden Studie beobachtet. Im Mittel trat bei 88% der Patienten postoperatives Vorhofflimmern erstmalig nach 3,8 Tagen auf. In der Dronedaron Gruppe (mDroned) nach 3,6 Tagen und in der Vergleichsgruppe (oDroned) nach 4,1 Tagen. Eher selten tritt die initiale Episode nach dem 6. postoperativen Tag auf (5). In dem vorliegenden Patientenkollektiv ist bei 12% der Patienten erst nach 6 Tagen postoperatives De novo Vorhofflimmern dokumentiert. Dies entspricht 5 Patienten in der Dronedarongruppe und 7 Patienten in der Vergleichsgruppe. Bei manchen Patienten tritt nur einmalig Vorhofflimmern auf, aber häufig erleben die Patienten nach der initialen Episode innerhalb von wenigen Tagen weitere Episoden von Vorhofflimmern (132). Postoperativ

auftretendes Vorhofflimmern wird im Allgemeinen als vorübergehende Komplikation bewertet, da die Rhythmusstörungen in den meisten Fällen innerhalb weniger Tage spontan terminieren oder medikamentös wieder in den Sinusrhythmus überführt werden können (5, 90). Die meisten Patienten können im Sinusrhythmus entlassen werden (90, 111, 177, 196). Auch in der vorliegenden Studie konnte bei fast allen Patienten (96 %) bei denen postoperatives De novo Vorhofflimmern auftrat, welches mit Vernakalant in den Sinusrhythmus konvertiert werden konnte, mit einem Sinusrhythmus entlassen werden; 100 % (n=50 Patienten) in der Dronedarongruppe und 92% (n=46 Patienten) in der Vergleichsgruppe. Nur 4% (n=4 Patienten) wurden mit Vorhofflimmern entlassen. Es ist nicht genau geklärt, wieso es überhaupt zu postoperativem Vorhofflimmern kommt. Vermutlich prädisponieren Faktoren wie höheres Alter und Vorerkrankungen für die Entstehung von supraventrikulären Arrhythmien und eine herzchirurgische Operation wirkt dann als auslösender Stimulus (45). Wahrscheinlich spielen zusätzlich Faktoren wie eine postoperative Steigerung der Sympathikusaktivität durch Katecholamingabe, Schmerzen oder Operationsstress (90) und eine inflammatorische Reaktion des Vorhofgewebes auf Ischämie und Reperfusion (65) eine Rolle in der Ätiologie. Die zuletzt genannten Faktoren könnten verantwortlich für den meist transienten Charakter der Rhythmusstörungen sein, da mit ihrem Wegfallen einige Tage nach der Operation häufig auch das Vorhofflimmern terminiert (83).

4.1.2. Postoperatives Vorhofflimmern nach der Entlassung

Im Vergleich zu der Vielzahl an Studien, in denen Inzidenz, Risikofaktoren, Therapie und Prävention von postoperativem Vorhofflimmern während dem stationären Aufenthalt untersucht worden sind, beschäftigen sich relativ wenige Studien mit dem Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern nach der Entlassung aus der Klinik.

Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich zum einen die Ansicht, dass diese Komplikation selbst-limitierend verläuft und meist auf einen Zeitraum von einigen Tagen nach der Operation begrenzt ist (83, 98, 111), und zum anderen möglicherweise auch die erschwerte Durchführung einer solchen Studie im ambulanten Rahmen im Vergleich zum stationären.

Es gibt jedoch Hinweise, dass postoperatives Vorhofflimmern durchaus auch nach der Entlassung auftritt und dann zu erhöhter Morbidität der betroffenen Patienten führt, so dass etwa eine stationäre Wiederaufnahme notwendig wird. Lahey und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Vorhofflimmern bei fast einem Viertel der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der Entlassung wieder aufgenommen werden mussten, die führende Ursache war (102).

In einer Studie von Loubani wurde eine Persistenz der Rhythmusstörungen über Monate nach der Entlassung beobachtet, und zwar bei fast der Hälfte der Patienten, die während dem stationären Aufenthalt Vorhofflimmern entwickelt hatten (118).

Häufigkeit

In der vorliegenden Studie wurde u.a. das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern nach der Entlassung beobachtet. Im Nachbeobachtungszeitraum von 5,3 Monaten im Mittel hatten 2% der Patienten (n=2) dokumentiertes Vorhofflimmern. Beide Patienten waren aus der Gruppe ohne supportive Dronedaronmedikation. Beide Patienten waren bereits Relapser während des stationären Aufenthaltes und waren im Verlauf unter Amiodaron in einen Sinusrhythmus konvertiert. Zum Entlassungszeitpunkt wurde bei 4% (n=4 Patienten) aller Patienten Vorhofflimmern dokumentiert. Darunter waren Patienten, bei denen während dem Klinikaufenthalt keine Konversion in den Sinusrhythmus erfolgt war, Patienten, bei denen es nach erfolgreicher Kardioversion zu rezidivierenden Episoden kam, sowie auch Patienten, bei denen erst nach der Entlassung zum ersten Mal Vorhofflimmern auftrat. Eine ähnlich hohe Prävalenz von 12% in den ersten 6 Wochen nach der Operation beobachteten Loubani und Mitarbeiter (118) in einer Untersuchung an 375 Patienten, wobei das Vorhofflimmern über den gesamten Zeitraum persistierte.

Allerdings waren in der Studie nur Patienten nach isolierter aortokoronarer Bypassoperation untersucht worden. In einer Pilotstudie von Lee (108) an 50 Patienten zum Vergleich von Rhythmus- und Frequenzkontrolle bei postoperativem Vorhofflimmern wurden bei Kontrolluntersuchungen hohe Rezidivraten nach zunächst erfolgreicher Konversion in den Sinusrhythmus nachgewiesen. Dabei war auffällig, dass die Häufigkeit im Verlauf abnahm. So waren eine Woche nach der Entlassung 26% der Patienten wieder im Vorhofflimmern, nach 4 Wochen waren es nur noch 9%. Hinsichtlich der durchgeführten Therapie (Frequenz- oder Rhythmuskontrolle) gab es hierbei jedoch keine Unterschiede.

Auch Yilmaz und Mitarbeiter (196) führten bei 120 Patienten, die nach isolierter aortokoronarer Bypassoperation Vorhofflimmern entwickelt hatten und im Sinusrhythmus entlassen worden waren, Kontrolluntersuchungen durch.

Dabei konnten rezidivierende Episoden von Vorhofflimmern bei 5,8% der Patienten erfasst werden. In einer Studie von Elahi und Kollegen (56) an über 800 Patienten nach isolierter aortokoronarer Bypassoperation, von denen in den ersten Tagen nach dem Eingriff 15,5% Vorhofflimmern gezeigt hatten, lag die Prävalenz von Vorhofflimmern 6 Wochen postoperativ bei 4,2%. Allerdings wurden bei dieser Untersuchung auch Patienten eingeschlossen, bei denen bereits präoperativ Vorhofflimmern bestanden hatte. Die niedrigere Inzidenz in den beiden zuletzt genannten Studien könnte möglicherweise mit Charakteristika des Patientenkollektivs oder der Frequenz der durchgeführten Kontrolluntersuchungen zusammenhängen.

Die Beobachtungen in der vorliegenden Studie weisen vor dem Hintergrund bisher erbrachter Ergebnisse darauf hin, dass postoperatives Vorhofflimmern nicht nur in einem kurzen Zeitraum nach einem herzchirurgischen Eingriff, sondern auch noch einige Wochen nach der Entlassung bestehen oder wieder auftreten kann.

Verlauf

Bei den Patienten in der vorliegenden Studie wurde über einen Nachbeobachtungszeitraum von 5,3 Monaten im Mittel nach der Operation das Auftreten von Vorhofflimmern erfasst. Es erfolgte eine Rücksprache mit den betreuenden Hausärzten oder Reha-Kliniken ob eine Konversion in den Sinusrhythmus stattgefunden hatte. Hierbei war auffällig, dass von den Patienten, die in den ersten Wochen nach der Entlassung Episoden von Vorhofflimmern erlebt hatten, fast alle zu diesem späteren Zeitpunkt wieder in einem Sinusrhythmus waren. Häufig hatte eine spontane Konversion stattgefunden. Ähnliche Ergebnisse hatten Lee und Mitarbeiter (108), die beobachteten, dass zwei Monate nach der Entlassung fast alle Patienten unabhängig von der durchgeführten Therapie wieder einen Sinusrhythmus aufwiesen.

Auch in einer Studie von Solomon (174) kam es bei den meisten Patienten, die nach der Entlassung noch Vorhofflimmern gezeigt hatten, zur spontanen Konversion in den Sinusrhythmus. Yilmaz und Mitarbeiter (196) konnten ebenfalls keinen Nutzen einer antiarrhythmischen Prophylaxe zur Verhinderung rezidivierender Episoden von postoperativem Vorhofflimmern bestätigen. Die meisten beobachteten Rezidive in ihrem Patientenkollektiv waren innerhalb der ersten 15 Tage nach der Entlassung aus der Klinik aufgetreten. Wo ist die Rationale für diesen Satz? Es ist also zu vermuten, dass das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern in den meisten Fällen auf wenige Monate nach der Operation begrenzt ist. Bei einigen Patienten treten durchaus in den ersten Wochen nach der Entlassung noch Episoden von Vorhofflimmern auf, aber häufig kommt es zur spontanen Konversion in den Sinusrhythmus im weiteren Verlauf.

4.2. Ursachen für das Auftreten von Vorhofflimmern nach der Entlassung

Es ist bekannt, dass es während länger bestehendem Vorhofflimmern zu elektromechanischen Veränderungen im Myokard kommt, welche die Aufrechterhaltung der kreisenden Erregung begünstigen.

Allessie zeigte in einer Untersuchung an Ziegen (3, 4), dass es bereits nach 24 Stunden zu einer Verkürzung der Refraktärzeit und einer verminderten Frequenzadaptierung der Aktionspotentialdauer im Vorhofgewebe kommt.

Daoud und Kollegen konnten ähnliche Effekte beim Menschen nachweisen (50). Dem zugrunde liegen Veränderungen der Ionenkanaldichte auf den Kardiomyozyten, insbesondere von Kalzium-Kanälen (21, 189).

Dieses so genannte elektrische Remodeling erhöht die Vulnerabilität des Gewebes für Reentry-Arrhythmien (3, 4). Es ist also denkbar, dass es während Episoden von postoperativem Vorhofflimmern in der Klinik zu elektrischem Remodeling kommt, welches die Persistenz und das Auftreten weiterer Episoden nach der Entlassung fördert.

Dies erklärt jedoch noch nicht, wieso das Vorhofflimmern bei manchen Patienten über Wochen nach der Entlassung persistiert, während es bei anderen nur im Rahmen des stationären Aufenthalts beobachtet wird.

