

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

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. A. Lichtenberg

Medikamentöse Therapieoptionen bei post- operativem de novo Vorhofflimmern

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Corinna Behlau

2018

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

gez.:

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

Erstgutachter: Prof. Dr. med. B. Korbmacher

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

Für Carl und Amalia

Zusammenfassung

Postoperatives Vorhofflimmern (POAF) tritt in 30-50% der Fälle nach kardiochirurgischen Eingriffen auf. Es geht mit erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten einher, führt zu längeren Krankenhausaufenthalten und verursacht Mehrkosten für die Gesundheitssysteme. Obwohl es häufig transient ist, steigt das Thrombembolierisiko für diesen Zeitraum stark an. Für manche Patienten ist es enorm wichtig, eine schnelle Konversion zu erreichen, um Thrombembolien und Umbauprozesse des Herzens zu vermeiden oder Symptome zu lindern. Elektrische Kardioversion ist effektiv, aber oft nicht beständig. Außerdem erfordert es eine Sedierung des Patienten. Bisher verfügbare Antiarrhythmika sind aufgrund von Kontraindikationen, multiplen Nebenwirkungen oder langen Konversionszeiten unzureichend. Vernakalant ist ein seit 2010 zugelassenes Medikament zur Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus. Es erreicht atriale Selektivität über die multiple Blockade von Kalium- und Natriumkanälen, welche es teilweise frequenz- und spannungsabhängig besetzt und damit die Refraktärzeit in den Vorhöfen verlängert. Die Datenlage zur Anwendung bei herzchirurgischen Patienten ist derzeit dünn.

Wir identifizierten 75 Patienten, die im Zeitraum von 10/2011 bis 02/2014 im Anschluss an eine Herzoperation Vorhofflimmern bekamen und mit Vernakalant behandelt wurden. Ermittelt wurden die unmittelbaren Konversionsraten, sowie die nach 120 Minuten, 10 Tagen und 6 Monaten. Hierzu gab es ein *Follow up* und den Kontakt zu Hausärzten, Kardiologen und Rehakliniken. Patientencharakteristika, peri- und postoperative Variablen wurden auf Risikofaktoren für POAF, Prädiktoren für eine erfolgreiche Konversion und Nebenwirkungen hin untersucht.

Die Konversion konnte bei 77% (n=57) der Patienten erreicht werden. 89,2% aller Patienten wiesen POAF von ultra-kurzer Dauer (< 24 Stunden) auf. Die mediane Konversionszeit lag bei 18 Minuten. Nach 120 Minuten, 10 Tagen und 6 Monaten konnte bei 70,3%, 87,8% und 86% ein Sinusrhythmus nachgewiesen werden. Einzig signifikanter Prädiktor war das jüngere Alter (p = 0,0005). Bei einem Patienten trat ein intermittierendes Blockbild auf. Ventrikuläre Arrhythmien, lebensbedrohliche Hypotensionen oder Todesfälle wurden nicht beobachtet.

Vernakalant ist effektiv – besonders bei ultra-kurzem (< 24 Stunden) Vorhofflimmern kardiochirurgischer Patienten. Prädiktiv für ein gutes Ansprechen zeigte sich das jüngere Alter. Die Ergebnisse sind als explorative Analyse zu verstehen. Für Aussagen über eine sichere Anwendung müssen weitere, größere, randomisierte und kontrollierte Studien folgen.

Abstract

Postoperative atrial fibrillation occurs in 30-50% of cases after cardiac surgery. It is accompanied by increased morbidity and rates of mortality, leads to longer hospital stays and brings about cost overruns for the health care system. Although often transient, the risk of thromboembolism in this time frame greatly increases. For some patients it can be important to obtain a speedy conversion, in order to avoid thromboembolism and remodeling of the heart, or to alleviate symptoms. Electric cardioversion is effective, but often not enduring. Moreover, it requires sedation of the patient. Until now available antiarrhythmic drugs have been inadequate due to contraindications, multiple side effects or long conversions. Since 2010, Vernakalant has been an approved drug for the conversion from atrial fibrillation back to sinus rhythm. It achieves atrial selectivity through blockade of sodium and potassium channels, which it partly targets, depending upon rate and voltage and thereby prolongs the refractory period in the atria. The availability of data of usage in cardiac patients is currently sparse.

We identified 75 patients, of whom subsequent to cardiac surgery suffered atrial fibrillation and were treated with Vernakalant from 10/2011 until 02/2014. The immediate conversion rates, as well as those after 120 minutes, 10 days and 6 months were ascertained. For this purpose, there was a *Follow up* and contact to general practitioners, cardiologists and rehabilitation clinics. Patient characteristics, peri- und postoperative variables were screened for risk factors of POAF, indicators of a successful conversion and serious adverse events.

The conversion could be achieved in 77% (n=57) of patients. 89,2% of all patients had POAF for an extremely short period (< 24 hours). The median conversion period was around 18 minutes. After 120 minutes, 10 days and 6 months, a sinus rhythm of 70,3%, 87,8% and 86% could be ascertained. The only significant predictor was younger age (p=0,029). In the case of one patient a bundle branch block occurred. Ventricular arrhythmia, life-threatening hypotension or death were not observed.

Vernakalant ist effective in treating - exceptionally short - atrial fibrillation of cardio-surgical patients. Younger age is a predictive marker of a good response. The findings should be interpreted as an explorative analysis. For assertions regarding a reliable application, further, larger, randomized controlled trials must follow up.

Abkürzungsverzeichnis

EKG	Elektrokardiogramm
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
POAF	Postoperatives Vorhofflimmern
VHF	Vorhofflimmern
OPCAB	Off-Pump Coronary Artery Bypass
TEE	Transösophageale Echokardiografie
KV	Kardioversion
NMHW	Niedermolekulares Heparin
VKA	Vitam-K-Antagonisten
DOAK	Direkte Orale Antikoagulantien
z.B.	zum Beispiel
FDA	Food and Drug Administration
HF	Herzfrequenz
bpm	Schläge pro Minute
AV	atrio-ventrikulär
SD	Standardabweichung
ACT	Arrhythmia Conversion Trial
IHD	Ischämische Herzerkrankung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
ACVB	Aorto-Coronarer Venen-Bypass
TAR	Totale Arterielle Revaskularisation
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
EU	Europäischen Union
NYHA	New York Heart Association
Abb	Abbildung
CRAFT	Controlled Randomized Atrial Fibrillation Trial
AVRO	Amiodarone versus Vernakalant for Recent Onset atrial Fibrillation

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract.....	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 POAF – Definition, Inzidenz und klinische Bedeutung	1
1.2 POAF – Pathomechanismen	2
1.3 POAF – Therapie und Prävention.....	3
1.3.1 Allgemeine Therapieprinzipien	3
1.3.2 Thrombembolische Prävention	4
1.3.3 Frequenzkontrolle	6
1.3.4 Rhythmuskontrolle	7
1.3.4.1 Rhythmuskontrolle: Interventionelle Therapieoptionen	7
1.3.4.2 Rhythmuskontrolle: Medikamentöse Therapieoptionen	8
1.3.5 Vernakalant als neue Therapieoption	10
1.3.5.1 Allgemeine Informationen	10
1.3.5.2 Pharmakokinetik und Physiologie	11
1.3.5.3 Wirkung und Nebenwirkung.....	13
1.3.6 Prävention von POAF	14
1.4 Ziele der Arbeit	16
2 Material und Methoden	17
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	17
2.2 Endpunkte der Studie	17
2.3 Datenerhebung	17
2.4 Statistische Analyse	19
2.5 Ethikvotum.....	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Konversionsraten von Vernakalant.....	21
3.2 Nebenwirkungen von Vernakalant	23
3.3 Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern im Patientenkollektiv	24
3.3.1 Präoperative Risikofaktoren	24
3.3.2 Intraoperative Risikofaktoren	24
3.3.3 Postoperative Risikofaktoren.....	25
3.4 Durchgeführte herzchirurgische Eingriffe	26
3.5 Todesfälle.....	26

3.6	Subgruppenanalyse für das Ansprechen auf eine Vernakalanttherapie...	27
4	Diskussion.....	33
4.1	Risiko Vorhofflimmern nach kardiochirurgischer Operation.....	33
4.1.1	Identifikation von Risikopatienten	33
4.1.2	Risikofaktoren für POAF.....	34
4.1.2.1	Einführung	34
4.1.2.2	Alter – ein Risikofaktor!	35
4.1.2.3	Herzinsuffizienz und Hypertonie – Risikofaktoren?.....	36
4.1.2.4	Klappenoperation – ein Risikofaktor?	36
4.1.2.5	Männliches Geschlecht – ein Risikofaktor?.....	37
4.1.2.6	COPD – ein Risikofaktor?	37
4.2	Zeitlicher Verlauf von POAF.....	38
4.3	Klinische Studien: Vernakalant	39
4.4	Einordnung der Studienergebnisse in die derzeitige Datenlage	42
4.5	Chancen und Risiken von Vernakalant.....	45
4.6	Limitationen dieser Arbeit	47
4.7	Schlussfolgerungen	47
	Literatur	49
	Anhang	59
	Abbildungsverzeichnis	59
	Tabellenverzeichnis	60
	Danksagung	61

1 Einleitung

1.1 POAF – Definition, Inzidenz und klinische Bedeutung

Definition. Vorhofflimmern (VHF) ist eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie, die in einer inadäquaten Vorhofaktivierung begründet liegt und eine unkoordinierte Kontraktion, sowie eine mangelhafte mechanische Leistung zur Folge hat [1]. Im Elektrokardiogramm (EKG) stellt es sich durch irreguläre R-R-Abstände (solange die atrio-ventrikuläre Überleitung intakt ist), fehlende P-Wellen, sowie abnorme Vorhofaktionen dar [2]. Anstelle der P-Wellen beobachtet man schnelle, oszillierende, flimmernde Aktivitäten, welche eine große Varianz bezüglich Amplitude, Form und Zeit annehmen können [1]. Die hier vorliegende Arbeit befasst sich ausschließlich mit der postoperativ neu aufgetretenen Form des Vorhofflimmerns.

Inzidenz. Postoperatives Vorhofflimmern (POAF) kommt sowohl nach kardialen, als auch nach nicht-kardialen Operationen vor. Ösophagektomien [3], große, abdominelle [4], sowie lungenchirurgische Eingriffe [5] sind mit einem erhöhten Risiko von POAF assoziiert. Betrachtet man speziell die herzchirurgischen Patienten, so liegt die Inzidenz von POAF bei den kombinierten Eingriffen mit bis zu 50 % am höchsten, während sie bei isolierten Klappeneingriffen bei 40 % und nach Koronarchirurgie bei circa 30 % liegt [6]. Insgesamt variiert die Inzidenz jedoch je nach Abstammung der Patienten [7], (lückenlosem) Herzfrequenz-Monitoring und Diagnosekriterien [8].

Klinische Bedeutung. Patienten mit Vorhofflimmern zeigen eine große Spannweite an Symptomen: Besonders ältere Patienten sind häufig asymptomatisch –teilweise mit Erstdiagnose nach stattgehabter thrombembolischer Komplikation. Andere leiden unter Dyspnoe, Müdigkeit, Thoraxschmerz, Benommenheit oder Synkopen [1]. Obwohl POAF in der Regel vorübergehend ist und spontan terminiert, birgt es dennoch eine Vielzahl an Risiken und Komplikationen. Bei Patienten mit POAF kann es zu hämodynamischen Instabilitäten [9] und ventrikulären Arrhythmien [10] kommen. Das Risiko für einen *Stroke* ist drei-fach erhöht [6]. Außerdem ist POAF mit längerer Beatmungsdauer oder Re-Intubation und mit einer erhöhten Mortalität verbunden [11]. Um die Arrhythmie zeitnah beenden zu können, bedarf es einer interventionellen oder medikamentösen Konversion. Gelingt dies nicht, so ist eine herzfrequenz-kontrollierende Therapie einzuleiten. Bei

postoperativen Patienten ist die Risikoabwägung zwischen Blutungsneigung und thrombembolischer Prävention eine weitere zentrale Problematik [12].

1.2 POAF – Pathomechanismen

Die Entstehungsmechanismen von VHF im Allgemeinen und POAF im Speziellen sind bisher nicht eindeutig erklärt, jedoch wird eine multifaktorielle Genese vermutet [6, 13, 14].

Multiple Wavelets, Ectopic Beats und Rotoren. Eine von drei zentralen Theorien basiert auf dem Vorhanden-Sein von „*Multiple wavelets*“: zahlreichen Erregungsfronten, die unkoordiniert durch den Vorhof geleitet werden, dabei wiederkehrend aufeinander treffen, sich auslöschen und neu entstehen. Ursächlich ist eine kurze Refraktärzeit [15]. Die zweite Theorie sieht ektopische Bereiche in den Pulmonalvenen als zentrale Ursache von VHF: Von dort aus wird ein Sturm von Depolarisationen initiiert [16]. Die Rotoretheorie hingegen erklärt VHF mit einer oder mehreren kreisenden Erregungen in den Vorhöfen, die in der Peripherie zu Tochterwellen zerfallen und deren Äquivalent die hochfrequenten Oszillationen im EKG darstellen [17].

Atriales strukturelles und elektrisches Substrat. Grundlegend für die Entstehung und Erhaltung von (postoperativem) Vorhofflimmern ist ein atriales strukturelles und elektrisches Substrat [18]. Dem strukturellen Substrat liegen chronische Veränderungen inklusive Vorhofdilatation aufgrund von Fibrose zu Grunde, welche durch arterielle Hypertonie, Klappenerkrankungen und/oder myokardialer Ischämie gefördert wird [19]. Das elektrische Substrat für Vorhofflimmern wird durch Veränderungen von Ionen-Kanälen gebildet, die dann beispielsweise zu Verkürzung der Refraktärzeit führen [6] und damit eine frühzeitige, erneute Depolarisation ermöglichen.

Das Einwirken zusätzlicher akuter Faktoren. Durch einen operativen Eingriff am Herzen kommt es zu zusätzlichen, akuten Faktoren, wie Inflammation, Sympathikusaktivierung und oxidativem Stress, welche als Trigger für das Auftreten von POAF anzusehen sind [13]. So wiesen Patienten mit POAF postoperativ signifikant höhere Noradrenalinwerte auf, als Patienten ohne POAF [20]. Zudem zeigten Bruins et al. 1997 den zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Einsetzen von Arrhythmien nach herzchirurgischen Operationen und dem Anstieg des C-reaktiven Proteins [21]. Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine führt durch Kanülierungen und Penetration des kardialen Gewebes zu lokaler

Inflammation und selbst kleine Eingriffe zu steriler Perikarditis – ein Zeichen des Heilungsprozesses [13]. Diese transiente Entzündung könnte die häufige spontane Konversion von POAF innerhalb von sechs Wochen [22] erklären. Der Entstehung von oxidativem Stress durch Operationen mittels Herz-Lungen-Maschine liegt in freien Sauerstoffradikalen begründet, die durch Ischämie und Re-Perfusion entstehen und zur Schädigung des Herzgewebes führen [23]. Allerdings ist der Versuch, Herzoperationen ohne Herz-Lungen-Maschine (OPCAB, *off-pump coronary artery bypass*) mit einer geringeren Inzidenz von POAF zu belegen, bisher gescheitert [24–26].

Die fiktive Schwelle für das Auftreten von Vorhofflimmern. Maesen et al. beschrieben 2012 das Entstehen von postoperativem Vorhofflimmern als das Erreichen einer fiktiven Flimmer-Schwelle, die durch chirurgische Intervention ausgelöst wird. In nicht-chirurgischen Patienten komme es durch additiven chronisch-strukturellen Umbau zum Erreichen dieser Schwelle. Im Falle der chirurgischen Patienten müssen auf das strukturelle und elektrische Substrat, welches insgesamt „schwächer“ ausgeprägt sei, die zusätzlichen chirurgisch-ausgelösten Trigger hinzukommen, um die fiktive Vorhofflimmer-Schwelle zu erreichen [13].

1.3 POAF – Therapie und Prävention

1.3.1 Allgemeine Therapieprinzipien

Ein Patient mit Vorhofflimmern kann grundsätzlich nach zwei verschiedenen medikamentösen Therapieprinzipien behandelt werden: 1) *rhythm-control*, das die Wiederherstellung und Erhaltung des Sinusrhythmus oder 2) *rate-control*, das die Limitation der ventrikulären Frequenz anstrebt. Bei beiden Therapieprinzipien ist die thrombembolische Prophylaxe von großer Relevanz, da sich in den nicht-adäquat kontrahierenden Vorhöfen während des Flimmerns Thromben bilden können, die dann im Rahmen der Konversion oder spontan in die Peripherie getragen werden. Welches Prinzip der Kliniker beim jeweiligen Patienten verfolgt, hängt von dessen Vorerkrankungen und Wünschen, sowie der hämodynamischen Stabilität ab [2]. Einen grundsätzlichen Vorteil der rhythmus-kontrollierten Therapie gegenüber der frequenz-kontrollierten Therapie konnte bisher nicht gezeigt werden [27, 28].

Für Patienten mit POAF gelten prinzipiell die gleichen Empfehlungen wie für nicht-chirurgische Patienten [2].

1.3.2 Thrombembolische Prävention

Ein wichtiges Augenmerk liegt in der Prävention von Thrombembolien. Es obliegt jedoch dem Kliniker, das individuelle Blutungs- gegen das Embolierisiko abzuwägen [18]. Auch wenn POAF als eine häufig transiente Störung angesehen wird, so haben Patienten mit dieser Diagnose ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko [6]. Die Studienlage zur Verwendung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) bei Patienten mit POAF ist derzeit jedoch sehr dünn [29].

Tabelle 1: CHA₂DS₂-VAS_c-Score zur Risikoberechnung eines thrombembolischen Ereignisses

CHA ₂ DS ₂ -VAS _c	Punkte	Score	Adjustiertes Schlaganfallrisiko (% pro Jahr)
Herzinsuffizienz	1	0	0,0
Hypertonie	1	1	1,3
Alter ≥ 75 Jahre	2	2	2,2
Diabetes mellitus	1	3	3,2
Vorausgegangener Schlaganfall / TIA	2	4	4,0
Gefäßerkrankung (z.B. Herzinfarkt)	1	5	6,7
Alter 65 - 74 Jahre	1	6	9,8
Weibl. Geschlecht	1	7	9,6
		8	6,7
		9	15,2

TIA = transitorisch-ischämische Attacke

Das Risiko für Thrombembolien sollte präoperativ mittels des CHA₂DS₂-VAS_c-Score (Tabelle 1) erhoben werden [18], obwohl die Bedeutung der Übertragung des Scores auf die chirurgischen Patienten nicht endgültig geklärt ist: bei der Anwendung auf herzchirurgische Patienten konnten Steinberg et al. 2014 keine Unterschiede im Auftreten von Thrombembolien zwischen der Gruppe mit einem Scorewert von 0-1 und der Gruppe mit einem Scorewert von ≥ 2 finden [30].

Die AHA/ACC/HRS-Guidelines für VHF von 2014 enthalten keine konkreten Empfehlungen für den Beginn und die Dauer der Antikoagulation bei postoperativen Patienten, außer dem Hinweis, wie bei nicht-chirurgischen Patienten zu verfahren. Besteht das POAF \geq 48 Stunden, so ist eine Antikoagulation zu beginnen [2]. Knaut et al. beschreiben das mögliche Verfahren bei POAF wie folgt: Nach Beginn von POAF ist innerhalb von 12 Stunden mit einer parenteralen Antikoagulation zu beginnen. Diese bestehe aus Heparin oder niedermolekularem Heparin (NMHW). Kommt es innerhalb von 48 Stunden zu einem stabilen Sinusrhythmus, so ist keine weitere Antikoagulation erforderlich. Besteht nach 48 Stunden ein valvuläres VHF, so ist der Patient dauerhaft mit einem Vitamin-K-Antagonisten zu therapieren. Besteht paroxysmales bzw. persistentes VHF, jedoch kein valvuläres VHF, erhält der Patient bis mindestens 4 Wochen nach Erhalt eines stabilen Sinusrhythmus' einen VKA oder ein DOAK. Die individuellen Kontraindikationen, Begleiterkrankungen und das Blutungsrisiko sind dabei stets zu beachten [18].

Für eine eventuelle medikamentöse KV gelten die gleichen Richtlinien wie für die elektrische KV: besteht Vorhofflimmern \geq 48 Stunden oder von unbekannter Dauer, so ist eine Antikoagulation drei Wochen vor und vier Wochen nach der Konversion anzusetzen. Therapiert werden kann mit einem VKA (INR 2,0 – 3,0) oder alternativ mit Rivaroxaban, Dabigatran oder Apixaban [2]. Eine vorherige Antikoagulantientherapie ist jedoch bei herzchirurgischen Patienten in der Regel nicht möglich. An dieser Stelle muss auf die Möglichkeit, einen herznahen Thrombus per TEE auszuschließen, zurückgegriffen werden. Dabei gilt, genauso wie für eine dringende Kardioversion bei hämodynamischer Instabilität, die Thrombembolieprophylaxe so früh wie möglich zu beginnen und bis vier Wochen nach KV fortzuführen [2].

