

Aus der Klinik für Herzchirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

„Behandlung postoperativ neu aufgetretenen Vorhofflimmerns nach herzchirurgischem  
Eingriff mittels Dronedaron und Amiodaron  
-eine retrospektive, vergleichende Erhebung-“

Dissertation

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

vorgelegt von

Katrin Maylahn (geb. Schäfer)

2019

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

gez.:

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

Erstgutachter: Prof. Dr. med. B. Korbmacher

Zweitgutachter: PD Dr. med. A. Polzin

Diese Arbeit widme ich meiner Familie  
und insbesondere meinem Großvater Gerhard Schäfer

## Zusammenfassung

Hintergrund: Vorhofflimmern ist die am häufigsten diagnostizierte Herzrhythmusstörung nach kardiochirurgischen Eingriffen und ihre Inzidenz variiert je nach Literatur, durchgeführter Operation und Studienmodell zwischen 3-90%.<sup>1/2</sup>

In der hier präsentierten retrospektiven Erhebung soll geprüft werden, inwieweit der Multi-Channel-Blocker Dronedaron eine Konversion in einen regelrechten Sinusrhythmus nach Auftreten von postoperativem de novo Vorhofflimmern im Vergleich zu Amiodaron bewirkt.

Methodik und Patienten: Es wurden für diese Studie alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum 03/2011-03/2012 in der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf aufgrund Koronarer Herzkrankheit und/oder Herzklappenvitien behandelt wurden und bei Auftreten von postoperativem de novo Vorhofflimmern mit Amiodaron und/oder Dronedaron behandelt wurden. Primärer Endpunkt war die Erfassung des spät-postoperativen EKGs sowie der rhythmusrelevanten Medikation. 94 Patienten wurden mit Amiodaron und 81 Patienten mit Dronedaron behandelt. Insgesamt lag der Anteil der Männer mit 71,4% (n=125) etwa zwei Drittel über dem der Frauen mit 28,6% (n=50). Der Altersdurchschnitt aller 175 Patienten betrug 71 Jahre.

Ergebnisse: Intraoperatives VHF trat bei einem Amiodaron- und bei fünf Dronedaron-Patienten auf. Unmittelbar postoperativ zeigten auf der Intensivstation 164 Patienten (84 Amiodaron-Gruppe/ 81 Dronedaron-Gruppe) ein Vorhofflimmern. Patienten der Amiodaron-Gruppe wurden alle initial mit Amiodaron (i.v.) behandelt, Patienten der Dronedaron-Gruppe erhielten, wenn eine hämodynamische Kompromittierung vorlag, initial Amiodaron i.v. (n=58) und wurden folgend mit Dronedaron p.o. therapiert. 21 Patienten wurden primär mit Dronedaron behandelt, bei zwei Patienten wurde initial ausschließlich ein erfolgreicher elektrischer Kardioversionsversuch unternommen.

Am achten postoperativen Tag zeigten 57 Patienten (60,6%) der Amiodaron-Patienten und ein (1,2%) Dronedaron-Patient Vorhofflimmern. Somit wiesen am achten postoperativen Tag 98,8% (n=80) Patienten, die mit Dronedaron therapiert wurden, einen Sinusrhythmus auf. Bei Patienten der Amiodaron-Gruppe waren es 38,3% (n=36). In den spät-postoperativen Kontrollen (EKG sechs bis zwölf Monate postoperativ)

zeigten 91,5 (n=86) der Amiodaron-Patienten einen Sinusrhythmus. In der Dronedaron-Gruppe waren es 90,1% (n=73).

Zusammenfassung: Dronedaron erzielte in dieser Studie eine vergleichbar gute Wirksamkeit wie Amiodaron, war frühpostoperativ (acht Tage postoperativ) mit einer nahezu dreifach höheren Konversionsrate Amiodaron überlegen.

Schlussfolgerung: Durch sein günstiges Nebenwirkungsprofil und seine bessere Verträglichkeit stellt es eine gute Alternative zu Amiodaron dar, um de novo Vorhofflimmern bei kardiochirurgischen Patienten zu therapieren.

## **Abstract**

**Background:** Atrial fibrillation (AF) is the most common postoperative arrhythmia. The incidence of de novo AF after cardiothoracic surgery varies between 3-90%<sup>1/2</sup>. This retrospective study compares the multichannel-blocker dronedarone to the already established anti-arrhythmic drug amiodarone concerning rhythm control after cardiothoracic surgery.

**Methods:** All patients who underwent cardiac surgery because of coronary heart disease and/ or cardiac valvular defect between 03/2011 and 03/2012 and who were treated with amiodarone and/or dronedarone after developing postoperative de novo AF were included in this study. Primary endpoint was the evaluation of late postoperative ECG (six month after surgery) and the rhythm relevant medication. 94 patients were treated with amiodarone and 81 patients were treated with dronedarone. With two-thirds the majority of the patients were men (71,4%, n=125, women 28,6%, n=50). The average age of the 175 patients was 71 years.

**Results:** One patient of the amiodarone-group and five patients of the dronedarone-group developed intraoperative AF. On intensive care ward 164 patients developed postoperative de novo AF (84 amiodarone-group/ 81 dronedarone-group). Patients of the amiodarone-group were treated with amiodarone i.v. Patients of the dronedarone-group were also initially treated with amiodarone when they were hemodynamic compromised (n=58) and later on treated with dronedarone (p.o.). 21 patients were treated with dronedarone only.

Eight days after surgery 38,3% (n=36) of amiodarone-patients and 98,8% (n=80) of dronedarone-patients had converted to sinus rhythm. About six to twelve month after surgery over 90% of the patients still showed sinus rhythm (91,5%, n=86 amiodarone-group; 90,1%, n=73 dronedarone-group).

**Subsumption:** Dronedarone achieved comparable results to amiodarone. Eight days after surgery dronedarone had advantage over amiodarone with an almost threefold conversion rate to sinus rhythm.

**Conclusion:** Without its undesirable side effects and a better tolerance of the drug dronedarone is a notable alternative to amiodarone in the treatment of de novo AF after cardiothoracic surgery.

## Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aorto-Koronarer-Venenbypass
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme Hemmer
ADONIS	The-American-Australian-African Trial with Dronedarone in Atrial Fibrillation/Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm
ANDROMEDA	The Antiarrhythmic Trial with Dronedarone in Moderate to Severe congestive heart failure Evaluating Morbidity Decrease
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
BMI	Body-mass index
CK	Creatininkinase
CK-MB	Creatininkinase vom Myokardtyp
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease/ Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CYP3A4	Cytochrom P <sub>450</sub> 3A4
DAFNE	Dronedarone Atrial Fibrillation Study after Electrical Cardioversion
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ERATO	The Efficacy and safety of dRonedArone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation
EURIDIS	The European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm
FDA	US Food and Drug Administration
HLM	Herz- Lungen- Maschine
IABP	intraaortale Ballonpumpe
IDDM	Insulin-abhängiger Diabetes mellitus
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NIDDM	Nicht-Insulin-pflichtiger Diabetes mellitus
NYHA	New York Heart Association
p.o.	per os

TAR	Total-arterielle-Revaskularisation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern

# Inhalt

1	Einleitung.....	9
1.1	Vorhofflimmern .....	9
1.1.1	Definition.....	9
1.1.2	Pathogenese und elektrophysiologische Mechanismen von postoperativem VHF	9
1.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	10
1.1.4	Risikofaktoren zur Entstehung von (postoperativem) Vorhofflimmern...	11
1.1.5	Klassifikation von VHF (Stand 2016) .....	12
1.1.6	Symptome .....	13
1.1.7	Komplikationen und Begleiterkrankungen.....	14
1.1.8	Diagnostik.....	14
1.1.9	Prognose.....	15
1.2	Behandlung von Vorhofflimmern.....	16
1.2.1	Derzeitiges Therapieregime (ESC/DGK- Leitlinie Stand 2016) .....	16
1.2.2	Medikamentöse Rhythmuskontrolle und rhythmuserhaltende Therapie (ESC/DGK Leitlinie 2016).....	16
1.3	Dronedaron.....	17
1.3.1	Chemische Eigenschaften und Wirkung auf Ionenkanäle .....	17
1.3.2	Pharmakologische Eigenschaften / .....	18
1.3.3	Dosierung.....	19
1.3.4	Wirkung, Nebenwirkungen und Kontraindikationen.....	19
1.3.5	Wechselwirkungen.....	21
1.3.6	Dronedaron und Amoidaron im Vergleich .....	22
1.4	Ziele dieser Arbeit.....	22
2	Material und Methoden.....	23
2.1	Patienten.....	23
2.1.1	Patientenkollektiv .....	23
2.1.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	24
2.2	Aktenzeichen der Ethikkommission .....	24
2.3	Datenerhebung und Untersuchungsmaterialien .....	25
2.3.1	Präoperativ erhobene Parameter .....	25

2.3.2	Intra- und perioperativ erhobene Parameter .....	26
2.3.3	Operative Verfahren .....	26
2.3.4	Postoperativ erhobene Parameter.....	27
2.4	Methoden.....	28
2.4.1	Studiencharakter .....	28
2.4.2	Quellen der Datenerhebung .....	28
2.4.3	Statistische Auswertung.....	28
3	Ergebnisse.....	29
3.1	Präoperative Daten .....	29
3.1.1	Ein- und ausgeschlossene Patienten .....	29
3.1.2	Geschlechterverteilung .....	30
3.1.3	Altersverteilung .....	30
3.1.4	Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	31
3.1.5	Präoperative Herzfunktion.....	33
3.1.6	Präoperativer EKG- Befund und bekannte Rhythmusstörungen .....	36
3.2	Intra- und perioperative Daten .....	37
3.2.1	Herzchirurgische Eingriffe .....	37
3.2.2	Intraoperativer Rhythmus und Therapie der Rhythmusstörung .....	38
3.2.3	Perioperativer Rhythmus und Therapie der Rhythmusstörung (auf Intensivstation).....	40
3.3	Postoperative Daten .....	42
3.3.1	Früh- postoperativer Rhythmus .....	42
3.3.2	Früh-postoperative Medikation.....	43
3.3.3	Spät-postoperativer Rhythmus und herzwirksame Medikation.....	44
4	Diskussion.....	47
4.1	Vergleich der Wirksamkeit von Dronedaron und Amiodaron bei diesem Patientenkollektiv- Hauptbefund der Studie.....	47
4.2	Postoperatives de-novo Vorhofflimmern und seine Folgen.....	48
4.3	Vergleich der präoperativen Risikofaktoren beider Patientengruppen (im Hinblick auf die Entstehung von VHF) .....	48
4.4	Dronedaron und seine Vor- und Nachteile.....	49
4.5	Verleich der vorliegenden Ergebnisse mit vorangegangenen Studien (insbesondere DYONYSOS) .....	51
4.6	Limitationen des Studienmodells.....	51

4.7	Schlussfolgerung .....	53
5	Abbildungsverzeichnis.....	54
6	Tabellenverzeichnis .....	55
7	Literaturverzeichnis .....	56

# 1 Einleitung

## 1.1 Vorhofflimmern

### 1.1.1 Definition

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Arrhythmie und ist durch eine unkoordinierte, schnelle und unregelmäßige Vorhofaktivität charakterisiert. Die ventrikuläre Frequenz ist dabei abhängig von den Überleitungseigenschaften des AV-Knotens und wie die Vorhoffrequenz ebenfalls unregelmäßig. Bei unbehandelten Patienten liegt die ventrikuläre Frequenz meist zwischen 120 bis 160 Schlägen pro Minute, kann aber auch Werte über 200/min aufweisen. <sup>3</sup>

Laut Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC 2010) wird VHF als kardiale Arrhythmie mit folgenden Eigenschaften definiert: das Oberflächen-EKG zeigt absolut irreguläre RR-Intervalle, es gibt keine eindeutigen P-Wellen im Oberflächen-EKG und die atriale Zykluslänge, also das Intervall zwischen zwei atrialen Aktivierungen ist, falls sichtbar, meist variabel und weniger als 200ms. <sup>4</sup>

### 1.1.2 Pathogenese und elektrophysiologische Mechanismen von postoperativem VHF

Die Ursachen zur Entstehung sowie zur Unterhaltung von VHF sind bislang nicht eindeutig geklärt und werden noch immer kontrovers diskutiert. Wichtig ist die Abgrenzung postoperativen VHF von allen anderen Formen des VHF.

Prinzipiell kann jegliche Form von strukturellen Herzerkrankungen zu einem als „remodeling“ bezeichneten fibrotischen Umbau in Vorhof und Herzkammer führen. Letztlich kommt es zu einer elektrophysiologischen Trennung der Muskelbündel von lokalen Leitungsbahnen, was die Entstehung und das Fortbestehen von VHF begünstigt. Dieses elektroanatomische Substrat ermöglicht die Entstehung von Reentry-Erregungskreisläufen und stabilisiert die Entstehung des VHF. <sup>4</sup> Zudem interagieren verschiedene Trigger mit dem elektroanatomischen Substrat.

Mehrere Risikofaktoren, welche die Entstehung von postoperativem VHF begünstigen, wurden identifiziert. Dabei stehen sich im Wesentlichen zwei Gruppen gegenüber: unmittelbar mit dem operativen Eingriff assoziierte Ereignisse (z.B. adrenerge

Stimulation) sowie Faktoren, die Ausdruck von bereits bestehendem, chronisch fortschreitendem „remodeling“ oder altersbedingten Veränderungen sind.<sup>5 6</sup>

Der zeitliche Verlauf von postoperativem VHF suggeriert, dass bestimmte proarrhythmische Mechanismen erst nach einiger Zeit einsetzen. Erst an Tag zwei nach dem kardiochirurgischen Eingriff ist die Inzidenz von postoperativem VHF am höchsten.<sup>7</sup> Dieser Zeitverlauf deutet auf die wichtige Rolle von chirurgisch bedingten Risikofaktoren wie Inflammation, sympathische Stimulation und oxidativer Stress hin.<sup>8/9/10</sup>

Dass diese vorübergehenden Risikofaktoren nicht alleinige Verursacher postoperativen VHF sein können, beweisen Studien zum atrialen Remodeling. So haben Patienten, bei denen es zu postoperativem VHF kommt, ein achtfach erhöhtes Risiko auch in Zukunft VHF zu entwickeln.<sup>11</sup>

Für Patienten, die postoperativ VHF entwickeln, konnten bereits präoperativ bestehende verlängerte intraatriale Überleitungszeiten<sup>12</sup> sowie vermehrter fibrotischer Umbau des Vorhofs<sup>13/14</sup> nachgewiesen werden. Wie bereits erwähnt, wird dieses „remodeling“ auch bei nicht-postoperativem VHF beobachtet. So verwundert es auch nicht, dass die klassischen Risikofaktoren für beide Formen von VHF weitestgehend gleich sind.<sup>15</sup>

Daneben kommen auch genetische Komponenten zum Tragen: Bei Patienten nach CABG- Eingriffen konnte eine erhöhte Expression und veränderte Verteilung des unterzellulären Proteins „Connexin-40“ nachgewiesen werden,<sup>16</sup> welche zu veränderten Eigenschaften des Vorhofmyokards führen könnten.

Bei Patienten mit nicht-chirurgisch bedingtem VHF verursachen die Herunterregulierung von L-Typ Ca<sup>2+</sup> Kanälen sowie die Heraufregulierung von K<sup>+</sup>-Kanälen eine Verkürzung der Refraktärzeit.<sup>4/17</sup> Diese Veränderungen der Ionenströme wurden in präoperativen Biopsien von Patienten, die im Verlauf postoperatives VHF entwickelten, nicht gefunden.<sup>13/18/19/20</sup>

### **1.1.3 Prävalenz und Inzidenz**

In der Literatur lassen sich verschiedene Studien finden, die sich mit dem Auftreten von Vorhofflimmern nach herzchirurgischen Eingriffen beschäftigen. Nach CABG variiert die Inzidenz von postoperativem VHF zwischen in 15-40% und nach Herzklappenersatz liegt sie bei 37-50%. Bei kombinierten Bypass- und Klappenersatzverfahren zeigt sich

eine Inzidenz von 60%.<sup>21/22/23</sup> Es finden sich allerdings auch Angaben, die von Auftretenswahrscheinlichkeiten zwischen 3-90% je nach Studienart ausgehen.<sup>1/2</sup> Diese enorme Bandbreite lässt sich am ehesten erklären durch die je nach Studie sehr unterschiedlichen Protokolle (Patientenkollektiv, Art der Erhebung, prophylaktische Gabe von Antiarrhythmika, Überwachung und Kontrolle des Vorhofflimmerns).

Obwohl die Angaben zur Inzidenz von postoperativem VHF sehr uneinheitlich und unklar sind, lässt sich dennoch festhalten, dass Vorhofflimmern die am häufigsten diagnostizierte Herzrhythmusstörung ist und eine steigende Prävalenz und Inzidenz<sup>24</sup> während der letzten 30 Jahre zeigt. Dies ist unter anderem auf die immer älter werdende Bevölkerung sowie die verbesserte Diagnostik von Vorhofflimmern zurückzuführen.<sup>25</sup> Nach Angaben der European Society of Cardiology (ESC) entwickelt jeder vierte Erwachsene mittleren Alters VHF.<sup>26</sup>

Aufgrund des häufig asymptomatischen Krankheitsverlaufs, muss davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der tatsächlich an Vorhofflimmern erkrankten Personen weitaus höher liegt.

