Aus der Klinik für Innere Medizin, Abteilung Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Nienaber

Betreuer: Prof. Dr. med. Dietmar Bänsch

Die Bedeutung des HATCH- und CHA_2DS_2-VASc-Scores für die Erfolgsaussichten der Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Schmidt, Eike Ulrike

aus Dessau

Rostock, 2013

urn:nbn:de:gbv:28-diss2014-0173-8

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Gutachter:

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dietmar Bänsch
Klinik für Innere Medizin, Abteilung Kardiologie/Rhythmologie
Universität Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Lars Eckardt
Department für Kardiologie und Angiologie, Abteilung Rhythmologie
Universität Münster

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Stephan Willems
Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie
Universität Hamburg

Datum der Einreichung: 16.12.2013

Datum der Verteidigung: 10.06.2014

Für mein Omchen

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

2 Vorhofflimmern 2

2.1 Definition **2**

2.2 Die Entstehung von Vorhofflimmern **2**

2.3 Die Erkrankung und ihre Folgen **3**

2.4 Risiken des Vorhofflimmerns **5**

3 Risikostratifizierung 6

3.1 HATCH-Score **6**

3.2 CHA_2DS_2-VASc-Score **7**

4 Therapie des Vorhofflimmerns 10

4.1 Langzeittherapie **10**

4.1.1 Medikamentöse Langzeit-Frequenzkontrolltherapie **11**

4.1.2 Medikamentöse Langzeit-Rhythmuskontrolltherapie **13**

4.2 Thromboembolieprophylaxe **16**

4.2.1 Antikoagulation **16**

4.3 Interventionelle Therapieansätze **17**

4.3.1 Die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation (PVI) **17**

5 Fragestellung 20

6 Methoden 21

6.1 Patientenkollektiv **21**

6.2 Elektrophysiologische Untersuchung und Katheterablation **21**

6.3 Postablationsmanagement und Follow-Up **25**

6.4 Statistik **26**

7 Ergebnisse 27

7.1 Allgemeines Patientenkollektiv **27**

7.2 Vorhofflimmer-Rezidiv **29**

7.3 HATCH-Score **31**

7.4 CHA_2DS_2-VASc-Score **34**

7.5 Antikoagulation **36**

7.6 Auswertung nach speziellen Alterskategorien **37**

8 Diskussion 39

9 Schlussfolgerung 43

10 Limitationen 44

Literaturverzeichnis 45

Abbildungsverzeichnis 49

Tabellenverzeichnis **50**

Abkürzungsverzeichnis **51**

Danksagung **52**

Publikationen **53**

Thesen zur Dissertation **54**

1 Einleitung

Vorhofflimmern (VHF, Afib) ist die häufigste Herzrhythmusstörung und betrifft in Deutschland etwa 1 – 1,8 Mio. Menschen.[1] Die Erkrankung ist mit einem Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse und Herzinsuffizienz assoziiert.[6] Für die nächsten 50 Jahre wird aufgrund des steigenden Altersdurchschnitts mit einer Verdoppelung der Patientenzahlen in Europa gerechnet.[12]

Neben der symptomatischen medikamentösen Behandlung bietet die Pulmonalvenenisolation minimalinvasiv oder kathetergestützt eine sehr effektive Therapie, die Rhythmusstörung dauerhaft zu unterbinden. Dennoch gilt die Katheterablation bei multimorbiden Patienten als weniger Erfolg versprechend und ist mit einer höheren Anzahl an Rezidiven verbunden.[6,17]

Gegenwärtig werden im klinischen Alltag Risikoabschätzungen durch Scores vorgenommen. Diese gestatten eine einfache und objektive Risikobeurteilung anhand prädisponierender Faktoren für das Auftreten von Insulten (CHA_2DS_2-VASc-Score) bzw. die Progressionswahrscheinlichkeit des Vorhofflimmerns (HATCH-Score), wenn Vorhofflimmern vorliegt.

Es war das Ziel dieser Arbeit, den Erfolg der Katheterablation u. a. bei multimorbiden Patienten im Patientengut der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock zu untersuchen. Darüber hinaus galt es, die prognostische Aussagekraft der Scores hinsichtlich der Erfolgsrate der Pulmonalvenenisolation zu prüfen.

2 Vorhofflimmern

2.1 Definition

Beim Vorhofflimmern handelt es sich um eine Herzrhythmusstörung, die meistens im linken Vorhof ihren Ursprung hat und bei der die Atria mit Frequenzen von 350 bis 600 Impulse min^{-1} ungeordnet fibrillieren. Auf die Initiierung der Rhythmusstörung folgt die Ausbreitung der Erregungsfronten im Vorhof, die in Form von wellenförmig kreisenden Erregungen immer wieder zu einer unkontrollierten Aktivierung neu erregbarer Zellen führen. In diesem Zusammenhang wird auch von einer „Mutterwelle" („mother rotor") gesprochen, von der viele kleine Tochterwellen in die Peripherie ausstrahlen und so die Rhythmusstörung aufrecht erhalten.[43] Durch diesen Prozess wird das Vorhofflimmern unterhalten.

Entgegen der physiologischen Erregungsleitung hat das Vorhofflimmern seinen Ursprung nicht im Bereich des Sinusknotens, sondern in anderen Teilen der Vorhöfe, wobei vor allem Aktivitäten im Mündungsbereich der vier Pulmonalvenen beobachtet wurden.[20,16] Aus diesem Grund setzt hier die Behandlung des Vorhofflimmerns in Form der Pulmonalvenenisolation (PVI) an.[16]

2.2 Die Entstehung von Vorhofflimmern

Die Ursache des Vorhofflimmerns ist bis heute nicht bis ins Detail geklärt. Moe et al. veröffentlichten u. a. 1959 dazu eine an Hunden durchgeführte Studie und formulierten erstmals einen theoretischen Ansatz in Form der „Multiple wavelets"-Hypothese. Demnach beruht das Vorhofflimmern auf der Interferenz mehrerer kreisender Erregungen, ähnlich kleiner Wellen, die sich in der Vorhofmuskulatur auf ungeordnete Weise ausbreiten. Wellenfronten und Wellenende treffen dabei mitunter aufeinander oder kommen direkt hintereinander, sodass sie sich während ihrer Ausbreitung gegenseitig beeinflussen, auslöschen oder auch den Ausgangspunkt für eine neue Welle bilden. Demnach könnte die Arrhythmie fortbestehen, solange nur genügend dieser Wellen im Vorhof kreisen.[30]

Eine andere These bezieht sich auf fokale Mechanismen, die aufgrund von sowohl getriggerter Aktivität als auch Mikro-Reentry-Kreisen aufrechterhalten werden. Dazu gab es mehrere Untersuchungen, die sowohl die Pulmonalvenen als auch deren Ostien als Orte hoher Dichte dieser fokalen Aktivität ausmachen konnten.[20,16] Aufgrund der histologischen Gegebenheiten der Zellen an den Ostien mit kürzeren Refraktärzeiten und veränderter Ausrichtung der Myozytenfasern scheint hier ein prädestinierter Ort sowohl für die Initiation als auch zur Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern zu sein.[12]

Ist die Rhythmusstörung erst einmal initiiert, verändert sich der Vorhof morphologisch und in seinen elektrophysiologischen Eigenschaften. So konnte u. a. eine Verkürzung und Inhomogenität der effektiven Refraktärzeit nachgewiesen werden.[9] Dieser Effekt ist

vermutlich innerhalb weniger Tage bis Wochen nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus reversibel.[12]

Das Fortbestehen der Rhythmusstörung geht wahrscheinlich auf Umbauvorgänge (remodeling) im Vorhof zurück. Das Remodeling findet sich sowohl im Ventrikel als auch im Vorhof und wird auf Zellebene durch zur Proliferation und Differenzierung angeregten Myofibroblasten hervorgerufen. Auch eine zunehmende Fibrosierung und Neuverteilung von gap junctions wird histologisch bei Vorhofflimmerpatienten beobachtet. Diese Umbauvorgänge führen zur elektrischen Abgrenzung zwischen den Muskelfasern und dem lokal leitenden Gewebe, was wiederum die Aktivierung und das Fortbestehen von Reentrykreisen fördert. Man spricht in diesem Zusammenhang von einem elektroanatomischen Substrat, das multiple Mikroreentrymechanismen ermöglicht und so zur Stabilisierung der Arrhythmie führen kann.[12] Auch bei Patienten mit solitärem Vorhofflimmern, an denen keine weiteren strukturellen Herzerkrankungen diagnostiziert wurden, konnten Fibrosierungen beobachtet werden.[13]

2.3 Die Erkrankung und ihre Folgen

Die Prävalenz des Vorhofflimmerns ist altersabhängig: Während im 5. Dezennium bis zu 1% der Menschen an der Erkrankung leiden, sind es bereits im 6. Dezennium ca. 5%. Ab dem 7. Dezennium und darüber ist von einer Prävalenz von ca. 10% auszugehen. Eine bestehende Herzinsuffizienz mit schlechter Ejektionsfraktion sowie eine KHK, ein bereits erlittener Herzinfarkt bzw. Mitralvitien gelten als prognostisch ungünstig. Die Progression von Vorhofflimmern wird durch die art. Hypertonie begünstigt und kann durch eine Hyperthyreose oder medikamentös-toxisch (beispielsweise durch Theophyllin oder ß-Sympathomimetika) ausgelöst werden.[17] Außerdem lässt sich, vor allem bei jungen Patienten ohne weitere Komorbiditäten, eine familiäre Häufung des Vorhofflimmerns erkennen.[3] Das idiopathische Vorhofflimmern bei herzgesunden Patienten („lone atrial fibrillation“) zeigt sich in ca. 15% der Fälle.[17]

Die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) unterscheiden grundsätzlich fünf verschiedene Formen des Vorhofflimmerns [12]:

Der erste Typ bezeichnet das neu diagnostizierte Vorhofflimmern. Unabhängig von der Dauer oder Begleitsymptomen beinhaltet diese Kategorie Patienten, bei denen erstmals Vorhofflimmern festgestellt wurde.

Bei der zweiten Kategorie handelt es sich um das paroxysmale Vorhofflimmern. Kennzeichen dieses Typus ist die spontane Selbst-Terminierung in den Sinusrhythmus innerhalb von 7 Tagen, wobei es sich meist um eine Dauer des Flimmerns von unter 48 Stunden handelt. Länger andauerndes Flimmern, das laut Definition bis zu mehreren Tagen auftreten kann, lässt die Wahrscheinlichkeit einer Spontankonversion stark sinken.