Besteht bei Entlassung der herzchirurgischen Patienten weiterhin Vorhofflimmern, so sind die aktuellen Leitlinien anzuwenden. Ein Auszug der risikojustierten Empfehlungen von 2014 [2] zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Auszug aus den Empfehlungen für Thrombembolie-Prophylaxe (adaptiert nach [2])

Nicht-valvuläres VHF und CHA₂DS₂-Vas_c-Score von 0	auf antithrombotische Therapie kann verzichtet werden
Nicht-valvuläres VHF und CHA₂DS₂-Vas_c-Score von 1	keine antithrombotische Therapie oder Behandlung mit oralen Antikoagulanzen oder Aspirin
Patienten mit Schlaganfall- oder TIA-Anamnese oder CHA₂DS₂-Vasc-Score von ≥ 2	Orale Antikoagulanzen (inkl. VKA, Rivaroxaban, Dabigatran oder Apixaban)
Patienten mit mechanischen Herzklappen	VKA (INR je nach Typ und Lage variabel)
VHF = Vorhofflimmern, TIA = transitorisch-ischämische Attacke, VKA = Vitamin-K-Antagonist, INR = International Normalized Ratio	

1.3.3 Frequenzkontrolle

Die ventrikuläre Frequenz soll bei dieser Therapieform in einem physiologischen Bereich gehalten werden, während die Vorhöfe weiter flimmern (dürfen) [31]. Mehrere Studien belegen bisher, dass die *rhythm-control*- der *rate-control*-Strategie nicht überlegen ist [28, 32–34]. Den nach der frequenzkontrollierten Strategie behandelten Patienten bleiben die manchmal limitierenden Nebenwirkungen der Antiarrhythmika erspart [32], jedoch ist bei dauerhaft bestehendem VHF mit einem strukturellem und elektrophysiologischem Re-Modeling der Vorhöfe zu rechnen [35, 36]. Patienten, die eine Frequenzkontrolle erhalten, zeigen insgesamt häufiger persistentes VHF und haben eine vordiagnostizierte Herzinsuffizienz, Klappenerkrankung, Schlaganfall oder Diabetes [31].

Zur Behandlung stehen β -Blocker, Calcium-Antagonisten vom Non-Dihydropyridin-Typ und Digoxin zur Verfügung [6]. Der Herzfrequenz-senkende Effekt von Amiodaron kann auch in der *rate-control*-Strategie von Nutzen sein – besonders dann, wenn zusätzlich eine Steigerung des Blutdrucks erwünscht ist [37].

β -Blocker werden bevorzugt verwendet und zeigen eine gute Effektivität [27]. Zum Beenden einer akuten ventrikulären Tachykardie – besonders bei kritisch kranken Patienten – stehen verschiedene Wirkstoffe, wie Metoprolol und Propranolol, zur intravenösen Applikation zur Verfügung [27]. Für die Behandlung von chronischem VHF eignen sich oral zu applizierende Medikamente, wie Propranolol, Metoprolol und Atenolol [2]. Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz zeigt Carvedilol eine gute frequenz-limitierende Wirkung und führt – kombiniert mit Digoxin – zu einer Verbesserung der linksventrikulären

Funktion [38]. Eine (relative) Kontraindikation für β -Blocker muss bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen und Asthma sowie AV-Block und kongestiver Herzinsuffizienz bedacht werden [6]. Besonders vorteilhaft präsentieren sich β -Blocker im postoperativem Setting bei erhöhter adrenerger Stimulation [6] und sind somit auch gut geeignet, eine Frequenzlimitation bei POAF zu erreichen.

Non-Dihydropyridin-Calciumantagonisten. Verapamil und Diltiazem haben eine effektive herzfrequenz-senkende Wirkung [39, 40]. Sie können bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion appliziert, sollten aber bei schlechter Pumpleistung gemieden werden [2].

Digoxin wird als eines der wenigen Wirkstoffe, die nicht negativ inotrop sind, immer noch regelmäßig gebraucht. Aufgrund des späten Beginns seiner Wirkung (> eine Stunde) und des noch späteren Peaks (~ sechs Stunden) ist es für die Akutbehandlung nicht sinnvoll [41]. Bei der Therapie von chronischem VHF wirkt sich ungünstig aus, dass es zwar die Ruhe-Herzfrequenz kontrolliert, nicht jedoch die bei körperlicher Anstrengung. Dies lässt sich jedoch durch die Kombination mit einem β -Blocker abfangen [42]. Es besitzt eine schmale therapeutische Breite und die Notwendigkeit zu regelmäßigen Spiegelkontrollen [2, 43].

1.3.4 Rhythmuskontrolle

1.3.4.1 Rhythmuskontrolle: Interventionelle Therapieoptionen

Elektrische Kardioversion. Eine elektrische Kardioversion (KV) kann elektiv zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei therapieresistentem, medikamentösem VHF durchgeführt werden und besitzt eine Konversionsrate von etwa 90 % [44]. Bei hämodynamisch instabilen Patienten sollte eine zeitnahe elektrische KV angestrebt werden. Eine weitere Indikation ist die schnelle atrio-ventrikuläre Überleitung ohne promptes Ansprechen auf einen medikamentösen Konversionsversuch [2]. Bei der elektrischen KV wird von extern ein mit dem QRS-Komplex synchronisierter elektrischer Schock, der optimalerweise biphasisch ist, über antero-posteriore Elektroden [2] mit 200 Joule abgegeben [44]. Mit einer elektrischen KV assoziierte Risiken sind Thrombembolien, Sedierungsabhängige Komplikationen, ventrikuläre Arrhythmien oder Hautverbrennungen [2]. Von zentraler Bedeutung ist die Antikoagulation, welche bei elektiven Kardioversionen ≥ 3 Wochen vor und ≥ 4 Wochen nach der Intervention mit Vitamin-K-Antagonisten

(INR 2,0 – 3,0), Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban durchgeführt werden sollte, wenn VHF länger als 48 Stunden oder von unbekannter Dauer besteht [2]. Alternativ zur Vorbehandlung kann eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zum Ausschluss eines Thrombus vor allem im linken Vorhofohr durchgeführt werden [2].

Weitere. Bei der chirurgischen Cox-Maze-Prozedur (und ihren multiplen Modifikationen) werden lineare Läsionen in die Vorhöfe gesetzt, um durch die entstehenden Narben Erregungsfronten in ihrer Ausbreitung zu stoppen [45]. Die Pulmonalvenenisolation (Radiofrequenz, Kälte, Laser) hat das Ziel, die in den Pulmonalvenen vorhandenen Triggerzentren von den Vorhöfen zu isolieren [46]. Die Rotorenablation wurde jüngst entwickelt, um – entsprechend der Rotorentheorie – sichtbar gemachte Rotoren zu abladieren und Vorhofflimmern zu terminieren [47]: die klinische Relevanz bleibt derzeit abzuwarten.

1.3.4.2 Rhythmuskontrolle: Medikamentöse Therapieoptionen

Indikation. Eine erfolgreiche Rhythmuskontrolle bietet bei Wiederherstellung des Sinusrhythmus den entscheidenden Vorteil der Symptommfreiheit. Dies ist bei Patienten mit symptomatischem VHF der hauptsächliche Grund zur Entscheidung für die *rhythm-control*-Strategie. Es kann jedoch auch das Ziel erreicht werden, das VHF in Dauer und Häufigkeit zu reduzieren und somit dem Patienten Symptomlinderung zu verschaffen. Die antiarrhythmische Therapie sollte in diesem Fall – auch bei fehlendem Sinusrhythmus – beibehalten werden [2]. Weitere Gründe für die Entscheidung zur rhythmus-kontrollierten Therapie sind: Schwierigkeiten bei der frequenz-kontrollierten Strategie, jüngere Patienten, Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie, Patientenwunsch oder ein durch eine akute Erkrankung hervorgerufenen VHF [2, 31]. Auch das Wissen, dass VHF zu strukturellem und elektrischem Re-Modeling führt und das Voranschreiten der Erkrankung (z.B. von paroxysmalem zu persistentem VHF) begünstigt, kann ein Grund für die Entscheidung zur *rhythm-control*-Therapie sein [35, 36]. Den größten Erfolg bringt ein medikamentöser Therapieversuch innerhalb der ersten sieben Tage nach Beginn des VHF [2]. Neben der Wiederherstellung des Sinusrhythmus` sollte, für den Fall des unbemerkten Rückfalls, an eine adäquate Antikoagulation sowie eine frequenzlimitierende Medikation gedacht werden [2].

Als medikamentöse Therapieoptionen für die Kardioversion stehen Antiarrhythmika der Vaughan-Williams-Klasse IC und III zur Verfügung. Außerdem sind mit Dronedaron und Vernakalant in den letzten Jahren zwei weitere vielversprechende Optionen hinzugekommen.

Propafenon und Flecainid werden besonders in der Kardioversion von (ambulatem) symptomatischen paroxysmalen VHF im Rahmen der *Pill-in-the-pocket*-Therapie angewandt [48]. Sie stellen eine Behandlungsoption für Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung dar [48]. Propafenon bremst die Leitung über den AV-Knoten. Es stellt, verglichen mit Amiodaron, den Sinusrhythmus schneller wieder her [49]. Die Wirksamkeit für Flecainid bei postchirurgischen Patienten wurde nachgewiesen [50]. Es zeigte sich jedoch bereits 1989 eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt [51], weshalb auch eine Anwendung bei postoperativen Bypass-Patienten nicht sinnvoll erscheint [22]. Insgesamt ist bei vorgeschädigtem Herzen große Vorsicht bei der Verwendung der Klasse-Ic-Antiarrhythmika aufgrund ihrer proarrhythmischen und potentiell negativ inotropen Wirkung geboten [52].

Dronedaron ist ein nicht-iodhaltiger Abkömmling von Amiodaron [12]. Es senkt die Mortalität und die Hospitalisierungen im Vergleich zu Placebo [53], ist jedoch weniger effektiv als Amiodaron [54]. Es führt bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und reduzierter Pumpfunktion zu einer erhöhten Mortalität [55].

Neben Ibutilid und Dofetilid, die jedoch in Deutschland nicht zugelassen sind, ist Amiodaron das zur Zeit am häufigsten zur medikamentösen KV verordnete Antiarrhythmikum [18]. Dies soll aus diesem Grund in der Folge näher beschrieben werden:

Amiodaron wirkt aufgrund von multipler Kanalblockade (I_{Kr} , I_{Na} , I_{Kur} , I_{to} , I_{CaL} , I_{KAch} , I_{KS}) und ist ein kompetitiver β -adrenerger Antagonist [2, 56]. Es ist iodiert [2]. Seine Halbwertszeit beträgt mehrere Wochen und es hat ein großes Verteilungsvolumen im Fettgewebe [2, 57]. Amiodaron benötigt eine längere Zeit der Aufsättigung, weshalb sowohl der antiarrhythmische Effekt als auch seine Nebenwirkungen, allen voran die QT-Verlängerung, verzögert eintreten können [2]. Amiodaron hat ebenfalls einen entscheidenden frequenz-limitierenden Effekt [37], was sich im *rhythm-control*-Schema im Falle eines Rückfalls günstig auswirkt [2]. Aufgrund seiner zahlreichen Einflüsse auf die Metabolisierung anderer Medikamente (CYP-Inhibierung) kann es toxische Effekte haben und zu Überdosierung der Wirkstoffe führen. An dieser Stelle sind die VKA und Digoxin besonders zu nennen, da sie häufig im gleichen Patientenkollektiv verwendet werden [2]. Amiodaron zeigt besonders gute Wirkung bei der Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus bei Patienten mit paroxysmalen oder persistentem VHF [2, 58]. Es ist Sotalol und Dronedaron in der Erhaltung des Sinusrhythmus in vielen Studien signifikant überlegen [54, 59, 60], angewendet auf kardiochirurgische Patienten zeigen Somberg et

al allerdings Gleichwertigkeit von Amiodaron und Sotalol [61]. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Hypertrophie und/oder Myokardinfarkt zeigt Amiodaron ein niedriges Risiko für Proarrhythmien [2, 56,]. Entgegen seiner guten Wirksamkeit entfallen auf Amiodaron jedoch auch die meisten *serious-adverse-events* und Therapieänderungen aufgrund dessen [62]. Besonders häufig kommt es zu Bradykardien sowie Toxizität gegenüber Leber, Schilddrüse, Auge und Lunge [2, 57]. Seine ausgeprägten Nebenwirkungen veranlasst die Autoren der „AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation (2014)“ zu der Empfehlung, andere Antiarrhythmika – wenn möglich – zu bevorzugen [2]. Für die Therapie speziell von POAF ist es trotz allem Mittel der Wahl [12].

1.3.5 Vernakalant als neue Therapieoption

1.3.5.1 Allgemeine Informationen

Zulassungssituation. Vernakalant Hydrochlorid (im Folgenden kurz: Vernakalant) ist seit 1. September 2010 in der Europäischen Union auf dem Markt und zugelassen für die Behandlung von kürzlich aufgetretenem VHF (≤ 7 Tage bei nicht-chirurgischen und ≤ 3 Tage bei post-operativen herzchirurgischen Patienten). Handelsname ist „Brinavess“ [63]. In den USA erfolgte bisher keine Zulassung durch die *Food and Drug Administration (FDA)*. Grund ist ein Todesfall in der *Arrhythmia Conversion Trial (ACT) V*-Studie, welche daraufhin vorzeitig beendet wurde. Die ACT-V-Studie wurde von der FDA gefordert, um die Risiken des Medikaments genauer zu untersuchen. Die Verhandlungen zwischen Sponsor und FDA führten bisher nicht zur Einigung [64].

Die Einteilung in die gängigen Klassen ist für die neueren Antiarrhythmika nicht gut anzuwenden. Vernakalant kann am ehesten in die Vaughan Williams Klasse III eingeordnet werden [52].

Anwendung. Aktuell ist ausschließlich eine Lösung zur intravenösen Applikation vorhanden. Eine oral anzuwendende Formel ist derzeit in Bearbeitung und unterliegt Phase II-Studien [65, 66]. Die initiale Dosis wird mit 3 mg/kg über 10 Minuten infundiert, gefolgt von einer zweiten Dosis mit 2 mg/kg, wenn nach 15 Minuten noch keine Konversion erfolgt ist [63, 65]. Die Patienten sollten vor der Anwendung gut hydriert worden sein. Eine kontinuierliche Überwachung der Herzfrequenz sollte während und bis zwei Stunden nach Beenden der Infusion gewährleistet sein. Der Blutdruck sollte regelmäßig und

engmaschig bis 15 Minuten nach Beendigung gemessen werden [67]. Bei Auftreten einer signifikanten Bradykardie (z.B. symptomatisch oder HF < 40 bpm) oder Hypotension (symptomatisch oder < 85 mmHg) sollte die Infusion gestoppt werden [68–71].

Kontraindikationen. Patienten mit einer verlängerten QT-Zeit (unkorrigiert > 440 msec), Bradykardie, Sinus-Knoten-Dysfunktion oder AV-Block III. Grades (ohne Vorhandensein eines Schrittmachers), Gebrauch von Antiarrhythmika der Klassen I und III innerhalb der letzten vier Stunden vor Vernakalant, akutes Koronarsyndrom innerhalb der letzten 30 Tage, Patienten mit schwerer Aortenstenose, systolischer Blutdruck < 100 mmHg und Herzinsuffizienz der Klassen III und IV (vgl. Tabelle 3). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Klappenstenosen, hypertropher Kardiomyopathie, restriktiver Kardiomyopathie oder konstriktiver Perikarditis, bei bekannter reduzierter linksventrikulärer Funktion $\leq 35\%$ und bei Lebererkrankungen [63].

Tabelle 3: Kontraindikationen einer Vernakalant-Therapie

QT-Zeit > 440 msec	Bradykardie
Sinusknoten-Dysfunktion	AV-Block III (ohne Vorhandensein eines SM)
Gebrauch v. AA der Kl. I < 4 Std.	ACS < 30 Tage
Schwere Aortenstenose	Systolischer RR < 100 mmHg
Herzinsuffizienz NYHA III/IV	
msec = Millisekunden; AV = atrioventrikulär; SM = Schrittmacher; AA = Antiarrhythmika; ACS = akutes Koronarsyndrom; RR = Blutdruck nach Riva Rocci; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; NYHA = New York	

Leitlinien-Empfehlungen. Die *ESC Guidelines* von 2016 empfehlen die Verwendung von Vernakalant, wie auch Flecainid und Propafenon, für die KV von kürzlich aufgetretenen VHF bei Patienten ohne strukturelle oder ischämische Herzerkrankung (Klasse I, Evidenzlevel A). Außerdem kann Vernakalant als Alternative zu Amiodaron für die medikamentöse KV bei Patienten ohne Hypotension, fortgeschrittener Herzinsuffizienz oder struktureller Herzerkrankung (insbesondere Aortenstenose) genutzt werden (Klasse IIb, Evidenzlevel B). Bei Patienten mit POAF kann Vernakalant zur KV genutzt werden, solange die Patienten keine Hypotension, fortgeschrittene Herzinsuffizienz oder strukturelle Herzerkrankung (insbesondere Aortenstenose) aufweisen (Klasse IIb, Evidenzlevel B) [48].

1.3.5.2 Pharmakokinetik und Physiologie

Pharmakokinetik. Vernakalant hat eine Eliminations-Halbwertszeit von 2,7 Stunden, die sich bei *poor-metabolizern* auf 8,5 Stunden erhöhen kann [72, 73]. Die Metabolisierung

erfolgt über CYP2D6 [65, 72]. Die Pharmakokinetik ist unabhängig von Alter, Geschlecht und Nierenfunktion [72]. Eine Dosisanpassung ist somit nicht notwendig [52]. Inwieweit eine reduzierte Leberfunktion für die Metabolisierung von Vernakalant relevant ist, muss in weiteren Studien überprüft werden [72].

Physiologie. Vernakalant bietet als einziges Antiarrhythmikum eine vorhof-selektive Wirkung, die in bisherigen Untersuchungen vor allem die gefürchtete Nebenwirkung der ventrikulären Arrhythmie und hier besonders die *Torsade-de-Pointes*-Tachykardie minimieren soll [52, 65, 69, 74–76]. Es wirkt über die Blockade kardialer Natrium (Na)- und Kalium (K)-Kanäle, inklusive I_{Kur} , I_{to} , I_{Kr} und $I_{K,Ach}$ und bewirkt somit die Hemmung der Kalium- und Natriumströme [52, 65]. Atriale Selektivität kann im Allgemeinen über drei verschiedene Mechanismen erreicht werden:

- (1) über das Binden an Ionenkanäle, die es nur im Vorhof gibt,
- (2) über das Binden an Ionenkanäle in einem Zustand (offen/geschlossen), der häufiger im Vorhof vorkommt und/oder
- (3) über eine frequenzabhängige, höhere Affinität [65].

Letzteres wird über die hohen Flimmerfrequenzen des Atriums von Bedeutung. Vernakalant erreicht die atriale Selektivität im Speziellen, in dem es

- (1) am Kanalprotein/-untereinheit Kv1.5 ansetzt, der den Kaliumstrom I_{Kur} (ultra-rapid delayed rectifier) trägt. Dieser wird nur im Atrium exprimiert [52]
- (2) Kv1.5-Kanäle im offenen Status hemmt, weshalb es mit den schnellen Frequenzen im Vorhof assoziiert ist [67].
- (3) frequenz- und spannungsabhängig an die Na1.5 α -Untereinheit bindet, was bei höheren Herzfrequenzen die Affinität erhöht und bei physiologischen Herzfrequenzen keine Auswirkung zeigt [67].

I_{Na} sind nicht atrium-selektiv und kommen ebenfalls am Ventrikel vor. Dies führt bei den unselektiv wirkenden Klasse-I-Antiarrhythmika zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachykardien [52]. Vernakalant verlängert (dosisabhängig) die atriale Refraktärzeit, die AV-Knoten-Leitung und dessen Refraktärität [74] und erreicht darüber die Durchbrechung des VHF. Außerdem scheinen die kurz andauernden Aktionspotentiale bei VHF besonders empfindlich gegenüber der I_{Kur} -Hemmung zu sein, was einen weiteren antibrillatorischen Effekt von Vernakalant ausmacht [77]. Während Roy, Rowe et al. zunächst auf kaum veränderte QRS- und QT-Zeiten nach Vernakalant-Applikation hinwiesen [78], zeigte sich hingegen in den ACT I, II und III eine kleine Verlängerung, die

zwischen fünf Minuten und zwei Stunden *post-infusionem* anhalten kann, sodass eventuell ein proarrhythmisches Potential besteht. [76].