#### **1.1.4 Risikofaktoren zur Entstehung von (postoperativem) Vorhofflimmern**

Derzeit werden immer wieder verschiedene Risikofaktoren, die das Auftreten postoperativen Vorhofflimmerns begünstigen könnten, diskutiert. Neben Patienten-abhängigen Risikofaktoren, gibt es für das Auftreten von postoperativen Arrhythmien auch Risikofaktoren, die durch den operativen Eingriff selbst bedingt sind. Das Geschlecht des Patienten ist weiterhin ein umstrittener Risikofaktor.<sup>27/28/29</sup>

Der bedeutendste und ausschlaggebendste Patienten- assoziierte Risikofaktor ist das Alter, da durch altersabhängige strukturelle und elektrophysiologische Veränderungen die Schwelle für postoperatives VHF scheinbar herabgesetzt wird.<sup>1/22/30</sup> Daneben stehen kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie (1,5-/1,4-faches Risiko), Herzinsuffizienz (4,5-/5,9-faches Risiko) und Herzklappendefekte (1,8-/3,4-faches Risiko) laut Auswertungen der „Framingham Heart Study“ als prädisponierende Faktoren an erster Stelle.<sup>31</sup>

Vorhofflimmern kann außerdem durch rasche atriale Stimulierung wie atriale Tachykardie, Vorhofflattern, AV-Knoten Reentrytachykardie oder das Wolff-Parkinson-White-Syndrom getriggert werden.<sup>32</sup>

Daneben gibt es auch einige extrakardiale, Patienten-assoziierte Erkrankungen, die das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen können. Dazu zählen COPD, Adipositas und stattgehabter Apoplex.<sup>15/33</sup>

Alkoholkonsum ist ein häufig beobachteter Trigger (Holiday-Heart-Syndrom)<sup>34</sup> besonders bei jüngeren Patienten. Bei männlichen Spitzensportlern mit Arrhythmien fand sich in 9% der Fälle Vorhofflimmern<sup>35</sup>. Ebenso scheinen psychosoziale Faktoren eine Rolle zu spielen. So scheint das Auftreten von Vorhofflimmern vermehrt bei Patienten mit Typ-A-Verhalten vorzuliegen.<sup>36</sup>

Zu den operationsbedingten Risikofaktoren gehören Trauma und Inflammation, hämodynamischer Stress, Ischämie, perioperativ applizierte Medikamente, Elektrolytverschiebungen und spezielle chirurgische Umstände.<sup>37</sup>

Alle Erkrankungen sollten frühestmöglich erkannt und adäquat therapiert werden.<sup>26</sup>

Ein in der „ARIC“-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities) veröffentlichter Risiko-„Score“ mit Hilfe dessen die Auftretenswahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern vorausgesagt werden kann, berücksichtigt Faktoren wie Alter, Herkunft, Körpergröße, Nikotinkonsum, systolischen Blutdruck, Hypertension, Einnahme von Antihypertensiva, Herzgeräusche, linksventrikuläre Hypertrophie, linksatriale Vergrößerung, Diabetes mellitus, KHK und Kongestive Herzinsuffizienz.<sup>38</sup>

### **1.1.5 Klassifikation von VHF (Stand 2016)<sup>26</sup>**

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der European Society of Cardiology (ESC) wird zwischen fünf verschiedenen Typen von Vorhofflimmern unterschieden: erstmals diagnostiziertes VHF (unabhängig von Dauer der Rhythmusstörung/ Schwere der Symptome), paroxysmales VHF (selbstlimitierend oder nach Kardioversion, Dauer maximal 7 Tage), persistierendes VHF (Dauer > 7 Tage), lang anhaltend persistierendes VHF (Dauer mindestens 1 Jahr, bevor rhythmuserhaltende Therapie begonnen wurde) und permanentes VHF (keine rhythmuserhaltende Therapie). Darüber hinaus gibt es eine Unterscheidung klinischer Typen von VHF, wobei diese bei vielen Patienten überlappend auftreten: VHF als Folge einer strukturellen Herzerkrankungen (oft assoziiert mit Krankenhausaufenthalt, Prädiktor für schlechte Prognose), fokales VHF (häufige, kurze Episoden paroxysmalen VHF, oft hochsymptomatische, jüngere Patienten mit unterschiedlichen Vorhofwellen,

Vorhofftachykardien und/oder atrialer Extrasystolie), polygenes VHF (Träger gängiger Genvarianten, die mit früh einsetzendem VHF assoziiert sind), postoperatives VHF (kein VHF in Vorgeschichte, zuvor SR), VHF bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder Herzklappenprothese, VHF bei Sportlern (meist paroxysmal) und monogenes VHF (erbliche Kardiomyopathien).

### 1.1.6 Symptome

Die Beschwerden bei Vorhofflimmern können sich sehr verschieden äußern und von völliger Asymptomatik über geringe Palpitationen und einem unregelmäßigen Puls bis hin zu Hypotonie, Lungenstauung und Angina pectoris reichen. Besonders kardial und hämodynamisch kompromittierte Patienten können eine sehr dramatische Symptomatik aufweisen. Dabei ist die jeweilige Symptomatik weitgehend unabhängig von der objektiven Erkrankungsschwere<sup>39</sup> und kann auch bei einem Patienten in den verschiedenen Vorhofflimmerphasen unterschiedlich ausgeprägt sein.<sup>40</sup>

Reduzierte Belastbarkeit und schnelle Erschöpfung sind Zeichen einer schlechten Frequenzkontrolle unter Belastung. Gelegentlich können ausgeprägter Schwindel oder eine Synkope durch die Pause nach Beendigung des Vorhofflimmerns vor Eintreten des Sinusrhythmus die einzigen Manifestationen eines Vorhofflimmerns sein.<sup>41</sup>

Die Symptome sollten vor Beginn der Therapie mittels EHRA-Score (European Heart Rhythm Association) erfasst und bewertet werden. (siehe Tabelle 1).<sup>4</sup>

Modifizierter EHRA-Score	Symptome	Beschreibung
I	keine	VHF verursacht keinerlei Beschwerden
IIa	leicht	Normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-bezogene Symptome* nicht beeinträchtigt
IIb	mittelschwer	Normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-bezogene Symptome nicht beeinträchtigt, aber Patienten sind durch Symptome beunruhigt*
III	schwer	Normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-bezogene Symptome beeinträchtigt
IV	behindernd	Normale Alltagstätigkeit nicht mehr möglich

Tabelle 1: Modifizierte EHRA-Klassifikation nach ESC-Leitlinie 2016

\*EHRA-Stadium IIa und IIb lassen sich durch die Beurteilung unterscheiden, ob die Patienten durch ihre VHF-Beschwerden funktionell beeinträchtigt sind. Die häufigsten VHF-bezogenen Symptome sind Müdigkeit und Kurzatmigkeit unter Belastung, Herzklopfen, Brustschmerz.

### **1.1.7 Komplikationen und Begleiterkrankungen**

Die mit Vorhofflimmern assoziierten Komplikationen und Begleiterkrankungen sind zum einen bedingt durch die Arrhythmie selbst und können kardialen sowie nicht-kardialen Ursprungs sein. Zum anderen sind sie auf die jeweilige antiarrhythmische Therapie und ihre Nebenwirkung zurückzuführen.

Gefürchtete Komplikationen sind embolische Ereignisse (insbesondere Apoplexie), Herzinsuffizienz und eine erhöhte Letalität. Besonders bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung kann eine Herzinsuffizienz schließlich zu kardialer Dekompensation und somit zur Verschlechterung der Lebensqualität führen.<sup>42 43</sup>

Die Komplikationen und Begleiterkrankungen aufgrund der antiarrhythmischen Therapie sind sehr vielfältig und hängen vom Behandlungsschema ab. So können zahlreiche medikamenteninduzierte Nebenwirkungen wie Unverträglichkeitsreaktionen, hämodynamische Beeinträchtigung (Bradykardie, Hypotension), Schwindel und Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden sowie Leberschäden auftreten.

Auch interventionelle Eingriffe wie Katheterablation oder elektrische Kardioversion sind mit Risiken verbunden. Hierzu zählen unter anderem AV-Blockaden, Herzbeutelamponaden, Infektionen sowie embolische Ereignisse.

Damit einhergehend weisen Patienten mit Vorhofflimmern eine zweifach höhere Mortalitätsrate auf.<sup>44</sup>

### **1.1.8 Diagnostik**

Zur Diagnostik von Vorhofflimmern stehen der modernen Medizin verschiedenste, vor allem nicht-invasive, aber auch invasive Untersuchungsmethoden zur Verfügung, die im Folgenden kurz umrissen werden.

Eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung geben erste Aufschlüsse über Art, Dauer, Häufigkeit und Stärke der Beschwerden sowie über die Genese und eventuelle auslösende (kardiale) Vorerkrankungen.

Bei Verdacht auf Vorhofflimmern sollte im nächsten Schritt ein Ruhe-EKG durchgeführt werden. Ein Belastungs- und ein Langzeit-EKG können zur genaueren Diagnostik ergänzend durchgeführt werden.

Zum Nachweis persistierenden Vorhofflimmerns reicht meist ein Standard 12-Kanal-EKG aus, bei paroxysmalem Vorhofflimmern sollte ein 24-Stunden-EKG durchgeführt oder ein „Event-Recorder“ eingesetzt werden.<sup>45</sup>

Im EKG zeigt sich ein Fehlen von P-Wellen und stattdessen eine unkoordinierte Vorhoffaktion (= Flimmerwellen) sowie unregelmäßig auftretende RR-Intervalle. Diese sogenannte absolute Arrhythmie ist pathognomonisch für das Vorliegen von Vorhofflimmern.<sup>46</sup>

Belastungs- und Langzeit-EKG können vor allem Rückschlüsse über die mögliche Genese geben, die Herzfrequenzkontrolle geprüft werden und bei der Klassifikation des Vorhofflimmerns (paroxysmal, persistierend, permanent) hilfreich sein.

Eine Blutuntersuchung kann hilfreich sein, um nicht-kardiale Auslöser des Vorhofflimmerns auszuschließen (Alkoholabusus, Schilddrüsenfunktion, Elektrolytwerte, Entzündungszeichen).

Bei Anhalt für eine strukturelle Herzerkrankung sollte zusätzlich eine Echokardiographie durchgeführt werden, da diese Hinweise auf Erkrankungen des Herzens wie Herzklappenerkrankungen und Herzmuskelhypertrophie erbringen und gleichzeitig eine atriale Thrombenbildung ausgeschlossen werden kann.

### **1.1.9 Prognose**

Aufgrund der assoziierten Begleiterkrankungen und Komplikationen weisen Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Herzgesunden eine ungünstigere Prognose auf. Wie oben bereits erwähnt, kann es besonders zum Auftreten von Schlaganfällen und Herzinsuffizienz kommen. Diese Erkrankungen stehen wiederum in Verbindung mit einer erhöhten Mortalitätsrate.

Daher sind die frühzeitige Erkennung sowie die optimale und effiziente Therapie des Vorhofflimmerns entscheidend für die Lebensqualität, den Krankheitsverlauf und letztlich die Prognose des Patienten.

## **1.2 Behandlung von Vorhofflimmern**

### **1.2.1 Derzeitiges Therapieregime (ESC/DGK- Leitlinie Stand 2016)**

Die Leitlinie der ESC/ DGK 2016 sieht eine ganzheitliche Behandlung des neu aufgetretenen VHF vor und bezieht dabei fünf wesentliche Therapieziele VHF ein: die akute Frequenz- und Rhythmuskontrolle zur Sicherung der hämodynamischen Stabilität, die Behandlung auslösender Faktoren und/ oder zugrunde liegender kardiovaskulärer Erkrankungen, das Abschätzen des Schlaganfall-Risikos (mittels CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score) mit gegebenenfalls Beginn einer (oralen) Antikoagulation, eine dauerhafte Kontrolle der Herzfrequenz mittels Frequenz-regulierender Therapie (mittels Betablockern, Digitalis, Verapamil oder Diltiazem) sowie die rhythmuserhaltende Therapie mittels Antiarrhythmika, elektrischer Kardioversion, Katheterablation oder chirurgische Ablation.

Von besonderer Wichtigkeit ist die Tatsache, dass mit zunehmender Dauer der Arrhythmie die Erfolgchancen einer Kardioversion in einen regelrechten Sinusrhythmus deutlich sinken.<sup>47/48</sup> Daher sollte eine schnellstmögliche, optimale antiarrhythmische Therapie für den Patienten eingeleitet werden. Auf diese wird im folgenden Kapitel genauer eingegangen.

### **1.2.2 Medikamentöse Rhythmuskontrolle und rhythmuserhaltende Therapie (ESC/DGK Leitlinie 2016)**

Sowohl die initiale medikamentöse Rhythmuskontrolle bei Erstdiagnose des VHF als auch die dauerhafte rhythmuserhaltende Therapie sollten frühestmöglich begonnen werden, um die Chancen auf eine (dauerhafte) Konversion in einen Sinusrhythmus zu erhöhen. Die Wahl des geeigneten Medikaments ist dabei abhängig von der zugrunde liegenden Herzerkrankung.

Zur pharmakologischen Kardioversion bei neu aufgetretenem VHF wird derzeit die Gabe von Propafenon, Flecainid oder Vernakalant empfohlen, wenn zuvor eine relevante strukturelle Herzerkrankung ausgeschlossen wurde. Bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung, insbesondere bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF oder Aortenklappenstenose, ist Amiodaron Mittel der ersten Wahl.<sup>26</sup>

Die Wahl der geeigneten langfristigen rhythmuserhaltenden Therapie ist ebenfalls abhängig von kardialen Vorerkrankungen des Patienten. Dronedaron, Flecainid,

Propafenon und Sotalol werden bei Patienten ohne Anzeichen für strukturelle Herzerkrankungen eingesetzt. Bei Herzklappenerkrankungen oder KHK kommen Dronedaron, Sotalol oder Amiodaron zum Einsatz. Liegt eine Herinsuffizienz vor, so wird lediglich Amiodaron eingesetzt.

Neben der medikamentösen Rhythmuskontrolle gibt es auch die Möglichkeit einer elektrischen Kardioversion, welche insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten zum Einsatz kommt oder bei Versagen der medikamentösen Therapie. Ebenso sind Katheterablation, chirurgische Ablation oder Kombinations-/ Hybridtherapie bei therapierefraktärem VHF Mittel der Wahl.

Von besonderer Wichtigkeit ist, dass unabhängig von der gewählten Behandlungsmethode, Maßnahmen zum Ausschluss und zur Behandlung möglicher Thromben mittels TEE (transoesophageale Echokardiographie) und Antikoagulation getroffen werden.<sup>26</sup>

### 1.3 Dronedaron

#### 1.3.1 Chemische Eigenschaften und Wirkung auf Ionenkanäle

Dronedaron ist ein seit Anfang 2010 in Deutschland zugelassenes Antiarrhythmikum, welches den Endpunkt Hospitalisierung und Tod bei Patienten mit Vorhofflimmern senkt.

Es ist ein mit Amiodaron strukturell verwandtes Benzofuran-Derivat, welches durch Anhängen einer Methansulfonyl-Gruppe und das Entfernen eines Jodmoleküls modifiziert wurde (Abbildung 1).

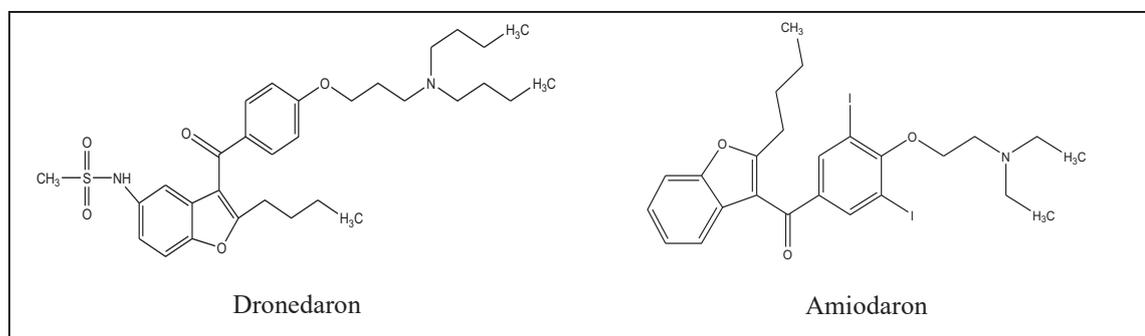


Abbildung 1: Chemische Strukturformeln von Dronedaron und Amiodaron

Erstellt mittels „ChemDraw Ultra 8.0“ ©1985-2003 Cambridge Soft Copr.

Diese strukturellen Unterschiede führen zu geringerer Lipophilie mit verringerter Akkumulation im Gewebe und somit zu einer kürzeren Halbwertszeit (20-40 Stunden verglichen mit 21-47 Tage). Durch Entfernen des mit Schilddrüsenfunktionsstörungen in Verbindung gebrachten Jodmoleküls, ergibt sich außerdem ein günstigeres Nebenwirkungsprofil verglichen mit Amiodaron.<sup>49/50</sup>

Als Multi-Channel-Blocker inhibiert Dronedaron Kalium- (Klasse III nach Vaughan Williams), frequenzabhängige, schnelle Natrium- (Klasse I nach Vaughan Williams) sowie L-Typ-Calciumkanäle (Klasse IV nach Vaughan Williams) und  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren (Klasse II nach Vaughan Williams), womit es die Kriterien aller vier Klassen nach Vaughan Williams erfüllt.<sup>49/51</sup>

Aufgrund der Blockade adrenerger Rezeptoren wirkt Dronedaron zudem negativ chronotrop, vasodilatatorisch und blutdrucksenkend.<sup>52/53/54</sup>

Obwohl die genaue Wirkungsweise von Dronedaron bislang nicht vollständig geklärt ist, so scheint die Inhibition der verschiedenen Ionenkanäle zu einer veränderten Repolarisation der transmuralen Membran und damit zu einem Schutz vor proarrhythmischen Ereignissen zu führen.<sup>55</sup>

### **1.3.2 Pharmakologische Eigenschaften**<sup>49/56</sup>

Nach oraler Gabe werden 74-94% des Dronedaron aufgenommen. Aufgrund des hohen „first-pass“-Effekts verfügt Dronedaron jedoch lediglich über eine Bioverfügbarkeit von 15%. Die Absorption kann bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme allerdings um das zwei- bis vierfache gesteigert werden. Es erreicht seine maximale Plasmakonzentration etwa 3-5 Stunden nach Aufnahme.

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über CYP3A4, weshalb es zu zahlreichen Wechselwirkungen mit anderen hierüber verstoffwechselten Medikamenten kommen kann. Die Ausscheidung erfolgt zu 84% über den Fäzes.

Bei der empfohlenen Tagesdosis von 2x400mg Dronedaron wird innerhalb von vier bis acht Tagen nach Behandlungsbeginn das Fließgleichgewicht („steady state“) erreicht. Bei Beendigung der Therapie ist das Medikament etwa zwei Wochen später aus dem Plasma eliminiert.

Insgesamt weist Dronedaron weniger aktive Metaboliten, ein geringeres Verteilungsvolumen, eine kurze Halbwertszeit sowie ein rascheres An- und Abfluten der Wirkung als Amiodaron auf.

### **1.3.3 Dosierung<sup>57</sup>**

Um die optimale Dronedaron-Dosis zur Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus bei VHF zu ermitteln, wurde die DAFNE-Dosisfindungsstudie (The Dronedaron Atrial Fibrillation study after Electrical Cardioversion) durchgeführt. Die besten Ergebnisse konnten bei einer täglichen Dosis von 2x 400mg Dronedaron gesehen werden. Toxische Wirkung auf Schilddrüse, Auge oder Lunge wurden ebenso wenig beobachtet wie proarrhythmische Effekte.

### **1.3.4 Wirkung, Nebenwirkungen und Kontraindikationen**

Verschiedene Studien wurden durchgeführt, um die Wirkungen sowie mögliche Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Dronedaron zu untersuchen. Wichtige Parameter waren hierbei die Mortalität und Morbidität, die Hospitalisationsdauer sowie die Rhythmuskontrolle und der Erhalt des Sinusrhythmus.

