

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Effektivität und Nebenwirkungen der pharmakologischen
antiarrhythmischen Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern und
Indikation zur Pulmonalvenenablation**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Valerie von Gruben
aus Stade

Göttingen 2013

Dekan:

Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichtstatter:

PD Dr. med. C. Sohns

II. Berichtstatter/in:

PD Dr. med T. Kriebel

III. Berichtstatter/in:

-

Tag der mündlichen Prüfung:

28. Juli 2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Formelverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis	VIII
A Einleitung	1
A.1 Anlass der Untersuchung	1
A.2 Epidemiologie des Vorhofflimmerns	2
A.3 Definition und Einteilung von Vorhofflimmern	3
A.4 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	5
A.5 Therapieoptionen bei Vorhofflimmern	7
A.5.1 Medikamentöse Therapie.....	7
A.5.2 Elektrische Kardioversion	15
A.5.3 Therapie durch Radiofrequenzstromablation.....	16
A.5.4 Chirurgische Therapie	19
B Material und Methoden	20
B.1 Studie und Patientengut.....	20
B.2 Therapie von Vorhofflimmern.....	23
B.3 Auswertung und Statistik	29
C Ergebnisse	32
C.1 Patientenkollektiv	32
C.2 Medikamentennebenwirkungen	33
C.3 Effektivitätsvergleich der fünf untersuchten Medikamente	34
C.3.1 Konservative Gruppe	34
C.3.2 Ablationsgruppe	36
C.3.2.1 Vor Ablation	36
C.3.2.2 „Blanking-Periode“	38
C.3.2.3 Nach Ablation	40

C.4	Langzeiterfolge der Therapieansätze	41
C.4.1	Konservative Therapie vs. Kombinationstherapie durch Radiofrequenz-stromablation	42
C.4.1.1	Gesamterfolge.....	42
C.4.1.2	Erfolge einzelner Medikamente	43
C.4.2	Konservative Therapie vs. Ablative Stufentherapie.....	51
C.5	Prädiktive Faktoren	52
C.5.1	Konservative Gruppe	53
C.5.2	Ablationsgruppe	54
C.5.2.1	Vor Ablation	54
C.5.2.2	„Blanking-Periode“	55
C.5.2.3	Nach Ablation	55
C.5.3	Konservative Gruppe und Ablationsgruppe.....	56
D	Diskussion	59
D.1	Studienpopulation	59
D.2	Nebenwirkungen der untersuchten Medikamente	60
D.3	Prädiktive Faktoren	65
D.4	Effektivitätsvergleich der fünf untersuchten Medikamente	68
D.5	Frührezidive in der „Blanking-Periode“	70
D.6	Langzeiterfolge der Therapieansätze.....	72
D.7	Limitationen	76
E	Zusammenfassung	76
F	Literaturverzeichnis	78

Abkürzungsverzeichnis

®	<i>Registered Trade Mark</i> , eingetragene Waren- oder Dienstleistungsmarke
#	Einschluss in die multivariate Analyse bei $p < 0,1$
*	signifikanter p-Wert
◦	Ausprägungsgrad
◆	Patienten mit Koronarsklerose
α	Alpha
AA	Antiarrhythmika
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i> , Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACT	<i>Activated Clotting Time</i> , aktivierte Koagulationszeit
AFFIRM	<i>Atrial fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management</i> , Studie über die Verlaufskontrolle der Herzrhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern
ALFA	<i>Etude en Activité Libérale de la Fibrillation Auriculaire</i> , Studie über die selbstständige Aktivität von Vorhofflimmern
ANDROMEDA	<i>Antiarrhythmic Trial with Dronedaron in Moderate to Severe CHF Evaluating Morbidity Decrease</i> , Antiarrhythmische Studie der Evaluation der Morbiditätssenkung durch Dronedaron bei moderater bis schwerer chronischer Herzinsuffizienz
AV	atrioventrikulär
β	Beta
B	beobachtete Todesfälle
β_1, \dots, β_m	Regressionskoeffizienten
ca.	circa
cm	Zentimeter
DCM	dilatative Kardiomyopathie

DIONYSOS	<i>Efficacy and Safety of Dronedaron Versus Amiodaron for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation,</i> Effektivität und Sicherheit von Dronedaron versus Amiodaron zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus bei Patienten mit Vorhofflimmern
E	erwartete Anzahl an Ereignissen
Echo	Echokardiographie
EHRA	<i>European Heart Rhythm Association</i> Europäische Herzrhythmus Gesellschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EKV	Elektrische Kardioversion
ESC	<i>European Society of Cardiology</i> Europäische Gesellschaft für Kardiologie
exp	Eulersche Funktion
fT3	freies Triiodthyronin
fT4	freies Thyroxin
h(t)	<i>Hazardfunktion</i> Risikofunktion
$h_0(t)$	<i>Baseline Hazard</i> Basisrisiko
HCM	hypertrophe Kardiomyopathie
HI	Herzinsuffizienz
HTN	Hypertonus
INR	<i>International Normalized Ratio</i> , International normalisiertes Verhältnis
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry,</i> Internationale Union für reine und angewandte Chemie
KHK	koronare Herzerkrankung (einschließlich aller Stadien der KHK, inklusive der Koronarsklerose)

KI	Konfidenzintervall
KS	Koronarsklerose
LA	linkes Atrium
LA-Diameter	linksatrialer Diameter
LR	Log-Rang
LV	linksventrikulär/e
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Gesamtanzahl
NYHA	<i>New York Heart Association</i> , New Yorker Herz Gesellschaft
PAFAC	<i>Prevention of atrial fibrillation after cardioversion</i> , Prävention von Vorhofflimmern nach Kardioversion
PALLAS	<i>Permanent Atrial fibrillation outcome Study using Dronedaron on top of standard therapy</i> , Erfolgsstudie der Dronedarontherapie zusätzlich zur Standardtherapie bei permanentem Vorhofflimmern
PAPsys	<i>Systolic Pulmonary Artery Pressure</i> , systolischer pulmonalerarterieller Druck
parox	paroxysmal/es
pers	persistierend/es
PIAF	<i>Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation</i> , pharmakologische Intervention bei Vorhofflimmern
RACE	<i>Rate control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation</i> , Frequenzkontrolle vs. elektrische Kardioversion bei persistierendem Vorhofflimmern
SAFE-T	<i>Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial</i> , Sotalol Amiodaron Effektivitätsstudie bei Vorhofflimmern

STAF	<i>The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation,</i> Die Behandlungsstrategien bei Vorhofflimmern
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TPO-Antikörper	Thyreoperoxidase-Antikörper
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TTE	transthorakale Echokardiographie
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
X_1, \dots, X_m	Werte der Einflussvariablen
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung A.1	EKG mit Beginn einer Vorhofflimmerepisode.....	4
Abbildung A.2	Einteilung von VHF.....	5
Abbildung A.3	Frequenz- vs. Rhythmuskontrolle.....	8
Abbildung A.4	Therapieempfehlung nach ESC-Leitlinien von 2010 bei Patienten mit VHF mit und ohne strukturelle Herzerkrankung.....	10
Abbildung A.5	Beeinflussung der Aktionspotentiale durch verschiedene Antiarrhythmika.....	12
Abbildung A.6	Vergleich des Endpunkt-freien Überlebens (Tod, Schlaganfall, TIA, systemische Embolie, kardiopulmonale Reanimation) bei Rhythmus- und Frequenzkontrolle.....	13
Abbildung A.7	Empfehlungen für die antiarrhythmische Therapie nach ESC-Leitlinien von 2010 bei Patienten mit VHF mit und ohne strukturelle Herzerkrankung.....	18
Abbildung C.1	Kaplan-Meier-Graph zum Effektivitätsvergleich der fünf untersuchten Medikamente in der konservativen Gruppe.....	35
Abbildung C.2	Kaplan-Meier-Graph zum Effektivitätsvergleich der fünf untersuchten Medikamente in der Ablationsgruppe vor Ablation.....	37
Abbildung C.3	Kaplan-Meier-Graph zum Effektivitätsvergleich der fünf untersuchten Medikamente in der Ablationsgruppe während der „Blanking-Periode“...	39
Abbildung C.4	Kaplan-Meier-Graph zum Effektivitätsvergleich der fünf untersuchten Medikamente in der Ablationsgruppe nach Ablation außerhalb der „Blanking-Periode“ von 60 Tagen.....	40
Abbildung C.5	Kaplan-Meier-Graph zum Vergleich der Therapieerfolge in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.....	42
Abbildung C.6	Kaplan-Meier-Graph zum Vergleich des Erfolges einer Betablockertherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.....	44

Abbildung C.7	Kaplan-Meier-Graph zum Vergleich des Erfolges einer Therapie mit Klasse IC-AA in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.....	45
Abbildung C.8	Kaplan-Meier-Graph zum Vergleich des Erfolges einer Sotaloltherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.....	47
Abbildung C.9	Kaplan-Meier-Graph zum Vergleich des Erfolges einer Amiodarontherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.....	48
Abbildung C.10	Kaplan-Meier-Graph zum Vergleich des Erfolges einer Dronedarontherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.....	50
Abbildung C.11	Kaplan-Meier-Graph zum Vergleich der Therapieerfolge in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe inklusive Reablationen.....	51

Formelverzeichnis

Formel B.1	Log-Rang-Formel.....	31
Formel B.2	Cox-Modell.....	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle A.1	EHRA- <i>Score</i> für VHF-bedingte Symptome.....	13
Tabelle A.2	Einteilung nach CHA2DS2-VASc-Score und empfohlene antithrombotische Therapie.....	15
Tabelle B.1	Patientencharakteristika in der konservativen Gruppe.....	21
Tabelle B.2	Patientencharakteristika in der Ablationsgruppe.....	22
Tabelle B.3	In der Studie verwendete Medikamente mit Dosisangabe.....	24
Tabelle B.4	Medikamentöse Therapie und Patientencharakteristika in der konservativen Gruppe.....	25
Tabelle B.5	Medikamentöse Therapie und Patientencharakteristika in der Ablationsgruppe.....	26

Tabelle C.1	Vergleich der Patientencharakteristika zwischen konservativer Gruppe und Ablationsgruppe.....	32
Tabelle C.2	In der Studie beobachtete Nebenwirkungen der medikamentösen VHF-Therapie.....	33
Tabelle C.3	Patientencharakteristika und medikamentöse Therapie in der konservativen Gruppe.....	35
Tabelle C.4	Patientencharakteristika und medikamentöse Therapie in der Ablationsgruppe vor Ablation.....	37
Tabelle C.5	Patientencharakteristika und medikamentöse Therapie in der Ablationsgruppe während der „Blanking-Periode“.....	39
Tabelle C.6	Patientencharakteristika und medikamentöse Therapie in der Ablationsgruppe nach Ablation, außerhalb der „Blanking-Periode“ von 60 Tagen..	41
Tabelle C.7	Patientencharakteristika der Fälle in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.....	43
Tabelle C.8	Patientencharakteristika der Fälle einer Betablockertherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.....	44
Tabelle C.9	Patientencharakteristika der Fälle einer Therapie mit Klasse IC-AA in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.....	46
Tabelle C.10	Patientencharakteristika der Fälle einer Sotaloltherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.....	47
Tabelle C.11	Patientencharakteristika der Fälle einer Amiodarontherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.....	49
Tabelle C.12	Patientencharakteristika der Fälle einer Dronedarontherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.....	50
Tabelle C.13	Patientencharakteristika der Fälle in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe inklusive Reablationen.....	52
Tabelle C.14	Univariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der konservativen Gruppe.....	53
Tabelle C.15	Multivariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der konservativen Gruppe.....	54

Tabelle C.16	Univariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der Ablationsgruppe vor Ablation.....	54
Tabelle C.17	Multivariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der Ablationsgruppe vor Ablation.....	55
Tabelle C.18	Univariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der Ablationsgruppe während der „Blanking-Periode“.....	55
Tabelle C.19	Univariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der Ablationsgruppe nach Ablation.....	56
Tabelle C.20	Cox-Regression zur Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der Ablationsgruppe nach Ablation.....	56
Tabelle C.21	Univariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit zur konservativen Gruppe oder der Subgruppe nach Ablation.....	57
Tabelle C.22	Multivariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit zur konservativen Gruppe oder der Subgruppe nach Ablation.....	57
Tabelle C.23	Univariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit zur konservativen Gruppe oder der Subgruppe nach Ablation nach Durchführung einer Stufentherapie.....	58
Tabelle C.24	Gemeinsame multivariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Durchführung einer Stufentherapie.....	58

A EINLEITUNG

A.1 Anlass der Untersuchung

Vorhofflimmern (VHF) ist derzeit die häufigste Herzrhythmusstörung (Camm et al. 2010). Das vermehrte Auftreten hämodynamischer und thromboembolischer Ereignisse unter VHF, insbesondere in Form eines Schlaganfalls, führt zu einer relevanten Steigerung von Morbidität und Mortalität (Fuster et al. 2006). Palpitationen, Dyspnoe, Angina pectoris, Schwindel und Synkopen stellen einige der Symptome dieser Erkrankung dar, die zu einer starken Alltagsbeeinträchtigung der betroffenen Patienten führen können (Camm et al. 2010, Hennersdorf et al. 2001).

Bei der Mehrheit der Patienten kommt es im Verlauf zur „Chronifizierung“ des VHF. Die Entwicklung von einer präklinischen Arrhythmie zu einer therapierefraktären permanenten Form von VHF geht meist mit erheblichen kardiovaskulären Komplikationen einher. Um diesen Prozess zu verlangsamen und um das Auftreten oder zumindest die Ausprägung der Arrhythmie zu reduzieren, stehen zusätzlich zur medikamentösen Therapie auch nicht-pharmakologische Techniken wie die Radiofrequenzstromablation zur Verfügung (Camm et al. 2010).

Der Therapieerfolg bei VHF variiert in verschiedenen Studien durch unterschiedliche Nachbeobachtungszeiträume, Erfolgsdefinitionen und Patientenfaktoren sehr stark (Fuster et al. 2006). Für die rein medikamentöse Therapie wurde in einer systematischen Literaturrevision und Metaanalyse von Calkins et al. ein Gesamterfolg von 52% ermittelt. Amiodaron war dabei das Medikament mit der größten Effektivität (Calkins et al. 2009). In Studien, welche die Antiarrhythmikatherapie mit einer Ablationstherapie verglichen, lagen die Erfolge der konservativen Therapie zwischen 4% und 43% (Camm et al. 2010, Forleo et al. 2009, Oral et al. 2006). Für die Ablationstherapie mit einer Sitzung wurden Erfolge zwischen 29% und 85% angegeben (Calkins et al. 2009). In einer Metaanalyse mehrerer randomisierter, kontrollierter Studien wurde eine durchschnittliche Erfolgsrate der Ablationsbehandlung von VHF in Form der Pulmonalvenenisolation von 75% Rezidivfreiheit nach einem Jahr dokumentiert (Piccini et al. 2009 a). Teilweise wurden allerdings nur kleine Kollektive oder relativ geringe Nachbeobachtungszeiträume betrachtet. Meist wurden ältere Patienten und solche mit kardialen Komorbiditäten ausgeschlossen. Zudem wurden die unterschiedlichen Antiarrhythmika meist nur als Gesamtheit oder im Vergleich zweier Medikamente bewertet (Calkins et al. 2009, Krittayaphong et al. 2003, Piccini et al. 2009 a, Wazni et al. 2005, Wilber et al. 2010).

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Effektivität unterschiedlicher antiarrhythmischer Medikamente allein und in Kombination mit einer Radiofrequenzstromablation bei Patienten mit Indikation

zur Pulmonalvenenablation zu untersuchen. Dafür wurden fünf durch die Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) zur Therapie von VHF empfohlene Medikamente sowohl miteinander verglichen als auch einzeln beurteilt. Neben der antiarrhythmischen Wirksamkeit wurde auch die Verträglichkeit der unterschiedlichen Medikamente anhand ihrer spezifischen Nebenwirkungen evaluiert.

Insgesamt wurden 331 Patienten mit rezidivierendem symptomatischem VHF und der Indikation zur Radiofrequenzstromablation mit Pulmonalvenenablation ausgewählt, in zwei Gruppen unterteilt und die Ergebnisse nach einer zwölfmonatigen Beobachtungszeit ausgewertet. Die erste Gruppe wurde nach Ablehnung einer Ablation konservativ medikamentös behandelt, während die medikamentöse Therapie in der zweiten Gruppe mit einer oder mehreren Radiofrequenzstromablationen kombiniert wurde. Die untersuchten Medikamente waren Betablocker, Klasse IC-Antiarrhythmika, Sotalol, Amiodaron und Dronedaron.

A.2 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

VHF gehört zu den supraventrikulären Tachykardien und ist durch eine unkoordinierte atriale Aktivierung mit Verschlechterung der Vorhofkontraktilität charakterisiert (Fuster et al. 2006). In Europa leiden mehr als sechs Millionen Menschen an dieser Herzrhythmusstörung (Camm et al. 2010). Allein in Deutschland sind über 650.000 Menschen betroffen (Hennersdorf et al. 2001). Die Prävalenz beträgt 1 bis 2% und wird sich voraussichtlich in den nächsten 50 Jahren weiterhin erhöhen. Sie steigt mit dem Alter und liegt bei Menschen unter 50 Jahren noch bei 0,1%. Allerdings sind schon 9% aller 80-Jährigen betroffen. Insgesamt leiden mehr Männer als Frauen unter VHF (Camm et al. 2010, Go et al. 2001, Naccarelli et al. 2009). Auch die Inzidenz erhöht sich mit dem Lebensalter. Ab dem 50. Lebensjahr verdoppelt sie sich mit jeder Altersdekade, sodass der Eintritt einer solchen Rhythmusstörung bei 10% aller 80-Jährigen zu erwarten ist (Kannel et al. 1998).

Eine der Hauptkomplikationen des VHF ist das erhöhte Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Es ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um den Faktor 2,6 bis 4,5 gesteigert und resultiert in einer stark erhöhten Morbidität für Patienten mit dieser Herzrhythmusstörung (Benjamin et al. 1998, Wolf et al. 1991). Während das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit VHF im Alter von 50 bis 59 Jahren bei 1,5% liegt, erhöht es sich bei Patienten zwischen 80 bis 89 Jahren auf 23,5% (Sacco et al. 1997, Wolf et al. 1991).

Die Mortalität ist bei Patienten mit VHF im Vergleich zu der Population ohne VHF 1,5- bis 1,9-fach gesteigert (Benjamin et al. 1998). Ursachen dafür sind die Dysfunktion des linken Vorhofs

und Ventrikels, eine verschlechterte Hämodynamik und ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse von ca. 3% pro Jahr (Hart et al. 2000). Besonders bei VHF, das sich auf der Grundlage einer Herzinsuffizienz entwickelt hat, kommt es zu hochsymptomatischen Episoden mit weiterer Verstärkung der Herzinsuffizienz und Verschlechterung der Langzeitprognose. Die Herzinsuffizienz und die damit verbundenen Veränderungen von Herzfunktion und Struktur gelten als prädisponierende Faktoren für das Auftreten von VHF. Das VHF ist selbst wiederum ein starker, unabhängiger Faktor für die Neuentstehung einer Herzinsuffizienz. Aufgrund dieser gegenseitigen Begünstigung und der gemeinsamen Risikofaktoren ist eine Koexistenz von VHF und Herzinsuffizienz häufig zu beobachten (Bertini et al. 2010, Camm et al. 2010, Dickstein et al. 2008).

VHF ist oftmals mit weiteren strukturellen Herzerkrankungen assoziiert. Dazu gehören Klappenventien, koronare Herzerkrankung (KHK), arterieller Hypertonus (HTN) und vor allem eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH). Auch hypertrophe und dilatative Kardiomyopathie (HCM, DCM), ein Vorhofseptumdefekt, kardiale Tumoren oder eine restriktive Perikarditis können dem VHF zugrunde liegen (Fuster et al. 2006, Nattel 2002). Allerdings gibt es auch eine Form des VHF bei Herzgesunden, das sogenannte „*lone atrial fibrillation*“ (Markides und Schilling 2003). Dieses kommt bei ca. 20% der Patienten vor (Savelieva und Camm 2000).

A.3 Definition und Einteilung von Vorhofflimmern

VHF ist im EKG an den unregelmäßigen RR-Abständen und dem Fehlen konstanter P-Wellen vor den QRS-Komplexen zu erkennen (Camm et al. 2010). Die Begründung für die EKG-Veränderungen liegt in den schnellen, hochfrequenten atrialen Oszillationen oder „Flimmerwellen“, die bei VHF auftreten und in ihrer Form und Amplitude stark variieren (Bellet 1971). Dabei können Frequenzen von 400 bis 600 Schlägen pro Minute für die atriale Aktivität gemessen werden. Der Rhythmus wird nun nicht mehr vom Sinusknoten kontrolliert, sondern unterliegt der filternden Funktion des AV-Knotens auf den die hochfrequenten „Flimmerwellen“ stoßen. Dieser besitzt eine limitierte Weiterleitungskapazität und bremst somit die regelmäßige Konduktion vom Vorhof auf den Ventrikel. Daraus resultiert die für das VHF charakteristische irreguläre Überleitung mit hochfrequenter, arrhythmischer Ventrikelaktion (Nattel 2002). Dies wird auch als absolute Arrhythmie bezeichnet (Camm et al. 2010).

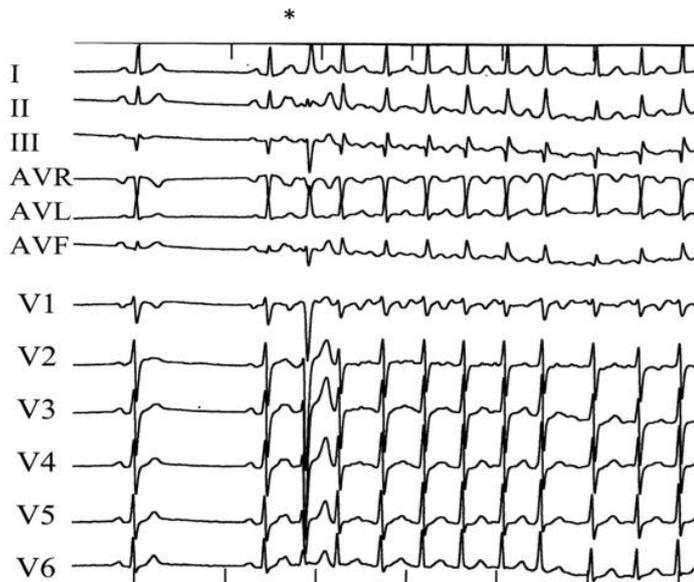


Abbildung A.1: EKG mit Beginn einer Vorhofflimmerepisode, *=Beginn der Episode (modifiziert nach Jaïs et al. 2002, S. 338).

Anhand der ESC-Leitlinien wird das VHF folgendermaßen eingeteilt (Camm et al. 2010):

Erstmaliges („first diagnosed“) VHF: Unabhängig von der Dauer und Symptomatik des VHF gehört jeder Patient, der sich erstmals mit einem VHF vorstellt, in diese Gruppe.

Paroxysmales VHF: In dieser Kategorie ist das VHF meist innerhalb der ersten 48 Stunden selbstlimitierend. Es kann allerdings auch bis zu sieben Tage lang anhalten, wobei die Wahrscheinlichkeit der selbstständigen Konversion nach 48 Stunden sinkt. Bei vorhandener Symptomatik und erfolgloser medikamentöser Therapie ist die Indikation zur Ablationstherapie formal gegeben.

Persistierendes VHF: Die Episoden dauern länger als sieben Tage oder terminieren nur mithilfe einer pharmakologischen oder elektrischen Konversion.

Lang-persistierendes VHF: Das VHF besteht länger als ein Jahr, mit einer geringen Wahrscheinlichkeit der Wiedererlangung eines Sinusrhythmus. Ablationstherapien können hier mit bis zu 87% weiterhin erfolgreich sein (Haïssaguerre et al. 2005).

Permanentes Vorhofflimmern: Das VHF besteht chronisch. Eine Rhythmuskontrolle ist nicht mehr indiziert. Die Frequenzkontrolle steht im Vordergrund.

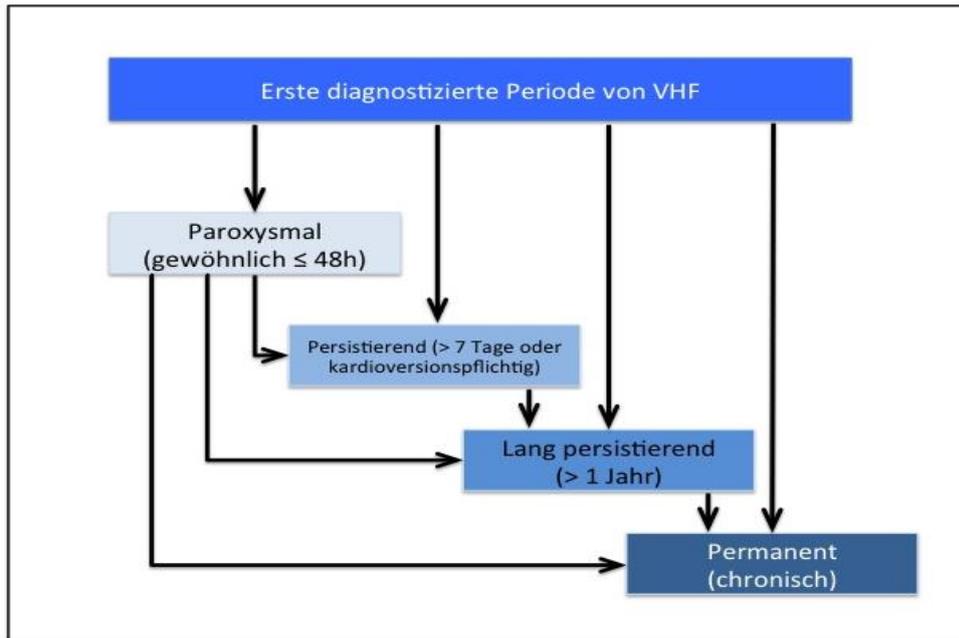


Abbildung A.2: Einteilung von VHF (modifiziert nach Camm et al. 2010, S. 2378).

Häufig wird VHF „nebenbefundlich“ im Rahmen einer EKG-Untersuchung oder nach kardiovaskulären Ereignissen wie z.B. einem apoplektischen Insult festgestellt (Camm et al. 2010). Ursache dafür ist, dass asymptomatisches bis oligosymptomatisches VHF signifikant häufiger auftritt als symptomatisches. Page et al. kamen auf einen Faktor von mindestens 5,8 (Page et al. 1994). In der PAFAC-Studie waren rund 70% der VHF-Episoden asymptomatisch (Fetsch et al. 2004). Patienten mit symptomatischem VHF beklagen meist Palpitationen, Dyspnoe, Angina pectoris und Schwindel bis hin zur (Prä-)Synkope (Hennersdorf et al. 2001). Die ALFA-Studie zeigte, dass Palpitationen mit 54,1% das häufigste Symptom darstellen. In absteigender Häufigkeit folgen Dyspnoe mit 44,4%, Schwindel und Synkopen mit 10,4% und Brustschmerzen mit 10,1% (Lévy et al. 1999). Daraus resultieren Einschränkungen in der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität der Patienten. Oft wirken sich zusätzliche Vorerkrankungen des Herzens besonders negativ auf die kardiopulmonale Belastbarkeit aus (Kannel et al. 1983).

A.4 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

1959 kamen Moe und Abildskov zu der Erkenntnis, dass ektope Foki als Auslöser und kreisende Erregungen für das Fortbestehen des VHF eine große Rolle spielen und beide Mechanismen häufig koexistieren (Moe und Abildskov 1959).

Seit Moes Versuchen an Hundeherzen wurden unifokale, hochfrequente Depolarisationen als

Grundlage für die Initiation von VHF angenommen (Moe und Abildskov 1959). Mithilfe von Mappingsystemen gelang es 1998 der Gruppe um Haïssaguerre et al., diese ektope Entladungen zu lokalisieren und zu dokumentieren. In den meisten Fällen (94%) wurden die Pulmonalvenen als Hauptquelle für ektope Schläge gefunden, die bis zu 4cm tief innerhalb der Pulmonalvenen entstehen können (Haïssaguerre et al. 1998). Sie verfolgen in der Regel ein konsistentes, zentrifugales Ausbreitungsschema von distal nach proximal bis ins Pulmonalvenenostium und das linke Atrium, wo sie eine frühzeitige Erregung des Vorhofs auslösen (Jaïs et al. 1997). Neben den Pulmonalvenen stellen die *Christa terminalis*, das Vorhofseptum, die Vorhofwand und die Öffnung des Koronarsinus bekannte Ursprünge ektoper Foki dar (Chen et al. 1999, Haïssaguerre et al. 1996, Haïssaguerre et al. 1998, Hsieh et al. 1999, Jaïs et al. 1997).

Die Erhaltung von VHF wird durch multiple, wiederkehrende Erregungswellen, die auf erregbare Myokardzellen treffen („*multiple wavelet theory*“), gewährleistet. Vollständig refraktäre und schon wieder erregbare Zellen liegen nahe beieinander. Die Leitungsgeschwindigkeit und Refraktärzeiten können stark variieren und erlauben dadurch immer neue Bahnen, Verzweigungen oder die Beendigung einer Welle. Sie können schneller und wieder langsamer werden, je nachdem wie refraktär oder erregbar das Gewebe, auf welches sie treffen, gerade ist. Je mehr Tochterwellen es gibt, desto unwahrscheinlicher wird die Konversion in den Sinusrhythmus. Eine regelrechte Erregungsausbreitung ist nicht mehr möglich (Moe und Abildskov 1959, Moe 1962). Zur Aufrechterhaltung von VHF sind zwischen vier und sechs Wellenfronten nötig (Allessie et al. 1991).

Ein weiterer Mechanismus, der das Aufrechterhalten des VHF unterstützt, ist das VHF selber. „*Atrial fibrillation begets atrial fibrillation*“ (Wijffels et al. 1995, S. 1954). Zu dieser Aussage kam die Arbeitsgruppe um Wijffels et al. durch ihre Experimente mit Ziegen, bei denen nach künstlich induziertem und aufrechterhaltenem VHF ein atriales *Remodelling* festgestellt werden konnte. Atriales *Remodelling* bezeichnet die elektrophysiologischen sowie die strukturellen und mechanischen Veränderungen am Vorhof, die einen Progress der Arrhythmie begünstigen (Wijffels et al. 1995). 1998 stellte Allessie einen Zeitablauf der VHF-assozierten Adaptationen auf. Kurzfristiges VHF (Sekunden bis Minuten) führt zu metabolischen Veränderungen, z.B. in der Ionenkonzentration und -aktivität. Mittelfristiges VHF (Stunden bis Tage) führt zu elektrischen Veränderungen, langfristiges VHF (einige Wochen) zu einer veränderten Kontraktilität und sehr langfristiges VHF (Monate bis Jahre) zu irreversiblen strukturellem *Remodelling* am Herzen (Allessie 1998).

Die kurzfristigen und mittelfristigen VHF-assozierten Prozesse wurden zunächst am Tiermodell demonstriert. In der Studie an Ziegen von Wijffels et al. zeigte sich neben einer leichteren

Induktion auch eine erhöhte Stabilität des VHF nach 24 Stunden. Weiterhin konnte eine Verkürzung der Refraktärperiode und die Aufhebung der adäquaten physiologischen Anpassung dieser an Veränderungen der Herzfrequenz festgestellt werden (Wijffels et al. 1995). Diese Verkürzung der Refraktärperiode konnte in anderen Arbeiten schon nach VHF-Episoden von wenigen Minuten beim Menschen und bei Hunden nachgewiesen werden (Daoud et al. 1996, Goette et al. 1996). Bereits in der frühen Phase des elektrischen *Remodelling* sind außerdem Veränderungen der Dichte von Kaliumkanälen und der *alpha-1*- und *beta*-Untereinheiten des L-Typ-Kalziumkanals festzustellen. Innerhalb der ersten zwölf Stunden einer atrialen Tachykardie findet eine Reduktion des L-Typ-Kalziumkanalstroms statt (Bosch et al. 2003). Dieser Mechanismus wird als Schutz vor potentiell tödlicher Kalziumüberladung durch die erhöhte Herzfrequenz verstanden. Allerdings wird dadurch wiederum die Aufrechterhaltung des VHF unterstützt. Denn durch die Verkürzung der Dauer des Aktionspotentials und der Wellenlänge können mehrere Wellen gleichzeitig nebeneinander bestehen (Nattel 1999, Daoud et al. 1996).

Im Gegensatz zu den genannten frühen elektrischen und ionalen Veränderungen unterliegt die Tachykardie-induzierte strukturelle Umwandlung (strukturelles *Remodelling*) einem längeren Prozess von Wochen bis Monaten (Allessie et al. 2002). 1995 stellten Morillo et al. in einer Studie mit Hunden erstmals den Einfluss von VHF auf die Ultrastruktur der Vorhofmyozyten fest (Morillo et al. 1995). Perinukleäre Glykogenansammlung, Fragmentierung des sarkoplasmatischen Retikulums und Myolyse sind typische Manifestationen. Neben der Zunahme der Zellgröße der Vorhofmyozyten und des gesamten Vorhofs kommt es auch zu einer zunehmenden atrialen Fibrose. Die Vorhofkontraktilität ist verringert und der gesamte kontraktile Apparat gestört. Eine kontrollierte Konduktion ist nicht mehr möglich. Wie beim elektrischen *Remodelling* kommt es auch durch die strukturellen Veränderungen zur weiteren Stabilisierung und Aufrechterhaltung des VHF (Allessie 1998, Allessie et al. 2002, Morillo et al. 1995, Saba et al. 2004).