Das paroxysmale Vorhofflimmern unterteilt sich zusätzlich in zwei weitere Formen: den vagotonen und den sympathikotonen Typ. Während bei der vagotonen Form die Herzfrequenz vor Beginn des Vorhofflimmerns absinkt, was vor allem nachts und in Ruhe zu beobachten ist, zeigt sich bei dem sympathikotonen Typ vorher ein Anstieg der Herzfrequenz. Letzteres tritt demzufolge vor allem morgens, nach Belastungen oder bei Stress auf.[17]
Nach dem zeitlichen Verlauf unterscheidet man persistierendes und lang persistierendes vom permanenten Vorhofflimmern. Das persistierende Vorhofflimmern (länger als 7 Tage Dauer) grenzt sich durch Konvertierbarkeit, beispielsweise mittels Elektrokardioversion, von der permanenten Form ab. Bei letzterer versagt entweder die therapeutische Konversion, oder man verzichtet aufgrund von Kofaktoren auf die Rhythmisierung. Die lang persistierende Form bezieht sich auf Patienten, die seit mindestens einem Jahr Vorhofflimmern haben, bevor der Versuch einer Rhythmusregularisierung unternommen wird.[12] Die Konversionsraten nehmen mit der Dauer des Vorhofflimmerns ab.

Folge der Rhythmusstörung ist die fehlende Vorhofkontraktion, woraus sich ein vermindertes Herzzeitvolumen ergibt. Bei gesunden Patienten macht das etwa 15% des gepumpten Volumens pro Zeiteinheit aus. Patienten dagegen, die unter einer Linksherzinsuffizienz leiden, können bis zu 40% in ihrer Pumpfunktion beeinträchtigt sein, wenn sie Vorhofflimmern bekommen.[17]
Der AV-Knoten verfügt über eine dekrementale Leitung und demzufolge werden die Impulse gebremst und sehr unregelmäßig weitergeleitet, was wiederum zu einer Tachyarrhythmia absoluta mit Frequenzen der Ventrikel zwischen 100 und 150 Schlägen min^{-1} führt. Sinken dagegen die Frequenzen unter 60 Schlägen min^{-1}, so spricht man von einer Bradyarrhythmia absoluta. Diese unregelmäßigen Kontraktionen haben Auswirkungen auf die diastolische Füllungsdauer und daraus folgend auf das Herzzeitvolumen, das mit zunehmender Arrhythmie sinkt. Durch die unterschiedlichen Füllungsdauern beim Vorhofflimmern in Folge zeitlich schwankender Kammerkontraktionen kommt es zu stark schwankenden Schlagvolumina mit Differenzen im systolischen Blutdruck und ggf. auch zu einem Pulsdefizit.[17]
Im EKG zeichnet sich das Vorhofflimmern durch fehlende P-Wellen, unregelmäßige RR-Intervalle sowie Flimmerwellen, vor allem in Ableitung V_1 aus, die ihren Namen der flimmerförmigen Bewegung der isoelektrischen Linie verdanken. Die Kammerkomplexe selbst bilden sich meist schmal ab, sofern keine aberrierende Leitung oder ein Schenkelblock vorliegt.[17]
Erste Zeichen des Vorhofflimmerns, die vor allem von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern wahrgenommen werden, können Herzklopfen, Schwindel, Synkopen oder

aber auch Dyspnoe sein. Grund dafür ist das verkleinerte Herzzeitvolumen bei der Tachyarrhythmie. Andere Patienten klagen über ein Angstgefühl, Polyurie, bedingt durch die Wirkung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) oder auch über einen unregelmäßigen Puls.[17]

2.4 Risiken des Vorhofflimmerns

Das größte Risiko der unregelmäßig kontrahierenden Vorhöfe besteht in der Bildung von Thromben. Mindestens 20% aller Insulte entstehen auf der Grundlage dieses Mechanismus.[17] Während beim idiopathischen paroxysmalen Vorhofflimmern, sofern es weniger als 24 Stunden anhält, das Risiko einer Embolie beim Herzgesunden gering ist, kann man dagegen von einem hohem Risiko ausgehen, wenn der Patient zusätzliche Risikofaktoren für einen Insult aufweist.[12]

In voraus gegangenen Studien konnten spezifische Kriterien als unabhängige, beständige Risikofaktoren für ein Thromboemboliegeschehen bei Vorhofflimmerpatienten herausgestellt werden: Insult/TIA in der Anamnese, ein höheres Alter, die Hypertonie und Diabetes mellitus. Dabei war der bereits erlittene Insult/TIA der stärkste Prädiktor für eine Thromboembolie.[41] Weitere Hinweise für ein erhöhtes Risiko können durch eine transösophageale Echokardiographie (TEE) erfasst werden. Hier gelten ein vergrößerter Vorhof, bereits vorhandene Vorhofthromben, ein spontaner Echokontrast (SEC) und eine erniedrigte Flussgeschwindigkeit von unter 20 cm/s im Vorhofohr als prädisponierend für ein Thromboemboliegeschehen.[17]

Das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis liegt bei herzgesunden Patienten unter 60 Jahren bei lediglich 1,3%, wenn sie keine weiteren Begleiterkrankungen in ihrer Anamnese aufweisen. Dennoch scheint aufgrund sich ändernder Lebensgewohnheiten und steigendem Altersdurchschnitts die Re-Evaluierung der individuell notwendigen Antikoagulation zu den jeweiligen Nachkontrolluntersuchungen von zunehmender Bedeutung zu sein.[12]

3 Risikostratifizierung

Da es sich beim Vorhofflimmern im Wesentlichen um eine progressive Erkrankung handelt und viele Patienten die oben genannten Risikoattribute (u. a. für eine Progression) aufweisen, wird im klinischen Alltag das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung anhand von einem Punktesystem (Score) eingeschätzt und bewertet. Nach den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um de Vos scheint das Fortschreiten der Krankheit vor allem durch strukturelle Erkrankungen des Herzens gefördert zu werden. Dabei stellten sich die Kriterien des HATCH-Scores (**H**ypertension, **A**ge, **T**IA, **C**OPD, **H**eart failure) als unabhängige Vorhersagevariablen für die Progression der Erkrankung heraus.[11]

Auch die Gefahr eines thromboembolischen Ereignisses wird durch ein Puntesystem (Score) eingestuft: Der CHA_2DS_2-VASc-Score (**C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge, **D**iabetes mellitus, **S**troke – **V**ascular disease, **A**ge, **S**ex **c**ategory), abgeleitet vom $CHADS_2$-Score, ist ein Bewertungsmaßstab für das Risiko einer Thromboembolie und daher ein praktikabler Prädiktor, um die Initiierung einer Antikoagulation zu steuern.[12]

Beide Scores waren bei der vorliegenden Studie von besonderer Bedeutung, weil diese vier Merkmale in der Bewertung teilen (s. u.), die als maßgebliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern heraus gestellt werden konnten: Alter, arterielle Hypertonie, ein Insult oder eine TIA in der Anamnese sowie die Herzinsuffizienz.

3.1 HATCH-Score

Der HATCH-Score dient zur Einschätzung des Progressionsrisikos des Vorhofflimmerns von einer paroxysmalen Form in eine persistierende/permanente überzugehen. Dabei sind besonders die zugrunde liegenden strukturellen Herzerkrankungen und die arterielle Hypertonie von Bedeutung, da hier die Hauptursache für den Übergang zu anhaltenden Formen des Vorhofflimmerns gesehen wird.[10] Der HATCH-Score wurde 2010 durch de Vos et al. entwickelt und zeigt das Ergebnis der Untersuchung von über 1200 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern des Euro Heart Survey, die die Frage nach entscheidenden Progressionsfaktoren der Erkrankung beinhaltet.[11] Demnach hat die Therapie mit Antiarrhythmika keinen Einfluss auf die Progression des Vorhofflimmerns.[11]

Das Akronym HATCH umfasst fünf Merkmale, die durch maximal sieben Punkte bewertet werden [11]:

- Das H, im Englischen für „hypertension“, steht für die arterielle Hypertonie. Diese Erkrankung wird mit einem Punkt bewertet.
- Das fortgeschrittene Patientenalter („A“ für „age“) ab 75 Jahren ergibt ebenfalls einen Punkt.
- Das T findet sich in der Abkürzung „**t**ransient **i**schemic **a**ttack“, kurz TIA. Dieser dritte Faktor, geht mit zwei Punkten in die Bewertung ein und hat damit einen größeren

Einfluss auf die Gesamtpunktzahl, wodurch auch die Bedeutung des Scores insgesamt gewichtet wird. Innerhalb dieses Faktors wird weiterhin ein bereits erlittener Insult bewertet.

- Das vierte Merkmal und damit das „C“ im Akronym, steht im Englischen für die COPD – „**c**hronic **o**bstructive **p**ulmonary **d**isease“. In Folge der Erkrankung kommt es zu einer sich verstärkenden Atemflussbehinderung und Ventilationsstörung. Daraus können sich weitere Erkrankungen ergeben, die wiederum systemische Folgen haben, wie zum Beispiel die pulmonale Hypertonie und das daraus resultierende Cor pulmonale.[17] Die COPD wird mit einem Punkt berechnet.
- Das letzte H im Akronym HATCH steht für Herzinsuffizienz („heart failure“). Diese Erkrankung fällt mit 2 zu vergebenden Punkten stärker als die übrigen Faktoren, mit Ausnahme des Insults, ins Gewicht der Gesamtberechnung.

Tab. 1 Struktur des HATCH-Scores

Abkürzung im Score	**Risikofaktor**	**Punkte (max. 7 P.)**
H	Hypertension/Bluthochdruck	1
A	Age/Alter ≥ 75 Jahre	1
T	TIA/Stroke (Insult)	2
C	COPD	1
H	Heart failure/Herzinsuffizienz	2

3.2 CHA_2DS_2-VASc-Score

Auch der Name dieses Bewertungssystems ist ein Akronym für verschiedene Risikoattribute. Der CHA_2DS_2-VASc-Score wurde 2010 durch Lip et al. beschrieben und stellt eine Weiterentwicklung des $CHADS_2$-Scores dar: Letzterer ist dabei u. a. um vaskuläre Komponenten erweitert worden, um seine Aussagefähigkeit vor allem hinsichtlich der Niedrigrisikopatienten zu verbessern und weitere, entscheidende Kofaktoren für einen Insult in die Risikoevaluierung aufzunehmen.[29,32] Der $CHADS_2$-Score wurde erstmals 2001 von der Gruppe um Gage beschrieben, die nach einer einheitlichen Risikostratifizierung für ein Thromboemboliegeschehen bei Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern suchten, nachdem sich herausgestellt hatte, dass Vorhofflimmerpatienten nicht nur ein erhöhtes Risiko für einen Insult haben, sondern das sich auch dieses Risiko nochmals durch Faktoren wie das Alter und Komorbiditäten erhöht.[14] Ziel war neben der einfachen Evaluierung der Patienten die sich daraus evtl. ergebende Antikoagulationsindikation festzulegen. So findet der $CHADS_2$-/CHA_2DS_2-VASc-Score neben der Kardiologie auch Anwendung in anderen Teilbereichen der Medizin, zum Beispiel in der Neurologie.