Möglicherweise gibt es patientenbezogene oder operationsbezogene Faktoren, die eine Persistenz von postoperativem Vorhofflimmern über die Entlassung hinaus begünstigen. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass die initiale Episode bei einigen wenigen Patienten erst nach der Entlassung aus der Klinik aufgetreten ist, sich also nicht unmittelbar auf die Einflüsse einer perioperativen Sympathikusaktivierung oder einer inflammatorischen Reaktion zurückführen lässt.

Über viele Monate bestehendes Vorhofflimmern kann zu strukturellen Veränderungen im Vorhofmyokard und Verminderung von dessen Kontraktilität führen.

Dieses irreversible kontraktile und strukturelle Remodeling begünstigt wiederum die Persistenz des Vorhofflimmerns und erklärt die Neigung zu Rezidiven bei den betroffenen Patienten (68).

So gilt präoperativ bestehendes Vorhofflimmern als starker Prädiktor für das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern während dem stationären Aufenthalt (54, 56, 122), und es ist wahrscheinlich, dass bei diesen Patienten auch im weiteren Verlauf häufiger Vorhofflimmern auftritt.

Aus diesem Grund galt in der vorliegenden Studie das Bestehen von Vorhofflimmern vor der Operation oder eine Anamnese von paroxysmalem Vorhofflimmern als Ausschlusskriterium. Um andere mögliche Einflussfaktoren zu identifizieren, wurden in dieser Studie Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen mit dem Auftreten von Vorhofflimmern nach der Entlassung untersucht.

Die Faktoren, bei denen sich ein Zusammenhang vermuten lässt, werden im Folgenden besprochen.

4.2.1. Alter

Mit unseren Befunden starten! Höheres Lebensalter ist der wichtigste Prädiktor für das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern während dem stationären Aufenthalt (122, 145, 188). Mit jeder Altersdekade steigt das Risiko um 70% (109). Auch in der Allgemeinbevölkerung lässt sich bei Vorhofflimmern eine Steigerung der Inzidenz, also der Anzahl an Neuerkrankungen, mit dem Alter beobachten (114, 185).

Die Prävalenz, d. h. der Anteil der Erkrankten in der gesamten Bevölkerung, steigt von 0,1% bei jungen Erwachsenen bis auf 9% bei über 80-Jährigen (69, 71).

Diesem erheblichen Anstieg liegen wahrscheinlich altersbedingte strukturelle Veränderungen des Myokards zugrunde. Eine ausgeweitete senile kardiale Amyloidose oder eine altersbedingte Dilatation der Vorhöfe, wie man sie in Autopsien älterer Patienten häufig findet (114), kann das Entstehen von Vorhofflimmern bedingen (97).

Des Weiteren entsteht mit steigendem Alter häufig eine Myokardfibrose (114). Zunächst kommt es dabei zur Verdickung der interstitiellen Matrix mit konsekutiver Separation einzelner Myozyten oder Myozytengruppen, und schließlich zur Bildung zusammenhängender fibrotischer Flächen. Wie von Spach und Kollegen (176) beschrieben, wird die elektromechanische Kopplung zwischen den Zellen durch kollagene

Septen gestört. Dadurch nimmt die Erregungsleitungsgeschwindigkeit ab, was die Entstehung von Reentry begünstigt. Altersbedingte strukturelle Veränderungen wurden auch im Zusammenhang mit postoperativem Vorhofflimmern beobachtet (72).

In der vorliegenden Studie waren die Patienten, bei denen zum Entlassungszeitpunkt erneut Vorhofflimmern (n=4) hatten konvertierten 2 Patienten unter Fortführung der antiarrhythmischen Medikation mit Amiodaron und Beta Blocker.

Bei 2 Patienten persistierte das Vorhofflimmern. Es trat kein erneutes Vorhofflimmern im Sinne eines Rezidiv auf.

Der Altersunterschied der Relapser zu dem übrigen Patientenkollektiv erreichte zwar keine statistische Signifikanz, was jedoch am geringen Stichprobenumfang liegen könnte. Es ist durchaus denkbar, dass in einem größeren Patientenkollektiv ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern nach der Entlassung nachweisbar wäre.

Bereits während dem stationären Aufenthalt haben ältere Patienten ein höheres Risiko für das Auftreten von mehr als einer Episode von Vorhofflimmern, wie Mathew und Kollegen in einer großen Studie zeigen konnten (127). Bei paroxysmalem Vorhofflimmern wird außerdem mit steigendem Alter eine verringerte Zeitspanne zwischen den Episoden beobachtet (42). Zusammenfassend betrachtet ist es möglich, dass höheres Patientenalter und damit verbundene strukturelle Myokardveränderungen auch einen Einfluss auf die Persistenz von postoperativem Vorhofflimmern oder dessen Wiederauftreten nach der Entlassung haben können.

4.2.2. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

In der vorliegenden Studie wurde in der univariaten Analyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und der Persistenz des postoperativen Vorhofflimmern zum Entlassungszeitpunkt beobachtet. Bei einem von vier Patienten, bei denen zum Entlassungszeitpunkt Vorhofflimmern vorlag, war eine COPD bekannt. Im Nachbeobachtungszeitraum war genau dieser Patient einer von 2 Patienten die Vorhofflimmern hatten.

Bereits in mehreren, teilweise umfangreichen Untersuchungen wurde eine präoperativ bestehende COPD als unabhängiger Risikofaktor für das Entstehen von postoperativem Vorhofflimmern während dem Klinikaufenthalt identifiziert (5, 132, 145, 188).

Goldman beobachtete diesen Zusammenhang auch bei Patienten, die nach größeren viszeral- oder gefäßchirurgischen Eingriffen neu auftretendes Vorhofflimmern entwickelten (73).

Bei Patienten, die an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung leiden, besteht auch im Allgemeinen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten supraventrikulärer Rhythmusstörungen. Dies konnten Kleiger und Kollegen (97-1) in einer Studie an ambulanten COPD-Patienten zeigen, bei denen mittels Holter-Monitoring eine kontinuierliche EKG-Ableitung durchgeführt worden war.

Bei fast der Hälfte dieser Patienten wurden supraventrikuläre Rhythmusstörungen aufgezeichnet. Der genaue ätiologische Zusammenhang zwischen COPD und Vorhofflimmern ist unklar.

Eine multifaktorielle Genese wird vermutet und Faktoren wie Hypoxämie, Azidose, Elektrolytverschiebungen sowie die Therapie mit Bronchodilatoren spielen wahrscheinlich eine Rolle (97-1). Insgesamt ist es wahrscheinlich, dass das Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einen Einfluss auf die Persistenz von postoperativ neu auftretendem Vorhofflimmern hat.

4.2.3. Präoperative Therapie mit Statinen

Die präoperative Einnahme von HMG-CoA-Reduktasehemmern, so genannten Statinen, senkt die Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern.

Dies konnte in mehreren Studien und Metaanalysen sowohl für Atorvastatin als auch für Simvastatin belegt werden und die Wirkung scheint dosisabhängig zu sein (119, 128, 146, 180).

Der Effekt beruht wahrscheinlich auf pleiotropen anti-inflammatorischen Eigenschaften, über die Statine zusätzlich zu ihrer Hauptwirkung, der Senkung der Cholesterinsynthese, verfügen (128, 131). Eine systemische inflammatorische Reaktion, deren extremste Ausprägung das SIRS (systemic inflammatory response syndrome) ist, tritt in leichter Form häufig nach kardiochirurgischen Eingriffen auf, insbesondere nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (128, 131, 41).

Ursächlich dafür sind unter anderem der Kontakt von Blut mit Fremdoberflächen, Stress durch die chirurgische Prozedur sowie die Reaktion des Gewebes auf Ischämie und Reperfusion (65, 131). Entzündungsmarker wie CRP, Interleukine (IL) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF) sind dabei häufig erhöht (116, 131, 180).

Durch entzündliche Vorgänge kommt es zur inhomogenen Erregungsleitung im Vorhofmyokard und damit zu erhöhter Vulnerabilität für die Entstehung von Reentry (131). Für eine inflammatorische Komponente in dem Entstehungsmechanismus von postoperativem Vorhofflimmern spricht außerdem dessen Beginn am 2. bis 3. Tag nach dem Eingriff, wenn auch der Gipfel des CRP-Anstiegs erreicht ist (65, 131).

Durch die Einnahme von Statinen wird die entzündliche Reaktion abgeschwächt und somit die Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern gesenkt (39, 180).

In der vorliegenden Studie wurde in der univariaten Analyse kein Zusammenhang zwischen der präoperativen Therapie mit Statinen und der Persistenz bzw. dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach der Entlassung beobachtet.

Alle Patienten, im Patientenkollektiv hatten unabhängig vom Vorliegen einer Hyperliproteinämie eine bereits präoperativ begonnene Statintherapie.

Zwar konnte eine Studie von Sun und Kollegen (180) zeigen, dass durch die Einnahme von Atorvastatin nicht nur die Inzidenz gesenkt, sondern auch die Dauer des postoperativen

Vorhofflimmerns verkürzt konnte, welches sich in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht widerspiegelte. wurde.

In einer anderen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Statine bei idiopathischem Vorhofflimmern das Risiko für ein Rezidiv nach erfolgreicher Kardioversion senken können (177).

Es gibt Hinweise, dass eine inflammatorische Komponente nicht nur bei der Entstehung von postoperativ auftretendem Vorhofflimmern eine Rolle spielt. So wurden bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern erhöhte CRP-Werte beobachtet und man fand entzündliche Infiltrate und Veränderungen im Vorhofmyokard, die durch elektrisches Remodeling die Aufrechterhaltung von Rhythmusstörungen begünstigen (131, 172).

Die Effektivität von Statinen zur Senkung der Inzidenz konnte bisher jedoch nur für postoperatives Vorhofflimmern hinreichend belegt werden (18).

Insgesamt erscheint es möglich, dass die präoperative Einnahme von Statinen nicht nur die Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern senkt, sondern sich, vorausgesetzt dass die Therapie postoperativ fortgesetzt wird, auch günstig auf dessen Verlauf auswirkt.

4.2.4. Präoperative Therapie mit Betablockern

Der Entzug einer präoperativen Langzeittherapie mit Betablockern ist, wie schon seit längerer Zeit bekannt, ein Risikofaktor für die Entstehung von postoperativem Vorhofflimmern (90, 160, 193).

Vermutlich kommt es dabei zu einer gesteigerten Sensitivität gegenüber Katecholaminen, unter anderem durch die höhere Anzahl freier Beta-Rezeptoren. Dies begünstigt besonders im Rahmen einer perioperativen sympathischen Aktivierung die Entstehung von Tachyarrhythmien (160).

Aus diesem Grund sehen die aktuellen Leitlinien zu Prophylaxe und Therapie von postoperativ auftretendem Vorhofflimmern eine rasche postoperative Fortführung einer vorausgegangenen Betablockertherapie vor (26, 87, 135).