A.5 Therapieoptionen bei Vorhofflimmern

A.5.1 Medikamentöse Therapie

Bei der pharmakologischen Therapie des VHF unterscheidet man zwischen Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle. Nach den aktuellen ESC-Leitlinien von 2010 sollte die initiale Therapie eines VHF pharmakologisch durchgeführt werden und neben einer ausreichenden Antikoagulation auch eine Kontrolle der Ventrikelfrequenz beinhalten. Eine Rhythmuskontrolle sollte bei Patienten durchgeführt werden, bei denen trotz adäquater Frequenzkontrolle weiterhin symptomatische VHF-Episoden auftreten. Besonders bei Patienten mit symptomatischem

paroxysmalen VHF und keinen oder nur wenigen kardialen Komorbiditäten wird der Erhalt des Sinusrhythmus angestrebt. Auch bei jüngerem Lebensalter oder stärkerer körperlicher Aktivität ist die Entscheidung für eine Rhythmuskontrolle sinnvoll. Die Frequenzkontrolle sollte dabei beibehalten werden (Camm et al. 2010).

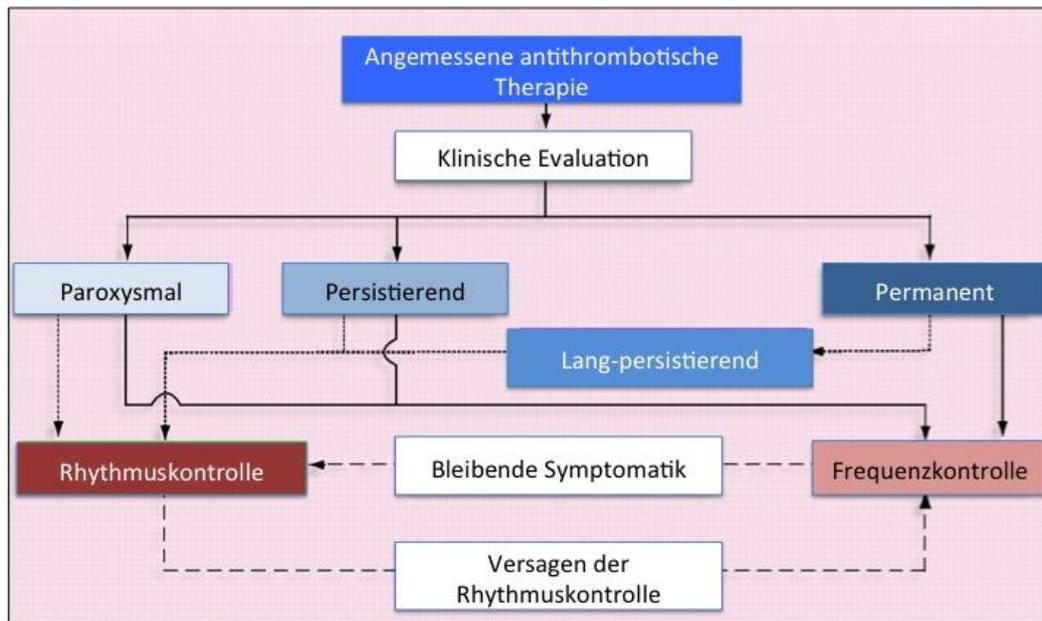


Abbildung A.3: Frequenz- vs. Rhythmuskontrolle, durchgezogene Linien=Therapie der ersten Wahl, gepunktete Linien=Alternativtherapie, gestrichelte Linien=Therapie bei Erfolglosigkeit (modifiziert nach Camm et al. 2010, S. 2397).

Frequenzkontrolle

Die Frequenzkontrolle belässt das bestehende VHF und kontrolliert lediglich die Ventrikelfrequenz. Dabei nutzt man die filternden Funktionen des AV-Knotens, der für die Transmission der Impulse vom Atrium auf den Ventrikel zuständig ist. Durch medikamentöse Modifikation am AV-Knoten kann die Konduktion und somit die Ventrikelfrequenz herabgesetzt werden (Zhang und Mazgalev 2004). Üblicherweise können dafür Betablocker, Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp sowie auch Digitalispräparate angewendet werden. Zu Beginn einer Frequenzkontrolle werden Frequenzen von unter 110 Schlägen pro Minute in Ruhe angestrebt. Für die weitere Therapie bei bleibender Symptomatik liegt der angemessene Zielbereich nach ESC-Leitlinien zwischen 60 bis 80 Schlägen pro Minute in Ruhe und bei 90 bis 115 Schlägen bei moderater Belastung (Camm et al. 2010). In dieser Studie wurde von den genannten frequenzkontrollierenden Medikamenten ausschließlich die Wirksamkeit einer Betablockertherapie untersucht.

Betablocker

Betablocker zählen zu der Klasse II der Antiarrhythmika. Besonders Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion oder ischämischer Herzerkrankung profitieren von einer Betablockertherapie. Durch ihre Effekte auf die Refraktärzeit des Myokards von Vorhof und Ventrikel und durch die antiarrhythmische Wirkung am Sinusknoten und bei der atrioventrikulären Überleitung werden Morbidität und Mortalität durch Betablocker gesenkt (Grönefeld und Bänsch 2010). In dieser Studie wurden Metoprolol und Bisoprolol untersucht.

„Upstream Therapy“

Neben der Frequenzkontrolle schlagen die ESC-Leitlinien von 2010 zur Prävention einer Neuentstehung oder eines Progresses von VHF eine Therapie von *Remodelling*-assoziierten Krankheiten wie beispielsweise einer Herzinsuffizienz, einem HTN oder einer KHK, vor. Zu diesem Zweig der VHF-Therapie gibt es bisher allerdings wenige Studien. Bei der sogenannten *upstream therapy* können ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker zum Einsatz kommen, welche die Angiotensin II-bedingte atriale Hypertrophie und Fibrose zu verhindern scheinen (Camm et al. 2010, Ravens et al. 2006). Betablocker können einem *Remodelling* bei systolischer Herzinsuffizienz präventiv entgegenwirken (Camm et al. 2010, Nasr et al. 2007).

Rhythmuskontrolle

Bei Patienten mit persistierender Symptomatik unter der Frequenzkontrolle tritt eine Rhythmuskontrolle als Therapieziel in den Vordergrund. Nach effizienter Antikoagulation und dem Ausschluss von intrakardialen Thromben im TEE ist der Sinusrhythmus per Kardioversion entweder elektrisch oder medikamentös wiederherzustellen. Antiarrhythmisch eingesetzte Medikamente sind Klasse IC-Antiarrhythmika wie Flecainid und Propafenon sowie Klasse III-Antiarrhythmika wie Sotalol, Amiodaron und Dronedaron (Camm et al. 2010, Fuster et al. 2006). Bei der Wahl der antiarrhythmischen Substanz sollten individuelle Vorerkrankungen und die Sicherheit des jeweiligen Antiarrhythmikums stärker ins Gewicht fallen als die Effektivität des Medikamentes. Für Patienten mit fehlender oder nur geringer kardialer Vorbelastung wie einem HTN ohne LVH kommen Flecainid, Propafenon, Sotalol oder Dronedaron als antiarrhythmische Substanzen in Frage. Bei Versagen der Therapie mit einem dieser Antiarrhythmika kann der Versuch eines anderen antiarrhythmischen Präparates erfolgversprechend sein. Als Alternativtherapie ist Amiodaron einzusetzen. Nach den ESC-Leitlinien von 2010 ist eine Dronedarontherapie vor allem bei Patienten mit einem HTN, mit LVH oder einer leichten

Herzinsuffizienz (NYHA I/II) angezeigt. Bei einer KHK wird neben Dronedaron auch Sotalol empfohlen. Als jeweilige Alternativtherapie wird wieder Amiodaron empfohlen (Camm et al. 2010). Im Gegensatz zu den meisten anderen Antiarrhythmika kann Amiodaron auch bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III/IV, un stabile NYHA II) verabreicht werden, weshalb es bei diesen Patienten als Therapie der ersten Wahl gilt (Camm et al. 2010, Connolly 1999).

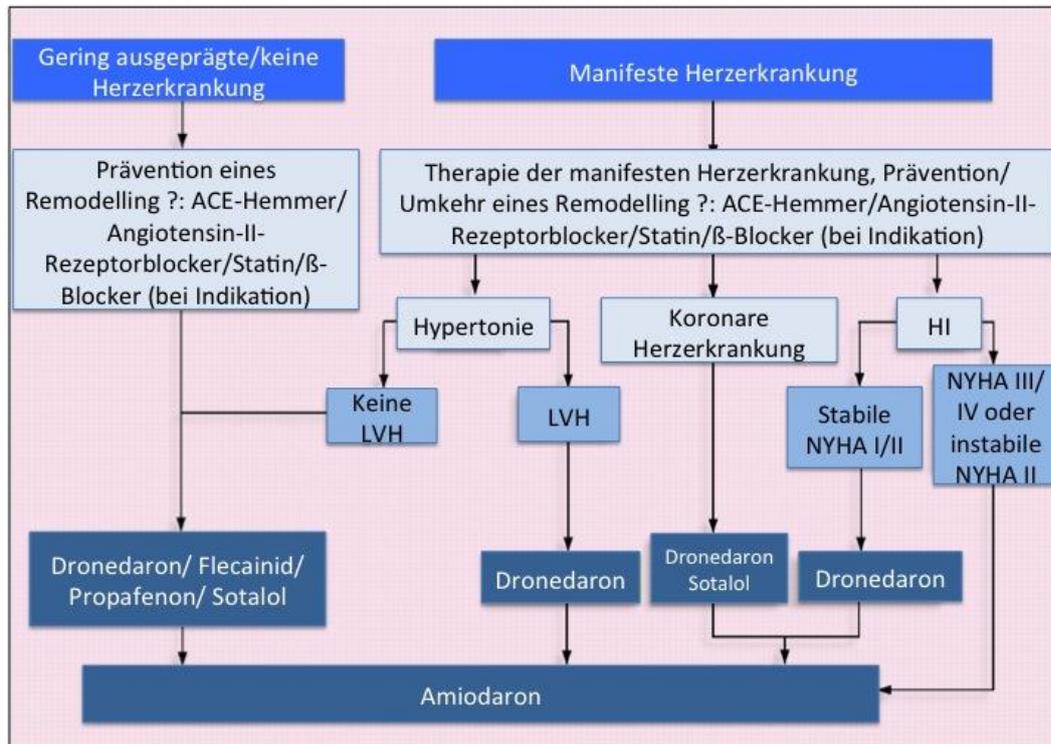


Abbildung A.4: Therapieempfehlung nach ESC-Leitlinien von 2010 bei Patienten mit VHF mit und ohne strukturelle Herzerkrankung, ?=die Evidenz zur Therapie der Prävention des atrialen *Remodelling* ist bisher umstritten (modifiziert nach Camm et al. 2010, S. 2404).

Klasse I-Antiarrhythmika (Natriumkanalblocker)

Zu den in dieser Studie verabreichten Natriumkanalblockern gehören die beiden Klasse IC-Antiarrhythmika Flecainid und Propafenon. Ihre antagonistische Wirkung an der schnellen Komponente des Natriumkanals hat eine Verringerung der Leitungsgeschwindigkeit zur Folge. Die Dauer der Repolarisation sowie des Aktionspotentials verändern sich kaum. Propafenon hat zusätzlich inhibitorische Effekte auf Kalziumkanäle und Betarezeptoren (Pott et al. 2010).

Klasse III-Antiarrhythmika (Kaliumkanalblocker)

Zu dieser Antiarrhythmikaklasse gehören Amiodaron, Dronedaron und Sotalol. Alle drei besitzen zusätzlich zu ihrer antiarrhythmischen Wirkung eine frequenzkontrollierende Komponente.

Amiodaron ist ein sicheres und effektives Antiarrhythmikum bei vielen der heutzutage klinisch wichtigen Arrhythmien. Verglichen mit anderen Antiarrhythmika erzeugt es nur selten kardiovaskuläre Nebenwirkungen (Connolly 1999). Bei Patienten mit VHF ist es das effizienteste Antiarrhythmikum zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus. Besonders bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion und erhöhtem Risiko für einen plötzlichen Herztod besteht die Indikation für eine Amiodarontherapie. Durch seine Kaliumkanalblockade verlängert Amiodaron die Repolarisationszeit. Zusätzlich blockiert Amiodaron Natrium- und Kalziumkanäle sowie selektiv auch Betarezeptoren (Sohns und Zabel 2010). Allerdings hat Amiodaron durch sein breites Wirkspektrum, seine hohe Lipophilie und die Verwandtschaft mit den Schilddrüsenhormonen auch ein relevantes extrakardiales Nebenwirkungsprofil, welches es bei der Verabreichung zu beachten gilt (Basaria und Cooper 2005, Connolly 1999, Sohn und Zabel 2010, Van Erven und Schalij 2010). Es kann unter anderem zu einer Verlängerung des QT-Intervalls mit Bradykardien, zu Hyper- und Hypothyreoidismus, erhöhter Photosensitivität, Korneaablagerungen und Lungen- und Leberfunktionsstörungen kommen (Van Erven und Schalij 2010).

Seit Januar 2010 ist das neue Klasse III-Antiarrhythmikum Dronedaron (IUPAC: *N*-(2-Butyl-3-[4-[3-(dibutylamino)propoxy]-benzoyl]benzofuran-5-yl)methansulfonamid) für die Therapie des VHF zugelassen. Dabei handelt es sich wie bei Amiodaron um ein Benzofuranderivat mit ähnlichem Wirkmechanismus. Beeinflusst werden Natrium-, Kalium- und Kalziumkanäle. Zur Verminderung der Amiodaron-assoziierten Schilddrüsennebenwirkungen wurde die Struktur durch die Entfernung des Jodanteils modifiziert. Eine zusätzliche Methansulfonamidgruppe bewirkt die Reduktion der Ansammlung im Fettgewebe und eine sehr viel kürzere Halbwertszeit (13 bis 30 Stunden) im Vergleich zu Amiodaron (1 bis 2 Monate) (Gonska 2010, Naccarelli et al. 2011, Sohn und Zabel 2010).

Das dritte untersuchte Medikament der Klasse III-Antiarrhythmika, Sotalol, wirkt neben der Blockade am Kaliumkanal auch als Betaantagonist. Trotzdem sollte eine Frequenzkontrolle einzig mit Sotalol nicht durchgeführt werden, da es unter einer Sotaloltherapie neben einem verlängerten Aktionspotential auch zu einer Verlängerung des QT-Intervalls mit Gefahr einer *Torsade-de-pointes*-Tachykardie kommen kann (Camm et al. 2010, Hohnloser und Woosley 1994). Während Episoden mit erhöhten Herzfrequenzen verringert sich die antiarrhythmische Leistung von Sotalol, da es unter tachykarden Bedingungen eine geringere Auswirkung auf die Dauer des

Aktionspotentials hat („*reverse use dependence*“) (Langenfeld et al. 1992).

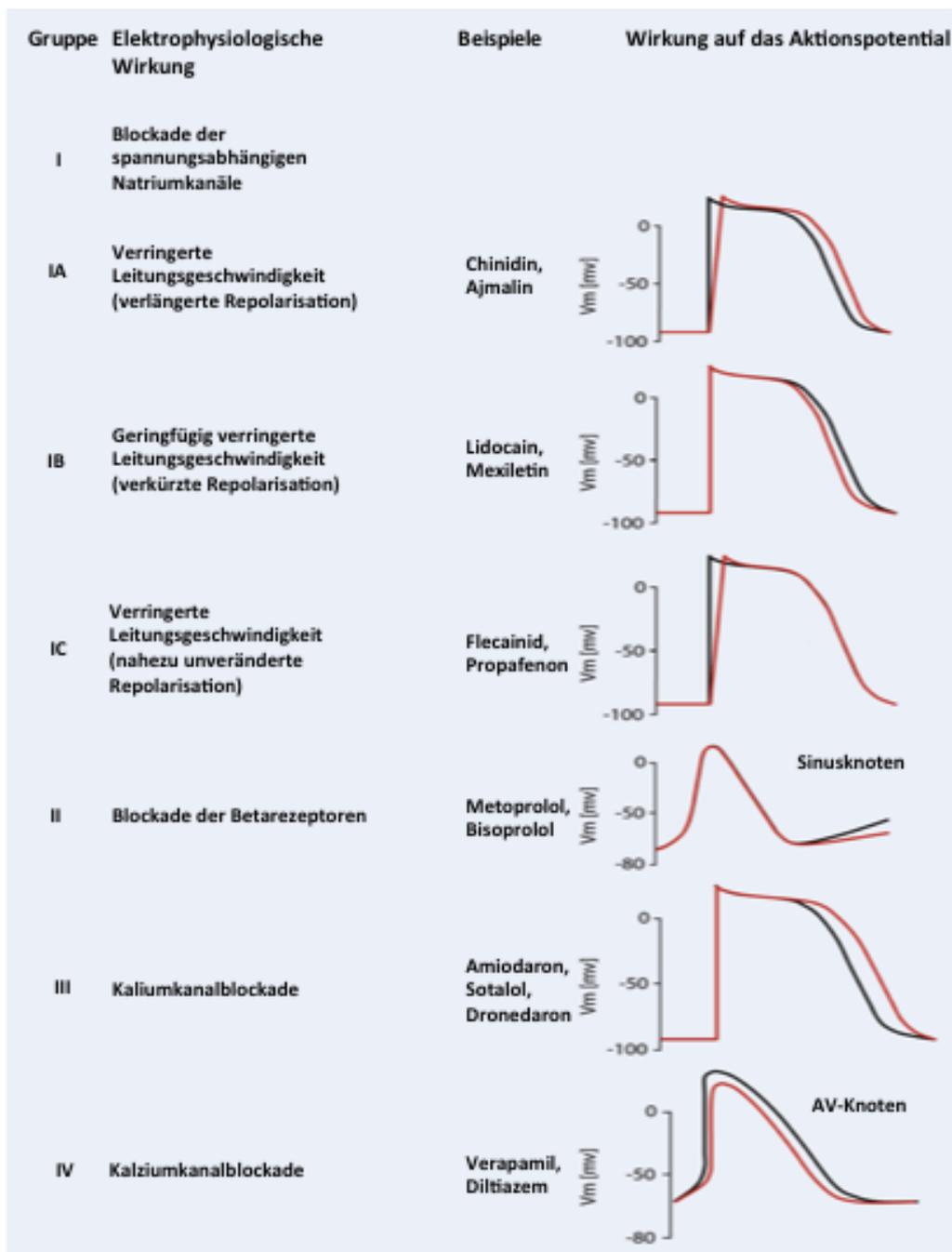


Abbildung A.5: Beeinflussung der Aktionspotentiale durch verschiedene Antiarrhythmika (modifiziert nach Pott et al. 2010, S. 230 und Wehling 2005, S.89).

Randomisierte Studien wie AFFIRM und RACE, welche die Ergebnisse der beiden Therapieansätze der Rhythmuskontrolle und der Frequenzkontrolle miteinander verglichen, fanden keine Unterschiede im Hinblick auf das Herzinfarktrisiko, die Morbidität oder Mortalität (Fuster et al. 2006). Ebenfalls zeigten die Studien AFFIRM, RACE, PIAF und STAF keine Unterschiede im Einfluss auf die Lebensqualität (Carlsson et al. 2003, Grönefeld et al. 2003, Van Gelder et al. 2002).

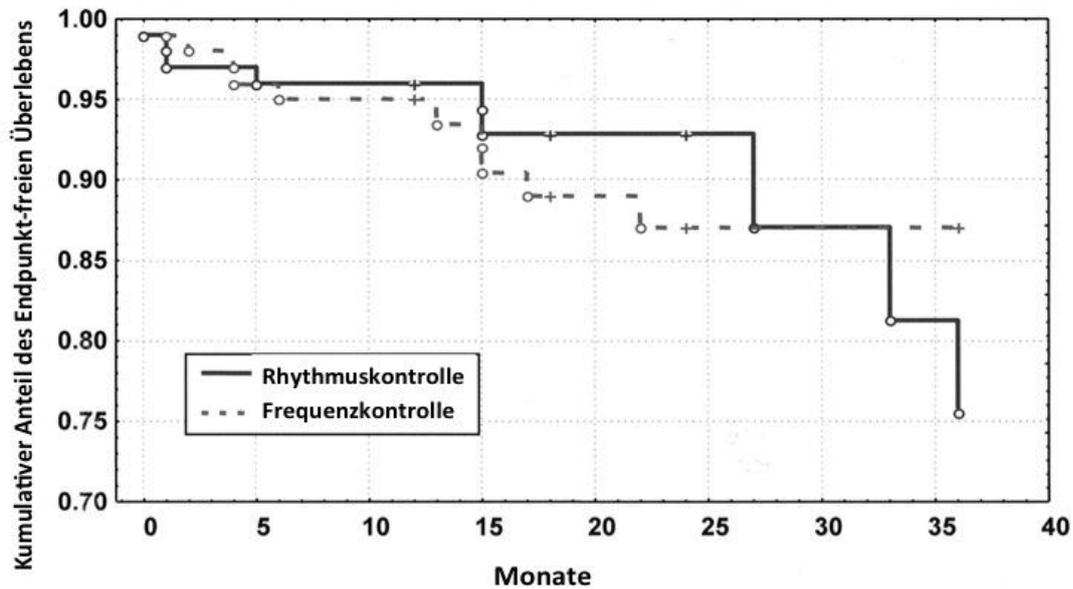


Abbildung A.6: Vergleich des Endpunkt-freien Überlebens (Tod, Schlaganfall, TIA, systemische Embolie, kardiopulmonale Reanimation) bei Rhythmus- und Frequenzkontrolle (modifiziert nach Carlsson et al. 2003, S. 1693).

Die Entscheidung sollte in diesem Fall für jeden Patienten individuell getroffen werden. Vor der Wahl einer reinen Frequenzkontrolle sollte erwogen werden, wie sehr die Lebensqualität des jeweiligen Patienten durch die Symptome eines dauerhaften VHF eingeschränkt wäre. Dafür kann der EHRA-Score zur Klassifikation für VHF-bedingte Symptome verwendet werden (Camm et al. 2010).

Tabelle A.1: EHRA-Score für VHF-bedingte Symptome (modifiziert nach Camm et al. 2010, S. 2378).

EHRA-Score	Bedeutung
I	Keine Symptome
II	Milde Symptome (ohne Beeinträchtigung der normalen Alltagstätigkeiten)
III	Schwere Symptome (mit Beeinträchtigung der normalen Alltagstätigkeiten)
IV	Invalidisierende Symptome (mit Einstellung der normalen Alltagstätigkeiten)

Ebenfalls sollte vor Beginn einer Rhythmuskontrolle der zu erwartende Erfolg abgeschätzt werden. Dabei müssen beeinflussende Faktoren wie ein höheres Lebensalter, eine lange Vorgeschichte des VHF, kardiovaskuläre Komorbiditäten und ein vergrößertes linkes Atrium berücksichtigt werden (Camm et al. 2010).

Antikoagulationstherapie

Um VHF-bedingte Komplikationen zu vermeiden, ist neben einer Kontrolle der Herzfrequenz und der Behandlung anderer kardiovaskulärer Erkrankungen eine antithrombotische Therapie indiziert (Camm et al. 2010). VHF birgt unabhängig von anderen kardiovaskulären Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall. In Kombination mit anderen Faktoren wie einer KHK, einer Herzinsuffizienz oder einem HTN steigt das Risiko weiter. Besonders ältere Patienten mit VHF sind sehr anfällig für Schlaganfälle. Eine effektive Antikoagulation ist daher von großer Bedeutung bei den betroffenen Patienten (Camm et al. 2010, Wolf et al. 1991).

Zur individuellen Einschätzung des Risikos eines thromboembolischen Ereignisses und zur Evaluation einer Antikoagulationstherapie wurde in den letzten Jahren der CHADS₂-Score (Herzinsuffizienz, HTN, Alter ≥ 75 , Diabetes mellitus, Schlaganfall/TIA) hinzugezogen. Für jedes der eingeschlossenen Kriterien wird 1 Punkt berechnet, mit Ausnahme des Schlaganfalls, der mit 2 Punkten in den Score eingeht (Ad et al. 2010, Gage et al. 2001). Ab einem CHADS₂-Score von ≥ 2 ist eine durchgängige orale Antikoagulation durchzuführen, z.B. mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon oder Warfarin). Dabei wird das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls um 67% gesenkt. Der Ziel-INR liegt bei dieser Therapie zwischen 2 und 3 (Camm et al. 2010). Ab einem INR ≥ 2 ist das Risiko für einen Schlaganfall, der Schweregrad eines solchen und das Risiko daran zu versterben, verringert (Hylek et al. 2003). Bei Patienten mit einem CHADS₂-Score zwischen 0 und 1 werden zusätzlich noch andere Faktoren, wie vaskuläre Erkrankungen, ein Alter zwischen 65 bis 74 Jahren und das Geschlecht beurteilt.

Daher stellten die aktuellen ESC-Leitlinien von 2010 den erweiterten CHA₂DS₂-VASc-Score (Herzinsuffizienz/LVH, HTN, Alter ≥ 75 , Diabetes mellitus, Schlaganfall/TIA/thromboembolische Erkrankung, vaskuläre Erkrankung, Alter zwischen 65 bis 74, Geschlecht (weiblich)) vor. Jeder Faktor erhält 1 Punkt, außer Schlaganfall/TIA/ thromboembolische Erkrankung und Alter ≥ 75 Jahre, die mit 2 Punkten berechnet werden. So kann nach der folgenden Tabelle zwischen oraler Antikoagulation, Aspirintherapie oder dem Verzicht auf eine antikoagulatorische Therapie bei Fehlen von Risikofaktoren entschieden werden (Camm et al. 2010).

Tabelle A.2: Einteilung nach CHA₂DS₂-VASc-Score und empfohlene antithrombotische Therapie, Hauptrisikofaktoren (2 Punkte)=vorausgegangener Schlaganfall/TIA/systemische Embolie, Alter ≥ 75. Klinisch relevante Nebenfaktoren (1 Punkt)=Herzinsuffizienz, moderate bis schwere LV-Dysfunktion (LVEF≤40%), arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht, Alter 65 bis 74 Jahre, vaskuläre Erkrankung (modifiziert nach Camm et al. 2010, S 2384).

Risikokategorie	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Empfohlene antithrombotische Therapie
Ein Hauptrisikofaktor oder ≥ 2 klinisch relevante Nebenfaktoren	≥ 2	orale Antikoagulation
Ein klinisch relevanter Nebenfaktor	1	Entweder orale Antikoagulation oder Aspirin 75-325mg täglich. Vorzugsweise orale Antikoagulation.
Keine Risikofaktoren	0	Entweder orale Antikoagulation oder Aspirin 75-325mg täglich oder keine antithrombotische Therapie. Vorzugsweise keine antithrombotische Therapie.

A.5.2 Elektrische Kardioversion

Um den Sinusrhythmus wieder herzustellen, bietet sich neben der medikamentösen Kardioversion die Möglichkeit der elektrischen Kardioversion (EKV) an. Diese ist indiziert bei VHF-Patienten mit kurzen Arrhythmiephasen und Erfolglosigkeit von medikamentösen Therapieversuchen. Bei längeren VHF-Phasen kann eine EKV, gegebenenfalls in Kombination mit einer konservativen Vorbehandlung, sinnvoll sein. Auch bei Tachykardien mit anschließender hämodynamischer Instabilität und unzureichender medikamentöser Einstellbarkeit ist eine EKV angezeigt (Reisinger und Siostrzonek 2005). Zudem kann eine Therapie mit dem Ziel einer langfristigen Rhythmuskontrolle durch eine EKV eingeleitet und anschließend medikamentös weitergeführt werden. Meist führt die elektrische Konversion nach vorausgegangener Behandlung mit Antiarrhythmika wie z.B. Amiodaron, Flecainid, Propafenon oder Sotalol zu größerem Erfolg (Camm et al. 2010). Bei Patienten mit Beginn des VHF vor weniger als 48 Stunden kann die EKV unter der Gabe von unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin direkt durchgeführt werden. Im Falle eines über mehr als 48 Stunden bestehenden VHF ist eine effektive orale Antikoagulation für mindestens drei Wochen erforderlich. Diese kann beispielsweise mit einem Vitamin-K-Antagonisten wie Marcumar durchgeführt werden und sollte einen Ziel-INR von 2 bis 3 erreichen (Camm et al. 2010, Reisinger und Siostrzonek 2005). Alternativ kann auch eine transösophageale Echokardiographie (TEE) das Vorliegen von Thromben im linken Atrium ausschließen und damit die Zeit bis zur Durchführung einer EKV stark verkürzen (Camm et al. 2010, Klein et al. 2001). Eine TEE ist besonders bei Patienten mit ausgeprägter Symptomatik und unbekannter Dauer der Arrhythmie unter unzureichender Antikoagulation zu empfehlen (Reisinger und Siostrzonek 2005). Falls bei der TEE ein

Thrombus festgestellt wird, sollte vor der EKV eine orale Antikoagulation für mindestens drei Wochen durchgeführt werden. Wenn jedoch kein Thrombus detektierbar ist, wird die Kardioversion anschließend unter Heparinisierung mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin durchgeführt. Auch nach der Kardioversion sollte für mindestens vier Wochen eine orale Antikoagulation mit einem Ziel-INR von 2 bis 3 erfolgen, oder lebenslang durchgeführt werden, falls ein erhöhtes Schlaganfallrisiko besteht (Camm et al. 2010, Reisinger und Siostrzonek 2005). Vor der Entlassung wird eine Überwachung der Hämodynamik und ein mindestens dreistündiges EKG-Monitoring empfohlen (Camm et al. 2010).

A.5.3 Therapie durch Radiofrequenzstromablation

Nach anfänglichen chirurgischen Ablationstechniken, die mit relativ hohen Komplikationsraten verbunden waren, wurden weniger invasive Verfahren mittels Radiofrequenzstromkathetern entwickelt. Es entstanden zwei unterschiedliche Methoden, die sich etablierten. Haïssaguerre et al. beschäftigten sich mit der segmentalen Pulmonalvenenablation und die Arbeitsgruppe um Pappone et al. arbeitete mit einer zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation mit elektrischer Isolation der gesamten Pulmonalvenen (Haïssaguerre et al. 2000, Pappone et al. 2000).

Zunächst setzten Haïssaguerre et al. lineare Inzisionen durch Radiofrequenzstromapplikation im rechten und linken Atrium, die denen der ursprünglichen chirurgischen Prozeduren ähnelten (Haïssaguerre et al. 1996). Mit dem Wissen, dass die Pulmonalvenen als Quelle von ektope Schlägen eine wichtige Rolle bei der Initiation von VHF spielen, suchten Haïssaguerre et al. 1998 dort die individuellen, arrhythmogenen Foki anhand lokaler Depolarisationen auf. Mithilfe eines Radiofrequenzstromkatheters konnten sie diese nun durch Erzeugung hitzebedingter Gewebenekrosen abladieren (Haïssaguerre et al. 1998). Jedoch gab es einige Limitationen dieser Technik. Für die damals verfügbaren Katheter stellte die Komplexität der Pulmonalvenenanatomie zum Teil ein großes Hindernis dar (Tsai et al. 2003). Inkonstante Impulse der Foki, das neue Auftreten vorher latenter Herde, die schlechte Induzierbarkeit von VHF sowie multiple Depolarisationsursprünge und deren gleichzeitiges Vorkommen in mehreren Pulmonalvenen erschwerten die Ablation zusätzlich (Chen et al. 2003, Haïssaguerre et al. 2000, Pappone et al. 2001, Tsai et al. 2003). Als weitere Komplikation dieses Verfahrens, bedingt durch die direkte Energieabgabe auf die Triggerzentren in den dünnwandigen Pulmonalvenen, sind Narben, Kontraktionen und vor allem Pulmonalvenenstenosen zu nennen. Die teils hochgradigen Stenosen können zu folgenschweren Problemen wie zu einer pulmonalen Hypertonie, Husten und Dyspnoe, Hämoptysen und pulmonalen Infekten führen. All diese sind unbehandelt mit der Gefahr eines sich entwickelnden Rechtsherzversagens assoziiert (Ernst et al.

2003, Robbins et al. 1998, Tsao und Chen 2002, Yu et al. 2001). Um den genannten Komplikationen zu entgehen, richteten sich neue Methoden auf weiter proximal gelegene Strukturen. Die Arbeitsgruppe um Haïssaguerre et al. konzentrierte sich nun auf die Ablation einzelner Segmente (segmentale Pulmonalvenenablation) am Pulmonalvenenostium. Mithilfe eines zirkulären Lassokatheters wurden diese durch ihre frühe elektrische Aktivität lokalisiert, markiert und ablatiert. Bei der Nachuntersuchung nach ca. vier Monaten befanden sich noch 51 von 70 (73%) im Sinusrhythmus (Haïssaguerre et al. 2000). Alternativ zu Haïssaguerres Ablationsverfahren wurde in 2000 die Technik der zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation von Pappone et al. vorgestellt, bei der die elektrische Überleitung aus den Pulmonalvenenostien in das linke Atrium durch zirkuläre lineare Läsionen unterbrochen wird. Dabei formen zahlreiche Einzelablationsläsionen einen kompletten Kreis um die ipsilateralen Pulmonalvenen. Zur Orientierung des Katheters wurde ein dreidimensionales elektroanatomisches Mappingsystem benutzt (Pappone et al. 1999, Pappone et al. 2000). Nach einem zehnmönatigen Beobachtungszeitraum verzeichnete Pappone 2001 Rezidivfreiheiten von 85% bei paroxysmalem und 68% bei permanentem VHF (Pappone et al. 2001). Seit vielen Jahren wird die beschriebene Ablation nach Pappone bei Patienten mit VHF effektiv in der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt.