Die tiefergestellten Zahlen stehen immer nach den Risikomerkmalen, die im Score mit zwei anstatt nur mit einem Punkt bewertet werden und damit größeren Einfluss auf die Gesamtpunktzahl haben. Der CHA_2DS_2-VASc-Score setzt sich aus acht Merkmalen zusammen und kann maximal 9 Punkte betragen.

Der ursprüngliche $CHADS_2$-Score beinhaltet 5 Kategorien [6]:

- Beginnend mit dem „C“, das im Englischen für „congestive heart failure“ steht: Die Herzinsuffizienz geht mit einem Punkt in die Bewertung ein.
- Ähnlich dem HATCH-Score folgt nun mit dem „H“ die arterielle Hypertonie, für die ebenfalls ein Punkt veranschlagt wird.
- Dem „A“ als Abkürzung für „age“, Alter, kommt hier besondere Bedeutung zu. Bei dem ursprünglichen $CHADS_2$-Score-System ab einem Alter von 75 Jahren noch mit einem Punkt bewertet, erfolgt nun eine genauere Unterteilung im weiterführenden CHA_2DS_2-VASc-Score. Mit einem Punkt wird das Alter der Patienten von 65 bis einschließlich 74 Jahren versehen, mit zwei Punkten wird ein Alter von 75 Jahren und mehr berücksichtigt. Damit findet sich hier die erste von den drei „VASC“ Erweiterungen.
- Mit dem „D“ für Diabetes mellitus folgt nun der vierte Risikofaktor, der wiederum mit nur einem Punkt in die Bewertung einfließt. Der Diabetes mellitus hat als systemische Erkrankung vielerlei Effekte auf Gefäße, Stoffwechsel und damit u. a. auch auf das Herz und ist deshalb wichtiger Bestandteil dieses Scores.
- Der letzte Buchstabe des $CHADS_2$-Scores, das „S“, kommt dem T im HATCH-Score gleich: Es steht für „stroke“, dem bereits erlittenen Schlaganfall oder einer TIA. Auch hier geht dieses Merkmal mit zwei Punkten in die Gesamtwertung ein.
- In den verwendeten CHA_2DS_2-VASc-Score, der in dieser Arbeit neben dem HATCH-Score verwendet wird, fließen noch zwei weitere Faktoren ein: Das weibliche Geschlecht und eine vorliegende vaskuläre Grunderkrankung, wie zum Beispiel die pAVK oder die KHK. Diese ergeben jeweils noch einen Punkt zum vollständigen Score.

Tab. 2 Struktur des CHA_2DS_2-VASc-Scores

Abkürzung im Score	**Risikofaktor**	**Punkte (max. 9 P.)**
C	Congestive heart failure/Herzinsuffizienz	1
H	Hypertension/Bluthochdruck	1
A_2	Age/Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S_2	Stroke (Insult)/TIA	2
V	Vask. Grunderkrankung (pAVK/KHK)	1

A	Age/Alter ≥ 65 ≤ 74 Jahre	1
S	Sex category/Weibl. Geschlecht	1
c		

Fortsetzung der Tab. 2 Struktur des CHA_2DS_2-VASc-Scores

4 Therapie des Vorhofflimmerns

Die Therapie des Vorhofflimmerns hat grundsätzlich drei Ziele:

- Minimierung des Insultrisikos
- Frequenzkontrolle
- Erhalt des Sinusrhythmus.

Die Thromboseprophylaxe in Verbindung mit einer Frequenzkontrolle hat beim Vorhofflimmern die höchste Priorität. Gleichzeitig sollte die Therapie die nebenbei bestehenden Komorbiditäten kardiovaskulärer Genese mit behandeln, die zu einer Progression des Vorhofflimmerns führen.

Beim rein symptomatischen Therapieansatz steht die medikamentöse Frequenzkontrolle im Vordergrund, die die Überleitung der zahlreichen Impulse auf die Kammern bremsen soll. Dagegen zielt die medikamentöse Rhythmuskontrolle auf die Regulierung des Herzrhythmus sowie die Beibehaltung des Sinusrhythmus nach erfolgreicher Konversion ab. Eine weitere Variante besteht in dem kausalen Ansatz, die Rhythmusstörung durch operative/interventionelle Eingriffe kurativ zu unterbinden, wobei hier unter anderem die Vorhofohr-Okklusion, die Maze-Operation und vor allem die Pulmonalvenenisolation (PVI) zu nennen sind.[6]

Die Therapie des erstmalig akut auftretenden Vorhofflimmerns, mit oder ohne für den Patienten spürbaren Symptomen, unterscheidet sich von der Langzeittherapie, die primär darauf abzielt, das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses unmittelbar zu verringern und die Herzfunktion zu verbessern. Hier sollte die Entscheidung zwischen Frequenz- und Rhythmuskontrolle von den akuten Beschwerden bestimmt werden. Bei hämodynamisch stark beeinträchtigten Patienten sollte die elektrische Kardioversion als Notfallversorgung sofort erfolgen. Ist der Patient dagegen hämodynamisch stabil, kann zwischen einer elektiven elektrischen Kardioversion und der medikamentösen Kardioversion gewählt werden. Die Frequenzkontrolle steht allerdings immer an erster Stelle der Behandlung.[6]

Die im folgenden aufgeführten Therapiemöglichkeiten orientieren sich an den 2011 bzw. 2012 veröffentlichten Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC).[12,6]

4.1 Langzeittherapie

Im Vordergrund der Langzeitbehandlung des Vorhofflimmerns stehen fünf Behandlungsziele, allen voran der Schutz vor Thromboembolieereignissen. Weitere Ziele sind Symptomreduzierung, Frequenzkontrolle, optimale Simultantherapie begleitender kardiovaskulärer Erkrankungen und die Korrektur der Rhythmusstörung, wenn dies die Begleitumstände (Komorbiditäten, Alter) des Patienten zulassen. Dabei können die Ansätze der Behandlung ganz unterschiedlich sein. Für einen Patienten, der monatelang symptomatisch flimmert, steht die Thromboembolieprophylaxe und die Frequenzkontrolle an

erster Stelle. Im weiteren Verlauf ist dann häufig die Rhythmusregularisierung angezeigt. Eine frühe Kardioversion kann dagegen notwendig werden, wenn das Vorhofflimmern eine Hypotonie oder eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz verursacht. Ist die Langzeitfrequenzkontrolle dagegen inadäquat, so wird die Wiederherstellung des Sinusrhythmus zur oberen Prämisse. Andererseits kann bei erfolgreicher Frequenzkontrolle, gerade bei älteren Patienten, das Vorhofflimmern evtl. dauerhaft toleriert werden.[12]

Ist das Endziel der Behandlung die Rhythmusregularisierung, wird die Frequenzkontroll-medikation ebenso nach der Behandlung weiter empfohlen. Ziel ist es, die Frequenz adäquat zu beherrschen, selbst wenn erneut Vorhofflimmern auftreten sollte. Die 2012 veröffentlichte Flec-SL (Flecainid Short Long) Studie untersuchte dazu den Erfolg einer kurzzeitigen antiarrhythmischen Therapie über nur vier Wochen gegenüber einer Langzeitbehandlung von über 6 Monaten.[25] Es stellte sich jedoch heraus, dass die Erfolgsrate nicht an die der üblich verabreichten Langzeittherapie gänzlich anknüpfen konnte (etwa 80% des Langzeittherapieerfolgs). Dennoch kann die Kurzzeittherapie eine Methode der Wahl werden, beispielsweise bei Patienten mit hohem Risiko medikamenteninduzierter Nebenwirkungen oder mit seltenem Vorhofflimmerrezidiv.[6]

In großen multizentrischen Studien (AFFIRM und RACE) konnte die Rhythmisierung keine Überlegenheit gegenüber einer reinen Frequenzkontrolle hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Hospitalisierung aufweisen. Lediglich zur subjektiven Beschwerdebesserung scheint der Rhythmusregularisierungsversuch weiterhin eine Therapieoption darzustellen.[15, 44]

Die Wahrscheinlichkeit den Sinusrhythmus dauerhaft wieder zu erlangen, scheint zu sinken, je länger das Vorhofflimmern bestanden hat. Es liegen allerdings noch keine eindeutig beweisenden Studien über den Erfolg der frühen Rhythmuskontrolle vor.[12]

4.1.1 Medikamentöse Langzeit-Frequenzkontrolltherapie

Die häufigsten Beschwerden, die durch Vorhofflimmern verursacht werden, sind Palpitationen, Unwohlsein, Schwindel und Dyspnoe. Diese sind vor allem durch die zu hohe Herzfrequenz bedingt. Die Reduzierung dieser hat nicht nur eine deutliche Symptomminderung und hämodynamischen Stabilisierung zur Folge, sondern wirkt auch präventiv einer Tachykardiomyopathie entgegen.