1.3.5.3 Wirkung und Nebenwirkung

In den bisherigen Studien konnte Vernakalant bei (postoperativem) Vorhofflimmern eine Konversion herbeiführen. Vernakalant wies in initialen Phase-II-/Phase-III-Studien Konversionsraten von ~50 % (gegenüber 0-10 % bei Placebo) bei einer geringen Nebenwirkungsrate auf. Es zeigte sich, dass die Effektivität bei VHF, das drei Stunden bis sieben Tage bestand, höher war, als bei länger andauerndem VHF [68, 69, 78]. Bei Vorhofflattern hingegen zeigte es keine Wirkung [69, 79]. In der ACT-II-Studie wurde Vernakalant bei postoperativen herzchirurgischen Patienten mit Vorhofflimmern eingesetzt. Es wurden Konversionsraten von 47% erzielt. Dabei konvertierte die Mehrheit der Patienten (75 %) nach der ersten Gabe und mit einer medianen Konversionszeit von acht Minuten. Es ließ sich kein Unterschied in den Konversionsraten zwischen Patienten, die Koronararterienbypässe (CABG) erhielten und solchen mit Klappenoperationen feststellen. Insgesamt wiesen 57 % aller Responder nach sieben Tagen weiterhin einen Sinusrhythmus auf [69].

Eine Subgruppenanalyse von Torp-Pedersen et al. der ACT I-IV ergab, dass Vernakalant bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung (IHD) eine ähnliche Effektivität zu denen ohne IHD aufweist (45,7 % vs. 47,3 %). Zudem kam es nicht zu medikamentenbezogenen Fällen von ventrikulärer Arrhythmie oder Tod [80].

Nebenwirkungen. Wie Tabelle 4 zu entnehmen ist, umfassen die häufigsten Nebenwirkungen das Auftreten von Geschmacksveränderungen (20-30 %) [73]. Diese werden von den Patienten als metallisch, seltsam oder schlecht beschrieben [52] und sind vermutlich auf die zentralnervösen Blockaden von Natriumkanälen zurück zu führen [65, 73]. Weiterhin kommt es zu vermehrtem Niesen (10 – 20 %), Parästhesien (8 %) und Übelkeit (6 %). Normalerweise ist mit einem Verschwinden innerhalb von 5 – 15 Minuten zu rechnen [73].

Tabelle 4: Nebenwirkungen von Vernakalant

Nicht-kardiale Nebenwirkungen	Kardiale Nebenwirkungen
Geschmacksveränderungen (20–30%)	Sinusbradykardie
Niesen (10–20%)	Kompletter AV-Block
Parästhesien (8%)	Ventrikuläre Arrhythmie (nach 2 Std. 5,3%, nach 24 Std. 12,5%)
Übelkeit (6%)	
Hypotension, schwer (1,3%), mild (5–7%)	

AV = atrio-ventrikulär

Das Auftreten von sogenannten *serious-adverse-events* (SAE), gefährlichen Nebenwirkungen, in den ersten 24 Stunden liegt bei 4,1 % - vergleichbar mit Placebo (3,9 %) [67]. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung ist die Hypotension (1,3 %) [67], die besonders bei vorbestehender ventrikulärer Dysfunktion auftreten kann [65]. So lag die Rate von Hypotensionen bei Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz bei 16,1 %, was daran liegen könnte, dass jene Patienten sensibler auf den potentiell inotropen Effekt der Natriumblockade reagieren [63, 73]. Vorübergehende (milde) Hypotensionen treten bei 5-7 % der Patienten auf, sind transient (15-20 Minuten) [63, 73] und reagieren in der Regel gut auf einen Flüssigkeitsbolus [68].

Kardiale Nebenwirkungen, die unter Vernakalant beobachtet wurden, sind Sinusbradykardie und kompletter AV-Block. Ventrikuläre Arrhythmien kamen in etwa gleich häufig zur Placebogruppe vor (5,3 % vs. 6,3 % nach 2 Std. und 12,5 % vs. 16,5 % nach 24 Std.). In den ausschlaggebenden Studien (CRAFT, ACT I-IV) gab es insgesamt einen Todesfall, der mit Vernakalant assoziiert sein könnte. Dieser Patient erhielt Metoprolol und Vernakalant in zeitlichem Zusammenhang und entwickelte Kammerflimmern, dessen Reanimation erfolglos blieb. Der Patient litt unter einer Aortenstenose (eigentlich eine Kontraindikation) und hatte ein akutes Koronarsyndrom [67].

1.3.6 Prävention von POAF

β-Blocker. Die präoperative Einnahme von β-Blockern konnte in verschiedenen Studien als wirksam bewiesen werden [13, 81–83] und die Einnahme wird routinemäßig in der Herzchirurgie empfohlen [2]. Soweit Patienten β-Blocker nicht bereits in der Vormedikation aufweisen, soll am Aufnahmetag mit der Einnahme begonnen werden [18].

Amiodaron. Auch Amiodaron zeigt eine gute Wirksamkeit in der Prävention von POAF [83–86]. Nach einer oralen Gabe von 10mg/kg/d sechs Tage vor und nach einer Herzoperation kam es zu einem signifikant reduzierten Auftreten von Vorhofflimmern im Vergleich zu Placebo. Besonders profitierten ältere Patienten ≥ 65 Jahre [84]. Mitchell et al konnten eine Überlegenheit von Amiodaron zu β -Blockern zeigen [84]. Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen von Amiodaron [18] ist der Einsatz jedoch nur bei Kontraindikationen von β -Blockern indiziert [87].

Statine. Es gibt Studien, die nach Einnahme von Statinen eine Reduktion von POAF beobachten [88–90] und eine Assoziation mit einer kürzeren Aufenthaltsdauer im Krankenhaus sehen [91]. Andere beurteilen die bisherigen Untersuchungen für nicht-aussagekräftig und halten es für notwendig, die präoperative Statintherapie weiterführend zu untersuchen [83, 85]. Eine große randomisiert-kontrollierte Studie zeigte 2016 keinen Effekt von Rosuvastatin in Bezug auf POAF nach Herzoperationen und war mit einer erhöhten Rate an Nierenschädigungen assoziiert [92].

Kortikosteroide. Den Zusammenhang zwischen postoperativen Arrhythmien und Inflammation legen verschiedene Studien dar (s. "Pathomechanismen"). In der Folge untersuchte Einflüsse von perioperativ verabreichten Kortikosteroiden auf POAF zeigten eine signifikante Reduktion der Arrhythmie [93–96]. Unter moderaten Dosen Hydrocortison (alle 8 Stunden für 3 Tage) fiel die POAF-Inzidenz auf 30 % (gegenüber Placebo 48 %) [94]. In einer 2012 durchgeführten randomisiert-kontrollierten Studie von Dielemann et al. erhielten die Patienten intraoperativ eine hohe Dosis Dexamethason, was in der Folge jedoch nicht zur Reduktion von POAF führte. Zudem fielen vermehrt Hyperglykämien und Wundinfektionen auf [97].

Magnesium und Ω -3-Fettsäuren. Ein häufig mit POAF assoziierter Faktor ist die Hypomagnesiämie [18]. Entgegen vieler vorheriger Studien, kamen Cook et al (2013) in einer Meta-Analyse zur abschließenden Aussage, dass Magnesium keinen prophylaktischen Effekt auf POAF zeigt [98]. Auch die Verwendung von Ω -3-Fettsäuren führte bisher zu keinem signifikanten Unterschied im Auftreten von POAF [90].

1.4 Ziele der Arbeit

1. Wie hoch sind die Konversionsraten von Vernakalant speziell beim herzchirurgischen Patientenkollektiv?
2. Wie ändern sich die Konversionsraten des Patientenkollektivs im früh- und spätpostoperativen Verlauf sowie im *Follow-up*?
3. Wie hoch ist die Prävalenz der aus der Literatur bekannten Risikofaktoren für postoperatives Vorhofflimmern in diesem Patientenkollektiv?
4. Gibt es in den mit Vernakalant behandelten Subgruppen (Alter, OP-Art, LVEF < 50) signifikante Unterschiede in der Konversionsrate? Lassen sich hieraus eventuell Prädiktoren für ein gutes Ansprechen auf Vernakalant ableiten?
5. Resultiert ein frühzeitiger Behandlungsstart mit Vernakalant nach Diagnose von postoperativen Vorhofflimmern in einer höheren Konversionsrate?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die vorliegende monozentrische Studie umfasst einerseits eine retrospektive, anonymisierte Datenanalyse und beinhaltet zudem ein *Follow-up* nach durchschnittlich sechs Monaten.

Das Patientenkollektiv umfasst 75 Patienten, die im Zeitraum von Oktober 2011 bis Februar 2014 durch die Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf operiert wurden, postoperativ erstmals Vorhofflimmern bekamen und aus diesem Grunde mit Vernakalant (Brinavess®) behandelt wurden. Bei erneuter Prüfung der klinischen Angaben über den präoperativen Status der Patienten fiel bei einem Patient ein bekanntes Vorhofflimmern auf, woraufhin dieser von der Studie ausgeschlossen wurde.

2.2 Endpunkte der Studie

Primärer Endpunkt der Studie ist die Konversion in den Sinusrhythmus nach intravenöser Gabe von Vernakalant für mindestens eine Minute, sowie der Rhythmusverlust nach 120 Minuten, zehn Tagen und durchschnittlich sechs Monaten.

Sekundärer Endpunkt ist die Identifikation von Risikofaktoren für postoperativ erstmalig auftretendes Vorhofflimmern sowie Prädiktoren für die erfolgreiche Konversion im Patientenkollektiv.

2.3 Datenerhebung

Bevor die Datenerhebung durchgeführt wurde, erhielten die Patienten eine ausführliche Information und stimmten schriftlich der Teilnahme an der Studie zu. Zudem gingen die gleichen Patienten in eine Multicenterstudie („SPECTRUM“) mit ein, die parallel mit ähnlichen Daten, jedoch ohne *Follow-up* erhoben wurde.

Die Datenerhebung erfolgte zunächst durch Prüfung der Patientenakten und Ermittlung von anamnestischen und demographischen Angaben. Folgende Daten wurden in einer

Exceltable erfasst: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, insulinpflichtiger/ nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus, bekannte arterielle Hypertonie, NYHA-Stadium, bekannte koronare Herzerkrankung, Mitralklappeninsuffizienz, hochgradige Stenose des rechten oder linken Hauptstamms, linksventrikuläre Funktion, Creatinkinase- und Serumkaliumwert bei Aufnahme sowie die aktuelle herzwirksame Medikation.

Die erhobenen operativen Variablen umfassen die Art der herzchirurgischen Operation, sowie die Dauer der extrakorporalen Zirkulation und Aortenklemmzeit, sofern eine Operation mittels Herz-Lungen-Maschine durchgeführt wurde. Des Weiteren wurden folgende Variablen erhoben: Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate, durchschnittlicher zentralvenöser Druck, durchschnittlicher pH-/Laktat-/Hämoglobinwert aus venösen Blutgasanalysen. Außerdem wurde erfasst, ob es intraoperativ zu Elektrolytimbalancen kam. Hierbei wurden Kaliumwerte unter 3,8 mmol/L oder über 5,2 mmol/L sowie Natriumwerte unter 135 mmol/L oder über 145 mmol/L festgelegt. Es wurde weiterhin dokumentiert, ob der Patient bei Übernahme auf die Intensivstation mittels Katecholamintherapie (Adrenalin/ Noradrenalin) unterstützt wurde.

Nach Auftreten von Vorhofflimmern wurde ein EKG geschrieben. Während der Verabreichung von Vernakalant ist eine kontinuierliche Monitorüberwachung der Vitalparameter empfohlen [67], sodass die Patienten, wenn nicht bereits geschehen, auf die Intensivstation oder Intermediate-Care-Station verlegt wurden. Aus der dort angefertigte Dokumentation wurden folgende Daten erhoben: Zeitpunkt des Auftretens und der Gaben von Vernakalant sowie dessen Dosis, Konversion nach erster oder zweiter Gabe, Herzrhythmus nach 90 und 120 Minuten, Zeit bis zur Konversion vom Start der letzten Infusion aus gerechnet. In zeitlichem Zusammenhang zum ersten Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern wurden zudem pH- und Laktatwert aus venösen oder arteriellen Blutgasanalysen, Hypotonie vor und nach der Vernakalantgabe, Creatinkinase- und Troponin-T-Werte erfasst. Ist eine Konversion durch andere medikamentöse oder interventionelle Maßnahmen im Nachhinein erreicht worden, so wurde dies ebenfalls dokumentiert.

Um die aus der Literatur bekannten postoperativen Risikofaktoren für ein neu auftretendes Vorhofflimmern nach herzchirurgischer Operation im vorliegenden Patientenkollektiv zu detektieren, wurde erfasst, ob in der Folge eine Pneumonie, SIRS, Sepsis, Beatmung über 24 Stunden oder Re-Intubation auftrat. Für die Erfassung der unnatürlich ho-

hen oder niedrigen Füllungsdrücke wurde der zentralvenöse Druck im Durchschnitt berechnet und Werte unter 3 mmHg oder über 6 mmHg dokumentiert. Sauerstoffsättigungswerte unter 90 % und Laktatwerte >2 mmol/L wurden im Rahmen der Hypoxie-Variablen erfasst.

Bei den Patienten wurde durchschnittlich 8-10 Tage nach der Operation ein EKG, eine Echokardiographie, sowie eine Blutentnahme durchgeführt, um die frühpostoperativen Variablen zu erfassen: bestehender Herzrhythmus, linksventrikuläre Funktion, - wenn vorhanden – Grad der Mitralklappeninsuffizienz. Außerdem wurden Entlassungsmedikation und Dauer des stationären Aufenthalts dokumentiert.

Für den Erhalt der spätpostoperativen Daten wurden Hausärzte, Kardiologen oder Rehakliniken telefonisch kontaktiert: per Faxübermittlung, mündlicher Befunddurchsage des behandelnden Arztes oder Befund im Rehaklinik-Entlassungsbrief wurden Informationen zum aktuellen Herzrhythmus und der herzwirksamen Medikation erreicht.

2.4 Statistische Analyse

Zunächst erfolgte eine ausführliche, deskriptive Bearbeitung der Variablen des Gesamtkollektivs. Des Weiteren wurden kategoriale Variablen in prozentuaalem Anteil angegeben, während stetige Variablen, abhängig von der Gesamtverteilung, jeweils in arithmetischem Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median ausgedrückt wurden. Das Gesamtkollektiv aller Patienten wurde anschließend per Filterfunktion der Exceltabelle in eine Konversionsgruppe (Konv) und eine nicht-Konversionsgruppe (nKonv) geteilt und nach erneuter Berechnung der oben angegebenen Werte auf die Verteilung von Risikofaktoren, anamnestischen Daten und Behandlungsvariablen auf diese beiden Untergruppen evaluiert. Um die statistische Relevanz zu prüfen, erfolgte für ausgewählte Variablen (Alter, OP-Art, linksventrikuläre Funktion und Dauer von Diagnose des POAF bis Therapie mit Vernakalant) die Auswertung mittels t-Test (stetige Variablen) oder Chi-Quadrat-Test (kategoriale Variablen). Nach Bonferroni-Adjustierung wird für $\alpha < 0,0125$ eine statistische Signifikanz angenommen. Aufgrund des Studiendesigns und der geringen Patientenzahl ist die vorliegende Arbeit im Allgemeinen als explorative Analyse zu verstehen.

2.5 Ethikvotum

Die Studie wird bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität unter der internen Studiennummer 4346 geführt.

3 Ergebnisse

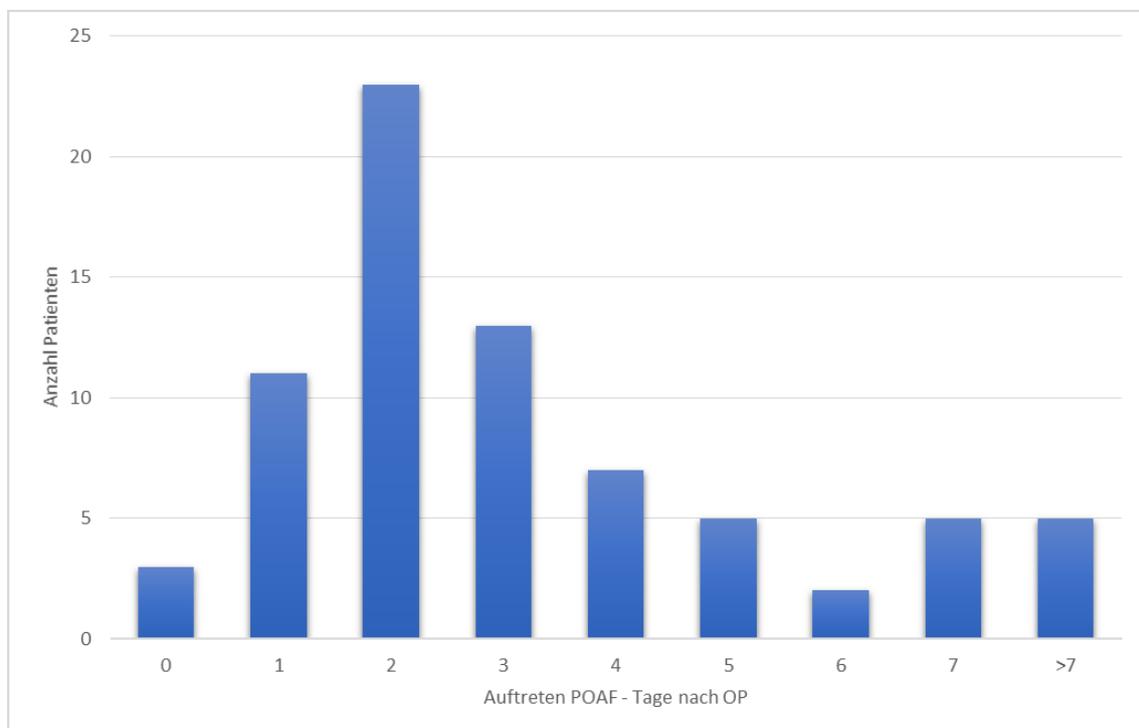
3.1 Konversionsraten von Vernakalant

In 40 von 74 (54,1 %) Patienten konnte nach der ersten Gabe von Vernakalant eine Konversion in den Sinusrhythmus erreicht werden (vgl. Abb. 2). In weiteren 17 (23 %) Patienten erfolgte die Konversion nach der zweiten intravenösen Gabe, was einer Gesamtkonversionsrate von 77 % (n=57) entspricht. Nach 120 Minuten ließ sich noch bei 52 Patienten (70,3 %) ein Sinusrhythmus nachweisen.

Insgesamt beträgt die Konversionszeit nach Verabreichung von Vernakalant im Median 18 Minuten (Mittelwert 56,1 Minuten). Die minimale Konversionszeit betrug 5 Minuten, die maximale 660 Minuten vom Start der letzten Infusion aus gerechnet.

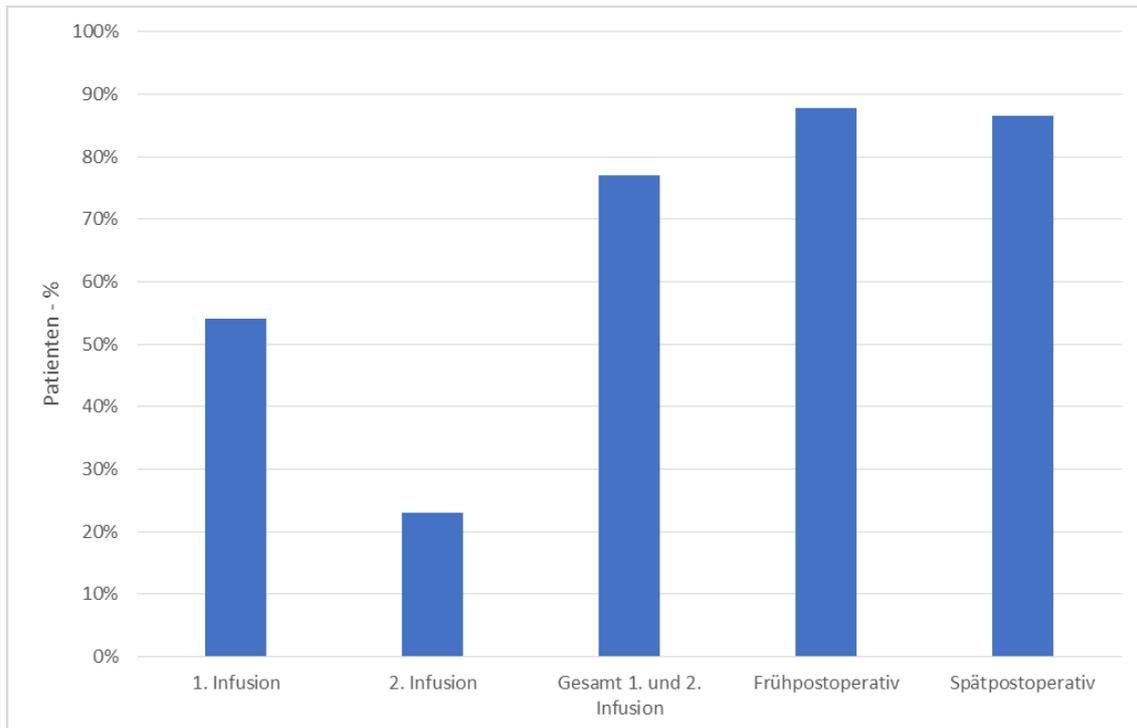
Das Auftreten des POAF (vgl. Abb. 1) beschränkte sich vor allem auf die ersten fünf postoperativen Tage mit einem Peak an Tag zwei.