Nach den ESC-Leitlinien ist die formale Indikation für eine Katheterablation bei Patienten mit symptomatischem VHF und Versagen der optimalen medikamentösen Therapie mit mindestens einem Antiarrhythmikum zu stellen. Kardiovaskuläre Komorbiditäten, die anatomische Beschaffenheit des linken Atriums, die Art und Dauer des VHF sowie Alternativtherapien und die Präferenz des Patienten sollten bei der Evaluation einer Ablationstherapie beachtet werden (Camm et al. 2010). 2012 wurde die Leitlinienempfehlung für Patienten mit symptomatischem paroxysmalen VHF von einer Klasse IIa- auf eine Klasse Ia-Empfehlung angehoben (Camm et al. 2010, Camm et al. 2012). Als neue Klasse IIa-Empfehlung gilt, dass die Katheterablation alternativ zur antiarrhythmischen medikamentösen Therapie für die Erstbehandlung (*first-line therapy*) bei ausgewählten Patienten mit symptomatischem paroxysmalen VHF eingesetzt werden kann. Bei der Therapieentscheidung sollten die individuellen Erfolgchancen, Risiken und Patientenpräferenzen miteinbezogen werden (Camm et al. 2012).

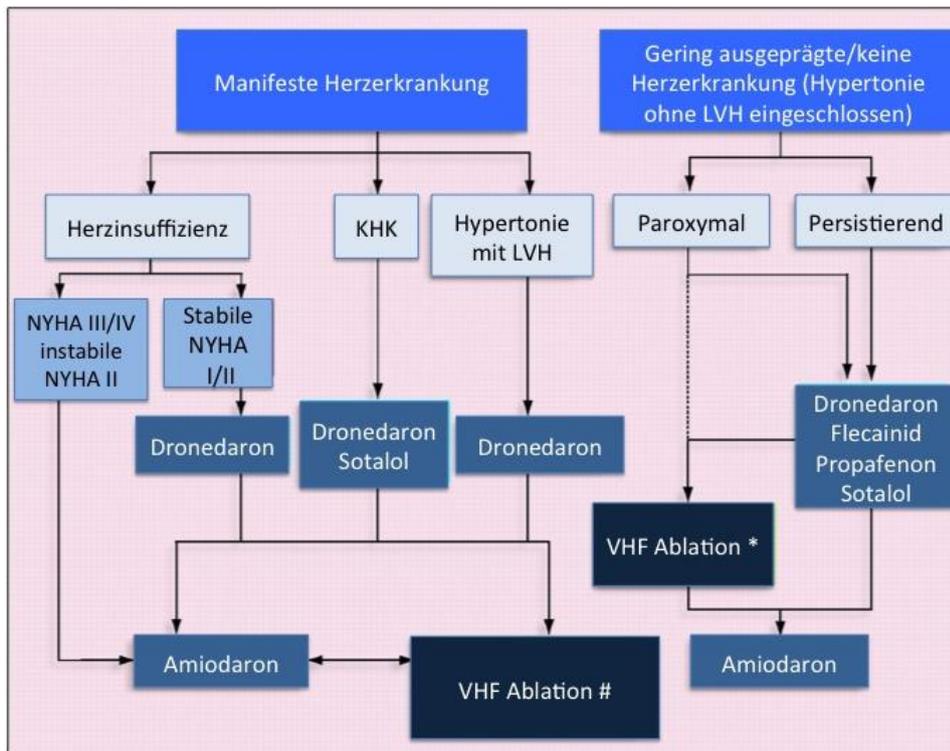


Abbildung A.7: Empfehlungen für die antiarrhythmische Therapie nach ESC-Leitlinien von 2010 bei Patienten mit VHF mit und ohne strukturelle Herzerkrankung, #=mehrere linksatriale Ablationen könnten nötig sein, *=meist ist eine Pulmonalvenenisolation ausreichend, gepunktete Linie=Klasse IIb-Empfehlung für Patienten mit paroxysmalem VHF und geringer oder keiner strukturellen Herzerkrankung bei persistierender starker Symptomatik trotz Frequenzkontrolle und Ablehnung einer Rhythmuskontrolle (modifiziert nach Camm et al. 2010, S. 2409).

Bei symptomatischem VHF in Kombination mit einer relevanten strukturellen Herzerkrankung sollte für gewöhnlich zuerst eine antiarrhythmische Therapie erfolgen. Zusätzliche Herzerkrankungen, persistierendes oder lang-persistierendes VHF können mit komplizierteren Ablationsprozeduren und mehrmaligen Versuchen verbunden sein. Bei asymptomatischem VHF ist eine Ablation laut Leitlinien nicht indiziert (Camm et al. 2010).

In den ersten zwei bis drei Monaten nach einer Pulmonalvenenablation kann es vermehrt zu erneutem VHF kommen, welches oft spontan wieder konvertiert. Dieser bisher wenig definierte Zeitraum ist auch als „Blanking-Periode“ bekannt (Link 2009, Natale et al. 2007). Erklärungen für dieses Phänomen liegen möglicherweise in der Entstehung lokaler und systemischer Entzündungsreaktionen nach Ablation und Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (Link 2009). Ein erhöhter adrenerger Tonus und Modifikationen der medikamentösen Therapie sollen eine weitere Rolle spielen (Lee et al. 2004, Link 2009). Zudem können inkomplette Pulmonalvenenisolationen, Rekonnektion der Pulmonalvenen mit Wiederherstellung der Konduktion und arrhythmogene Foki außerhalb der Pulmonalvenen die Ursache für frühe VHF-Rezidive nach einer Ablation darstellen (Oral et al. 2002). Die meisten Rezidive treten in den ersten zwei bis vier Wochen nach Ablation auf. Ist dies nicht der Fall, so erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer längerfristigen Rezidivfreiheit, wobei auch Patienten mit

Rezidiven in diesem Zeitraum eine 30 bis 50%-ige Wahrscheinlichkeit eines kompletten Ablationserfolges haben (Link 2009, Oral et al. 2002). Rezidive, die innerhalb der ersten drei Monate nach einer Ablation auftreten, bedeuten also nicht zwangsläufig das Versagen der Ablationstherapie (Lee et al. 2004). Die 5A-Studie von Roux et al. untersuchte die Wirksamkeit einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie in den ersten sechs Wochen nach Ablation. Ihre Ergebnisse zeigten, dass Antiarrhythmika in der „Blanking-Periode“ gut vertragen werden und die Rezidivraten von VHF senken (Roux et al. 2009).

A.5.4 Chirurgische Therapie

1987 bewährte sich zunächst die *Maze*-Prozedur von Cox et al. als interventionelle Option nach Ausschöpfung der medikamentösen Möglichkeiten beim VHF. In Anlehnung an die Theorie der multiplen Kreiserregung wurde eine Reduktion der „kritischen Masse“ angestrebt. Durch lineare Inzisionen entstehen bei dieser Technik Narben, die zu elektrischer Isolation und Kompartimentierung führen, wodurch die kreisende Bewegung nicht aufrechterhalten werden kann (Cox et al. 1991 a und b). Hauptkomponenten der *Maze*-Prozedur sind die Isolation der Pulmonalvenen und des linken Herzohres (Gillinov 2007). Über die Zeit wurde sie von der *Maze* I- zur *Maze* III- und der Mini-*Maze*-Technik weiterentwickelt, die unter anderem durch eine kürzere Ischämiezeit weniger Komplikationen mit sich bringt (Cox et al. 1995, Szalay et al. 1999). Trotz eines guten Langzeiterfolges (80 bis 90%) der *Maze*-Prozeduren und seiner Varianten sind diese durch ihre Komplexität und die beträchtliche extrakorporale Zirkulationszeit mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden (Jaïs et al. 2002). Dadurch ist die Indikation für diese hoch invasive und aufwendige chirurgische Vorgehensweise hauptsächlich gegeben, wenn bei permanentem VHF gleichzeitig eine chirurgisch zu behobende strukturelle Herzerkrankung besteht. Ein Beispiel für einen solchen Fall wäre das zusätzliche Vorliegen einer Mitralklappeninsuffizienz (Lönnerholm et al. 2000, Kim et al. 1998).

Seit einigen Jahren bestehen zudem thorakoskopische, minimal invasive Methoden zur epikardialen Ablation. Aufgrund der relativ geringen Risiken dieser Technik wurde die Durchführung der chirurgischen Ablation auch für Patienten mit „*lone atrial fibrillation*“ ohne zusätzliche Indikationen für eine Herzoperation ermöglicht (Gillinov und Wolf 2005). Als Energiequellen können Radiofrequenzenergie, Laser, Ultraschall, Mikrowellen oder Gefriertechniken (Kryoablation) eingesetzt werden (Gillinov 2007).

B MATERIAL UND METHODEN

B.1 Studie und Patientengut

Im Zeitraum von Juni 2005 bis September 2011 wurden insgesamt 331 Patienten mit symptomatischem paroxysmalen (239 Patienten, 72%) oder persistierendem (92 Patienten, 28%) VHF in einer retrospektiven, nicht-randomisierten, nicht-geblindeten, klinischen Verlaufsstudie untersucht. Im Rahmen dieser Studie wurden die jeweiligen Krankheitsverläufe und besonders die Freiheit von VHF in Abhängigkeit einer alleinigen medikamentösen Therapie oder in Kombination mit einer Radiofrequenzstromablation in insgesamt 1244 Fällen dokumentiert und ausgewertet. Als einzelner Fall galt jeweils der Beobachtungszeitraum zwischen dem Ansetzen eines neuen Medikamentes und dem ersten Rezidiv von VHF sowie der Beobachtungszeitraum zwischen einer interventionellen Therapie durch eine Ablation oder EKV und dem ersten Rezidiv. Bei allen Patienten war eine rhythmuserhaltende Therapie sowohl mit Medikamenten als auch mittels Radiofrequenzstromablation indiziert.

Entsprechend der ESC-Leitlinien wurde die Indikation zur Ablation gestellt, wenn das VHF trotz antiarrhythmischer medikamentöser Therapie einschließlich einer Frequenz- und Rhythmuskontrolle weiterhin symptomatisch war (Camm et al. 2010). Als Ausschlusskriterien galten permanentes VHF, typisches Vorhofflattern und Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber allen antiarrhythmischen Medikamenten waren. Alle Patienten wurden detailliert über die verschiedenen Therapieoptionen und deren Vor- und Nachteile informiert und aufgeklärt. Zur Verlaufskontrolle wurden alle Patienten in dreimonatigen Abständen in der Rhythmusambulanz der Abteilung Kardiologie und Pneumologie der UMG nachverfolgt. Dort wurden bei jeder Vorstellung ein Ruhe-EKG, ein 4-Tage-Langzeit-EKG und eine Echokardiographie durchgeführt. Auch ein ausführliches Gespräch mit einem erfahrenen Elektrophysiologen über das aktuelle Befinden, Symptome von VHF und über individuelle Therapiestrategien fand jeweils statt. Im Falle einer Verschlechterung der Symptomatik (z.B. Dyspnoe oder Palpitationen) wurden je nach Indikation weitere diagnostische Tests wie eine Laborkontrolle, ein Lungenfunktionstest oder ein Belastungs-EKG durchgeführt. Um eine adäquate Antikoagulation zu gewährleisten, wurde zudem eine erneute Evaluation der Risikofaktoren durchgeführt. Bei CHADS₂-Score-relevanten Komorbiditäten wurde die Antikoagulation angepasst oder im Falle einer aktuell fehlenden Indikation abgesetzt. Beim Auftreten von Medikamentennebenwirkungen wurde zwischen einer Dosisreduktion und einer Umstellung der Therapie abgewogen. Auch der eventuelle Progress des VHF von einer Form in die nächste (z.B. paroxysmal zu persistierend) wurde evaluiert, um ein angemessenes therapeutisches Vorgehen sicherzustellen. Nach einem Jahr folgten die Vorstellungen in

sechsmonatigen Intervallen. Im Falle des Auftretens von VHF außerhalb dieser Kontrollintervalle waren die Patienten aufgefordert sich in der Notaufnahme oder bei ihrem Hausarzt vorzustellen, um ihren Herzrhythmus im EKG kontrollieren beziehungsweise dokumentieren zu lassen. Zur Erkennung eines Rezidivs wurden die Patienten umfassend über die „typischen“ Symptome von VHF aufgeklärt und instruiert auf die Länge, Stärke und Häufigkeit dieser zu achten. Dazu zählten unter anderem Palpationen, Dyspnoe, Brustschmerzen, Schwindel und Schwächegefühl sowie (Prä-)Synkopen. Bei 67 der 331 Patienten war ein Herzschrittmacher oder ein Defibrillator mit EKG-Dokumentation implantiert, sodass der genaue Zeitpunkt einer VHF-Episode abgelesen werden konnte. Zehn Patienten waren mit einem Eventrekorder ausgerüstet, welcher im Falle einer durch den Patienten bemerkten Rhythmusstörung eine EKG-Episode aufzeichnen und dokumentieren konnte.

Um die Effektivität der unterschiedlichen Therapieregime in Bezug auf die Rezidivfreiheit herauszuarbeiten, wurden die Patienten zunächst in zwei Gruppen unterteilt:

1. Konservative Gruppe

Diesem Kollektiv waren 57 Patienten zugeteilt, bei denen die Indikation zur Pulmonalvenenisolation aufgrund von antiarrhythmika-refraktärem symptomatischem VHF gestellt war. Aus unterschiedlichen Gründen, unter anderem bei einer Ablehnung der Ablationstherapie, wurde in dieser Gruppe keine Ablation durchgeführt. Die Therapie beinhaltete bei diesen Patienten mit Ausnahme der EKV eine rein medikamentöse Frequenz- und Rhythmuskontrolle. Tabelle B.1 stellt die Patientencharakteristika dieser Gruppe dar:

Tabelle B.1: Patientencharakteristika in der konservativen Gruppe.

Patientencharakteristika	Anzahl der Patienten (n=57)
Alter [Jahre]	62,7±12,3
männlich	29 (51%)
weiblich	28 (49%)
parox VHF	34 (60%)
pers VHF	23 (40%)
NYHA I/II	12 (21%)
NYHA III/IV	4 (7%)
KHK	17 (30%)
DCM	9 (16%)
Mitral-/Aortenklappenerkrankung (≥ 2°)	13 (23%)
HCM	3 (5%)
HTN	36 (63%)
Diabetes mellitus	4 (7%)
Schlaganfall/TIA	8 (14%)
LA-Diameter [mm] (Echo)	45,1±5,6
PAPsys [mmHg] (Echo)	34,3±9,8
LVEF [%]	50,3±9,7
CHADS ₂ -Score 0	14 (25%)
CHADS ₂ -Score 1	29 (51%)
CHADS ₂ -Score 2	10 (18%)
CHADS ₂ -Score 3	3 (5%)
CHADS ₂ -Score 4	1 (2%)

2. Ablationsgruppe

Die Ablationsgruppe umfasst alle Patienten bei denen nach mindestens einem erfolglosen medikamentösen Therapieversuch eine oder mehrere Ablationsbehandlungen von VHF durchgeführt wurden. Sie enthält 274 Patienten mit den in der folgenden Tabelle B.2 dargestellten Charakteristika:

Tabelle B.2: Patientencharakteristika in der Ablationsgruppe.

Patientencharakteristika	Anzahl der Patienten (n=274)
Alter [Jahre]	61,5±10,3
männlich	180 (66%)
weiblich	94 (34%)
parox VHF	205 (75%)
pers VHF	69 (25%)
NYHA I/II	43 (16%)
NYHA III/IV	12 (4%)
KHK	71 (26%)
DCM	12 (4%)
Mitral-/Aortenklappenerkrankung (≥ 2°)	41 (15%)
HCM	9 (3%)
HTN	197 (72%)
Diabetes mellitus	20 (7%)
Schlaganfall/TIA	17 (6%)
LA-Diameter [mm] (Echo)	45,7±6,1
PAPsys [mmHg] (Echo)	33,0±8,9
LVEF [%]	55,4±8,4
CHADS ₂ -Score 0	66 (24%)
CHADS ₂ -Score 1	140 (51%)
CHADS ₂ -Score 2	47 (17%)
CHADS ₂ -Score 3	18 (7%)
CHADS ₂ -Score 4	3 (1%)

Weiterhin wurden die einzelnen Fälle in dieser Gruppe in Subgruppen unterteilt:

1. VHF-Rezidive unter antiarrhythmischer Therapie vor der ersten Ablation (vor Ablation)
2. VHF-Rezidive unter antiarrhythmischer Therapie innerhalb der „Blanking-Periode“ („Blanking-Periode“)
3. VHF-Rezidive unter antiarrhythmischer Therapie außerhalb der „Blanking-Periode“ (nach Ablation)

Wie in anderen Studien betrug die „Blanking-Periode“ 60 Tage (ca. zwei Monate). Frühe Rezidive in dieser Phase sind nach einer Ablationstherapie nicht ungewöhnlich und werden nicht als Versagen der Ablation gewertet (Fuster et al. 2006, Lee et al. 2004, Lüthje et al. 2011, Natale et al. 2007).

B.2 Therapie von Vorhofflimmern

Vor der Einleitung der antiarrhythmischen Therapie fand eine ausführliche Anamnese mit Dokumentation der individuellen Basiskriterien des VHF jedes Patienten statt. Dazu wurde der Verlauf des VHF mit Symptomatik, Häufigkeit und Dauer der Episoden evaluiert. Bei der Planung der zukünftigen Therapie wurden bisherige Therapieverläufe erfasst und berücksichtigt. Im Falle einer Erfolglosigkeit oder Unverträglichkeit eines Medikamentes wurde die Therapie gegebenenfalls auf eine andere Substanz umgestellt. Jeder Patient wurde außerdem gründlich körperlich untersucht. Besondere Aufmerksamkeit galt dabei VHF-assoziierten Erkrankungen, wie einem arteriellen HTN, einer KHK, einer symptomatischen Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien, kongenitalen Herzfehlern, Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (Camm et al. 2010, Nieuwlaat et al. 2005). Zur Detektion dieser Erkrankungen wurden folgende diagnostische Tests eingesetzt. Ein Ruhe-EKG und ein 4-Tage-Langzeit-EKG wurden zur Verlaufskontrolle des Herzrhythmus geschrieben (Camm et al. 2010). Die Frequenz und gegebenenfalls bestehende Arrhythmien wurden im EKG ermittelt und dokumentiert. Bei Patienten mit Risikofaktoren oder Anzeichen einer KHK und bei anstrengungs-assoziiierter Symptomatik wurde zusätzlich ein Belastungs-EKG durchgeführt. Eine Blutuntersuchung mit großem Blutbild, Schilddrüsen-(TSH) und Nierenwerten (Serum-Kreatinin) wurde durchgeführt und ausgewertet. Zum Ausschluss eines Diabetes mellitus wurde ein Nüchternglukosetest veranlasst. Mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) konnten die Dimensionen der Herzkammern, die Klappen- und Pumpfunktion des Herzens sowie die Ejektionsfraktion und der systolische pulmonalarterielle Druck bestimmt werden. Das Perikard und die Anatomie der proximalen Aorta ascendens wurden ebenfalls in der TTE beurteilt (Buck et al. 2010). Mithilfe der transösophagealen Echokardiographie (TEE) wurde die Freiheit von Thromben im linken Atrium und dem Vorhof untersucht. Auch Aneurysmen, Klappenvitien, Kardiomyopathien, Dilatation einer Herzkammer oder relevante Raumforderungen wurden in der TEE ausgeschlossen (Buck et al. 2010). Eine Koronarangiographie wurde bei Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung gegebenenfalls mit myokardialer Ischämie oder bei anhaltenden Zeichen einer LV-Dysfunktion durchgeführt (Camm et al. 2010).

Aufgrund des erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse bei VHF wurde bei allen Patienten eine adäquate Antikoagulation angestrebt (Wolf et al. 1991). Nach Erstevaluation des VHF wurde diese jeweils gemäß ESC-Leitlinien und CHADS₂- oder CHA₂DS₂-VASc-Score angesetzt (siehe Tabelle A.2, Camm et al. 2010).

Neben der initialen antithrombotischen Therapie wurde zur Reduktion der Symptome eine

Behandlung mit Betablockern (Metoprolol oder Bisoprolol) mit einer Zielherzfrequenz unter 110 Schlägen pro Minute angesetzt. Wenn keine Besserung der Symptomatik eintrat, wurde die Dosierung im Verlauf angepasst. Zudem wurde eine leitliniengerechte Rhythmuskontrolle entsprechend der ESC-Leitlinien eingeleitet (siehe Abbildung A.4, Camm et al. 2010). War mit einem der antiarrhythmischen Medikamente kein Erhalt des Sinusrhythmus möglich, so wurde die Therapie auf ein anderes Antiarrhythmikum umgestellt. Wenn bei einem Patienten zusätzliche Herzerkrankungen bestanden, war die Auswahl der Antiarrhythmika eingeschränkt. Bei Patienten mit signifikanter KHK wurden Dronedaron, Sotalol oder Amiodaron verabreicht. In seltenen Fällen wurden bei Patienten mit Koronarsklerose (KS) nach vorangegangener Ischämiediagnostik und Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung auch Klasse IC-Antiarrhythmika eingesetzt. Patienten mit HTN und LVH erhielten Dronedaron oder Amiodaron und Patienten mit Herzinsuffizienz wurden mit Dronedaron bei leichter, oder mit Amiodaron bei schwerer Herzinsuffizienz behandelt. Aufgrund des großen extrakardialen Nebenwirkungsprofils von Amiodaron wurde dieses meist erst nach erfolglosen Versuchen mit anderen Antiarrhythmika gewählt (Connolly 1999, Van Erven und Schalij 2010). Alle aufgetretenen Medikamentennebenwirkungen wurden jeweils sorgfältig dokumentiert (siehe Tabelle C.2).

Die Dosierung der antiarrhythmischen Medikation richtete sich nach den jeweils aktuellen ESC-Leitlinien und ist in der folgenden Tabelle B.3 aufgeführt.

Tabelle B.3: In der Studie verwendete Medikamente mit Dosisangabe (modifiziert nach Camm et al. 2010, S. 2399 und S. 2402).

Medikament	Dosierung
Metoprolol	100-200mg/Tag
Bisoprolol	2,5-10mg/Tag
Flecainid	100-200mg/Tag
Propafenon	150-300mg 3x/Tag
Sotalol	80-160mg 2x/Tag
Amiodaron	600mg/Tag für 4 Wochen, dann 400mg/Tag für 4 Wochen, dann 200mg/Tag
Dronedaron	400mg 2x/Tag

Den folgenden beiden Tabellen ist zu entnehmen, in wie vielen Fällen in dem jeweiligen Kollektiv das jeweilige Medikament verabreicht wurde und welche zugrundeliegenden Patientencharakteristika bei der Auswahl der Antiarrhythmika eine Rolle spielten.

Medikamentöse Therapie in der konservativen Gruppe

In der Patientengruppe mit rein medikamentösem Therapieregime erhielt die Mehrheit der Patienten (50 von 57, 88%) eine frequenzstabilisierende Therapie mit Betablockern. Zur Rhythmuskontrolle wurden 20 Patienten (35%) mit Klasse IC-Antiarrhythmika behandelt. Sotalol wurde sieben Patienten (12%) verabreicht und 20 Patienten (35%) bekamen Amiodaron. Besonders bei Patienten mit zusätzlichen Komorbiditäten (DCM, vorausgegangener Schlaganfall/TIA, verminderte Ejektionsfraktion, höherer CHADS₂-Score) wurde Amiodaron eingesetzt. Eine Dronedarontherapie wurde bei elf Patienten (19%) durchgeführt, die ähnliche Patientencharakteristika wie die Patienten mit Amiodarontherapie aufwiesen.

Tabelle B.4: Medikamentöse Therapie und Patientencharakteristika in der konservativen Gruppe.

Patientencharakteristika	Betablocker (n=50)	Klasse IC-AA (n=20)	Sotalol (n=7)	Amiodaron (n=20)	Dronedaron (n=11)
Alter [Jahre]	63±11	62±13	65±4	66±12	66±10
männlich	25 (50%)	7 (35%)	3 (43%)	15 (75%)	2 (18%)
weiblich	25 (50%)	13 (65%)	4 (57%)	5 (25%)	9 (82%)
parox VHF	29 (58%)	12 (60%)	1 (14%)	14 (70%)	10 (91%)
pers VHF	21 (42%)	8 (40%)	6 (86%)	6 (30%)	1 (9%)
NYHA I/II	10 (20%)	5 (25%)	3 (43%)	3 (15%)	1 (9%)
NYHA III/IV	4 (8%)	1 (5%)	-	3 (15%)	2 (18%)
KHK	16 (32%)	3 (15%)♦	3 (43%)	7 (35%)	3 (27%)
DCM	8 (16%)	2 (10%)	1 (14%)	5 (25%)	2 (18%)
Mitral-/ Aortenklappen- erkrankung(≥ 2°)	12 (24%)	7 (35%)	1 (14%)	4 (20%)	2 (18%)
HCM	2 (4%)	-	-	2 (10%)	1 (9%)
HTN	34 (68%)	15 (75%)	4 (57%)	13 (65%)	9 (82%)
Diabetes mellitus	4 (8%)	1 (5%)	1 (14%)	2 (10%)	-
Schlaganfall/TIA	8 (16%)	1 (5%)	-	3 (15%)	1 (9%)
LA-Diameter [mm] (Echo)	44,9±5,8	44,6±5,7	49,0±8,2	45,6±4,4	43,2±3,3
PAPsys [mmHg] (Echo)	35,4±10,0	32,9±6,0	36,0±12,9	34,8±7,1	38,4±13,2
LVEF [%]	50,4±10,1	49,0±11,9	53,5±5,0	48,7±12,3	48,9±10,4
CHADS ₂ -Score 0	9 (18%)	3 (15%)	3 (43%)	5 (25%)	1 (9%)
CHADS ₂ -Score 1	27 (54%)	15 (75%)	3 (43%)	9 (45%)	8 (73%)
CHADS ₂ -Score 2	9 (18%)	2 (10%)	1 (14%)	5 (25%)	1 (9%)
CHADS ₂ -Score 3	3 (6%)	-	-	3 (15%)	-
CHADS ₂ -Score 4	1 (2%)	-	-	-	1 (9%)

Medikamentöse Therapie in der Ablationsgruppe

Auch bei der Mehrzahl der Patienten in der Ablationsgruppe (227 von 274, 83%) wurden Betablocker eingesetzt. Bei Patienten mit Herzklappenerkrankungen, verminderter Ejektionsfraktion und bereits erlittenem Schlaganfall/TIA wurde eine strikte Frequenzkontrolle mit Betablockern angestrebt. Eine Rhythmuskontrolle mit Klasse IC-Antiarrhythmika wurde bei 126 Patienten (46%) angesetzt, bei denen weniger zusätzliche Komorbiditäten bestanden. Nur 43 Patienten (16%) wurden mit Sotalol behandelt und Amiodaron wurde 143 Patienten (52%) verschrieben. Vor allem bei dem Vorliegen relevanter kardialer Erkrankungen wie z.B. einer hypertrophen Kardiomyopathie oder einer KHK wurde Amiodaron verwendet. 38 Patienten (14%) mit ähnlichen Charakteristika wie die der Patienten mit Amiodaron erhielten eine Dronedarontherapie.

Tabelle B.5: Medikamentöse Therapie und Patientencharakteristika in der Ablationsgruppe.

Patientencharakteristika	Betablocker (n=227)	Klasse IC-AA (n=126)	Sotalol (n=43)	Amiodaron (n=143)	Dronedaron (n=38)
Alter [Jahre]	61±10	60±11	62±9	64±9	64±7
männlich	148 (65%)	81 (64%)	31 (72%)	90 (63%)	22 (58%)
weiblich	79 (35%)	45 (36%)	12 (28%)	53 (37%)	16 (42%)
parox VHF	170 (75%)	102 (81%)	29 (67%)	98 (69%)	30 (79%)
pers VHF	57 (25%)	24 (19%)	14 (33%)	45 (31%)	8 (21%)
NYHA I/II	37 (16%)	21 (17%)	9 (21%)	26 (18%)	6 (16%)
NYHA III/IV	10 (4%)	4 (3%)	-	7 (5%)	1 (3%)
KHK	60 (26%)	19 (15%)♦	11 (26%)	47 (33%)	10 (26%)
DCM	12 (5%)	4 (3%)	-	9 (6%)	1 (3%)
Mitral-/ Aortenklappen- erkrankung(≥ 2°)	35 (15%)	16 (13%)	6 (14%)	24 (17%)	4 (11%)
HCM	7 (3%)	4 (3%)	3 (7%)	6 (4%)	1 (3%)
HTN	168 (74%)	82 (65%)	29 (67%)	116 (81%)	27 (71%)
Diabetes mellitus	18 (8%)	5 (4%)	4 (9%)	14 (10%)	5 (13%)
Schlaganfall/TIA	16 (7%)	3 (2%)	-	9 (6%)	4 (11%)
LA-Diameter [mm] (Echo)	45,8±6,3	47,0±6,0	46,4±6,5	47,3±5,6	44,6±7,2
PAPsys [mmHg] (Echo)	33,1±8,8	34,3±8,2	36,5±10,2	33,9±9,0	35,7±9,5
LVEF [%]	55,1±8,6	56,4±7,0	56,1±7,0	53,9±8,4	52,3±9,8
CHADS ₂ -Score 0	48 (21%)	42 (33%)	13 (30%)	25 (17%)	9 (24%)
CHADS ₂ -Score 1	119 (52%)	65 (52%)	18 (42%)	76 (53%)	13 (34%)
CHADS ₂ -Score 2	41 (18%)	15 (12%)	11 (26%)	29 (20%)	12 (32%)
CHADS ₂ -Score 3	16 (7%)	4 (3%)	1 (2%)	11 (8%)	4 (11%)
CHADS ₂ -Score 4	3 (1%)	-	-	2 (1%)	-

Elektrische Kardioversion

Vor der Durchführung einer EKV wurde das Vorliegen von VHF im EKG erneut überprüft und dokumentiert. Bei symptomatischen VHF-Episoden unter 48 Stunden wurde eine sofortige EKV durchgeführt. Wenn die Episode länger als 48 Stunden bestand, wurde vor der Kardioversion eine effektive Antikoagulation, beispielsweise mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Ziel-INR von 2 bis 3) für mindestens drei Wochen angesetzt. Alternativ dazu wurden intrakardiale Thromben vor der Kardioversion mittels TEE ausgeschlossen. Nach einer Präoxygenierung mit vier Litern Sauerstoff pro Minute wurde eine Kurznarkose mit Midazolam und Etomidate eingeleitet (gewichtsadaptierte Dosierung). Die Kardioversion wurde mit 1x170 Joule R-Zacken-getriggert und biphasisch mit anterior-posteriorer Elektrodenpositionierung durchgeführt. Direkt anschließend und auch am Folgetag wurde der Rhythmus erneut im EKG kontrolliert. Die orale Antikoagulation wurde, wie in den ESC-Leitlinien von 2010 empfohlen, jeweils für mindestens vier Wochen weitergeführt und in Abhängigkeit des Bestehens von Risikofaktoren für einen Schlaganfall fort- oder abgesetzt (Camm et al. 2010).

Radiofrequenzstromablation

Die oben genannte Methode der zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation von Pappone wird schon seit vielen Jahren in der Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Schwerpunkt Klinische Elektrophysiologie, in der UMG routinemäßig angewandt. Alle Patienten dieser Studie hatten unter einer optimalen medikamentösen Therapie einschließlich einer Frequenz- und Rhythmuskontrolle weiterhin symptomatisches VHF. Somit war die Indikation zur Radiofrequenzstromablation gegeben (Camm et al. 2010). Zu den Ausschlusskriterien zählten Thromben im linken Atrium, Hyperthyreose, eine dekompensierte Herzinsuffizienz und thromboembolische Ereignisse (Schlaganfall oder Myokardinfarkt) sowie Blutungen des Gastrointestinaltraktes vier Wochen vor einer geplanten Ablation.

Bis November 2008 wurde das Ablationsverfahren im elektrophysiologischen Labor der UMG manuell praktiziert. Bei allen Patienten, die nach diesem Zeitpunkt eine Pulmonalvenenablation erhielten, fand eine magnetnavigierte Steuerung des Katheters statt. Während der Katheter beim manuellen Verfahren durch Zugdrähte in der Katheterspitze über einen Handgriff vom behandelnden Arzt gesteuert wurde, wird der Katheter beim magnetnavigierten Verfahren ferngesteuert magnetisch in einem generierten Magnetfeld geführt (Haegeli et al. 2010).

Vor der Ablation wurde die Anatomie des linken Atriums und insbesondere die Pulmonalvenenanatomie computertomographisch exakt dargestellt. Jede Prozedur wurde in

Lokalanästhesie und Analgosedierung durch intravenös verabreichtes Sufentanyl, Midazolam, zum Teil zusätzlich mit Propofol durchgeführt.

Zunächst wurde durch Punktion der Femoralvene ein Zugang für die unterschiedlichen venösen Schleusen und die Katheter angelegt. Anschließend wurde ein steuerbarer, multipolarer (zehnpoliger) 6F-Katheter in den Koronarsinus vorgeschoben (*Bard Dynamic Tip™, Bard Inc., Lowell, Massachusetts, USA*). Unter röntgenologischer Kontrolle folgte im magnetnavigierten Verfahren das Einführen einer SL1-Schleuse (*St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnesota, USA*) zunächst in das rechte Atrium und nach Punktion des Vorhofseptums in das linke Atrium. Im manuellen Verfahren wurde dazu eine verformbare Schleuse (*St. Jude Medical*) eingesetzt.

Direkt nach der transseptalen Punktion wurde eine Heparinisierung begonnen, die abhängig von der aktivierten Koagulationszeit (ACT) während der gesamten Prozedur aufrechterhalten wurde. Der Zielwert der ACT lag dabei zwischen 250 und 300 Sekunden.