Die größten Einflussfaktoren auf die Herzfrequenz während des Vorhofflimmerns sind die Leitfähigkeit des AV-Knotens sowie die vorherrschenden sympathischen bzw. parasympathischen Einflüsse. Medikamentös kommen ß-Blocker, Calciumantagonisten vom nicht-Dihydropyrimidintyp und Digitalispräparate zum Einsatz. In manchen Fällen ist auch die Kombination verschiedener Wirkstoffe erforderlich, so zum Beispiel bei Patienten mit Herzinsuffizienz, bei denen Digitalispräparate und ß-Blocker zusammen gegeben werden.[12]

Die Studie von Singh et al. aus dem Jahr 2007 konnte die Wirksamkeit von Dronedaron,

einem strukturellen Verwandten des Amiodarons, in Einzelfällen belegen.[40] Dennoch wird auch Amiodaron zur Therapie bei anderweitig refraktärem Vorhofflimmern herangezogen.
Zur Frequenzkontrolle bei permanentem Vorhofflimmern gehen die Empfehlungen weg von den klassischen Antiarryhthmika, die aufgrund der Nebenwirkungen und teilweise proarrhythmogenen Eigenschaften eine zusätzliche Gefahrenquelle darstellen. Einzig bei Unwirksamkeit der gewöhnlichen Frequenzkontrollmedikation kommen diese noch zum Einsatz.[6]

ß-Blocker eignen sich für Patienten mit hohem vorherrschenden adrenergen Grundtonus und Ischämiezeichen beim Auftreten von Vorhofflimmern. Die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Therapie mit ß-Blockern ist in verschiedenen Studien belegt worden, u. a. in der AFFIRM Studie von 2004.[33]

Die **Calciumantagonisten** vom Verapamil- und Diltiazemtyp zeigten sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Frequenzkontrolle gute Wirksamkeit. Allerdings sind diese kontraindiziert bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz aufgrund ihrer negativ-inotropen Eigenschaften.[12]

Digitalisglykoside eignen sich besonders, da sie in Kombination mit ß-Blockern bei der Therapie sowohl mit als auch ohne Herzinsuffizienz wirksam sind, jedoch ausschließlich in Ruhe. Die Nebenwirkungen dieser Substanzgruppe lassen lediglich eine vorsichtige Dosierung zu, gerade bei Digoxin, da dies vorwiegend renal abgebaut wird und es so zu einer Akkumulation bei Nierenschädigungen kommen kann. Auch ventrikuläre Rhythmusstörungen und ischämietypische ST-Strecken Veränderungen im EKG können auftreten.[12,45]

Die Wirksamkeit von **Dronedaron** konnte, sowohl bei der Langzeittherapie mit einer signifikanten Senkung der Herzfrequenz in Ruhe und bei Belastung, als auch unter Vorhofflimmer-Rezidivauftreten nachgewiesen werden. Hier kann es ebenfalls entscheidend die Herzfrequenz senken und zur Beibehaltung des Sinusrhythmus beitragen kann.[40] Dabei addiert sich die Wirkung des Dronedarons auf die der anderen Frequenz-kontrollmedikamente.[12] Der Wirkstoff wurde ähnlich zum Amiodaron entwickelt, um die positiven Eigenschaften des Amiodarons mit weniger Nebenwirkungen zu erhalten. Es besitzt im Gegensatz zu seinem Verwandten keine Jodverbindungen und wirkt sich daher nicht auf die Schilddrüsenfunktion aus. Die Arbeitsgruppe um Singh konnte ebenfalls keine gesteigerten toxischen Effekte auf die Lunge oder Leber feststellen. Außerdem liegt seine Halbwertszeit mit ein bis zwei Tagen deutlich unter der des Amiodarons (30 bis 55 Tagen) und ist damit leichter steuerbar.[40] Es eignet sich gut für die Therapie zur Beibehaltung des Sinusrhythmus bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz sowie lange persistierendem Vorhofflimmern über 6 Monate ist der Wirkstoff

allerdings kontraindiziert und sollte, wenn möglich auch schon bei leichter Herzinsuffizienz, vermieden werden.[6]

Amiodaron, das zur Rhythmuskontrolle verabreicht wird, ist auch in der Frequenzkontrolltherapie effektiv wirksam und wird ebenso von hämodynamisch instabilen Patienten gut toleriert. Wie oben bereits erwähnt, kann es schwerwiegende Nebenwirkungen auslösen, u. a. Schilddrüsendysfunktion und Bradykardie. Es sollte nicht verwendet werden, solange es sicherere Alternativen für den Patienten gibt und ist daher als Ersatzmedikation anzusehen.[12]

Bei der Medikamenteneinstellung werden anfänglich relativ hohe Herzfrequenzen als Ziel angesetzt (bis 110 Schläge min^{-1} in Ruhe) und die Dosis immer weiter gesteigert bis die Zielfrequenzen erreicht sind (80 Schläge min^{-1} in Ruhe und bis 110 Schläge min^{-1} bei moderater Belastung). Die Therapie gilt als erfolgreich, wenn die Symptome des Patienten bei Frequenzsteigerung nicht mehr zu spüren oder tolerierbar sind oder aber wenn zu erkennen ist, dass die Symptome der zugrunde liegenden Herzerkrankung geschuldet sind und nicht der Kammerfrequenz oder dem Rhythmus. Sind die Zielfrequenzen erreicht, sollte ein 24 Stunden Holter EKG aufgenommen werden um evtl. Bradykardien abschätzen zu können. Ist der Patient dennoch therapieresistent, muss eine zusätzliche Rhythmuskontrolle in Erwägung gezogen werden.[12]

4.1.2 Medikamentöse Langzeit-Rhythmuskontrolltherapie

Die Ziele der Rhythmuskontrolltherapie sind:

- den Sinusrhythmus wieder zu erlangen
- diesen dann dauerhaft zu erhalten
- die mit dem Vorhofflimmern verbundenen Symptome zu vermeiden/lindern.

Dabei sollte beachtet werden, dass die Medikamente nur einen moderaten Effekt haben und die Therapie die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Rezidivs lediglich senkt, als völlig vermeidet.[12] Extrakardiale Nebenwirkungen sind häufig: So treten beispielsweise bei der Einnahme von Flecainid in 5 bis 10 % der Fälle Schwindel und visuelle Beeinträchtigungen auf. Unter der Dronedarontherapie ist bei 10% der Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden zu rechnen und Amiodaron, als wirksamstes antiarrhythmisches Medikament, zeigt zahlreiche extrakardiale Nebenwirkungen wie zum Beispiel Übelkeit, Photosensibilität sowie Hyperthyreose und Lungenfibrose.[46] Überdies weisen viele der Antiarrhythmika proarrhythmische Effekte auf, wie beispielsweise die QT-Zeitveränderungen, mit der Gefahr von Torsade des pointes Tachykardien (u. a. Amiodaron, Dronedaron, Vernakalant, Sotalol).[46] Wenngleich die kumulative Inzidenz der proarrhythmischen Ereignisse in der Studie von Kaufman et al. aus dem Jahr 2004 relativ niedrig lag, waren die Ergebnisse jedoch an die strikte Einhaltung der Kontraindikationen für den jeweiligen Wirkstoff

gebunden.[23] Aus diesen Gründen finden Antiarrhythmika bei Vorhofflimmerpatienten mit geringen bis gar keinen Symptomen eher keine Anwendung.

Auch an dieser Stelle sind die **ß-Blocker** zu nennen, die geringe Effektivität aufweisen, außer im Kontext mit einem belastungsinduziertem Vorhofflimmern und bei Thyreotoxikose. Hier stellen sie die Therapie der ersten Wahl dar, da ein Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und physischem oder mentalen Stress besteht (adrenerges Vorhofflimmern).[12]

Eine Sonderstellung nimmt das **Sotalol** ein. Als nicht-$ß_1$-selektiver Blocker, wird es im Falle einer schweren strukturellen Herzerkrankung in Kombination mit einer KHK zur Behandlung der Rhythmusstörung empfohlen. Unter Sotalol-Therapie muss das QT-Intervall im EKG sorgfältig beobachtet werden. Beträgt es mehr als 500 ms, ist eine Dosisreduktion oder ein Therapiestopp von Nöten, da das Risiko für eine medikamenteninduzierte Arrhythmie sehr hoch ist.[12] Den 2012 veröffentlichten Untersuchungen von Lafuente-Lafuente et al. zufolge, steht es im Verdacht mit einer erhöhten Mortalität verbunden zu sein.[27]

Flecainid, das ursprünglich für paroxysmales Vorhofflimmern untersucht wurde, zeigt ungefähr die doppelte Wahrscheinlichkeit den Sinusrhythmus beizubehalten, auch nach erfolgter Kardioversion. Bei vorliegender KHK und verminderter linksventrikulärer Funktion ist es kontraindiziert. Weitere Einschränkungen zur Verabreichung gelten bei Vorliegen einer interventrikulären Weiterleitungsverzögerung, besonders bei Linksschenkelblock. Regelmäßige EKG-Aufzeichnungen sind bei diesem Wirkstoff notwendig, da eine Verlängerung der QRS Dauer über 25% im Vergleich zum Ausgangswert ein Zeichen für aufkommende Proarrhythmie sein kann.[12]

Auch für **Propafenon** bestehen dieselben Einschränkungen. Es ist gut wirksam um rekurrentes Vorhofflimmern zu vermeiden und kann bei Patienten ohne signifikante strukturelle Herzerkrankungen verabreicht werden. Außerdem besitzt es geringe ß-adrenerge Rezeptoren blockierende Eigenschaften. Sowohl für Flecainid als auch Propafenon ist eine simultane AV-Knotenblockade von Nöten, da eine Tendenz zur Umwandlung von Vorhofflimmern in Vorhofflattern vorliegt. Bei letzterem besteht jedoch die Gefahr, dass es schnell über den AV-Knoten auf die Ventrikel übertragen werden kann.[12]

Chinidin, als eines der ersten Klasse-Ia-Antiarrhythmika die näher untersucht wurden, wird heute kaum noch verwendet. Es hat zwar nachweislich einen positiven Effekt auf die Sinusrhythmusbeibehaltung, jedoch auch starke ventrikuläre proarrhythmogene Eigenschaften durch die Verlängerung der QT-Zeit, was zu Torsade de pointes führen kann.[12]

Amiodaron ist eines der wenigen Antiarrhythmika, die sich zur Therapie der Patienten mit schwerer struktureller Herzerkrankung eignen und bei häufigen, symptomatischen

Rezidivattacken trotz bestehender Antiarrhythmikatherapie zusätzlich verabreicht werden kann. Dennoch ist auch hier auf die proarrhythmogene Komponente zu achten und die QT-Zeit im EKG engmaschig zu kontrollieren.[12]

Nach den neuesten Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie ist außerdem **Dronedaron** geeignet für die Therapie zur Beibehaltung des Sinusrhythmus bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern. Es handelt sich dabei um einen Multikanalblocker, der Natrium-, Kalium- und Calciumkanäle inhibiert und außerdem nicht-kompetitive antiadrenerge Aktivität aufweist. Es ist die erste Wahl der Therapie bei Patienten mit KHK und Hypertonie. Bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz sowie permanentem Vorhofflimmern gilt es als kontraindiziert. Bereits bei geringer Erkrankung sollte darauf verzichtet werden, falls es andere Alternativen für den Patienten gibt.[12,6]