Abbildung 1: Tag des initialen Auftretens von POAF



Bei der frühpostoperativen Untersuchung nach 10 Tagen waren 65 Patienten (87,8 %) im Sinusrhythmus, acht Patienten (10,8 %) wiesen Vorhofflimmern auf. Ein Patient befand sich zu diesem Zeitpunkt noch auf der Intensivstation und musste mittels Schrittmacher und IABP therapiert werden.

Abbildung 2: Übersicht der Konversionsraten



Bei der spätpostoperativen Untersuchung konnte bei 86 % (n=64) aller Patienten ein Sinusrhythmus, bei 12 % (n=9) kein Sinusrhythmus festgestellt werden. Ein Patient war zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben.

Betrachtet man die Gruppe der Patienten genauer, die auch bei der spätpostoperativen Untersuchung nicht im Sinusrhythmus sind, so fällt ein zum Gesamtkollektiv vergleichbarer Altersdurchschnitt von 70,9 (SD ± 8,7) Jahren auf (vgl. Tabelle 5). Überdurchschnittlich viele Patienten dieser Gruppe sind Männer (88,9 % vs. 66,2 % im Gesamtkollektiv) und Patienten mit erhöhten BMI-Werten ($30,4 \pm 7,5 \text{ kg/m}^2$ vs. $26,9 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$). Der Anteil der Patienten mit Nikotinanamnese (55,6 %) und COPD (33,3 %) ist knapp doppelt so hoch wie im Gesamtkollektiv (Nikotinabusus 25,7 %, COPD 16,2 %).

Tabelle 5: Patientencharakteristika der nicht-Konvertierten zum spätpostoperativen Zeitpunkt

		nKonv - Spätpostoperativ	
		Durchschnitt (SD)	Median (Spanne) oder n(%)
Alter, Jahre		70,9 (8,7)	
männlich			8 (88,9%)
BMI, kg/m²		30,4 (7,5)	
Hypertension			9 (100%)
Rheumatische Erkrankung			0
Nikotinabusus			5 (55,6%)
Diabetes mellitus			2 (22,2%)
COPD			3 (33,3%)
Hypercholesterinämie			6 (66,7%)
Gefäßerkrankung	1		2 (22,2%)
	2		1(11,1%)
	3		3 (33,3%)
Hochgradige Stenose rechter Hauptstamm			1 (11,1%)
Hochgradige Stenose linker Hauptstamm			0
LVEF < 50%			1 (11,1%)
NYHA	I		1 (11,1%)
	II		6 (66,7%)
	III		1 (11,1%)
HLM-Zeit, Minuten		102,1 (62,7)	
Aorten-Klemmzeit, Minuten		83,1 (40,2)	
Mitralklappeninsuffizienz	I		3 (33,3%)
	II		3 (33,3%)
	III		1 (11,1%)

BMI = Body Mass Index; COPD = chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA = Klassifizierung nach New York Heart Association; HLM = Herz-Lungen-Maschine

3.2 Nebenwirkungen von Vernakalant

Nach der Verabreichung von Vernakalant konnte bei 4 % (n=3) eine nicht-katecholaminpflichtige, milde Hypotension festgestellt werden, wohingegen diese vor der Verabreichung bei 16 % (n=12) der Patienten zu beobachten war. Bradykardien traten nicht auf. Der Einsatz von Schrittmachern oder zusätzlicher Katecholamintherapie wurde nicht notwendig. Es musste kein Patient reanimiert werden.

Ein Patient wies nach der ersten Gabe Vernakalant ein intermittierendes Blockbild im EKG auf, sodass trotz nicht erfolgter Konversion in den Sinusrhythmus keine weitere Gabe verabreicht wurde.

3.3 Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern im Patientenkollektiv

3.3.1 Präoperative Risikofaktoren

In dem untersuchten Patientenkollektiv ließen sich vor allem drei präoperative Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern wiederfinden: hohes Alter, männliches Geschlecht und arterielle Hypertonie. Im Durchschnitt war das untersuchte Patientenkollektiv 70,1 Jahre alt (Minimum 45 Jahre, Maximum 89 Jahre). Von 74 Patienten waren 49 Männer und 89,2 % (n=66) wiesen eine bekannte arterielle Hypertonie auf. Eine höhergradige Stenose der rechten Koronararterie wiesen 35,1 % (n=26) aller Patienten, eine bekannte rheumatische Erkrankung 4,1 % (n=3) auf. Eine kongestive Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Funktion von weniger als 50 % konnte bei 16,2 % (n=12) der Patienten im Vorhinein ermittelt werden.

3.3.2 Intraoperative Risikofaktoren

Als intraoperative Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern ließen sich vor allem unnatürlich hohe Füllungsdrücke und Elektrolytimbalancen identifizieren. Bei 59,5 % (n=44) fanden sich Elektrolytimbalancen. Ein erhöhter zentraler Venendruck ließ sich bei 89,2 % (n=66) aller Patienten nachweisen, während bei 35,1 % aller Patienten die Herz-Lungen-Maschine länger als 120 Minuten zum Einsatz kam. Einen niedrigen durchschnittlichen Hämoglobinwert wiesen hingegen 27,0 % (n=20) der Patienten auf. Intraoperativ erhielten 21,6 % (n=16) mehr als zwei Erythrozytenkonzentrate. Bei 4,1 % (n=3) kam es zur Verwendung einer IABP. Eine Übersicht der Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs ist Tabelle 6 zu entnehmen.

3.3.3 Postoperative Risikofaktoren

Als postoperativer Risikofaktor lässt sich vor allem der unnatürlich hohe Füllungsdruck ermitteln: hier wiesen 90,5 % (n=67) der Patienten im Durchschnitt einen zentralen Venendruck von über sechs mmHg auf, wobei der zentrale Venendruck bei sechs von acht verbleibenden Patienten nicht dokumentiert wurde. Eine Hypoxie mit niedrigen SO₂-und zusätzlich hohen Lactatwerten konnte bei 9,5 % (n=7) der Patienten eruiert werden. Bei 12,2 % (n=9) der Patienten trat postoperativ eine Pneumonie und bei 2,7 % (n=2) eine Sepsis auf. Eine längere invasive Beatmung von über 24 Stunden musste bei 5,4 % (n=4) durchgeführt werden. Außerdem hat bei 6,7 % (n=5) eine Re-Intubation innerhalb von 24 Stunden nach Extubation stattgefunden. Kein Patient wies Symptome eines SIRS auf.

Tabelle 6: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

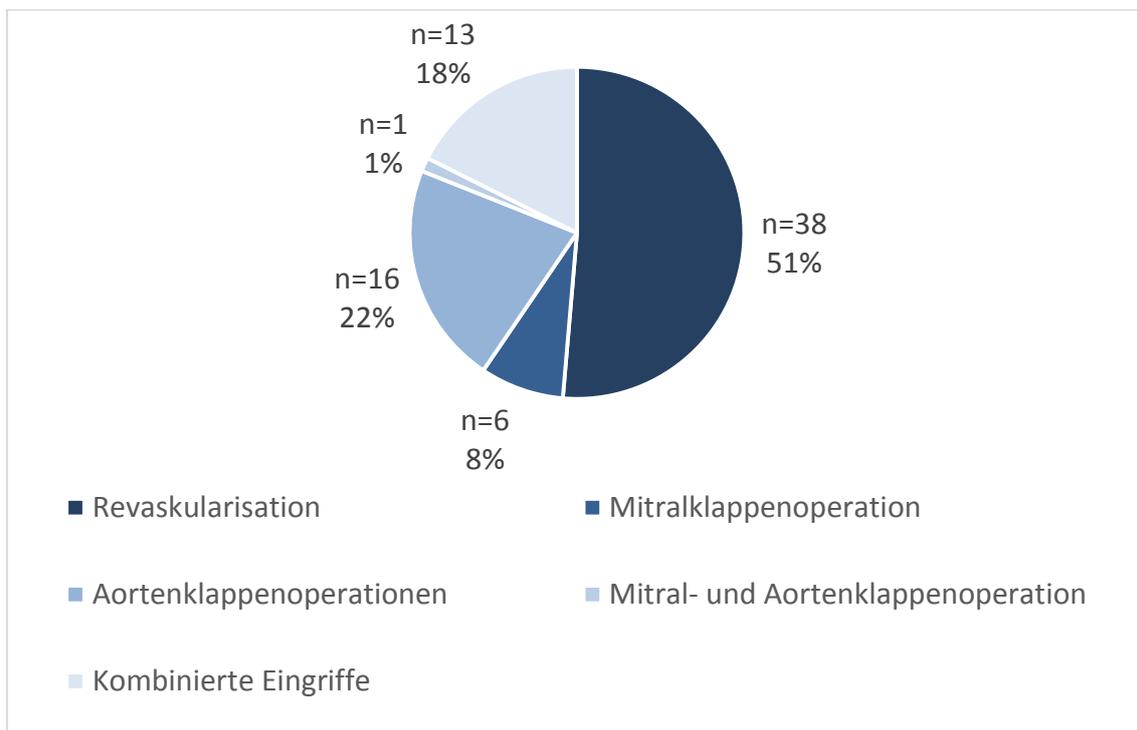
	Durchschnitt (SD)	Median (Spanne) oder n(%)
Alter, Jahre	70,7 (9,3)	
männlich		49 (66,2%)
BMI, kg/m²	26,9 (5,2)	
Hypertension		66 (89,2%)
Rheumatische Erkrankung		3 (4,1%)
Nikotinabusus		19 (25,7%)
Diabetes mellitus		22 (29,7%)
COPD		12 (16,2%)
Hypercholesterinämie		50 (67,6%)
Gefäßerkrankung		
1		8 (10,8%)
2		10 (13,5%)
3		38 (51,4%)
Hochgradige Stenose rechter Hauptstamm		26 (35,1%)
Hochgradige Stenose linker Hauptstamm		25 (33,8%)
LVEF < 50%		12 (16,2%)
NYHA		
I		7 (9,5%)
II		40 (54,1%)
III		8 (10,8%)
HLM-Zeit, Minuten	92,1 (62,9)	
Aorten-Klemmzeit, Minuten	67,7 (41,8)	
Mitralklappeninsuffizienz		
I		23 (31,1%)
II		11 (14,9%)
III		9 (12,2%)

BMI = Body Mass Index; COPD = chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA = Klassifizierung nach New York Heart Association; HLM = Herz-Lungen-Maschine

3.4 Durchgeführte herzchirurgische Eingriffe

Im untersuchten Kollektiv erhielten die Patienten vor allem aorto-coronare Venenbypässe (ACVB) (n=37) und Aortenklappeneingriffe (n=27). Eine totale arterielle Revaskularisation (TAR) wurde bei 14 Patienten, ein Mitralklappeneingriff bei 10 Patienten durchgeführt. Operationen an der Trikuspidalklappe wurden nicht unternommen.

Abbildung 3: Verteilung der durchgeführten Operationstypen



Insgesamt erhielten 38 Patienten (51,4 %) eine Revaskularisation, 23 Patienten (31,1 %) eine ausschließliche Klappenoperation und 13 Patienten (17,6 %) einen kombinierten Eingriff (vgl. Abb. 3). Die ausschließlich an einer Klappe operierten Patienten lassen sich wie folgt aufteilen: Mitralklappenoperation: sechs Patienten (8 %), Aortenklappenoperation: 16 Patienten (22 %), kombinierte Mitralklappen- und Aortenklappenoperation: ein Patient (1 %). Mit der Herz-Lungen-Maschine wurden 57 von 74 Patienten operiert.

3.5 Todesfälle

Es starben drei Patienten des untersuchten Kollektivs im Zeitraum von der Herzoperation bis zum Follow-up nach sechs Monaten, jedoch war kein Todesfall mit der Vernakalant-

Gabe assoziiert. Ein Patient verstarb während des initialen Aufenthalts an Multiorganversagen bei septischem Schock und Pneumonie. Dieser Patient geht nicht in die spätpostoperativen Daten mit ein. Zwei weitere starben nach Wiederaufnahme an kombiniert kardiogenem und septischem Schock bei Sternumdefekt beziehungsweise Dünndarmischämie und –perforation mit mesenterialer Nachblutung und septischem Schock 15 beziehungsweise sieben Wochen nach der Operation. Die spätpostoperativen Daten dieser beiden Patienten konnten zwei bzw. einen Monat nach der Operation erhoben werden.

3.6 Subgruppenanalyse für das Ansprechen auf eine Vernakalanttherapie

Das Patientenkollektiv kann hinsichtlich seines Ansprechens auf die Vernakalanttherapie in zwei Gruppen unterteilt werden: die Gruppe der Konvertierten (Konv) und die Gruppe der nicht-Konvertierten (nKonv). Auf dieser Grundlage kann eine Betrachtung der Patientencharakteristika (vgl. Tabelle 7) dazu führen, Prädiktoren für eine erfolgreiche Vernakalanttherapie zu identifizieren und in Zukunft die Erfolgchancen des Medikaments im Vorhinein abzuschätzen.

In der Konversionsgruppe (Konv) erhielten die Patienten zu 56,1% (n=32) eine Revaskularisierung, zu 31,6% (n=18) eine Klappen-Operation und zu 12,3% (n=7) einen kombinierten Eingriff. Die Verteilung in der Gruppe der Nicht-Konvertierten (nKonv) zeigte sich ausgeglichener: Revaskularisierung und kombinierte Eingriffe je 35,3% (n=6) und Klappen-Operation 29,4% (n=5). Der Durchschnitt \pm SD des Alters der Patienten der nKonv war im Vergleich höher ($75,2 \pm 4,1$ Jahre vs. $69,4 \pm 10,0$ Jahre, $p < 0,0125$), der Anteil der Männer niedriger (58,8% vs. 68,4%). Die Patienten der Konv wiesen tendenziell einen höheren *Body-Mass-Index* auf ($27,29 \pm 5,4$ kg/m² vs. $25,73 \pm 4,2$ kg/m²) und enthielten einen höheren Anteil von Patienten mit Raucheranamnese (28,1% vs 17,6%). Der Anteil der Hypertoniker in beiden Gruppen zeigte sich nahezu gleich (nKonv 88,2% vs. Konv 89,5%). Betrachtet man die perioperativen Variablen in beiden Gruppen, sind keine großen Unterschiede festzustellen. Die Zeit an der extrakorporalen Zirkulation beträgt bei den Konv-Patienten im Durchschnitt 90 ± 65 Minuten (Aortenklammzeit 71 ± 42 Minuten), bei den nKonv-Patienten 97 ± 56 Minuten (Aortenklammzeit 57 ± 39 Minuten). Die durchschnittlichen Laktatwerte sind in der Konv-Gruppe unwesentlich niedriger ($1,3 \pm 0,5$ mmol/L vs. $1,6 \pm 0,6$ mmol/L). Durchschnittlicher Hämoglobinwert ($9,6$

$\pm 1,0$ g/dl vs. $9,6 \pm 1,2$ g/dl) und Anzahl der intraoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate (à ca. 300ml) ($1,7 \pm 1,9$ vs. $1,5 \pm 1,8$) geben keinen Hinweis auf unterschiedliche Ausgangsvoraussetzungen für die Konversion in der Konv- zur nKonv-Gruppe.

Tabelle 7: Patientencharakteristika der Konv- im Vergleich zur nKonv-Gruppe

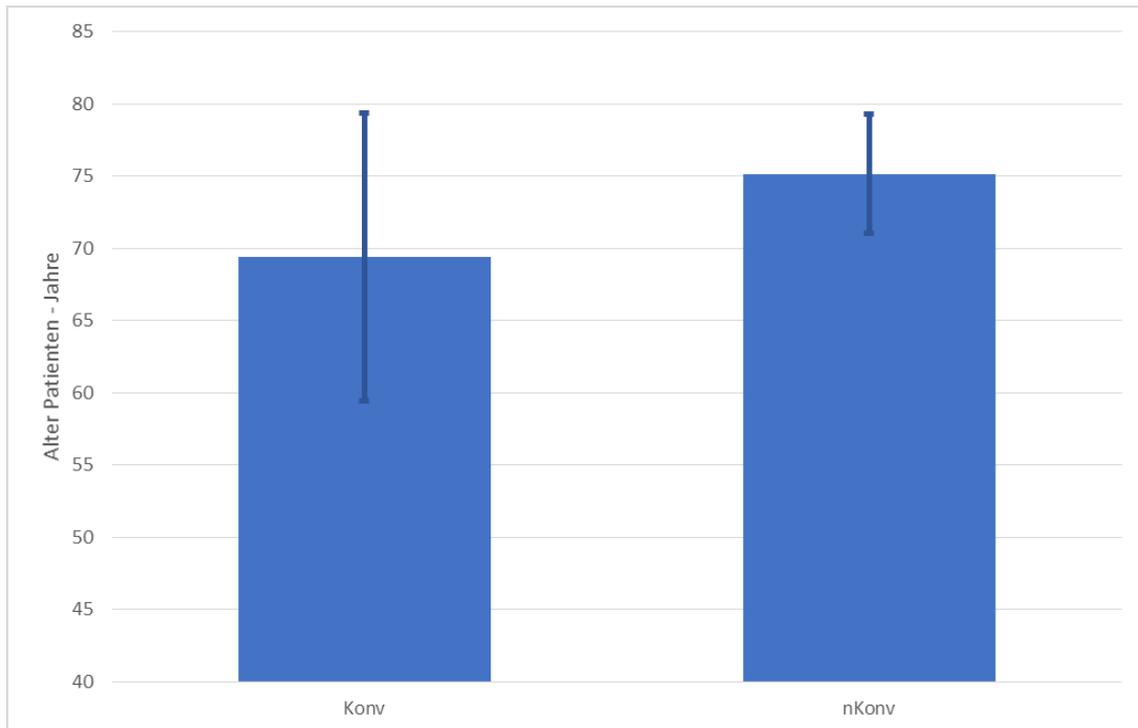
	Konv		nKonv	
	Durchschnitt (SD)	Median (Spanne) oder n(%)	Durchschnitt (SD)	Median (Spanne) oder n(%)
Alter, Jahre	69,4 (10,0)		75,2 (4,1)	
männlich		39 (68,4%)		10 (58,8%)
BMI, kg/m²	27,29 (5,42)		25,73 (4,2)	
Hypertension		51 (89,5%)		15 (88,2%)
Rheumatische Erkrankung		1 (1,8%)		2 (11,8%)
Nikotinabusus		16 (28,1%)		3 (17,7%)
Diabetes mellitus		18 (31,6%)		4 (23,5%)
COPD		7 (12,3%)		5 (29,4%)
Hypercholesterinämie		37 (64,9%)		13 (76,5%)
Gefäßerkrankung	1	6 (10,5%)		2 (11,8%)
	2	7 (12,3%)		3 (17,7%)
	3	30 (52,6%)		8 (47,1%)
Hochgradige Stenose rechter Hauptstamm		22 (38,6%)		4 (23,5%)
Hochgradige Stenose linker Hauptstamm		21 (36,8%)		4 (23,5%)
LVEF < 50%		11 (19,3%)		1 (5,9%)
NYHA	I	6 (10,5%)		1 (5,9%)
	II	27 (47,4%)		13 (76,5%)
	III	7 (12,3%)		1 (5,9%)
HLM-Zeit, Minuten	90,5 (65,0)		97,1 (55,9)	
Aorten-Klemmzeit, Minuten	71,4 (42,1)		56,8 (39,0)	
Mitralklappeninsuffizienz	I	19 (33,3%)		4 (23,5%)
	II	9 (15,8%)		2 (11,8%)
	III	4 (7,0%)		5 (29,4%)

BMI = Body Mass Index; COPD = chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA = Klassifizierung nach New York Heart Association; HLM = Herz-Lungen-Maschine

Elektrolytdysbalancen während der Operation kamen hingegen in der nKonv-Gruppe zu 88,2% (vs. 50,9%) vor. Interessanterweise kann man bei der nKonv-Gruppe keine längere stationäre Aufenthaltsdauer ($16,4 \pm 7,6$ Tage vs. $17,5 \pm 10,8$ Tage) beobachten.