Anschließend wurde je nach Verfahren ein magnetischer (3,5mm *NaviStar® ThermoCool® RMT, Biosense Webster, Diamond Bar, USA*) oder manuell gesteuerter (3,5mm *NaviStar® ThermoCool®, Biosense Webster*) Mapping- und Ablationskatheter über den femoralen Zugang in das linke Atrium eingeführt. Mithilfe dieses Katheters wurde zunächst durch „Abtasten“ des Endokards ein dreidimensionales elektroanatomisches Mapping (*CartoMerge XP, Biosense Webster*) der linksatrialen Anatomie und insbesondere der Pulmonalvenenmündung dargestellt. Dieser Datensatz wurde in einem weiteren Schritt mit dem prä-prozeduralen computertomographischen Bild verglichen und überlagert um im weiteren Verlauf eine kombinierte „Ablationslandkarte“ verwenden zu können. Im Anschluss wurden durch gezielte Radiofrequenzstromapplikationen über den Ablationskatheter zirkumferentielle Ablationsläsionen im Bereich der ipsilateralen Pulmonalvenen induziert, sodass kontinuierliche zirkuläre Läsionen zur Isolation der Pulmonalvenen führten. Der Katheter wurde entweder manuell oder beim magnetischen Verfahren über einen *Joystick (Cardiodrive™, Stereotaxis)* und das magnetische Navigationssystem *Niobe® II (Stereotaxis)* gesteuert. Die applizierten, gekühlten Radiofrequenzströme (45°C) von 30 und 40 Watt wurden von einem Radiofrequenzgenerator (*Stockert, Biosense Webster*) erzeugt und jeweils für 30 Sekunden auf das Endokard des linken Atriums abgegeben. Als Endpunkt der Stromabgabe und der Prozedur galt die Reduktion der Amplitudengröße um 80% im Elektrogramm (Pappone et al. 2001). Ein weiteres Ziel war das vollständige Fehlen der Überleitung zwischen allen vier Pulmonalvenen und dem linken Atrium. Falls notwendig wurden zusätzliche Ablationslinien, unter anderem im Bereich des Mitralisthmus oder des linksatrialen Daches gesetzt.

Zum Ausschluss eines Perikardergusses wurde postinterventionell eine Kontroll-

echokardiographie durchgeführt. Zur Beobachtung blieben die Patienten mindestens eine Nacht auf der Normalstation und bei Bedarf auf der Überwachungsstation. Am Folgetag wurde das Vorliegen eines Sinusrhythmus im 12-Kanal-EKG erneut kontrolliert und die Einstichstelle der Venenpunktion auf eine lokale Hämatombildung untersucht. Die weitere frequenz- und/oder rhythmuserhaltende medikamentöse Therapie wurde nach Ermessen des behandelnden Arztes weitergeführt, die orale Antikoagulation wurde nach der Ablation wieder angesetzt und für mindestens drei Monate nach Ablation aufrechterhalten. Bis zum Erreichen des Ziel-INR von 2 bis 3 wurde überlappend oral niedermolekulares Heparin (Enoxaparin) oder intravenös unfraktioniertes Heparin verabreicht.

B.3 Auswertung und Statistik

Als Erfolg wurde die Freiheit von symptomatischem VHF und atrialen Tachykardien am Ende des individuellen Beobachtungszeitraums gewertet. Bei Rezidiven, die nach einer Ablation auftraten, wurden diejenigen innerhalb der „Blanking-Periode“ (60 Tage) von denen außerhalb der „Blanking-Periode“ getrennt. Als Rezidiv galten dokumentierte EKG-Aufzeichnungen von VHF-Episoden über 30 Sekunden (Calkins et al. 2007, Heist et al. 2012, Lüthje et al. 2011).

Zuerst erfolgten mittels Kaplan-Meier-Verfahren und Log-Rang-Test Vergleiche zum Therapieerfolg der fünf untersuchten Medikamente, die separat in der konservativen Gruppe und den Subgruppen der Ablationsgruppe (vor Ablation, „Blanking-Periode“, nach Ablation) durchgeführt wurden. Weiterhin wurden mit den genannten zwei Tests die Gesamterfolge in Form der Freiheit von VHF unter der rein medikamentösen Therapie in der konservativen Gruppe mit denen der ablativen Kombinationstherapie nach Ablation, außerhalb der „Blanking-Periode“, verglichen. Dabei wurde die medikamentöse Therapie zunächst als Gesamtheit betrachtet und jede Ablation einzeln bewertet. Zudem wurde jedes der Medikamente separat als rein medikamentöse Therapie der ablativen, beispielsweise invasiven Kombinationstherapie des jeweiligen Medikamentes gegenübergestellt. In einer weiteren Kaplan-Meier-Analyse mit Log-Rang-Test wurde die konservative Therapie wiederum mit der Kombinationstherapie (Ablation plus Antiarrhythmikatherapie) nach Ablation verglichen, wobei in der Ablationsgruppe ausschließlich Erfolge nach mehr als einer Ablation eingeschlossen wurden. Dabei wurde der Beobachtungszeitraum nach der letzten von mehreren Ablationen im Sinne einer ablativen Stufentherapie begonnen und mit dem ersten Rezidiv außerhalb der „Blanking-Periode“ beendet. Zum Ausgleich der fehlenden Randomisierung wurde jeder Analyse die dazugehörige vergleichende Darstellung der Patientencharakteristika der eingeschlossenen Fälle beigelegt.

Zur Erstellung der Statistik wurde das Programm SPSS *Statistics* (Version 19.0, IBM, Armonk, New York, USA) verwendet. Die deskriptive Auswertung der Patientencharakteristika erfolgte für die konservative Gruppe und die Ablationsgruppe sowie für einzelne Subgruppen der Ablationsgruppe. Dafür wurden Mittelwerte mit Standardabweichung für normalverteilte Daten (z.B. Alter) und Häufigkeiten mit Prozentangaben für nominale Daten (z.B. KHK, Diabetes mellitus) berechnet. Übereinstimmungen und Unterschiede wurden mittels Chi-Quadrat-Test für nominale Variablen, t-Test für normalverteilte Werte sowie Mann-Whitney U-Test für nicht normalverteilte Werte in zwei Gruppen und Kruskal-Wallis-Test für nicht normalverteilte Werte beim Vergleich in mehr als zwei Gruppen (z.B. CHADS₂-Score) geprüft (Bender et al. 2007).

Wie vorangehend beschrieben wurden zum Vergleich des Therapieerfolges zwischen verschiedenen Gruppeneinteilungen zunächst Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Diese erlauben das Ablesen und Analysieren von Überlebenszeiten oder in unserem Fall der Zeit der Freiheit von VHF-Rezidiven. Mit dieser Art der Überlebenszeitanalyse kann die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines bestimmten Ereignisses bis zu einem gewissen Zeitpunkt auch bei unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen errechnet werden. Wann genau das Ereignis eintritt, ist vorher unbekannt. Der Eintritt eines Ereignisses bedeutet den Beginn eines neuen Beobachtungszeitraumes. Die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass kein Rhythmusereignis eintritt wird für jeden dieser Zeiträume berechnet. Die Wahrscheinlichkeit der Rezidivfreiheit zu einem späteren Zeitpunkt wird durch das Produkt der einzelnen bedingten Wahrscheinlichkeiten berechnet. Wenn bei einem Patienten kein Ereignis über den Beobachtungszeitraum aufgetreten ist, die Beobachtung ohne ein Versterben oder ein Versterben aus anderen Ursachen als den Untersuchten beendet ist oder er aus der Beobachtung ausscheidet, dann handelt es sich um eine zensierte Beobachtungszeit. In diesem Fall wird angenommen, dass die Zensurierung erst nach dem nächsten eintretenden Ereignis stattfindet und die zensierten Daten daher noch in die Überlebenszeitberechnung des neu entstandenen Beobachtungsintervalls eingehen, jedoch für die weiteren Berechnungen vernachlässigt werden (Ziegler et al. 2007 b).

Um verschiedene Gruppen und die Effektivitätsunterschiede verschiedener Therapieansätze zu vergleichen, wurde zusätzlich der Log-Rang-Test verwendet (Ziegler et al. 2007 b). Dies ist ein nichtparametrischer Test für Überlebenszeitanalysen in Gruppenvergleichen. Das Verfahren lässt sich für zwei oder mehrere Gruppen anwenden und beruht auf dem Logarithmus der Datenränge (Bender et al. 2007, Ziegler et al. 2007 a). Die Idee des Log-Rang-Tests baut auf einem Chi-Quadrat-Test auf, bei dem zunächst eine Nullhypothese formuliert wird. Falls die Nullhypothese richtig ist, treten die Rezidive von VHF zufällig und unabhängig von der Gruppenzuordnung auf und das Rezidivrisiko ist für beide Gruppen gleich groß. Zwischen den erwarteten Rezidiven bei

zufälligem Auftreten und den tatsächlich auftretenden Rezidiven entsteht eine Abweichung. Im Falle der Überlegenheit einer der Gruppen treten die Rezidive hier später auf. Auf diesem Unterschied der erwarteten und beobachteten Ereignisse basiert der Chi-Quadrat-Test. Die Summe der einzelnen erwarteten (E) und die der beobachteten (B) Rezidive wird in beiden Gruppen berechnet. Anschließend kann mithilfe des Log-Rang-Tests der Unterschied zwischen beobachteten und erwarteten Todesfällen, beispielsweise in diesem Fall VHF-Rezidiven, berechnet werden (Ziegler et al. 2007 a).

$$\text{LR} = ((B_1 - E_1)^2 / E_1) + ((B_2 - E_2)^2 / E_2)$$

Formel B.1: Log-Rang-Formel, LR=Log-Rang, B=beobachtete Todesfälle, E=erwartete Anzahl an Ereignissen (modifiziert nach Ziegler et al. 2007 a).

Neben der graphischen Darstellung wurden die Ergebnisse als Tag des durchschnittlich erstmals auftretenden Rezidivs durch den Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall angegeben. Gegebenenfalls wurde die prozentuale Freiheit von VHF nach dem Beobachtungszeitraum von 360 Tagen aufgeführt.

Zuletzt wurde zu jeder Auswertung der Einfluss multipler zusätzlicher Faktoren beziehungsweise Patientencharakteristika auf die Freiheit von VHF anhand einer Cox-Regression mit Rückwärtselimination analysiert (multivariate Analyse). Eingeschlossen wurden Patientencharakteristika, die in der univariaten Analyse Werte von $p < 0,10$ zeigten. Interpretiert wird die Cox-Regression durch die *Hazardfunktion*, die eine Aussage darüber macht, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist in einem bestimmten kleinen Zeitintervall ein Rezidiv zu bekommen oder wie hoch das Risiko dafür zur Zeit t ist. Die unterschiedliche Relevanz der Einflussvariablen X_1, \dots, X_m wird durch die Regressionskoeffizienten β_1, \dots, β_m angezeigt. Der sogenannte *Baseline Hazard* gibt das Risiko eines Rezidivs an, wenn alle Einflussvariablen zu einem Zeitpunkt t null sind (Ziegler et al. 2007 c).

$$h(t) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m)$$

Formel B.2: Cox-Modell, $h(t)$ =*Hazardfunktion*, $h_0(t)$ =*Baseline Hazard*, \exp =Eulersche Funktion,

β_1, \dots, β_m =Regressionskoeffizienten, X_1, \dots, X_m =Werte der Einflussvariablen (modifiziert nach Ziegler et al. 2007 c).

Um die unterschiedlichen Risiken zweier Gruppen zu vergleichen, wurde das *Hazard Ratio* angegeben, das als Quotient der *Hazardfunktionen*, also der Risiken zweier Gruppen definiert ist. Das Konfidenzintervall gibt dabei den Bereich an, in dem das jeweilige *Hazard Ratio* mit einer 95-prozentigen Sicherheit liegt (Ziegler et al. 2007 c).

Für die statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ festgesetzt. Bei $p<0.05$ wurde die Nullhypothese abgelehnt und das Ergebnis als signifikant angesehen (Bender und Lange 2007). Bei Abweichung der Einzelergebnisse multipler Paarvergleiche vom Gesamtergebnis wurde die Bonferroni-Methode zur Vermeidung einer Kumulierung von Fehlern 1. Art angewendet. Dafür wurde das multiple Gesamtniveau α durch die Anzahl der Tests geteilt und die p-Werte mit dem adjustierten Signifikanzniveau α' verglichen (Victor et al. 2010).

C ERGEBNISSE

C.1 Patientenkollektiv

Das Gesamtkollektiv von 331 Patienten wurde in eine konservative Gruppe (57 Patienten) und eine Ablationsgruppe (274 Patienten) aufgeteilt. Das durchschnittliche *Follow-up* pro Patient lag bei 513 ± 405 Tagen. In der Ablationsgruppe wurden $1,3\pm 0,6$ Ablationen pro Patient durchgeführt. Der Vergleich der klinischen Charakteristika der beiden Gruppen ist in der folgenden Tabelle C.1 aufgeführt.

Tabelle C.1: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen konservativer Gruppe und Ablationsgruppe.

Patientencharakteristika	Konservative Gruppe (n=57)	Ablationsgruppe (n=274)	p-Wert
Alter [Jahre]	62,7±12,3	61,5±10,3	0,474
männlich	29 (51%)	180 (66%)	0,035*
weiblich	28 (49%)	94 (34%)	
parox VHF	34 (60%)	205 (75%)	0,020*
pers VHF	23 (40%)	69 (25%)	
NYHA I/II	12 (21%)	43 (16%)	0,323
NYHA III/IV	4 (7%)	12 (4%)	0,398
KHK	17 (30%)	71 (26%)	0,543
DCM	9 (16%)	12 (4%)	0,001*
Mitral-/ Aortenklappenerkrankung ($\geq 2^\circ$)	13 (23%)	41 (15%)	0,145
HCM	3 (5%)	9 (3%)	0,467
HTN	36 (63%)	197 (72%)	0,189
Diabetes mellitus	4 (7%)	20 (7%)	0,941
Schlaganfall/TIA	8 (14%)	17 (6%)	0,042*
LA-Diameter [mm] (Echo)	45,1±5,6	45,7±6,1	0,513
PAPsys [mmHg] (Echo)	34,3±9,8	33,1±8,9	0,472
LVEF [%]	50,3±9,7	55,4±8,4	0,003*
CHADS ₂ -Score 0	14 (25%)	66 (24%)	
CHADS ₂ -Score 1	29 (51%)	140 (51%)	
CHADS ₂ -Score 2	10 (18%)	47 (17%)	CHADS ₂ -Score gesamt: 0,648
CHADS ₂ -Score 3	3 (5%)	18 (7%)	
CHADS ₂ -Score 4	1 (2%)	3 (1%)	

In der Ablationsgruppe befanden sich mehr männliche Patienten (66% vs. 51%, $p=0,035$) und mehr Patienten mit paroxysmalem VHF (75% vs. 60%, $p=0,020$) als in der konservativen Gruppe. In der konservativen Gruppe gab es mehr Patienten mit einer DCM (16% vs. 4%, $p=0,001$), mit erlittenem Schlaganfall oder TIA (14% vs. 6%, $p=0,042$) und die Patienten hatten

durchschnittlich eine signifikant geringere linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($50,3 \pm 9,7$ vs. $55,4 \pm 8,4$, $p=0,003$). Im Hinblick auf das Alter lag kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen vor ($p=0,474$). Eine Herzinsuffizienz des NYHA-Stadiums I/II ($p=0,323$) sowie III/IV ($p=0,398$), eine KHK ($p=0,543$), eine Mitral- oder Aortenklappenerkrankung ($p=0,145$), eine hypertrophe Kardiomyopathie ($p=0,467$) und ein arterieller HTN ($p=0,189$) waren bei den Patienten in beiden Kollektiven ähnlich verteilt. Auch die Größe des linken Vorhofs ($p=0,513$), der mittlere pulmonalarterielle Druck ($p=0,472$), die Häufigkeit eines Diabetes mellitus ($p=0,941$) und die Punkte von 0 bis 4 des CHADS₂-Scores ($p=0,648$) waren nicht signifikant unterschiedlich

C.2 Medikamentennebenwirkungen

In der folgenden Tabelle C.2 sind alle Nebenwirkungen dargestellt, die bei den Patienten in dieser Studie unter der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie auftraten.

Tabelle C.2: In der Studie beobachtete Nebenwirkungen der medikamentösen VHF-Therapie.

Organ	Inzidenz unter Betablockern (n=277)	Inzidenz unter Klasse IC-AA (n=146)	Inzidenz unter Sotalol (n=50)	Inzidenz unter Amiodaron (n=163)	Inzidenz unter Dronedaron (n=49)
Schilddrüse					
Hyperthyreose	-	-	-	9 (6%)	-
Kardial					
Bradykardie	10 (4%)	3 (2%)	2 (4%)	3 (2%)	1 (2%)
Tachykardie	-	3 (2%)	-	1 (1%)	-
Herzinsuffizienz- verschlechterung	-	-	-	-	6 (12%)
AV-Block	-	2 (1%)	-	1 (1%)	-
QT-Verlängerung	-	-	-	2 (1%)	-
Haut					
Erhöhte Photosensibilität	-	-	-	7 (4%)	-
Neurologisch					
Tremor	-	-	1 (2%)	3 (2%)	-
Schwindel, Schwäche, Kopfschmerz	-	4 (3%)	2 (4%)	5 (3%)	3 (6%)
Auge					
Visusverschlechterung	-	-	-	3 (2%)	-
Kornea- ablagerungen	-	-	-	3 (2%)	-
Lunge					
Pneumonitis	-	-	-	4 (2%)	-
Gastrointestinal					
Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	-	2 (1%)	-	2 (1%)	3 (6%)
Leber					
Erhöhte Leberwerte	-	-	-	1 (1%)	-
Niere					
Kreatininanstieg	-	-	-	-	1 (2%)

Insgesamt traten in 87 von 685 Fällen (13%) Nebenwirkungen unter der pharmakologischen Therapie auf. Bei der Behandlung mit Betablockern kam es in 10 von 277 Fällen (4%) zu Nebenwirkungen. Unter Klasse IC-Antiarrhythmika waren es 14 von 146 Fällen (10%). Die Sotaloltherapie führte in 5 von 50 Fällen (10%) zu Nebenwirkungen und unter Amiodaron wurden in 44 der 163 Behandlungen (27%) Medikamentennebenwirkungen dokumentiert. Am häufigsten wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter der Therapie mit Dronedaron beobachtet (14 von 49 Fällen, 29%), wobei insbesondere die Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz auffiel (12%). Schwerwiegende Komplikationen oder bleibende Schäden der medikamentösen Therapie traten in dieser Studie nicht auf.

C.3 Effektivitätsvergleich der fünf untersuchten Medikamente

Die unterschiedliche Effektivität der fünf untersuchten Medikamente wurde jeweils in der konservativen Gruppe und in der Ablationsgruppe mit ihren Subgruppen in einer zwölfmonatigen Evaluationsperiode untersucht und wird im Folgenden beschrieben.

C.3.1 Konservative Gruppe

Wie Abbildung C.1 zeigt, gab es in der konservativen Gruppe insgesamt keinen signifikanten Effektivitätsunterschied zwischen Betablockern, Klasse IC-Antiarrhythmika, Sotalol, Amiodaron und Dronedaron ($p=0,177$). Die Patienten erlitten unter einer Betablockertherapie durchschnittlich am 83. Tag (95% KI 58,4-106,7), unter Klasse IC-Antiarrhythmika am 76. Tag (95% KI 37,2-114,9), unter Sotalol am 159. Tag (95% KI 54,3-263,5), unter Amiodaron am 180. Tag (95% KI 112,6-246,5) und unter Dronedaron am 138. Tag (95% KI 38,0-237,0) das erste Rezidiv. Bei Abweichung von zum Teil signifikanten Einzelergebnissen der paarweisen Vergleiche (Amiodaron vs. Betablocker ($p=0,012$), Amiodaron vs. Klasse IC-Antiarrhythmika ($p=0,034$)) vom nicht signifikanten Gesamttestergebnis ($p=0,177$) wurde die Bonferroni-Methode angewandt, um Fehler 1. Art zu vermeiden (Victor et al. 2010). Nach Anpassung des Signifikanzniveaus $\alpha=0,5\%$ und dem Vergleich jedes p -Wertes mit $p=0,005$ bei zehn Paarvergleichen waren die Einzelergebnisse der paarweisen Vergleiche nicht mehr als statistisch signifikant anzusehen.

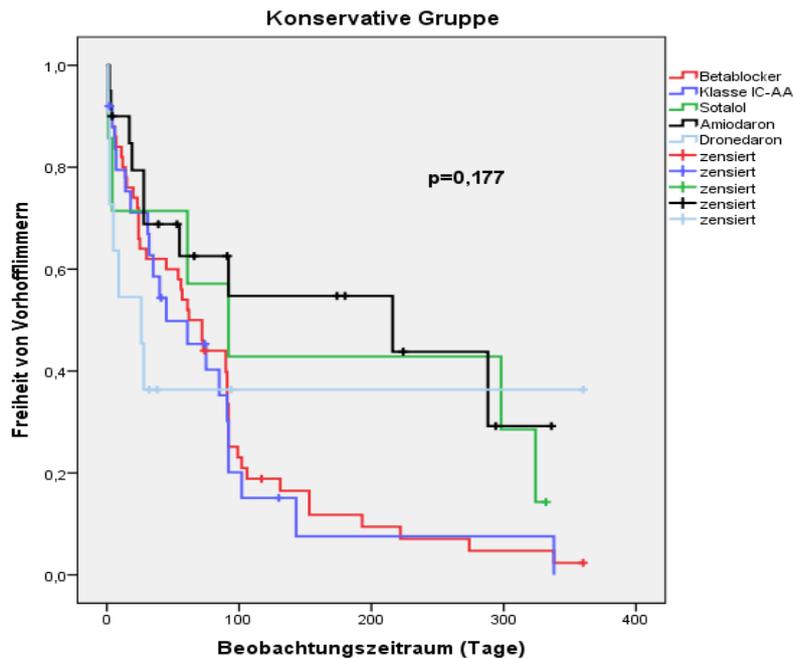


Abbildung C.1: Kaplan-Meier-Graph zum Effektivitätsvergleich der fünf untersuchten Medikamente in der konservativen Gruppe.

Tabelle C.3: Patientencharakteristika und medikamentöse Therapie in der konservativen Gruppe.

Patientencharakteristika	Betablocker (n=50)	Klasse IC-AA (n=25)	Sotalol (n=7)	Amiodaron (n=20)	Dronedaron (n=11)	p-Wert
Alter [Jahre]	63,3±11,4	63,0±11,4	62,9±8,6	66,1±11,8	65,5±10,2	0,762
männlich	25 (50%)	8 (32%)	3 (43%)	15 (75%)	2 (18%)	0,010*
weiblich	25 (50%)	17 (68%)	4 (57%)	5 (25%)	9 (82%)	
parox VHF	29 (58%)	16 (64%)	1 (14%)	14 (70%)	10 (91%)	0,013*
pers VHF	21 (42%)	9 (36%)	6 (86%)	6 (30%)	1 (9%)	
NYHA I/II	10 (2%)	6 (24%)	3 (43%)	3 (15%)	1 (9%)	0,489
NYHA III/IV	4 (8%)	1 (4%)	0 (0%)	3 (15%)	2 (18%)	0,410
KHK	16 (32%)	3 (12%)♦	3 (43%)	7 (35%)	3 (27%)	0,257
DCM	8 (16%)	2 (8%)	1 (14%)	5 (25%)	2 (18%)	0,640
Mitral-/Aortenklappen- erkrankung(≥ 2°)	12 (24%)	7 (28%)	1 (14%)	4 (20%)	2 (18%)	0,916
HCM	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	1 (9%)	0,348
HTN	34 (68%)	19 (76%)	4 (57%)	13 (65%)	9 (82%)	0,719
Diabetes mellitus	4 (8%)	1 (4%)	1 (14%)	2 (10%)	0 (0%)	0,597
Schlaganfall/TIA	8 (16%)	1 (4%)	0 (0%)	3 (15%)	1 (9%)	0,320
LA-Diameter [mm] (Echo)	44,9±5,8	44,2±5,6	49,0±8,2	45,6±4,4	43,2±3,3	0,247
PAPsys [mmHg] (Echo)	35,4±10,0	33,2±5,9	36,0±12,9	34,8±7,1	38,4±13,2	0,939
LVEF [%]	50,4±10,1	49,8±10,9	52,8±4,9	48,7±12,3	48,9±10,4	0,977
CHADS ₂ -Score 0	10 (20%)	4 (16%)	3 (43%)	4 (20%)	1 (9%)	CHADS ₂ - Score gesamt: 0,715
CHADS ₂ -Score 1	27 (54%)	17 (68%)	3 (43%)	10 (50%)	8 (73%)	
CHADS ₂ -Score 2	9 (18%)	4 (16%)	1 (14%)	5 (25%)	1 (9%)	
CHADS ₂ -Score 3	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	
CHADS ₂ -Score 4	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	

Tabelle C.3 stellt die Verteilung der Patientencharakteristika bezüglich der antiarrhythmischen Therapie in der konservativen Gruppe dar. Signifikante Differenzen bestanden ausschließlich in der Geschlechterverteilung ($p=0,010$) und der Art des VHF ($p=0,013$). Mit Amiodaron wurden beispielsweise im Vergleich zu den übrigen Medikamenten mehr männliche Patienten (85%) behandelt. Eine Sotaloltherapie wurde prozentual bei mehr Patienten mit persistierendem VHF (86%) eingesetzt als bei paroxysmalem. Alle übrigen Patientencharakteristika waren in der konservativen Gruppe zwischen Betablockern, Klasse IC-Antiarrhythmika, Sotalol, Amiodaron und Dronedaron ähnlich verteilt.

C.3.2 Ablationsgruppe

C.3.2.1 Vor Ablation

In der Subgruppe der Patienten im Beobachtungsintervall vor Ablation zeigten sich signifikante Erfolgsunterschiede der fünf untersuchten Medikamente ($p=0,008$, siehe Abbildung C.2). Hier trat das erste Rezidiv vor Durchführung der Ablation durchschnittlich am 86. Tag (95% KI 71,7-99,5) unter einer Betablockertherapie auf, am 94. Tag (95% KI 73,1-115,1) unter Klasse IC-Antiarrhythmika, am 132. Tag (95% KI 83,3-181,0) unter Sotalol, am 127. Tag (95% KI 99,3-155,2) unter Amiodaron und am 53. Tag (95% KI 21,9-83,4) unter Dronedaron. Die Therapie mit Amiodaron war vor Ablation signifikant erfolgreicher als eine Betablockertherapie ($p=0,002$), als eine Klasse IC-Antiarrhythmikatherapie ($p=0,044$) und als eine Therapie mit Dronedaron ($p=0,016$). Eine antiarrhythmische Therapie mit Sotalol zeigte vor Ablation in Bezug auf die Dronedaronbehandlung eine mit der Amiodarontherapie vergleichbare Wirkung (Sotalol vs. Dronedaron ($p=0,028$)).

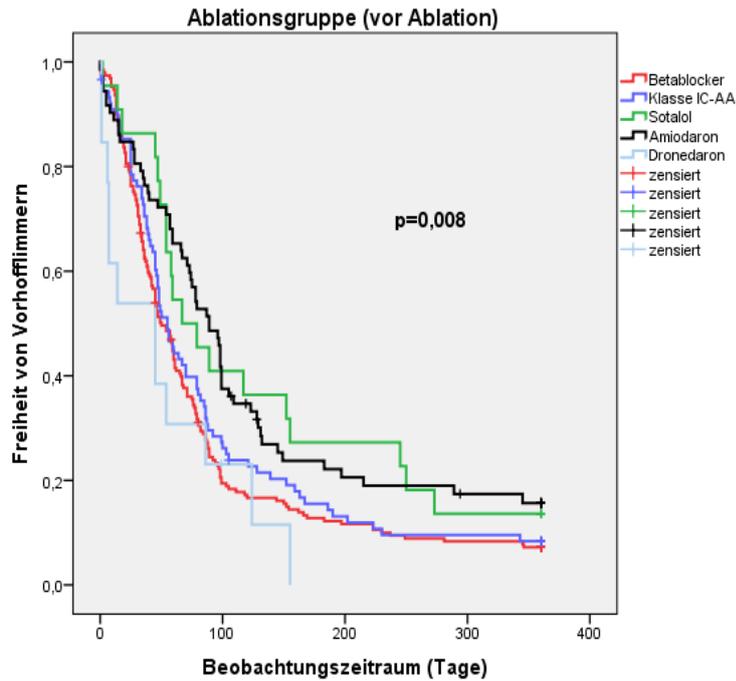


Abbildung C.2: Kaplan-Meier-Graph zum Effektivitätsvergleich der fünf untersuchten Medikamente in der Ablationsgruppe vor Ablation.

Tabelle C.4: Patientencharakteristika und medikamentöse Therapie in der Ablationsgruppe vor Ablation.

Patientencharakteristika	Betablocker (n=190)	Klasse IC-AA (n=89)	Sotalol (n=22)	Amiodaron (n=72)	Dronedaron (n=13)	p-Wert
Alter [Jahre]	61,1±10,4	59,6±10,9	61,2±9,5	66,4±8,3	61,5±6,7	<0,001*
männlich	123 (65%)	55 (62%)	16 (73%)	42 (58%)	9 (69%)	0,720
weiblich	67 (35%)	34 (38%)	6 (27%)	30 (42%)	4 (31%)	
parox VHF	139 (73%)	76 (40%)	18 (82%)	46 (64%)	12 (92%)	0,009*
pers VHF	51 (27%)	13 (15%)	4 (18%)	26 (36%)	1 (8%)	
NYHA I/II	29 (15%)	12 (13%)	6 (27%)	9 (13%)	2 (15%)	0,604
NYHA III/IV	8 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (10%)	0 (0%)	0,006*
KHK	54 (28%)	14 (16%)	7 (32%)	27 (38%)	2 (15%)	0,020*
DCM	10 (5%)	2 (2%)	0 (0%)	4 (6%)	0 (0%)	0,308
Mitral-/Aortenklappen- erkrankung(≥ 2°)	30 (16%)	6 (7%)	1 (5%)	16 (22%)	2 (15%)	0,029*
HCM	6 (3%)	1 (1%)	2 (9%)	3 (4%)	1 (8%)	0,394
HTN	143 (75%)	59 (66%)	15 (68%)	61 (85%)	8 (62%)	0,064
Diabetes mellitus	16 (8%)	4 (4%)	2 (9%)	6 (8%)	4 (31%)	0,114
Schlaganfall/TIA	13 (7%)	1 (1%)	0 (0%)	6 (8%)	2 (15%)	0,033*
LA-Diameter [mm] (Echo)	46,1±6,4	44,5±6,0	47,3±5,7	47,3±5,3	46,8±5,6	0,030*
PAPsys [mmHg] (Echo)	33,2±9,0	32,5±7,2	35,9±8,9	36,5±9,6	33,1±7,9	0,115
LVEF [%]	54,8±8,7	56,8±6,6	55,5±8,8	53,2±8,3	53,8±6,5	0,069
CHADS ₂ -Score 0	40 (21%)	29 (33%)	5 (23%)	9 (13%)	3 (23%)	
CHADS ₂ -Score 1	100 (53%)	49 (55%)	10 (45%)	40 (56%)	3 (23%)	
CHADS ₂ -Score 2	34 (18%)	9 (10%)	7 (32%)	16 (22%)	5 (38%)	
CHADS ₂ -Score 3	14 (7%)	2 (2%)	0 (0%)	6 (8%)	2 (15%)	
CHADS ₂ -Score 4	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	CHADS ₂ - Score gesamt: 0,022*

Bezüglich der Charakteristikaverteilung der medikamentösen Therapie in der Subgruppe vor Ablation gab es die in Tabelle C.4 dargestellten signifikanten Unterschiede des Alters ($p < 0,001$), der Art des VHF ($p = 0,009$), einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV ($p = 0,006$), einer KHK ($p = 0,020$), einer Mitral- oder Aortenklappenerkrankung ($> 2^\circ$) ($p = 0,029$), aufgetretenen Schlaganfällen/TIAs ($p = 0,033$), dem LA-Diameter ($p = 0,030$) und der Verteilung des CHADS₂-Scores ($p = 0,022$). Insgesamt waren die Patienten, die mit Amiodaron therapiert wurden älter, stärker mit Komorbiditäten belastet und der prozentuale Anteil von persistierendem VHF überstieg den der anderen Medikamente. Die ungleiche Verteilung ist dabei am ehesten auf die unterschiedlichen Indikationen und Kontraindikationen der verschiedenen Medikamente zurückzuführen. Die Fälle der Klasse IC-Antiarrhythmikatherapie waren beispielsweise weniger mit kardialen Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren belastet als die Fälle der Amiodarontherapie.

C.3.2.2 „Blanking-Periode“

Wie Abbildung C.3 zu entnehmen ist, gab es in der „Blanking-Periode“ keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen Medikamente ($p = 0,769$). Unter Betablockern kam es durchschnittlich am 38. Tag (95% KI 32,4-43,6) zum ersten Rezidiv und unter Klasse IC-Antiarrhythmika am 37. Tag (95% KI 31,6-42,0). Am 40. Tag trat das erste Rezidiv durchschnittlich unter Sotalol (95% KI 31,8-48,0) und Amiodaron (95% KI 35,6-45,2) auf sowie am 36. Tag (95% KI 26,6-46,0) unter Dronedaron. Insgesamt kam es in 42% der Fälle (156 von 369 Fällen) zu einem Frührezidiv innerhalb der ersten 60 Tage nach Ablation. Von diesen Frührezidiven führten 57% zu einem späteren Therapieversagen nach der „Blanking-Periode“ (89 von 156 Fällen).