Zur Untersuchung der Frequenz-kontrollierenden Wirkung des Dronedaron bei Patienten mit VHF wurde die ERATO-Studie (The Efficacy and safety of dRonedArone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation) durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine effektive Frequenzkontrolle (in Ruhe und unter Belastung) unter Dronedaron-Therapie. Daneben senkte Dronedaron Beschwerden unter rezidivierendem VHF und führte somit zu einer Verringerung von Krankenhausaufenthalten. Dronedaron wies im Vergleich zu Placebo keine signifikanten Nebenwirkungen auf. Es traten überwiegend gastrointestinale Beschwerden mit Diarrhoen und Übelkeit auf. Organtoxizität und Proarrhythmien konnten nicht beobachtet werden.<sup>58</sup>

Die Schwesternstudien EURIDIS (The European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm) und ADONIS (the-American-Australian-African Trial with Dronedaron in Atrial Fibrillation/Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm) zeigten, dass Dronedaron die Zeit bis zum erneuten Auftreten von VHF signifikant verlängerte sowie die Herzfrequenz bei erstmaligem VHF-Rezidiv signifikant senkte.<sup>59</sup> Eine post-hoc Analyse ergab zudem

eine signifikante Senkung von Todesfällen und Hospitalisation um 27% unter Dronedarontherapie.<sup>59</sup>

Mit der Prävention kardiovaskulärer Hospitalisation oder Todesfällen jeglicher Art bei VHF/VHFflattern durch Dronedaron-Therapie befasste sich die ATHENA- Studie (A Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from any cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter)<sup>60</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass sich unter Dronedaron die Hospitalisation aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse um 26% verglichen mit Placebo senkte. Die Anzahl der Todesfälle verringerte sich hingegen nicht. Es konnte außerdem eine gute Verträglichkeit des Medikaments ohne das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen festgestellt werden. In einer post-hoc Analyse konnte für Dronedaron zudem eine Verminderung des Schlaganfallsrisikos nachgewiesen werden. Gastrointestinale Beschwerden, Kurzatmigkeit sowie ein Anstieg der Kreatinin-Werte konnten beobachtet werden. Diese waren allerdings nicht statistisch signifikant.<sup>60</sup>

Im März 2009 wurde Dronedaron durch die „US Food and Drug Administration“ (FDA) geprüft und zugelassen zur Behandlung und Risikoreduktion kardiovaskulärer Hospitalisationen bei Patienten mit paroxysmalem oder permanenten VHF/VHFflattern.<sup>61</sup> Zudem erfolgte die Zulassung von Dronedaron für die Behandlung klinisch stabiler, erwachsener Patienten mit nicht-permanenten VHF, zur Senkung der ventrikulären Frequenz oder zur Vorbeugung rezidivierenden VHF.<sup>62</sup>

Hauptsächlich auf den Ergebnissen der ATHENA-Studie basierend, erhielt Dronedaron in europäischen und US-amerikanischen Richtlinien eine Klasse IIa-Empfehlung (Evidenzlevel B) zur Therapie nicht-permanenten VHF zur Reduktion der Hospitalisation.<sup>63</sup>

Mit der ANDROMEDA-Studie (Antiarrhythmic Trial with Dronedarone in Moderate to Severe CHF Evaluating Morbidity Decrease) wurden schließlich erstmals Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) oder ventrikulärer Dysfunktion (EF < 35%) eingeschlossen. Die Auswirkungen von Dronedaron auf Hospitalisation und Mortalität sollte hier für Hochrisikopatienten eruiert werden. Bereits sieben Monate nach Beginn musste die Studie aufgrund erhöhter Mortalitätsrate in der Dronedaron-Gruppe vorzeitig abgebrochen werden. Bis dahin stieg die Zahl der Todesfälle mehr als zweifach gegenüber der Placebogruppe (25 vs. 12). Die Todesursachen lagen dabei

primär in der Verschlechterung der Herzinsuffizienz unter Dronedaron. In Nachuntersuchungen, sechs Monate nach Absetzen von Dronedaron, war die Zahl der Todesfälle in beiden Gruppen vergleichbar hoch (42 in der Dronedaron- und 39 in der Placebogruppe). Wie in bisherigen Studien ergab sich auch hier kein Anhalt für proarrhythmogene Nebenwirkungen oder eine erhöhte Inzidenz von plötzlichem Tod. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse gilt seither eine schwere Herzinsuffizienz (NYHA III und IV, kürzlich dekompensierte Herzinsuffizienz bei NYHA II) als Kontraindikation für die Gabe von Dronedaron.<sup>64</sup>

Die sich anschließende PALLAS-Studie (The Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedarone on top of Standard Therapy) sollte prüfen, ob unter Therapie mit Dronedaron bei Patienten mit permanentem VHF eine Senkung kardiovaskulärer Ereignisse erzielt werden konnte.<sup>65</sup> Auch diese Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, da es vermehrt zu kardiovaskulären Ereignissen gekommen war.

Zusammenfassend finden sich als Nebenwirkungen gastrointestinale (Diarrhoe, Nausea, abdominale Schmerzen, Erbrechen, dyspetische Symptome), kardiale (Bradykardie) und allgemeine Beschwerden (asthenische Zustände) sowie Veränderungen der Haut und des Subkutangewebes (Exanthem, Pruritus, Ekzem, Dermatitis).<sup>57</sup> Zudem veröffentlichte die FDA 2011 eine Warnung für Dronedaron, nachdem zahlreiche Fälle von hepatozellulären Lebererkrankungen und -versagen unter Dronedaron-Therapie auftraten. Es erfolgte eine generelle Empfehlung für regelmäßige Leberfunktionstests.<sup>66</sup>

### **1.3.5 Wechselwirkungen**

Aufgrund der Metabolisierung über CYP3A4 kann es unter Dronedaron-Therapie zu zahlreichen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten kommen. Die gleichzeitige Gabe mit CYP3A4 Inhibitoren sind kontraindiziert. Dazu zählen Antimykotika, bestimmte orale Makrolidantibiotika sowie Protease-Inhibitoren. Sie alle können über CYP3A4-Inhibition den Plasmaspiegel von Dronedaron anheben und so zu unerwünschten Nebenwirkungen führen.

Ebenso wird die parallele Therapie mit CYP3A4-Induktoren (Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Johanneskraut) nicht empfohlen, da sie zu einer verringerten Wirksamkeit von Dronedaron führen.<sup>67</sup>

Dronedaron sollte außerdem nicht mit Simvastatin oder Metoprolol verabreicht werden.<sup>68</sup>

### **1.3.6 Dronedaron und Amiodaron im Vergleich**

In der DIONYSOS-Studie (the Efficacy and Safety of Dronedaron vs Amiodaron for the maintenance of Sinus Rhythm in Patients with Atrial Fibrillation) wurde die Wirkung von Dronedaron (2x400mg/Tag) mit der des Amiodaron (600mg/Tag für 28 Tage, dann 200mg/ Tag für 6 Monate) bezüglich des Erhalts des Sinusrhythmus bei Patienten mit Vorhofflimmern (>72 Stunden) vergleichend untersucht. Dronedaron erwies sich hier weniger effektiv als Amiodaron (VHF-Rezidive 63% vs. 43%), zeigte allerdings ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und eine geringere Rate an vorzeitigen Therapieabbrüchen.<sup>69</sup>

## **1.4 Ziele dieser Arbeit**

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung nach herzchirurgischen Eingriffen<sup>70</sup>. Es trat im Zeitraum 03/2011-03/2012 bei 30,7% aller in der Kardiochirurgie der Uniklinik Düsseldorf operierten Patienten auf. Die bislang verfügbaren antiarrhythmischen Medikamente zeigen nur mäßige Wirksamkeit sowohl bei der Prävention oder Beendigung von VHF als auch bei Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus nach Konversion oder verursachen ausgeprägte Nebenwirkungen.<sup>4</sup> Ziel dieser Studie ist es, eine optimale medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit neu aufgetretenem postoperativem VHF zu finden. Bevor elektrophysiologische Mechanismen wie „strukturelles remodeling“ stattfinden und damit zu einer Chronifizierung von VHF führen können, sollte eine erfolgreiche (medikamentöse) Konversion in einen regelrechten Sinusrhythmus erzielt werden. Die bisherige Therapie der postoperativen, de novo Rhythmusstörung mittels Amiodaron soll in dieser Arbeit verglichen werden mit der Wirksamkeit des neueren Antiarrhythmikums Dronedaron.

Zentrale Fragestellung ist somit, ob Dronedaron ebenso erfolgreich eine Konversion in einen regelrechten Sinusrhythmus und dessen langfristige Aufrechterhaltung bewirken kann wie das bereits etablierte Amiodaron.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten

#### 2.1.1 Patientenkollektiv

Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive, vergleichende Erhebung. Das Patientenkollektiv setzte sich aus Männern und Frauen zusammen, die sich im Zeitraum März 2011 bis März 2012 in der herzchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikum Düsseldorf aufgrund von Herzklappenvitien und/ oder Koronarer Herzkrankheit einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen und die bei Auftreten von de novo Vorhofflimmern mit Amiodaron und/ oder Dronedaron behandelt wurden.

Retrospektiv konnten im Patientenkollektiv zwei Gruppen unterschieden werden: Patienten, die mit Amiodaron behandelt wurden (=Amiodaron-Gruppe) und Patienten, die mit Dronedaron behandelt wurden (=Dronedaron-Gruppe). In der Dronedaron-Gruppe wurde retrospektiv festgestellt, dass 67 Patienten initial (auf Intensivstation) mit Amiodaron i.v. behandelt wurden und bei fortbestehendem Vorhofflimmern auf Dronedaron umgestellt wurden.

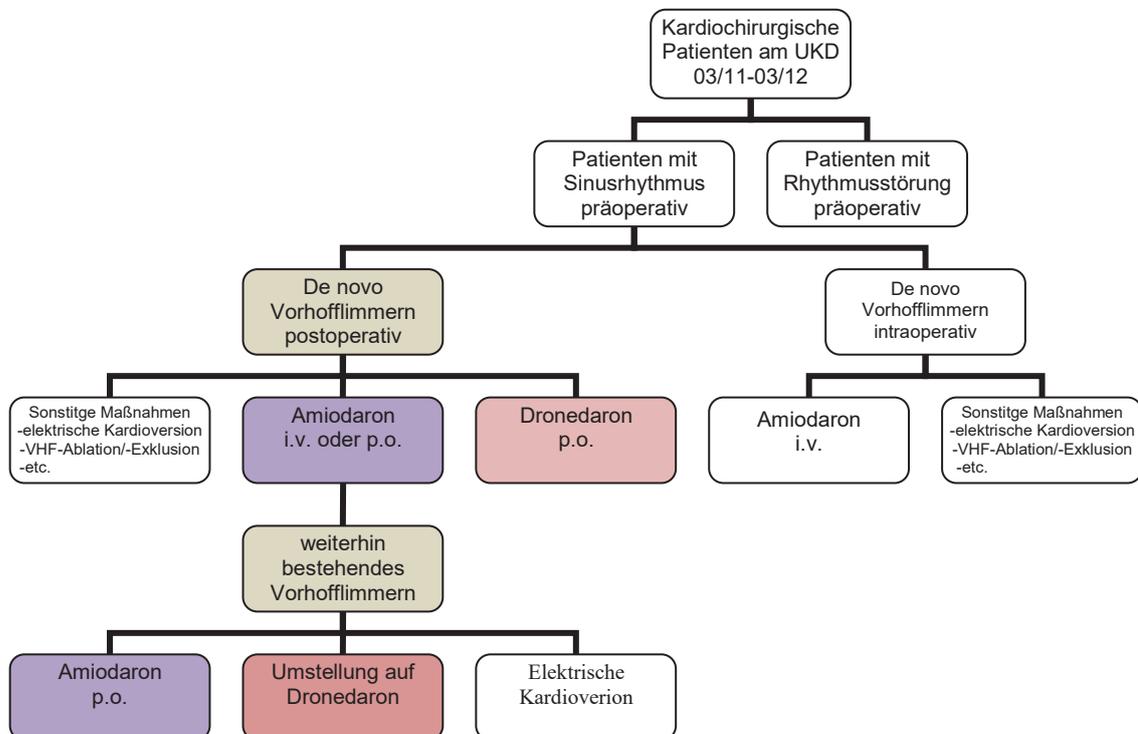


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Vorgehens bei postoperativem de novo Vorhofflimmern in der Kardiochirurgie der Uniklinik Düsseldorf

Insgesamt wurden 175 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei 94 Patienten der Amiodaron-Gruppe und 81 Patienten der Dronedaron-Gruppe zugeordnet werden konnten.

Die Entscheidung, ob ein Patient postoperativ bei Auftreten von de novo Vorhofflimmern mit Amiodaron und/ oder Dronedaron therapiert wurde, traf der jeweilige behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Krankengeschichte des Patienten. Eine randomisierte, kontrollierte Zuordnung in eine der beiden Patientengruppen fand im Vorfeld somit nicht statt.

Bei einigen Patienten wurde neben der medikamentösen Therapie auch der Versuch einer elektrischen Kardioversion unternommen (Abbildung 2).

### **2.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Es wurden die Daten jener Patienten erhoben, die im Zeitraum März 2011 bis März 2012 aufgrund von Herzklappenvitien und/ oder Koronarer Herzkrankheit in der Herzchirurgie der Uniklinik Düsseldorf operiert wurden und im präoperativ angefertigten EKG einen Sinusrhythmus zeigten.

Es wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die intra- oder perioperativ de novo Vorhofflimmern entwickelten und anschließend mit Amiodaron und/ oder Dronedaron behandelt wurden. Alle eingeschlossenen Patienten wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, Nationalität, Prämedikation oder (kardialer) Vorerkrankungen und Vorbehandlungen sowie kardiovaskulärer Risikofaktoren in die Studie aufgenommen.

Bereits präoperativ (anamnestisch und/ oder im Aufnahme-EKG) bestehende Herzrhythmusstörungen waren Ausschlusskriterium. Ausgeschlossen wurden Patienten mit präoperativ bekanntem paroxysmalen, intermittierenden oder permanenten VHF. Ebenso wenig wurden Patienten erfasst, die zwar perioperativ an Vorhofflimmern erkrankten, jedoch weder mit Amiodaron noch mit Dronedaron behandelt wurden (n=36). Patienten, die intra- oder frühpostoperativ ( $\leq 8$ . postoperativer Tag) verstarben, wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen.

## **2.2 Aktenzeichen der Ethikkommission**

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorgelegt und von dieser geprüft und beurteilt. Seitens der Kommission

bestanden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der retrospektiven Datenanalyse. Die Studiennummer lautet: 4308.

## ***2.3 Datenerhebung und Untersuchungsmaterialien***

### **2.3.1 Präoperativ erhobene Parameter**

Zur Erhebung präoperativer Patientendaten wurden Arztbriefe einweisender Kollegen, Befunde aus vorherigen stationären und ambulanten Aufenthalten in der Uniklinik Düsseldorf sowie Anamnesebögen vom Zeitpunkt der Aufnahme ausgewertet.

Folgende Parameter wurden dabei erfasst:

- Geburtsdatum/ Alter zum Zeitpunkt der Operation
- Geschlecht
- Aufnahmetag in die Abteilung kardiochirurgische Abteilung der Uniklinik Düsseldorf
- Größe, Gewicht, BMI
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Raucherstatus, Hyperlipoproteinämie, Hypercholesterinämie (Cholesterol > 200mg/dl), Hypertension
- Evtl. bestehende COPD (=Chronic obstructive pulmonary disease= Chronische obstructive Lungenerkrankung)

Ebenfalls berücksichtigt wurden präoperative Untersuchungsbefunde bezüglich der kardialen Grunderkrankung. Darunter fielen:

- bei KHK-Patienten: Anzahl betroffener Koronargefäße (1,2,3), Okklusion des linken Hauptkoronarstammes
- Angiographische und echokardiographische Befunde bezüglich der linksventrikulären Pumpfunktion (> 50%) und Kinetik (Akinesie, Hypokinesie) von Vorder-, Hinter- und Seitenwand sowie Apex und interventrikulärem Septum
- Präoperatives EKG einschließlich Pathologien (Rhythmusstörungen, AV-Blockaden, Torsade de pointes, Tachykardien, Ischämiezeichen); Hauptaugenmerk lag auf der Erfassung möglicherweise bestehenden Vorhofflimmerns (und dessen Behandlung).
- NYHA-Klassifikation
- Ermittlung der (Herz-) Enzyme (CK, CK-MB, Troponin)

- Erfassung der herzwirksamen Medikation (Calziumantagonisten, Betablocker, Digitalisglykoside, ACE-Hemmer, Amiodaron)

### **2.3.2 Intra- und perioperativ erhobene Parameter**

Informationen zu intra- und perioperativen Parametern konnten aus Anästhesieprotokollen und Operationsberichten sowie Aufzeichnungen der Herzlungenmaschinen-Phase entnommen werden.

Berücksichtigt wurden in dieser Studie die folgenden Variablen:

- Durchführung einer Kardioplegie mittels Calafiore
- Tiefste, gemessene rektale Temperatur bei 34°C
- Klemmzeit
- Zeit, die der Patient an die Herzlungenmaschine angeschlossen war
- Einsatz einer IABP (=intraaortale Ballonpumpe)
- Werte der Blutgasanalyse: pH-Wert, Lactat-Wert, Hb-Wert, Kalium-Wert
- Maximaler CK-Wert
- Mittlerer Blutdruck nach Bypassanschluss
- Verabreichte Menge an Katecholaminen (Arterenol, Dobutamin, Dobutrex)
- Verabreichung von Amiodaron oder andere Maßnahmen zur Behandlung von intraoperativem de novo Vorhofflimmern

Pflegekurven und ärztliche Berichte seitens der Intensivstation wurden hinsichtlich perioperativer Parameter ausgewertet. Erfasst wurden das unmittelbar postoperativ angefertigte EKG einschließlich Rhythmusstörungen sowie die Behandlung eines möglicherweise vorliegenden de novo Vorhofflimmerns/-flatterns. Daneben wurden Blutgas (pH, Lactat, Kalium)- und Blut-(Serum)werte (CK, CK-MB, Troponin, Hb) berücksichtigt.

### **2.3.3 Operative Verfahren**

Alle in dieser Studie aufgenommenen Patienten wurden aufgrund von Herzklappenvitien und/ oder Koronarer Herzkrankheit kardiochirurgisch behandelt. Die jeweils durchgeführte Operation konnte rückwirkend aus Operationsberichten sowie Entlassungsbriefen ermittelt werden.

Durchgeführt wurden in diesem Patientenkollektiv folgende Eingriffe:

- Bypass-Operation
- Kombinierte Aortenklappen- und Bypass-Operation
- Kombinierte Mitralklappen- und Bypass-Operation
- Kombinierte Trikuspidalklappen- und Bypass-Operation
- Kombinierte Aorten- und Mitralklappen- sowie Bypass-Operation
- Alleinige Aorten-, Mitralklappen- oder Trikuspidalklappen-Operation
- Operation an Aorta ascendens, Aortenbogen oder Aorta descendens

Bei Operationen an Klappenventilen wurde außerdem unterschieden zwischen Klappenrekonstruktion und mechanischem oder biologischem Klappenersatz. Ebenfalls erfasst wurden die Anzahl der Grafts, die Art der Grafts (TAR, ACVB) und bei alleinigen Bypass-Eingriffen wurde zusätzlich ausgewertet, ob On- oder Off-Pump (= mit oder ohne HLM) operiert wurde.

#### **2.3.4 Postoperativ erhobene Parameter**

Die postoperativen Parameter wurden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten erhoben und im Folgenden wird daher zwischen einem früh-postoperativen und einem spät-postoperativen Zeitraum unterschieden.