Andere Studien beschäftigen sich mit der Wirkung von **ACE-Inhibitoren**, **AT-1-Antagonisten** oder **vielfach ungesättigten Fettsäuren**. Dieser Ansatz der Therapie wird auch als **„upstream therapy**“ bezeichnet. Hintergrund der Untersuchung ist die Idee, dass zum Beispiel ACE-Hemmer, die eigentlich in den Bereichen der Herzinsuffizienz und vor allem bei Hypertonus verabreicht werden, einen positiven Effekt auf die myokardiale Umgestaltung am Herzen haben könnten. Dies gilt als Hauptgrund für die Entstehung des Flimmerns. So soll es zum einen zur Prävention verabreicht werden bzw. die Häufigkeit rekurrenten Vorhofflimmerns senken können. Doch die erwünschten Ergebnisse blieben bei Patienten mit geringer oder gar keiner Herzinsuffizienz (AT-1-Ant., unges. FS) weitestgehend aus. Die Empfehlungen schließen aber dennoch die Kombinationsbehandlung mit einem ACE-Inhibitor, AT-1-Antagonisten oder einem Statin zusätzlich zu den Antiarrhythmika nicht aus.[6]

Zusammenfassend betrachtet, zeigt die Therapie durch Antiarrhythmika begrenzte Wirkung und kann auch auf die Progressionstendenz nicht präventiv einwirken. Letzteres untersuchte die Studie von de Vos et al., die nahelegt, bei Patienten mit höherem Progressionsrisiko von der Rhythmustherapie gänzlich abzusehen, da durch die Nebenwirkungen der Medikamente die Progression noch vorangetrieben wird und die Therapie an sich keinen Nutzen zeigt.[11]

Auch die Arbeitsgruppe um Lafuente-Lafuente, die 2007 eine Untersuchung veröffentlichte, in der einigen Klasse Ia-, Ic- und III-Antiarrhythmika eine gute Wirkung hinsichtlich der Sinusrhythmus Beibehaltung attestiert wurde, publizierte 2012 eine Aktualisierung, die andere Ergebnisse zeigt. Einzelne Antiarrhythmika der Klasse Ia, Ic, II und III konnten moderate Effektivität nach der Kardioversion aufweisen. Gleichzeitig erhöhen sie die Auftretenswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen inkl. Proarrhythmie und einige von ihnen wahrscheinlich auch die Mortalitätsrate (Disopyramid, Chinidin und Sotalol). Dagegen fehlen weiterhin Informationen über mögliche Vorteile der Antiarrhythmika in der Prävention von beispielsweise Insulten, Thromboembolien oder Herzinsuffizienz.[27, 28]

4.2 Thromboembolieprophylaxe

4.2.1 Antikoagulation

Ein ganz wesentlicher Bestandteil der Therapie des Vorhofflimmerns liegt in der oralen Antikoagulation. Der linke Vorhof und das Vorhofohr im Speziellen sind aufgrund der Verwirbelungen des Blutes im Herzen während der Kontraktion und der herabgesetzten Fließgeschwindigkeit prädestiniert für die Thrombusbildung. Dies gilt vor allem im Zusammenhang mit Vorhofflimmern, das massiven Einfluss auf die Strömungseigenschaften des Blutes hat.[12] Demzufolge haben Vorhofflimmerpatienten abhängig von ihren Grunderkrankungen ein bis zu 18fach erhöhtes Risiko einer Thromboembolie.[45] Ebenfalls konnten weitere entscheidende Risikofaktoren für eine Thrombusbildung festgestellt werden:

- ein vorheriges Thromboemboliegeschehen
- Diabetes mellitus
- art. Hypertonie
- strukturelle Herzerkrankungen
- Alter.[18]

Als einziger, unabhängiger echokardiographischer Risikofaktor für einen Schlaganfall konnte bisher nur die mäßig bis schwerwiegende linksventrikuläre Dysfunktion festgestellt werden. Die europäische Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt die Behandlung der Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern hinsichtlich der Antikoagulation gleichermaßen durchzuführen, wie bei den Patienten mit einem persistierenden/permanenten Vorhofflimmern, wenn die entsprechenden Begleitrisiken vorliegen.[12]

Zur Einschätzung des Insultrisikos und damit auch zur Entscheidung für oder gegen eine Antikoagulationstherapie dienen der $CHADS_2$ bzw. der CHA_2DS_2-VASc-Score im klinischen Alltag. Bezogen auf den $CHADS_2$-Score wird das Risiko für einen Insult bei 0 Punkten mit 1,9% für niedrig erachtet.[14] Ein bis zwei Punkte werden als moderates Risiko (2,8% und 4,0%) eingestuft und über 2 Punkte als hohes Risiko angesehen (u. a. 5,9% für 3 Punkte und 12,5% für 5 Punkte).[14] Daraus ergibt sich eine Indikation zur Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten ab einem Wert von 2 mit einem Ziel-INR-Wert von rund 2,0 bis 2,5.[12]

Neuere Studien erfordern allerdings die Benutzung des genaueren CHA_2DS_2-VASc-Scores, der Patienten mit besonders niedrigem Thromboembolierisiko identifiziert. Durch die drei „VASc“-Erweiterungen (s. o.) schafft der Score eine Abgrenzung zu den „echten“ Niedrigrisikopatienten. Überdies enthält er die Hauptrisikofaktoren für einen Insult: Ein bereits erlittener Schlaganfall bzw. Thromboemboliegeschehen und ein Alter über 74 Jahre. Er zeigt vergleichbar gute Ergebnisse in der Identifizierung von Patienten mit höherem Thromboembolierisiko wie der $CHADS_2$-Score.[31]

Außerdem erfolgt die Kategorisierung in Haupt- und klinisch relevante Nebenrisikofaktoren, um sich von der strikten Risikostratifizierung zu entfernen. So soll eine Tendenz zur Unter-Antikoagulation vermieden werden. Zu den klinisch relevanten Nebenrisikofaktoren zählen die Herzinsuffizienz (v. a. die mäßig bis schwerwiegende linksventrikuläre Dysfunktion), die Hypertension und der Diabetes mellitus. Daneben erfolgt die Unterteilung in die dritte Kategorie „andere klinisch relevante Nebenrisikofaktoren“: Diese beinhaltet das weibliche Geschlecht, ein Alter zwischen 65 und 74 Jahren, sowie eine vaskuläre Grunderkrankung (pAVK, KHK). Weiterhin gelten Vorhofflimmerpatienten mit einem Klappenfehler (Mitralstenose, Z. n. prothetischer Versorgung) als Hochrisikopatienten.[6]

Demzufolge liegt eine Indikation zur oralen Antikoagulation ab einem CHA_2DS_2-VASc-Score von 2 und mehr Punkten (ein Hauptrisikofaktor oder mindestens zwei Nebenrisikofaktoren) vor. Für Patienten ohne nachweisliche Risikofaktoren und demnach 0 Punkten gelten die Empfehlungen keine medikamentöse Therapie vorzunehmen. Von den ursprünglich geäußerten Therapievorschlägen bezüglich einer prophylaktischen Medikation mit ASS (75-325 mg) haben sich die Leitlinien entfernt. Grund dafür ist, dass die Wirkung des ASS hinsichtlich der Insultverhinderung nur als gering anzusehen ist, das Blutungsrisiko dagegen ähnlich hoch ist wie bei den oralen Antikoagulantien, vor allem bei älteren Patienten. Daher sollte allgemein von der antithrombotischen Therapie mit ASS bzw. ASS in Kombination mit Clopidogrel abgesehen werden, es sei denn die Patienten wünschen ausdrücklich keine orale Antikoagulation.[6]

Falithrom/Marcumar, oder auch Phenprocoumon, ist das derzeit weitverbreitetste Antikoagulanz und weist die größten Erfahrungswerte in der Behandlung auf. Die Wirkung neuer oraler Antikoagulantien (NOACs) wird intensiv untersucht und deren Einsatz erreicht einen immer höheren Stellenwert. Die 2012 veröffentlichte Aktualisierung der Therapieempfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie stellt die NOACs als neues Mittel der Wahl dar, da diese in der Sicherheit, Wirksamkeit und Handhabung besser seien als die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten.[6] Daher sei entweder ein direkter Thrombin-Inhibitor, beispielsweise Dabigatran oder ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor, wie Rivaroxaban oder Apixaban, zu wählen. In den Studien konnte keiner der neuen Wirkstoffe signifikante Unterschiede in der Wirkung zu anderen NOACs aufweisen, sodass es für spezifische Komorbiditäten keine Wirkstoffempfehlung gibt. Diese Empfehlungen gelten allerdings nur für nicht-valvuläres Vorhofflimmern.[6]

4.3 Interventionelle Therapieansätze

4.3.1 Die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation (PVI)

Die zirkumferentielle PVI, wie sie an der Universität Rostock durchgeführt wird, bietet prinzipiell einen kurativen Therapieansatz. Nach Pappone et al., der die Ergebnisse erstmals

2000 beschrieben hat, kann eine Rezidivfreiheit bei 85% der Patienten nach der Behandlung erreicht werden.[37] Neueste Langzeitdaten von der Gruppe um Ouyang und Bänsch bestätigen diese Erfolgsrate (79,5% nach durchschnittlichen 4,6 Jahren follow-up-Zeit), die vor allem durch den gewinnbringenden zweiten Eingriff bei Rezidivauftreten erreichbar zu sein scheint (s. u.).[36]

Bei diesem kathetergestützten Eingriff werden Herzmuskelzellen punktuell durch Hochfrequenzstrom oder Kälte (Kryoablation) um die Pulmonalvenenostien verödet (Ablation). Dabei stellt das Gewebe, auf das der Strom trifft, einen Widerstand dar, sodass Wärme entsteht, die zu Zellnekrosen führt und die elektrische Potentialweiterleitung zwischen Vorhof und Vene verhindert. Dabei verlängert man durch die Ablation fortschreitend die Reentry-Kreise im Vorhof oder unterbricht sie ganz und begünstigt so die Konversion in den Sinusrhythmus. Dieses Prinzip gilt allerdings vor allem für paroxysmal flimmernde Patienten, denn in den Atria persistierender oder permanent flimmernder Patienten liegen die Zellen mit fokaler Aktivität im gesamten Atrium verteilt. Dies erschwert die erfolgreiche Ablation und bekräftigt demnach das Bestreben, Vorhofflimmerpatienten frühzeitig zu selektieren und zu behandeln.[35, 12]

Der Eingriff erfolgt Katheter-gestützt transvaskulär. Durch die punktuelle Verödung entsteht eine annähernd kreisrunde Linie, die jeweils zwei Pulmonalvenen einer jeden Seite umschließt. Damit soll die Entstehung, Aufrechterhaltung und Weiterleitung der Impulse sowohl vom Vorhof in die Vene, als auch umgekehrt, verhindert werden, die man im Vorfeld des Eingriffs detektieren konnte. Dauerhaft fehlende Potentiale an dieser Stelle zeigen demnach den Erfolg der PVI an.