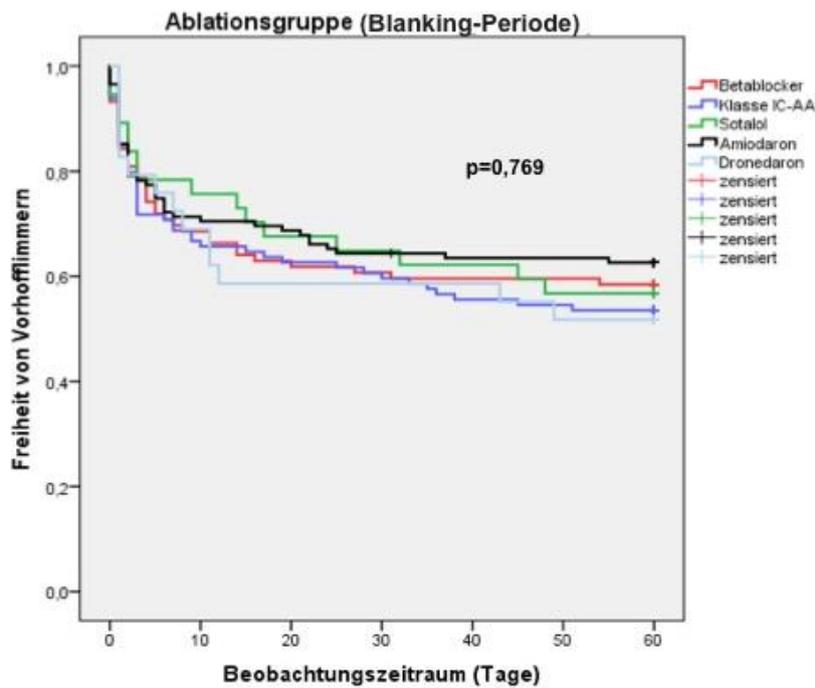


Abbildung C.3: Kaplan-Meier-Graph zum Effektivitätsvergleich der fünf untersuchten Medikamente in der Ablationsgruppe während der „Blanking-Periode“.

Tabelle C.5: Patientencharakteristika und medikamentöse Therapie in der Ablationsgruppe während der „Blanking-Periode“.

Patientencharakteristika	Betablocker (n=89)	Klasse IC-AA (n=99)	Sotalol (n=37)	Amiodaron (n=115)	Dronedaron (n=29)	p-Wert
Alter [Jahre]	59,6±10,8	59,3±11,2	63,5±8,6	64,7±9,3	63,8±6,5	<0,001*
männlich	58 (65%)	64 (65%)	26 (70%)	79 (69%)	16 (55%)	0,691
weiblich	31 (35%)	35 (35%)	11 (30%)	36 (31%)	13 (45%)	
parox VHF	70 (79%)	79 (78%)	22 (59%)	81 (70%)	25 (86%)	0,047*
pers VHF	19 (21%)	20 (20%)	15 (41%)	34 (30%)	4 (14%)	
NYHA I/II	13 (15%)	13 (13%)	12 (32%)	20 (17%)	4 (14%)	0,139
NYHA III/IV	4 (4%)	4 (4%)	0 (0%)	7 (6%)	0 (0%)	0,160
KHK	23 (26%)	13 (13%)♦	10 (27%)	40 (35%)	7 (24%)	0,007*
DCM	3 (3%)	2 (2%)	0 (0%)	8 (7%)	0 (0%)	0,071
Mitral-/Aortenklappen- erkrankung(≥ 2°)	13 (20%)	12 (12%)	9 (24%)	21 (18%)	3 (10%)	0,381
HCM	2 (2%)	3 (3%)	6 (16%)	2 (2%)	1 (3%)	0,023*
HTN	65 (73%)	67 (68%)	23 (62%)	94 (82%)	16 (55%)	0,016*
Diabetes mellitus	4 (4%)	3 (3%)	3 (8%)	10 (9%)	4 (14%)	0,199
Schlaganfall/TIA	9 (10%)	2 (2%)	0 (0%)	8 (7%)	2 (7%)	0,031*
LA-Diameter [mm] (Echo)	44,9±5,9	44,5±6,0	47,0±7,4	48,1±5,5	42,1±7,0	<0,001*
PAPsys [mmHg] (Echo)	32,5±9,2	32,5±8,2	35,4±10,2	33,7±9,7	32,9±7,7	0,726
LVEF [%]	55,6±9,4	56,8±6,3	56,4±6,3	53,7±8,8	55,3±7,2	0,092
CHADS ₂ -Score 0	21 (24%)	31 (31%)	12 (32%)	21 (18%)	10 (34%)	
CHADS ₂ -Score 1	45 (51%)	52 (53%)	14 (38%)	63 (55%)	10 (34%)	
CHADS ₂ -Score 2	13 (15%)	14 (14%)	10 (27%)	21 (18%)	7 (24%)	
CHADS ₂ -Score 3	8 (9%)	2 (2%)	1 (3%)	8 (7%)	2 (7%)	
CHADS ₂ -Score 4	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	
						CHADS ₂ - Score gesamt: 0,160

Tabelle C.5 führt die Patientencharakteristikaverteilung während der „Blanking-Periode“ auf. Es zeigten sich signifikante Differenzen bezüglich des Alters ($p < 0,001$), der Art des VHF ($p = 0,047$), einer KHK ($p = 0,007$), einer hypertrophen Kardiomyopathie ($p = 0,023$), einem HTN ($p = 0,016$), einem Schlaganfall/TIA ($p = 0,031$) und dem LA-Diameter ($p < 0,001$). Wie in der Subgruppe vor Ablation können die Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristikaverteilung auch in der „Blanking-Periode“ durch den unterschiedlichen Einsatz der Präparate je nach Indikation und Kontraindikation erklärt werden.

C.3.2.3 Nach Ablation

Auch nach Ablation außerhalb der „Blanking-Periode“ gab es keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der medikamentösen Rezidivprophylaxe ($p = 0,322$, siehe Abbildung C.4). Unter der Betablockertherapie kam es durchschnittlich am 154. Tag (95% KI 115,6-193,1) zum Rezidiv, unter Klasse IC-Antiarrhythmika am 167. Tag (95% KI 135,8-198,1), unter Sotalol am 142. Tag (95% KI 93,0-190,5), unter Amiodaron am 187. Tag (95% KI 153,9-219,3) und unter Dronedaron am 120. Tag (95% KI 83,1-156,3).

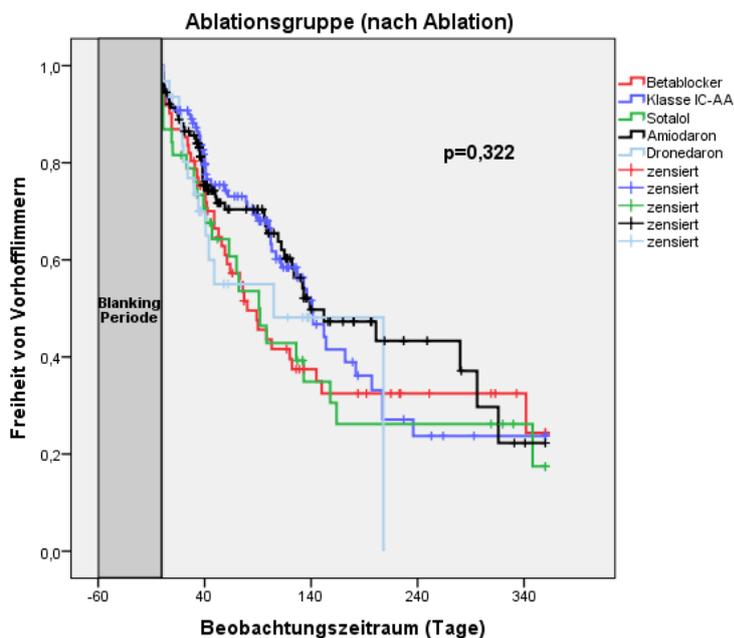


Abbildung C.4: Kaplan-Meier-Graph zum Effektivitätsvergleich der fünf untersuchten Medikamente in der Ablationsgruppe nach Ablation außerhalb der „Blanking-Periode“ von 60 Tagen.

Tabelle C.6: Patientencharakteristika und medikamentöse Therapie in der Ablationsgruppe nach Ablation, außerhalb der „Blanking-Periode“ von 60 Tagen.

Patientencharakteristika	Betablocker (n=61)	Klasse IC-AA (n=119)	Sotalol (n=38)	Amiodaron (n=127)	Dronedaron (n=31)	p-Wert
Alter [Jahre]	62,2±10,9	58,7±11,8	62,4±8,5	63,2±9,0	65,4±6,1	0,004*
männlich	39 (64%)	77 (65%)	27 (71%)	85 (67%)	17 (55%)	0,694
weiblich	22 (36%)	42 (35%)	11 (29%)	42 (33%)	14 (45%)	
parox VHF	48 (79%)	93 (78%)	23 (60%)	89 (70%)	27 (87%)	0,055
pers VHF	13 (21%)	26 (22%)	15 (39%)	38 (30%)	4 (13%)	
NYHA I/II	7 (11%)	18 (15%)	9 (24%)	25 (20%)	4 (13%)	0,424
NYHA III/IV	3 (5%)	5 (4%)	0 (0%)	5 (4%)	1 (3%)	0,522
KHK	16 (26%)	15 (13%)♦	9 (24%)	41 (32%)	9 (29%)	0,005*
DCM	2 (3%)	5 (4%)	0 (0%)	8 (6%)	1 (3%)	0,321
Mitral-/Aortenklappen- erkrankung(≥ 2°)	10 (16%)	14 (12%)	9 (24%)	19 (15%)	4 (13%)	0,523
HCM	2 (3%)	2 (2%)	5 (13%)	3 (2%)	0 (0%)	0,035*
HTN	45 (74%)	76 (64%)	24 (63%)	106 (83%)	20 (65%)	0,004*
Diabetes mellitus	4 (7%)	3 (3%)	3 (8%)	11 (9%)	2 (6%)	0,298
Schlaganfall/TIA	8 (13%)	3 (3%)	0 (0%)	9 (7%)	3 (10%)	0,011*
LA-Diameter [mm] (Echo)	44,2±5,1	43,8±6,1	46,1±8,0	48,0±5,5	42,5±7,9	<0,001*
PAPsys [mmHg] (Echo)	32,1±9,3	32,3±8,2	36,7±9,8	33,7±9,4	35,5±9,0	0,182
LVEF [%]	56,2±8,1	57,0±6,1	55,9±7,0	53,6±8,8	53,2±9,8	0,019*
CHADS ₂ -Score 0	13 (21%)	42 (35%)	13 (34%)	21 (17%)	10 (32%)	CHADS ₂ - Score gesamt: 0,002*
CHADS ₂ -Score 1	27 (44%)	59 (50%)	14 (37%)	74 (58%)	10 (32%)	
CHADS ₂ -Score 2	13 (21%)	14 (12%)	11 (29%)	21 (17%)	8 (26%)	
CHADS ₂ -Score 3	6 (10%)	4 (3%)	0 (0%)	9 (7%)	3 (10%)	
CHADS ₂ -Score 4	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	

Bei der medikamentösen Therapie in der Ablationsgruppe nach Ablation wurden Unterschiede der Patientencharakteristikverteilung bezüglich des Alters ($p=0,004$), einer KHK ($p=0,005$), einer hypertrophen Kardiomyopathie ($p=0,035$), einem arteriellen HTN ($p=0,004$), einem Schlaganfall/TIA ($p=0,011$), dem LA-Diameter ($p=<0,001$), der linksventrikulären Ejektionsfraktion ($p=0,019$) und dem CHADS₂-Score ($p=0,002$) gefunden (siehe Tabelle C.6). Auch in diesem Beobachtungsintervall kann von einer indikationsabhängigen Entstehung der unterschiedlichen Charakteristikverteilung ausgegangen werden.

C.4 Langzeiterfolge der Therapieansätze

In der folgenden Ergebnisbeschreibung werden die Unterschiede bezüglich des Therapieerfolges in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation in einer zwölfmonatigen Evaluationsperiode (360 Tage) aufgeführt und verglichen.

C.4.1 Konservative Therapie vs. Kombinationstherapie durch Radiofrequenzstromablation

Die medikamentöse Antiarrhythmikatherapie wird zunächst sowohl in der konservativen Gruppe als auch in der Ablationsgruppe (Pulmonalvenenablation in Kombination mit medikamentöser Therapie) als Gesamtheit untersucht (siehe C.4.1.1). Danach wird die Effektivität der einzelnen Medikamente im Sinne von Freiheit von VHF/atrialer Tachykardie bei den Patienten in der konservativen Gruppe mit denen in der Ablationsgruppe ($1,3 \pm 0,6$ Ablationen pro Patient) verglichen (siehe C.4.1.2). In der Ablationsgruppe wurden nur Rezidive außerhalb der „Blanking-Periode“ gewertet.

C.4.1.1 Gesamterfolge

Der Vergleich der rein medikamentösen VHF-Behandlung mit der Kombinationstherapie aus Medikamenten und Radiofrequenzstromablation ergab, dass die Effektivität der medikamentösen Therapie durch die Ablationsbehandlung signifikant gesteigert wird (5% vs. 23% Rezidivfreiheit; $p < 0,001$, siehe Abbildung C.5). Im Laufe der zwölfmonatigen Evaluationsperiode trat das erste VHF-Rezidiv im Mittel am 103. Tag (95% KI 80,6-125,1) in der konservativen Gruppe und am 169. Tag (95% KI 151,0-186,6) in der Ablationsgruppe auf.

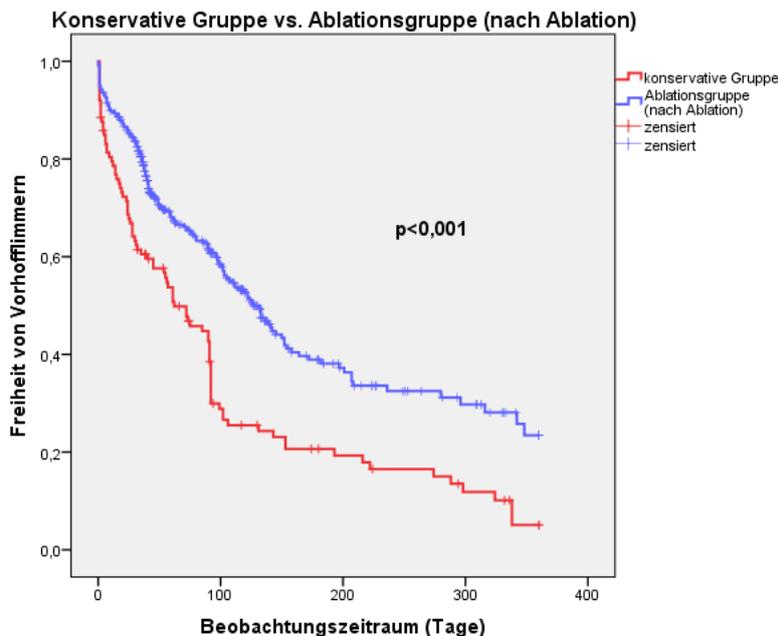


Abbildung C.5: Kaplan-Meier-Graph zum Vergleich der Therapieerfolge in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.

Tabelle C.7: Patientencharakteristika der Fälle in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.

Patientencharakteristika	Konservative Gruppe (n=113)	Ablationsgruppe (nach Ablation) (n=376)	p-Wert
Alter [Jahre]	63,9±11,1	61,7±10,3	0,028*
männlich	53 (47%)	245 (65%)	<0,001*
weiblich	60 (53%)	131 (35%)	
parox VHF	70 (62%)	280 (74%)	0,011*
pers VHF	43 (38%)	96 (26%)	
NYHA I/II	23 (20%)	63 (17%)	0,385
NYHA III/IV	10 (9%)	14 (4%)	0,038*
KHK	32 (28%)	90 (24%)	0,350
DCM	18 (16%)	16 (4%)	<0,001*
Mitral-/Aortenklappen- erkrankung(≥ 2°)	26 (23%)	56 (15%)	0,049*
HCM	5 (4%)	12 (3%)	0,541
HTN	79 (70%)	271 (72%)	0,656
Diabetes mellitus	8 (7%)	23 (6%)	0,716
Schlaganfall/TIA	13 (12%)	23 (6%)	0,067
LA-Diameter [mm] (Echo)	44,9±5,6	45,4±6,5	0,672
PAPsys [mmHg] (Echo)	35,2±9,3	33,5±9,1	0,277
LVEF [%]	50,0±10,3	55,3±8,0	<0,001*
CHADS ₂ -Score 0	22 (19%)	99 (26%)	CHADS ₂ -Score gesamt: 0,373
CHADS ₂ -Score 1	65 (58%)	184 (49%)	
CHADS ₂ -Score 2	20 (18%)	67 (18%)	
CHADS ₂ -Score 3	4 (4%)	22 (6%)	
CHADS ₂ -Score 4	2 (2%)	4 (1%)	

Die Tabelle C.7 vergleicht die Patientencharakteristika der in die jeweilige Gruppe eingeschlossenen Patienten. Die Gruppen wiesen Charakteristikaunterschiede bezüglich des Alters ($p=0,028$), der Geschlechtsverteilung ($p<0,001$), der Art des VHF ($p=0,011$), des Bestehens einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV ($p=0,038$), einer DCM ($p<0,001$), einer Mitral- oder Aortenklappenerkrankung ($p=0,049$) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion ($p<0,001$) auf. Insgesamt war die konservative Gruppe etwas stärker mit Komorbiditäten und VHF-assoziierten Faktoren belastet als die Ablationsgruppe nach Ablation.

C.4.1.2 Erfolge einzelner Medikamente

Im Folgenden werden die einzelnen Medikamente und ihre Effektivität als rein medikamentöse Therapie und als jeweilige Kombinationstherapie mit der Ablation untersucht.

Die folgende Abbildung C.6 zeigt, dass die Betablockertherapie in Kombination mit einer Ablation signifikant effektiver war als die alleinige Anwendung von Betablockern in der konservativen Gruppe (24% vs. 2% Rezidivfreiheit; $p=0,006$). Bei Patienten mit Ablation trat das erste Rezidiv am 154. Tag (95% KI 115,6-193,1) auf, während es in der konservativen Gruppe

bereits durchschnittlich am 83. Tag (95% KI 58,4-106,7) zu einem Rezidiv kam.

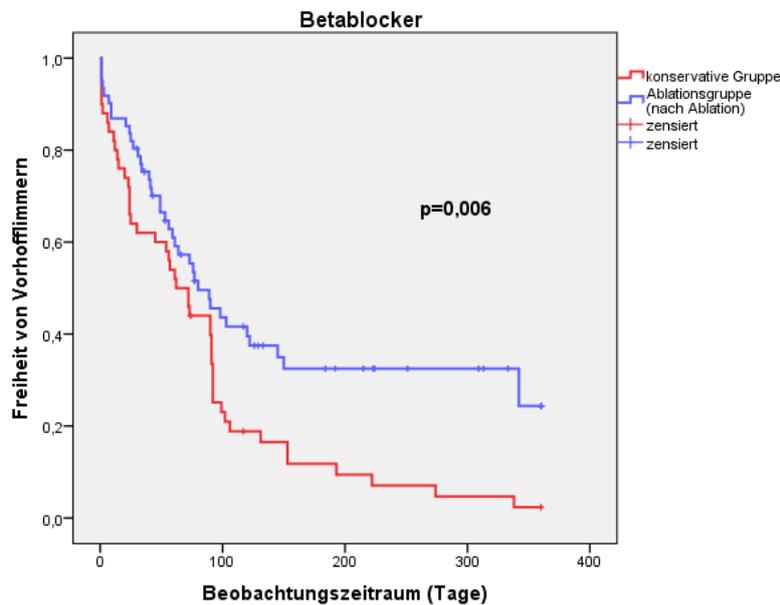


Abbildung C.6: Kaplan-Meier-Graph zum Vergleich des Erfolges einer Betablockertherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.

Tabelle C.8: Patientencharakteristika der Fälle einer Betablockertherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.

Patientencharakteristika	Konservative Gruppe (n=50)	Ablationsgruppe (nach Ablation) (n=61)	p-Wert
Alter [Jahre]	63,3±11,4	62,2±11,0	0,555
männlich	25 (50%)	39 (64%)	0,139
weiblich	25 (50%)	22 (36%)	
parox VHF	29 (58%)	48 (79%)	0,019*
pers VHF	21 (42%)	13 (21%)	
NYHA I/II	10 (20%)	7 (11%)	0,216
NYHA III/IV	4 (8%)	3 (5%)	0,508
KHK	16 (32%)	16 (26%)	0,505
DCM	8 (16%)	2 (3%)	0,018*
Mitral/Aortenklappen- erkrankung(≥ 2°)	12 (24%)	10 (16%)	0,318
HCM	2 (4%)	2 (3%)	0,840
HTN	34 (68%)	45 (74%)	0,505
Diabetes mellitus	4 (8%)	4 (7%)	0,770
Schlaganfall/TIA	8 (16%)	8 (13%)	0,667
LA-Diameter [mm] (Echo)	44,9±5,8	44,2±5,1	0,380
PAPsys [mmHg] (Echo)	35,4±10,0	32,1±9,3	0,173
LVEF [%]	50,4±10,1	56,2±8,1	<0,001*
CHADS ₂ -Score 0	10 (20%)	13 (21%)	CHADS ₂ -Score gesamt: 0,846
CHADS ₂ -Score 1	27 (54%)	27 (44%)	
CHADS ₂ -Score 2	9 (18%)	13 (21%)	
CHADS ₂ -Score 3	3 (6%)	6 (10%)	
CHADS ₂ -Score 4	1 (2%)	2 (3%)	

In der Tabelle C.8 sind die Patientencharakteristika beider Gruppen für die Betablockertherapie aufgeführt. In der konservativen Gruppe gab es mehr Patienten mit persistierendem VHF ($p=0,019$), mit einer DCM ($p=0,018$) und mit einer geringeren linksventrikulären Ejektionsfraktion ($p<0,001$).

Aus Abbildung C.7 geht hervor, dass auch die Therapie mit Klasse IC-Antiarrhythmika als Kombinationstherapie gemeinsam mit der Ablation signifikant wirksamer war als die rein medikamentöse Behandlung (24% vs. 0% Rezidivfreiheit; $p<0,001$). Durchschnittlich trat das erste Rezidiv am 167. Tag (95% KI 135,8-198,1) in der Ablationsgruppe auf und am 76. Tag (95% KI 37,2-114,9) in der konservativen Gruppe.

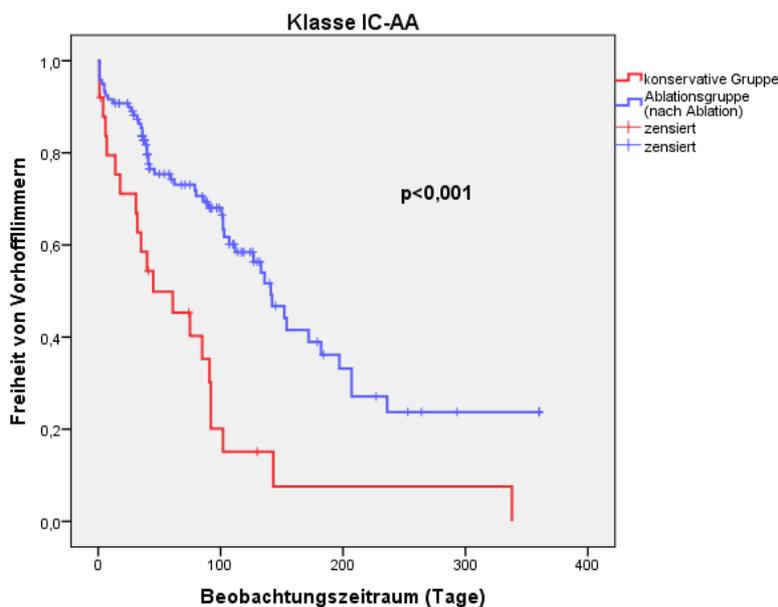


Abbildung C.7: Kaplan-Meier-Graph zum Vergleich des Erfolges einer Therapie mit Klasse IC-AA in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.

Tabelle C.9: Patientencharakteristika der Fälle einer Therapie mit Klasse IC-AA in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.

Patientencharakteristika	Konservative Gruppe (n=25)	Ablationsgruppe (nach Ablation) (n=119)	p-Wert
Alter [Jahre]	63,0±11,4	58,7±11,8	0,038*
männlich	8 (32%)	77 (65%)	0,003*
weiblich	17 (68%)	42 (35%)	
parox VHF	16 (64%)	93 (78%)	0,147
pers VHF	9 (36%)	26 (22%)	
NYHA I/II	6 (24%)	18 (15%)	0,298
NYHA III/IV	1 (4%)	5 (4%)	0,963
KS	3 (12%)	15 (13%)	0,933
DCM	2 (8%)	5 (4%)	0,452
Mitral-/Aortenklappen- erkrankung(≥ 2°)	7 (28%)	14 (12%)	0,052
HCM	0 (0%)	2 (2%)	0,381
HTN	19 (76%)	76 (64%)	0,233
Diabetes mellitus	1 (4%)	3 (3%)	0,697
Schlaganfall/TIA	1 (4%)	3 (3%)	0,697
LA-Diameter [mm] (Echo)	44,2±5,6	43,8±6,1	0,701
PAPsys [mmHg] (Echo)	33,2±5,9	32,3±8,2	0,427
LVEF [%]	49,8±5,9	57,0±6,1	0,001*
CHADS ₂ -Score 0	4 (16%)	42 (35%)	CHADS ₂ -Score gesamt: 0,117
CHADS ₂ -Score 1	17 (68%)	59 (50%)	
CHADS ₂ -Score 2	4 (16%)	14 (12%)	
CHADS ₂ -Score 3	0 (0%)	4 (3%)	
CHADS ₂ -Score 4	0 (0%)	0 (0%)	

Wie Tabelle C.9 darstellt, waren die Patienten der konservativen Gruppe bei der Analyse der Klasse IC-Antiarrhythmikatherapie älter ($p=0,038$), der prozentuale Anteil an Frauen war höher ($p=0,003$) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war geringer ($p=0,001$) als in der Ablationsgruppe nach Ablation.

Abbildung C.8 ist zu entnehmen, dass Sotalol im Gegensatz zu Betablockern und Klasse IC-Antiarrhythmika keine signifikanten Effektivitätsunterschiede zwischen der Ablationsgruppe und der konservativen Gruppe aufwies (18% vs. 14% Rezidivfreiheit; $p=0,874$). Dabei trat das erste Rezidiv in der Ablationsgruppe durchschnittlich am 142. Tag (95% KI 93,0-190,5) und in der konservativen Gruppe am 159. Tag (95% KI 54,3-263,5) auf.

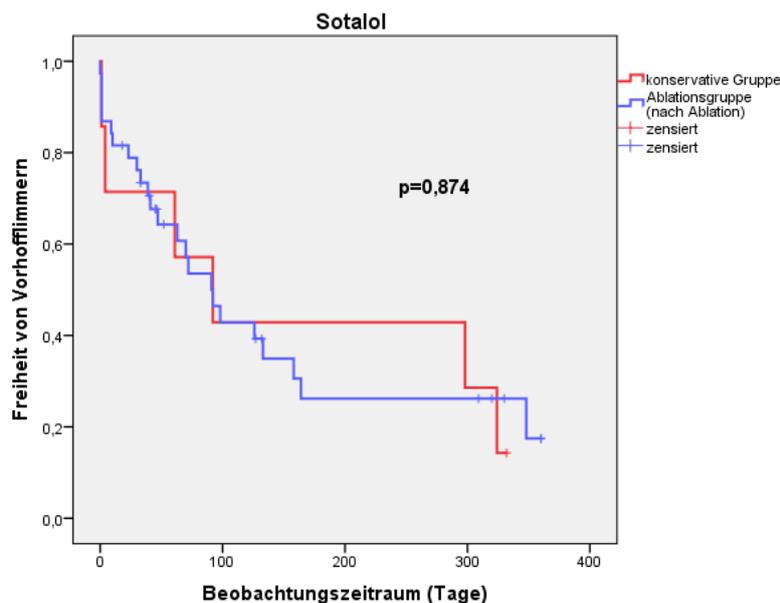


Abbildung C.8: Kaplan-Meier-Graph zum Vergleich des Erfolges einer Sotaloltherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.

Tabelle C.10: Patientencharakteristika der Fälle einer Sotaloltherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.

Patientencharakteristika	Konservative Gruppe (n=7)	Ablationsgruppe (nach Ablation) (n=38)	p-Wert
Alter [Jahre]	62,9±8,6	62,4±8,5	0,826
männlich	3 (43%)	27 (71%)	0,158
weiblich	4 (57%)	11 (29%)	
parox VHF	1 (14%)	23 (61%)	0,019*
pers VHF	6 (86%)	15 (39%)	
NYHA I/II	3 (43%)	9 (24%)	0,311
NYHA III/IV	0 (0%)	0 (0%)	1,000
KHK	3 (43%)	9 (24%)	0,311
DCM	1 (14%)	0 (0%)	0,050
Mitral-/Aortenklappenerkrankung(≥ 2°)	1 (14%)	9 (24%)	0,567
HCM	0 (0%)	5 (13%)	0,179
HTN	4 (57%)	24 (63%)	0,764
Diabetes mellitus	1 (14%)	3 (8%)	0,607
Schlaganfall/TIA	0 (0%)	0 (0%)	1,000
LA-Diameter [mm] (Echo)	49,0±8,2	46,1±8,0	0,243
PAPsys [mmHg] (Echo)	36,0±12,9	36,7±9,8	0,558
LVEF [%]	52,8±4,9	55,9±7,0	0,173
CHADS ₂ -Score 0	3 (43%)	13 (34%)	CHADS ₂ -Score gesamt: 0,694
CHADS ₂ -Score 1	3 (43%)	14 (37%)	
CHADS ₂ -Score 2	1 (14%)	11 (29%)	
CHADS ₂ -Score 3	0 (0%)	0 (0%)	
CHADS ₂ -Score 4	0 (0%)	0 (0%)	

Tabelle C.10 zeigt, dass der prozentuale Anteil an Patienten mit persistierendem VHF in der konservativen Gruppe beim Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der Sotaloltherapie höher war als in der Ablationsgruppe nach Ablation ($p=0,019$). Alle weiteren Patientencharakteristika waren in beiden Gruppen ähnlich verteilt.

Wie Abbildung C.9 darstellt, gab es auch bei der Amiodarontherapie keine signifikanten Unterschiede zwischen Ablationsgruppe und konservativer Gruppe in Bezug auf den Therapieerfolg (22% vs. 29% Rezidivfreiheit; $p=0,835$). Das erste Rezidiv trat durchschnittlich am 187. Tag (95% KI 153,9-219,3) in der Ablationsgruppe und am 180. Tag (95% KI 112,6-246,5) in der konservativen Gruppe auf.

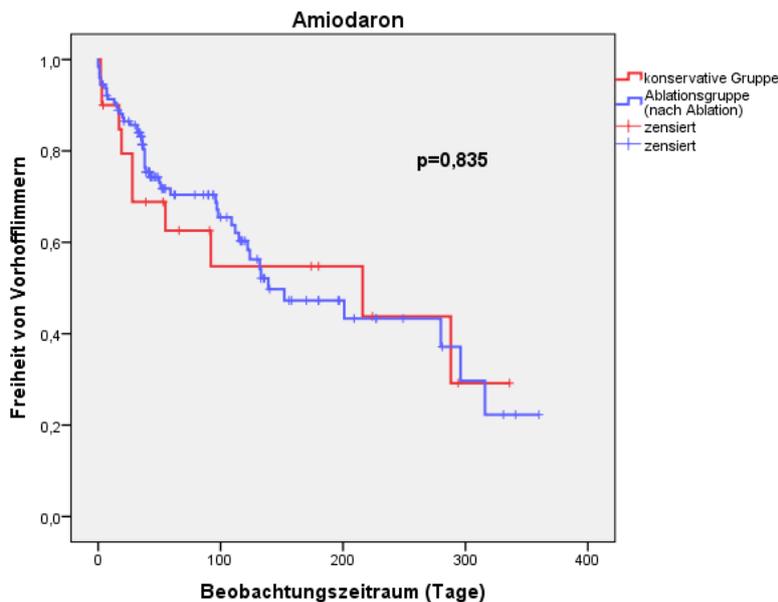


Abbildung C.9: Kaplan-Meier-Graph zum Vergleich des Erfolges einer Amiodarontherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.

Tabelle C.11: Patientencharakteristika der Fälle einer Amiodarontherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.

Patientencharakteristika	Konservative Gruppe (n=20)	Ablationsgruppe (nach Ablation) (n=127)	p-Wert
Alter [Jahre]	66,1±11,8	63,2±9,1	0,152
männlich	15 (75%)	85 (67%)	0,464
weiblich	5 (25%)	42 (33%)	
parox VHF	14 (70%)	89 (70%)	0,994
pers VHF	6 (30%)	38 (30%)	
NYHA I/II	3 (15%)	25 (20%)	0,611
NYHA III/IV	3 (15%)	5 (4%)	0,079
KHK	7 (35%)	41 (32%)	0,811
DCM	5 (25%)	8 (6%)	0,017*
Mitral-/Aortenklappen- erkrankung(≥ 2°)	4 (20%)	19 (15%)	0,575
HCM	2 (10%)	3 (2%)	0,135
HTN	13 (65%)	106 (83%)	0,067
Diabetes mellitus	2 (10%)	11 (9%)	0,847
Schlaganfall/TIA	3 (15%)	9 (7%)	0,268
LA-Diameter [mm] (Echo)	45,6±4,4	48,0±5,5	0,168
PAPsys [mmHg] (Echo)	34,8±7,1	33,7±9,4	0,570
LVEF [%]	48,7±12,3	53,6±8,8	0,226
CHADS ₂ -Score 0	4 (20%)	21 (17%)	CHADS ₂ -Score gesamt: 0,796
CHADS ₂ -Score 1	10 (50%)	74 (58%)	
CHADS ₂ -Score 2	5 (25%)	21 (17%)	
CHADS ₂ -Score 3	1 (5%)	9 (7%)	
CHADS ₂ -Score 4	0 (0%)	2 (2%)	

Beim Vergleich der Patientencharakteristikaverteilung der beiden Gruppen bezüglich der Amiodarontherapie stellte sich lediglich ein höherer prozentualer Anteil an Patienten mit DCM in der konservativen Gruppe heraus ($p=0,017$, siehe Tabelle C.11). Alle weiteren Charakteristika waren wiederum ähnlich zwischen konservativer Gruppe und Ablationsgruppe nach Ablation verteilt.