Am achten Tag nach dem operativen Eingriff wurden die frühpostoperativen Daten erhoben. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich alle Patienten in stationärer Behandlung und wurden oftmals hinsichtlich ihrer Entlassung am Folgetag abschließend untersucht. Der spät-postoperative Zeitraum umfasst die 6 bis 12 Monate, in denen Nachsorgeuntersuchungen bei den Patienten stattfanden. Aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsgeschichten der Patienten mit zum Teil zusätzlich bestehenden, diversen Begleiterkrankungen, erfolgten Nachuntersuchungen nicht zu einem fest vorgegeben Zeitpunkt bzw. wurden nicht immer an der Uniklinik Düsseldorf durchgeführt. Ob und wie nach Entlassung Untersuchungen durchgeführt und dokumentiert wurden hing unter anderem vom Patienten selbst (regelmäßige Facharztbesuche) sowie von den weiter behandelnden Ärzten ab. So erfolgten bei vielen Patienten engmaschige, anschließende Kontrollen mit Aufhalten in Rehabilitationskliniken. Andere Patienten hingegen verzichteten bis zum Auftreten erneuter oder neuer Beschwerden auf weitere Behandlung. Aus diesen Umständen ergibt sich die große Zeitspanne, in welcher Daten zum spät-postoperativen Verlauf vorlagen.

Es wurden Arztbriefe von weiterbehandelnden Ärzten (Hausärzte; Kardiologen; Ärzte, die Nachsorgeuntersuchungen in der kardiochirurgischen Abteilung der Uniklinik Düsseldorf oder in Reha-Kliniken durchführten) genutzt, um die erforderlichen Daten zu erheben.

Erfasst wurden poststationäre EKGs sowie die rhythmusrelevante Medikation.

## **2.4 Methoden**

### **2.4.1 Studiencharakter**

Die hier vorliegende Studie ist eine retrospektive, nicht-randomisierte vergleichende Datenerhebung. Eine Kontrollgruppe mit Placebothherapie gab es nicht. Verglichen wurden zwei Patientengruppen, die im Vorfeld bei Auftreten von postoperativem de novo Vorhofflimmern mit Amiodaron und/ oder Dronedaron behandelt wurden. Die Wahl des jeweiligen Therapieregimes erfolgte individuell und unter Berücksichtigung des intra- sowie postoperativen Verlaufs und wurde vom jeweils behandelnden Facharzt festgelegt. Retrospektiv wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert (siehe Kapitel 2.1.2) und so konnten von 991 in diesem Zeitraum operierten Patienten letztlich 175 in die Studie aufgenommen werden.

### **2.4.2 Quellen der Datenerhebung**

Zur Datenerhebung wurden retrospektiv verschiedene Quellen ausgewertet. Es wurden insgesamt 991 Patientenakten einschließlich Pflegekurven von (Intensiv-) Stationen, ärztliche Untersuchungsbefunde, Operationsberichte, Entlassungs- und Verlegungsbriefe sowie Vorbefunde anderer Ärzte gesichtet. Falls vorhanden, wurden Arztbriefe aus Rehabilitationskliniken oder Arztbriefe niedergelassener Kardiologen und Hausärzte ausgewertet.

### **2.4.3 Statistische Auswertung**

Die Patientendaten wurden anonymisiert verschlüsselt und tabellarisch im Microsoft-Office Programm Excel® erfasst und verarbeitet. Es erfolgte die statistische Auswertung nach Abschluss der Datenaquirierung mittels modernen biometrisch-statistischen Methoden einschließlich einer Regressionsanalyse.

## **3 Ergebnisse**

### ***3.1 Präoperative Daten***

In diesem Teil der Dissertation werden die Ergebnisse der retrospektiven Datenerhebung des Zeitraums von 03/2011 bis 03/2012 vorgestellt. Hierbei werden die Daten der untersuchten Patienten jeweils vier verschiedenen Gruppen zugeordnet, ausgewertet und miteinander verglichen. Eine Gruppe umfasst die Ergebnisse der Amiodaron-Patienten (n=94), eine weitere die der Dronedaron-Patienten (n=81). In einer dritten Gruppe werden die Daten sowohl der Dronedaron- als auch Amiodaron-Patienten zusammengefasst (=Studienkollektiv, n=175). Eine vierte Gruppe umfasst alle kardiochirurgischen Patienten, die im oben genannten Zeitraum kardiochirurgisch behandelt wurden, unabhängig davon, ob sie in der Studie eingeschlossen wurden oder nicht (n=991). So gelingt nicht nur ein Vergleich der Amiodaron- und Dronedaron-Patienten miteinander, sondern auch ein Vergleich mit allen kardiochirurgisch behandelten Patienten.

#### **3.1.1 Ein- und ausgeschlossene Patienten**

Im untersuchten Zeitraum 03/2011 bis 03/2012 wurden insgesamt 991 Patienten in der Klinik für Kardiochirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf aufgrund von Koronarer Herzerkrankung und/ oder Herzklappenvitien behandelt. Präoperativ konnte bei 797 (80,4%) Patienten ein regelrechter Sinusrhythmus im Aufnahme- EKG gesehen werden. Bereits präoperativ bestehende Rhythmusstörungen fanden sich hingegen bei 194 (19,6%) Patienten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit paroxysmale (n=50; 5%), intermittierenden (n=82; 8,3%) oder permanenten VHF (n=88; 8,9%) sowie Vorhofflattern (n=5; 0,5%) im Aufnahme- EKG.

Der Konversionsversuch eines perioperativ neu aufgetretenen VHF wurde mittels elektrischer oder medikamentöser Kardioversion unternommen.

Insgesamt wurde bei 200 Patienten mit peri- oder postoperativem VHF ein Konversionsversuch mittels Amiodaron und/ oder Dronedaron unternommen. Jedoch wiesen 7 der 105 Patienten, die mittels Amiodaron behandelt wurden, bereits präoperativ ein VHF auf (2 Patienten mit paroxysmalem VHF, 5 Patienten mit intermittierendem VHF). Bei den 95 mit Dronedaron behandelten Patienten bestand bei 3 Patienten ein paroxysmales VHF und bei weiteren 3 Patienten ein intermittierendes

VHF. Diese Patienten wurden ausgeschlossen. So ergab sich zunächst ein Studienkollektiv von 187 Patienten mit postoperativem de novo VHF und Konversionsversuch mittels Amiodaron (n=98) und/ oder Dronedaron (n=89). Bei 4 Patienten der Amiodarongruppe und 8 Patienten der Dronedaron-Gruppe lagen jedoch keine Daten bezüglich des spät-postoperativen Herzrhythmus vor. Diese Patienten wurden daher auch aus der Studie ausgeschlossen. Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien ergibt sich letztlich ein Studienkollektiv von 175 Patienten (Amiodaron-Gruppe: n=94, Dronedaron-Gruppe n=81).

### 3.1.2 Geschlechterverteilung

Insgesamt lag in dieser Studie der Anteil der Männer mit 73,7% (n= 129) mehr als zwei Drittel über dem der Frauen mit 25,7% (n=45). Eine vergleichbare Dominanz männlicher Patienten fand sich für beide Studiengruppen mit 69 (73,4%) männlichen Patienten in der Amiodaron- und 56 (69,1%) männlichen Patienten in der Dronedaron-Gruppe.

Insgesamt waren 68,9% (n=687) aller 991 kardiochirurgisch behandelten Patienten männlich. Die Geschlechterverteilung wird in Abbildung 3 graphisch veranschaulicht.

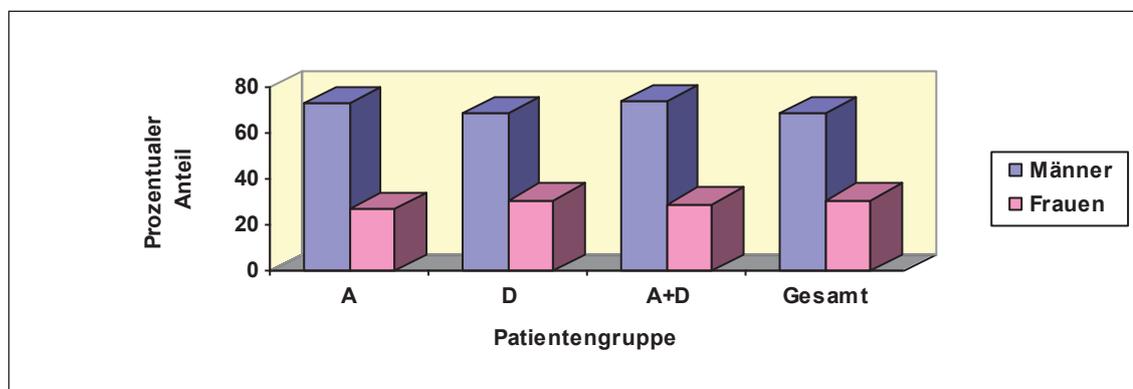


Abbildung 3: Geschlechterverteilung

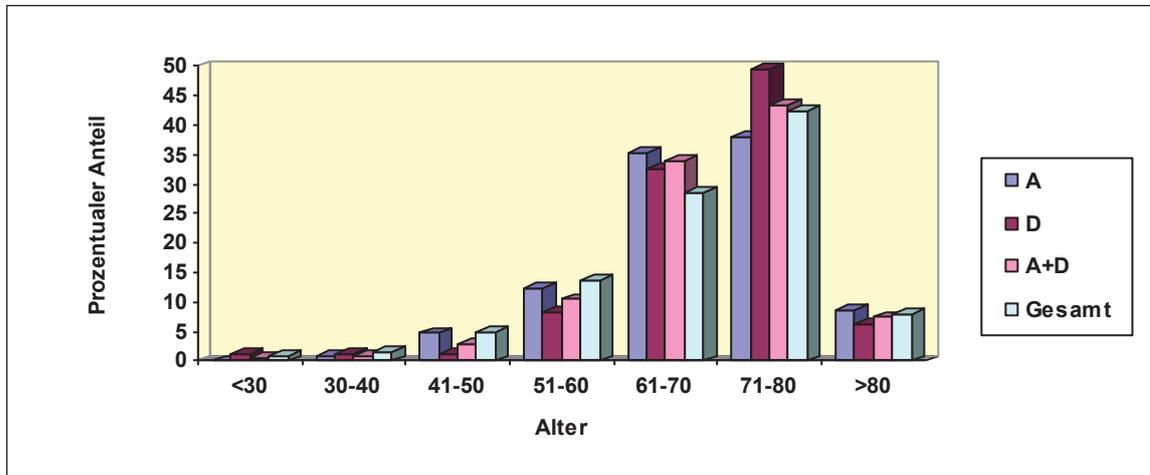
A: Amiodaron-Patienten, D: Dronedaron-Patienten, A+D: Amiodaron- und Dronedaron-Patienten (Patientenkollektiv), Gesamt: Alle kardiochirurgischen Patienten 03/2011-03/2012

### 3.1.3 Altersverteilung

Der Altersdurchschnitt lag in diesem Zeitraum für alle Patienten, die herzchirurgisch behandelt wurden, bei 68 Jahren. Dies entspricht auch dem Durchschnittsalter der Amiodaron-Patienten. In der Dronedaron-Gruppe lag der Altersdurchschnitt mit 70 Jahren um 2 Jahre höher.

Der jüngste Patient war 34 (Amiodaron-Gruppe) bzw. 38 (Dronedaron-Gruppe) Jahre, der Älteste 89 (Amiodaron-Gruppe) bzw. 84 (Dronedaron-Gruppe) Jahre.

Einen Überblick gibt Abbildung 4.



**Abbildung 4: Altersverteilung**

A: Amiodaron-Patienten, D: Dronedaron-Patienten, A+D: Amiodaron- und Dronedaron-Patienten (Patientenkollektiv), Gesamt: Alle kardiochirurgischen Patienten 03/2011-03/2012

### 3.1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Päroperativ wurden wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas (BMI > 25) Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie anamnestisch sowie laborchemisch erfasst.

Nikotinabusus fand sich bei 30,8% (n=29) der Amiodaron-Patienten und bei 16,0% (n=13) der Dronedaron-Patienten. Der Mittelwert für alle kardiochirurgischen Patienten lag bei 25,1% (n=249).

In 86,2% (n=81) der Fälle bestand präoperativ bei Amiodaron-Patienten eine Hypertonie, in der Dronedaron-Gruppe waren es 79,0% (n=64). Insgesamt litten im Durchschnitt 79,9% (n=792) herzchirurgische Patienten unter Bluthochdruck.

Bei Vorliegen von erhöhten Blutzuckerwerten wurde unterschieden zwischen den Formen des Insulin-abhängigen (IDDM) und des InsulinUNabhängigen Diabetes mellitus (NIDDM). 10 (10,6%) Amiodaron-Patienten und 7 (8,6%) Dronedaron-Patienten litten zum Zeitpunkt der Aufnahme unter einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Insgesamt lag die Zahl der Fälle bei allen kardiochirurgischen Patienten bei 113 (11,4%). Einen NIDDM wiesen 18,0% (n=17) der Amiodaron-Patienten und 28,3%

(n=23) der Dronedaron-Patienten auf. Bezogen auf alle Patienten ergaben sich 209 (21,1%) Fälle von insulinunabhängigem Diabetes mellitus.

Als Index für bestehende Adipositas wurde der BMI hinzugezogen, welcher sich aus dem Quotienten der Körpermasse (Gewicht in kg) und dem Quadrat der Körpergröße (in cm) berechnet ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ ). Richtwerte zur Beurteilung des Grades der Fettleibigkeit finden sich in Tabelle 2.

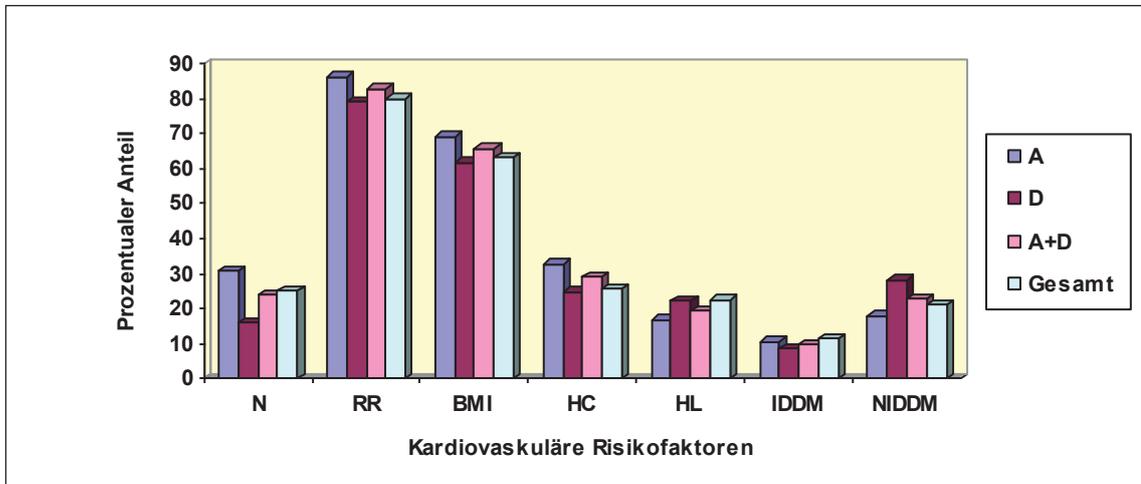
Bezeichnung	BMI-Wert
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5-25
Präadipositas (Übergewicht)	25-30
Adipositas I	30-35
Adipositas II	35-40
Adipositas III	>40

**Tabelle 2: Richtwerte BMI**

Der durchschnittliche BMI lag in allen drei Patientengruppen über 25 und somit im Bereich der Präadipositas bis Adipositas III°. In der Amiodaron- sowie Dronedaron-Gruppe wiesen die Patienten einen durchschnittlichen BMI von 29,5 bzw. 32,5 auf. Der BMI lag somit in beiden Patientengruppen über dem durchschnittlichen BMI aller kardiochirurgischer Patienten (BMI=27). Der niedrigste BMI-Wert war 19 (Amiodaron) bzw. 20 (Dronedaron), der höchste Wert betrug 39 (Amiodaron) bzw. 43 (Dronedaron). In der Gruppe aller kardiochirurgischer Patienten rangierte der Wert zwischen 15 und 60.

Erhöhte Blutfettwerte wurden mittels Serumcholesterin und -lipoprotein bestimmt. Patienten der Amiodaron-Gruppe wiesen in 17,0% (n=16) eine Hyperlipoproteinämie auf, Gesamtcholesterinwerte über 200mg/dl fanden sich bei 32,9% (n=31). Dronedaron-Patienten zeigten in 22,2% (n=18) eine Hyperlipoproteinämie und in 24,7% (n=20) eine Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin > 200mg/dl). Bei 22,6% (n=224) aller kardiochirurgischen Patienten lag eine Hyperlipoproteinämie und bei 25,6% (n=254) eine Hypercholesterinämie vor.

Abbildung 5 gibt einen zusammenfassenden Überblick über alle erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren.



**Abbildung 5: Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

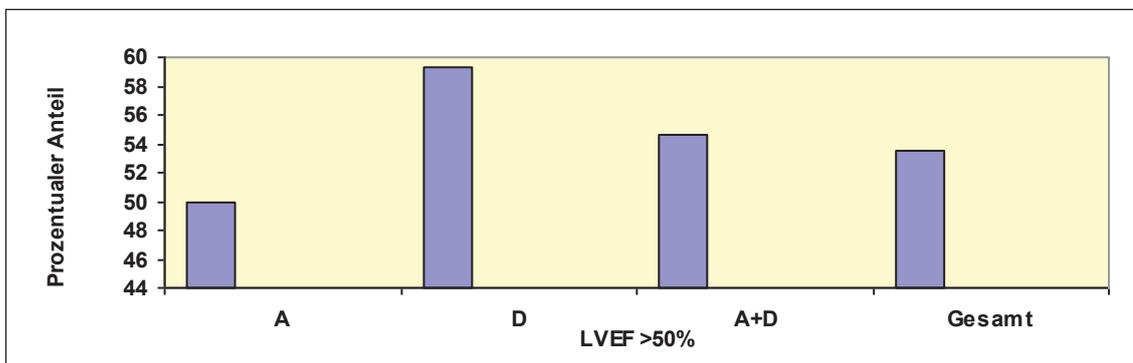
A: Amiodaron-Patienten, D: Dronedaron-Patienten, A+D: Amiodaron- und Dronedaron-Patienten (Patientenkollektiv), Gesamt: Alle kardiochirurgischen Patienten 03/2011-03/2012,

N: Nikotinabusus, RR: Hypertonie, BMI: Adipositas (BMI >25), HC: Hypercholesterinämie,

HL: Hyperlipoproteinämie, IDDM: Insulin-abhängiger Diabetes mellitus, NIDDM: Nicht-Insulin-abhängiger Diabetes mellitus

### 3.1.5 Präoperative Herzfunktion

Zur Beurteilung der präoperativen Herzfunktion wurden transthorakale Echokardiographien sowie Angiographien durchgeführt. Ausgewertet wurden in dieser Studie die linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF) > 50%, Wandbewegungsstörungen (Akinesien/ Hypokinesien) sowie die Anzahl der betroffenen Herzkranzgefäße.



**Abbildung 6: Präoperative linksventrikuläre Pumpfunktion**

A: Amiodaron-Patienten, D: Dronedaron-Patienten, A+D: Amiodaron- und Dronedaron-Patienten (Patientenkollektiv), Gesamt: Alle kardiochirurgischen Patienten 03/2011-03/2012

Eine LVEF von mehr als 50% konnte bei 50,0% (n=47) der Amiodaron- und bei 59,3% (n=48) Dronedaron-Patienten sowohl angio- als auch echokardiographisch nachgewiesen werden. Im Gesamtpatientenkollektiv wiesen 53,5% (n=530) der Patienten eine LVEF > 50% auf (Abbildung 6).