Die postoperative Gabe von Betablockern wirkt sogar inzidenzsenkend im Bezug auf Vorhofflimmern, so dass eine prophylaktische Verabreichung für Risikopatienten erwogen werden kann (18, 87, 135). In der vorliegenden Studie wurde nur die präoperative Einnahme von Betablockern dokumentiert. Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Empfehlung einer raschen postoperativen Fortführung dieser Therapie entsprechend umgesetzt worden war.

Die Patienten, bei denen zum Entlassungszeitpunkt Vorhofflimmern hatten (n=4) hatten lediglich 2 eine präoperative Beta-Blocker Therapie. Auffällig ist das, bei beiden Patienten, die im Nachbeobachtungszeit von 5,3 Monaten weiterhin Vorhofflimmern hatten, keiner eine präoperative Beta Blocker Therapie hatte.

Dieser Unterschied verfehlte knapp die statistische Signifikanz in der univariaten Analyse, wofür aber die Größe der Stichprobe verantwortlich sein könnte. Es ist denkbar, dass die Einnahme von Betablockern tatsächlich einen Einfluss auf den Verlauf von postoperativem

Vorhofflimmern hat. In einer Studie von Ali und Kollegen (125) wurde nicht nur eine Senkung der Inzidenz beobachtet, sondern die Patienten, die Betablocker erhielten und dennoch Vorhofflimmern entwickelten, konnten schneller wieder in den Sinusrhythmus konvertiert werden und das Risiko für ein Rezidiv war geringer.

Auch Lee und Mitarbeiter (117) konnten zeigen, dass die Rezidivraten von postoperativem Vorhofflimmern nach der Entlassung unter einer hauptsächlich frequenzkontrollierten Therapie mit Betablockern nicht höher waren als unter einer antiarrhythmischen Therapie mit Amiodaron, Sotalol oder Propafenon.

Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass sich die postoperative Gabe von Betablockern günstig auf den Verlauf von postoperativem Vorhofflimmern auswirkt, auch wenn dies durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht hinreichend bestätigt werden konnte.

4.2.5. Aortenklappenersatz

Die in vorausgegangenen Studien (37, 66, 173) belegte höhere Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern bei Klappenpatienten konnte hier nicht bestätigt werden.

Auch zeigt sich kein Unterschied zwischen der Durchführung eines biologischen oder mechanischen Aortenklappenersatzes und dem Auftreten von Vorhofflimmern nach der Entlassung.

Unter den 4 Patienten, bei denen zum Entlassungszeitpunkt Vorhofflimmern vorlag waren 2 Koronar- und 2 Klappenpatienten, wobei 1 mechanischer und 1 biologischer Aortenklappenersatz durchgeführt worden war.

Im Nachbeobachtungszeitraum hatten 2 Patienten weiterhin Vorhofflimmern

(1 Koronarpatient- und eine biologischer Aortenklappenpatient). Patienten mit Herzklappenerkrankungen, insbesondere der Mitralklappe oder Aortenklappe, weisen im Allgemeinen ein höheres Risiko für die Entwicklung von Vorhofflimmern auf (66, 159, 185). Häufig besteht schon vor dem operativen Ersatz der Herzklappe paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern (37, 173).

Die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Aortenklappenerkrankungen kann präoperativ bis zu 35% betragen und ist abhängig vom Alter des Patienten sowie vom Schweregrad des Klappenfehlers (64, 110).

Insgesamt scheint die Entwicklung von supraventrikulären Arrhythmien ein Anzeichen für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium zu sein (166).

So ist vor der Operation bestehendes Vorhofflimmern ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte frühe und späte postoperative Mortalität bei diesen Patienten (99, 101, 110). Präoperativ bestehendes Vorhofflimmern persistiert in den meisten Fällen auch nach dem Eingriff über Monate (166).

In die vorliegende Studie wurden jedoch nur Patienten ohne präoperativ bekanntes Vorhofflimmern eingeschlossen.

Die Inzidenz von postoperativ neu auftretendem Vorhofflimmern ist nach klappenchirurgischen Eingriffen höher als nach isolierten koronarchirurgischen Eingriffen (46, 100, 179, 188).

Dies mag zum Teil durch eine stärkere intraoperative Schädigung und eine längere Operationsdauer bedingt sein, dennoch spielen strukturelle Veränderungen im Myokard in Folge der Herzklappenerkrankung hierbei wahrscheinlich die bedeutendste Rolle (26, 179). Als mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern nach Aortenklappenersatz wurden bisher höheres Alter, präoperativ bestehendes Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardien oder gehäufte Extrasystolen, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, begleitende Mitralklappeninsuffizienz oder -stenose, Dilatation des linken Vorhofs und Myokardhypertrophie identifiziert (13, 100, 143).

Bei den meisten Patienten in diesem Kollektiv, bei denen ein Aortenklappenersatz durchgeführt wurde, lag eine Aortenklappenstenose vor.

Teilweise bestand eine begleitende Klappeninsuffizienz, aber zumeist war die Stenose führend. Durch eine Stenose der Aortenklappe kommt es zur Erhöhung der Nachlast, was eine stärkere Druckbelastung des linken Ventrikels bewirkt (49, 195).

Infolge dessen hypertrophieren die Myozyten, es entsteht eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie (195).

Eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) führt zu weiteren strukturellen Veränderungen, z.B. einer Myokardfibrose (49). Im weiteren Krankheitsverlauf kann es zur Dilatation des linken Vorhofs kommen (49).

Ein solches strukturelles Remodeling begünstigt die Entstehung von supraventrikulären Arrhythmien (49). Eine Hypertrophie des linken Ventrikels ist im Allgemeinen mit einer höheren Prävalenz von Vorhofflimmern assoziiert (91, 183).

Auch bei nicht kardiochirurgischen Patienten beschrieben Goldman und Kollegen (73) einen Zusammenhang zwischen Myokardhypertrophie und postoperativ neu auftretenden supraventrikulären Tachyarrhythmien. Mathew und Kollegen (127) identifizierten eine bestehende linksventrikuläre Hypertrophie als Risikofaktor für das Auftreten von mehr als einer Episode von postoperativem Vorhofflimmern während dem stationären Aufenthalt.

Dies macht einen Einfluss auf die Persistenz der Rhythmusstörungen auch nach der Entlassung wahrscheinlich. Ursächlich dafür könnten möglicherweise Veränderungen der Erregungsleitungsgeschwindigkeit zwischen den hypertrophierten Myozyten sein, wie sie von Toyoshima beschrieben wurden.

Eine dadurch verstärkte Inhomogenität des Gewebes begünstigt die Entstehung von Reentry-Arrhythmien.

Eine Fibrose wird häufig im Zusammenhang mit einem hypertrophierten Myokard beobachtet (114), insbesondere auch bei Patienten mit Aortenklappenfehlern (77). Dem liegen wahrscheinlich Umbauvorgänge in der Extrazellulärmatrix als Folge chronischer Druckbelastung zugrunde (195).

Goette und Kollegen (72) untersuchten die rechten Herzohren von über 250 Patienten nach koronar- oder klappenchirurgischen Eingriffen und konnten einen Zusammenhang zwischen dem Grad der atrialen Fibrose und dem Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern nachweisen. Durch Kollagenansammlungen zwischen den Myozyten und nachfolgender Separation einzelner Zellen oder Zellgruppen wird die Erregungsausbreitung gestört und die Inhomogenität des Gewebes nimmt zu. Ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Dilatation des linken Vorhofs (LA) und dem Bestehen von Vorhofflimmern ist schon seit längerem bekannt, wobei die LA – Dilatation sowohl Ursache als auch Konsequenz der Rhythmusstörungen sein kann (63,66).

In Tierexperimenten konnten durch Druckerhöhung und Dehnung der Vorhöfe Episoden von Vorhofflimmern induziert werden (99, 154, 162). Ursächlich dafür sind wahrscheinlich Verkürzungen der Refraktärzeit und der Aktionspotentialdauer sowie Veränderungen der Erregungsleitungsgeschwindigkeit (154, 162). Da verschiedene Regionen in den Vorhöfen unterschiedlich stark gedehnt werden, nimmt die „dispersion of refractoriness“, also die Zerteilung der atrialen Refraktärzeit zu (162, 168).

All diese Faktoren begünstigen die Entstehung von Arrhythmien durch Reentry-Mechanismus. Bei einer Dilatation des linken Vorhofs über 40 mm tritt häufig Vorhofflimmern auf; ist der Vorhof größer als 45 mm, kann ein stabiler Sinusrhythmus durch Kardioversion nur selten erreicht werden. Das Vorliegen einer Dilatation des linken Vorhofs und dessen Ausmaß sind bei Aortenklappenpatienten (49, 100), aber auch nach isolierten Bypassoperationen (167), Prädiktoren für das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern. Insgesamt sind strukturelle Veränderungen wie Hypertrophie und Fibrose des Myokards und Dilatation des linken Vorhofs, wie sie bei Patienten mit Aortenklappenfehlern häufig vorkommen, ein gutes Substrat für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern.

In den Monaten nach dem Aortenklappenersatz tritt häufig so genanntes „reverses Remodeling“ auf, allerdings bestehen bei vielen Patienten auch nach Jahren noch residuale strukturelle Veränderungen (195).

Dahl und Kollegen (49) berichteten in diesem Zusammenhang über eine erhöhte Inzidenz von neu auftretendem Vorhofflimmern innerhalb von einem Jahr nach dem Eingriff.

Früh postoperativ lag die Inzidenz bei Patienten ohne präoperativ bekanntes Vorhofflimmern bei 43%, in allen Fällen konnte jedoch ein Sinusrhythmus wiederhergestellt werden. Innerhalb von 12 Monaten nach der Operation kam es dann bei 15% der Patienten zu neu oder wieder auftretendem Vorhofflimmern, was teilweise eine stationäre Aufnahme notwendig machte.

In einer anderen Studie beobachteten Dahl und Kollegen (49) bei 22% der Patienten neu auftretendes Vorhofflimmern später als 30 Tage nach der Operation.

Auch Schulenberg und Mitarbeiter (166) verzeichneten 6 Monate nach dem Aortenklappenersatz eine 8%ige Prävalenz von Vorhofflimmern bei Patienten, die präoperativ im Sinusrhythmus gewesen waren. Das Auftreten von Vorhofflimmern ist bei

Aortenklappenfehlern eine häufige Komplikation und kann zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Patienten beitragen.

Die Persistenz oder das Wiederauftreten von postoperativem Vorhofflimmern in den Wochen und Monaten nach einem Aortenklappenersatz scheinen durch strukturelle Myokardveränderungen begünstigt zu werden, die bei diesen Patienten häufig bestehen. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

4.2.6. Bypasszeit und Ischämiezeit

In der vorliegenden Studie waren sowohl Bypass- als auch Ischämiezeit während der Operation tendenziell länger bei den Patienten, bei denen nach der Entlassung postoperatives Vorhofflimmern auftrat, als bei den übrigen.