Abbildung C.10 zeigt, dass sich bei der Therapie mit Dronedaron ebenfalls keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen der Ablationsgruppe und der konservativen Gruppe ergaben (0% vs. 36% Rezidivfreiheit; $p=0,123$). In der Ablationsgruppe trat das erste Rezidiv durchschnittlich am 120. Tag (95% KI 83,1-156,3) auf und in der konservativen Gruppe am 138. Tag (95% KI 38,0-237,1).

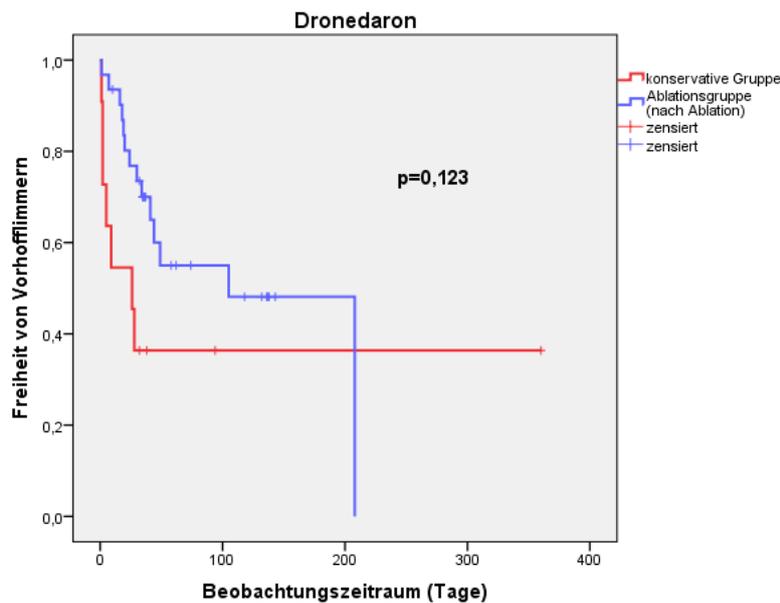


Abbildung C.10: Kaplan-Meier-Graph zum Vergleich des Erfolgs einer Dronedarontherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.

Tabelle C.12: Patientencharakteristika der Fälle einer Dronedarontherapie in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation.

Patientencharakteristika	Konservative Gruppe (n=11)	Ablationsgruppe (nach Ablation) (n=31)	p-Wert
Alter [Jahre]	65,5±10,2	65,4±6,1	1,000
männlich	2 (18%)	17 (55%)	0,030*
weiblich	9 (82%)	14 (45%)	
parox VHF	10 (91%)	27 (87%)	0,731
pers VHF	1 (9%)	4 (13%)	
NYHA I/II	1 (9%)	4 (13%)	0,731
NYHA III/IV	2 (18%)	1 (3%)	0,125
KHK	3 (27%)	9 (29%)	0,911
DCM	2 (18%)	1 (3%)	0,125
Mitral-/Aortenklappen- erkrankung(≥ 2°)	2 (18%)	4 (13%)	0,674
HCM	1 (9%)	0 (0%)	0,097
HTN	9 (82%)	20 (65%)	0,270
Diabetes mellitus	0 (0%)	2 (6%)	0,264
Schlaganfall/TIA	1 (9%)	3 (10%)	0,954
LA-Diameter [mm] (Echo)	43,2±3,3	42,5±7,9	0,939
PAPsys [mmHg] (Echo)	38,4±13,2	35,5±9,0	0,727
LVEF [%]	48,9±10,4	53,2±9,8	0,115
CHADS ₂ -Score 0	1 (9%)	10 (32%)	CHADS ₂ -Score gesamt: 0,032*
CHADS ₂ -Score 1	8 (73%)	10 (32%)	
CHADS ₂ -Score 2	1 (9%)	8 (26%)	
CHADS ₂ -Score 3	0 (0%)	3 (10%)	
CHADS ₂ -Score 4	1 (9%)	0 (0%)	

Tabelle C.12 führt die Unterschiede der Patientencharakteristika bezüglich der Dronedarontherapie in den beiden Gruppen auf. Neben einem höheren prozentualen Anteil an weiblichen Patienten in der konservativen Gruppe ($p=0,030$) war zudem eine unterschiedliche CHADS₂-Score Verteilung festzustellen ($p=0,032$).

C.4.2 Konservative Therapie vs. Ablative Stufentherapie

Zusätzlich zu der Analyse in C.4.1.1 wurden die Therapieerfolge in der Ablationsgruppe bei Patienten mit Reablationen mit der Effektivität der medikamentösen Therapie in der konservativen Gruppe verglichen. Insgesamt erhielten 28% der Patienten in der Ablationsgruppe (77 von 274) Reablationen. Dabei wurden $2,2 \pm 0,4$ Ablationen pro Patient durchgeführt.

Die Effektivität der Ablationstherapie inklusive Reablationen war signifikant höher als die in der rein medikamentösen, beispielsweise konservativen Gruppe (56% vs. 5% Rezidivfreiheit; $p<0,001$, siehe Abbildung C.11). Durchschnittlich erlitten die Patienten in der Ablationsgruppe am 274. Tag (95% KI 241,4-305,7) das erste Rezidiv, während es in der konservativen Gruppe schon am 103. Tag (95% KI 80,6-125,1) erneut zum Auftreten von VHF kam.

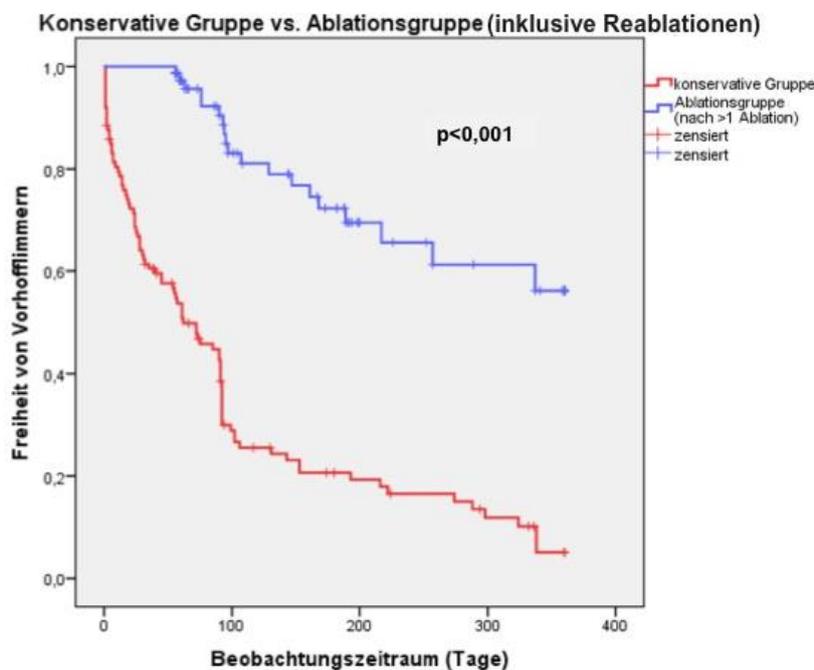


Abbildung C.11: Kaplan-Meier-Graph zum Vergleich der Therapieerfolge in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe inklusive Reablationen.

Tabelle C.13: Patientencharakteristika der Fälle in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe inklusive Reablationen.

Patientencharakteristika	Konservative Gruppe	Ablationsgruppe (nach Ablation)	p-Wert
	(n=113)	(n=77)	
Alter [Jahre]	63,9±11,1	62,7±10,0	0,288
männlich	53 (47%)	47 (61%)	0,055
weiblich	60 (53%)	30 (39%)	
parox VHF	70 (62%)	60 (78%)	0,020*
pers VHF	43 (38%)	17 (22%)	
NYHA I/II	23 (20%)	14 (18%)	0,710
NYHA III/IV	10 (9%)	2 (3%)	0,082
KHK	32 (28%)	17 (22%)	0,334
DCM	18 (16%)	1 (1%)	<0,001*
Mitral-/Aortenklappen- erkrankung(≥ 2°)	26 (23%)	11 (14%)	0,136
HCM	5 (4%)	2 (3%)	0,512
HTN	79 (70%)	54 (70%)	0,974
Diabetes mellitus	8 (7%)	2 (3%)	0,174
Schlaganfall/TIA	13 (12%)	4 (5%)	0,135
LA-Diameter [mm] (Echo)	44,9±5,6	45,5±6,9	0,816
PAPsys [mmHg] (Echo)	35,2±9,3	33,4±9,1	0,345
LVEF [%]	50,0±10,3	55,7±7,2	<0,001*
CHADS ₂ -Score 0	22 (19%)	25 (32%)	CHADS ₂ -Score gesamt: 0,363
CHADS ₂ -Score 1	65 (58%)	36 (47%)	
CHADS ₂ -Score 2	20 (18%)	12 (16%)	
CHADS ₂ -Score 3	4 (4%)	3 (4%)	
CHADS ₂ -Score 4	2 (2%)	1 (1%)	

Wie Tabelle C.13 zu entnehmen ist, gab es in der konservativen Gruppe prozentual mehr Patienten mit persistierendem VHF ($p=0,020$), mit einer DCM ($p<0,001$) und einer geringeren linksventrikulären Ejektionsfraktion ($p<0,001$) als in der Ablationsgruppe (inklusive Reablationen). Alle weiteren Patientencharakteristika waren gleichmäßig verteilt.

C.5 Prädiktive Faktoren

Prädiktive Faktoren für das Auftreten von VHF-Rezidiven wurden in den Auswertungen jeweils anhand einer Cox-Regression mit Rückwärtselimination untersucht. Analysiert wurden dabei relevante, in der Literatur mit VHF-assoziierte Faktoren wie Alter, Geschlecht, Art des VHF (paroxysmal/persistierend), Herzinsuffizienz NYHA-Stadium I/II und III/IV, KHK, DCM, hypertrophe Kardiomyopathie, Mitral- oder Aortenklappenerkrankungen, arterieller HTN, Diabetes mellitus, Schlaganfall/TIA, LA-Diameter, systolischer pulmonalarterieller Druck, linksventrikuläre Ejektionsfraktion sowie der Einfluss der fünf untersuchten Medikamente und der Radiofrequenzstromablation (Camm et al. 2010, Jahangir und Murarka 2010, Kabukcu et al. 2004, Schotten et al. 2003). Die Faktoren, deren p-Wert in der univariaten Analyse mit #

gekennzeichnet wurde, gingen in die multivariate Analyse ein. Bei der multivariaten Analyse wurde zusätzlich zum p-Wert das jeweilige *Hazard Ratio* angegeben. Dieses bildet sich aus dem Quotienten der Risiken zweier Gruppen und wurde jeweils mit zugehörigem 95-Prozent Konfidenzintervall aufgeführt (Ziegler et al. 2007 c).

C.5.1 Konservative Gruppe

Tabelle C.14 zeigt alle in der univariaten Analyse der konservativen Gruppe getesteten Faktoren mit jeweiligem p-Wert.

Tabelle C14: Univariante Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der konservativen Gruppe.

Patientencharakteristika	p-Wert
Alter (Jahre)	0,867
Geschlecht (männlich/weiblich)	0,214
Art des VHF (parox/pers)	0,227
NYHA I/II	0,694
NYHA III/IV	0,098#
KHK	0,793
DCM	0,324
Mitral-/Aortenklappenerkrankung ($\geq 2^\circ$)	0,449
HCM	0,104
HTN	0,303
Diabetes mellitus	0,861
Schlaganfall/TIA	0,655
LA-Diameter [mm] (Echo)	0,032#
PAPsys [mmHg] (Echo)	0,716
LVEF [%]	0,074#
Antiarrhythmikatherapie	0,117

In die multivariate Analyse wurde eine Herzinsuffizienz des NYHA-Stadiums III/IV, der LA-Diameter und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion eingeschlossen. Nach der Cox-Regression mit Rückwärtselimination blieben sowohl die Herzinsuffizienz des NYHA-Stadiums III/IV als auch der LA-Diameter als Prädiktoren für das Auftreten eines VHF-Rezidivs bestehen. Aus Tabelle C.15 geht hervor, dass die Patienten in der konservativen Gruppe mit einer Herzinsuffizienz der Klasse NYHA III/IV ein 2,445-fach (144,5%) erhöhtes Risiko und Patienten mit einer Vergrößerung des linken Atriums pro Millimeter ein 1,043-fach (4,3%) erhöhtes Risiko für ein VHF-Rezidiv hatten.

Tabelle C.15: Multivariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der konservativen Gruppe.

Prädiktiver Faktor	p-Wert	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
NYHA III/IV	0,043*	2,445	1,028-5,814
LA-Diameter [mm] (Echo)	0,044*	1,043	1,001-1,087

C.5.2 Ablationsgruppe

C.5.2.1 Vor Ablation

In Tabelle C.16 sind die Ergebnisse der univariaten Analyse mit zugehörigem p-Wert in der Subgruppe vor Ablation der Ablationsgruppe dargestellt.

Tabelle C.16: Univariante Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der Ablationsgruppe vor Ablation.

Patientencharakteristika	p-Wert
Alter (Jahre)	0,010#
Geschlecht (männlich/weiblich)	0,332
Art des VHF (parox/pers)	0,534
NYHA I/II	0,250
NYHA III/IV	0,780
KHK	0,044#
DCM	0,156
Mitral-/Aortenklappenerkrankung ($\geq 2^\circ$)	0,068#
HCM	0,398
HTN	0,427
Diabetes mellitus	0,821
Schlaganfall/TIA	0,056#
LA-Diameter [mm] (Echo)	0,620
PAPsys [mmHg] (Echo)	0,837
LVEF [%]	0,317
Antiarrhythmikatherapie	0,008#

Bei der multivariaten Analyse wurden das Alter, eine KHK, eine Mitral-/Aortenklappenerkrankung ($\geq 2^\circ$), ein Schlaganfall/TIA und die Antiarrhythmikatherapie analysiert. Als Ergebnis der Cox-Regression mit Rückwärtselimination zeigten sich keine negativen Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv. Der protektive Einfluss von Amiodaron und Sotalol überlag dem Erfolg von Dronedaron signifikant. Unter Sotalol war das Rezidivrisiko gegenüber Dronedaron 0,464-fach (53,6%) vermindert. Amiodaron senkte das Rezidivrisiko im Vergleich zu Dronedaron 0,472-fach (52,8%) (siehe Tabelle C.17).

Tabelle C.17: Multivariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der Ablationsgruppe vor Ablation.

Prädiktiver Faktor	p-Wert	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
Sotalol vs. Dronedaron	0,038*	0,464	0,225-0,957
Amiodaron vs. Dronedaron	0,018*	0,472	0,253-0,880

C.5.2.2 „Blanking-Periode“

Die univariate Analyse mit p-Werten in der Subgruppe „Blanking-Periode“ der Ablationsgruppe ist in der folgenden Tabelle C.18 aufgeführt.

Tabelle C.18: Univariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der Ablationsgruppe während der „Blanking-Periode“.

Patientencharakteristika	p-Wert
Alter (Jahre)	0,728
Geschlecht (männlich/weiblich)	0,396
Art des VHF (parox/pers)	0,462
NYHA I/II	0,614
NYHA III/IV	0,460
KHK	0,046#
DCM	0,678
Mitral-/Aortenklappenerkrankung ($\geq 2^\circ$)	0,933
HCM	0,621
HTN	0,913
Diabetes mellitus	0,435
Schlaganfall/TIA	0,262
LA-Diameter [mm] (Echo)	0,246
PAPsys [mmHg] (Echo)	0,055#
LVEF [%]	0,097#
Antiarrhythmikatherapie	0,769

Eine KHK, der systolische pulmonalarterielle Druck und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurden bei der multivariaten Analyse in der „Blanking-Periode“ untersucht. Nach Cox-Regression mit Rückwärtselimination zeigten sich keine signifikanten Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv während der „Blanking-Periode“.

C.5.2.3 Nach Ablation

Aus Tabelle C.19 sind die Ergebnisse der univariaten Analyse in der Subgruppe der Ablationsgruppe nach Ablation mit den jeweiligen p-Werten zu entnehmen.

Tabelle C.19: Univariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der Ablationsgruppe nach Ablation.

Patientencharakteristika	p-Wert
Alter (Jahre)	0,403
Geschlecht (männlich/weiblich)	0,946
Art des VHF (parox/pers)	0,748
NYHA I/II	0,854
NYHA III/IV	0,818
KHK	0,522
DCM	0,613
Mitral-/Aortenklappenerkrankung ($\geq 2^\circ$)	0,003#
HCM	0,234
HTN	0,792
Diabetes mellitus	0,785
Schlaganfall/TIA	0,628
LA-Diameter [mm] (Echo)	0,691
PAPsys [mmHg] (Echo)	0,830
LVEF [%]	0,566
Antiarrhythmikatherapie	0,322

In der Analyse der Subgruppe nach Ablation ließ sich ausschließlich eine Mitral- oder Aortenklappenerkrankung ($\geq 2^\circ$) als Prädiktor für ein VHF-Rezidiv feststellen. Das Bestehen einer Mitral- oder Aortenklappenerkrankung ($\geq 2^\circ$) führte in der Subgruppe nach Ablation zu einer 1,733-fachen (73,3%) Erhöhung des Rezidivrisikos (siehe Tabelle C.20).

Tabelle C.20: Cox-Regression zur Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der Ablationsgruppe nach Ablation.

Prädiktiver Faktor	p-Wert	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
Mitral-/ Aortenklappenerkrankung ($\geq 2^\circ$)	0,004*	1,733	1,198-2,513

C.5.3 Konservative Gruppe und Ablationsgruppe

In Abschnitt C.5.3 werden die Patientencharakteristika aller erfassten Fälle der konservativen Gruppe und der Subgruppe der Ablationsgruppe nach Ablation unabhängig von der Gruppeneinteilung zusammengefasst und hinsichtlich bestehender Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv untersucht.

In Tabelle C.21 ist die univariate Analyse der zusammengefassten Fälle der konservativen Gruppe mit denen der Ablationsgruppe nach Ablation dargestellt.

Tabelle C.21: Univariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit zur konservativen Gruppe oder der Subgruppe nach Ablation.

Patientencharakteristika	p-Wert
Alter (Jahre)	0,297
Geschlecht (männlich/weiblich)	0,184
Art des VHF (parox/pers)	0,180
NYHA I/II	0,910
NYHA III/IV	0,322
KHK	0,670
DCM	0,277
Mitral-/Aortenklappenerkrankung ($\geq 2^\circ$)	0,011#
HCM	0,054#
HTN	0,613
Diabetes mellitus	0,855
Schlaganfall/TIA	0,729
LA-Diameter [mm] (Echo)	0,264
PAPsys [mmHg] (Echo)	0,600
LVEF [%]	0,025#
Antiarrhythmikatherapie	0,006#
Radiofrequenzstromablation	<0,001#

Bei der multivariaten Analyse wurden Mitral- oder Aortenklappenerkrankungen ($\geq 2^\circ$), eine hypertrophe Kardiomyopathie, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Antiarrhythmikatherapie sowie die Radiofrequenzstromablation untersucht. Nach Cox-Regression mit Rückwärtselimination stellte sich in der multivariaten Analyse heraus, dass das Bestehen einer Mitral-/Aortenklappenerkrankung ($\geq 2^\circ$) das Risiko eines VHF-Rezidivs 1,364-fach (36,4%) steigert, während die Radiofrequenzstromablation einen hoch signifikanten protektiven Faktor darstellte, der die Rezidivwahrscheinlichkeit 0,559-fach (44,1%) senkte (siehe Tabelle C.22).

Tabelle C.22: Multivariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit zur konservativen Gruppe oder der Subgruppe nach Ablation.

Prädiktiver Faktor	p-Wert	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
Mitral-/ Aortenklappenerkrankung ($\geq 2^\circ$)	0,048*	1,364	1,003-1,859
Radiofrequenzstromablation	<0,001*	0,559	0,419-0,745

Weiterhin wurden Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der komparativen Analyse zwischen konservativer Gruppe und Ablationsgruppe nach Durchführung einer Stufentherapie ($2,2 \pm 0,4$ Ablationen pro Patient) untersucht. Das Ergebnis der univariaten Analyse wird in Tabelle C.23 dargestellt.

Tabelle C.23: Univariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit zur konservativen Gruppe oder der Subgruppe nach Ablation nach Durchführung einer Stufentherapie.

Patientencharakteristika	p-Wert
Alter (Jahre)	0,427
Geschlecht (männlich/weiblich)	0,178
Art des VHF (parox/pers)	0,186
NYHA I/II	0,389
NYHA III/IV	0,013#
KHK	0,863
DCM	0,034#
Mitral-/Aortenklappenerkrankung ($\geq 2^\circ$)	0,701
HCM	0,041#
HTN	0,605
Diabetes mellitus	0,478
Schlaganfall/TIA	0,725
LA-Diameter [mm] (Echo)	0,076#
PAPsys [mmHg] (Echo)	0,294
LVEF [%]	0,010#
Antiarrhythmikatherapie	0,034#
Radiofrequenzstromablation	0,001#

In die multivariate Analyse wurden eine Herzinsuffizienz NYHA III/IV, eine dilatative und hypertrophe Kardiomyopathie, der LA-Diameter, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Antiarrhythmikatherapie und die Radiofrequenzstromablation eingeführt. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse in Tabelle C.24 zeigen, dass sowohl eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV (2,571-fache Risikosteigerung; 157,1%) als auch eine Vergrößerung des LA-Diameters pro Millimeter (1,033-fache Risikosteigerung; 3,3%) das Risiko für das erneute Auftreten von VHF steigern und somit signifikante Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv darstellen. Die Radiofrequenzstromablation senkte wiederum das Rezidivrisiko 0,814-fach (18,6%) und stellte sich als hoch signifikanter protektiver Faktor heraus.

Tabelle C.24: Gemeinsame multivariate Analyse von Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv in der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Durchführung einer Stufentherapie.

Prädiktiver Faktor	p-Wert	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
NYHA III/IV	0,013*	2,571	1,221-5,405
LA-Diameter [mm] (Echo)	0,044*	1,033	1,001-1,065
Radiofrequenzstromablation	0,003*	0,814	0,348-0,539

D DISKUSSION

D.1 Studienpopulation

Die Daten der Tabelle C.1 dieser Arbeit zeigen, dass nicht alle klinischen Charakteristika zwischen der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe gleich verteilt waren. Relevante Faktoren wie Alter, Herzinsuffizienz, KHK, arterieller HTN, Mitral- oder Aortenklappenvitien und der LA-Diameter stimmten jedoch überein. Unterschiede bezüglich der Verteilung der Patientencharakteristika gab es bei dem Bestehen einer DCM, bei der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der Anzahl an Schlaganfällen/TIAs, der Art des VHF und bei der Geschlechterverteilung. In der konservativen Gruppe hatten mehr Patienten eine DCM. Dadurch kann sowohl die durchschnittlich geringere Ejektionsfraktion als auch die signifikant höhere Rate an Schlaganfällen/TIAs in dieser Gruppe erklärt werden, die beide als Komplikationen einer solchen Herzmuskelerkrankung bekannt sind (Jefferies und Towbin 2010). Weiterhin gab es in der konservativen Gruppe eine höhere Anzahl an Patienten mit persistierendem VHF. Dieses Ergebnis könnte ebenfalls aus der höheren Rate an DCM in der konservativen Gruppe resultieren, da die DCM einen wichtigen unabhängigen Faktor für die Progression und „Chronifizierung“ von VHF darstellt (Kerr et al. 2005). Durch das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für einen Schlaganfall besteht ein weiterer Zusammenhang zwischen dem höheren Anteil an Frauen und Schlaganfällen/TIAs in der konservativen Gruppe (Camm et al. 2010). Insgesamt waren die Patienten der konservativen Gruppe etwas stärker mit Komorbiditäten belastet als die Patienten der Ablationsgruppe. Trotz bestehender Indikation zur Katheterablation in der konservativen Gruppe wäre eine Ablationstherapie bei diesen Patienten eventuell weniger erfolgreich gewesen als in der Ablationsgruppe. Zu dieser Vermutung führt insbesondere der höhere prozentuale Anteil an Patienten mit persistierendem VHF in der konservativen Gruppe im Vergleich zur Ablationsgruppe. Während die Katheterablation bei symptomatischem paroxysmalen VHF nach erfolgloser medikamentöser Antiarrhythmikatherapie laut ESC-Leitlinien als Klasse Ia-Empfehlung gilt, ist der Erfolg der Ablation bei persistierendem VHF weniger gesichert (Camm et al. 2010, Camm et al. 2012). Neben der Evaluation des Stadiums der Arrhythmie ist die Untersuchung bezüglich der zugrundeliegenden kardiovaskulären Erkrankungen und VHF-assoziierten Faktoren, wie sie in dieser Studie durchgeführt wurde, vor einer Ablation besonders wichtig, da die Patienten aufgrund der jeweiligen Komorbiditäten und Risikofaktoren unterschiedlich gut für eine Ablationstherapie geeignet sind (Camm et al. 2010, Camm et al. 2012).

D.2 Nebenwirkungen der untersuchten Medikamente

Bei der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie sind neben der Effektivität insbesondere auch die möglichen Nebenwirkungen der unterschiedlichen Präparate zu beachten, die zu einer Verunsicherung und verminderter *Compliance* der Patienten führen können (Calkins et al. 2009). Ein Ziel dieser Arbeit war es, die allgemeinen und spezifischen Nebenwirkungen der fünf untersuchten Medikamente anhand der 685 Beobachtungsintervalle während der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie zu dokumentieren (siehe Tabelle C.2) und mit der vorhandenen Literatur zu vergleichen.

Bei der Behandlung mit Klasse IC-Antiarrhythmika traten in dieser Studie in 10% der Fälle Nebenwirkungen auf. Kardiale unerwünschte Arzneimittelwirkungen können durch das proarrhythmische Potential dieser Antiarrhythmikaklasse hervorgerufen werden und zeigten sich im Rahmen dieser Studie in Form von Bradykardien (2%), Tachykardien (2%) und AV-Blockierungen (1%). Aus diesem Grund sollte ein gründliches EKG-Monitoring während der Einleitung und auch im Verlauf einer solchen Therapie durchgeführt werden (Camm et al. 2010, Pott et al. 2010). Extrakardiale Nebenwirkungen können sich durch gastrointestinale und zentralnervöse Störungen, allergische Hautreaktionen, Geschmacksveränderungen und eine Erhöhung der Leberenzyme äußern, sind jedoch unter Klasse IC-Antiarrhythmika eher selten (Pott et al. 2010). Unsere Daten bestätigten dies. Klasse IC-Antiarrhythmika konnten in unserer Studie mit guter Verträglichkeit verabreicht werden. In nur 3% kam es zu psychosomatischen/neurologischen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Schwäche und in 1% zu gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit.

Unter der Behandlung mit Sotalol kam es ebenfalls in 10% der Fälle zu Nebenwirkungen, wobei in 4% Bradykardien dokumentiert wurden. Neben Dyspnoe und Müdigkeit gelten Bradykardien als Hauptnebenwirkungen der Sotaloltherapie (Soyka et al. 1990). Weiterhin traten Tremor (2%) sowie Schwindel, Schwäche und Kopfschmerzen (4%) auf. Diese Nebenwirkungen sind möglicherweise auf die antagonistische Wirkung von Sotalol am Betarezeptor zurückzuführen (Hohnloser und Woosley 1994). In einer Untersuchung anhand mehrerer kontrollierter Studien mit insgesamt 1288 Patienten wurde das Auftreten von Proarrhythmien unter Sotalol mit einer Rate von 4,3% als weitere wichtige Nebenwirkung festgestellt. Häufig manifestiert sich diese in einer *Torsade-de-pointes*-Tachykardie (Soyka et al. 1990). In unserer Studie wurden keinerlei proarrhythmische Effekte im Sinne von *Torsade-de-pointes*-Tachykardien unter Sotalol beobachtet.

Amiodaron war in dieser Studie das Medikament mit den zweithäufigsten Nebenwirkungen (27%) und dem größten Spektrum unterschiedlicher extrakardialer unerwünschter Wirkungen. In der Literatur werden Nebenwirkungsraten von ca. 15% (z.B. Bradykardie, Schilddrüsen-

funktionsstörungen, erhöhte Photosensitivität) im ersten Behandlungsjahr einer Amiodarontherapie angegeben. Unter einer Dauertherapie kann die Prävalenz auf bis zu 50% steigen, wodurch Abbruchraten der Therapie zwischen 20 und 50% resultieren können (Van Erven und Schalij 2010). Dies ist durch das bereits beschriebene spezielle pharmakologische Wirkungsprofil von Amiodaron mit Blockierung von Natrium-, Kalzium und Betarezeptoren sowie Verlängerung der Repolarisationszeit, einer starken Lipophilie und dem hohen Jodgehalt des Amiodaronmoleküls zu erklären (Sohns und Zabel 2010, Van Erven und Schalij 2010). Zu den typischen kardialen Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Amiodaron zählen Bradykardien, AV-Überleitungsstörungen und QT-Verlängerungen (Connolly 1999, Sohn und Zabel 2010). Auch in dieser Studie traten Bradykardien (2%) und QT-Verlängerungen (1%) auf. Selten kam es zu Tachykardien (1%) und AV-Blockierungen (1%). Extrakardiale Nebenwirkungen zeigten sich in unserem Patientenkollektiv vor allem in Form einer Hyperthyreose (6%). Mit 6% befindet sich unser Ergebnis im Bereich der in der vorhandenen Literatur angegebenen Inzidenzen für eine Amiodaron-assoziierte Hyperthyreose. Dieser liegt zwischen 1 und 32%. Für eine Hypothyreose werden Raten zwischen 1 und 23% angegeben (Van Erven und Schalij 2010). In unserer Studie kam es jedoch nicht zu Schilddrüsenunterfunktionen unter Amiodaron. Diese insgesamt unter Amiodaron häufig auftretenden Veränderungen der Schilddrüsenfunktion (15 bis 20%) sind durch die Strukturformel und den Jodgehalt des Medikamentes zu erklären, wodurch es den Schilddrüsenhormonen stark ähnelt (Basaria und Cooper 2005, Bogazzi et al. 2012, Martino et al. 2001). Daher ist eine Schilddrüsenuntersuchung mit Bestimmung von Serum-TSH, fT3, fT4, TPO-Antikörpern und einer Schilddrüsenultraschalluntersuchung unerlässlich, um Patienten mit Prädisposition oder bereits bestehender Schilddrüsendysfunktion vor dem Therapiebeginn zu identifizieren. Bei einer Dauertherapie sollten die Schilddrüsenparameter in regelmäßigen Abständen weiter kontrolliert werden (Van Erven und Schalij 2010). Eine Veränderung der Schilddrüsenparameter muss nicht zwangsläufig zum Abbruch der Amiodarontherapie führen und kann nach Evaluation durch einen Endokrinologen in bestimmten Fällen weiter toleriert werden (Basaria und Cooper 2005, Van Erven und Schalij 2010). Auch dermatologische Nebenwirkungen sind als Folge einer Amiodarontherapie bekannt (Van Erven und Schalij 2010). In 4% der Fälle kam es bei den Patienten dieser Studie unter Amiodaron zu einer erhöhten Photosensibilität der Haut. Laut Literaturangaben kann es bei bis zu der Hälfte der Patienten zu dermatologischen Manifestationen kommen. Im Allgemeinen sind solche Amiodaron-assoziierten Hautveränderungen jedoch reversibel (Dereure 2001, Van Erven und Schalij 2010). Weitere dokumentierte Nebenwirkungen waren pulmonaler Art. In 2% der Fälle kam es bei den Patienten während unserer Beobachtungszeit unter Amiodaron zu einer Pneumonitis. Dies ist eine dosisabhängige und eher seltene, aber potentiell schwere Komplikation, die zu der

Entwicklung einer Lungenfibrose führen kann. Bei einer täglichen Dosis von 200mg liegt die Inzidenz zwischen 0,1 und 1,6% (Van Erven und Schalij 2010). Generell ist die Prognose der Amiodaron-induzierten Lungentoxizität jedoch günstig. Radiologische Veränderungen bilden sich meist innerhalb von ein bis drei Monaten vollständig zurück (Schwaiblmair et al. 2010). Bei den vier Patienten dieser Studie bestätigte sich die Reversibilität der Amiodaron-assoziierten Pneumonitis. Es waren keine langfristigen pulmonalen Schäden zu verzeichnen. Reversible Mikroablagerungen in der Kornea kommen nach aktueller Datenlage bei fast allen Patienten unter einer Amiodarontherapie vor und geben selten Grund zur Therapiebeendigung (Mäntyjärvi et al. 1998, Van Erven und Schalij 2010). In dieser Studie kam es allerdings nur in 2% der Fälle zu nachgewiesenen Korneaablagerungen sowie in ebenfalls 2% zu einer Visusverschlechterung. Als weitere Nebenwirkungen, die während der Therapie mit Amiodaron festgestellt wurden und bei denen ein Therapieabbruch für gewöhnlich nicht indiziert ist, wurden gastrointestinale Beschwerden (1%), erhöhte Leberwerte (1%) und neurologische Nebenwirkungen in Form eines Tremors (2%) oder einer Schwäche und Kopfschmerzen (3%) dokumentiert (Van Erven und Schalij 2010). Insgesamt fordert die Therapie mit Amiodaron eine regelmäßige klinische Überwachung und die hohe Aufmerksamkeit des behandelnden Arztes und des Patienten in Bezug auf die genannten und zu erwartenden Nebenwirkungen (Goldschlager et al. 2000). Zu den Basisuntersuchungen gehören neben den genannten Schilddrüsenuntersuchungen regelmäßige Kontrollen der Leberwerte und ein Röntgenbild des Thorax. Lungenfunktionstests und Augenuntersuchungen sind einmalig bei Therapiebeginn durchzuführen und in der Regel später nur bei Verdacht auf Amiodaron-assoziierte Nebenwirkungen indiziert (Van Erven und Schalij 2010, Sohns und Zabel 2010). Obwohl Amiodaron aufgrund der genannten Nebenwirkungen nicht als Mittel der ersten Wahl gilt, spielt es in der heutigen Therapie von VHF eine zentrale Rolle, da es als effektivstes und gleichzeitig relativ sicheres Antiarrhythmikum gilt (Sohns und Zabel 2010, Van Erven und Schalij 2010).