Präoperative Wandbewegungsstörungen (Akinesien oder Hypokinesien) fanden sich insgesamt bei 24,9% (n=247) aller kardiochirurgischen Patienten, in der Amiodaron-Gruppe bei 21,3% (n=20) und in der Dronedaron-Gruppe bei 16,5% (n=13) der Patienten (Abbildung 7). Abbildung 8 gibt einen Überblick über die Häufigkeit, mit welcher die verschiedenen Areale von einer Wandbewegungsstörung betroffen waren (Apex, Vorderwand, Seitenwand, Hinterwand, interventrikuläres Septum).

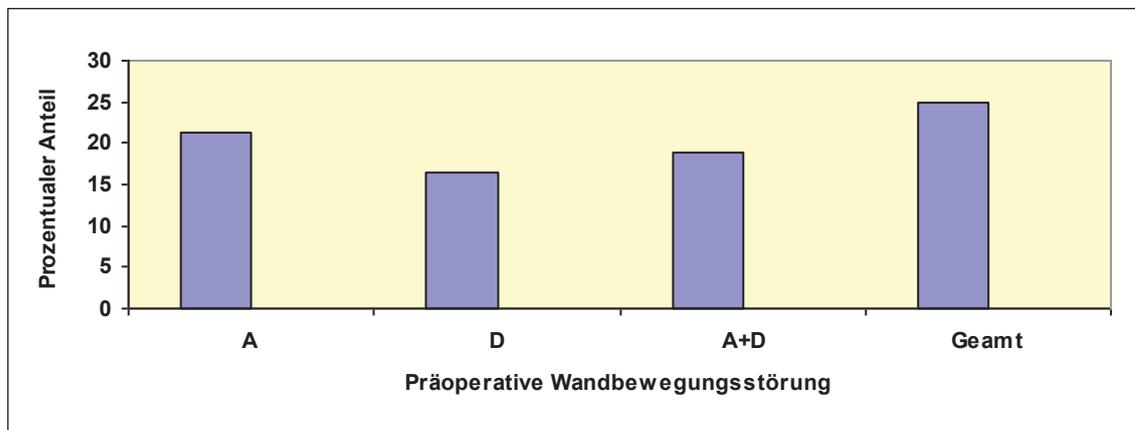


Abbildung 7: Präoperativ bestehende Wandbewegungsstörungen

A: Amiodaron-Patienten, D: Dronedaron-Patienten, A+D: Amiodaron- und Dronedaron-Patienten (Patientenkollektiv), Gesamt: Alle kardiochirurgischen Patienten 03/2011-03/2012

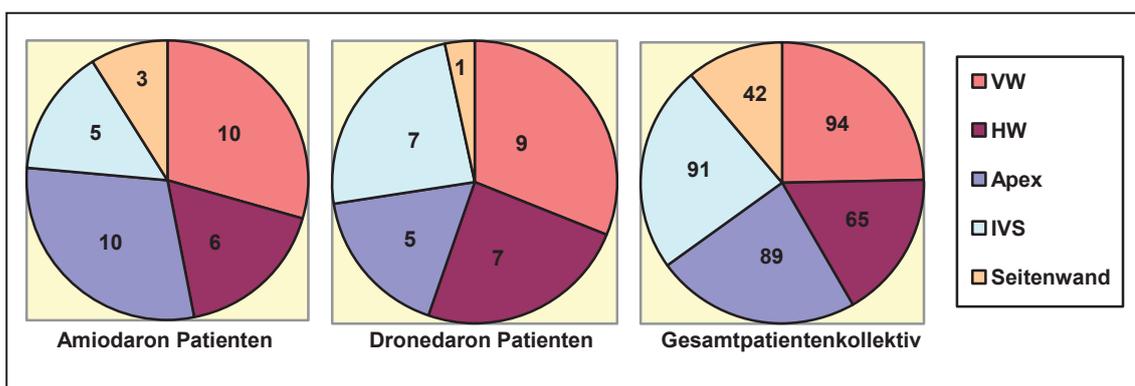
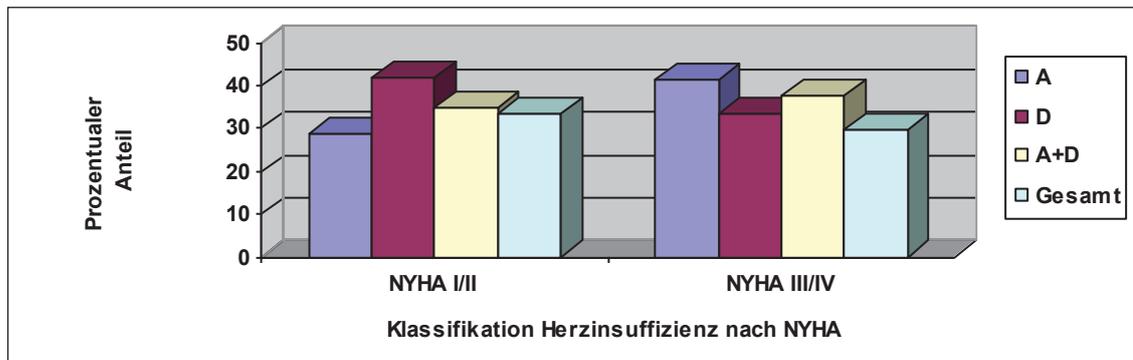


Abbildung 8: Betroffene Areale der Wandbewegungsstörung (absolute Zahlen)

VW: Vorderwand, HW: Hinterwand, IVS: Interventrikuläres Septum

Das Ausmaß einer präoperativ bestehenden Herzinsuffizienz wurde mittels NYHA-Klassifikation bewertet. Bei 27 (28,7%) Patienten der Amiodaron-Gruppe und bei 34

(41,9%) Patienten der Dronedaron-Gruppe bestand präoperativ eine Herzinsuffizienz NYHA I/II. Eine Herzinsuffizienz NYHA III/IV wiesen 39 (41,5%) Amiodaron-Patienten und 27 (33,3%) Dronedaron-Patienten auf. Im Gesamtpatientenkollektiv wiesen präoperativ 332 (33,5%) Patienten eine Herzinsuffizienz NYHA I/II und 294 (29,7%) eine Herzinsuffizienz NYHA III/IV auf (Abbildung 9).



**Abbildung 9: Präoperativ bestehende Herzinsuffizienz (Klassifikation nach NYHA)**

A: Amiodaron-Patienten, D: Dronedaron-Patienten, A+D: Amiodaron- und Dronedaron-Patienten (Patientenkollektiv), Gesamt: Alle kardiochirurgischen Patienten 03/2011-03/2012

Ausgewertet wurde außerdem, ob und welche Form einer Koronaren Herzerkrankung vorlag (1-Gefäß-KHK, 2-Gefäß-KHK oder 3-Gefäß-KHK). Insgesamt wiesen im Beobachtungszeitraum 706 Patienten (71,2%) Erkrankungen der Koronararterien auf. Die übrigen Patienten wurden aufgrund von Herzklappenvitien behandelt. Daten zum Ausmaß der Vitien wurden nicht erhoben.

Für die Amiodaron-Gruppe ergab sich, dass 61 Patienten (64,9%) aufgrund Koronarer Herzkrankheit behandelt wurden, 56 Patienten (69,1%) waren es in der Dronedaron-Gruppe. Dabei waren in der Amiodaron-Gruppe bei 10 (10,6%) Patienten ein, bei 6 (6,4%) Patienten zwei und bei 45 (47,9%) Patienten drei Koronarien betroffen.

In der Gruppe der Dronedaron-Patienten zeigte sich, dass bei 6 (7,4%) Patienten ein, bei 12 (14,8%) Patienten zwei und bei 38 (46,9%) Patienten drei Herzkrankgefäße involviert waren.

Im Gesamtpatientenkollektiv waren bei 85 (8,6%) Patienten ein, bei 99 (10%) Patienten zwei und bei 522 (52,7%) Patienten drei Koronararterien betroffen (Abbildung 10).

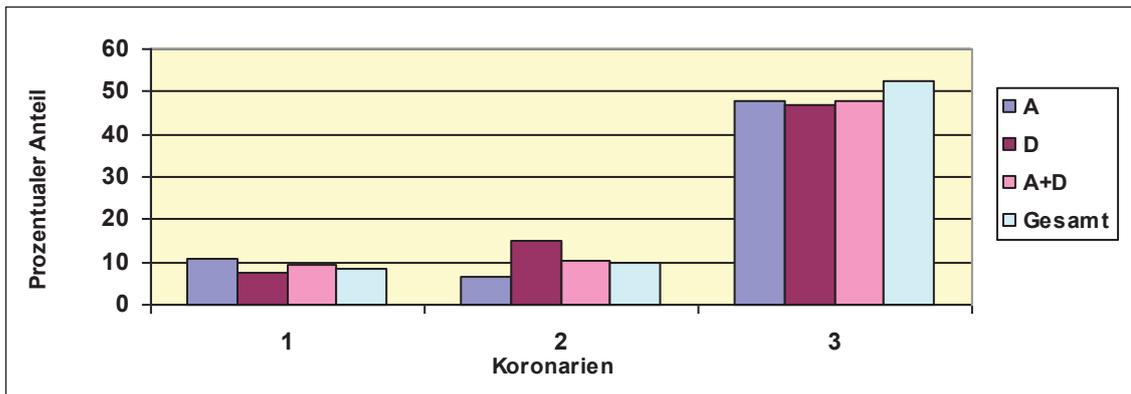


Abbildung 10: Anzahl betroffener Koronarien

A: Amiodaron-Patienten, D: Dronedaron-Patienten, A+D: Amiodaron- und Dronedaron-Patienten (Patientenkollektiv), Gesamt: Alle kardiochirurgischen Patienten 03/2011-03/2012

### 3.1.6 Präoperativer EKG- Befund und bekannte Rhythmusstörungen

Die Auswertung der bei Aufnahme geschriebenen EKGs zeigte, dass sich insgesamt 797 (80,4%) Patienten präoperativ im regelrechten Sinusrhythmus befanden. 4 (0,4%) Patienten wiesen Vorhofflattern und 190 (19,2%) Patienten VHF auf. Bei Patienten mit VHF wurde unterschieden in paroxysmales (n=36, 3,6%), intermittierendes (n=66, 6,7%) und permanentes (n=88, 8,9%) VHF. Anamnestisch fanden sich bei 32 (3,2%) Patienten Hinweise auf Rhythmusstörungen.

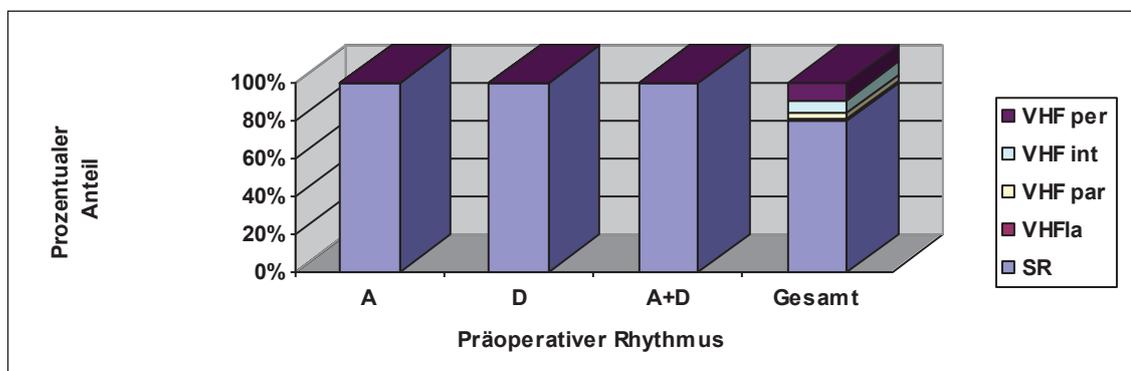


Abbildung 11: Präoperativer Rhythmus

A: Amiodaron-Patienten, D: Dronedaron-Patienten, A+D: Amiodaron- und Dronedaron-Patienten (Patientenkollektiv), Gesamt: Alle kardiochirurgischen Patienten 03/2011-03/2012

Alle Patienten der Amiodaron- und Dronedaron-Gruppe (n=175) zeigten zum Zeitpunkt der Aufnahme einen regelrechten Sinusrhythmus im Aufnahme- EKG. 7 weitere Patienten wurden bei peri- und postoperativem VHF mittels Amiodaron behandelt, wiesen jedoch bereits präoperativ ein VHF auf (2 Patienten mit paroxysmalem VHF, 5 Patienten mit intermittierendem VHF) und zählen somit nicht zum Studienkollektiv. 3 Patienten mit präoperativem, bekannten paroxysmalen VHF

und 3 Patienten mit intermittierendem VHF wurden postoperativ mit Dronedaron behandelt. Diese wurden ebenfalls im Vorfeld aus der Studie ausgeschlossen. Abbildung 11 veranschaulicht die Auswertung der präoperativen EKGs.

## **3.2 Intra- und perioperative Daten**

### **3.2.1 Herzchirurgische Eingriffe**

Zu den durchgeführten kardiochirurgischen Eingriffen zählen Bypass-Operationen, Interventionen an der Aorta sowie der Ersatz oder die Rekonstruktion von Herzklappen. Oftmals erfolgten kombinierte Bypass- und Herzklappen-Eingriffe. (s. Abbildung 12)

Mit 27,6% (n=26) bzw. 39,5% (n=32) waren off- pump Bypass-Operationen die häufigsten Eingriffe sowohl in der Amiodaron als auch in der Dronedaron-Gruppe. On-pump- Operationen erfolgten in 9,6% (n=9; Amiodaron) bzw. 4,9% (n=4; Dronedaron) der Fälle. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 341 (34,3%) off- pump- Bypass-Operationen durchgeführt. Bei 129 (13%) Patienten erfolgte eine on-pump-Bypass-Operation.

Daneben fanden verschiedene kombinierte Bypass- und Herzklappen-Operationen statt.

Einzeitige Aortenklappen- und Bypass-Operationen waren mit 12,7% (n=12) in der Amiodaron-Gruppe und 12,3 % (n=10) in der Dronedaron-Gruppe der häufigste kombinierte Eingriff. Auch im Gesamtkollektiv lag der Anteil bei 11,3% (n=112).

Einzeitige Mitralklappen- und Bypass-Operationen wurden bei vier (4,3%) Amiodaron-Patienten und drei (3,7%) Dronedaron-Patienten durchgeführt. Ein gleichzeitiger Eingriff an Aorten- und Mitralklappe sowie eine Bypass-Operation erfolgte bei je einem Amiodaron- als auch einem Dronedaron-Patienten. Im Gesamtpatientenkollektiv erfolgte diese Operation bei 33 Patienten (3,3%).

Eingriffe an Herzklappen wie Rekonstruktionen, biologischer oder mechanischer Klappenersatz wurden überwiegend an den Aorten-Klappen durchgeführt. Dabei lag der Anteil der Aorten-Klappen-Operationen in der Amiodaron-Gruppe bei 36,2% (n=34), wobei 26,6% (n=25) biologische und 3,2% (n=3) mechanische Aortenklappenersätze sowie 6,4% (n=6) Aortenklappenrekonstruktionen erfolgten. In der Dronedaron-Gruppe wurde bei 29,6% (n=24) der Patienten ein Eingriff an der Aortenklappe vorgenommen (n=19 [23,5%] biologische Aortenklappenersätze, n=2 [2,5%] mechanische

Aortenklappenersätze, n=3 [3,7%] Aortenklappenrekonstruktionen). Im Gesamtpatientenkollektiv lag der Anteil bei 19,4% (n=192).

103 (10,4%) der Patienten des Gesamtkollektivs erhielten eine alleinige Mitralkappen-Operation, darunter sechs (6,4%; n=2 [2,1%] biologische MK-Ersätze, n=1 [1%] mechanischer MK-Ersatz, n=3 [3,2%] MK-Rekonstruktionen) Amiodaron- und sechs (=7,4%; n=1 [1,2%] mechanischer MK-Ersatz, n=5 [6,2%] MK-Rekonstruktionen) Dronedaron-Patienten. Sowohl ein Patient der Amiodaron- als auch ein Patient der Dronedaron-Gruppe erhielten einen Eingriff an der Trikuspidalklappe, 1,5% (n=15) waren es im Gesamtpatientenkollektiv.

Ein Patient der Amiodaron-Gruppe erhielt einen Eingriff an der Aorta ascendens und am Aortenbogen.

Einen Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen kardiochirurgischen Eingriffe in der jeweiligen Patientengruppe gibt Abbildung 12.

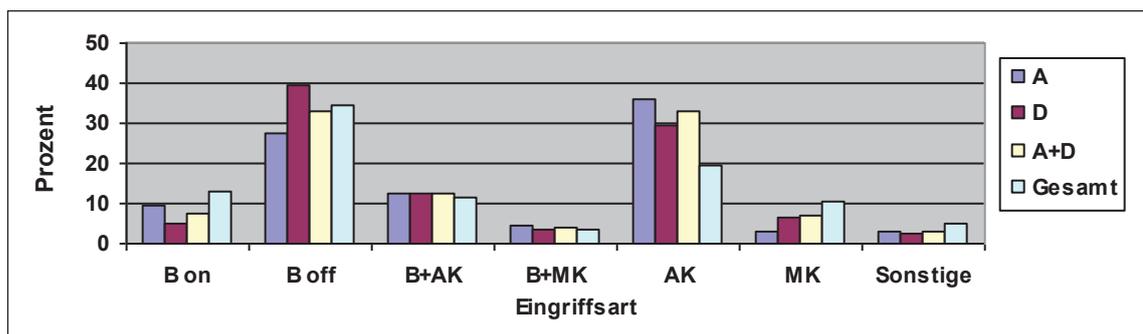


Abbildung 12: Häufigkeit der verschiedenen kardiochirurgischen Eingriffe

A: Amiodaron-Patienten, D: Dronedaron-Patienten, A+D: Amiodaron- und Dronedaron-Patienten (Patientenkollektiv), Gesamt: Alle kardiochirurgischen Patienten 03/2011-03/2012, B on: Bypass on-pump, B off: Bypass off-pump, B+AK: kombinierter Bypass- und Aortenklappen-Eingriff, B+MK: kombinierter Bypass- und Mitralklappen-Eingriff, Sonstige: Kombinierte Eingriffe an Koronarien und Herzklappen sowie Eingriffe an Aorta ascendens und Aortenbogen, ROSS-Operationen, DAVID-Operationen

### 3.2.2 Intraoperativer Rhythmus und Therapie der Rhythmusstörung

Während der kardiochirurgischen Eingriffe wurde durchgehend der Herzrhythmus überwacht. Kam es intraoperativ zu einem VHF, so konnten verschiedene Konversionsmaßnahmen ergriffen werden. Hierzu gehörte der medikamentöse Kardioversionsversuch mittels Amiodaron, welcher bei einem Patienten unternommen

wurde. Daneben erfolgten operative Maßnahmen, zu denen die Vorhofablation und die Vorhofexklusion zählten. Ebenso wurden elektrische Kardioversionen unternommen.