Diese Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz. Es ist jedoch möglich, dass dies an der Größe des gewählten Stichprobenumfangs liegt.

Die Bypasszeit, also die Zeitdauer an der Herz-Lungen-Maschine, und die Ischämiezeit, also die Dauer der Aortenabklemmung, wurden in mehreren Studien als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern identifiziert (46, 138, 144, 165).

Es wird vermutet, dass vor allem während der Aortenabklemmung ischämische Schäden im Vorhofmyokard entstehen, die ursächlich für das Auftreten von supraventrikulären Rhythmusstörungen sind (144). Demnach gilt, je länger die Dauer der Aortenabklemmung, desto höher das Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln (46, 138). Dieser Theorie widersprechen Studienergebnisse, in denen kein Einfluss einer längeren Ischämiezeit auf postoperatives Vorhofflimmern nachgewiesen werden konnte (145), sowie Untersuchungen, in denen nach neueren Operationsverfahren ohne den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (OPCAB) ähnliche Inzidenzraten von postoperativem Vorhofflimmern beobachtet wurden wie nach Eingriffen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (78, 169).

Auch der typische Beginn der Rhythmusstörungen am 2. oder 3. Tag nach dem Eingriff spricht weniger für eine ischämische intraoperative Schädigung als Hauptursache (65). Dennoch wird angenommen, dass eine intraoperative Ischämie an der Genese von postoperativem Vorhofflimmern zumindest beteiligt ist (45, 83).

Aufgrund einer Ischämie kann die Inhomogenität im Vorhofgewebe zunehmen wodurch dessen Vulnerabilität für das Entstehen kreisender Erregung erhöht wird (175).

In diesem Zusammenhang ist es auch denkbar, dass der Verlauf von postoperativem Vorhofflimmern durch intraoperativ entstandene Schädigungen beeinflusst wird, auch wenn in der vorliegenden Studie keine hinreichenden Belege hierfür gefunden werden konnten.

4.2.7. Dauer des Vorhofflimmerns während dem stationären Aufenthalt

In der univariaten Analyse gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern an mehr als einem Tag während dem stationären Aufenthalt und dem Auftreten nach der Entlassung.

Wie bereits beschrieben kommt es bei Bestehen von Vorhofflimmern über eine bestimmte Zeit zu elektrophysiologischen Veränderungen der Myozyten, wahrscheinlich auf Ebene der Ionenkanäle.

Eine Verkürzung der atrialen Refraktärzeit, welche die Vulnerabilität des Gewebes für die Entstehung von Reentry-Arrhythmien erhöht, lässt sich schon nach einem Tag beobachten (191).

Vorhofflimmern trägt also zu seiner eigenen Aufrechterhaltung bei. Dies könnte im Rahmen der vorliegenden Studie bedeuten, dass die Persistenz oder das Wiederauftreten von postoperativem Vorhofflimmern nach der Entlassung durch elektrisches Remodeling während längerer stationär stattgefundener Episoden bedingt wurde, wohingegen Patienten, bei denen während dem stationären Aufenthalt nur eine einzige kürzere Episode aufgetreten war, möglicherweise seltener weitere Episoden erlebten.

Unter Umständen sind jedoch andere Faktoren für die Persistenz oder das Wiederauftreten von postoperativem Vorhofflimmern nach der Entlassung verantwortlich, und diese Faktoren haben auch schon während dem stationären Aufenthalt zum längeren Bestehen der Rhythmusstörungen geführt.

4.3. Postoperative EKG - Monitoring

4.3.1. Einfluss der postoperativen Monitoringdauer auf die Detektionsrate von VHF

Die Einführung von objektivem Rhythmusmonitoring als Standard der Nachkontrolle nach medikamentöser Behandlung von Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern führte zur Frage der optimalen Monitoringdauer (95).

Prinzipiell ist eine Erfassung aller Arrhythmie rezidive nur mit einer kontinuierlichen EKG-Aufzeichnung dauerhaft implantierter Geräte, wie beispielsweise bei Herzschrittmachern, möglich.

Nicht invasive Methoden der EKG-Überwachung können dies zumindest während des stationären Aufenthaltes gewährleisten. Zum besseren Verständnis der optimalen Dauer nicht invasiver Verfahren des Rhythmusmonitorings sind kontrollierte Studien zur Analyse des Auftretens von postoperativen Vorhofflimmern notwendig.

Eine Aufzeichnungsdauer von 1 – 7 Tagen zur Erkennung von asymptomatischem postoperativem Vorhofflimmern als auch zur Detektion von Vorhofflimmerrezidiven nach erfolgreicher medikamentöser bzw. elektrischer Kardioversion ist der Datenlage entsprechend als ausreichend anzusehen.

Eine kürzere Dauer des EKG-Monitorings würde zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl an Patienten mit Vorhofflimmerrezidiven führen.

Als Goldstandard sollte in herzchirurgischen Kliniken ein maximal mögliches Aufzeichnungsfensters von 7 Tagen eingeführt werden.

Vom wissenschaftlichen Standpunkt ist es derzeit unklar, ob eine weitere Verlängerung der Monitoringdauer in den Bereich von Wochen bzw. Monaten nicht zu einem weiteren signifikanten Anstieg der Rate an Patienten mit Vorhofflimmer-Detektionen führen würde. Erst die Entwicklung und Etablierung verlässlicher nicht implantierbarer Monitoring-Devices wird diese Frage abschließend beantworten und eine wissenschaftlich fundierte Definition einer maximal nötigen Monitoringdauer nach postoperativem Vorhofflimmern ermöglichen.

4.3.2. Einfluss der postoperativen Monitoringstrategie auf die Detektionsrate von VHF

In Anbetracht der hohen Prävalenz des Vorhofflimmerns in der Gesamtbevölkerung als auch der steigenden Anzahl der herzchirurgischen Eingriffe ist eine postoperative Monitoringstrategie festzulegen.

Neben der kontinuierlichen Aufzeichnung des EKG während des Eingriffes sollte ebenfalls in den überwachten Stationen (Intensiv-, Intermediate Care Station) dieses strikt eingehalten werden und die Detektionsrate zu erhöhen. In diesem Zusammenhang ist auch bereits bei der Planung derartiger Stationen auf eine Austauschbarkeit, ohne Datenverlust, der Datenträger zu achten. Weitergehend sollte unter dem Hintergrund der Variation des zeitlichen Abstandes für das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern auch auf den Normalstationen eine telemetrische Überwachung mit kontinuierlicher Aufzeichnung erfolgen um so asymptomatische Vorhofflimmerepisoden zu erkennen und gegebenenfalls die rhythmusstabilisierende bzw. erhaltende Medikation angepasst werden.

In jedem Fall sollten bei erkannten asymptomatischen Vorhofflimmerepisoden ursächliche Elektrolyt-Dysbalancen ausgeglichen, echokardiographische Kontrolle der regionalen myokardialen Wandbewegung beurteilt und ein Perikarderguss ausgeschlossen werden.

Ziel muss es sein die Dauer des erkannten Vorhofflimmerns möglichst kurz zu halten.

4.4. Limitationen des Studienaufbaus und des Patientenkollektivs

Die Limitationen der vorliegenden Studie liegen zum einen in der Größe des untersuchten Patientenkollektivs. Es ist möglich, dass bei dem relativ geringen Umfang von 100 Patienten tatsächlich bestehende Einflüsse nicht als solche erkannt wurden.

Außerdem konnte bei der statistischen Auswertung aufgrund der niedrigen beobachteten Fallzahlen lediglich eine univariate Testung durchgeführt werden. Möglicherweise bestehen Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen, die aus der univariaten Analyse als signifikant hervorgegangen sind.

Nur in einer multivariaten Analyse können Zusammenhänge zwischen Variablen aufgedeckt und unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Eine weitere Limitation ist das Studiendesign. Es handelt sich um eine monozentrisch durchgeführte, reine

Beobachtungsstudie. Insbesondere wurden in dem Nachbeobachtungszeitraum keine regelmäßigen EKG Kontrollen durchgeführt, sondern die analysierten Daten stützen sich meist nur auf einmalige Untersuchungen in der Hausarztpraxis oder der Rehakliniken.

Es ist möglich, dass vor allem asymptomatisch verlaufende Episoden von Vorhofflimmern nicht erfasst wurden und somit die Prävalenz postoperativ unterschätzt wurde.

Des Weiteren konnten Art und Dauer einer nach der Entlassung durchgeführten medikamentösen Therapie nur unzureichend erfasst und daher nicht mit in die Auswertung einbezogen werden. Insgesamt sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie im Sinne einer explorativen Datenanalyse zu verstehen, die der Generierung von Hypothesen dient.

Zur Bestätigung dieser Hypothesen sind weitere Untersuchungen durchzuführen, nach Möglichkeit im Rahmen von größeren, multizentrischen, klinisch kontrollierten, randomisierten Studien.

4.5. Schlussfolgerung

Dronedaron bestätigt bei synergistischer Therapie mit einem intravenösen ARDA

1. eine hohe Effektivität im Erhalt des Sinusrhythmus und reduziert die Relapse Rate.
2. bedingt durch die synergistische Therapie mit intravenöser und Fortführung der oralen ARDA Therapie treten insbesondere arrhythmieassoziierte Komplikationen wie z.B. Hypotension deutlich seltener auf.
3. das möglicherweise höhere Risiko für die Persistenz oder das Wiederauftreten von postoperativem Vorhofflimmern nach einem Aortenklappenersatz konnten wir nicht bestätigen. Ursächliche strukturelle Myokard-veränderungen durch die Klappenerkrankung können diskutiert werden, waren aber nicht Gegenstand dieser Studie.

Die Ergebnisse konnten bestätigen, dass es zur Persistenz der Rhythmusstörungen über die Entlassung hinaus oder zum Wiederauftreten nach zunächst erfolgreicher Konversion in den Sinusrhythmus kommt. Rezidive von postoperativem Vorhofflimmern treten aber meistens innerhalb der ersten 6 Wochen auf, wohingegen drei Monate nach dem Eingriff bei den meisten Patienten wieder ein Sinusrhythmus besteht.

Spontane Konversionen lassen sich häufig beobachten. Es konnten verschiedene Faktoren identifiziert werden, die möglicherweise einen Einfluss auf den Verlauf von postoperativem Vorhofflimmern haben, wobei die beschriebene Assoziation zu der Durchführung eines Aortenklappenersatzes nicht bestätigt werden konnte.

Patienten, bei denen ein Aortenklappenersatz durchgeführt wird, stellen eventuell eine Risikogruppe für die Persistenz von postoperativ auftretendem Vorhofflimmern dar. Daraus könnten sich neue Ansätze für prophylaktische und therapeutische Maßnahmen bei diesen Patienten ergeben.

Als weitere mögliche Einflussfaktoren wurden höheres Patientenalter, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Einnahme von Statinen oder Betablockern, Ischämie und Bypasszeit sowie die Dauer des Vorhofflimmerns während dem stationären Aufenthalt untersucht und konnten keine Abhängigkeit bestätigen.