Alter. Im Vergleich der Konv- zur nKonv-Gruppe zeigt einzig das Alter eine statistische Signifikanz: Das Alter der Patienten der Konv-Gruppe lag mit einem Durchschnitt von 69,4 Jahren signifikant ($p = 0,0005$) unter dem der nKonv-Gruppe mit 75,2 Jahren (vgl. Abb. 4).

Abbildung 4: Durchschnittliches Alter der Patienten



Dauer von Diagnosestellung bis zum Therapiebeginn mit Vernakalant. Auffällig erschien, dass die Patienten der Konv-Gruppe kürzere Zeit nach Einsetzen des VHF mit Vernakalant behandelt wurden (vgl. Abb. 5). Im Durchschnitt vergingen 06:13 Stunden (Median 01:30 Stunden) bis zum Therapiebeginn in der Konv-Gruppe und 196:00 Stunden (Median 09:24 Stunden) bis zum Therapiebeginn in der nKonv-Gruppe. Dieses Ergebnis ist jedoch nach Bonferroni-Adjustierung knapp nicht signifikant ($p = 0,029$).

Abbildung 5: Dauer des POAF bis zum Behandlungsbeginn

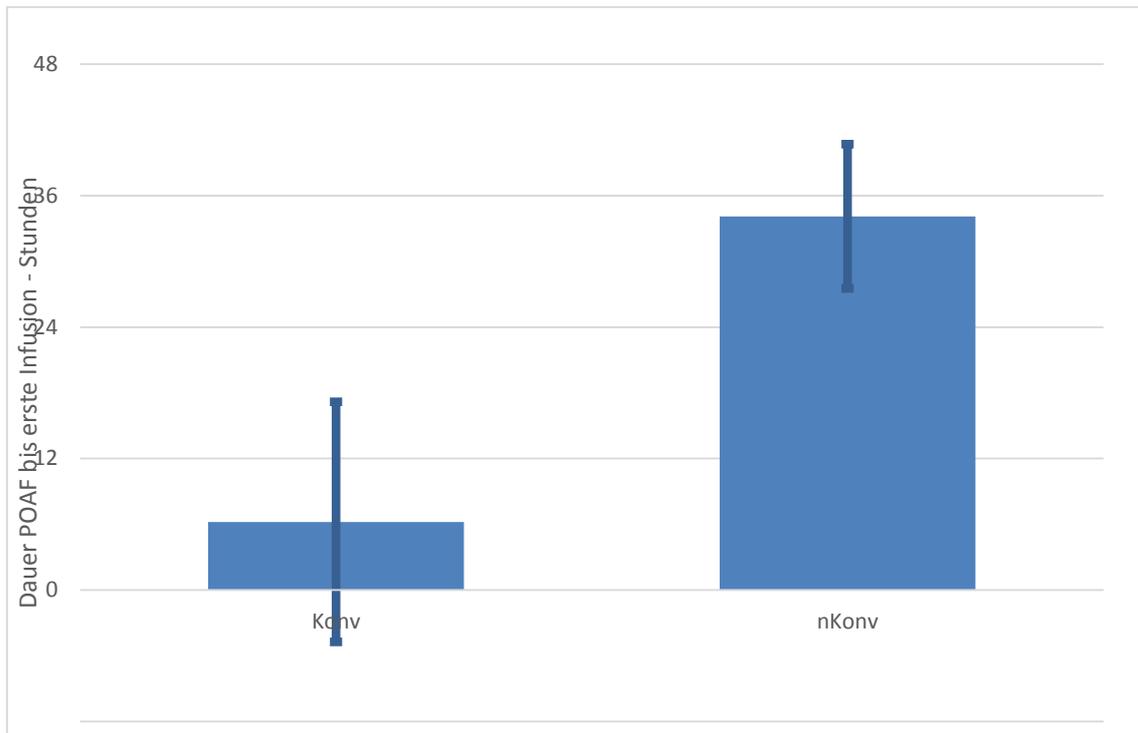
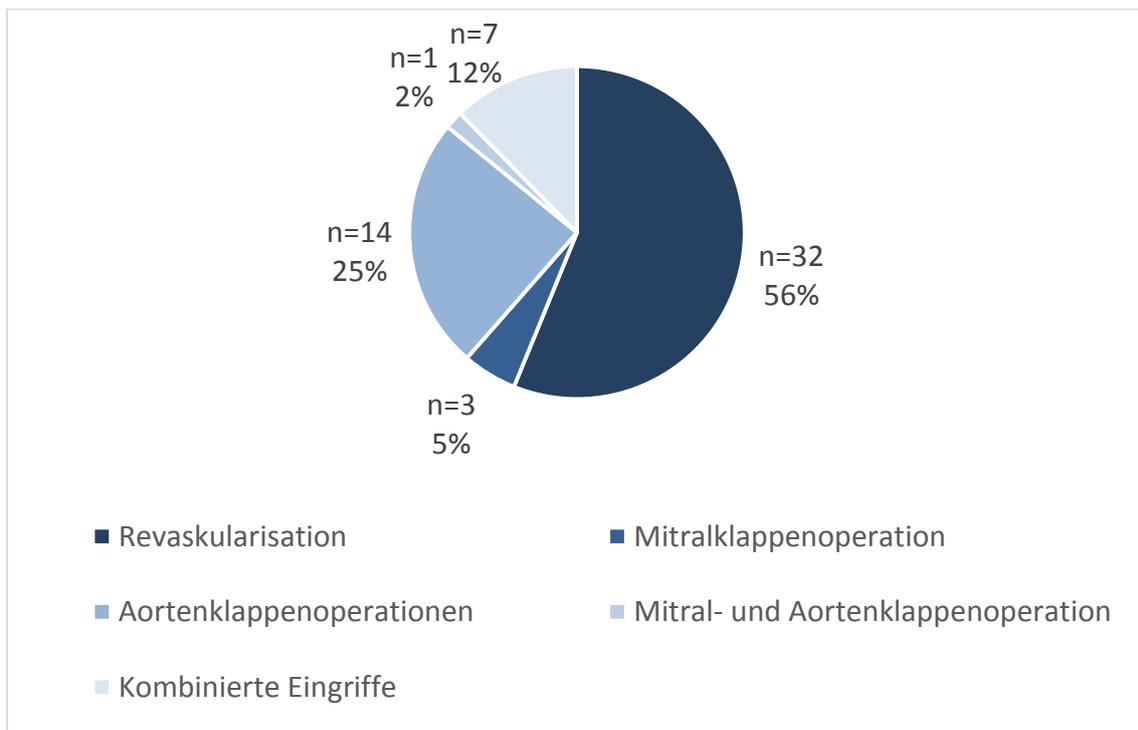
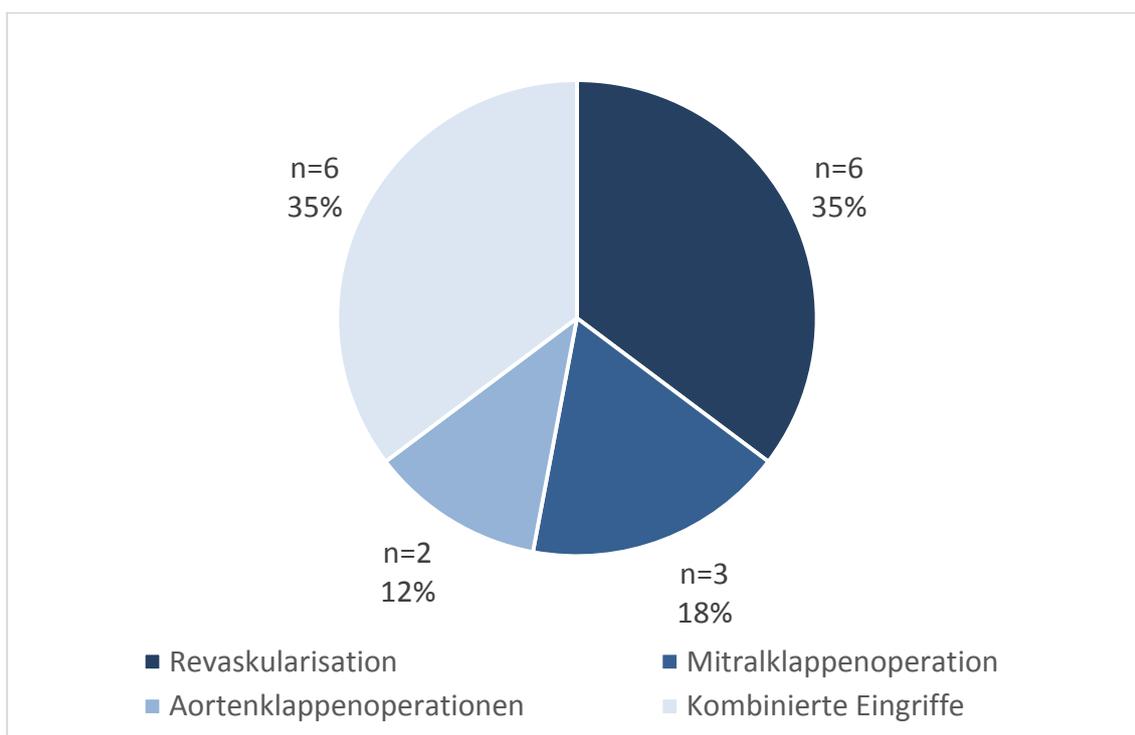


Abbildung 6: Verteilung der Operationstypen der Konv-Gruppe



Operationsart. Der Klappenersatz ist mit einem erhöhten Risiko für POAF beschrieben [10, 99, 100], sodass auch die Operationsart hinsichtlich ihres Einflusses auf die medikamentöse Konversion mittels Vernakalant untersucht wurde. Die Auswertung der Patientenverteilung nach Operationsart auf die Konv- bzw. nKonv-Gruppe (vgl. Abb. 6 + 7) hat keine Signifikanz ergeben ($p = 0,079$). Die Art des herzchirurgischen Eingriffs scheint somit keinen Einfluss auf die Effektivität der Behandlung mit Vernakalant zu haben.

Abbildung 7: Verteilung der Operationstypen der nKonv-Gruppe



Linksventrikuläre Funktion. Patienten mit einer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Funktion haben ein erhöhtes Risiko POAF zu erleiden [101, 102]. Eine Assoziation mit einer besseren oder schlechteren Konversionsrate nach Vernakalant ließ sich jedoch für eine LVEF < 50% nicht ermitteln ($p = 0,188$).

Ebenso wie das Alter ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von POAF ist [101–104], konnte in diesen Analysen das Alter als ein signifikanter Prädiktor für die erfolgreiche Behandlung mit Vernakalant identifiziert werden. Die Operationsart und die linksventrikuläre Funktion haben dagegen keinen prädiktiven Aussagewert bezüglich der Konversionswahrscheinlichkeit nach Vernakalant-Infusion. Auch wenn das Ergebnis

keine Signifikanz zeigt, so scheint eine schnelle Behandlung nach Einsetzen des POAF von Vorteil zu sein.

4 Diskussion

4.1 Risiko Vorhofflimmern nach kardiochirurgischer Operation

4.1.1 Identifikation von Risikopatienten

Die Diagnose von POAF kann wirtschaftlich gesehen zur Verlängerung des stationären Aufenthalts und Vervielfachung der Kosten für das Gesundheitssystem führen, ist aber im schlimmsten Fall für den einzelnen Patienten mit lebensbedrohlichen Einschränkungen verbunden. LaPar et al. beschrieben 2014 eine Assoziation von POAF mit 48 zusätzlichen Stunden auf Intensivstationen und drei zusätzlichen stationären Krankenhaustagen. Dies führt insgesamt zu einem Anstieg der Kosten für Intensivstationen um weitere \$ 3.000 und um \$ 9.000 für den gesamten Krankenhausaufenthalt pro Patient [99]. Multipliziert mit der hohen Anzahl an POAF-Patienten stellt dies eine immense finanzielle Belastung für die Gesundheitssysteme dar. Die Identifikation von Risikofaktoren sollte dazu genutzt werden, gefährdete Patienten zu erkennen, sie bereits prä-operativ medikamentös zu schützen und weitere potentielle Trigger so gut wie möglich zu reduzieren. Tran et al. analysierten 2010 nahezu 1000 kardiochirurgische Patienten und benannten anschließend drei besonders hervortretende Risikofaktoren: Alter, linksatriale Dilatation und Mitralklappenerkrankung (Insuffizienz oder Stenose) [105]. Anschließend entwickelten sie einen Risiko-Score, welcher die Wahrscheinlichkeit postoperativen Vorhofflimmerns genauer beziffern soll (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8: Risikoabschätzung für postoperatives Vorhofflimmern (modifiziert nach [105])

	Punkte	Score	Wahrscheinlichkeit Onset POAF
Alter, Jahre		0	15,0%
≥ 65-74	2	1	20,3%
≥ 75	3	2	27,0%
Mitralklappenerkrankung		3	34,8%
Leicht	1	4	43,6%
Moderat - Schwer	3	5	52,7%
Linksatriale Dilatation	1	6	61,7%
		7	70,0%

Limitationen dieses *Scores* benannten Tran et al. bereits selbst: die Anwendung setzt ein prä-operativ durchgeführtes Echokardiogramm mit dokumentierten Werten für die links-atriale Größe, sowie den Grad der Klappenerkrankung voraus [105]. Aus diesem Grund ließ sich auch in unserer Patientenkohorte der *Score* retrospektiv nicht anwenden. Entscheidet sich eine Klinik jedoch für die Benutzung und etabliert zudem Standards für die Dokumentation der echokardiografisch erhobenen Werte, so stellt der *Score* ein gutes Instrument für die Identifikation von Risikopatienten für POAF dar.

4.1.2 Risikofaktoren für POAF

4.1.2.1 Einführung

Die Identifizierung von Risikofaktoren für POAF war nicht Gegenstand dieser Studie. Dennoch wurde versucht, die Population auf das Vorliegen einiger in der Literatur genannter Risikofaktoren hin zu untersuchen. Bei dieser Auswertung muss jedoch berücksichtigt werden, dass die 74 Patienten nicht der Gesamtheit aller in der Klinik für kardi-ovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf operierten Patienten eines Zeitraums entspricht. Vielmehr ist das vorliegende Kollektiv vorselektiert durch (I) das Auftreten von POAF und (II) die Gabe von Vernakalant als Versuch der medikamentösen Konversion. In unseren Auswertungen ermittelten wir insbesondere fünf Risikofaktoren, die in der Konv-Gruppe verglichen mit der nKonv-Gruppe Unterschiede aufwiesen: Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, perioperative Volumenüberladung und Elektrolytdysbalancen. Während das Alter in nahezu allen Studien als Risikofaktor genannt wird [10, 101–104], gibt es für viele anderen Variablen unterschiedliche Angaben.

Bevor auf ausgewählte und in der Literatur diskutierte Risikofaktoren näher eingegangen wird, sollen auch die oftmals nur in wenigen Studien erwähnten Risikofaktoren genannt werden. Insgesamt schlussfolgerten Maesen et al., dass für postoperative Patienten und nicht-postoperative Patienten häufig gemeinsame Risikofaktoren existieren [13], allerdings konnten auch perioperative Variablen gefunden werden, die das Risiko von POAF erhöhen. Eine Übersicht stellt Tabelle 9 dar.

Anamnestische beziehungsweise präoperative Risikofaktoren sind: Stenose des linken Hauptstamms [106]/rechten Hauptstamms [14], rheumatische Erkrankung [10], Übergewicht [106], Hypertonie [99, 103, 104] und stattgehabtes VHF [100–102, 104]. Intra-

und perioperativ lassen sich folgende Risikofaktoren identifizieren: Längere Aortenklammzeit [10, 14, 102], Klappenersatz [10, 99, 100], Hypomagnesiämie [14, 18] bicavale venöse Kanülierung [102] und Volumenüberladung [107]. Die Häufigkeit von POAF stieg in Assoziation mit folgenden postoperativen Parametern: Volumenüberladung [107], Pneumonie [99, 103, 108], Beatmungsdauer > 24 Stunden [99, 103, 108], Reintubation [108], Verwendung einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) [99, 103], Unterbrechen/Beenden einer β -Blocker-Therapie [100].

Tabelle 9: Risikofaktoren für POAF

Präoperativ	Perioperativ	Postoperativ
Alter	Längere Aortenklammzeit	Volumenüberladung
Männliches Geschlecht	Klappenersatz	Pneumonie
COPD	Bicavale venöse Kanülierung	Beatmungsdauer > 24h
Übergewicht	Volumenüberladung	Re-Intubation
Hypertension		Verwendung IABP
Rheumatische Erkrankung		Unterbrechen/Beenden einer präoperativ begonnenen β -Blocker-Therapie
Stattgehabtes VHF		
Stenose linker/rechter HS		
Reduzierte LVEF		
COPD = chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VHF = Vorhofflimmern; HS = Hauptstamm; IABP = Intraaortale		

4.1.2.2 Alter – ein Risikofaktor!

Betrachtet man das untersuchte Patientenkollektiv bezüglich des Auftretens von VHF nach der erfolgten Herzoperation, so fällt auf, dass das Durchschnittsalter der Patienten mit 70,1 Jahren hoch ist. Dies deckt sich mit der allgemeinen Studienlage zu VHF. Untersuchungen bezüglich der Risikofaktoren für POAF haben gezeigt, dass besonders das Alter einen unabhängigen Risikofaktor darstellt [101–104]. Mathew et al. konkretisierten dies wie folgt: Mit jeder Dekade höheren Alters steigt das Risiko für POAF um 75 %, sodass ein Patient jenseits von 70 Jahren bereits per se ein Hochrisiko-Patient für das Auftreten von POAF darstellt [100]. Durch die strenge Assoziation von POAF mit höherem Patientenalter ist in der Zukunft mit steigenden Inzidenzen zu rechnen [6]. Interessanterweise ließ sich in unserem Patientenkollektiv auch eine signifikante Assoziation des Alters mit dem Therapieerfolg von Vernakalant zeigen. Die Gruppe der nicht-konvertierten Patienten (nKonv) war signifikant älter ($p < 0,0005$), als jene die konvertierten. Vereinfacht gesagt, scheint das „alternde Herz“ sowohl ein höheres Risiko zu haben, VHF

zu entwickeln, als auch nur erschwert wieder in den Sinusrhythmus zurückzufinden. Daraus lässt sich eine gewisse Empfänglichkeit für VHF im Alter ableiten.

4.1.2.3 Herzinsuffizienz und Hypertonie – Risikofaktoren?

Herzinsuffizienz als Risikofaktor wird in ausgewählten Studien einerseits als NYHA-Stadium [105], andererseits als reduzierte linksventrikuläre Funktion ausgedrückt [101, 102, 105], was den Vergleich erheblich erschwert. Eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $< 50\%$ ließ sich präoperativ in unserem Patientenkollektiv bei gerade einmal 12 Patienten finden ($\sim 16\%$). Die Angabe des Herzinsuffizienz-Stadiums nach New York Heart Association (NYHA-Stadium) ist hingegen bei 19 Patienten nicht erfasst worden. Die übrigen Angaben verteilen sich mit 9% , 54% und 11% auf die NYHA-Stadien I, II und III. Tran et al. beschrieben in ihrer Patientenkohorte die Variable „Linksventrikuläre Funktion“ zu 70% normal, zu $13,6\%$ mild, zu $11,6\%$ moderat und zu $3,9\%$ schwerwiegend [105].

Ein anamnestisch erhobener Hypertonus konnte in unserem Patientenkollektiv bei einem Großteil der Patienten gefunden werden ($89,2\%$, $n=66$) und übersteigt damit auch deutlich die Prävalenz der Gesamtbevölkerung in Europa, die von Herold et al. mit $\sim 50\%$ angegeben wird [109]. Bei Patienten mit POAF konnte die arterielle Hypertonie in größeren epidemiologischen Studien als Risikofaktor gefunden werden [11, 103]. Dass die Entwicklung des POAF –zumindest teilweise – durch arterielle Hypertonie bedingt sein kann, wird durch die Vorstellung des „strukturellen Substrats“ unterstützt: Hypertonie bedingt primär die Hypertrophie kardialen Gewebes, führt zur Dilatation des linken Vorhofs und verändert die mechanische Funktion [110]. Eine reduzierte Auswurfleistung verursacht permanent erhöhte Füllungsdrücke, welche die Dilatation wiederum verstärken können [13]. Dies führt zu einer Verlangsamung der elektrischen Leitung und begünstigt Re-Entry [111]. Der fibrotische Umbau korreliert jedoch seinerseits wiederum streng mit dem Alter eines Patienten [112, 113]. Die Verknüpfung letztgenannter Parameter zeigt einen Bruchteil der multifaktoriellen Genese von Vorhofflimmern.