Insgesamt trat intraoperativ ein VHF bei 59 aller 991 kardiochirurgischen Patienten auf (6,5%). Ein Patient wurde der Amiodaron- und fünf Patienten der Dronedaron- Gruppe zugeordnet. Die übrigen 53 Patienten schieden aus der Studie aus aufgrund von bereits präoperativ bestehendem VHF oder aufgrund fehlender Therapie mittels Amiodaron und/ oder Dronedaron.

Fünf (6,2%) der 59 Patienten mit intraoperativem VHF wurden im weiteren Verlauf mit Dronedaron behandelt und gehören somit zur Gruppe der Dronedaron-Patienten. Bei diesen fünf Patienten erfolgte intraoperativ bei zwei (2,5%) Patienten eine VHF-Exklusion sowie bei jeweils einem Patienten eine VHF-Ablation und eine kombinierte VHF-Exklusion und –Ablation. Ein Patient wurde intraoperativ mit Amiodaron i.v. behandelt, wurde jedoch im weiteren Verlauf mit Dronedaron therapiert, sodass dieser Patient im Folgenden zur Gruppe der Dronedaron-Patienten gezählt wurde.

In der Gruppe der (späteren) Amiodaron- Patienten trat intraoperatives VHF bei einem Patienten auf. Hier wurde ein elektrischer Kardioversionsversuch unternommen.

Im Gesamtpatientenkollektiv wurden bei VHF insgesamt 19 (1,9%) VHF-Ablationen, 20 (2%) VHF-Exklusionen, 14 (1,4%) kombinierte VHF-Ablationen/ -Exklusionen sowie fünf (0,5%) elektrische Kardioversionsversuche unternommen. Ein Patient wurde bereits intraoperativ mit Amiodaron i.v. behandelt.

Alle Patienten der (späteren) Amiodaron- und Dronedaron-Gruppe zeigten unmittelbar postoperativen (auf Intensivstation) trotz oben genannter Kardioversionsmaßnahmen ein VHF auf.

Abbildung 13 gibt einen Überblick über den intraoperativen Rhythmus in den jeweiligen Patientengruppen. Eine Übersicht über die Behandlung des intraoperativen VHF gibt Abbildung 14.

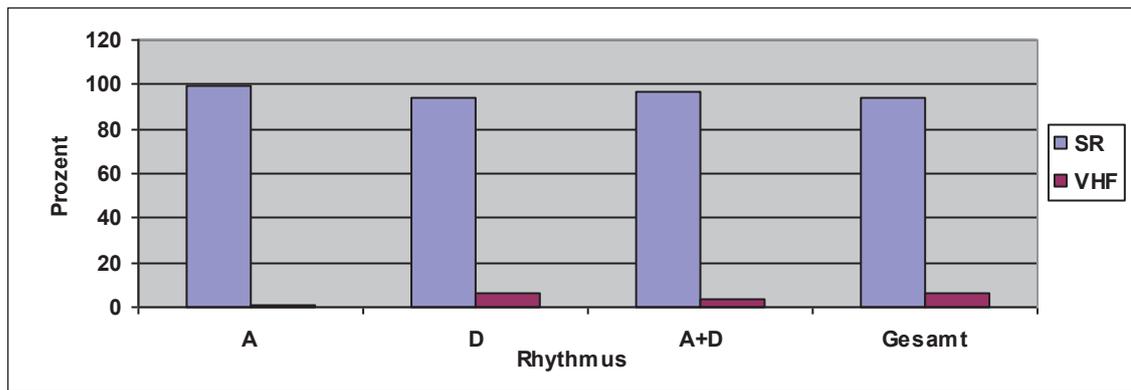


Abbildung 13: Intraoperativer Rhythmus

A: Amiodaron-Patienten, D: Dronedaron-Patienten, A+D: Amiodaron- und Dronedaron-Patienten (Patientenkollektiv), Gesamt: Alle kardiochirurgischen Patienten 03/2011-03/2012, SR: Sinusrhythmus

VHF: Vorhofflimmern

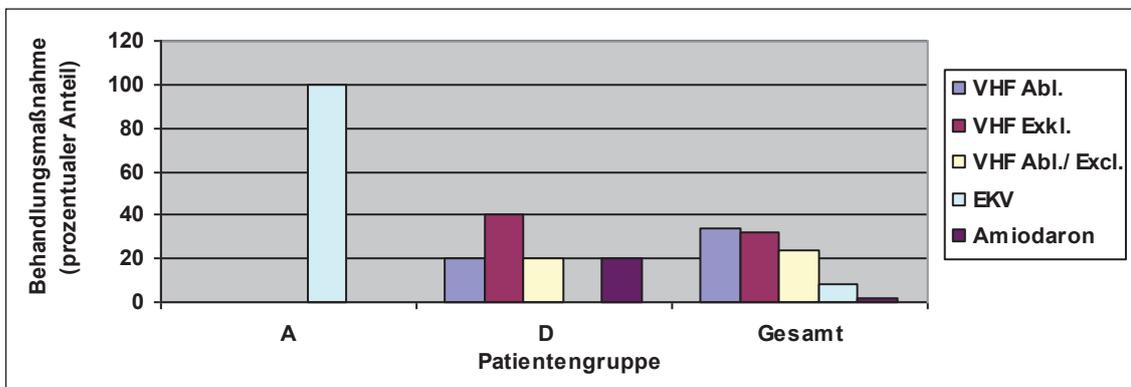


Abbildung 14: Behandlung des intraoperativen VHF

A: Amiodaron-Patienten, D: Dronedaron- Patienten, Gesamt: Gesamt: Alle kardiochirurgischen Patienten 03/2011-03/2012, VHF Abl.: Vorhofablation, VHF Excl.: Vorhofexclusion, VHF Abl./ Excl.: Kombinierte Vorhofablation und -exclusion, EKV: elektrischer Kardioversionsversuch

### 3.2.3 Perioperativer Rhythmus und Therapie der Rhythmusstörung (auf Intensivstation)

Perioperativ (unmittelbar postoperativ auf der Intensivstation) wurde der Herzrhythmus mittels Telemetrie überwacht und bei Auftreten von VHF wurden Konversionsversuche wie elektrische oder medikamentöse Kardioversion unternommen.

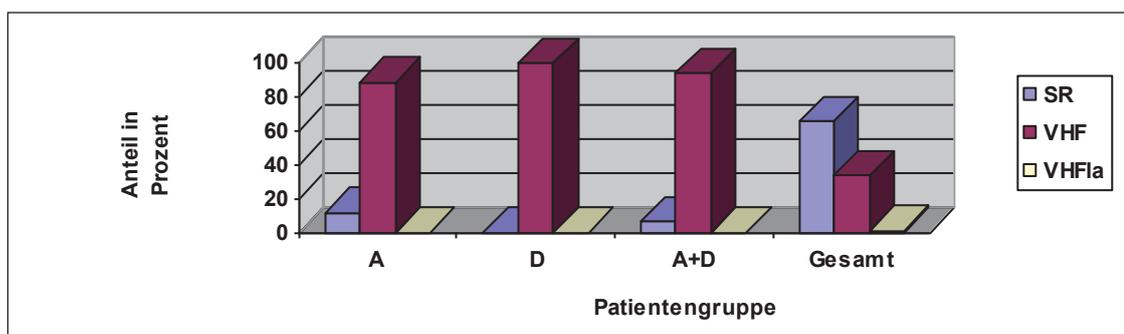
Bei 83 (88,3%) Patienten der Amiodaron-Gruppe zeigte sich auf Intensivstation erstmals ein VHF. Ein Patient wies bereits intraoperativ VHF auf, ein elektrischer Kardioversionsversuch blieb erfolglos. Somit wurden auf der Intensivstation insgesamt 84 (89,4%) Amiodaron-Patienten mit de novo VHF behandelt. Alle 84 Patienten erhielten Amiodaron (i.v.). Bei drei (3,2%) der 84 Patienten wurde zudem ein elektrischer Kardioversionsversuch unternommen.

In der Gruppe der Dronedaron-Patienten zeigten alle 81 (100%) Patienten postoperativ auf der Intensivstation ein VHF, wobei 21 (25,9%) Patienten erstmals mit Dronedaron und 58 (71,6%) Patienten mit Amiodaron behandelt wurden. Bei zwei (2,5%) weiteren Patienten wurde zunächst ausschließlich ein elektrischer Kardioversionsversuch unternommen. Die 58 Patienten, denen initial Amiodaron verabreicht wurde, wurden bei fortbestehendem VHF im (frühpostoperativen Verlauf [s.u.]) auf Dronedaron p.o. umgestellt und daher der Dronedaron-Gruppe zugeordnet.

Insgesamt zeigten 330 (33,3%) kardiochirurgische Patienten auf der Intensivstation ein VHF, wobei hiervon 201 Patienten präoperativ einen Sinusrhythmus aufwiesen. 11 (1,1%) Patienten wiesen ein Vorhofflattern auf. Postoperatives VHF wurde auf der Intensivstation bei 222 (22,4%) Patienten mittels Amiodaron behandelt, wobei bei 16 Patienten zusätzlich eine elektrische Kardioversion durchgeführt wurde.

30 (3,0%) Patienten erhielten prima vista Dronedaron. Ein Patient erhielt sowohl Amiodaron als auch Dronedaron. Von den 253 (25,5%) Patienten, deren VHF mittels Amiodaron und/ oder Dronedaron behandelt wurde, konnten 175 (17,7%) Patienten in diese Studie eingeschlossen werden.

Die Abbildung 15 und 16 geben einen Überblick über den perioperativen Rhythmus sowie die medikamentöse Therapie.



**Abbildung 15: Perioperativer Rhythmus (unmittelbar postoperativ auf Intensivstation)**

A: Amiodaron-Patienten, D: Dronedaron-Patienten, A+D: Amiodaron- und Dronedaron-Patienten (Patientenkollektiv), Gesamt: Alle kardiochirurgischen Patienten 03/2011-03/2012, SR: Sinusrhythmus, VHF: Vorhofflimmern, VHFla: Vorhofflattern

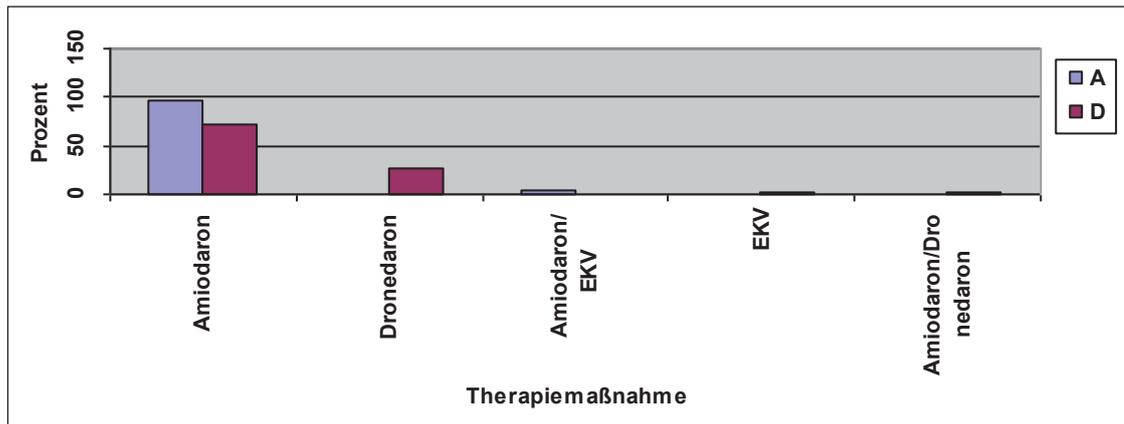


Abbildung 16: Therapie des VHF (Amiodaron- und Dronedaron-Gruppe im Vergleich)

A: Amiodaron-Patienten, D: Dronedaron-Patienten, EKV: Elektrische Kardioversion

### 3.3 Postoperative Daten

#### 3.3.1 Früh- postoperativer Rhythmus

Um für alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten zum gleichen Zeitpunkt den frühpostoperativen Herzrhythmus zu ermitteln und entsprechend zu vergleichen, wurde das an Tag acht nach dem herzchirurgischen Eingriff geschriebene EKG ausgewertet.

Zu diesem Zeitpunkt befanden sich 38,3% (n=36) der Amiodaron-Patienten im regelrechten Sinusrhythmus. 60,6% (n=57) Patienten wiesen ein VHF auf, wobei hiervon bei 10 Patienten das VHF erstmals zum frühpostoperativen Zeitpunkt detektiert wurde. Bei einem Patienten kam es zum Auftreten von Vorhofflattern.

75 (79,8%) Patienten wurden weiterhin mit Amiodaron behandelt, bei 17 (18,1%) Patienten erfolgte nach erfolgreicher Konversion in einen regelrechten Sinusrhythmus keine weitere Gabe von Amiodaron. Bei zwei (2,1%) weiteren Patienten wurde trotz fortbestehendem VHF kein Amiodaron mehr verabreicht.

In der Dronedaron-Gruppe zeigten 98,8% (n=80) der Patienten frühpostoperativ einen regelrechten Sinusrhythmus und ein (1,2%) Patient weiterhin VHF. Dieser Patient wies erstmals perioperativ auf der Intensivstation ein VHF auf und wurde ausschließlich mit Dronedaron behandelt. Alle 81 Patienten erhielten frühpostoperativ Dronedaron.

Eine Übersicht über den frühpostoperativen Rhythmus gibt Abbildung 17.

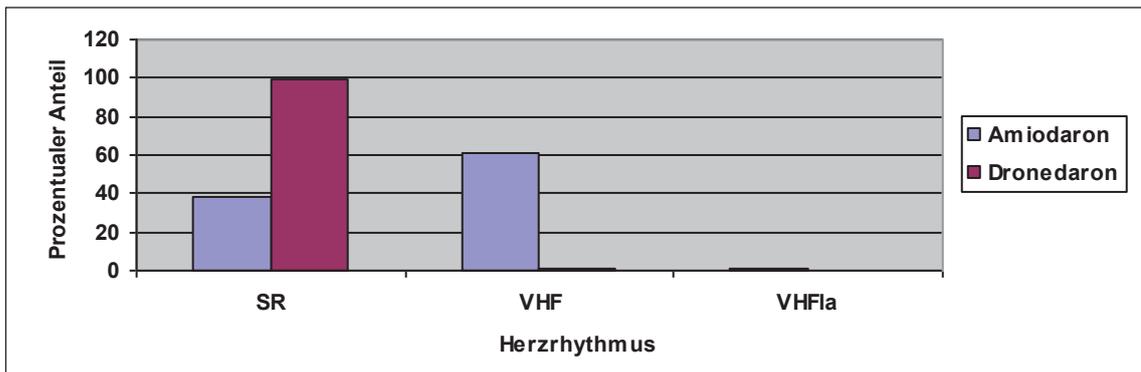


Abbildung 17: Frühpostoperativer Herzrhythmus der Amiodaron- und Dronedaron-Patienten

SR: Sinusrhythmus, VHF: Vorhofflimmern, VHFla: Vorhofflattern

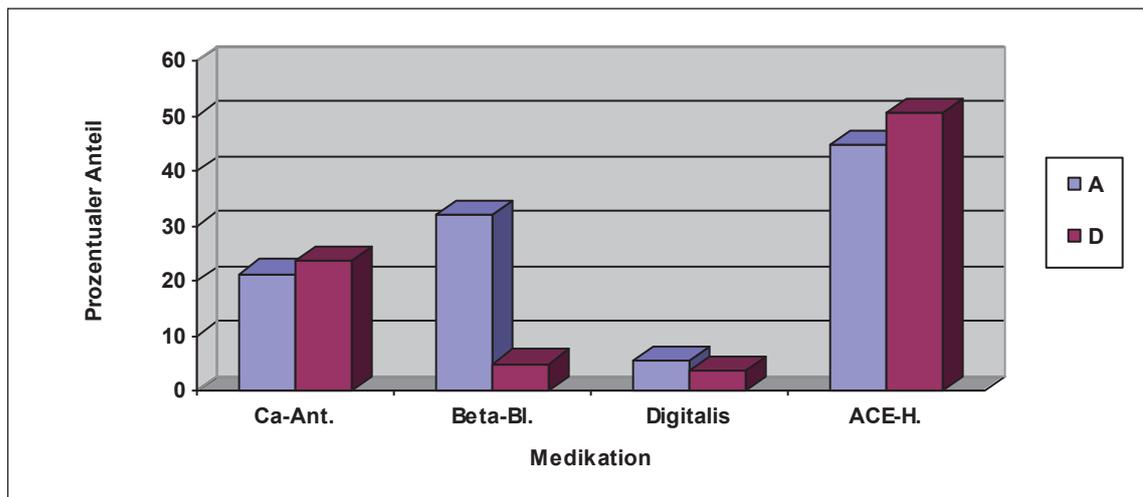
### 3.3.2 Früh-postoperative Medikation

Neben der Erfassung des EKG wurde die weitere herzwirksame Medikation, insbesondere die Einnahme von Betablockern, Calcium-Antagonisten, Digitalisglykosiden und ACE-Hemmern berücksichtigt. Diese Begleitmedikation wurde entweder einzeln oder in Kombination verabreicht.

Insgesamt erhielten 21,3% (n=20) der Amiodaron-Patienten Calciumantagonisten, 31,9% (n=30) Betablocker, 5,3% (n=5) Digitalisglykoside, und 44,7 (n=42) ACE-Hemmer.

In der Dronedaron-Gruppe wurden 23,5% (n=19) der Patienten zusätzlich mit Calciumantagonisten, 4,9% (n=4) Patienten mit Betablockern, 3,7% (n=3) der Patienten mit Digitalisglykosiden und 50,6% (n=41) der Patienten mit ACE-Hemmern behandelt.

Daneben wurde Antikoagulation nach Standard bei allen Patienten mit VHF durchgeführt. Abbildung 18 veranschaulicht die rhythmusrelevante Medikation am achten postoperativen Tag.



**Abbildung 18: Früh-postoperative rhythmusrelevante Medikation**

Ca-Ant.: Calciumantagonisten, Beta-Bl.: Betablocker, ACE-H.: ACE-Hemmer, A: Amiodaron-Patienten  
D: Dronedaron-Patienten

### 3.3.3 Spät-postoperativer Rhythmus und herzwirksame Medikation

Um die längerfristige Wirkung des Dronedaron, insbesondere im Vergleich mit Amiodaron, beurteilen zu können, wurden neben früh-postoperativen auch spät-postoperative EKG-Befunde ausgewertet. Diese EKGs wurden in einem Zeitraum von 6-12 Monate postoperativ geschrieben. Im Folgenden werden diese als spät-postoperative EKGs bezeichnet. Diese große Zeitspanne von 6 Monaten ergab sich aufgrund von Todesfällen, nicht wahrgenommenen Kontrollterminen seitens der Patienten oder unterschiedlichen postoperativen Kontrollmaßnahmen/ -zeiträumen seitens der weiter behandelnden Ärzte.