Die grundsätzliche Intention der Studie war jedoch die Generierung von Hypothesen, die eine Basis für weiterführende Untersuchungen darstellen können. Die sichere Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren für einen prolongierten Verlauf von postoperativem Vorhofflimmern, die Bestätigung eines Zusammenhangs mit einem Aortenklappenersatz sowie Empfehlungen zu Prophylaxe und Therapie bleiben zukünftigen Studien vorbehalten.

5. Zusammenfassung

Postoperativ neu auftretendes Vorhofflimmern ist mit einer Inzidenz von 30-40% in den ersten Tagen nach dem Eingriff eine der häufigsten Komplikationen bei kardiochirurgischen Patienten. Wahrscheinlich spielen altersbedingte strukturelle Myokardveränderungen, intraoperative Ischämie, erhöhte Sympathikusaktivität sowie eine inflammatorische Reaktion eine Rolle bei der Entstehung. Nur sehr wenige Studien haben sich bisher mit dem Verlauf von postoperativem Vorhofflimmern nach dem stationären Aufenthalt und bereits erfolgter Konversion in einen Sinusrhythmus (medikamentös) beschäftigt. Ziel der vorliegenden Studie war es zu klären, ob die zusätzliche Therapie mit Dronedaron nach erfolgreicher Therapie mit Vernakalant einen Schutz für einen Relapse darstellt. Wir betrachteten die Prävalenz von einem erneuten postoperativem Vorhofflimmern nach erfolgter medikamentöser Konversion mittels Vernakalant während des restlichen stationären Aufenthaltes und bis zu 3 Monate im Follow up. Ebenso haben wir versucht mögliche Risikofaktoren für den Relapse bzw. die Persistenz der Rhythmusstörung zu identifizieren. Bei 100 Patienten, die sich im Zeitraum vom 10/2011 – 05/2015 einem koronar und/oder klappenchirurgischen Eingriff in der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikum Düsseldorf unterzogen haben, wurde das Wiederauftreten von postoperativem Vorhofflimmern, nach erfolgter erfolgreicher Konversion in einen Sinusrhythmus untersucht. Die Subgruppen mit Dronedaron (mDroned) (n=50 Patienten) und ohne Dronedaron (oDroned) (n=50 Patienten) Therapie nach erfolgreicher medikamentöser Konversion durch Vernakalant wurden hinsichtlich eines Relapse während des stationären Aufenthaltes und im Follow up untersucht. Im Follow up erfolgte neben der Auswertung von Reha Briefen, weiteren Krankenhausberichten auch telefonische Rücksprachen mit den Hausärzten. Während des stationären Aufenthaltes hatten in der oDroned Gruppe 13 Patienten (26%) und in der mDroned Gruppe lediglich 1 Patient (2%) einen Relapse nach vorausgegangener Konversion in einen Sinusrhythmus mittels Vernakalant ($p=0,0008$). Weiterhin hatten 20 Patienten (40%) in der oDroned Gruppe im Vergleich zu 10 Patienten (20%) in der mDroned Gruppe eine arrhythmieassoziierte Hypotension ($p=0,0486$). Zum Entlassungszeitpunkt hatten 50 Patienten (100%) in der mDroned Gruppe im Vergleich zu 46 Patienten (92%) in der oDroned Gruppe einen Sinusrhythmus. Im Follow up bestätigten sich bei 50 Patienten (100%) in der mDroned Gruppe im Vergleich zu 48 Patienten (96%) in der oDroned Gruppe einen Sinusrhythmus ($p=0,4949$). In der univariaten Analyse gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wiederauftreten von postoperativem Vorhofflimmern während des stationären Aufenthaltes und der Durchführung eines Aortenklappenersatzes ($p = 0,5628$). Des Weiteren gab es keine Zusammenhänge zum Bestehen einer COPD ($p = 1,004$), zur Nicht-Einnahme von Statinen ($p = 0,946$) sowie zur Dauer des Vorhofflimmerns während dem stationären Aufenthalt ($p = 0,828$). Die Ergebnisse lassen unter Beachtung der Limitationen des Studienaufbaus und des Patientenkollektivs folgende Schlüsse zu:

1. Dronedaron bestätigt bei synergistischer Therapie mit einem intravenösen ARDA eine hohe Effektivität im Erhalt des Sinusrhythmus und reduziert die Relapse Rate.
2. Bedingt durch die synergistische Therapie mit intravenöser und Fortführung der oralen ARDA Therapie treten insbesondere arrhythmieassoziierte Komplikationen wie z.B. Hypotension deutlich seltener auf.
3. Das möglicherweise höhere Risiko für die Persistenz oder das Wiederauftreten von postoperativem Vorhofflimmern nach einem Aortenklappenersatz konnten wir nicht bestätigen. Ursächliche strukturelle Myokard-veränderungen durch die Klappen-erkrankung können diskutiert werden, waren aber nicht Gegenstand dieser Studie.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Aglio LS, Stanford GG, Maddi R, Boyd JL, 3rd, Nussbaum S, Chernow B: hypomagnesemia is common following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991, 5(3):201-208.
- 2 Albahrani MJ, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Smith PK, Newman MF, Mathew JP, Stafford-Smith M: Postcardiac surgery complications: association of acute renal dysfunction and atrial fibrillation. *Anesth Analg* 2003, 96(3):637-643.
- 3 Allessie M, Ausma J, Schotten U: Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002, 54(2):230-246.
- 4 Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kleber AG, Lab MJ, Legato MJ, Rosen MR, Schwartz PJ, Spooner PM, Van Wagoner DR, Waldo AL. Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 769-777.
- 5 Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J (Hrsg) *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Grune & Stratton, Orlando FL, 1985; 265-267.
- 6 Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, Tarazi R, Shroyer AL, Sethi GK, Grover FL et al: Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997, 226(4):501-511; discussion 511-503.
- 7 Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, Collins JJ, Jr., Cohn LH, Burstin HR: Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996, 94(3):390-397.
- 8 Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, Collins JJ Jr, Cohn LH, Burstin HR. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation*. 1995 Nov 1;92(9 Suppl):II143-9.
- 9 Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Prognosis of congestive heart failure after priormyocardial infarction in older persons with atrial fibrillation versus sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2001; 87: 224-225.
- 10 Arzneimittel-Fachinformation (EMA)
- 11 Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove DM, 3rd, Chung MK: Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *Am J Cardiol* 1998, 82(7):892-895.
- 12 Auer J, Weber T, Berent R, Ng CK, Lamm G, Eber B: Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Card Surg* 2005, 20(5):425-431.
- 13 Banach M, Goch A, Misztal M, Rysz J, Jaszewski R, Goch JH: Predictors of paroxysmal atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007, 134(6):1569-1576.
- 14 Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 11: 840-4.
- 15 Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.

- 16 Bert AA, Reinert SE, Singh AK: A beta-blocker, not magnesium, is effective prophylaxis for atrial tachyarrhythmias after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15(2):204-209.
- 17 Bollmann A, Binias KH, Toepffer I, Molling J, Geller C, Klein HU. Importance of left atrial diameter and atrial fibrillatory frequency for conversion of persistent atrial fibrillation with oral flecainide. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1011-1014.
- 18 Bollmann A, Husser D, Stridh M, Soernmo L, Majic M, Klein HU, Olsson SB. Frequency measures obtained from the surface electrocardiogram in atrial fibrillation research and clinical decision making. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14 (Suppl.): S154-S161.
- 19 Bollmann A, Kanuru NK, McTeague KK, Walter PF, DeLurgio DB, Langberg JJ. Frequency analysis of human atrial fibrillation using the surface electrocardiogram and its response to ibutilide. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1439-1445.
- 20 Borzak S, Tisdale JE, Amin NB, Goldberg AD, Frank D, Padhi ID, Higgins RS: Atrial fibrillation after bypass surgery: does the arrhythmia or the characteristics of the patients prolong hospital stay? *Chest* 1998, 113(6):1489-1491.
- 21 Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kuhlkamp V: Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999, 44(1):121-131.
- 22 Bradley D, Creswell LL, Hogue CW, Jr., Epstein AE, Prystowsky EN, Daoud EG: Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005, 128(2 Suppl):39S-47S.
- 23 Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Bottoni N, Bollini R, Lolli G, Oddone Dand Gaggioli G. Influence of atrioventricular junction radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and flutter on quality of life and cardiac performance. *Am J Cardiol* 1994; 74: 242-246.
- 24 Bubien RS, Knotts-Dolson SM, Plumb VJ, Neal Kay G. Effect of radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias. *Circulation* 1996; 94: 1585-1591.
- 25 Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC: Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006, 27(23):2846-2857.
- 26 Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ et al ; Heart Rhythm Society; European Heart Rhythm Association; European Cardiac Arrhythmia Society; American College of Cardiology; American Heart Association; Society of Thoracic Surgeons. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007; 9:335-379.

- 27 Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G; AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 18;57(3):313-21. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.046.
- 28 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B et al: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010, 31(19):2369-2429.
- 29 Camm J.-A., et al.: Guidelines for the management of atrial fibrillation. In *European Heart Journal*. 31, 2010, S. 2369–2429.10.1093/eurheartj/ehq278. Abgerufen am 2. März 2012.
- 30 Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21: 66-73.
- 31 Caretta Q, Mercanti CA, De Nardo D, Chiarotti F, Scibilia G, Reale A, Marino B: Ventricular conduction defects and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Multivariate analysis of preoperative, intraoperative and postoperative variables. *Eur Heart J* 1991, 12(10):1107-1111.
- 32 Carlsson J, Miketic S, Flicker E, Erdogan A, Haun S, Cuneo A, Tebbe U. Neurologische Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern: Outcome und Präventionspraxis. *Z Kardiologie* 2000; 89: 1090-1097.
- 33 Carlsson J, Miketic S, Meierhenrich R und Tebbe U. Therapie des Vorhofflimmerns. *Dtsch Med Wschr* 1997; 122: 97-103.
- 34 Carlsson J, Neuzner J, Rosenberg YD. Therapy of atrial fibrillation: rhythm control versus rate control. *PACE* 2000; 23: 891-903.
- 35 Carlsson J. Therapie des Vorhofflimmern: Rhythmus- versus Frequenzkontrolle. Habilitationsschrift zur Erlangung der venia legendi des Fachbereichs Humanmedizin der Justus - Liebig – Universität Gießen, Gießen 2000.
- 36 Casthely PA, Yoganathan T, Komer C, Kelly M: Magnesium and arrhythmias after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994, 8(2):188-191.
- 37 Chaput M, Bouchard D, Demers P, Perrault LP, Cartier R, Carrier M, Page P, Pellerin M: Conversion to sinus rhythm does not improve long-term survival after valve surgery: insights from a 20-year follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005, 28(2):206-210; discussion 210.
- 38 Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245-51.
- 39 Chello M, Patti G, Candura D, Mastrobuoni S, Di Sciascio G, Agro F, Carassiti M, Covino E: Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Crit Care Med* 2006, 34(3):660-667.
- 40 Chen XZ, Newman M, Rosenfeldt FL: Internal cardiac cooling improves atrial preservation: electrophysiological and biochemical assessment. *Ann Thorac Surg* 1988, 46(4):406-411.
- 41 Cheng J.W. Vernakalant in the management of atrial fibrillation. *Ann Pharmacother*, 2008, 42(4), 533-42.
- 42 Clair WK, Wilkinson WE, McCarthy EA, Page RL, Pritchett EL: Spontaneous occurrence of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia in untreated patients. *Circulation* 1993, 87(4):1114-1122.