4.1.2.4 Klappenoperation – ein Risikofaktor?

In der hier untersuchten Studienpopulation verteilte sich die Operationsart wie folgt: 38 Patienten erhielten eine Revaskularisierung, während 23 Patienten an einer Herzklappe operiert wurden und sich 13 Patienten eines kombinierten Eingriffs unterzogen. Aus der Literatur ist bekannt, dass besonders die kombinierten Eingriffe für das Auftreten von

POAF prädisponieren, gefolgt von isolierten Klappenoperationen [10, 11, 26]. Da unser Patientenkollektiv vorselektiert wurde und nur Patienten mit bereits aufgetretenem Vorhofflimmern und Vernakalantgabe betrachtet werden, ist ein Vergleich der Inzidenz bei einzelnen Subgruppen bezüglich der Operationsart nicht aussagekräftig.

4.1.2.5 Männliches Geschlecht – ein Risikofaktor?

Mathew, Parks et al. erklärten das männliche Geschlecht für einen unabhängigen Risikofaktor [102]. Eine Studie von Aranki et al. bestätigt dies [103], während andere Studien keine Signifikanz für das männliche Geschlecht finden konnten [11, 100, 101]. In der hier vorliegenden Patientenkohorte gibt es mehr Männer als Frauen (n=49 vs. n=25). Insgesamt müsste jedoch auch hier die Gesamtzahl der operierten Patienten inklusive des Geschlechts bekannt sein, damit Rückschlüsse auf das männliche Geschlecht als Risikofaktor zulässig sind.

4.1.2.6 COPD – ein Risikofaktor?

Eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung liegt in unserer Studie bei einer Prävalenz von 16% (n=12). Betrachtet man jedoch die beiden Untergruppen nKonv und Konv, so fällt auf, dass der Anteil der COPD-Patienten bei 29% und 12% liegt. Die Limitation der kleinen Fallzahl dieser Studie außen vor gelassen, wäre ein Zusammenhang des größeren Anteils an COPD-Patienten in der nKonv-Gruppe und damit Schwierigkeiten in der Konversion denkbar. Welchen Einfluss eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung auf die Entwicklung und Erhaltung von POAF hat, ist ebenfalls bisher noch weitestgehend unklar. In vielen Studien stellt die COPD einen unabhängigen Risikofaktor für das Neuaufreten von POAF dar [10, 11, 14, 100]. DeVos et al. benannten die COPD als Prädiktor für VHF-Progression [36, 36]. Ursächlich für die häufige Koexistenz von VHF und COPD könnte sowohl die pulmonale Hypertonie als auch Veränderungen der Blutgaszusammensetzung sein, mutmaßen Lopez et al [114]. Einerseits stellen Patienten mit einer COPD für Kliniker in der Behandlung von VHF/POAF aufgrund ihrer Kontraindikation für β -Blocker eine Herausforderung dar [6]. Andererseits besteht auch die Gefahr, dass VHF durch die Behandlung der COPD mit β -adrenergen Substanzen und Theophyllin ausgelöst wird [114].

4.2 Zeitlicher Verlauf von POAF

Betrachtet man das Auftreten des POAF in zeitlichem Kontext, so fällt eine Häufung in den ersten postoperativen Tagen auf. Von 74 Patienten entwickelten 83,8 % POAF in den ersten fünf Tagen – 31 % (n = 23) an Tag zwei. Dies deckt sich mit den Beobachtungen, die aus der Literatur hervor gehen: Aranki et al. ermittelten, dass 80 % des POAF bis Tag 4 auftritt und sahen ebenfalls einen Peak am zweiten Tag [103]. Dies lässt vermuten, dass die Operation ein Auslöser für Triggerprozesse darstellt, welche an Tag zwei ihren Höhepunkt haben und aus diesem Grund das zeitliche Auftreten in einigen Studienkohorten [103, 115] vergleichbar zu beobachten ist. Ein Verweis an die bereits erläuterten „Pathomechanismen“ mit den von Bruins et al. beschriebenen Erhöhungen des C-reaktiven Proteins zum etwa gleichen Zeitpunkt erscheint an dieser Stelle sinnvoll [21].

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Rate der Patienten im Sinusrhythmus im weiteren zeitlichen Verlauf zunächst auf 70,3 % (nach 120 Minuten) abfällt. Am zehnten postoperativen Tag befinden sich jedoch bereits 87,8 % aller Patienten des Kollektivs im Sinusrhythmus. Dieses Niveau wird dann relativ konstant gehalten und beträgt sechs Monate postoperativ 86 %. Der kurzzeitige Abfall auf knapp 70 % lässt sich eventuell dadurch erklären, dass die potentiell auslösenden Faktoren des POAF nicht behoben wurden und somit weiterhin ungünstige „Bedingungen“ für einen Sinusrhythmus bestehen. Echahidi et al. empfehlen zunächst die Beseitigung von Komorbiditäten (z.B. Hypoxie), sowie die Korrektur von Elektrolytdysbalancen, bevor anderweitige Therapien initiiert werden [6]. Die Zunahme der Patienten im Sinusrhythmus nach zehn Tagen und 6 Monaten kann als Ausdruck des transienten Charakters von POAF betrachtet werden. Die durch die Operation induzierten Faktoren wie Inflammation, sympathische Aktivierung und oxidativer Stress [13] nehmen im zeitlichen Verlauf als Einflussfaktoren ab. Zudem muss auch die Medikation im Anschluss an die Vernakalant-Gabe als potentieller Einflussfaktor berücksichtigt werden. Die Entlassungsmedikation beinhaltete bei 12 % (n=9) Amiodaron, bei 5 % Digitalispräparate und 74 % erhielten einen β -Blocker. Obwohl zunächst als transient betrachtet, ist zukünftig bei allen Patienten mit POAF mit dem erneuten Auftreten von VHF zu rechnen. Ahlsson et al. beschrieben ein für die Zukunft achtfach erhöhtes Risiko für VHF und ein doppeltes Risiko für einen kardiovaskulär bedingten Tod [116].

4.3 Klinische Studien: Vernakalant

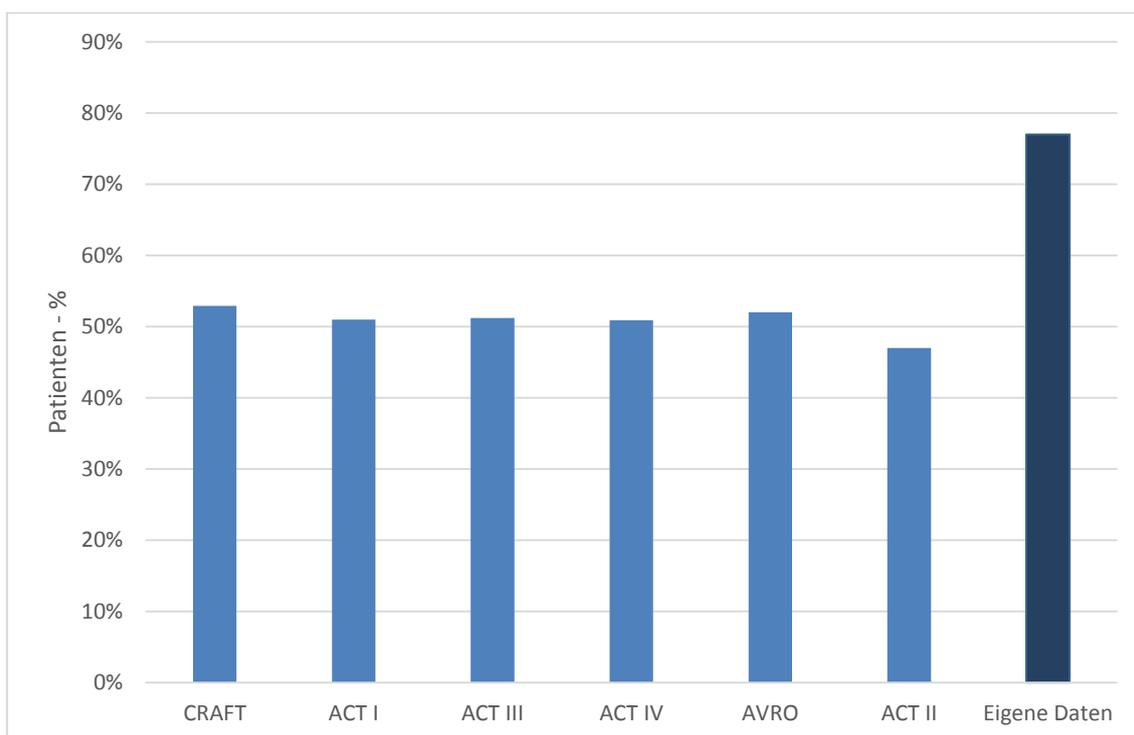
Vernakalant wurde bisher in sieben ausschlaggebenden Studien untersucht. Darunter befinden sich eine Phase-II-Studie (CRAFT = Controlled Randomized Atrial Fibrillation Trial) zur Dosisfindung [78] sowie eine Phase-II/III-Studie (Scene2) für den Einsatz bei Vorhofflattern. Die Phase-III-Studien ACT I-III sind als doppel-blinde, placebokontrollierte Studien durchgeführt, während ACT IV eine open-label Phase-IV-Studie ist. Die einzige aktiv-kontrollierte Studie beinhaltet den Vergleich zu intravenösem Amiodaron, ist eine Phase-III-Studie und heißt AVRO (Amiodarone versus Vernakalant for Recent-Onset atrial fibrillation).

In der CRAFT-Studie wurden insgesamt 56 Patienten mit zwischen drei und 72 Stunden anhaltendem VHF entweder auf eine von zwei Vernakalant(/RSD 1235)-Gruppen oder die Placebogruppe randomisiert. Die erste Vernakalant-Gruppe erhielt 0,5 mg/kg, gefolgt von 1 mg/kg bei weiter bestehendem VHF, während Gruppe 2 zunächst 2 mg/kg, gefolgt von 3 mg/kg erhielt. Endpunkte der Studie waren die Konversion in den Sinusrhythmus innerhalb von 30 Minuten nach Beendigung der letzten Infusion, im Verlauf nach einer Stunde und 24 Stunden sowie die Konversionszeit. Wirksam war nur die höhere der beiden Vernakalant-Dosen: In einer medianen Zeit von 14 Minuten (vs. Placebo 162 Min., $p = 0,016$) führte Vernakalant bei 61 % der Patienten zum Sinusrhythmus (vs. Placebo 5 %, $p = 0,0005$) [78] (vgl. Abb. 8).

Während die CRAFT-Studie nur eine kurze *Follow-up*-Zeit von einer Woche umfasste, folgte mit ACT-I eine Studie, in der 336 Patienten im Verhältnis 2:1 entweder Vernakalant (3 mg/kg, gefolgt von 2 mg/kg bei weiter bestehendem VHF) oder Placebo erhielten und die ein 30-Tage-*Follow-up* beinhaltete. Alle Patienten wurden bezüglich der Dauer des VHF in *short-duration* (drei Stunden bis sieben Tage) oder *long-duration* (acht bis 45 Tage) unterklassifiziert [68]. Von allen Vernakalant-Patienten konvertierten 37,6 % der Patienten in den Sinusrhythmus, wohingegen aus der Placebogruppe 2,6 % konvertierten ($p = 0,001$). In der Gruppe der *short-duration*-Patienten befanden sich 51,7 % aller Vernakalant-Patienten für mindestens eine von 90 Minuten im Sinusrhythmus (vs. 4 % der Placebo-behandelten; $p = 0,001$). Bei den Patienten mit VHF von längerer Dauer zeigte sich Vernakalant weniger effektiv: 7,9 % vs. 0 % in der Placebogruppe konvertierten. Während dieser Studie entwickelten drei Patienten *serious-adverse-events*. Ein Patient fiel mit dem Blutdruck ab. Dieser konnte aber durch einen Flüssigkeitsbolus wieder auf ein normales Niveau angehoben werden. Ein weiterer Patient reagierte auf die

erste Vernakalant-Infusion ebenfalls mit einer Hypotension, wurde mit einem Flüssigkeitsbolus behandelt, erlitt aber nach der elektrischen KV wenige Stunden später einen kardiogenen Schock. Nach erfolgreicher Behandlung wurde bei ihm eine Tachyarrhythmie-induzierte Kardiomyopathie diagnostiziert. Ein dritter Patient entwickelte nach erfolgloser Vernakalant-Behandlung und darauf folgender elektrischer KV einen kompletten AV-Block. [68].

Abbildung 8: Übersicht der Konversionsraten der Zulassungsstudien im Vergleich zu den eigenen Daten



ACT-III und ACT-IV waren der ACT-I ähnlich konfiguriert und schlossen 262 und 167 Patienten mit VHF und Vorhofflattern (ACT-III) oder ausschließlich VHF (ACT-IV) in die Studie ein. In ACT-III konvertierten 51,2 % der *short-duration*-Gruppe, gegenüber 3,6 % der Placebogruppe ($p < 0,0001$). Mediane Konversionszeit lag bei 8 Minuten. *Short-* und *long-duration*-Gruppe zusammen betrachtet, ergibt eine Konversionsrate von 39,8 % aller Vernakalant-Patienten, gegenüber 3,3 % aller Placebo-behandelten Patienten ($p < 0,0001$) [117]. In ACT-IV befanden sich 39,4 % aller Vernakalant-Patienten (50,9 % der *short-duration*- und 11,6 % der *long-duration*-Gruppe) im Sinusrhythmus. Mediane Konversionszeit lag bei 14 Minuten. Die zusätzliche Betrachtung aller Vernakalant-Patienten mit einer VHF-Dauer von bis zu 48 Stunden zeigte hier eine noch höhere Konversionsrate von 57,9 % [70].

In **ACT-II** untersuchten Kowey et al. die Wirkung von Vernakalant bei postoperativen herzchirurgischen Patienten mit VHF (93,5 %) und Vorhofflattern (5,6 %). In diesem Patientenkollektiv unterzogen sich 66,4 % einer Revaskularisierung, 26,2 % einer Klappenoperation und 7,5 % eines kombinierten Eingriffs. Die Patienten mit POAF konvertierten innerhalb von 90 Minuten nach Vernakalant-Infusion zu 47 % und in einer medianen Zeit von 12 Minuten in den Sinusrhythmus, gegenüber 14 % in der Placebogruppe. Bei den Patienten mit Vorhofflattern zeigte sich Vernakalant nicht wirksam. Die Rate der *SAEs* lag bei 9,3 % bzw. 11,1 % für Vernakalant- bzw. Placebo-Patienten. Zwei *SAEs* traten in den ersten 24 Stunden auf (beide bei Vernakalant-Patienten): Ein Patient wurde drei Minuten nach Start der Vernakalant-Infusion hypoton und musste mit Flüssigkeit und Noradrenalin behandelt werden. Ein Weiterer wies nach erfolgreicher Konversion einen kompletten AV-Block auf, konnte aber mittels externen Schrittmachers erfolgreich therapiert werden [69].

Die **AVRO**-Studie untersuchte die Effektivität und Sicherheit von Vernakalant im Vergleich zu intravenösem Amiodaron. Eine Gesamtheit von 232 Patienten mit VHF wurde in zwei Gruppen randomisiert und erhielt entweder Vernakalant 3 mg/kg, gefolgt von 2 mg/kg bei fortbestehendem VHF plus einer Täuschungsinfusion Amiodaron (ohne Wirkstoff) oder Amiodaron 5 mg/kg über 60 Minuten, gefolgt von einer Erhaltungsinfusion von 50 mg über weitere 60 Minuten plus einer Täuschungsinfusion Vernakalant (ohne Wirkstoff). Primärer Endpunkt war die Konversion in den Sinusrhythmus innerhalb von 90 Minuten. Dieser wurde von den Vernakalant-Patienten zu 51,7 % (gegenüber 5,2 % der Amiodaron-Patienten) in einer medianen Zeit von 11 Minuten erreicht. Außerdem litten 53,4 % (vs. 32,8 %) der Vernakalant-Patienten nicht mehr an VHF-assoziierten Symptomen [71].

In **Scene 2** untersuchten Camm, Toft et al. 54 Patienten mit Vorhofflattern bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Vernakalant. 39 Patienten erhielten Vernakalant 3 mg/kg, gefolgt von 2 mg/kg bei fortbestehendem Vorhofflattern. 15 Patienten erhielten Placebo. Ein Patient (3 %) erreichte den primären Endpunkt und konvertierte innerhalb von 90 Minuten für mindestens eine Minute in den Sinusrhythmus, gegenüber keinem Patienten der Placebogruppe. Beobachtet werden konnte eine Reduktion der ventrikulären Frequenz von minus acht Schlägen/Minute in der Vernakalant-Gruppe [79].

Zukunftsansicht. Ein Präparat zur oralen Anwendung von Vernakalant ist derzeit noch nicht zugelassen. In einer 2011 veröffentlichten randomisierten, doppel-blinden, placebo-

kontrollierten Phase-II-Studie von Torp-Pedersen et al. wurde die orale Formel von Vernakalant getestet und für die Dosis 2 x 500 mg eine Effektivität bestätigt. 49 % der Patienten, die mit 2 x 500mg Vernakalant für 90 Tage behandelt wurden, befanden sich am Ende der Studie im Sinusrhythmus (entgegen 37 % der Placebogruppe). Die mediane Zeit bis zum Wiederauftreten von VHF betrug in der mit Vernakalant behandelten Gruppe > 90 Tage (entgegen 29 Tage in der Placebogruppe). Für die Dosen von 150 mg und 300 mg konnte kein Vorteil gegenüber der Placebogruppe eruiert werden. [66].

4.4 Einordnung der Studienergebnisse in die derzeitige Datenlage

Die im Rahmen der Zulassung von Vernakalant durchgeführten Studien waren stets Placebo- oder aktiv-kontrollierte, randomisierte Studien und wurden zum Großteil bei nicht-chirurgischen Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt. In den Konversionsraten zeigte sich relativ konstant ein Wert von ~ 50 % [68–71, 78, 117], welcher bei den Patienten mit VHF \leq 48 Stunden bis auf 57,9 % gesteigert werden konnte [70]. Keine dieser Studien erreichte Konversionsraten ähnlich denen unserer mit 77 % bei ausschließlich kardio-chirurgischen Patienten. Die ACT-II von Kowey et al. kommt der unseren am nächsten, da sie ebenfalls an postoperativen, herzchirurgischen Patienten durchgeführt wurde. Die herangezogenen Vergleichswerte beziehen sich dabei stets ausschließlich auf die Angaben für die Vernakalant-Gruppe in der ACT-II.

Die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Operationstypen (Revaskularisation, Klappenoperation, kombinierte Eingriffe) liegt bei Kowey et al. leicht verschoben zu Gunsten der Revaskularisierung (66,4 % vs. 51,4 % in der hiesigen Studie). Dementsprechend weißt unsere Studie tendenziell mehr Klappenoperationen (31,1 % vs. 26,2 %) und kombinierte Eingriffe (17,6 % vs. 7,5 %) auf. In beiden Studien konnte jedoch keine Signifikanz in den Konversionsraten der unterschiedlichen Operationstypen gefunden werden, sodass dies die Diskrepanz von > 20 % in der Gesamtkonversionsrate nicht erklärt. Der Altersdurchschnitt ist in unserer Patientenkohorte mit 70,1 Jahren etwas höher, als in der ACT-II (68,3 Jahre) und der Männeranteil mit 66,2 % (vs. 75,7 %) niedriger [69]. Ein höheres Alter korreliert jedoch nach unseren Erkenntnissen eher mit einem schlechteren Ansprechen auf Vernakalant (vgl. Kapitel „Subgruppenanalyse für das Ansprechen auf eine Vernakalanttherapie“), Kowey et al. fanden keinen Zusammenhang [69]. Auffällig ist bei der Betrachtung der Patientencharakteristika, dass ACT-II mehr Patienten mit einer

LVEF < 50% einschließt (36,0 % vs. 16 %) [69]. Eine reduzierte LVEF könnte ein Hinweis auf eine erhöhte kardiale Morbidität der ACT-II-Patienten sein. Wissend, dass das Vorliegen einer Herzinsuffizienz häufig mit einem strukturellen Re-Modeling der Vorhöfe assoziiert ist [13] und dies wiederum VHF im Allgemeinen begünstigt, könnte dies zu einer Diskrepanz der Konversionsraten beitragen.

Die im Vergleich zu Vorstudien höhere Konversionsrate von Vernakalant (77 % vs. ~ 50 %) in der hier vorliegenden Patientengruppe ist eventuell durch eine ungenaue Definition der Variablen „Konversion durch Vernakalant“ herbeigeführt worden. Bei der Auswertung der Patientenakten wurde der dokumentierte Herzrhythmus „Sinusrhythmus“ nach einer Vernakalantgabe aufgesucht und die Zeit vom Start der letzten Gabe Vernakalant bis zur Konversion in den Sinusrhythmus dokumentiert. Dabei wurde keine Maximalzeit definiert, sodass der Effekt der Konversion in wenigen Fällen nicht kausal in der Vernakalantgabe begründet liegt, sondern eventuell auch ohne die Gabe spontan stattgefunden hätte. Dies würde auch die im Vergleich zu den Vorstudien höhere Zeit bis zur Konversion erklären, die aus unseren Ergebnissen resultierte (Mittelwert: 56,1 Min, Median: 18 Min. vs. Median: 12 Min [69]). Alle elf betroffenen Patienten mit Konversionszeiten > 90 Minuten rausgerechnet, läge unsere Studie bei einer Konversionsrate von 62,2 %.