Spätpostoperativ befanden sich 91,5% (n=86) der Amiodaron-Patienten im regelrechten Sinusrhythmus. Verglichen mit den frühpostoperativen Daten kam es demnach bei 29 (30,9%) Patienten im spätpostoperativen Zeitraum zu einer Konversion in einen regelrechten Sinusrhythmus. Sieben (7,4%) Patienten wiesen ein VHF auf, wobei sich fünf Patienten zuvor (frühpostoperativ) in einem regelrechten Sinusrhythmus befanden und zwei Patienten trotz Gabe von Amiodaron bereits frühpostoperativ im VHF verblieben. Ein Patient zeigte im spätpostoperativen Zeitraum einmalig Vorhofflattern.

In der Amiodaron-Gruppe wurden 29,8% (n=28) der Patienten spätpostoperativ weiterhin mit Amiodaron behandelt. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich von jenen 28 Patienten 24 (85,7%) im Sinusrhythmus und vier (14,3%) im VHF.

Von den 24 Patienten, die sich spätoperativ im Sinusrhythmus befanden, konnten fünf Patienten diesen Rhythmus aufrechterhalten. 19 Patienten konvertierten demnach im spät-postoperativen Zeitraum in einen regelrechten Sinusrhythmus (frühpostoperativ bestand VHF).

Von den vier Patienten, die sich im VHF befanden, wiesen zwei Patienten frühpostoperativ einen Sinusrhythmus auf und konnten diesen nicht aufrechterhalten. Zwei Patienten verblieben im VHF und konvertierten zu keinem der erfassten Zeitpunkte.

Neben dem spät-postoperativen Rhythmus wurde die (herzwirksame) häusliche Medikation erfasst. Hierzu zählten die Einnahme von Calciumantagonisten, Betablockern, Digitalisglykosiden, ACE-Hemmern sowie die Fortführung der Medikation mit Dronedaron und Amiodaron. Dabei erhielten 24 (25,5%) Patienten Calciumantagonisten, 55 (58,5%) Patienten Betablocker, fünf (5,3%) Patienten Digitalisglykoside und 33 (35,1%) Patienten ACE-Hemmer,.

Fünf der 94 Amiodaron- Patienten verstarben innerhalb eines Jahres postoperativ.

In der Dronedaron-Gruppe befanden sich 90,1% (n=73) der Patienten in einem regelrechten Sinusrhythmus und acht (9,9%) Patienten wiesen ein VHF auf. Verglichen mit den frühpostoperativen Daten verblieb ein Patient trotz Dronedaron-Therapie im VHF, bei sieben Patienten trat VHF im spätpostoperativen Verlauf erneut auf (bei frühpostoperativem Sinusrhythmus).

Zum spätpostoperativen Zeitpunkt erhielten 4,9% (n=4) der ehemals 81 Dronedaron-Patienten auch weiterhin Dronedaron. Drei dieser Patienten befanden sich sowohl früh- als auch spätpostoperativ im Sinusrhythmus. Die erfolgreiche Konversion konnte unter Dronedaron auch im ambulanten Bereich weiter aufrechterhalten werden. Ein Patient konvertierte unter Dronedaron- Therapie weder früh- noch spätpostoperativ.

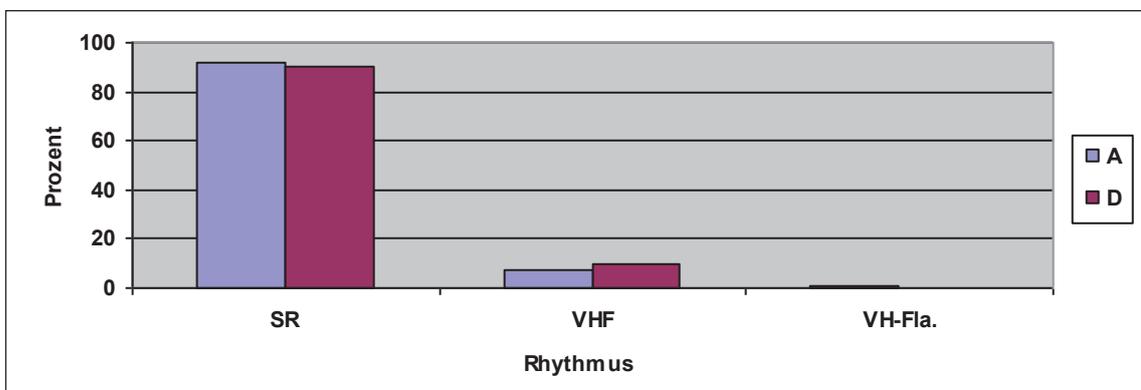
Ein Patient wurde ambulant auf Amiodaron umgestellt und befand sich ebenfalls sowohl früh- als auch spätpostoperativ im Sinusrhythmus.

Zwei Patienten der Dronedaron-Gruppe verstarben innerhalb eines Jahres postoperativ.

Insgesamt konnten 4 Patienten der eigentlichen Amiodaron-Gruppe und 8 Patienten der eigentlichen Dronedaron-Gruppe nicht in die Studie eingeschlossen werden, da Daten

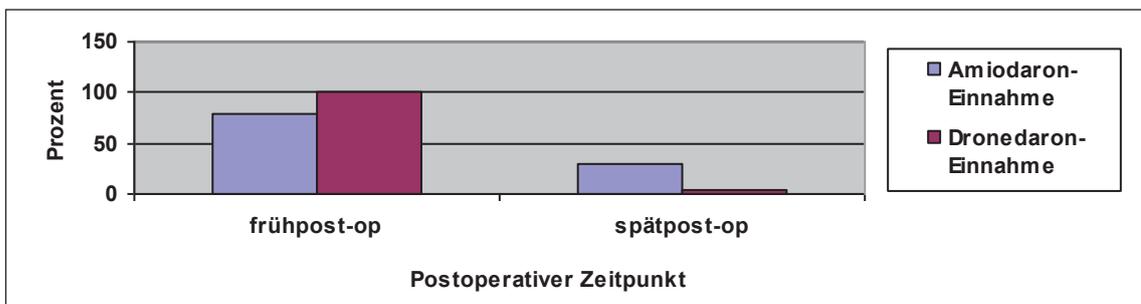
zum spätpostoperativen Verlauf nicht zu erheben waren. Das Studienkollektiv umfasst daher 175 statt 188 Patienten. Ein Patient verstarb postoperativ bevor ein Kontroll-EKG angefertigt werden konnte, drei Patienten lebten im Ausland und eine Kontaktaufnahme zu weiterbehandelnden Ärzten war nicht möglich. Acht Patienten erschienen nicht bei ihrem Hausarzt zur Nachsorge bzw. suchten einen anderen niedergelassenen Arzt auf, dessen Kontaktdaten im Nachgang nicht ermittelt werden konnten.

Abbildung 19 veranschaulicht die Daten bezüglich des spät-postoperativen Rhythmus. In Abbildung 20 wird die Einnahme von Amiodaron und Dronedaron zum früh- und spätpostoperativen Zeitpunkt verglichen.



**Abbildung 19: Spätpostoperativer Rhythmus**

A: Amiodaron-Patienten, D: Dronedaron-Patienten, SR: Sinusrhythmus, VHF: Vorhofflimmern, VH-Fla.: Vorhofflattern



**Abbildung 20: Vergleich der Einnahme von Amiodaron und Dronedaron zum frühpostoperativen und spätpostoperativen Zeitpunkt**

## 4 Diskussion

### *4.1 Vergleich der Wirksamkeit von Dronedaron und Amiodaron bei diesem Patientenkollektiv- Hauptbefund der Studie*

Hauptbefund der hier vorliegenden Studie sind die sehr guten Ergebnisse bezüglich der (dauerhaften) Aufrechterhaltung eines regelrechten Sinusrhythmus nach Kardioversion mittels Dronedaron und Amiodaron bei postoperativ neu aufgetretenem VHF. Auch noch sechs Monate nach Kardioversion fand sich bei 90% der Patienten (beider Gruppen) ein regelrechter Sinusrhythmus.

Vergleicht man die Datenlage unmittelbar postoperativ, so zeigt sich eine Überlegenheit des Dronedaron gegenüber Amiodaron. In der Dronedaron-Gruppe konnte am achten postoperativen Tag eine Konversionsrate in einen regelrechten Sinusrhythmus von 99% gesehen werden. In der Amiodaron-Gruppe lag die Rate bei lediglich 38%. Dieser deutliche Unterschied kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Zum einen bewirkt die modifizierte chemische Strukturformel des Dronedaron eine veränderte Pharmakodynamik und- kinetik. So konnten vorhergehende Studien einen rascheren Wirkungseintritt des Dronedaron belegen. Bereits nach drei bis sechs Stunden war die maximale Anreicherung im Plasma erreicht. Verglichen mit Amiodaron tritt der antiarrhythmische Effekt deutlich schneller ein und bringt somit besonders in dieser speziellen Patientengruppe einen großen Vorteil mit sich.<sup>71</sup> Wie bereits erläutert, ist eine frühe und schnelle Detektion eines VHF besonders bei postoperativen Patienten möglich. Sowohl intra- als auch postoperativ findet ein durchgehendes Monitoring der Patienten statt, sodass bereits die erste Episode eines neu aufgetretenen VHF erkannt werden kann. Mit Dronedaron kann eine unmittelbare medikamentöse Kardioversion erzielt werden und einem atrialen Remodeling wird somit vorgebeugt. Dies begünstigt letztlich auch die dauerhafte Erhaltung eines Sinusrhythmus. Amiodaron hingegen hat einen späteren Wirkungseintritt und atriales Remodeling hat möglicherweise bereits stattgefunden.

Zum anderen wurden in der Gruppe der Dronedaron-Patienten intra- und unmittelbar postoperativ auf der Intensivstation oftmals mehrere (elektrische und medikamentöse) Kardioversionsversuche unternommen. So erhielten lediglich 21 Patienten ausschließlich Dronedaron. Die übrigen 60 Patienten wurden initial mittels Amiodaron

und/ oder Dronedaron behandelt. Letztlich kann daher die erfolgreiche Konversion in einen regelrechten Sinusrhythmus nicht mit Sicherheit ausschließlich der Wirkung des Dronedaron zugeschrieben werden.

#### ***4.2 Postoperatives de-novo Vorhofflimmern und seine Folgen***

Zahlreiche Studie zeigen bereits, dass neu aufgetretenes Vorhofflimmern nach kardiochirurgischen Eingriffen eine häufige und ernstzunehmende Komplikation für die Patienten darstellt und mit hohen Kosten für das öffentliche Gesundheitssystem einhergeht. Postoperatives Vorhofflimmern erhöht nicht nur die Mortalität sowie Morbidität der Patienten, sondern führt in der Folge auch zu prolongierten Krankenhausaufenthalten.<sup>22/72</sup> Schwerwiegende Komplikationen wie Schlaganfälle oder kardiale Dekompensation sind die Folge nicht behandelten Vorhofflimmerns. Zudem haben Patienten, welche ein postoperatives Vorhofflimmern entwickeln, ein achtfach erhöhtes Risiko auch in der Zukunft erneut VHF zu zeigen.<sup>11</sup> Im Gegensatz zu ambulant erworbenem und damit oftmals nicht unmittelbar bemerktem/ diagnostizierten VHF, kann bei diesem besonderen Patientenkollektiv das erstmalige Auftreten von VHF sofort und mit einfachen Mitteln detektiert und damit rasch behandelt werden. Einem atrialen Remodeling, welches mutmaßlich eine entscheidende Rolle bezüglich des Rezidivrisikos von VHF spielt, kann somit frühzeitig entgegengewirkt werden. Eine schnelle und nachhaltige Therapie der Arrhythmie ist daher wünschenswert.

#### ***4.3 Vergleich der präoperativen Risikofaktoren beider Patientengruppen (im Hinblick auf die Entstehung von VHF)***

Verschiedene Risikofaktoren, die das Risiko der Entstehung von VHF begünstigen, sind bekannt. Zu ihnen gehören das Alter, arterielle Hypertonie, das Vorliegen einer KHK oder Herzinsuffizienz, ein vorbestehender Diabetes mellitus und ein BMI größer 25. All diese Risikofaktoren wurden präoperativ erfasst und ermöglichen einen Rückschluss darauf, welche Parameterkonstellation gehäuft zu VHF führte und inwiefern sich beide Patienten-Gruppen hierin unterschieden.

Vergleicht man die vorliegenden Daten, so zeigt sich, dass einige Risikofaktoren in den jeweiligen Patienten-Gruppen in einer unterschiedlichen Häufigkeit vorlagen. So litten 28% aller Dronedaron-Patienten präoperativ an einem Nicht-Insulin-pflichtigen Diabetes mellitus Typ 2, wohingegen in der Amiodaron-Gruppe mit 18% deutlich weniger Patienten betroffen waren. Von den insgesamt 201 Patienten, die postoperativ

de novo VHF aufwiesen, litten 22% an einem NIDDM. Der Risikofaktor NIDDM lag somit in der Gruppe der Dronedaron-Patienten deutlich häufiger vor.

Auch waren die Patienten der Dronedaron-Gruppe mit einem durchschnittlichen Alter von 70 Jahren um 2 Jahre älter als die Patienten der Amiodaron-Gruppe, ebenso im Vergleich mit dem Gesamtpatientenkollektiv.

Eine arterielle Hypertonie fand sich hingegen etwas häufiger unter den Amiodaron-Patienten (86% Amiodaron-Gruppe, 80% Dronedaron-Gruppe). Jedoch lag dieser Risikofaktor mit 84% auch im Gesamtpatientenkollektiv am häufigsten vor.

Auch wiesen Patienten der Dronedaron-Gruppe durchschnittlich eine bessere LVEF vor. Dies findet seine Ursache in der strengen Indikationsstellung zur Gabe von Dronedaron bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz. So lag die LVEF bei 40% der Dronedaron-Patienten unter 50%, während es in der Amiodaron-Gruppe 50% waren.

Keine wesentlichen Unterschiede fanden sich bei den Risikofaktoren der Adipositas sowie dem Vorliegen einer KHK.

Zusammenfassend lagen in beiden Patientengruppen Risikofaktoren vor, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens (postoperativen) VHF begünstigten. Je nach Patientengruppe bestanden diese Risikofaktoren gehäuft. Es kann jedoch kein signifikanter Unterschied präoperativer ungünstiger Parameterkonstellationen für die eine oder die andere Gruppe gesehen werden, sodass von einem ähnlichen Risikoprofil beider Patientengruppen ausgegangen werden kann. Einziger wesentlicher Unterschied besteht im Vorliegen bzw. dem Ausmaß einer Herzinsuffizienz. Da eine Kontraindikation zur Gabe von Dronedaron bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA III/ IV besteht, wiesen Patienten dieser Gruppe durchschnittlich eine bessere LVEF und damit verbunden auch ein geringeres Risiko für das Auftreten von VHF auf.

#### ***4.4 Dronedaron und seine Vor- und Nachteile***

Verschiedene Studien (ATHENA, ANDROMEDA, ERATO, DIONYSOS) untersuchten bereits die Wirksamkeit und unerwünschte Nebenwirkungen von Dronedaron. So konnte in der ATHENA-Studie gezeigt werden, dass Dronedaron-Patienten verglichen mit der Placebo-Gruppe weniger Krankenhausaufenthalte aufgrund von Schlaganfällen, kardiovaskulären Beschwerden oder Rezidiven von VHF hatten. Ebenso konnte eine geringere Gesamtmortalität in der Dronedaron-Gruppe gesehen

werden, was auf ein vermindertes Risiko Arrhythmie-bedingter Todesfälle zurückgeführt wurde. Nach Abschluss dieser Studie wurde Dronedaron 2010 in Deutschland zugelassen.

Zu anderen Ergebnissen hingegen kommt die ANDROMEDA-<sup>64</sup> sowie PALLAS-Studie.

ANDROMEDA schloss Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA III und NYHA IV und einer linksventrikulären Pumpfunktion (EF) von <35% ein. Die Studie musste nach zwei Monaten aufgrund einer erhöhten Mortalitätsrate in der Dronedaron-Gruppe abgebrochen werden. Todesursache war eine Zunahme der vorbestehenden Herzinsuffizienz mit Herzkreislaufversagen. Die genaue Ursache, die zur Verschlechterung der Herzinsuffizienz geführt hat, konnte nicht abschließend geklärt werden. Seither besteht eine Kontraindikation für Dronedaron bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Bezogen auf das hier untersuchte Patientenkollektiv ergeben sich hieraus (verglichen mit Amiodaron) Einschränkungen zur Anwendbarkeit. Insbesondere Patienten, welche im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes eine kardiochirurgische Intervention benötigen, können zunächst eine eingeschränkte LVEF aufweisen. Somit scheidet gerade bei diesen Patienten Dronedaron initial als Antiarrhythmikum aus.

Ebenfalls vorzeitig abgebrochen werden musste die PALLAS-Studie, da es zu vermehrtem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse kam.

Nach beiden Studien wurde Dronedaron sehr zurückhaltend eingesetzt und ist in Fachkreisen nach wie vor ein sehr umstrittenes Medikament. So wurden nach der Zulassung weitere unerwünschte Nebenwirkungen insbesondere Leberschäden und Lungenschäden beschrieben.<sup>73</sup>

Auch in der Fachinformation des Herstellers werden zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen sowie Kontraindikationen aufgeführt.

Zusammenfassend ist Dronedaron ein Medikament, welches bei dem hier untersuchten (ganz besonderen Patientenkollektiv) eine gute und wirkungsvolle Alternative zu Amiodaron darstellt, jedoch eine klare und strenge Indikationsstellung erfordert und ebenso wie Amiodaron mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergeht.

#### ***4.5 Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit vorangegangenen Studien (insbesondere DIONYSOS)***

Vergleicht man die hier vorliegenden Daten zur Wirksamkeit von Amiodaron und Dronedaron mit Daten anderer, vorangegangener Studien, so lassen sich unterschiedliche Ergebnisse finden. So wurde insbesondere in der DIONYSOS-Studie ein Augenmerk auf den Vergleich beider Antiarrhythmika gelegt. Es wurde gezeigt, dass Dronedaron (verglichen mit Amiodaron) weniger effektiv bezüglich der Prävention eines VHF-Rezidivs ist. So wiesen in der Amiodaron-Gruppe nach sieben Monaten 44,7% der Patienten weiterhin einen Sinusrhythmus auf, während es in der Dronedaron-Gruppe lediglich 26,1% waren.<sup>74</sup> Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studie und der DIONYSOS-Studie könnten möglicherweise auf das unterschiedliche Patientenkollektiv zurückgeführt werden.

So wurden in dieser Studie ausschließlich kardiochirurgische Patienten mit postoperativem VHF eingeschlossen. In der DIONYSOS-Studie waren es Patienten mit bereits bestehendem VHF. Dies ist ein wesentlicher Unterschied, denn wie bereits erwähnt, scheint hier der schnellere Wirkungseintritt von Dronedaron den entscheidenden Vorteil gegenüber Amiodaron zu bieten.

Der Vergleich beider Studien und die letztlich sehr unterschiedlichen Ergebnisse zeigen einmal mehr, dass weitere, insbesondere prospektive, randomisierte (Langzeit-)Studien mit höheren Patientenzahlen wünschenswert sind.