Aufgrund von narbigen Veränderungen im Vorhof, der sich strukturell vor allem durch Erkrankungen wie eine Herzinsuffizienz verändern kann (Remodelling), entstehen Lücken in der Ablationslinie. Neu überlappende Zellen ermöglichen einen erneuten Übertritt von Impulsen. Hieraus können sich Rezidive in Form von abermaligen Rhythmusstörungen bilden, denen man gezielt in einer zweiten Prozedur („Redo“) begegnen kann. Es erfolgt dann ein „Lückenschluss“. Der größte Teil aller Reablationen stellt eine derartige Behandlung dar. Dabei wird die Lücke in den Ablationslinien aufgesucht und gezielt abladiert.

Die beiden Studien von Ouyang et al. von 2004 und 2005 beinhalten die Fragestellung nach der Kausalität des Rezidivauftretens und konnten bei einer Mehrzahl der Patienten eine erneute Leitungsfähigkeit an den Pulmonalvenen feststellen, die in einer Reablation erfolgreich behandelt werden konnten.[34, 35] Dieses Ergebnis bestätigt sich ebenfalls in der Langzeitbetrachtung nach durchschnittlichen 4,6 Jahren.[36]

In der MANTRA-PAF (Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation) Studie von 2012 wurde erstmalig die Erstbehandlung von

Vorhofflimmerern durch Antiarrhythmika mit Patienten verglichen, die sofort der PVI zugeführt worden waren. Letztere hatten nach einer follow-up Zeit von 24 Monaten eine signifikant höhere Rate an Patienten im Sinusrhythmus, auch wenn die kumulative Vorhofflimmerbelastung in beiden Gruppen gleich war. Auch die subjektive Einschätzung der Patienten hinsichtlich ihrer physischen Leistungsfähigkeit war in der Ablationsgruppe deutlich besser. Eine große Einschränkung der Untersuchung ist jedoch, dass der Endpunkt der Ablation nicht die komplette elektrische Isolation der Pulmonalvenen war, sondern lediglich die Elimination hochfrequenter elektrischer Aktivität über 0,2 mV um die Pulmonalvenen.[8] Daher sind die, im Vergleich betrachtet, schlechten Ergebnisse der PVI zu erklären. Die zirkumferentielle Isolation ist heute der Goldstandard im Ablationsverfahren und wurde auch in der vorliegenden Untersuchung verwendet.

Die Risiken und auftretenden Komplikationen bei den PVI wurden ebenfalls schon mehrfach untersucht. In der 2012 veröffentliche Studie der European Heart Rhythm Association wurden rund 1400 Patienten in europäischen Zentren verglichen, die sich einer PVI unterzogen hatten. Der besondere Fokus lag hier auf dem Auftreten von z. T. schwerwiegenden Komplikationen, wie zum Beispiel Thromboembolien, Perikarditiden, Herzbeuteltamponaden oder Sepsis. Von den 1391 Patienten entwickelten 1,7% derartige Komplikationen.[2]

5 Fragestellung

Der CHA_2DS_2-VASc-Score beschreibt ausgeprägte begleitende Pathologien, die den Erhalt des Sinusrhythmus immer unwahrscheinlicher werden lassen. Der HATCH-Score stellt das Risiko einer Progression des Vorhofflimmerns in eine persistierende Form dar. Wir vermuteten daher, dass mit steigenden Score-Werten der Erfolg der Pulmonalvenenisolation abnimmt und die Scores ggf. zur Selektion von Patienten für eine Ablationsbehandlung genutzt werden können.

Demzufolge lauteten die Fragestellungen in der vorliegenden Dissertation im Einzelnen:

I. Wie erfolgreich werden die Pulmonalvenen isoliert?
II. Wie erfolgreich ist diese Isolation bezogen auf die einzelnen Alters- und Scorekategorien, die die verschiedenen Komorbiditäten implizieren?
III. Fällt die Erfolgsquote entsprechend der Prädiktion durch die Scores ab?
IV. Lässt sich anhand der Scores eine prognostische Aussage über den Erfolg der PVI beim einzelnen Patienten ableiten?

An der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock werden alle Patienten die zur PVI vorgestellt werden, seit 2007 in einem prospektiven Register geführt und regelmäßig nachkontrolliert. Demzufolge erscheint dieses Register geeignet, diese Fragen anhand der langzeitig gewonnenen Daten mit Hilfe statistischer Methoden zu beantworten.

6 Methoden

6.1 Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden 449 konsekutive Patienten mit dokumentiertem symptomatischem Vorhofflimmern betrachtet, die sich in den Jahren 2008 bis 2011 an der Universitätsklinik Rostock zur Katheterablation vorgestellt haben. Dabei wurden Patienten mit Vorhofflattern oder anderen Rhythmusstörungen ausgeschlossen. Alle Patienten wurden sowohl nach dem HATCH- als auch CHA_2DS_2-VASc-Score evaluiert und in Relation zur Rezidivquote gestellt.
Es handelt sich um die Analyse eines prospektiv geführten Registers.

6.2 Elektrophysiologische Untersuchung und Katheterablation

Als Primärprozedur zur Behandlung von paroxysmalem oder chronischem Vorhofflimmern wird standardmäßig eine ipsilaterale Pulmonalvenenisolation durchgeführt. Diese erfolgt unter Analgosedierung mit einer kontinuierlichen Infusion von Propofol 1%, einem Bolus von 2,5 mg Midazolam und 25 µg Fentanyl. Außerdem werden die Sauerstoffsättigung und der arterielle Blutdruck dauerhaft überwacht.
Bei allen PVI wird ein Wärmesensor (Sensitherm, SJM, St. Paul, USA) intraösophageal platziert, der über ein Temperaturlimit von 39°C verfügt. Die anatomische Nähe des Ösophagus zum linken Vorhof erfordert diese Überwachung, um gefährlich hohe ösphageale Temperaturen zu detektieren, die eine Ösophagusperforation oder ösophagotracheale Fistelung zur Folge haben können.

Abbildung 1: Sensitherm © St. Jude Medical, 2013

Die Prozedur beginnt zunächst mit der Positionierung der beiden Diagnostik- und Stimulationskatheter. Dazu erfolgt die Punktion einer linken Femoralvene, um einen Octa- oder Decapolkatheter Fluoroskopie-gestützt am His-Bündel (His-Katheter) zu positionieren. Ebenso erfolgt die Punktion der linken V. subclavia für die Positionierung des 8-poligen Katheters im Koronarsinus (CS-Katheter) (beide 6 French Webster D, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) unter LAO 40° Sicht (left anterior oblique). Bei evtl. Besonderheiten, wie zum Beispiel einem implantierten Herzschrittmacher oder Revealrekorder, erfolgt die Punktion für den CS-Katheter entweder an der linken V. femoralis oder der rechten V. jugularis.

Über die rechte Femoralvene wird nun die doppelte Punktion des Vorhofseptums nach einer modifizierten Brockenbrough Technik (SL-1, 8 und 8.5 French, St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, USA) auf Höhe der Fossa ovalis mit der Platzierung zweier nicht steuerbarer Schleusen vorgenommen. Über die 8 French Schleuse wird der Lasso-Katheter und über die 8,5 French Schleuse der eigentliche Ablationskatheter eingeführt.

Auf die transseptale Punktion folgt initial ein intravenöser Bolus von 5000 bis 6000 Einheiten unfraktioniertem Heparin, um arterielle Thromboembolien vorzubeugen. Weitere Boli dieser Größenordnung werden fortan appliziert, sodass die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) konstant bei 250 bis 350 Sekunden während der gesamten Prozedur gehalten wird. Zusätzlich werden die transseptalen Schleusen kontinuierlich mit heparanisierter Kochsalzlösung (500 Einheiten pro 50 ml, 10 ml pro Stunde) gespült.

Der 10-polige Lassokatheter wird daraufhin zunächst in die rechte superiore Pulmonalvene vorgeschoben. Bei der Primärprozedur zeigt sich hier u. a. immer eine Leitung von Impulsen aus dem Vorhof in die Venen. Bei einem Redo wird an dieser Stelle nach der „Lücke“ in der Isolationslinie gesucht mit erneuter Leitung in die zuvor isolierten Pulmonalvenen.

Es folgt die selektive Pulmonalvenenangiographie über die 2. Schleuse mit einem Multipurposekatheter (6 French). Dazu werden in beiden Ebenen (LAO 40° und RAO 30° (right anterior oblique)) mit Hilfe von Kontrastmittel Aufnahmen der Ostien vorgenommen. Hier gilt es u. a. die Größe und Lage dieser zu bestimmen, um sich später beim eigentlichen Ablationsprozess auch daran orientieren zu können.

Nun kann die dreidimensionale Rekonstruktion („Mapping“) des Atriums vorgenommen werden: Mit Hilfe des 3-D elektroanatomischen Systems (Carto XP oder Carto 3, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA oder NavX, St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, USA) und des dazu gehörigen, gekühlten single-tip Katheters (3.5-mm-tip Navistar Thermocool, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA oder 4-mm-tip CoolPathDuo, St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, USA) wird der Vorhof Punkt für Punkt abgetastet und dargestellt. Der Patient wird dazu mit sechs Referenzelektroden versehen, jeweils drei auf

der Brust und drei auf dem Rücken. Das eigentliche Raster befindet sich unter dem Kathetertisch. Beim Mapping werden im Durchschnitt 150 Punkte genommen.