Eine Erklärung für die hohe Konversionsrate könnte im großen Anteil der schnell behandelten Patienten liegen: Insgesamt hatten 89,2 % aller Patienten < 24 Stunden andauerndes POAF, bevor sie mit Vernakalant behandelt wurden. In der Gruppe der Konvertierten beträgt der Anteil sogar 94,7 %. In ACT-I sahen Roy et al. bereits ein besseres Konversionsergebnis für Patienten mit *short-duration*-VHF, welches drei Stunden bis sieben Tage andauerte [68]. Pratt et al. beschrieben ebenfalls für die Patienten mit VHF von kürzerer Dauer (3 Stunden bis 7 Tage) eine höhere Konversionsrate (51,2 %), als für die mit länger bestehendem VHF (acht bis 45 Tage; 9,4 %) [117]. Erst in ACT-IV wurden Patienten mit VHF ≤ 48 Stunden separat betrachtet und wiesen eine Konversionsrate von 57,9 % auf [70].

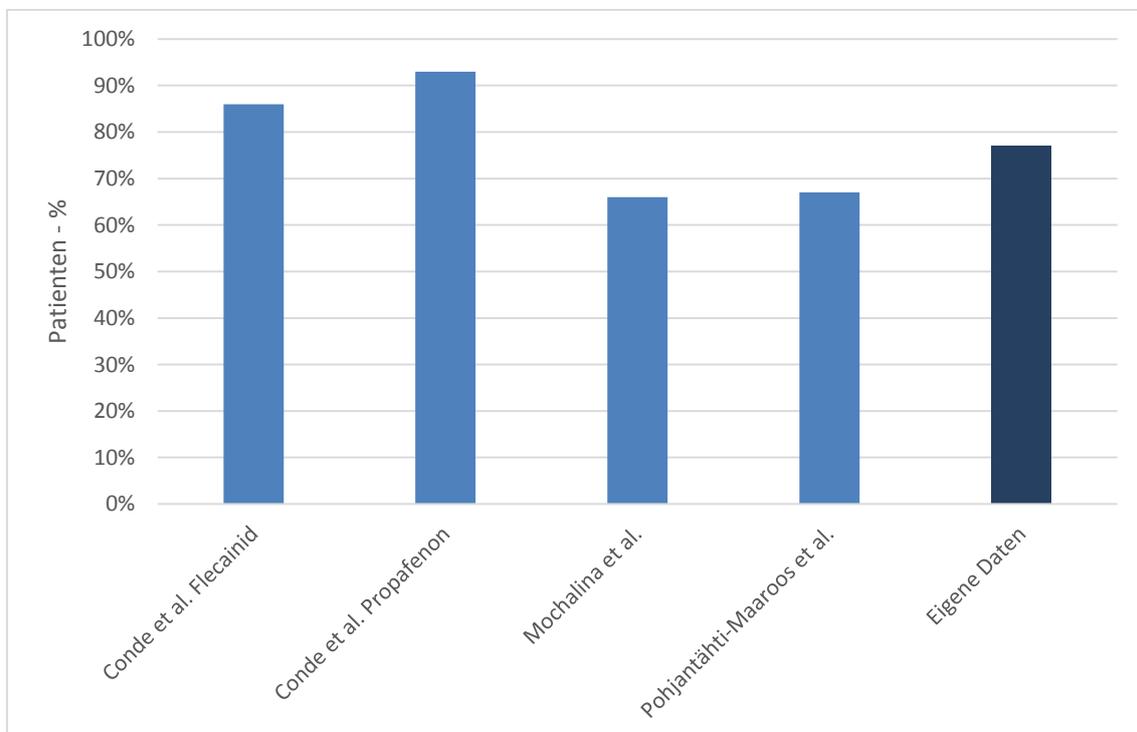
Ähnliche Konversionsraten wie in unserem Patientenkollektiv erreichten mehrere nicht-randomisierte *single-center*-Studien:

Conde et al. verglichen Vernakalant einmal mit Propafenon (600 mg, einmalig oral, n = 36) und einmal mit Flecainid (300 mg, einmalig oral, n= 32). In beiden Studien wur-

den Patienten eingeschlossen, welche VHF ≤ 48 Stunden und keine strukturellen Herzerkrankungen aufwiesen [118, 119]. Die Konversionsraten betragen 93 % und 86 % in den Vernakalant-Gruppen (nach zwei Stunden), gegenüber 78 % in der Propafenon-/ 78% in der Flecainid-Gruppe (jeweils nach acht Stunden). Im jeweiligen Vergleich erreichte dieses Ergebnis keine Signifikanz ($p = 0,4$). Es konnte jedoch ein signifikanter Unterschied in der Konversionszeit beobachtet werden: dieser lag bei 9 Minuten (gegenüber 166 Minuten bei Propafenon, $p = 0,0001$ [118]) und 10 Minuten (gegenüber 163 Minuten bei Flecainid, $p = 0,0001$ [119]).

Mochalina et al. untersuchten Prädiktoren für eine erfolgreiche Konversion mittels Vernakalant. Insgesamt wurden 113 Patienten mit VHF von ≤ 48 Stunden Dauer eingeschlossen. Die Konversionsrate betrug 66 %. Einzig gefundener Prädiktor war das weibliche Geschlecht ($p = 0,02$) [120].

Abbildung 9: Vergleich der Konversionsraten ausgewählter single-center Studien im Vergleich zu den eigenen Daten



In einer weiteren retrospektiven, nicht-randomisierten *single-center*-Studie wurde bei 200 Patienten die Konversionsrate von Vernakalant (67 %) gegenüber der von Flecainid

(46 %, 2 mg/kg intravenös verabreicht) untersucht. Auch hier wurden nur Patienten mit VHF \leq 48 Stunden eingeschlossen [121].

Diese ausgewählten Studien zeigen Konversionsraten von 66 % - 93 % bei Patienten mit VHF \leq 48 Stunden (vgl. Abb. 9). Limitationen sind – wie in unserer Studie auch – die kleinen Fallzahlen und der nicht-randomisierte und/oder kontrollierte Charakter der Studien. Savelieva et al. nannten diese von den Zulassungsstudien abweichenden Konversionsraten den „*real life success*“ von Vernakalant [67].

4.5 Chancen und Risiken von Vernakalant

Betrachtet man die bisherige Auswahl an antiarrhythmischen Medikamenten, so stellt man fest, dass die Strategien für die rhythmus-kontrollierte Therapie unzureichend sind und es neuen sicheren und effektiven Medikamenten bedarf [122]. Flecainid und Propafenon sind sehr effektiv [49, 118, 119, 121], jedoch nur bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung zu verwenden [48]. Diese liegt jedoch bei über 70 % der VHF-Patienten vor [123]. Sind anamnestisch oder aktuell Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder koronare Herzerkrankung bekannt, so sollten Flecainid und Propafenon ebenfalls keine Anwendung finden [67]. Da kardiochirurgische Patienten besonders häufig von diesen Erkrankungen betroffen sind, stellen Klasse-I-Antiarrhythmika keine Option dar. Sie besitzen außerdem ein ausgesprochen großes proarrhythmisches Potential [76]. Vernakalant zeigt in Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen zwar höhere Konversionsraten [118, 119], kann jedoch bei Patienten der NYHA-Klassen I und II, sowie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder Myokardinfarkt angewendet werden. Kontraindiziert ist es dagegen bei Patienten mit einer Aortenstenose und mit Vorsicht zu verwenden bei hypertropher Kardiomyopathie und einer LVEF \leq 35 % [63]. Es ist somit besonders für die Gruppe der kardiochirurgischen Patienten besser geeignet als Flecainid und Propafenon. Das auf Intensivstationen und im Notfallbereich am häufigsten verwendete Antiarrhythmikum ist Amiodaron [124], weshalb es ebenfalls für einen direkten Vergleich mit Vernakalant herangezogen werden muss. Dobrev et al. betiteln Amiodaron als das „effektivste Medikament in der Behandlung von Vorhofflimmern“ [65]. Besonders in kritisch-kranken Patienten hat es einen Herzfrequenz senkenden Effekt, erhöht den kardialen Auswurf und stabilisiert den Blutdruck [37]. Es wird zudem für seine niedrige proarrhythmische Aktivität geschätzt [56]. Camm et al. bestätigten sowohl Amiodaron, als auch Vernakalant im direkten Vergleich eine effektive und sichere Wirkung, jedoch

sehen sie Vernakalant in der schnellen Behandlung von VHF überlegen: In der Therapie von kurz bestehendem VHF befinden sich nach 90 Minuten 51,7 % der Vernakalant-Patienten gegenüber 5,2 % der Amiodaron-Patienten im Sinusrhythmus [71]. Die kürzere Eliminationshalbwertszeit [65] macht Vernakalant im Vergleich zu Amiodaron zu einem besser steuerbaren Medikament. Neben der Anreicherung im Fettgewebe, ist Amiodaron außerdem für seine vielen extrakardialen Nebenwirkungen bekannt [125]. Diese wurden bei Vernakalant (bisher) nicht beobachtet. Beide Wirkstoffe verursachen wenig ventrikuläre Arrhythmien [56], jedoch zeigten sich bei Vernakalant – anders, als zunächst angenommen – minimale QRS- und QT-Verlängerungen [68, 69, 117], sodass die atriale Selektivität nicht absolut zu sein scheint [76]. Zudem machen die stockenden Zulassungsverhandlungen des Herstellers mit der *FDA* aufgrund von Sicherheitsbedenken nachdenklich. Wie auch immer: Klinik und Forschung haben über viele Jahre Erfahrungen mit Amiodaron sammeln können, die mit Vernakalant zunächst noch gemacht werden müssen.

Die durch uns erhobenen Ergebnisse in der Anwendung von Vernakalant bei postoperativen, kardiochirurgischen Patienten decken sich zum Großteil mit denen der Literatur. Die durch Vernakalant erreichte kurze Zeit bis zur Konversion in den Sinusrhythmus ist ein großer Vorteil – besonders, wenn aufgrund von Blutungsgefahren kurz nach einer Operation eine Antikoagulation riskant erscheint [18]. Weiterhin gilt es, einmal initiiertes VHF schnell zu beenden, da es mit zunehmender Dauer schwerer zu terminieren wird [35]. Autoren vieler Studien berichten über sinkende Konversionsraten bei länger bestehendem VHF [117], was im strukturellen und elektrophysiologischen Re-Modeling begründet liegt [126]. Außerdem beschrieben Nuotio et al. bereits nach zwölf Stunden bestehendem VHF einen Risikoanstieg für das Erleiden von Thrombembolien [127]. Erfolgt jedoch eine umgehende Behandlung mit einem schnell wirksamen Medikament wie Vernakalant, dürfte dieses Risiko minimiert werden. Die von uns durchgeführten Auswertungen zeigen zudem, dass im Falle von umgehender Behandlung in einem Zeitraum von ≤ 24 Stunden mit Konversionsraten von 77 % zu rechnen ist.

Vernakalant scheint somit ein vielversprechendes Medikament in der Behandlung von (postoperativem) Vorhofflimmern zu sein, welches jedoch durch noch geringe Erfahrungswerte - besonders bezüglich seiner Arrhythmogenität - mit Vorsicht anzuwenden ist.

4.6 Limitationen dieser Arbeit

Die vorliegende Studie ist eine *single-center*-Studie, welche einerseits durch ihren retrospektiven Charakter, andererseits durch ihre geringe Fallzahl limitiert wird. Fehlende Parameter in der Dokumentation können somit nicht zur Auswertung heran gezogen werden, was sich besonders in den uneinheitlichen dokumentierten Ultraschallbefunden, sowie den präoperativ erhobenen Patientencharakteristika bemerkbar macht. Die geringe Fallzahl an Patienten birgt die Gefahr, dass besonders selten vorkommende Nebenwirkungen nicht erfasst und unterschätzt werden. Außerdem ist es möglich, dass kleinere *adverse-events*, die nicht zur Unterbrechung der Behandlung geführt haben, nicht dokumentiert wurden und ebenfalls in ihrer Summe und ihrem Vorkommen unterschätzt werden. Dies gilt auch für weitere Parameter in der Auswertung der Patientencharakteristika. Eine weitere Limitation ist die Aufzeichnung des Herzrhythmus. Im direkten postoperativen Setting war der Herzrhythmus durch kontinuierliches Monitoring sichtbar. Mit zunehmender Mobilität der Patienten sowie zur Erhebung der spätpostoperativen Herzrhythmen durch Hausarzt oder Kardiologen, erfolgte jedoch die Aufzeichnung über übliche 12-Kanal-EKG-Geräte. Dies birgt das Risiko, dass ein EKG zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht unbedingt den tatsächlichen Herzrhythmus widerspiegelt und besonders paroxysmales VHF nicht erfasst wird. Limitiert wird diese Arbeit außerdem durch ihre vorzugsweise deskriptive und univariate statistische Auswertung.

4.7 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Anwendung von Vernakalant zur Konversion von postoperativem Vorhofflimmern bei kardiochirurgischen Patienten genauer zu untersuchen.

Es konnte gezeigt werden, dass Vernakalant, aufgrund der hohen Konversionsraten und den vergleichbar niedrigen Nebenwirkungen eine gute Alternative zu den bisher gängigen Antiarrhythmika darstellt – besonders, wenn eine rasche Konversion gewünscht ist. Solange sein proarrhythmisches Potential noch nicht in Gänze bekannt ist, sollte es jedoch mit Vorsicht und genauer Beachtung der Herstellerangaben verwendet werden.

Es erscheint sinnvoll, bereits präoperativ das Risiko eines jeden Patienten für postoperatives Vorhofflimmern zu erfassen und potentielle Risikofaktoren möglichst zu minimieren. In der perioperativen Phase mit besonderem Augenmerk auf den zweiten postoperativen Tag sei auf die adäquate Flüssigkeitssubstitution und den Ausgleich von Elektrolytdysbalancen hingewiesen, da diese beiden Faktoren den Erfolg eines Konversionsversuchs erheblich beeinflussen und - im Gegensatz zu Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen – postoperativ vom Kliniker zu verändern sind.

Besonders bei jüngeren Patienten ist mit einer erfolgreichen Konversion durch Vernakalant zu rechnen. In unserer Studie erwies sich jüngeres Alter als einziger signifikanter Prädiktor für eine erfolgreiche Konversion mit Vernakalant, weshalb ein medikamentöser Behandlungsversuch bei diesem Patientenkollektiv sinnvoll erscheint und in Erwägung gezogen werden sollte. Selbstverständlich ist auch bei jüngeren Patienten strengstens auf mögliche Kontraindikationen des Medikaments zu achten.

Im Falle des Auftretens von POAF ist es ratsam, auf einen raschen Behandlungsstart hinzuwirken. Unsere Studienergebnisse zeigen, dass bei ultra-kurz bestehendem POAF von < 24 Stunden deutlich höhere Konversionsraten erreicht werden können. In der Klinik ist folglich ein rascher Behandlungsstart besonders zur Reduzierung des Thrombembolierisikos für den Patienten von großer Bedeutung.

Finanzielle Einsparmaßnahmen durch die Anwendung von Vernakalant können durch unsere Studienergebnisse nicht vermutet werden. Zumindest wurde keine längere stationäre Aufenthaltsdauer der primär durch Vernakalant nicht-konvertierten Patienten verzeichnet.

Insgesamt sind die mit dieser Studie erhobenen Ergebnisse jedoch als explorative Analyse zu verstehen und zur Hypothesenbildung für weitere Forschungsinhalte gedacht.

Literatur

1. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS et al (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Full text 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 (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. *Europace* 8(9):651–745. doi:10.1093/europace/eul097
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, JR, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW (2014) 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 64(21):e1-76. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022
3. Ma J-Y, Wang Y, Zhao Y-F, Wu Z, Liu L-X, Kou Y-L, Yang J-J (2006) Atrial fibrillation after surgery for esophageal carcinoma. Clinical and prognostic significance. *World J Gastroenterol* 12(3):449–452
4. Walsh SR, Oates JE, Anderson JA, Blair SD, Makin CA, Walsh CJ (2006) Postoperative arrhythmias in colorectal surgical patients. Incidence and clinical correlates. *Colorectal Dis* 8(3):212–216. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00881.x
5. Curtis JJ, Parker BM, McKenney CA, Wagner-Mann CC, Walls JT, Demmy TL, Schmaltz RA (1998) Incidence and predictors of supraventricular dysrhythmias after pulmonary resection. *The Annals of Thoracic Surgery* 66(5):1766–1771
6. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P (2008) Mechanisms, Prevention, and Treatment of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol* 51(8):793–801. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.043
7. Nazeri A, Razavi M, Elayda MA, Lee V-V, Massumi A, Wilson JM (2010) Race/ethnicity and the incidence of new-onset atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass surgery. *Heart Rhythm* 7(10):1458–1463. doi:10.1016/j.hrthm.2010.06.037
8. Frost L, Molgaard H, Christiansen EH, Hjortholm K, Paulsen PK, Thomsen PE (1992) Atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass surgery. Epidemiology, risk factors and preventive trials. *Int J Cardiol* 36(3):253–261
9. Lauer MS, Eagle KA, Buckley MJ, DeSanctis RW (1989) Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 31(5):367–378
10. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL (1993) Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *The Annals of Thoracic Surgery* 56(3):539–549. doi:10.1016/0003-4975(93)90894-N
11. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, Tarazi R, Shroyer AL, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE (1997) Atrial fibrillation after cardiac surgery. A major morbid event? *Ann Surg* 226(4):501-11; discussion 511-3
12. Nair SG (2010) Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 13(3):196–205. doi:10.4103/0971-9784.69047

13. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allesie M, Schotten U (2012) Post-operative atrial fibrillation. A maze of mechanisms. *Europace* 14(2):159–174. doi:10.1093/europace/eur208
14. Hill LL, Kattapuram M, Hogue CW, JR (2002) Management of atrial fibrillation after cardiac surgery--part I. Pathophysiology and risks. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 16(4):483–494
15. Moe GK, Abildskov JA (1959) Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *American Heart Journal* 58(1):59–70. doi:10.1016/0002-8703(59)90274-1
16. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339(10):659–666. doi:10.1056/NEJM199809033391003
17. Vaquero M, Calvo D, Jalife J (2008) Cardiac fibrillation. From ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm* 5(6):872–879. doi:10.1016/j.hrthm.2008.02.034
18. Knaut M, Sindt M, Madej T (2017) Postoperatives Vorhofflimmern. Bedeutung, Prophylaxe und Therapie. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 31(2):95–109
19. Raiten JM, Ghadimi K, Augoustides JGT, Ramakrishna H, Patel PA, Weiss SJ (2015) Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. Clinical Update on Mechanisms and Prophylactic Strategies. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 29(3):806–816. doi:10.1053/j.jvca.2015.01.001
20. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G, Tonkin AM (1995) Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *The Annals of Thoracic Surgery* 60(6):1709–1715. doi:10.1016/0003-4975(95)00718-0
21. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, Beaumont EM de, Wildevuur CR, Eijssman L, Trouwborst A, Hack CE (1997) Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery. Post-surgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 96(10):3542–3548
22. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG (2001) Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 135(12):1061–1073
23. Carmeliet E (1999) Cardiac Ionic Currents and Acute Ischemia. From Channels to Arrhythmias. *Physiological Reviews* 79(3):917–1017
24. Siebert J, Anisimowicz L, Lango R, Rogowski J, Pawlaczyk R, Brzezinski M, Beta S, Narkiewicz M (2001) Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Does the type of procedure influence the early postoperative incidence? *Eur J Cardiothorac Surg* 19(4):455–459
25. Enc Y, Ketenci B, Ozsoy D, Camur G, Kayacioglu I, Terzi S, Cicek S (2004) Atrial fibrillation after surgical revascularization. Is there any difference between on-pump and off-pump? *Eur J Cardiothorac Surg* 26(6):1129–1133. doi:10.1016/j.ejcts.2004.07.029
26. Siebert J, Lewicki L, Mlodnicki M, Rogowski J, Lango R, Anisimowicz L, Narkiewicz M (2003) Atrial fibrillation after conventional and off-pump coronary artery bypass grafting. Two opposite trends in timing of atrial fibrillation occurrence? *Med Sci Monit* 9(3):CR137-41
27. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, Platia E, Feld GK, Akiyama T, Brodsky MA, Greene HL (2004) The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Approaches to