Dronedaron wurde 2010 als Medikament mit vergleichbar hohem antiarrhythmischen Potential wie Amiodaron aber geringerer Nebenwirkungsrate durch seine veränderte Strukturformel (siehe A.5.1.) auf den Markt gebracht (Gonska 2010). In dieser Studie kam es dennoch zu einer höheren Anzahl an Nebenwirkungen unter Dronedaron im Vergleich zu Amiodaron (29% vs. 27%). Es waren gastrointestinale, kardiale, neurologische und nephrologische Nebenwirkungen unter Dronedaron zu beobachten. Mit 6% war die Häufigkeit der gastrointestinalen Beschwerden unter Dronedaron deutlich höher als unter Amiodaron (1%). Nach der aktuellen Datenlage gelten gastrointestinale Beschwerden unter der Dronedarontherapie mit einer Inzidenz von bis zu 24% als häufigste Nebenwirkung (Gonska 2010, Naccarelli et al. 2011). In der DIONYSOS-Studie, die Dronedaron und Amiodaron hinsichtlich ihrer Effektivität und Sicherheit verglich, betraf der

Anteil gastrointestinaler Nebenwirkungen sogar 39% des Gesamtanteils an Dronedaron-assoziierten Nebenwirkungen. Am häufigsten kam es dabei zu Diarrhoe (8%) (Le Heuzey et al. 2010). Nach einer Studie von Naccarelli et al. führen gastrointestinale Symptome einer Dronedarontherapie allerdings nur in ca. 3,2% zum Therapieabbruch (Naccarelli et al. 2011). Neben den gastrointestinalen Beschwerden litten die Patienten in unserer Studie während einer Dronedarontherapie zudem unter neurologischen Nebenwirkungen wie Schwäche, Schwindel und Kopfschmerzen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der DIONYSOS-Studie (Dronedaron 1,7% vs. Amiodaron 6,7%) traten neurologische Störungen in unserem Patientenkollektiv mit 6% unter Dronedaron häufiger auf als unter Amiodaron (3%) (Le Heuzey et al. 2010). Besonders auffällig war die negative kardiale Beeinflussung bei Patienten mit Herzinsuffizienz unter einer Dronedarontherapie. In 12% der Fälle kam es in unserer Studie unter Dronedaron zu einer Erhöhung des NYHA-Stadiums, stellvertretend für eine Zunahme der Herzinsuffizienz. Ähnliche Komplikationen traten auch in der PALLAS- und der ANDROMEDA-Studie auf (Connolly et al. 2011, Køber et al. 2008, Naccarelli et al. 2011). In der PALLAS-Studie, welche die Verträglichkeit einer Dronedarontherapie bei Patienten mit permanentem VHF und gesteigertem Risiko für vaskuläre Ereignisse untersuchte, wurden einige schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen von Dronedaron beobachtet. Im Vergleich zu der Placebogruppe kam es in der Dronedarongruppe gehäuft zum Neuauftreten oder zur Symptomverschlechterung bei Herzinsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Therapieintensivierung (43 vs. 24 Fälle). Weiterhin traten unter Dronedaron vermehrt Schlaganfälle (23 vs. 10 Fälle) und kardiovaskulär bedingte Todesfälle (21 vs. 10 Fälle) auf. Die Studie wurde vorzeitig gestoppt und warnt vor einer Dronedarontherapie bei kardiovaskulärer Vorbelastung, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz und bei permanentem VHF (Connolly et al. 2011). Die ANDROMEDA-Studie untersuchte die Dronedarontherapie bei Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium III bis IV). Unter der Dronedarontherapie kam es fünfmal häufiger zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz als im Placebovergleich (Køber et al. 2008). Dieser in der PALLAS- und der ANDROMEDA-Studie festgestellte Effekt ist möglicherweise auf die ausgeprägte negativ inotrope Wirkung von Dronedaron zurückzuführen und resultiert in der Empfehlung, Dronedaron nicht bei instabiler Herzinsuffizienz oder NYHA-Stadien von III und IV einzusetzen (Connolly et al. 2011, Gonska 2010, Køber et al. 2008, Naccarelli et al. 2011). Weiterhin kam es in unserer Studie unter Dronedaron im Gegensatz zu Amiodaron zu einem Kreatininanstieg (2%). Nach aktuellen Untersuchungsergebnissen sind solche Laborwerterhöhungen besonders in den ersten 5 Tagen nach Therapiebeginn zu erwarten, wobei eine langsame Absenkung nach 7 bis 14 Tagen beobachtet wurde (Gonska 2010). Bradykardien traten unter Dronedaron in unserem

Patientenkollektiv wie unter Amiodaron in 2% der Fälle auf. In der DIONYSOS-Studie wurden Bradykardien unter Dronedaron seltener beobachtet als unter Amiodaron. Übereinstimmend mit DIONYSOS und anderen Studien kam es bei der Behandlung mit Dronedaron im Vergleich zu Amiodaron zu weniger Schilddrüsenfunktionsstörungen (0% vs. 6%), dermatologischen (0% vs. 4%), okulären (0% vs. 4%) und pulmonalen Nebenwirkungen (0% vs. 2%) (Gonska 2010, Le Heuzey et al. 2010, Naccarelli et al. 2011). Erhöhte Leberwerte wurden unter der Dronedarontherapie in unserer Studie nicht dokumentiert und traten auch in anderen Studien nicht vermehrt auf (Le Heuzey et al. 2010, Naccarelli et al. 2011). Anfang 2011 wurde jedoch von der *U.S. Food and Drug Administration* und dem Hersteller Sanofi Aventis vor Leberschädigung und Leberversagen unter einer Dronedarontherapie gewarnt, nachdem einige Fälle solcher Nebenwirkungen aufgetreten waren. In zwei Fällen war nach Eintreten eines akuten Leberversagens eine Lebertransplantation nötig geworden. In beiden Fällen waren Frauen im Alter von ca. 70 Jahren mit normalen Leberwerten vor Therapiebeginn betroffen. Die Komplikationen traten nach viereinhalb und sechs Monaten nach dem Ansetzen von Dronedaron auf (*U.S. Food and Drug Administration* 2011). Zur Prävention einer solchen manifesten Nebenwirkung ist eine engmaschige Kontrolle der Leberenzyme während einer Therapie mit Dronedaron notwendig und die Verabreichung bei Patienten mit Leberschädigung kontraindiziert (Naccarelli et al. 2011).

Alles in allem zeigte sich, dass die von Studien wie DIONYSOS beschriebene und durch die veränderte Pharmakologie versprochene Reduktion von Nebenwirkungen unter der Therapie mit Dronedaron im Vergleich zu Amiodaron ausblieb (Le Heuzey et al. 2010). Insgesamt kam es in dieser Studie unter Dronedaron häufiger zu Nebenwirkungen als unter Amiodaron. Die Amiodarontherapie wies lediglich ein umfangreicheres Spektrum an auftretenden Nebenwirkungen und beeinflussten Organen auf. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die jeweilig untersuchte Fallzahl mit 49 (Dronedaron) und 163 (Amiodaron) Fällen unterschiedlich groß war, was die Aussagen dieses Vergleiches in Bezug auf die Dronedarontherapie eventuell beeinflusst haben kann.

Betablocker gehören zu den sichersten Substanzen in der heutigen kardiovaskulären Therapie und senken laut mehrerer prospektiver Studien die Morbidität und Mortalität bei ihrem Einsatz in unterschiedlichen Indikationsfeldern (Grönefeld und Bänsch 2010). Die Begünstigung des Auftretens von Arrhythmien durch das proarrhythmische Potential von Betablockern stellt ein bekanntes, aber relativ geringes Risiko dar (Kühlkamp et al. 2002). Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen die gute Verträglichkeit von Betablockern. In beiden Patientenkollektiven wurden Betablocker gut toleriert und führten in nur 4% der Fälle zu Nebenwirkungen, die sich

ausschließlich als Bradykardien äußerten. Schwerwiegende Komplikationen traten unter der Betablockertherapie nicht auf.

D.3 Prädiktive Faktoren

Bezüglich des Auftretens von VHF existieren vielerlei Assoziationen mit unterschiedlichen Einflussfaktoren (Camm et al 2010). Derzeit werden wie in C.5 beschrieben insbesondere das Alter, das Geschlecht, die Art des VHF (paroxysmal/persistierend), eine Herzinsuffizienz NYHA-Stadium I/II und III/IV, verschiedene Kardiomyopathien, Mitral- oder Aortenklappenerkrankungen, ein arterieller HTN, ein Diabetes mellitus, ein Schlaganfall/TIA, der LA-Diameter, der systolische pulmonalarterielle Druck und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als prädiktive Faktoren diskutiert und in Studien untersucht (Camm et al. 2010, Jahangir und Murarka 2010, Kabukcu et al. 2004, Schotten et al. 2003, Sohns et al. 2013). In unserer Studie wurden die genannten Faktoren in einem großen repräsentativen Kollektiv von 331 Patienten analysiert. Zusätzlich wurde der Einfluss der antiarrhythmischen medikamentösen Therapie und der invasiven Therapie durch die Pulmonalvenenablation untersucht. Dabei wurden die Fälle der konservativen Gruppe und der Subgruppen der Ablationsgruppe (vor Ablation, „Blanking-Periode“, nach Ablation) einzeln untersucht, während die Fälle nach Ablation mit denen der konservativen Gruppe zusätzlich gemeinsam analysiert wurden. Als signifikante prädiktive Faktoren für ein VHF-Rezidiv ließ sich in der multivariaten Analyse eine Herzinsuffizienz des Stadiums NYHA III/IV (siehe Tabelle C.15 und C.24), ein vergrößertes linkes Atrium, gemessen als LA-Diameter (siehe Tabelle C.15 und C.24) und Mitral- oder Aortenklappenerkrankungen (siehe Tabelle C.20 und C.22) herausarbeiten. Die Radiofrequenzstromablation stellte sich als signifikanter prädiktiver Faktor mit protektivem Einfluss bezüglich der Rezidivwahrscheinlichkeit dar (siehe Tabelle C.22 und C.24). Auch für Amiodaron und Sotalol konnte im Vergleich zu Dronedaron eine signifikante Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit nachgewiesen werden (siehe Tabelle C.17).

Eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV ließ sich in der multivariaten Analyse für die konservative Gruppe (2,445-fach erhöhtes Risiko) und in der gemeinsamen Untersuchung von konservativer Gruppe und der Ablationsgruppe mit Reablationen (2,571-fach erhöhtes Risiko) als prädiktiver Faktor nachweisen. Die Herzinsuffizienz koexistiert häufig mit VHF und konnte auch in mehreren anderen Studien als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten dieser Arrhythmie identifiziert werden (Benjamin et al. 1994, Hoppe et al. 2006). Die Inzidenz von VHF bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz liegt zwischen 10 bis 30%. Wie auch in unserer Studie dargestellt, ist VHF dabei besonders mit den höheren NYHA-Stadien III und IV assoziiert (Dries

et al. 1998, Stevenson und Stevenson 1999, Stevenson et al. 1996). Eine besonders wichtige Rolle scheint das atriale *Remodelling* bei der Promotion des VHF bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu spielen. Durch die Bildung einer interstitiellen Fibrose kommt es dabei zu atrialen Konduktionsstörungen (Li et al. 1999). Zudem tritt ein kontraktiles atriales *Remodelling* auf, welches in der Dilatation des Atriums resultiert. Die chronische Dehnung des Atriums fördert die weitere Fibrosierung sowie die vermehrte zelluläre Hypertrophie und Fibroblastenproliferation, die gemeinsam mit dem elektrischen *Remodelling* mit Verkürzung der atrialen Refraktärzeit, als elektroanatomisches Substrat die Grundlage für die Progression des VHF und somit auch der Herzinsuffizienz bilden (Camm et al. 2010, Dickstein et al. 2008, Schotten et al. 2003). Als prädiktiver Faktor verminderte eine bestehende Herzinsuffizienz in unserer Studie sowohl den Erfolg der rein medikamentösen antiarrhythmischen Therapie als auch die Wahrscheinlichkeit einer langfristigen Rezidivfreiheit durch die Pulmonalvenenablation (inklusive Reablationen). Daher sollte die Entscheidung für eine Ablationsbehandlung insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz individuell und sorgfältig getroffen werden (Camm et al. 2012).

Der Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und linksatrialer Dilatation wurde auch in der multivariaten Analyse unserer Studie deutlich (siehe Tabelle C.15 und C.24). Die Größenausdehnung des linken Vorhofs, gemessen als LA-Diameter, war in den gleichen Gruppenanalysen ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten von VHF, in denen sich auch die Herzinsuffizienz als prädiktiver Faktor manifestierte (konservative Gruppe (1,043-fach erhöhtes Risiko) und gemeinsame Analyse von konservativer Gruppe und der Ablationsgruppe mit Reablationen (1,033-fach erhöhtes Risiko)). Jedoch spielt die Ausdehnung des linken Atriums mit vergrößertem LA-Diameter auch als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von VHF eine wichtige Rolle. In der *Cardiovascular Health*-Studie war der echokardiographisch gemessene LA-Diameter, stellvertretend für die Vergrößerung des linken Atriums, sogar einer der signifikantesten Risikofaktoren für das Auftreten von VHF (Rosenberg et al. 2012). Das Bestehen von VHF begünstigt wiederum die im vorangehenden Absatz beschriebenen elektrischen und anatomischen *Remodelling*-Prozesse am Atrium einschließlich der linksatrialen Dilatation (Schotten et al. 2003). Dabei ist besonders die Dauer der Arrhythmie ausschlaggebend (Dittrich et al. 1999). Die Rhythmuskontrolle, mit Wiederherstellung eines Sinusrhythmus, ist mit der Verminderung des LA-Diameters assoziiert und daher bei Patienten mit linksatrialer Dilatation anzustreben (Oral et al. 2006). Vor der Rhythmuskontrolle durch eine Pulmonalvenenablation wird der LA-Diameter üblicherweise als diagnostisches Kriterium für die Patientenselektion eingesetzt, da er für den Erfolg der Ablationstherapie von prognostischem Wert ist (Berruezo et al. 2007, Nedioš et al. 2011). Bei mildereren Graden der Dilatation kann die Radiofrequenzstromablation ein strukturelles und funktionelles linksatriales *Remodelling* positiv

beeinflussen und umkehren (Kuppahally et al. 2010). Die Frage, bis zu welchem Stadium der atrialen Dilatation die Ablation erfolgversprechend sein kann, ist Gegenstand unterschiedlicher Studien (Berruezo et al. 2007, Nedios et al. 2011). So ergaben die Ergebnisse von Berruezo et al. zur Untersuchung prä-prozeduraler Prädiktoren vor der Pulmonalvenenablation Erfolgsraten von über 85% bei einem LA-Diameter ≤ 45 Millimetern (Berruezo et al. 2007). Durch ein fortgeschrittenes *Remodelling* mit größerem LA-Diameter kann der Erfolg der Pulmonalvenenisolation jedoch negativ beeinträchtigt werden (Zhuang et al. 2012). Dies bestätigte sich in unserer Studie durch die Tatsache, dass die Vergrößerung des LA-Diameters pro Millimeter den Erfolg der antiarrhythmischen Therapie als prädiktiver Faktor in der gemeinsamen multivariaten Analyse von konservativer und Ablationsgruppe mit Reablationen negativ beeinflusste. Besonders bei Patienten mit persistierendem VHF, das mit einer fortgeschrittenen linksatrialen Dilatation assoziiert ist, besteht meist die Notwendigkeit der Durchführung mehrerer Ablationen zum Erreichen eines Therapieerfolges (Nedios et al. 2011).

Einen weiteren Faktor, der mit dem Risiko von VHF verbunden ist, stellt das Bestehen einer Herzklappenerkrankung dar (Camm et al. 2010). Daher wird VHF, das in Verbindung mit Herzklappenerkrankungen auftritt, von dem sogenannten „*nonvalvular atrial fibrillation*“, bei dem die Arrhythmie ohne zugrundeliegende Herzklappenveränderungen (rheumatische Mitralklappenerkrankung, Mitralklappenrekonstruktion, beispielsweise Herzklappenersatz) besteht, unterschieden (Fuster et al 2006). In der *Framingham Heart*-Studie war das Risiko eines VHF bei Patienten mit Klappenvitien bis zu 3,4-fach erhöht (Benjamin et al. 1994). In unserer Studie zeigte sich diese Erkrankung in der Subgruppe nach Ablation (1,733-fach erhöhtes Risiko) und in der gemeinsamen Untersuchung der konservativen Gruppe und der Ablationsgruppe nach Ablation (1,364-fach erhöhtes Risiko) als signifikanter negativer Einflussfaktor für das Auftreten von VHF. Auch in anderen Studien wurde die Beeinträchtigung des Erfolges einer Pulmonalvenenisolation durch eine vorhandene Herzklappenerkrankung beschrieben (Yasuda et al. 2004). Langfristig kann oftmals nur ein frequenzkontrollierendes Therapiekonzept erreicht werden (Camm et al. 2010). Während VHF als Folge einer Aortenklappenerkrankung eher in späteren Stadien eintritt, ist sie bei Mitralklappenerkrankungen durch die begleitende linksatriale Dehnung häufiger schon eine frühe Erscheinung, bei der die Indikation für eine Mitralklappenkorrektur bereits frühzeitig gestellt werden kann (Camm et al. 2010, Vahanian et al. 2007).

D.4 Effektivitätsvergleich der fünf untersuchten Medikamente

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von 56 randomisierten, kontrollierten Studien belegte, dass eine Antiarrhythmikatherapie einschließlich der Klassen IA, IC (Flecainid und Propafenon), II (Metoprolol) und III (Amiodaron, Dronedaron, Sotalol) die Rezidivrate von VHF insgesamt im Vergleich zu Patienten ohne antiarrhythmische Therapie um 20 bis 50% senkt (Lafuente-Lafuente et al. 2012). Ziel unserer Studie war es, zu evaluieren, ob es bei der pharmakologischen Therapie Unterschiede bezüglich der Effektivität im Sinne von Freiheit von VHF und atrialen Tachykardien in Abhängigkeit von der jeweiligen Therapieoption gibt.

Anhand unserer Ergebnisse ließen sich signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Effektivität den Sinusrhythmus zu erhalten lediglich in der Analyse der Subgruppe vor Ablation feststellen. Dabei war die Therapie mit Amiodaron erfolgreicher als eine Betablocker- ($p=0,002$), Klasse IC-Antiarrhythmika- ($p=0,044$) und Dronedarontherapie ($p=0,016$). Die Wirksamkeit von Sotalol und Amiodaron unterschied sich nicht signifikant. Auch die Sotaloltherapie war effektiver als Dronedaron ($p=0,028$) (siehe Abbildung C.2).

Amiodaron gilt als effektivstes Antiarrhythmikum im Placebovergleich und verringert die Rezidivrate um ein Vielfaches (Calkins et al. 2009). Betablocker hingegen senken die Rezidivrate mit 12% im Vergleich zu einem Placebo nur moderat. Zudem mag der antiarrhythmische Effekt der Betablocker zu großen Teilen lediglich auf der verbesserten Frequenzkontrolle durch die Betablockertherapie beruhen. Diese kann das Ausmaß einer Begleitsymptomatik von VHF herabsetzen und somit zu einer Verschleierung von rezidivierendem VHF führen (Camm et al. 2010).

Klasse IC-Antiarrhythmika haben wiederum eine stärkere antiarrhythmische Wirkung und verdoppeln die Wahrscheinlichkeit den Sinusrhythmus aufrechtzuerhalten (Camm et al. 2010). Im Vergleich zu Amiodaron schneiden sie wie in dieser Studie allerdings signifikant schlechter ab (siehe Abbildung C.2). In der Literatur wird angegeben, dass die Wirkung von Klasse IC-Antiarrhythmika ein VHF-Rezidiv nur halb so effektiv verhindert wie Amiodaron (Calkins et al. 2009, Roy et al. 2000). Die unterschiedliche antiarrhythmische Effektivität mit Überlegenheit von Amiodaron gegenüber Klasse IC-Antiarrhythmika kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass Amiodaron zusätzlich zu seiner typischen Wirkung als Klasse III-Antiarrhythmikum (Kaliumkanalblocker) auch über die Mechanismen der Klasse I-, II-, und IV-Antiarrhythmika verfügt (Pott et al. 2010).

Zum Vergleich der Wirkung von Dronedaron und Amiodaron untersuchte die DIONYSOS-Studie insgesamt 504 Patienten mit einer mittleren Behandlungsdauer von sieben Monaten. Trotz der pharmakologischen Ähnlichkeiten der beiden Medikamente war Dronedaron einer

Amiodarontherapie signifikant unterlegen (75,1 vs. 58,8% VHF-Rezidive, $p < 0,0001$) (Le Heuzey et al. 2010). In unserer Studie wurden sogar 53% weniger Rezidive unter Amiodaron im Vergleich zu Dronedaron verzeichnet. Die Amiodarontherapie war somit signifikant erfolgreicher als die Dronedarontherapie ($p = 0,018$) (siehe Tabelle C.17). Auch die Ergebnisse einer systematischen Literaturübersicht randomisierter, kontrollierter Studien, welche die Wirksamkeit von Amiodaron, Dronedaron oder beiden Medikamenten untersuchten, fielen zugunsten einer Amiodarontherapie aus ($p < 0,001$) (Piccini et al. 2009 b). Daher ist anzunehmen, dass gerade die besondere pharmakologische Wirkungsweise von Amiodaron von entscheidender Bedeutung für die überlegene antiarrhythmische Effektivität gegenüber Dronedaron ist (Sohns und Zabel 2010).

Amiodaron und Sotalol zeigten vergleichbare Ergebnisse bei der Rezidivprophylaxe von VHF (siehe Abbildung C.2). Auch in der SAFE-T-Studie waren Sotalol und Amiodaron bei Patienten mit KHK ähnlich effektiv. Die Beobachtungszeiträume bis zum Auftritt eines Rezidivs unterschieden sich bei beiden Medikamenten nicht signifikant ($p = 0,53$) (Singh et al. 2005). Die Daten anderer Untersuchungen wichen zum Teil von diesen Ergebnissen ab und erzielten größere Erfolge mit einer Amiodarontherapie im Vergleich zu der Sotaloltherapie (Camm et al. 2010, Piccini et al. 2009 b).

Weiterhin war auch Sotalol in der Subgruppe vor Ablation erfolgreicher als Dronedaron (siehe Abbildung C.2). Im Vergleich zur Dronedarontherapie kam es zu 54% weniger Rezidiven unter der Sotaloltherapie. Die Datenlage zum Effektivitätsvergleich dieser beiden Medikamente ist aktuell durch mangelnde Studien unklar. Daher ist die Durchführung groß-angelegter randomisierter Studien zum Vergleich von Sotalol vs. Dronedaron von großem Interesse (Torp-Pedersen et al. 2010).

Im Gegensatz zu den beschriebenen Ergebnissen der Subgruppe vor Ablation zeigten sich in der konservativen Gruppe keine signifikanten Erfolgsunterschiede zwischen Betablockern, Klasse IC-Antiarrhythmika, Sotalol, Amiodaron und Dronedaron. Das nach aktueller Datenlage als effektivstes, verfügbares Antiarrhythmikum geltende Amiodaron zeigte in der konservativen Gruppe keine Überlegenheit bezüglich seiner antiarrhythmischen Wirkung (Sohns und Zabel 2010). Wie lange die in der Literatur beschriebenen überlegenen Effekte von Amiodaron bei dauerhafter Therapie anhalten, ist bisher unklar (Lafuente-Lafuente et al. 2012). Die höchste Wahrscheinlichkeit, einen Sinusrhythmus zu erhalten, besteht früh im zeitlichen Verlauf von VHF (Camm et al. 2010). Die Tatsache, dass bei den untersuchten Patienten nach optimaler Therapie bereits mindestens ein Antiarrhythmikum versagt hatte, mag somit eine Auswirkung auf das antiarrhythmische Potential effektiverer Antiarrhythmika wie Amiodaron gehabt haben. Weiterhin können Faktoren wie ein vergrößerter LA-Diameter Einfluss auf die Wirksamkeit von

antiarrhythmischen Medikamenten nehmen (Camm et al. 2010). In diesem Zusammenhang zeigt Abbildung C.15 den prädiktiven Einfluss des LA-Diameters, der sich in der konservativen Gruppe durch die Cox-Regression bestätigen ließ. Insgesamt sprechen die Ergebnisse in der konservativen Gruppe aufgrund fehlender Erfolgsdifferenzen der als unterschiedlich effektiv geltenden Antiarrhythmika für eine frühzeitige Indikation zur Ablationstherapie, um das „Chronifizieren“ von VHF und die Entwicklung einer Antiarrhythmika-Refraktärität zu vermeiden sowie die Wahrscheinlichkeit eines längerfristigen Rhythmuserhalts zu erhöhen.

Auch in der Subgruppe nach Ablation konnten keine signifikanten Effektivitätsunterschiede der fünf untersuchten Medikamente festgestellt werden. In dieser Subgruppe können die fehlenden Erfolgsdifferenzen zusätzlich zu dem vorangehend für die konservative Gruppe beschriebenen Faktor der langfristigen Antiarrhythmikatherapie auch durch den Erfolg der Radiofrequenzstromablation erklärt werden. Das bedeutet, dass der Erfolg der Kombinationstherapie aus medikamentöser Therapie und Pulmonalvenenablation vor allem der Ablation zuzuschreiben ist, unabhängig davon mit welchem Medikament sie kombiniert wird. Nach den Daten dieser Studie erzielen z.B. moderat antiarrhythmisch wirksame Medikamente wie Betablocker in der Kombinationstherapie ähnliche Erfolge wie das effektivste Antiarrhythmikum Amiodaron (siehe Abbildung C.4). Wie Calkins et al. nach der Durchführung zweier systematischer Literaturanalysen dokumentieren, sind die Erfolgsraten der Kombinationstherapie insgesamt höher als die der reinen Ablationstherapie (Calkins et al. 2009). Daher sollte eine medikamentöse Behandlung nach Ablation weiterhin erwogen werden. Unseren Ergebnissen nach ist jedoch nicht immer mit einer unterschiedlichen Manifestation der Effektivität verschiedener Antiarrhythmika zu rechnen, weshalb sich die Auswahl des Medikamentes nach der individuellen Verträglichkeit und den Komorbiditäten des Patienten richten sollte.

D.5 Frührezidive in der „Blanking-Periode“

Wie bereits in Abschnitt A.5.3 beschrieben, kann es in den ersten zwei bis drei Monaten nach einer Katheterablation vermehrt zu VHF-Rezidiven kommen, die vor allem auf lokale Entzündungsreaktionen und Pulmonalvenenrekonnektion zurückzuführen sind (Leong-Sit et al. 2011, Link 2009, Natale et al. 2007). Die Bedeutung dieser Rezidive für die Langzeitprognose von VHF wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Dabei erwiesen sich frühe Rezidive nach Ablation als starker prädiktiver Faktor für das Auftreten von Spätrezidiven außerhalb der „Blanking-Periode“ (Leong-Sit et al. 2011, Link 2009, Oral et al. 2002, Themistoclakis et al. 2008). Innerhalb der ersten 60 Tage nach Ablation kam es in unserer Studie in 42,2% der Fälle zu einem Rezidiv. Auch in anderen Studien schwankte die Rate für Frührezidive zwischen 35% und

46% (Bertaglia et al. 2005, Oral et al. 2002). In 57% der Fälle führten diese Frührezidive bei den Patienten der Ablationsgruppe dieser Studie zu einem späteren Therapieversagen außerhalb der „Blanking-Periode“, während in 43% kein weiteres Rezidiv eintrat. Aktuelle Literaturdaten geben die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivfreiheit nach Ende der „Blanking-Periode“ trotz Frührezidiv mit Werten zwischen 30 und 50% an (Link 2009, Oral et al. 2002).

Bisher existieren nur limitierte Daten bezüglich der optimalen Therapie in der „Blanking-Periode“. Um VHF-assoziierte Symptome und deren Konsequenzen wie Hospitalisation oder Kardioversion zu verhindern, wird oftmals eine empirische pharmakologische antiarrhythmische Therapie in dieser Phase durchgeführt (Roux et al. 2009). In der 5A-Studie von Leong-Sit et al. wurde der Einfluss einer Antiarrhythmikatherapie während der ersten sechs Wochen nach Durchführung der Prozedur auf den Langzeiterfolg der Ablation untersucht. Die Hypothese, dass die Reduktion früher Rezidive durch das Verhindern von atrialem *Remodelling* einen signifikanten Effekt auf die Rezidivwahrscheinlichkeit von VHF nach sechs Monaten haben würde, konnte nicht bestätigt werden. Als Erklärung für dieses Ergebnis wurde unter anderem die Rekonnektion der isolierten Pulmonalvenen mit dem linken Atrium diskutiert, die nicht durch eine antiarrhythmische Therapie beeinflussbar ist (Leong-Sit et al. 2011). Jedoch konnte das Auftreten klinisch relevanter Rezidive in den ersten sechs Wochen sowie die Kardioversions- und Hospitalisationsrate signifikant reduziert werden (Roux et al. 2009). Nicht untersucht wurde die unterschiedliche Wirkung verschiedener Antiarrhythmika. In unserer Studie wurde diese während der ersten 60 Tage nach Ablation geprüft. Dabei gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Effektivität zwischen den fünf verschiedenen Medikamenten ($p=0,769$, siehe Abbildung C.3). Zu beachten ist, dass sich die Differenzen des antiarrhythmischen Potentials in einem kurzen Beobachtungszeitraum von 60 Tagen womöglich noch nicht manifestieren. Nach aktueller Datenlage wird in den ersten Wochen bis Monaten nach Ablation eine antiarrhythmische Therapie empfohlen, um arrhythmogene und inflammatorische Prozesse zu unterdrücken und Symptome zu reduzieren (Calkins et al. 2012, Leong-Sit et al. 2011). Die antiarrhythmische pharmakologische Therapie ist dabei einer frühen Reablation in dieser Phase vorzuziehen, da es wie in unserer Studie (43%) und auch in anderen Untersuchungen mit einer Rate von 30-50% häufig trotz Frührezidiv zu einem späteren Langzeiterfolg der Ablation kommt (Link 2009, Oral et al. 2002). Leitliniengerecht sollte in den ersten sechs Wochen nach Ablation ein abwartendes, rhythmuskontrollierendes Therapieregime in Erwägung gezogen werden (Klasse IIa-Empfehlung) (Camm et al. 2012).

Den Ergebnissen dieser Studie nach spielt die Klasse des Antiarrhythmikums bei der medikamentösen Therapie in der „Blanking-Periode“ eine untergeordnete Rolle. Betablocker

waren der Antiarrhythmikatherapie mit Klasse IC-Antiarrhythmika, Sotalol, Amiodaron und Dronedaron während der „Blanking-Periode“ nicht unterlegen. Der Hauptfokus bei der Auswahl des Medikamentes sollte somit auf die individuelle Verträglichkeit und die Komorbiditäten des Patienten gelegt werden. Daher ist die Betablockertherapie aufgrund ihrer guten Verträglichkeit und vergleichbaren Wirksamkeit in der „Blanking Periode“ der antiarrhythmischen Therapie mit Klasse IC-Antiarrhythmika, Sotalol, Amiodaron und Dronedaron vorzuziehen.

D.6 Langzeiterfolge der Therapieansätze

Um VHF-Rezidive bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalen oder persistierendem VHF langfristig zu verhindern, wurde die Katheterablation als Alternative beziehungsweise zur kombinierten Behandlung aus Ablations- und Antiarrhythmikatherapie eingeführt (Stabile et al. 2006). Die beiden Ansätze der konservativen medikamentösen Therapie und der kombinierten Behandlung aus Ablation und Antiarrhythmikatherapie wurden in unserer Studie bezüglich ihrer Effektivität verglichen. Laut der aktuellen Datenlage verhindern Therapiestrategien mit Durchführung einer Katheterablation das Auftreten von VHF-Rezidiven wirksamer als die rein pharmakologische Antiarrhythmikatherapie (Camm et al. 2010, Krittayaphong et al. 2003, Pappone et al. 2006, Stabile et al. 2006). Unsere Ergebnisse der Langzeitanalyse bestätigen, dass eine kombinierte Behandlung aus Radiofrequenzstromablation und medikamentöser Therapie deutlich effektiver ist als eine rein medikamentöse Therapie (siehe Abbildung C.5). Der Erfolg der Therapie in der Ablationsgruppe unserer Studie unterstützt zudem die in 2012 eingeführte Leitlinienempfehlung die Katheterablation bei bestimmten Patienten mit symptomatischem paroxysmalen VHF auch als Therapie der ersten Wahl einzusetzen (Camm et al. 2012).