- 43 Connolly SJ et al.: Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter, *Circulation*. 2009 Sep 29, 120(13) S.1174-80).
- 44 Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB and Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 569-583.
- 45 Cox JL. Surgical treatment of atrial fibrillation: a review. *Europace* 2004; 5: 20-29.
- 46 Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL: Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993, 56(3):539-549. 29. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabrò MP, Mazzone P, Ficarra E, Di Gioia C, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O. Atrial Electroanatomic Remodeling After Circumferential Radiofrequency Pulmonary Vein Ablation. Efficacy of an Anatomic Approach in a Large Cohort of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2539-2544.
- 47 Crijns HJGM, Van Gelder IC, Van Gilst WH, Hillege H, Gosselink AM, Lie KI. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1991; 68: 335-341.
- 48 Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S: Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation* 2002, 106(1):75-80.
- 49 Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Pellikka PA, Veien K, Andersen LI, Haghfelt T, Moller JE: Prevention of atrial fibrillation in patients with aortic valve stenosis with candesartan treatment after aortic valve replacement. *Int J Cardiol* 2013, 165(2): 242-61.
- 50 Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F: Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996, 94(7):1600-1606.
- 51 Davy J.M. et al.: Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study, *Am Heart J*. 2008 Sep, 156(3).
- 52 Dobrev D., Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet*, 2010, 375(9721), 1212-23.
- 53 Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695-703.
- 54 Ducceschi V, D'Andrea A, Liccardo B, Alfieri A, Sarubbi B, De Feo M, Santangelo L, Cotrufo M: Perioperative clinical predictors of atrial fibrillation occurrence following coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999, 16(4):435-439.
- 55 Edner M, Caidahl K, Bergfeldt L, Darpö B, Edvardsson N, Rosenqvist N. Prospective study of left ventricular function after radiofrequency ablation of atrioventricular junction in patients with atrial fibrillation. *Br Heart J* 1995; 74:261-267.

- 56 Elahi M, Hadjinikolaou L, Galinanes M: Incidence and clinical consequences of atrial fibrillation within 1 year of first-time isolated coronary bypass surgery. *Circulation* 2003, 108 Suppl 1:II207-212.
- 57 Fanning WJ, Thomas CS, Jr., Roach A, Tomichek R, Alford WC, Stoney WS, Jr.: Prophylaxis of atrial fibrillation with magnesium sulfate after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1991, 52(3):529-533.
- 58 Favaloro RG, Effler DB, Groves LK, Sheldon WC, Riahi M: Direct myocardial-revascularization with saphenous vein autograft. Clinical experience in 100 cases. *Dis Chest* 1969, 56(4):279-283.
- 59 Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: Mechanism and clinical implications. *PACE* 1996; 19: 95-106.
- 60 Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385-1394. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373-2383.
- 61 Finnin M. Vernakalant: A novel agent for the termination of atrial fibrillation. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67(14), 1157-64.
- 62 Fitzpatrick AP, Kourouyan HD, Siu A, Lee RJ, Lesh MD, Epstein LM, Griffin JC, Scheinman MM. Quality of life and outcomes after radiofrequency hisbundle catheter ablation and permanent pacemaker implantation: Impact of treatment in paroxysmal and established atrial fibrillation. *Am Heart J* 1996; 131: 499-507.
- 63 Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S, Jones D, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. *Br Med J* 1992; 305: 1074-1077.
- 64 Fletcher A, Gore S, Jones D, Fitzpatrick R, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care. II: Design, analysis and interpretation. *Br Med J* 1992; 305: 1145-1148.
- 65 Fuller JA, Adams GG, Buxton B: Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989, 97(6):821-825.
- 66 Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE: Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994, 74(3):236-241.
- 67 Fuster V, Ryden LE, Ansinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines and policy conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22:1852-1923.
- 68 Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice

- Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-354.
- 69 Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 854-906. 2007; 50: 562.
 - 70 Gallagher MM, Camm AJ: Classification of atrial fibrillation. *PACE* 1997; 20: 1603-1605.
 - 71 Go AS, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375.
 - 72 Goette A, Juenemann G, Peters B, Klein HU, Roessner A, Huth C, Rocken C: Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res* 2002, 54(2):390-396.
 - 73 Goldman L: Supraventricular tachyarrhythmias in hospitalized adults after surgery. Clinical correlates in patients over 40 years of age after major noncardiac surgery. *Chest* 1978, 73(4):450-454.
 - 74 Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tacy RP, Kitzman DW, Gardin JM, Rutledge JE, Boineau RC. Predictors for congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1628-1637.
 - 75 Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL, Enriquez-Sarano M. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 84-92.
 - 76 Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Beyersdorf F. Cardiac surgery in Germany during 2009: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58: 379-386.
 - 77 Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrique S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous Initiation Of Atrial Fibrillation By Ectopic Beats Originating In The Pulmonary Veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666.
 - 78 Hakala T, Pitkanen O, Hartikainen J: Cardioplegic arrest does not increase the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004, 25(3):415-418.

- 79 Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-953.
- 80 Hennersdorf MG, Perings C, Kelm M, Strauer BE. Vorhofflimmern. *Internist* 2001; 42: 1631-1640.
- 81 Herold G: Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold;2007.
- 82 Hochspringen O. et al.: Effects of a new amiodarone-like agent, SR 33589, in comparison to amiodarone, D,L-sotalol, and lignocaine, on ischemia-induced ventricular arrhythmias in anesthetized pigs, *J Cardiovasc Pharmacol.* 26, S. 570–576, 1995.
- 83 Hogue CW, Jr., Creswell LL, Gutterman DD, Fleisher LA: Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005, 128(2 Suppl):9S-16S.
- 84 Hohnloser SH, et al. Effect of Dronedarone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation, *N Engl J Med.* 2009; 360(7):668-678.
- 85 Holter NJ: New method for heart studies. *Science* 1961, 134:1214-1220.
- 86 Hravnak M, Hoffman LA, Saul MI, Zullo TG, Whitman GR, Griffith BP: Predictors and impact of atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2002, 30(2):330-337.
- 87 Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquié JL, Scavée C, Bordachar P, Clémenty J, Haïssaguerre M. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373-2383.
- 88 Johnston KW: Multicenter prospective study of nonruptured abdominal aortic aneurysm. Part II. Variables predicting morbidity and mortality. *J Vasc Surg* 1989, 9(3):437-447.
- 89 Jung W, Herwig S, Camm J, Dorian P. Are there differences in Quality of Life measures depending on clinical type of atrial fibrillation?. *PACE* 1998; 21:890.
- 90 Jung W, Lüderitz B. Implantation of an arrhythmia management system for ventricular and supraventricular tachyarrhythmias. *Lancet* 1997; 349: 853-854
- 91 Jung W, Lüderitz B. Intraatriale Defibrillation – Grenzen und Möglichkeiten. *Z Kardiol* 1996; 85(suppl.VI): 75-81.
- 92 Jung W, Lüderitz B. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 177-186.
- 93 Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G, Tonkin AM: Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995, 60(6):1709-1715.
- 94 Kim MH, Rachwal W, McHale C, Bruckman D, Decena BF, Russman P, Morady F, Eagle KA: Effect of amiodarone +/- diltiazem +/- beta blocker on frequency of atrial fibrillation, length of hospitalization, and hospital costs after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2002, 89(9):1126-1128.
- 95 Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2007; 9: 1006-1023.

- 96 Kirchhoff P et al.: Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. In: Der Kardiologe. 6, Februar 2012, S.12–27. doi:10.1007/s12181-011-0395-2.
- 97 Kitzman DW, Edwards WD: Age-related changes in the anatomy of the normal human heart. J Gerontol 1990, 45(2):M33-39.
- 97-1 Kleiger RE, Senior RM et al. Longterm electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with chronic airway obstruction. Chest 65: 483-487, 1974
- 98 Kowey PR, Stebbins D, Igidbashian L, Goldman SM, Sutter FP, Rials SJ, Marinchak RA: Clinical outcome of patients who develop PAF after CABG surgery. Pacing Clin Electrophysiol 2001, 24(2):191-193.
- 99 Kuduvali M, Grayson AD, Au J, Grotte G, Bridgewater B, Fabri BM: A multiregional and logistic risk model for in-hospital mortality following aortic valve replacement. Eur J Cardiothorac Surg 2007, 31(4):607-613.
- 100 Kumagai K, Khrestian C, Waldo AL. Simultaneous Multisite Mapping Studies During Induced Atrial Fibrillation in the Sterile Pericarditis Model. Circulation 1997; 95: 511-521.
- 101 Kvidal P, Bergstrom R, Malm T, Stahle E: Long-term follow-up of morbidity and mortality after aortic valve replacement with a mechanical valve prosthesis. Eur Heart J 2000, 21(13):1099-1111.
- 102 Lahey SJ, Campos CT, Jennings B, Pawlow P, Stokes T, Levitsky S: Hospital readmission after cardiac surgery. Does "fast track" cardiac surgery result in cost saving or cost shifting? Circulation 1998, 98(19 Suppl):II35-40.
- 103 Landymore RW, Howell F: Recurrent atrial arrhythmias following treatment for postoperative atrial fibrillation after coronary bypass operations. Eur J Cardiothorac Surg 1991, 5(8):436-439.
- 104 Lars Køber et al.: Increased Mortality after Dronedarone Therapy for Severe Heart Failure, New England Journal of Medicine Volume 358, Nr. 25, 19. Juni 2008, S. 2678-2687.
- 105 Laughlin JC, Kowey PR: Dronedarone: a new treatment for atrial fibrillation. In: J. Cardiovasc. Electrophysiol.. 19, Nr. 11, November 2008, S. 1220–6.
- 106 Lavy S, Stern S, Melamed E, Cooper G, Keren A, Levy P: Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. Stroke 1980, 11(1):35-38.
- 107 Le Heuzey J-Y et al.: Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronedarone versus Amiodarone in Patients with Persistent Atrial Fibrillation: The DIONYSOS Study, Cardiovasc. Electrophysiol. 2010;21(6):606-607.
- 108 Lee JK, Klein GJ, Krahn AD, Yee R, Zarnke K, Simpson C, Skanes A: Ratecontrol versus conversion strategy in postoperative atrial fibrillation: trial design and pilot study results. Card Electrophysiol Rev 2003, 7(2):178-184.
- 109 Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ: The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1990, 100(3):338-342.
- 110 Levy F, Garayalde E, Quere JP, Ianetta-Peltier M, Peltier M, Tribouilloy C: Prognostic value of preoperative atrial fibrillation in patients with aortic stenosis and low ejection fraction having aortic valve replacement. Am J Cardiol 2006, 98(6):809-811.
- 111 Levy S, Lauribe P, Dolla E, Kou W, Kadish A, Calkins H. A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial fibrillation. Circulation 1992; 86: 1415-1420.
- 112 Levy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20: 2670-2674.