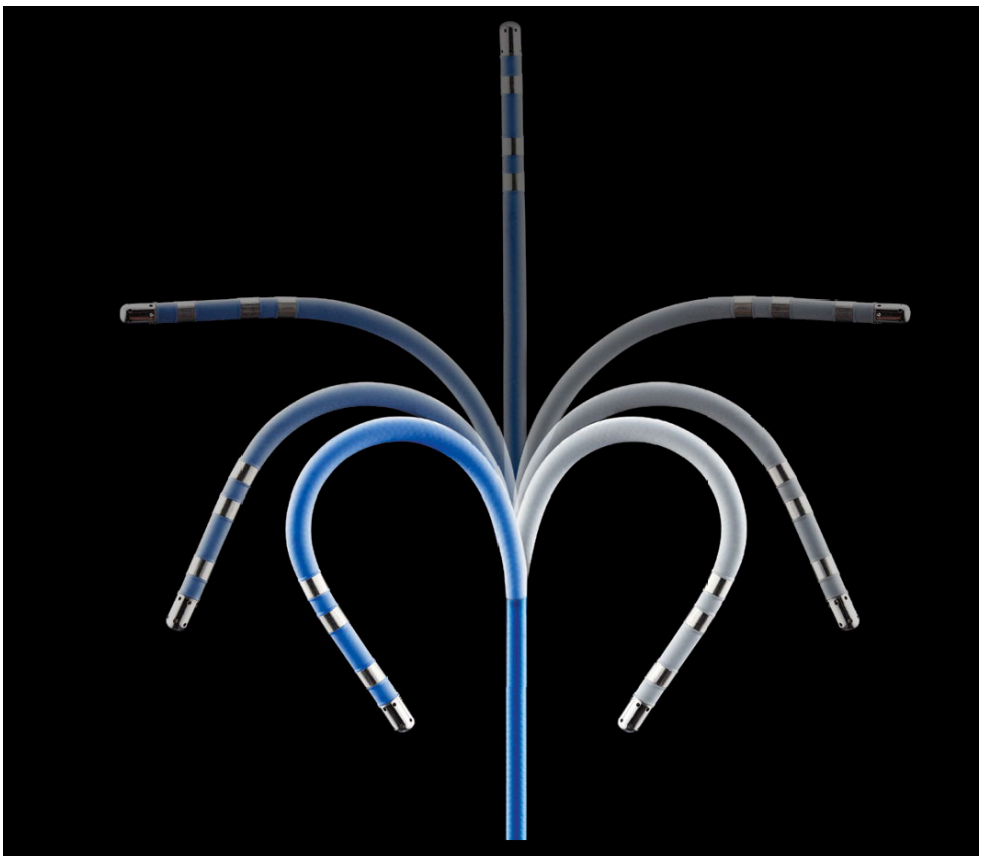

Abbildung 2: CoolPathDuo, bidirektionaler Katheter © St. Jude Medical, 2013

Während des Mappings wird der Herzrhythmus kontinuierlich registriert. Dokumentiert werden entweder Sinusrhythmus, Vorhofflimmern oder wechselnde sowie instabile linksatriale Makroreentrytachykadien (LAMRT). Hiernach erfolgt die Markierung der Ostiumpunkte mit Hilfe des Mappingkatheters, die die spätere Ablationslinie darstellen.
Die Ablation beginnt mit der Isolation der beiden septalen Pulmonalvenen (PV). Prinzipiell ist es möglich, sowohl im Sinusrhythmus als auch unter Vorhofflimmern zu ablatieren. In der Regel erfolgt aber eine Kardioversion vor der Isolation, falls Vorhofflimmern vorliegt, da sich die Signale der Ableitungen im Sinusrhythmus größer darstellen. Im Zuge der Prozedur kommt es neben der Trigger- auch zur Substrateliminierung für die Reentrys. Dennoch ist es möglich, dass der Patient nach der kompletten Isolierung weiterhin Vorhofflimmern hat. Auch an dieser Stelle wird kardiovertiert und der Patient sollte nun dauerhaft Sinusrhythmus aufweisen können.

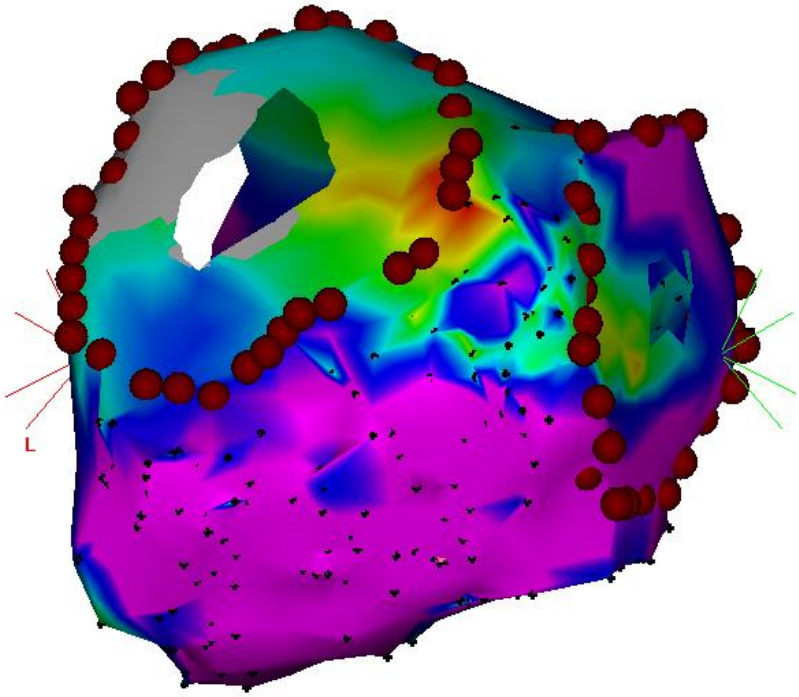

Abbildung 3: Voltage-Map der beiden Vorhöfe (pa) mit Darstellung der Ablationslinien der lateralen (links) und septalen (rechts) PV. Ansicht von posterior nach anterior. Pink Signalamplitude >0,5 mV (elektrisch gesundes Gewebe), rot Signalamplitude 0,05-0,5 mV entspricht Narbenarealen (Quelle: Rhythmologie Rostock)

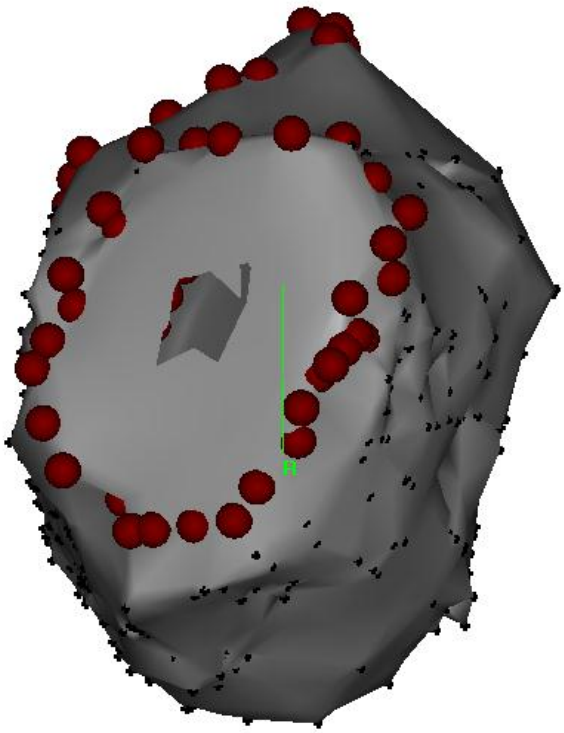

Abbildung 4: Carto-Map des LA mit Darstellung der Ablationslinie der septalen PV. Ansicht von rechts septal nach lateral (Quelle: Rhythmologie Rostock)

Für die eigentliche Radiofrequenzapplikation liegt der Lassokatheter entweder in der superioren Pulmonalvene oder im superioren Ast der jeweiligen Pulmonalvene. Bei einem Redo hingegen liegt er in dem Ast, in dem die Lücke vermutet wird.
Die Radiofrequenzenergie wird mit einer Grenztemperatur von 43°C, einer maximalen Leistungsgrenze von 35 Watt und einer Kühlungsrate des Gewebes von 17 bis 25 ml pro Minute, appliziert. An der hinteren Wand des Vorhofs, in der Nähe des Ösophagus, ist diese Leistung dagegen auf 25 Watt limitiert. Die Energiezufuhr wird sofort beendet, sobald die vordefinierte Temperatur im Ösophagus von 39°C überschritten wird.
Die Radiofrequenzapplikation wird 30 Sekunden lang an jedem Ablationspunkt (point by point ablation) vorgenommen oder solange, bis die Spitze der lokalen Elektrogrammamplitude sich um etwa 70% ihres Ursprungswerts verkleinert hat. Ein weiterer Endpunkt für die Energiezufuhr stellt die Dokumentation lokaler Doppelpotentiale dar. Als Ablationsabstand wird für die posteriore Wand eine Entfernung von mehr als einem Zentimeter bzw. für die anteriore Wand mehr als fünf Millimeter vom vorher bereits angiographisch definierten Pulmonalvenenostium eingehalten.
Endpunkt der zirkumferentiellen Isolation ist der bidirektionale Leitungsblock bzw. das Fehlen jeglicher Pulmonalvenenimpulse, die innerhalb der ipsilateralen Pulmonalvenen dokumentiert werden können. Zu deren Detektion erfolgt durch den Lassokatheter die Stimulation aus dem Pulmonalvenenostium, sowie umgekehrt die Messung von evtl. Potentialen für die Stimulation aus dem Vorhof. Auf die Isolation der septalen PV folgt die Ablation der lateralen PV. Die Dauer einer PVI beträgt im Durchschnitt 2-3 Stunden.
Faktoren, wie beispielsweise vergrößerte Vorhöfe und anatomische Individualitäten eines jeden Patienten, erschweren den Eingriff (Sondierung der Gefäße etc.). Verwachsungen und Fibrosierung des Vorhofmyokards bei bestehenden Grunderkrankungen wie zum Beispiel art. Hypertonie, Herzinsuffizienz oder KHK verursachen Brückenbildungen und somit erneute Lücken in der Isolationslinie.

6.3 Post-Ablationsmanagement und Follow-Up

Nach der Prozedur wurden die Patienten auf einer Intermediate-Care-Station überwacht. Dabei wurde für mindestens zwölf Stunden kontinuierlich ein EKG aufgezeichnet, um jegliche Frührezidive auszuschließen. Für diesen Zeitraum wurden die Patienten mit niedermolekularem Heparin antikoaguliert und auf einen INR-Wert zwischen zwei und drei mit einem Vitamin-K-Antagonisten titriert. Die Antikoagulation beginnt einen Tag nach der Ablation, nachdem ein möglicher Perikarderguss oder eine Blutung in der Leistengegend ausgeschlossen worden war.

Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie wurde für weitere drei Monate durchgeführt und dann beendet, sofern keine neuen Rhythmusstörungen aufgetreten waren. Darüber hinaus wurde die Antikoagulation je nach CHA_2DS_2-VASc-Score angepasst.
Die Patienten fanden sich zu Nachkontrollen nach drei, sechs und zwölf Monaten, sowie alle sechs Monate ab dem ersten follow-up Jahr, in der Klinik ein. Hier erfolgte bei Patienten mit implantiertem Ereignisrekorder (Reveal XT, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA oder AF Confirm, St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, USA) die Abfrage der aufgetretenen Rhythmusstörungen bzw. bei Patienten ohne Ereignisrekorder die Auswertung eines HOLTER-EKGs, das für mindestens vier bis zu sieben Tage den Herzrhythmus aufgezeichnet hatte.
Ein Rezidiv wurde durch das Auftreten jeglicher Art von Vorhofarrhythmie definiert, die länger als dreißig Sekunden andauerte, unabhängig von auftretenden Symptomen.