- control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 43(7):1201–1208. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.032
28. van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJGM (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347(23):1834–1840. doi:10.1056/NEJMoa021375
 29. Al-Khatib SM, Hafley G, Harrington RA, Mack MJ, Ferguson TB, Peterson ED, Califf RM, Kouchoukos NT, Alexander JH (2009) Patterns of management of atrial fibrillation complicating coronary artery bypass grafting. Results from the Project of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection IV (PREVENT-IV) Trial. *American Heart Journal* 158(5):792–798. doi:10.1016/j.ahj.2009.09.003
 30. Steinberg BA, Zhao Y, He X, Hernandez AF, Fullerton DA, Thomas KL, Mills R, Klaskala W, Peterson ED, Piccini JP (2014) Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery. Insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clin Cardiol* 37(1):7–13. doi:10.1002/clc.22230
 31. Camm AJ, Breithardt G, Crijns H, Dorian P, Kowey P, Le Heuzey J-Y, Merioua I, Pedrazzini L, Prystowsky EN, Schwartz PJ, Torp-Pedersen C, Weintraub W (2011) Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 58(5):493–501. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.034
 32. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347(23):1825–1833. doi:10.1056/NEJMoa021328
 33. Opolski G, Torbicki A, Kosior D, Szulc M, Zawadzka M, Pierscinska M, Kolodziej P, Stopinski M, Wozakowska-Kaplon B, Achremczyk P, Rabczenko D (2003) Rhythm control versus rate control in patients with persistent atrial fibrillation. Results of the HOT CAFE Polish Study. *Kardiologia Pol* 59(7):1-16; discussion 15-16
 34. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J (2000) Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF). A randomised trial. *Lancet* 356(9244):1789–1794
 35. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA (1995) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92(7):1954–1968
 36. Vos CB de, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen R-JS, van den Heijkant AC, Allessie MA, Crijns HJGM (2010) Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 55(8):725–731. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.040
 37. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA (1998) Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 81(5):594–598
 38. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmel I, Cleland JG (2003) Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 42(11):1944–1951. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.020
 39. Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, Heywood JT, Mirvis DM (1991) A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter. A multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 18(4):891–897

40. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, Das G (1989) Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *American Journal of Cardiology* 63(13):925–929. doi:10.1016/0002-9149(89)90141-0
41. Jordaens L, Trouerbach J, Calle P, Tavernier R, Derycke E, Vertongen P, Bergez B, Vandekerckhove Y (1997) Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 18(4):643–648
42. Farshi R, Kistner D, Sarma JS (1999) Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise. A crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 33(2):304–310. doi:10.1016/S0735-1097(98)00561-0
43. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM (2003) Association of Serum Digoxin Concentration and Outcomes in Patients With Heart Failure. *JAMA* 289(7):871–878. doi:10.1001/jama.289.7.871
44. Hilbert S, Bode K, John S, Kircher S, Müssigbrodt A, Dages N, Hindricks G (2014) Management des Vorhofflimmerns. *Der Kardiologe* 8(5):374–384. doi:10.1007/s12181-014-0613-9
45. Arcidi JM, Millar JC (1999) Evolution of the Maze III Procedure. Are Modifications Necessary? *Thorac Cardiovasc Surg* 47(S 3):362–364. doi:10.1055/s-2007-1013200
46. Haissaguerre M, Gencel L, Fischer B, Le Metayer P, Poquet F, Marcus FI, Clementy J (1994) Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 5(12):1045–1052
47. Lin T, Kuck K-H, Ouyang F, Tilz RR (2014) First in-human robotic rotor ablation for atrial fibrillation. *Eur Heart J* 35(22):1432. doi:10.1093/eurheartj/ehu009
48. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Alexandru Popescu B, Schotten U, van Putte B, Vardas P (2017) 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 70(1):50. doi:10.1016/j.rec.2016.11.033
49. Di Biasi P, Scrofanì R, Pajè A, Cappiello E, Mangini A, Santoli C (1995) Intravenous amiodarone vs propafenone for atrial fibrillation and flutter after cardiac operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 9(10):587–591
50. Wafa SS, Ward DE, Parker DJ, Camm AJ (1989) Efficacy of flecainide acetate for atrial arrhythmias following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 63(15):1058–1064
51. (1989) Preliminary report. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 321(6):406–412. doi:10.1056/NEJM198908103210629
52. Hirt MN, Eschenhagen T (2010) Vernakalant Ein neues Antiarrhythmikum zur Akutbehandlung von Vorhofflimmern. *Dtsch med Wochenschr* 135(19):971–976. doi:10.1055/s-0030-1253686
53. Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ (2009) Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 360(7):668–678. doi:10.1056/NEJMoa0803778
54. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF (2009) Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 54(12):1089–1095. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.085
55. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J (2008) Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 358(25):2678–2687. doi:10.1056/NEJMoa0800456

56. Nattel S, Khairy P, Roy D, Thibault B, Guerra P, Talajic M, Dubuc M (2002) New approaches to atrial fibrillation management. A critical review of a rapidly evolving field. *Drugs* 62(16):2377–2397
57. Epstein AE, Olshansky B, Naccarelli GV, Kennedy JJ, Murphy EJ, Goldschlager N (2016) Practical Management Guide for Clinicians Who Treat Patients with Amiodarone. *The American Journal of Medicine* 129(5):468–475. doi:10.1016/j.amjmed.2015.08.039
58. Cochrane AD, Siddins M, Rosenfeldt FL, Salamonsen R, McConaghy L, Marasco S, Davis BB (1994) A comparison of amiodarone and digoxin for treatment of supraventricular arrhythmias after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 8(4):194–198
59. 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 (2005) Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 352(18):1861–1872. doi:10.1056/NEJMoa041705
60. (2003) Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. An AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 42(1):20–29
61. Somberg J, Molnar J (2016) Sotalol versus Amiodarone in Treatment of Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation* 8(5):1359. doi:10.4022/jafib.1359
62. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M (2011) Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 13(3):329–345. doi:10.1093/europace/euq450
63. European Medicines Agency (2010) Assessment Report for Brinavess. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001215/WC500097150.pdf. Zugegriffen: 04. Dezember 2017
64. Camm AJ (2014) The Vernakalant Story. How Did It Come to Approval in Europe and What is the Delay in the U.S.A? *Curr Cardiol Rev* 10(4):309–314. doi:10.2174/1573403X10666140513103709
65. Dobrev D, Nattel S (2010) New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet* 375(9721):1212–1223. doi:10.1016/S0140-6736(10)60096-7
66. Torp-Pedersen C, Raev DH, Dickinson G, Butterfield NN, Mangal B, Beatch GN (2011) A randomized, placebo-controlled study of vernakalant (oral) for the prevention of atrial fibrillation recurrence after cardioversion. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4(5):637–643. doi:10.1161/CIRCEP.111.962340
67. Savelieva I, Graydon R, Camm AJ (2014) Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant. Evidence in support of the ESC Guidelines. *Europace* 16(2):162–173. doi:10.1093/europace/eut274
68. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Pritchett ELC, Camm AJ (2008) Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation. A phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 117(12):1518–1525. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723866
69. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E (2009) Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2(6):652–659. doi:10.1161/CIRCEP.109.870204
70. Stiell IG, Roos JS, Kavanagh KM, Dickinson G (2010) A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *American Heart Journal* 159(6):1095–1101. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.035

71. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, van Gelder IC, Mangal B, Beatch G (2011) A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 57(3):313–321. doi:10.1016/j.jacc.2010.07.046
72. Mao ZL, Wheeler JJ, Clohs L, Beatch GN, Keirns J (2009) Pharmacokinetics of novel atrial-selective antiarrhythmic agent vernakalant hydrochloride injection (RSD1235). Influence of CYP2D6 expression and other factors. *J Clin Pharmacol* 49(1):17–29. doi:10.1177/0091270008325148
73. Astellas Pharma US Briefing materials for the cardiovascular and renal drugs advisory committee. KYNAPID (vernakalant hydrochloride injection) NDA 22-034. <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4327b1-01-astellas-background.pdf>. Zugegriffen: 04. Dezember 2017
74. Dorian P, Pinter A, Mangat I, Korley V, Cvitkovic SS, Beatch GN (2007) The effect of vernakalant (RSD1235), an investigational antiarrhythmic agent, on atrial electrophysiology in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 50(1):35–40. doi:10.1097/FJC.0b013e3180547553
75. Fedida D, Orth PMR, Chen JYC, Lin S, Plouvier B, Jung G, Ezrin AM, Beatch GN (2005) The mechanism of atrial antiarrhythmic action of RSD1235. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16(11):1227–1238. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.50028.x
76. Tsuji Y, Dobrev D (2013) Safety and efficacy of vernakalant for acute cardioversion of atrial fibrillation. An update. *Vasc Health Risk Manag* 9:165–175. doi:10.2147/VHRM.S43720
77. Wettwer E, Hala O, Christ T, Heubach JF, Dobrev D, Knaut M, Varro A, Ravens U (2004) Role of IK_{ur} in controlling action potential shape and contractility in the human atrium. Influence of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 110(16):2299–2306. doi:10.1161/01.CIR.0000145155.60288.71
78. Roy D, Rowe BH, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Phaneuf D, Lee J, Vidaillet H, Dickinson G, Grant S, Ezrin AM, Beatch GN (2004) A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 44(12):2355–2361. doi:10.1016/j.jacc.2004.09.021
79. Camm AJ, Toft E, Torp-Pedersen C, Vijayaraman P, Juul-Moller S, Ip J, Beatch GN, Dickinson G, Wyse DG (2012) Efficacy and safety of vernakalant in patients with atrial flutter. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Europace* 14(6):804–809. doi:10.1093/europace/eur416
80. Torp-Pedersen C, Camm AJ, Butterfield NN, Dickinson G, Beatch GN (2013) Vernakalant. Conversion of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 166(1):147–151. doi:10.1016/j.ijcard.2011.10.108
81. Connolly SJ, Cybulsky I, Lamy A, Roberts RS, O'Brien B, Carroll S, Crystal E, Thorpe KE, Gent M (2003) Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of prophylactic metoprolol for reduction of hospital length of stay after heart surgery. The beta-Blocker Length Of Stay (BLOS) study. *American Heart Journal* 145(2):226–232. doi:10.1067/mhj.2003.147
82. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM (1991) Prevention of supra-ventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 84(5 Suppl):III236-44
83. Koniari I, Apostolakis E, Rogkakou C, Baikoussis NG, Dougenis D (2010) Pharmacologic prophylaxis for atrial fibrillation following cardiac surgery. A systematic review. *J Cardiothorac Surg* 5:121. doi:10.1186/1749-8090-5-121
84. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, Connolly CJ, Prystai GD, Bayes AJ, Kidd WT, Kieser T, Burgess JJ, Ferland A, MacAdams CL, Maitland A (2005) Prophylactic

- Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair. PAPA Bear: a randomized controlled trial. *JAMA* 294(24):3093–3100. doi:10.1001/jama.294.24.3093
85. Davis EM, Packard KA, Hilleman DE (2010) Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. Beyond beta-blockers. *Pharmacotherapy* 30(7):749, 274e-318e. doi:10.1592/phco.30.7.749
 86. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, Goyal R, Deeb GM, Bolling SF, Pagani FD, Bitar C, Meissner MD, Morady F (1997) Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 337(25):1785–1791. doi:10.1056/NEJM199712183372501
 87. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL et al (2012) 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery. Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 143(1):4–34. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.10.015
 88. Marin F, Pascual DA, Roldan V, Arribas JM, Ahumada M, Tornel PL, Oliver C, Gomez-Plana J, Lip GYH, Valdes M (2006) Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 97(1):55–60. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.124
 89. Kuhn EW, Slottosch I, Wahlers T, Liakopoulos OJ (2015) Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* (8):CD008493. doi:10.1002/14651858.CD008493.pub3
 90. Jacob KA, Nathoe HM, Dieleman JM, van Osch D, Kluin J, van Dijk D (2014) Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. A systematic review. *Eur J Clin Invest* 44(4):402–428. doi:10.1111/eci.12237
 91. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, Di Sciascio G (2006) 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* 114(14):1455–1461. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621763
 92. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B (2016) Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 374(18):1744–1753. doi:10.1056/NEJMoa1507750
 93. Ho KM, Tan JA (2009) Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery. A dose-response meta-analysis. *Circulation* 119(14):1853–1866. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.848218
 94. Halonen J, Halonen P, Jarvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka M, Hippelainen M, Juvonen T, Hartikainen J, Hakala T (2007) Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. A randomized controlled trial. *JAMA* 297(14):1562–1567. doi:10.1001/jama.297.14.1562
 95. Yared JP, Starr NJ, Torres FK, Bashour CA, Bourdakos G, Piedmonte M, Michener JA, Davis JA, Rosenberger TE (2000) Effects of single dose, postinduction dexamethasone on recovery after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 69(5):1420–1424
 96. Marik PE, Fromm R (2009) The efficacy and dosage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. A systematic review. *J Crit Care* 24(3):458–463. doi:10.1016/j.jcrc.2008.10.016
 97. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, Maaten, Joost M. van der, Hofland J, Diephuis JC, Schepp RM, Boer C, Moons KG, van Herwerden LA, Tijssen JG, Numan SC, Kalkman CJ, van Dijk D, Group, for the Dexamethasone for Cardiac

- Surgery Study (2012) Intraoperative High-Dose Dexamethasone for Cardiac Surgery. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 308(17):1761–1767. doi:10.1001/jama.2012.14144
98. Cook RC, Yamashita MH, Kearns M, Ramanathan K, Gin K, Humphries KH (2013) Prophylactic magnesium does not prevent atrial fibrillation after cardiac surgery. A meta-analysis. *The Annals of Thoracic Surgery* 95(2):533–541. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.09.008
 99. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E, JR, Brown M, Rich JB, Quader M, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G (2014) Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *The Annals of Thoracic Surgery* 98(2):527–33; discussion 533. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.03.039
 100. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT (2004) A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 291(14):1720–1729. doi:10.1001/jama.291.14.1720
 101. Banach M, Rysz J, Drozd JA, Okonski P, Misztal M, Barylski M, Irzmanski R, Zaslonka J (2006) Risk factors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. A preliminary report. *Circ J* 70(4):438–441
 102. Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, Browner WS (1996) Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. Predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 276(4):300–306
 103. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, Collins JJ, JR, Cohn LH, Burstin HR (1996) Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 94(3):390–397
 104. Hilleman DE, Hunter CB, Mohiuddin SM, Maciejewski S (2005) Pharmacological management of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Am J Cardiovasc Drugs* 5(6):361–369
 105. Tran DT, Perry JJ, Dupuis J-Y, Elmeestekawy E, Wells GA (2015) Predicting New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery Patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 29(5):1117–1126. doi:10.1053/j.jvca.2014.12.012
 106. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH (2005) Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 112(21):3247–3255. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553743
 107. Baker WL, White CM (2007) Post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation. A review of preventive strategies. *Ann Pharmacother* 41(4):587–598. doi:10.1345/aph.1H594
 108. Vlahou A, Diplaris K, Ampatzidou F, Karagounnis L, Drossos G (2016) The Role of Blood Transfusion in the Development of Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 64(8):688–692. doi:10.1055/s-0036-1587699
 109. Herold G (Hrsg) (2013) *Innere Medizin 2013. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Selbstverl., Köln*
 110. L'Allier PL, Ducharme A, Keller P-F, Yu H, Guertin M-C, Tardif J-C (2004) Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 44(1):159–164. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.056

111. Spach MS, Dolber PC (1986) 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* 58(3):356–371
112. Goette A, Juenemann G, Peters B, Klein HU, Roessner A, Huth C, Rocken C (2002) Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res* 54(2):390–396
113. Barasch E, Gottdiener JS, Aurigemma G, Kitzman DW, Han J, Kop WJ, Tracy RP (2009) Association between elevated fibrosis markers and heart failure in the elderly. The cardiovascular health study. *Circ Heart Fail* 2(4):303–310. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.828343
114. Lopez CM, House-Fancher MA (2005) Management of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Nurs* 20(2):133–140
115. Auer J, Weber T, Berent R, Ng C-K, Lamm G, Eber B (2005) Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Card Surg* 20(5):425–431. doi:10.1111/j.1540-8191.2005.2004123.x
116. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A (2010) Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 37(6):1353–1359. doi:10.1016/j.ejcts.2009.12.033
117. Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Retyk E, Drenning DH (2010) Usefulness of Vernakalant Hydrochloride Injection for Rapid Conversion of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 106(9):1277–1283. doi:10.1016/j.amjcard.2010.06.054
118. Conde D, Costabel JP, Aragon M, Lambardi F, Klein A, Corrales Barbosa A, Trivi M, Giniger A (2013) Propafenone versus vernakalant for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther* 31(6):377–380. doi:10.1111/1755-5922.12036
119. Conde D, Costabel JP, Caro M, Ferro A, Lambardi F, Corrales Barboza A, Lavalle Cobo A, Trivi M (2013) Flecainide versus vernakalant for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 168(3):2423–2425. doi:10.1016/j.ijcard.2013.02.006
120. Mochalina N, Juhlin T, Ohlin B, Carlson J, Holmqvist F, Platonov PG (2015) Predictors of successful cardioversion with vernakalant in patients with recent-onset atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 20(2):140–147. doi:10.1111/anec.12178
121. Pohjantahti-Maaroos H, Hyppola H, Lekkala M, Sinisalo E, Heikkola A, Hartikainen J (2017) Intravenous vernakalant in comparison with intravenous flecainide in the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*:2048872617728558. doi:10.1177/2048872617728558
122. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey J-Y, Prins MH, Levy S, Crijns HJGM (2005) Atrial fibrillation management. A prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 26(22):2422–2434. doi:10.1093/eurheartj/ehi505
123. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Samii S, Banchs JE, Penny-Peterson E, Stevenson R, Gonzalez MD (2008) Vernakalant--a promising therapy for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Expert Opin Investig Drugs* 17(5):805–810. doi:10.1517/13543784.17.5.805

124. Lindsay BD (2011) Vernakalant. Additional evidence for safety and efficacy for new onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 57(3):322–323. doi:10.1016/j.jacc.2010.08.633
125. Singh BN (2008) Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 52(4):300–305. doi:10.1097/FJC.0b013e31818914b6
126. Slavik RS, Tisdale JE, Borzak S (2001) Pharmacologic conversion of atrial fibrillation. A systematic review of available evidence. *Prog Cardiovasc Dis* 44(2):121–152. doi:10.1053/pcad.2001.26966
127. Nuotio I, Hartikainen JEK, Grönberg T, Biancari F, Airaksinen KEJ (2014) Time to Cardioversion for Acute Atrial Fibrillation and Thromboembolic Complications. *JAMA* 312(6):647–649. doi:10.1001/jama.2014.3824

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tag des initialen Auftretens von POAF	21
Abbildung 2: Übersicht der Konversionsraten	22
Abbildung 3: Verteilung der durchgeführten Operationstypen	26
Abbildung 4: Durchschnittliches Alter der Patienten	29
Abbildung 5: Dauer des POAF bis zum Behandlungsbeginn	30
Abbildung 6: Verteilung der Operationstypen der Konv-Gruppe	30
Abbildung 7: Verteilung der Operationstypen der nKonv-Gruppe	31
Abbildung 8: Übersicht der Konversionsraten der Zulassungsstudien im Vergleich zu den eigenen Daten	40
Abbildung 9: Vergleich der Konversionsraten ausgewählter single-center Studien im Vergleich zu den eigenen Daten	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CHA ₂ DS ₂ -VAS _c -Score zur Risikoberechnung eines thrombembolischen Ereignisses	4
Tabelle 2: Auszug aus den Empfehlungen für Thrombembolie-Prophylaxe (adaptiert nach [2])	6
Tabelle 3: Kontraindikationen einer Vernakalant-Therapie	11
Tabelle 4: Nebenwirkungen von Vernakalant	14
Tabelle 5: Patientencharakteristika der nicht-Konvertierten zum spätpostoperativen Zeitpunkt	23
Tabelle 6: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs	25
Tabelle 7: Patientencharakteristika der Konv- im Vergleich zur nKonv-Gruppe	28
Tabelle 8: Risikoabschätzung für postoperatives Vorhofflimmern (modifiziert nach [105]).....	33
Tabelle 9: Risikofaktoren für POAF	35

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. A. Lichtenberg für die Möglichkeit, in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie meine Dissertation schreiben zu dürfen.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. B. Korbmacher für die uneingeschränkt gute Unterstützung und Betreuung bei der Ausarbeitung meiner Dissertation, sowie Herrn Dr. med. H. Dalyanoglu für seine Hilfe bei der Auswahl des Themas und der Methodik.

Ein besonders herzlicher Dank geht an meinen Ehemann, meine Eltern und meine Schwiegermutter, die mir während der gesamten Zeit mit unermüdlicher Unterstützung und Motivation zur Seite gestanden haben.