- 113 Liakopoulos OJ, Choi YH, Kuhn EW, Wittwer T, Borys M, Madershahian N, Wassmer G, Wahlers T: Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009, 138(3):678-686 e671.
- 114 Lie JT, Hammond PI: Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients 90 to 105 years old. *Mayo Clin Proc* 1988, 63(6):552-564.
- 115 Lip GY, Halperin JL.: Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2010;123(6):484-488).
- 116 Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, Bruins P, Kalkman CJ: C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2005, 79(5):1530-1535.
- 117 Lönnerholm S, Blomström P, Nilsson L, Oxelbark S, Jideus L, Blomström-Lundqvist C. Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2607-2611.
- 118 Loubani M, Hickey MS, Spyt TJ, Galinanes M: Residual atrial fibrillation and clinical consequences following postoperative supraventricular arrhythmias. *Int J Cardiol* 2000, 74(2-3):125-132.
- 119 Lüderitz B, Jung W, Deister A, Marneros A, Manz M. Patient acceptance of the implantable cardioverter defibrillator in ventricular tachyarrhythmias. *PACE* 1993; 16: 1815-1821.
- 120 Lüderitz B, Jung W. Quality of life in atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiol* 2000; 4: 201-209.
- 121 Lüderitz B, Jung W. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1749-1757.
- 122 Magee MJ, Herbert MA, Dewey TM, Edgerton JR, Ryan WH, Prince S, Mack MJ: Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: development of a predictive risk algorithm. *Ann Thorac Surg* 2007, 83(5):1707-1712; discussion 1712.
- 123 Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91 (suppl): 2D-8D.
- 124 Manning, A. et al.: SR 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: electrophysiological effects in anesthetized dogs, *J Cardiovasc Pharmacol.* 25, S. 252-261, 1995.
- 125 Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493-503.
- 126 Mason P.K., DiMarco J.P. New pharmacological agents for arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2(5), 588-97.
- 127 Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT: A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004, 291(14):1720-1729.
- 128 Middlekauf HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: a study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84:40-48.
- 129 Mitchell LB: Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can J Cardiol* 2011, 27(1):91-97.

- 130 Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119-125. 2a Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *AmJ Cardiol* 1998; 82: 2N-9N.
- 131 Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustained arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59-70.
- 132 Moe GK. A conceptual model of atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 1968; 1: 145-146.
- 133 Naccarelli G.V., Wolbrette D.L., Samii S., Banchs J.E., Penny-Peterson E., Stevenson R., Gonzalez M.D. Vernakalant - a promising therapy for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 17(5), 805-10.
- 134 Naccarelli GV, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009;104(11):1534-1539.
- 135 Nattel S, Li D, Yue L. Basic mechanisms of atrial fibrillation – very new insights into very old ideas. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 51-77.
- 136 Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219-226.
- 137 Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, Sundt III TM, Mullany CJ, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA. Prognostic implications of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement: is there an argument for concomitant arrhythmia surgery? *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1392-1399.
- 138 Nisanoglu V, Erdil N, Aldemir M, Ozgur B, Berat Cihan H, Yologlu S, Battaloglu B: Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting in elderly patients: incidence and risk factor analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007, 55(1):32-38.
- 139 Noyez L, Janssen DP, van Druten JA, Skotnicki SH, Lacquet LK: Coronary bypass surgery: what is changing? Analysis of 3834 patients undergoing primary isolated myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998, 13(4):365-369.
- 140 Olschewski M, Schumacher M. Lebensqualität als Kriterium in der Therapie-forschung. *Intensivmed* 1993; 30: 522-527.
- 141 Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F Jr, Strickberger SA, Morady F. Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 1077-1081.
- 142 Orlando JR, van Herick R, Aronow WS, Olson HG: Hemodynamics and echocardiograms before and after cardioversion of atrial fibrillation to normal sinus rhythm. *Chest* 1979, 76(5):521-526.
- 143 Orlowska-Baranowska E, Baranowski R, Michalek P, Hoffman P, Rywik T, Rawczylska-Englert I: Prediction of paroxysmal atrial fibrillation after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis: identification of potential risk factors. *J Heart Valve Dis* 2003, 12(2):136-141.
- 144 Ormerod OJ, McGregor CG, Stone DL, Wisbey C, Petch MC: Arrhythmias after coronary bypass surgery. *Br Heart J* 1984, 51(6):618-621.
- 145 Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia. A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 2619-2628.
- 146 Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, Di Sciascio G: Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in

- patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006, 114(14):1455-1461.
- 147 Perings C, Hennersdorf M, Vester EG, Weirich J, Strauer BE. Pathophysiologie, Epidemiologie und Komplikationen des Vorhofflimmerns. *Internist* 1998; 39: 2-11.
 - 148 Peter R. Kowey, Paul Dorian, L. Brent Mitchell, Craig M. Pratt, Denis Roy, Peter J. Schwartz, Jerzy Sadowski, Dorota Sobczyk, Andrzej Bochenek, Egon Toft, for the Atrial arrhythmia Conversion Trial (ACT-II) Investigators. Vernakalant Hydrochloride for the Rapid Conversion of Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Dec;2(6):652-9. ACT II.
 - 149 Petersen P, Kastrup J, Videbaek R, Boysen G: Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989, 9(3):422-425.
 - 150 Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Retyk E, Drenning DH; Atrial Arrhythmia Conversion Trial (ACT-III) Investigators. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2010 Nov 1;106(9):1277-83.
 - 151 Pritchett ELC. Management of atrial fibrillation, *N Engl J Med* 1992; 326: 1264-1271.
 - 152 Prystowsky EN, Katz A. Atrial Fibrillation. In: Topol EJ (ed.). *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2002: pp1050-1068.
 - 153 Quader MA, McCarthy PM, Gillinov AM, Alster JM, Cosgrove DM 3rd, Lytle BW, Blackstone EH: Does preoperative atrial fibrillation reduce survival after coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg* 2004, 77:1514-1524.
 - 154 Rawles JM. What is meant by a „controlled“ ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J* 1990; 63: 157-161.
 - 155 Rodriguez LM, Smeets JLRM, Xie B, de Chillou C, Cheriex E, Pieters F, Metzger J, den Dulk K, Wellens HJJ. Improvement in left ventricular function by ablation of atrioventricular nodal conduction in selected patients with lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1137-1141.
 - 156 Roy D, et al. Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure, *N Engl J Med.* 2008;358(25):2667-2677.
 - 157 Roy D, Pratt C, Wyse DG, et al; the ACT I Investigators. RSD1235 for conversion of atrial fibrillation. The Phase III Atrial Arrhythmia Conversion Trial. Program and abstracts from the Heart Rhythm 2005 26th Annual Scientific Sessions; May 4-7, 2005.
 - 158 Rubin DA, Nieminski KE, Reed GE, Herman MV: Predictors, prevention, and long-term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graftoperations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987, 94(3):331-335.
 - 159 Ryder KM, Benjamin EJ: Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999, 84(9A):131R-138R.
 - 160 Salazar C, Frishman W, Friedman S, Patel J, Lin YT, Oka Y, Frater RW, Becker RM: beta-Blockade therapy for supraventricular tachyarrhythmias after coronary surgery: a propranolol withdrawal syndrome? *Angiology* 1979, 30(12):816-819.
 - 161 Samet P, Bernstein W, Levine S: Significance of the Atrial Contribution to Ventricular Filling. *Am J Cardiol* 1965, 15:195-202.
 - 162 Satoh T, Zipes DP: Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996, 7(9):833-842.

- 163 Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, Schmieder S, Weyerbrock S, Schneider M, Karch MR, Deisenhofer I, Schreieck J, Zrenner B, Schömig A. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1381-1387.
- 164 Schotten U et al.: Vorhofflimmern: Grundlagenforschung liefert neue Therapieansätze. *Deutsches Ärzteblatt* (2006) 103: B1491–B1497.
- 165 Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, Schoendube F, Hanrath P, Allessie MA. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 691-698.
- 166 Schulenberg R, Antonitsis P, Stroebe A, Westaby S: Chronic atrial fibrillation is associated with reduced survival after aortic and double valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2010, 89(3):738-744.
- 167 Shore-Lesserson L, Moskowitz D, Hametz C, Andrews D, Yamada T, Vela Cantos F, Hossain S, Bodian C, Lessen RJ, Konstadt SN: Use of intraoperative transesophageal echocardiography to predict atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 2001, 95(3):652-658.
- 168 Sideris DA, Tomanidis ST, Tselepatiotis E, Kostopoulos K, Stringli T, Kitsiou T, Mouloupoulos SD: Atrial pressure and experimental atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995, 18(9 Pt 1):1679-1685.
- 169 Siebert J, Anisimowicz L, Lango R, Rogowski J, Pawlaczyk R, Brzezinski M, Beta S, Narkiewicz M: Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: does the type of procedure influence the early postoperative incidence? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001, 19(4):455-459.
- 170 Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99 .
- 171 Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Raisch DW, Ezekowitz MD; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T Investigators). Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861-1872.
- 172 Skane AC, Mandapati R, Berenfeld O, Davidenko JM, Jalife J. Spatiotemporal Periodicity During Atrial Fibrillation in the Isolated Sheep Heart. *Circulation* 1998; 98: 1236-1248.
- 173 Smith R, Grossman W, Johnson L, Segal H, Collins J, Dalen J: Arrhythmias following cardiac valve replacement. *Circulation* 1972, 45(5):1018-1023.
- 174 Solomon AJ, Kouretas PC, Hopkins RA, Katz NM, Wallace RB, Hannan RL: Early discharge of patients with new-onset atrial fibrillation after cardiovascular surgery. *Am Heart J* 1998, 135(4):557-563.
- 175 Soylu M, Demir AD, Ozdemir O, Soylu O, Topaloglu S, Kunt A, Sasmaz A, Korkmaz S, Tasdemir O: Increased dispersion of refractoriness in patients with atrial fibrillation in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003, 14(1):28-31.
- 176 Spach MS, Dolber PC: Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res* 1986, 58(3):356-371.
- 177 Stafford RS, Robson DC, Misra B, Ruskin J, Singer DE. Rate control and sinus rhythm maintenance in atrial fibrillation. National trends in medication use, 1980-1996. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2144-2148.