#### ***4.6 Limitationen des Studienmodells***

Derzeit gilt eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Vorhofflimmern, wobei Amiodaron bislang das am genauesten untersuchte sowie wirkungsvollste Medikament ist. Wie Amiodaron zeigen auch viele andere aktuell verfügbare Antiarrhythmika oftmals nur eine mäßige Wirksamkeit bezüglich der dauerhaften Konversion in einen Sinusrhythmus und gehen gleichzeitig mit diversen unerwünschten Nebenwirkungen einher.<sup>4</sup> Hierdurch ist die pharmakologische Therapie oftmals eingeschränkt.<sup>75</sup>

Die hier vorliegende nicht-randomisierte, retrospektive Analyse untersuchte Patienten der Uniklinik Düsseldorf, welche im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs erstmals Vorhofflimmern entwickelten und antiarrhythmisch therapiert wurden. Fokus

dieser Arbeit liegt dabei auf dem Vergleich zwischen dem etablierten Amiodaron und dem weniger gängigen Dronedaron. Die Entscheidung, ob ein Patient postoperativ bei Auftreten von de novo Vorhofflimmern mit Amiodaron oder Dronedaron therapiert wurde, traf der jeweilige behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Krankengeschichte des Patienten. Eine randomisierte, kontrollierte Zuordnung in eine der beiden Patientengruppen fand im Vorfeld somit nicht statt.

Trat intra- oder postoperativ Vorhofflimmern auf, so wurde unmittelbar ein medikamentöser und/ oder elektrischer Kardioversionsversuch unternommen. Bei einigen der Studienteilnehmer wurden somit mehrere Kardioversionsversuche unternommen, sodass letztlich nicht eindeutig herausgearbeitet werden konnte, welche Therapiemaßnahme zur Konversion in einen Sinusrhythmus bzw. dessen Erhalt geführt hat. Jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied in beiden Patientengruppen (Amiodaron-/ Dronedaron-Gruppe) bezüglich der Anzahl elektrischer Kardioversionsversuche im Vorfeld.

Zu berücksichtigen ist ebenfalls die strenge Indikationsstellung zur Gabe von Dronedaron. So ist es nur zulässig bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA I oder II Dronedaron zu verabreichen, wohingegen Amiodaron-Patienten auch eine Herzinsuffizienz stärkeren Ausmaßes aufweisen konnten. Folglich ist davon auszugehen, dass in der Gruppe der Dronedaron-Patienten die kardiale Erkrankung geringer ausgeprägt und eine Konversion in einen Sinusrhythmus eher zu erwarten war.

Darüber hinaus wurde die Mehrzahl der Patienten initial mit Amiodaron behandelt und erst bei ausbleibender Wirksamkeit schließlich mit Dronedaron therapiert. Lediglich 21 Patienten wurden primär mit Dronedaron behandelt. Somit bleibt weiterhin zu diskutieren, ob die erfolgreiche Kardioversion der unmittelbaren Wirkung von Dronedaron zuzuschreiben ist, oder möglicherweise durch einen späten Wirkungseintritt von Amiodaron gelang.

Einen signifikanten Unterschied gab es außerdem bei den poststationären Verlaufskontrollen. So erfolgten bei vielen Patienten engmaschige ambulante (EKG-) Kontrollen und Aufenthalte in Rehabilitationskliniken. Andere Patienten hingegen verzichteten bis zum Auftreten erneuter oder neuer Beschwerden auf eine weitere Behandlung. Aus diesen Umständen ergab sich eine große Zeitspanne, in welcher Daten

zum spät-postoperativen Verlauf vorlagen (zwischen sechs und zwölf Monaten postoperativ).

Des Weiteren bestand ein deutlicher Unterschied in der Fortführung der antiarrhythmischen Therapie. So erhielten lediglich 4 Patienten auch spätpostoperativ noch Dronedaron, während insgesamt 28 Patienten weiterhin mit Amidoaron behandelt wurden. Ein Rückschluss bezüglich der spätpostoperativen Wirksamkeit des jeweiligen Antiarrhythmikums kann daher nicht sicher erfolgen.

Zudem mussten einige Patienten (n=12) aus der Studie ausgeschlossen werden, da spätpostoperativ keine Daten bezüglich des poststationären Verlaufs erhoben werden konnten. So verstarb ein Patient, bevor ein Kontroll-EKG geschrieben werden konnte. Drei weitere Patienten lebten im Ausland und eine Kontaktaufnahme mit dem weiterbehandelnden Arzt gelang nicht. Weitere acht Patienten erschienen nicht zu Nachsorgeterminen oder wechselten (ohne Angabe der Kontaktdaten) den niedergelassenen, weiterbetreuenden Arzt. Somit schieden zwölf Patienten aus der retrospektiven Analyse aufgrund fehlender Daten aus.

Wünschenswert wäre daher eine prospektive, randomisierte Studie mit einer Gegenüberstellung der verschiedenen medikamentösen (und elektrischen) Kardioversionsversuche mit einer genauen Festlegung des Zeitpunktes der postoperativen/ poststationären Verlaufskontrollen sowie einer Fortführung oder eines Absetzen der antiarrhythmischen Therapie.

#### ***4.7 Schlussfolgerung***

Die hier vorliegende retrospektive Studie mit 175 Patienten konnte zeigen, dass die Rate frühpostoperativen Vorhofflimmerns als Folge eines kardiochirurgischen Eingriffs, nach Gabe von Dronedaron (verglichen mit Amiodaron) signifikant gesenkt werden konnte. Darüber hinaus weist Dronedaron einen schnellen Wirkungseintritt sowie geringere unerwünschte Nebenwirkungen auf. Die beschriebenen bemerkenswerten Kurz- und Langzeitergebnisse machen Dronedaron zu einem Medikament mit hervorragenden Eigenschaften zur Therapie für dieses spezielle Patientenkollektiv. Prospektive, randomisierte Studien sind wünschenswert, um die Evidenz dieses Antiarrhythmikums besonders im Hinblick auf die Behandlung postoperativen VHF weiter zu prüfen und somit einen Benefit für dieses Patientenkollektiv zu schaffen.

## 5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Chemische Strukturformeln von Dronedaron und Amiodaron .....	17
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Vorgehens bei postoperativem de novo Vorhofflimmern in der Kardiochirurgie der Uniklinik Düsseldorf .....	23
Abbildung 3: Geschlechterverteilung .....	30
Abbildung 4: Altersverteilung .....	31
Abbildung 5: Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	33
Abbildung 6: Präoperative linksventrikuläre Pumpfunktion .....	33
Abbildung 7: Präoperativ bestehende Wandbewegungsstörungen.....	34
Abbildung 8: Betroffene Areale der Wandbewegungsstörung (absolute Zahlen).....	34
Abbildung 9: Präoperativ bestehende Herzinsuffizienz (Klassifikation nach NYHA) ..	35
Abbildung 10: Anzahl betroffener Koronarien.....	36
Abbildung 11: Präoperativer Rhythmus .....	36
Abbildung 12: Häufigkeit der verschiedenen kardiochirurgischen Eingriffe.....	38
Abbildung 13: Intraoperativer Rhythmus .....	40
Abbildung 14: Behandlung des intraoperativen VHF .....	40
Abbildung 15: Perioperativer Rhythmus (unmittelbar postoperativ auf Intensivstation) .....	41
Abbildung 16: Therapie des VHF (Amiodaron- und Dronedaron-Gruppe im Vergleich) .....	42
Abbildung 17: Frühposteroperativer Herzrhythmus der Amiodaron- und Dronedaron- Patienten.....	43
Abbildung 18: Früh-postoperative rhythmusrelevante Medikation.....	44
Abbildung 19: Spätpostoperativer Rhythmus.....	46
Abbildung 20: Vergleich der Einnahme von Amiodaron und Dronedaron zum frühpostoperativen und spätpostoperativen Zeitpunkt.....	46

## **6 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Modifizierte EHRA-Klassifikation nach ESC-Leitlinie 2016.....	13
Tabelle 2: Richtwerte BMI .....	32

## 7 Literaturverzeichnis

---

- <sup>1</sup> Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al: A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004, 291(14):1720–1729.
- <sup>2</sup> Echahidi N, Pibarot P, O’Hara G, et al: Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51(8):793–801.
- <sup>3</sup> Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. (2012): *Harrisons Innere Medizin*. Band 2, 18. Auflage. S. 2018
- <sup>4</sup> Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369-429
- <sup>5</sup> Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1709–15.
- <sup>6</sup> Hakala T, Hedman A, Turpeinen A, Kettunen R, Vuolteenaho O, Hippelainen M. Prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting by measuring atrial peptide levels and preoperative atrial dimensions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:939–43.
- <sup>7</sup> Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, Bruins P, Kalkman CJ. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1530–5.
- <sup>8</sup> Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996;94:390–7.
- <sup>9</sup> Auer J, Weber T, Berent R, Ng CK, Lamm G, Eber B. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Card Surg* 2005;20:425–31.
- <sup>10</sup> Auer J, Weber T, Berent R, Puschmann R, Hartl P, Ng CK et al. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2004;147:636–43.
- <sup>11</sup> Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. 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* 2010;37:1353–59.

- 
- <sup>12</sup> Steinberg JS, Zelenkofske S, Wong SC, Gelernt M, Sciacca R, Menchavez E. Value of the P-wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 1993;88:2618–22.
- <sup>13</sup> Swartz MF, Fink GW, Lutz CJ, Taffet SM, Berenfeld O, Vikstrom KL et al. Left versus right atrial difference in dominant frequency, K(+) channel transcripts, and fibrosis in patients developing atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart Rhythm* 2009;6:1415–22.
- <sup>14</sup> Goette A, Juenemann G, Peters B, Klein HU, Roessner A, Huth C et al. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res* 2002;54:390–6.
- <sup>15</sup> Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allesie M, Schotten U, „Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms“, *Europace* (2012) 14, 159–174
- <sup>16</sup> Dupont E, Ko Y.-S., Rothery S. et al., “The gap-junctional protein connexin40 is elevated in patients susceptible to postoperative atrial fibrillation,” *Circulation*, vol. 103, no. 6, pp. 842–849, 2001.
- <sup>17</sup> Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94:1600 – 1606
- <sup>18</sup> Workman AJ, Pau D, Redpath CJ, Marshall GE, Russell JA, Kane KA et al. Postoperative atrial fibrillation is influenced by beta-blocker therapy but not by preoperative atrial cellular electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17: 1230–8
- <sup>19</sup> Brandt MC, Priebe L, Bohle T, Suckamp M, Beuckelmann DJ. The ultrarapid and the transient outward K<sup>+</sup> current in human atrial fibrillation. their possible role in postoperative atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:1885–96.
- <sup>20</sup> Dobrev D, Wettwer E, Kortner A, Knaut M, Schuler S, Ravens U. Human inward rectifier potassium channels in chronic and postoperative atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:397–404.
- <sup>21</sup> Maisel WH, Rawn JD, and Stevenson WG, “Atrial fibrillation after cardiac surgery,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 135, no. 12, pp. 1061–1073, 2001.
- <sup>22</sup> Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL, “Hazards of postoperative atrial arrhythmias,” *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 56, no. 3, pp. 539–549, 1993.
- <sup>23</sup> Pavri BB, O’Nunain SS, Newell JB, Ruskin JN, and Dec GW, “Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 25, no. 7, pp. 1673–1680, 1995.
- <sup>24</sup> Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119-25

- 
- <sup>25</sup> Khairallah F, Ezzedine R, Ganz LI, London B, Saba S: Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in the United States from 1996 to 2001. *Am J Cardiol* 2004; 94: 500-4
- <sup>26</sup> Kirchhof P, Benussi S, et al (2016): ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation (2016): The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), pp. 36-46.
- <sup>27</sup> Bender JS. Supraventricular tachyarrhythmias in the surgical intensive care unit: an under-recognized event. *Am Surg* 1996;62:73-5.
- <sup>28</sup> Reinelt P, Karth GD, Geppert A, Heinz G.. Incidence and type of cardiac arrhythmias in critically ill patients: a single center experience in a medical-cardiological ICU. *Intensive Care Med* 2001;27:1466-73.
- <sup>29</sup> Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC et al., "Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins," *The New England Journal of Medicine*, vol.339, no. 10, pp. 659-666, 1998.
- <sup>30</sup> Zaman AG, Archbold RA, Helft G, Paul EA, Curzen NP, Mills PG, "Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification," *Circulation*, vol. 101, no. 12, pp. 1403-1408, 2000.
- <sup>31</sup> Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al (1994) Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 271:840-4
- <sup>32</sup> Gregory Y H Lip, Hung Fat Tse, Deidre A Lane. Atrial fibrillation: Seminar. *Lancet* 2012; 379: 648-61
- <sup>33</sup> Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH, "Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery," *Circulation*, vol. 112, no. 21, pp. 3247-3255, 2005.
- <sup>34</sup> Ettinger PO, Wu CF, dela Cruz C, Weisse AB, Ahmed SS, regan TJ 81978) Arrhythmias and the "Holiday Heart": Alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 95:555-562
- <sup>35</sup> Furlanello F, Bertoldi A, Dallago M, Galassi A, Fernando F, Biffi A, Mazzone P, Pappone C, Chierchia S (1998) Atrial fibrillation in the elite athletes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9:S63-S68
- <sup>36</sup> Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB, Benjamin EJ (2004) Anger and Hostility Predict the Development of Atrial fibrillation in Man in Framingham Offspring Study. *Circulation* 109:1267-1271
- <sup>37</sup> Peretto G, Durante A, Limite LR, Cianflone D, "Postoperative Arrhythmias after Cardiac Surgery: Incidence, Risk Factors, and Therapeutic Management," *Cardiology Research and Practice*, vol. 2014, Article ID 615987, 15 pages, 2014. doi:10.1155/2014/615987

- 
- <sup>38</sup> Chamberlain Am, Agarwal SK, Folsom AR, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011; 107:85-91
- <sup>39</sup> Smeets JL (2005) Paroxysmal atrial fibrillation: why patients experience different symptoms from the same arrhythmia? *Neth J Med* 63:154-155
- <sup>40</sup> Page RL, Tilsch TW, Conolly SJ, Schnell DJ, Marcello SR, Wilkinson WE, Pritchett EL; Azimilide Supraventricular Arrhythmia Programm (ASAP) Investigators (2003) Asymptomatic or „silent“ atrial fibrillation : frequency in undertreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation* 107:1141-1145
- <sup>41</sup> Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (2012): *Harrisons Innere Medizin*. Band 2. 18. Auflage. S. 2019
- <sup>42</sup> Wolf OA, Kannel WB, Mc Gee DL, Meeks SL, Bharucha NE, McNamara PM (1983) Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham study. *Stroke* 14:664-667
- <sup>43</sup> Maisel WH, Stevenson LW (2003) Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 91: 2D-8D
- <sup>44</sup> Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM (1983) Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J*; 106:389-396
- <sup>45</sup> Gregory Y H Lip, Hung Fat Tse, Deidre A Lane. Atrial fibrillation: Seminar. *Lancet* 2012; 379: 648-61
- <sup>46</sup> Hohnloser SH, Israel CW, Kettering K (2013): *Prophylaxe und Therapie von Vorhofflimmern*. 3. Auflage. S. 18
- <sup>47</sup> Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, Kaufmann U, Grbic M, Sigwart U (1986) Flecainide versus quinidie for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J cardiol* 58:496-498
- <sup>48</sup> Saoudi N, Cosio F, Waldo A, Chen SA, Iesaka Y, Lesh M et al (2001) A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases; a Statement from a Joint Expert Group from The Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 22:1162-1182
- <sup>49</sup> Kathöfer S, Thomas D, Karle C. The novel antiarrhythmic drug dronedarone: comparison with amiodarone. *Cardiovasc Drug Rev.* 2005;23:217–230.
- <sup>50</sup> Wegener F, Ehrlich J, Hohnloser S. Dronedarone: an emerging agent with rhythm- and rate-controlling effects. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:E11.
- <sup>51</sup> Patel PD, Bhuriya R, Patel DD, Arora BL, Singh PP, Arora RR. Dronedarone for atrial fibrillation: a new therapeutic agent. *Vasc Health RiskManag.* 2009;5:635–642.

- 
- <sup>52</sup> Gautier P, Guillemare E, Marion A, Bertrand JP, Tourneur Y, Nisato D. Electrophysiologic characterization of dronedarone in guinea pig ventricular cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41(2):191–202.
- <sup>53</sup> Hodeige D, Heyndrickx JP, Chatelain P, Manning A. SR 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: anti-adrenoceptor activity in anaesthetized and conscious dogs. *Eur J Pharmacol.* 1995;279(6): 25–32.
- <sup>54</sup> Guiraudou P, Pucheu SC, Gayraud R, et al. Involvement of nitric oxide in amiodarone- and dronedarone-induced coronary vasodilation in guinea pig heart. *Eur J Pharmacol.* 2004;496(8):119–127.
- <sup>55</sup> Sun W, Sarma JS, Singh BN. Chronic and acute effects of dronedarone on the action potential of rabbit atrial muscle preparations: comparison with amiodarone. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39(5):677–684.
- <sup>56</sup> Oyetayo OO, Rogers CE, Hofmann PO. Dronedarone: a new antiarrhythmic agent. *Pharmacotherapy.* 2010;30(9):904–915.
- <sup>57</sup> Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J.* 2003;24(8):1481–1487.
- <sup>58</sup> Davy JM, Herold M, Hognlund C, et al; ERATO Study Investigators. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J.* 2008;156(9):527.e1–e9.
- <sup>59</sup> Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med.* 2007;357(9): 987–999.
- <sup>60</sup> Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360(7):668–678.
- <sup>61</sup> Trigo P, Fischer GW. Managing atrial fibrillation in the elderly: critical appraisal of dronedarone. *Clinical Interventions in Aging* 2012;7 1–13
- <sup>62</sup> Rosei EA, Salvetti M. Dronedarone: an emerging therapy for atrial fibrillation. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2010; 4:155–164.
- <sup>63</sup> Chahal C Anwar A , Ali O, Hunter RJ, Schilling RJ. Impact of controlling atrial fibrillation on outcomes relevant to the patient: focus on dronedarone. *Patient Related Outcome Measures* 2012;3 95–103
- <sup>64</sup> Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 2008; 358(6):2678–2687.
- <sup>65</sup> Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL; et al for the PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2268–2276.

- 
- <sup>66</sup> FDA Drug Safety Communication: Severe liver injury associated with the use of dronedarone (marketed as Multaq). 2011. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm240011.htm>. Accessed November 13, 2012.
- <sup>67</sup> Trigo P, Fischer GW. Managing atrial fibrillation in the elderly: critical appraisal of dronedarone. *Clinical Interventions in Aging* 2012;7:1–13
- <sup>68</sup> Damy T, Pousset F, Caplain H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between metoprolol and dronedarone in extensive and poor CYP2D6 metabolizers healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18:113–123.
- <sup>69</sup> Zimetbaum PJ. Dronedarone for atrial fibrillation – an odyssey. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1811–1813.
- <sup>70</sup> Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr et al: Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013; 44: 870–947
- <sup>71</sup> Oyetayo OO, Rogers CE, Hofmann PO. Dronedarone: a new antiarrhythmic agent. *Pharmacotherapy*. 2010;30(9):904–915.
- <sup>72</sup> Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Magano DT, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 1996; 276:300-6.
- <sup>73</sup> *Dtsch Arztebl* 2015; 112(25): A-1151 / B-963 / C-935
- <sup>74</sup> Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 1089-9
- <sup>75</sup> Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *EurHeart J*. 2006;27:1979-2030