Die Ergebnisse der konservativen Gruppe unserer Studie ergaben in nur 5% der Fälle einen langfristigen Erfolg mit Erhalt des Sinusrhythmus nach 360 Tagen. Auch in anderen Untersuchungen wurden relativ geringe Erfolgsraten der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie zwischen 7 und 9% nach einem Jahr gefunden (Cleland et al. 2010, Stabile et al. 2006).

Im Gegensatz dazu ergab unsere Analyse in der Ablationsgruppe außerhalb der „Blanking-Periode“ einen Langzeiterfolg von 23% der Rezidivfreiheit nach einem Jahr. Durchschnittlich wurden hier $1,3 \pm 0,6$ Ablationen pro Patient durchgeführt. Der Erfolg wurde für jede Prozedur einzeln betrachtet. In der Literatur schwankten bisherige Erfolgsraten für eine einzelne Ablationsprozedur zwischen 29 und 85% (Calkins et al. 2009). Durchschnittlich sind laut den Ergebnissen einer systematischen Literaturrevision und Metaanalyse von Calkins et al. Erfolge von bis zu 72% für eine Kombinationstherapie von Radiofrequenzstromablation und

Antiarrhythmika möglich (Calkins et al. 2009).

Die Abweichungen der prozentualen Erfolgsraten dieser Studie im Vergleich zu anderen Untersuchungen und die weite Spanne der angegebenen Erfolgsraten können durch unterschiedliche Definitionen von Therapieerfolg, unterschiedliche Ablationsendpunkte und Techniken der Pulmonalvenenisolation sowie verschiedene Methoden des *Monitorings* und der Nachverfolgung bedingt sein (Calkins et al. 2009, Piccini et al. 2009 a). Während der Herzrhythmus in dieser Studie alle drei Monate im Ruhe-EKG und zusätzlich in einem 4-Tage-Langzeit-EKG kontrolliert wurde, führte die Arbeitsgruppe um Krittayaphong et al. neben dem Ruhe-EKG lediglich ein 24-Stunden-Langzeit-EKG durch (Krittayaphong et al. 2003). Oral et al. hingegen gaben keinerlei Daten zur Durchführung eines Langzeit-EKGs an, verwendeten jedoch symptomgebunden und an fünf Tagen pro Woche für drei Minuten einen Event-Monitor (Oral et al. 2006). In unserer Arbeit wurde der Therapieerfolg als Freiheit von VHF und atrialen Tachykardien definiert. Krittayaphong et al. gingen von einem Therapieerfolg bei der Freiheit von VHF aus, Oral et al. bei der Freiheit von VHF und Vorhofflattern (Krittayaphong et al. 2003, Oral et al. 2006). Während Pappone et al. 2006 eine Nachverfolgung von 12 Monaten durchführten, variierte das *Follow-up* in der Arbeit von Wnuk-Wojnar et al. zwischen 3 und 24 Monaten (Pappone et al 2006, Wnuk-Wojnar et al. 2005). Genaue Angaben zu der gegebenenfalls zusätzlich verabreichten medikamentösen antiarrhythmischen Therapie oder der Anzahl der durchgeführten Katheterablationen existierten nicht in allen Studien, die von Calkins et al. in der Literaturrevision und Metaanalyse untersucht wurden (Calkins et al. 2009). Im Gegensatz zu dieser Studie wurden in anderen Arbeiten wie der Untersuchung von Kumagai et al. Patienten mit persistierendem VHF ausgeschlossen (Kumagai et al. 2005). Persistierendes VHF ist wie bereits beschrieben mit starken strukturellen und elektrophysiologischen Veränderungen der Vorhöfe verbunden (Morillo et al. 1995). Die Therapie bei Patienten mit persistierendem VHF stellt eine besondere Herausforderung dar und führt zu einer geringeren Erfolgsrate der Ablation. Langzeiterfolge einer einzelnen Ablationsprozedur sind hier in nicht mehr als 25% der Fälle zu erwarten (Rostock et al. 2011). Zu beachten ist weiterhin, dass die Patienten in den Ablationsgruppen vieler Studien ein deutlich geringeres Durchschnittsalter (55 Jahre vs. 62 Jahre) hatten, als in unserer untersuchten Subgruppe nach Ablation. Zudem wurden im Gegensatz zu dieser Studie meist nur Patienten mit normalem bis nur leicht vergrößertem LA-Diameter eingeschlossen. Mangelnde Daten zu vorhandenen Komorbiditäten beeinträchtigen die Erfolgsaussagen der Literaturanalyse weiter (Calkins et al. 2009).

Größere Erfolge erzielte die invasive Therapie im Sinne einer Stufentherapie mit Reablationen in dieser Studie ($2,2 \pm 0,4$ Ablationen pro Patient, siehe Abbildung C.11). Es konnte ein hoch

signifikanter Erfolgsunterschied zwischen konservativer Therapie und invasiver Kombinationstherapie (Antiarrhythmika plus Stufentherapie mit Reablationen) festgestellt werden ($p < 0,001$). Nach 360 Tagen konnte der Sinusrhythmus noch bei 56% der Fälle erhalten werden. Ähnliche Resultate wurden auch in der bereits erwähnten systematischen Literaturrevision und Metaanalyse von Calkins et al. in 2009 veröffentlicht. Dabei wurden Erfolge von 77% nach multiplen Ablationen in Kombination mit einer medikamentösen antiarrhythmischen Prophylaxe beschrieben (Calkins et al. 2009). Diese Ergebnisse implizieren, dass Patienten, bei denen die Antiarrhythmikatherapie vor der ablativen Therapie erfolglos war, möglicherweise eine invasive Stufentherapie mit Reablationen und zusätzlicher medikamentöser Therapie benötigen, um einen zufriedenstellenden Langzeiterfolg zu erreichen (Calkins et al. 2009, Rostock et al. 2011).

Die postinterventionelle Antiarrhythmikatherapie nach Durchführung einer Ablation ist ein etabliertes therapeutisches Verfahren (Volkman et al. 2008). Um die Effektivität einzelner Medikamente als rein medikamentöse Therapie und ablative Kombinationstherapie zu vergleichen, wurde eine komparative Analyse der konservativen Gruppe mit der Ablationsgruppe nach Ablation durchgeführt (siehe Abbildung C.4.1.2 bis C.4.1.6). Für Betablocker ($p = 0,006$) und Klasse IC-Antiarrhythmika ($p < 0,001$) zeigte sich eine signifikant höhere Effektivität unter dem kombinierten Therapieregime, bestehend aus Ablation plus Betablocker-, beziehungsweise Klasse IC-Antiarrhythmikatherapie. Für dieses Resultat gibt es zwei mögliche Gründe. Zunächst einmal können primär erfolglose Antiarrhythmika nach einer Ablation eine Steigerung ihrer Effektivität erfahren und VHF-Rezidive erfolgreicher unterdrücken (Volkman et al. 2008). Zudem gilt es, den hohen protektiven Einfluss der Ablation selbst zu beachten, der in der Cox-Regression bestätigt wurde ($p < 0,001$) und der bei den Erfolgen der Kombinationstherapie demnach vermutlich eine führende Rolle spielt.

Keine signifikanten Unterschiede wurden bei einer reinen Sotalol-, Amiodaron- und Dronedarontherapie im Vergleich zu den jeweils entsprechenden Kombinationstherapien, bestehend aus Ablation plus Sotalol-, beziehungsweise Ablation plus Amiodaron- oder Ablation plus Dronedarontherapie, gefunden. Das antiarrhythmische Potential dieser drei Medikamente präsentierte sich vergleichsweise hoch und unterlag einer ablativen Kombinationstherapie (Antiarrhythmikum plus Ablation) unseren Ergebnissen nach nicht (siehe Abbildungen C.8, C.9 und C.10). Laut der vorhandenen Literatur gelten Strategien, die eine Katheterablation beinhalten, jedoch als deutlich effektivere Therapievariante im Vergleich zu der rein pharmakologischen antiarrhythmischen Behandlung (Camm et al. 2010, Krittayaphong et al. 2003, Naccarelli und Gonzalez 2008, Pappone et al. 2006, Stabile et al. 2006). Bei der

Entscheidung zwischen medikamentöser und invasiver Therapie müssen zudem auch die Nebenwirkungsrisiken berücksichtigt werden, welche die Erfolge einer langfristigen medikamentösen Therapie limitieren können (Naccarelli und Gonzalez 2008). In einer Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien wurden in 8% der pharmakologischen Therapie im Gegensatz zu nur 2,6% der Ablationstherapie Nebenwirkungen verzeichnet (Piccini et al. 2009 a). In dieser Studie traten insgesamt in 13% aller Fälle Nebenwirkungen der pharmakologischen Therapie auf, wobei insbesondere die Therapie mit Dronedaron (29%) und Amiodaron (27%) mit Medikamentennebenwirkungen assoziiert war (siehe Tabelle C.2).

Die in unserer Studie dargestellte signifikante Effektivitätssteigerung der eher nebenwirkungsarmen Betablocker und Klasse IC-Antiarrhythmika nach Ablation führt zu der Annahme, dass eine frühe Ablationstherapie nicht nur das Fortschreiten des VHF, sondern auch die Notwendigkeit des Einsatzes von nebenwirkungsreicheren Antiarrhythmika wie Amiodaron und Dronedaron reduzieren kann. Seit 2012 kann die Katheterablation laut Leitlinien bereits als *First-line*-Therapie bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalen VHF eingesetzt werden (Camm et al. 2012). Der relativ nebenwirkungsarme Einsatz von Betablockern kann dabei postinterventionell gute Erfolge der Kombinationstherapie erzielen und somit alternativ zu nebenwirkungsreicheren Antiarrhythmika wie Amiodaron und Dronedaron eingesetzt werden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Langzeitanalyse dieser Studie, dass die kombinierte Behandlung aus invasiver Ablationstherapie inklusive Reablationen und medikamentöser antiarrhythmischer Therapie die besten langfristigen Erfolge bezüglich der Freiheit von VHF erzielt. Die meisten aller Rezidive (zwei Drittel) treten im ersten Jahr zwischen dem sechsten und zwölften Monat auf (Calkins et al. 2012, Sorgente et al. 2012). Dies spiegelte sich auch in den Ergebnissen dieser Studie wieder. Beim Auftritt von VHF-Rezidiven außerhalb der „Blanking-Periode“ einer Ablationstherapie spielt vor allem die Rekonnektion der Pulmonalvenen eine bedeutende Rolle (Leong-Sit et al. 2011). In diesem Fall ist von dem Erfolg einer erneuten Ablation mit Pulmonalvenenisolation auszugehen (Lellouche et al. 2008, Pokushalov et al. 2011). Daher kann die Durchführung einer Reablation bei VHF-Rezidiven nach Ablation schon früh in Erwägung gezogen werden. Der optimale Zeitpunkt für eine Reablation ist jedoch bisher noch nicht definiert (Lellouche et al. 2008). Laut Empfehlungen der ESC-Leitlinien sollte in den ersten sechs Wochen nach Ablation eine abwartende Haltung bezüglich der Reablation eingenommen werden und zunächst lediglich eine medikamentöse Therapie durchgeführt werden (Camm et al. 2012).

D.7 Limitationen

Als Limitation dieser Studie ist die fehlende Randomisierung zu nennen. Durch den Vergleich der Verteilung der Patientencharakteristika, der zu jeder Analyse angegeben wurde, konnten die Ergebnisse jedoch objektiviert werden. Weiterhin enthielten einige Patientengruppenanalysen in dieser Studie unterschiedliche Fallzahlen, was die statistisch valide Auswertung zum Teil erschwerte. Auch muss beachtet werden, dass aufgrund des Studiendesigns die mehrfache Betrachtung eines Patienten im Sinne mehrerer Fälle statistisch analysiert wurde. Nach Eintritt eines Rezidivs wurde der Patient somit wieder als unabhängige Beobachtung angesehen und weiterhin untersucht. Da nicht jeder Patient in unserer Studie mit einem implantierten Herzschrittmacher oder einem Tele-EKG zur Detektion eines Rezidivs versehen war, ist nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen, dass in seltenen Fällen ein weniger symptomatisches Rezidiv trotz engmaschiger Kontrolle nicht dokumentiert wurde.

E ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war es, systematisch die Effektivität der derzeit für die Behandlung von Patienten mit symptomatischem VHF zugelassenen antiarrhythmischen Medikamente als rein konservative medikamentöse Therapie und in Verbindung mit einer Pulmonalvenenablation zu evaluieren. Neben dem Therapieerfolg, definiert als Freiheit von VHF oder atrialen Tachykardien, wurde ebenfalls die Verträglichkeit der medikamentösen Therapie bezüglich ihrer spezifischen unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen erfasst.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass das Ziel einer langfristigen Rezidivfreiheit mit komplexen Behandlungen verbunden sein kann und dass oft eine Kombination aus medikamentöser und invasiver Therapie notwendig ist. Eine Ablationstherapie mit additiver pharmakologischer Rhythmuskontrolle ist der antiarrhythmischen Monotherapie insgesamt signifikant überlegen. Die besten Langzeitergebnisse zeigten sich bei Patienten, die im Falle eines Rezidivs zusätzliche Reablationen erhielten.

Amiodaron, Sotalol und Dronedaron zeigten in der separaten Einzeluntersuchung jeweils eine mit der invasiven Kombinationstherapie (Ablation plus jeweiliges Antiarrhythmikum) vergleichbare Effektivität. Bei der Erwägung einer rein medikamentösen Therapie ist das Risiko möglicher resultierender unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei dauerhafter Behandlung zu beachten. Besonders Amiodaron und Dronedaron führten in dieser Untersuchung zu einer nicht zu vernachlässigenden Rate an Nebenwirkungen.

Bei dem Vergleich des Langzeiterfolges der fünf untersuchten Medikamente miteinander ließ sich

weder in der Gruppe der konservativ behandelten, noch in der Gruppe der Patienten, die zusätzlich eine invasive Therapie erhielten (Subgruppe „Blanking-Periode“ und nach Ablation) ein signifikanter Vorteil eines der Antiarrhythmika gegenüber den anderen nachweisen. Ausschließlich in der Subgruppe vor Ablation konnte eine signifikant höhere Effektivität von Amiodaron gegenüber Betablockern, Klasse IC-Antiarrhythmika und Dronedaron verzeichnet werden. Sotalol war in seiner Wirkung mit Amiodaron vergleichbar und einer Dronedarontherapie überlegen. Da sich das unterschiedliche antiarrhythmische Potential der etablierten Antiarrhythmika wie in dieser Studie nicht bei jedem Patienten verzeichnen lässt, sollte die Entscheidung für die jeweilige antiarrhythmische Therapie patientenspezifisch angepasst werden.

Als signifikante prädiktive Faktoren für ein VHF-Rezidiv manifestierten sich der LA-Diameter, eine Herzinsuffizienz des NYHA-Stadiums III/IV und Mitral- oder Aortenklappenventien.

Abschließend kommen wir zu dem Fazit, dass die langfristige pharmakologische antiarrhythmische Therapie trotz zufriedenstellendem Ansprechen einiger Patienten durch das Auftreten von Nebenwirkungen beschränkt ist und dass die Pulmonalvenenablation eine effektive alternative Therapieoption darstellt. Ein kombinierter Therapieansatz aus medikamentöser und invasiver Therapie inklusive Reablationen zeigt vielversprechende Langzeitergebnisse und insgesamt einen hochsignifikanten Vorteil gegenüber der reinen nichtinvasiven Rhythmuskontrolle.

F LITERATURVERZEICHNIS

- Ad N, Henry L, Schlauch K, Holmes SD, Hunt S (2010): The CHADS score role in managing anticoagulation after surgical ablation for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 90, 1257-1262
- Allessie MA (1998): Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol* 9, 1378-1393
- Allessie M, Kirchhof C, Scheffer GJ, Chorro F, Brugada J (1991): Regional control of atrial fibrillation by rapid pacing in conscious dogs. *Circulation* 84, 1689-1697
- Allessie M, Ausma J, Schotten U (2002): Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 54, 230-246
- Basaria S, Cooper DS (2005): Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 118, 706-714
- Bellet S: Clinical disorders of the heart beat, 3. Auflage; Lea & Febiger, Philadelphia 1971
- Bender R, Lange S (2007): Was ist ein p-Wert? *Dtsch Med Wochenschr* 132, e15-16
- Bender R, Lange S, Ziegler A (2007): Wichtige Signifikanztests. *Dtsch Med Wochenschr* 132, e24-25
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA (1994): Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 271, 840-844
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D (1998): Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 98, 946-952
- Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, Vidal B, Arriagada G, Méndez F, Matiello M (2007): Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 28, 836-841
- Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, Zoppo F, Turco P, Amellone C, De Simone A, Fazzari M, Pascotto P (2005): Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 28, 366-371
- Bertini M, Borleffs CJ, Delgado V, Ng AC, Piers SR, Shanks M, Antoni ML, Biffi M, Boriani G, Schalij MJ (2010): Prediction of atrial fibrillation in patients with an implantable cardioverter-defibrillator and heart failure. *Eur J Heart Fail* 12, 1101-1110
- Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E (2012): Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest* 35, 340-348
- Bosch RF, Scherer CR, Rüb N, Wöhl S, Steinmeyer K, Haase H, Busch AE, Seipel L, Kühlkamp V (2003): Molecular mechanisms of early electrical remodeling: transcriptional downregulation of ion channel subunits reduces I_{Ca}, I_L and I_{to} in rapid atrial pacing in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 41, 858-869

Buck T, Breithardt OA, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H (2010): Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. (Clin Res Cardiol, im Druck)

Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M (2007): HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 4, 816-861

Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I (2009): Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2, 349-361

Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J (2012): 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 9, 632-696.e21

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B (2010): 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* 31, 2369-2429

Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ (2012): 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 33, 2719-2747

Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U; STAF Investigators (2003): Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 41, 1690-1696

Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW (1998): Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 32, 695-703

Ernst S, Ouyang F, Goya M, Löber F, Schneider C, Hoffmann-Riem M, Schwarz S, Hornig K, Müller KM, Antz M (2003): Total pulmonary vein occlusion as a consequence of catheter ablation for atrial fibrillation mimicking primary lung disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14, 366-370

Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N (2004): Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 25, 1385-1394

Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, De Sanctis V, Pappalardo A, Laurenzi F, Avella A (2009): Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 20, 22-28

Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE (2006): ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 114, e257-354

Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ (2001): Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285, 2864-2870

Gillinov AM (2007): Advances in surgical treatment of atrial fibrillation. *Stroke* 38, 618-623

Gillinov AM, Wolf RK (2005): Surgical ablation of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 48, 169-177

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001): Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 285, 2370-2375

Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ (1996): Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 94, 1600-1606

Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B (2000): Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Arch Intern Med.* 160, 1741-1748

Gonska BD (2010): Dronedaron. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 21, 244-247

Grönefeld GC, Bänsch D (2010): Antiarrhythmische Therapie mit β -Rezeptor-Antagonisten. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 21, 222-227

Grönefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH; Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) Study investigators (2003): Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 24, 1430-1436

Haegeli LM, Duru F, Lüscher TF (2010): Moderne Technologien in der Ablation des Vorhofflimmerns. *Cardiovasc Med* 13, 272-280

Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Gappigues S, Chouairi S, Hocini M, Metayer PLE, Roudaut R (1996): Right and left atrial radiofrequency catheter ablation therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7, 1132-1144

Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer, Clémenty J (1998): Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originated in the pulmonary veins. *N engl J Med* 339, 659-666

Haïssaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Chauvin M, Garrigue S, Clémenty J (2000): Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 102, 2463-2465

Haïssaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S (2005): Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16, 1125-1137

Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL (2000): Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 35, 183-187

Heist EK, Chalhoub F, Barrett C, Danik S, Ruskin JN, Mansour M (2012): Predictors of atrial fibrillation termination and clinical success of catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 110, 545-551

Hennersdorf MG, Perings C, Kelm M, Strauer BE (2001): Vorhofflimmern. *Internist (Berl)* 42, 1631-1640

Hohnloser SH, Woosley RL (1994): Sotalol. *N Engl J Med* 331, 31-38

Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E (2006): Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 114, 18-25

Hsieh MH, Chen SA, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Liu CC, Ding YA, Chang MS (1999): Double multielectrode mapping catheter facilitate radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10, 136-144

Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2003): Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 349, 1019-1026

Jahangir A, Murarka S (2010): Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation factors promoting the HATCH score. *J Am Coll Cardiol* 55, 732-734

Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clémenty J (1997): A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 95, 572-576

Jaïs P, Weerasooriya R, Shah DC, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Scavee C, Haïssaguerre M, Clémenty J (2002): Ablation therapy for atrial fibrillation (AF): past, present and future. *Cardiovasc Res* 54, 337-346

Jefferies JL, Towbin JA (2010): Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 375, 752-762

Kabukcu M, Yanik E, Demircioglu F, Gölbaşı I, Ersel F (2004): Effects of late regain of sinus rhythm on pulmonary artery pressure and functional status in patients with mitral valve replacement surgery and atrial fibrillation. *J Heart Valve Dis* 13, 937-941

Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM (1983): Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 106, 389-396

Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D (1998): Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *AM J Cardiol* 82, 2N-9N

Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, Boone J, Sheldon R, Dorian P, Newman D (2005): Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 149, 489-496

Kim YJ, Sohn DW, Park DG, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW (1998): Restoration of atrial mechanical function after maze operation in patients with structural heart disease. *Am Heart J* 136, 1070-1074

Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA (2001): Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 344, 1411-1420

Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J; Dronedarone Study Group (2008): Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 358, 2678-2687

Krittayaphong R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, Sriratanasathavorn C, Pooranawattanakul S, Punlee K, Kangkagate C (2003): A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai* 86, 8-16

Kühlkamp V, Bosch R, Mewis C, Seipel L (2002): Use of beta-blockers in atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2, 37-42

Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, Nakashima H, Zhang B, Miura S, Saku K (2005): Comparison of 2 mapping strategies for pulmonary vein isolation. *Circ J* 69, 1496-1502

Kuppahally SS, Akoum N, Badger TJ, Burgon NS, Haslam T, Kholmovski E, Macleod R, McGann C, Marrouche NF, Weirich J (2010): Echocardiographic left atrial reverse remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation is predicted by preablation delayed enhancement of left atrium by magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 160, 877-884

Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J (2012): Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 5, CD005049

Langenfeld H, Köhler C, Weirich J, Kirstein M, Kochsiek K (1992): Reverse use dependence of antiarrhythmic class Ia, Ib, and Ic: effects of drugs on the action potential duration? *Pacing Clin Electrophysiol* 15, 2097-2102

Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM (2010): A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 21, 597-605

Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Yu WC, Huang JL, Ueng KC, Cheng JJ (2004): Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 10, 221-226

Lellouche N, Jaïs P, Nault I, Wright M, Bevilacqua M, Knecht S, Matsuo S, Lim KT, Sacher F, Deplagne A (2008): Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 19, 599-605

Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M (2011): Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4, 11-14

Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A (1999): Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 99, 3028-3035

Li D, Farih S, Leung TK, Nattel S (1999): Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 100, 87-95

Link MS (2009): What is the "Blanking Period"? *J Cardiovasc Electrophysiol* 20, 1095-1096

Lönnnerholm S, Blomström P, Nilsson L, Oxelbark S, Jideus L, Blomström-Lundqvist C (2000): Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 101, 2607-2611

Lüthje L, Vollmann D, Seegers J, Dorenkamp M, Sohns C, Hasenfuss G, Zabel M (2011): Remote magnetic versus manual catheter navigation for circumferential pulmonary vein ablation in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 100, 1003-1011

Mäntyjärvi M, Tuppurainen K, Ikäheimo K (1998): Ocular side effects of amiodarone. *Surv Ophthalmol* 42, 360-366

Markides V, Schilling RJ (2003): Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart* 89, 939-943

Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE (2001): The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 22, 240-254

Moe GK (1962): On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 140, 183-188

Moe GK, Abildskov JA (1959): Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 58, 59-70

Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM (1995): Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 91, 1588-1595

Naccarelli GV, Gonzalez MD (2008): Atrial fibrillation and the expanding role of catheter ablation: do antiarrhythmic drugs have a future? *J Cardiovasc Pharmacol* 52, 203-209

Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL (2009): Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 104, 1534-1539

Naccarelli GV, Wolbrette DL, Levin V, Samii S, Banchs JE, Penny-Peterson E, Gonzalez MD (2011): Safety and efficacy of dronedarone in the treatment of atrial fibrillation/flutter. *Clin Med Insights Cardiol* 5, 103-119

Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P (2007): Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *EurHeart J* 28, 457-462

Natale A, Raviele A, Arentz T, Calkins H, Chen SA, Haïssaguerre M, Hindricks G, Ho Y, Kuck KH, Marchlinski F (2007): Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Eletrophysiol* 18, 560-580

Nattel S (1999): Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 42, 298-308

Nattel S (2002): New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 415, 219-226

Nedios S, Tang M, Roser M, Solowjowa N, Gerds-Li JH, Fleck E, Kriatselis C (2011): Characteristic changes of volume and three-dimensional structure of the left atrium in different forms of atrial fibrillation: predictive value after ablative treatment. *J Interv Card Electrophysiol* 32, 87-94

Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH (2005): Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 26, 2422-2434

Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F Jr (2002): Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Cardiol* 40, 100-104

Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G (2006): Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 354, 934-941

Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL (1994): Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 89, 224-227

Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, Rillo M, Calabro MP, Conversano A, Ben Haim SA (1999): Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 100, 1203-1208

Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V (2000): Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 102, 2619-2628

Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabrò MP, Mazzone P (2001): Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 104, 2539-2544

Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I (2006): A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 48, 2340-2347

Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM (2009 a): Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2, 626-633

Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF (2009 b): Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 54, 1089-1095

Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Turov A, Shirokova N, Karaskov A (2011): Use of an implantable monitor to detect arrhythmia recurrences and select patients for early repeat catheter ablation for atrial fibrillation: a pilot study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4, 823-831

Pott C, Dechering DG, Muszynski A, Zellerhoff S, Bittner A, Wasmer K, Mönnig G, Eckardt L (2010): Klasse-I-Antiarrhythmika: Wirkmechanismen, Kontraindikationen und aktuelle Indikationen. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 21, 228-238

Ravens U, Wettwer E, Schotten U, Wessel R, Dobrev D (2006): Neue Antiarrhythmika in der Therapie des Vorhofflimmerns. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 17, 64-72

Reisinger J, Siostrzonek P (2005): Kardioversion von Vorhofflimmern und -flattern. *J Kardiol* 12, 3-11

Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, Kemp WE, Loyd JE, McMahon WS, Kay GN (1998): Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 98, 1769-1775

Rosenberg MA, Gottdiener JS, Heckbert SR, Mukamal KJ (2012): Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 33, 904-912

Rostock T, Salukhe TV, Steven D, Drewitz I, Hoffmann BA, Bock K, Servatius H, Müllerleile K, Sultan A, Gosau N (2011): Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 8, 1391-1397

Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M, Russo AM (2009): Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). *Circulation* 120, 1036-1040

Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagné P (2000): Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 342, 913-920

Saba S, Janczewski AM, Baker LC, Shusterman V, Gurosoy EC, Feldman AM, Salama G, McTiernan CF, London B (2004): Atrial contractile dysfunction, fibrosis, and arrhythmias in a mouse model of cardiomyopathy secondary to cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289, H1456-1467

Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ (1997): American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke* 28, 1507-1517

Savelieva I, Camm AJ (2000): Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, Quality of life, and management. *J Interven Cardiac Electrophysiol* 4, 369-382

Schotten U, Neuberger HR, Allessie MA (2003): The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol* 82, 151-162

Schwaiblmair M, Berghaus T, Haeckel T, Wagner T, von Scheidt W (2010): Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect? *Clin Res Cardiol.* 99, 693-700

Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK (2005): Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 352, 1861-1872

Sohns C, Zabel M (2010): Aktueller Stellenwert von Amiodaron in der antiarrhythmischen Therapie. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 21, 239-243

Sohns C, Sohns JM, Vollmann D, Lüthje L, Bergau L, Dorenkamp M, Zwaka PA, Hasenfuß G, Lotz J, Zabel M. (2013): Left atrial volumetry from routine diagnostic work up prior to pulmonary vein ablation is a good predictor of freedom from atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 14, 684-691

Sorgente A, Tung P, Wylie J, Josephson ME (2012): Six year follow-up after catheter ablation of atrial fibrillation: a palliation more than a true cure. *Am J Cardiol* 109, 1179-1186

Soyka LF, Wirtz C, Spangenberg RB (1990): Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias. *Am J Cardiol* 65, 74A-81A

Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF (2006): Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 27, 216-221

Stevenson WG, Stevenson LW (1999): Atrial fibrillation in heart failure. *N Engl J Med* 341, 910-911

Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, Saxon LA, Natterson PD, Steimle A, Walden JA (1996): Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 28, 1458-1463

Szalay ZA, Skwara W, Pitschner HF, Faude I, Klövekorn WP, Bauer EP (1999): Midterm results after Mini-Maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 16, 306-311

Themistoclakis S, Schweikert RA, Saliba WI, Bonso A, Rossillo A, Bader G, Wazni O, Burkhardt DJ, Raviolo A, Natale A (2008): Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm* 5, 679-685

Torp-Pedersen C, Pedersen OD, Køber L (2010): Antiarrhythmic drugs safety first. *J Am Coll Cardiol* 55, 1577-1579

Tsai CF, Tai CT, Chen SA (2003): Pulmonary vein ablation: role in preventing atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 18, 39-46

Tsao HM, Chen SA (2002): Evaluation of pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 6, 397-400

U.S. Food and Drug Administration (2011): In brief: FDA warning on dronedarone (Multaq). *Med Lett Drugs Ther* 53, 17

Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J (2007): Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 230-268

Van Erven L, SchaliJ MJ (2010): Amiodarone: an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects. *Heart* 96, 1593-1600

Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG (2002): Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347, 1834-1840

Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M (2010): Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen – Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 107, 50-56

Volkman H, Bergmann C, Walter M (2008): Antikoagulation und Antiarrhythmika nach Vorhofflimmerablation. *Clin Res Cardiol Suppl* 3, 118-123

Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J (2005): Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 293, 2634-2640

Wehling M: *Klinische Pharmakologie*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005

Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA (1995): Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92, 1954-1968

Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B (2010): Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 303, 333-340

Wnuk-Wojnar AM, Trusz-Gluza M, Czerwiński C, Woźniak-Skowerska I, Szydło K, Hoffman A, Nowak S, Wita K, Konarska-Kuszevska E, Krauze J (2005): Circumferential pulmonary vein RF ablation in the treatment of atrial fibrillation: 3-year experience of one centre. *Kardiologia Pol* 63, 362-370

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991): Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22, 983-988

Yasuda T, Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, Tojo H, Matsumoto N, Saku K (2004): Predictors of successful catheter ablation for atrial fibrillation using the pulmonary vein isolation technique. *J Cardiol* 44, 53-58

Yu WC, Hsu TL, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Lin WS, Lin YK, Tsao HM, Ding YA, Chang MS (2001): Acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12, 887-892

Zhang Y, Mazgalev TN (2004): Ventricular rate control during atrial fibrillation and AV node modifications: past, present, and future. *Pacing Clin Electrophysiol* 27, 382-393

Zhuang J, Wang Y, Tang K, Li X, Peng W, Liang C, Xu Y (2012): Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace* 14, 638-645

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007 a): Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *Dtsch Med Wochenschr* 132, e39-41

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007 b): Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr* 132, e36-38

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007 c): Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 132, e42-44

Lebenslauf

Am 30.11.1986 wurde ich als drittes von fünf Kindern von Otto und Viktoria von Gruben in Stade, Niedersachsen geboren. 1993 wurde ich eingeschult und besuchte zunächst die Grundschule Himmelpforten, die Porta Coeli Orientierungsstufe Himmelpforten und anschließend das Vincent-Lübeck-Gymnasium in Stade. Die Allgemeine Hochschulreife erlangte ich 2005 auf dem irischen Internat „The King’s Hospital“ in Dublin, Irland, welches ich seit 2003 besuchte. Nach einem dreimonatigen Krankenpflegepraktikum im Krankenhaus Neu-Mariahilf in Göttingen in der Abteilung für Orthopädie begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen zum Sommersemester 2006. Im März 2008 absolvierte ich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Im Rahmen des klinischen Teils meines Studiums famulierte ich zwischen 2008 und 2011 in der chirurgischen Abteilung im Hospital zum heiligen Geist in Frankfurt am Main, in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Krankenhaus Sachsenhausen in Frankfurt am Main und in der Facharztpraxis für plastische und ästhetische Chirurgie von Dr. med. Hans-J.G. Bargmann in Hamburg. Weitere Famulaturen erfolgten in der Abteilung für Anästhesie im Kilimanjaro Christian Medical Centre in Moshi, Tansania, und in der Klinik für Kinderchirurgie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Mein praktisches Jahr begann im Februar 2011 und endete im Januar 2012. Das erste Tertial absolvierte ich im Fach Innere Medizin am Royal North Shore Hospital in Sydney, Australien, und im Evangelischen Krankenhaus Weende in Göttingen. Im Universitätsspital Zürich in der Schweiz führte ich mein zweites Tertial im Wahlfach Dermatologie und Venerologie durch. Anschließend folgte das letzte Tertial im Fach Chirurgie im Evangelischen Krankenhaus Weende in Göttingen. Im Juni 2012 bestand ich den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und nahm im Oktober 2012 meine erste Stelle als Assistenzärztin im Dermatologikum Hamburg wahr.

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei PD Dr. med. Christian Sohns für die ausgesprochen freundliche und hilfsbereite Unterstützung und Betreuung dieser Arbeit bedanken. Die vielen Gespräche und konstruktiven Ratschläge und Lösungsvorschläge bei der Beantwortung von Fragen und Problemen haben sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. med. Markus Zabel danke ich sehr für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit in seiner Abteilung und die Anregung zu dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. Frank Konietschke und Simon Schneider aus der Abteilung Medizinische Statistik für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung bedanken.