- 178 Stoddard MF, Singh P, Dawn B, Longaker RA: Left atrial thrombus predicts transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2003, 145(4):676-682.
- 179 Sueda T, Nagata H, Shikata H, Orihashi K, Morita S, Sueshiro M, Okada K, Matsuura Y. Simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in patients with isolated mitral valve disease. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1796-1800
- 180 Sun Y, Ji Q, Mei Y, Wang X, Feng J, Cai J, Chi L: Role of preoperative atorvastatin administration in protection against postoperative atrial fibrillation following conventional coronary artery bypass grafting. *Int Heart J* 2011, 52(1):7-11.
- 181 Taylor GJ, Malik SA, Colliver JA, Dove JT, Moses HW, Mikell FL, Batchelder JE, Schneider JA, Wellons HA: Usefulness of atrial fibrillation as a predictor of stroke after isolated coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1987, 60(10):905-907.
- 182 Tchervenkov CI, Wynands JE, Symes JF, Malcolm ID, Dobell AR, Morin JE: Persistent atrial activity during cardioplegic arrest: a possible factor in the etiology of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1983, 36(4):437-443.
- 183 Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ: Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985, 312(5):277-283.
- 184 Touboul P et al.: Dronedronone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study, *Eur Heart J*. 2003 Aug, 24(16) S. 1481-7.
- 185 Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JL, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1440.
- 186 Vaughan Williams EM: A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984, 24(4):129-147.
- 187 Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A: Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43(5):742-748.
- 188 Waldo AL, van Wagoner DR. Atrial Fibrillation. In: Spooner PM, Rosen MR (Hrsg) *Foundations of Cardiac Arrhythmias*. Marcel Dekker, Inc., New York, 2001; 479-512.
- 189 Waldo AL. A perspective on antiarrhythmic drug therapy to treat atrial fibrillation: there remains an unmet need. *Am Heart J* 2006; 151: 771-778.
- 190 Wellens HJJ. Atrial fibrillation – the last big hurdle in treating supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1994; 331: 944-945.
- 191 Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995, 92(7):1954-1968.
- 192 Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
- 193 Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833.
- 194 Yagdi T, Nalbantgil S, Ayik F, Apaydin A, Islamoglu F, Posacioglu H, Calkavur T, Atay Y, Buket S: Amiodarone reduces the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003, 125(6):1420-1425.

- 195 Yarbrough WM, Mukherjee R, Ikonomidis JS, Zile MR, Spinale FG: Myocardial remodeling with aortic stenosis and after aortic valve replacement: Mechanisms and future prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011.
- 196 Yilmaz AT, Demirkilic U, Arslan M, Kurulay E, Ozal E, Tatar H, Ozturk O: Long-term prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: comparison of quinidine, verapamil, and amiodarone in maintaining sinus rhythm. *J Card Surg* 1996, 11(1):61-64.
- 197 Zaman AG, Archbold RA, Helft G, Paul EA, Curzen NP, Mills PG: Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circulation* 2000, 101(12):1403-1408.

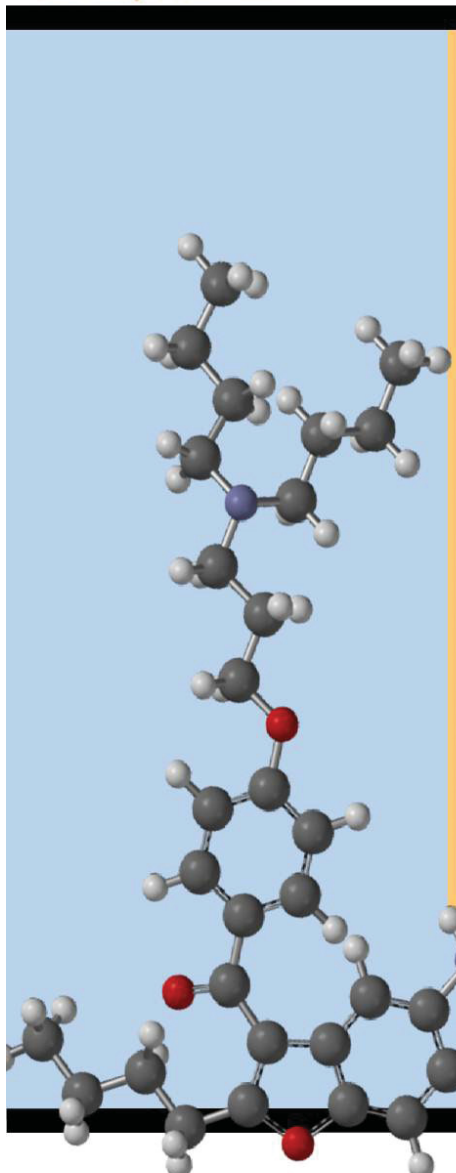
7. Abstract

Consecutive application of dronedarone reduces recurrence of atrial fibrillation after conversion by vernakalant

Esma Yilmaz¹ MD; Jan-Philipp Minol¹ MD; Hannan Dalyanoglu¹ MD; Alexander Albert¹ MD; Andreas Borowski¹ MD; Artur Lichtenberg¹ MD; Bernhard Korbmacher¹ MD



Department of Cardiovascular Surgery
Heinrich Heine University, Medical Faculty, Duesseldorf, Germany



Objective:
Postoperative atrial fibrillation (POAF) bears the potential to impair the outcome after cardiac surgery. In this context, a rapid and stable conversion into sinus rhythm is desirable. In this study we evaluated the potential of dronedarone to reduce the rate of POAF-recurrence after successful conversion by vernakalant.

Methods:
100 patients POAF suffering after cardiac surgery were identified. After administration of vernakalant, all patients converted successfully into a sinus rhythm. A subgroup of 50 patients received a consecutive administration of dronedarone (V+D-group), whereas the other patients received vernakalant solely (V-group).

Results:
Patients displaying POAF-recurrence were treated with amiodarone, afterwards. We analyzed the preoperative profile, perioperative course and functional outcome. Follow up after five months was complete at 100%.

Within the hospital stay, 13 patients (26%) of the V-group displayed a POAF-recurrence, compared to one patient (2%) in the V+D-group ($p = 0.0008$). After recurrence, in the V-group, 20 patients (40%) suffered a relevant arrhythmia-associated hypotension, compared to 10 patients (20%) in the V+D group ($p = 0.0486$). At discharge, all patients have achieved sinus rhythm. This was still to be noted in 50 patients (100%) of the V+D-group compared to 48 patients (96%) in the V-group ($p = 0.4949$) after follow up.

Conclusion:

Dronedarone is suitable to achieve a significant reduction of POAF-recurrence and associated complications after conversion by means of vernakalant in patients after cardiac surgery

8. Anhang

8.1. Glossar

AA	Arrhythmia absoluta
ACT	Activated clotting time
ACT	Activated coagulation Time
ARDA	Atrial repolarization – delaying agent
BMI	Body mass index
CARTO	Circumferential Pulmonary Vein Ablation for Atrial Fibrillation
COPD	Chronic obstructive pulmonal disease
CRP	C-reaktives Proteins
DAFNE	Dronedarone Atrial Fibrillation Study after Electrical Cardioversion Study,
DM	Diabetes mellitus
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ERATO	Efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation Study
ESC	European society of cardiology
FDA	Food and Drug Administration
Hb	Haemoglobin
HF	Herzfrequenz
HLP	Hyperlipoproteinämie
IABP	Intraaortale Ballon-Gegenpulsation
IRAAF	Intraoperative Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MAZE	MAZE Prozedur; engl. Irrgarten bzw. Labyrinth
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MV	Mitralklappenitium
NYHA	New York Heart Association
OPCAB	Off pump coronary artery bypass
pAVK	Peripher arterieller Verschlusskrankheit
RR	Blutdruck nach Riva rocci
SR	Sinusrhythmus
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern

8.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	EHRA Klassifikation der Vorhofflimmer Symptomatik.
Tabelle 2:	Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus in den Studien ACT und †Cochran-Mantel-Haenszel-Test (150, 157).
Tabelle 3:	Nebenwirkungen mit Vernakalant.
Tabelle 4:	Athena Studie: Primäre und Sekundäre Endpunkte. Kardiovaskulär bedingte Hospitalisation oder Tod.
Tabelle 5:	Ergebnisse der Pallas Studie.
Tabelle 6:	Unterschiede im kardiovaskulären Outcome : AFFIRM-, AF-CHF- und ATHENA Studie.
Tabelle 7:	Geschlechterverteilung der Studienpatienten (Gesamt, mit Dronedaron, ohne Dronedaron).
Tabelle 8:	Altersverteilung der Studienpatienten (Gesamt mit Dronedaron, ohne Dronedaron).
Tabelle 9:	Verteilung der durchgeführten Prozeduren der Studienpatienten (Gesamt, mit Dronedaron, ohne Dronedaron).
Tabelle 10:	Vorerkrankungen der Studienpatienten (Gesamt, mit Dronedaron, ohne Dronedaron).
Tabelle 11:	CHA2DS2-VASc der Studienpatienten (Gesamt, mit Dronedaron, ohne Dronedaron).
Tabelle 12:	Vormedikation im Patientenkollektiv.
Tabelle 13:	Verteilung der durchgeführten Prozeduren der Studienpatienten inklusive On- und Offpump Eingriffen.
Tabelle 14:	Inatoperative Daten: OP Zeit, Bypass- und Aortenklammzeit (Onpump).
Tabelle 15:	Verteilung der durchgeführten Prozeduren der Studienpatienten inklusive On- und Offpump Eingriffen.
Tabelle 16:	Frühpostoperativ erfasste Werte zum Zeitpunkt des ersten Vorhofflimmern.
Tabelle 17:	Erfasste Werte zum Zeitpunkt des ersten Vorhofflimmern (Onset, Time Onset – 1Dosis, Time Onset 2 Dosis, Time 1 Dosis – 2 Dosis).
Tabelle 18:	Konversionsraten nach Vernakalant Therapie.
Tabelle 19:	Follow – up Ergebnisse der Studienpatienten.

8.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Arzneistoffkarte Vernakalant.

Abbildung 2: Arzneistoffkarte Dronedaron.

8.4. Grafikverzeichnis

Grafik 1: Konversion in SR unter Vernakalant.

Grafik 2: Athena Studie: Primärer Endpunkt . Kardiovaskulär bedingte Hospitalisation oder Tod.

Grafik 3: Athena Studie: Post hoc Analyse: Inzidenz von Schlafanfällen.

Grafik 4: Gegenüberstellung der präoperativen und postoperativen Ejektionsfraktion in der Patientengruppe.

9. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. A. Lichtenberg für die Gelegenheit, meine Doktorarbeit in der herzchirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Düsseldorf schreiben zu dürfen.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. B. Korbmacher für die freundliche Überlassung des Themas und die intensive Betreuung der Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei meiner lieben Familie, meinem verstorbenen Vater, meiner Mutter sowie meinen Geschwistern für deren stetige Unterstützung und Motivation bedanken.

Mein besonderer Dank gilt insbesondere meinem Kollegen Herrn Dr. med. H. Dalyanoglu für seine stetige Motivation und Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Dissertationschrift.

„Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist.“

Datum: 31.03.2017

Esma Yilmaz