6.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des SPSS Programms Version 11.5. Alle aufgelisteten Variablen werden nach ihrem Charakter entweder als Durchschnittswert ± Standardabweichung oder aber auch als Zahl und Prozentangabe dargestellt. Die einzelnen Variablen der verschiedenen Kategorien sind im jeweiligen Größenverhältnis angegeben. Zur Signifikanzuntersuchung zwischen den Ablationsgruppen wurden die abhängigen Variablen und die gesamten prozeduralen Daten, die eine abnormale Verteilung aufwiesen, anhand eines Kruskal-Wallis Tests verglichen. Stellte sich dabei eine Signifikanz heraus, so wurden die individuellen Gruppen anhand eines Mann-Whitney-U-Tests gegenübergestellt. Als statistisch signifikant wurde ein zweiseitiger Wahrscheinlichkeitswert von $p<0,05$ angenommen. Die Überlebenskurven und die Ereignisrate wurden nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Außerdem erfolgte anhand eines log-rang Tests der Vergleich der Kurven zur Überlebenszeitanalyse.

7 Ergebnisse

7.1 Allgemeines Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie beinhaltet 449 konsekutive Patienten mit Vorhofflimmern, die sich in den Jahren 2008 bis Ende 2011 an der Universitätsklinik Rostock zur Ablationsbehandlung vorstellten. Davon sind 294 (65,5%) männlich und 155 (34,5%) weiblich. Das Durchschnittsalter beträgt 61,7 ± 10,1 Jahre (Spannweite 30 bis 86 Lebensjahre). Dabei sind 25 Patienten (5,6%) über 74 Jahre alt. Zwei Patienten, die als Probanden registriert sind, verstarben im Zeitraum des follow-up. Ein Zusammenhang mit der PVI Behandlung bestand nicht (Patient 1: 7 Monate nach Ablation verstorben, Hirninsult durch Embolie; Patient 2: 3 Monate nach Ablation verstorben, septisches Multiorganversagen bei hochmalignem Astrozytom). Die durchschnittliche follow-up Zeit betrug 12,7±7,1 Monate. In der folgenden Tabelle 3 sind die gesamten Patientencharakteristika zur Veranschaulichung aufgelistet. Dabei ist ein besonderes Augenmerk auf die Auswertung der Rezidivfreiheit nach mehrfacher Ablation gerichtet.

Tab. 3 Übersicht der Patientencharakteristika der Gesamtkohorte n=449, jeweils mit und ohne Rezidivaufkommen

	Gesamtanzahl	**Ohne Rezidiv**	**Mit Rezidiv**	**Wahrscheinlichkeit p**
Anzahl/n	449	377 (83,9%)	70 (15,6%)	
Alter (Jahre)	61,7 ± 10,1 (30-86)	61,5 ± 10,1 (30-86)	62,4 ± 10,5 (39-83)	ns
Alter > 64 Jahre	190 (42,3%)	164 (86,3%)	26 (13,7%)	ns
Alter > 74 Jahre	25 (5,6%)	17 (68%)	8 (32%)	*p=0,001
männliches Geschlecht	294 (65,1%)	246 (83,7%)	47 (16,0%)	ns
Paroxysmales Vhf	337 (75,1%)	286 (84,9%)	49 (14,5%)	ns
Persistierendes Vhf	81 (18,0%)	64 (79,0%)	17 (21,0%)	ns
LAMRT und Vhf	31 (6,9%)	27 (87,1%)	4 (12,9%)	ns
Kardiovask. Grunderkrankung	106 (23,6%)	87 (82,1%)	19 (17,9%)	ns
Diabetes mellitus	71 (15,8%)	65 (91,5%)	5 (7,0%)	*p=0,018
Herzinsuffizienz	80 (17,8%)	66 (82,5%)	14 (17,5%)	ns
Insult/TIA in Anamnese	40 (8,9%)	32 (80,0%)	8 (20,0%)	ns
COPD	21 (4,7%)	16 (76,2%)	4 (19,0%)	ns

CHA_2DS_2-VASc-Score	2,37±1,50	2,36±1,44	2,43±1,83	ns
- 0	44 (9,8%)	37 (84,1%)	7 (15,9%)	ns
- 1	96 (21,5%)	74 (77,1%)	22 (22,9%)	*
- 2	110 (24,9%)	98 (89,1%)	12 (10,9%)	ns
- 3	94 (21,0%)	85 (90,4%)	9 (9,6%)	ns
- 4	67 (15,0%)	57 (85,1%)	10 (14,9%)	ns
- 5	25 (5,6%)	20 (80,0%)	5 (20,0%)	ns
≥ 6	11 (2,4%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)	*p=0,013
HATCH-Score	1,38±1,18	1,35±1,10	1,53±1,51	ns
- 0	88 (19,7%)	70 (79,5%)	18 (20,5%)	ns
- 1	225 (50,3%)	197 (87,6%)	28 (12,4%)	ns
- 2	43 (9,6%)	38 (88,4%)	5 (11,6%)	ns
- 3	70 (15,7%)	58 (82,9%)	12 (17,1%)	ns
≥ 4	21 (4,6%)	14 (66,7%)	7 (33,3%)	*p=0,041
Anzahl der Ablationen	1,38±0,58	1,38±0,59	1,36±0,51	ns
Antiarrythmische Therapie zum Zeitpunkt d. letzten follow-up				
Keine	239 (53,2%)	200 (83,7%)	37 (15,5%)	ns
Klasse I AA	110 (24,5%)	89 (80,9%)	21 (19,1%)	ns
Amiodaron	66 (14,7%)	56 (84,8%)	10 (15,2%)	ns
Sotalol	7 (1,6%)	7 (100,0%)	0	ns
Dronedaron	27 (6,0%)	25 (92,6%)	2 (7,4%)	ns
Rezidiv Arrhythmie	70 (15,6%)	-	-	-
Afib	63 (14,0%)	-	-	-
LAMRT	7 (1,6%)	-	-	-

Fortsetzung der Tab. 3; AA: Antiarrhythmika; ns: nicht signifikant; * p<0,05 (signifikant)

Wie im folgenden Diagramm zur Veranschaulichung dargestellt, leiden 17,8% (n=80) der Patienten an einer Herzinsuffizienz und 74,2% (n=333) an einem Hypertonus. 4,7% (n=21) präsentieren sich mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und 8,9% (n=40) der Patienten haben bereits ein zerebrales thromboembolisches Ereignis vor der Prozedur. 71 (15,8%) Patienten weisen einen Diabetes mellitus auf und 106 (23,6%) Patienten präsentieren sich mit einer vaskulären Erkrankung (KHK, pAVK).

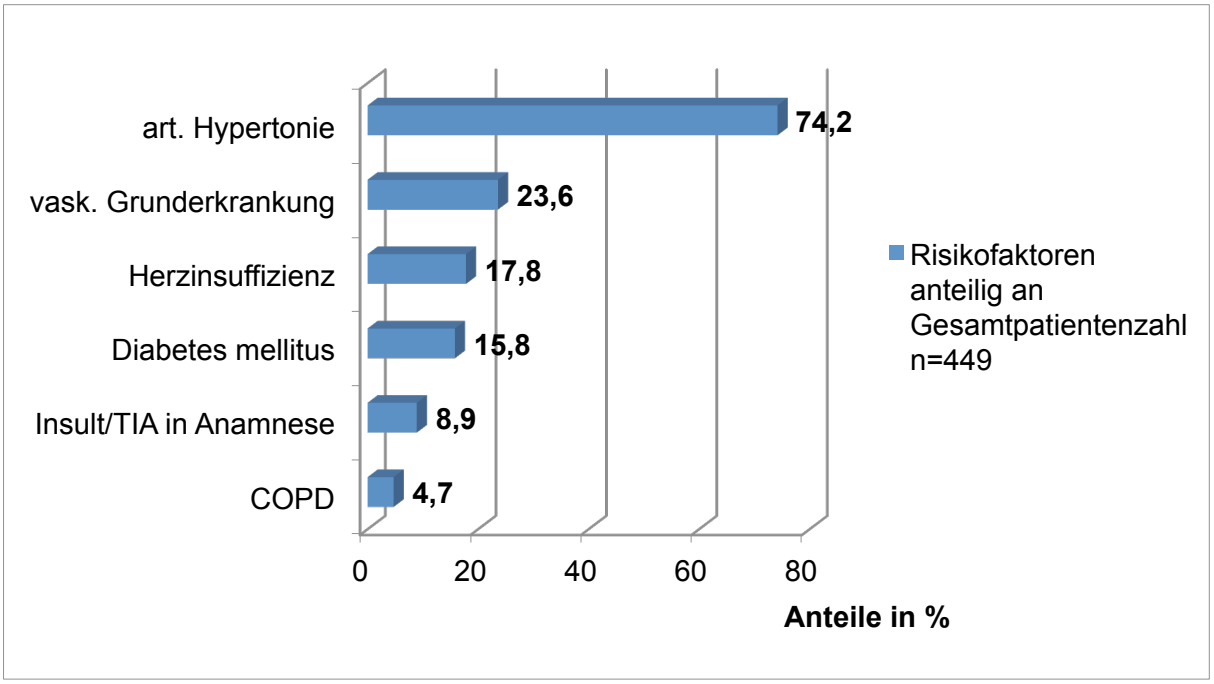

Abbildung 5: Risikofaktoren anteilig an Gesamtpatientenzahl, n=449

7.2 Vorhofflimmer-Rezidiv

Als erneute Rhythmusstörung in Form eines Rezidivs treten Vorhofflimmern (paroxysmal und persistierend) sowie linksatriale Makroreentrytachykardien (LAMRT) auf. Alle Pulmonalvenenisolationen, die im Zeitraum 2007 bis 2011 vollzogen wurden, sind in der folgenden Abbildung 6 dargestellt. Von 449 Patienten bleiben demnach 257 (57,2%) Patienten rezidivfrei nach der ersten Prozedur im Verlauf des follow-ups, 42,8% (n=192) erleiden ein Rezidiv. Von diesen 192 Patienten entscheiden sich 147 zur erneuten Ablation (1. Redo), von denen wiederum 73,5% (n=108) von da an rezidivfrei sind. 39 Patienten (26,5%) entwickeln erneut ein Rezidiv nach dem Eingriff. Von diesen 39 stellen sich 17 Patienten zur 3. Prozedur vor. Nach der 3. Ablation sind 13 (76,5%) Patienten rezidivfrei, und 4 (23,5%) Patienten entwickeln wiederum ein Rezidiv. Von diesen entscheiden sich drei Patienten zur 4. Ablation, die alle im Verlauf des follow-ups rezidivfrei bleiben.

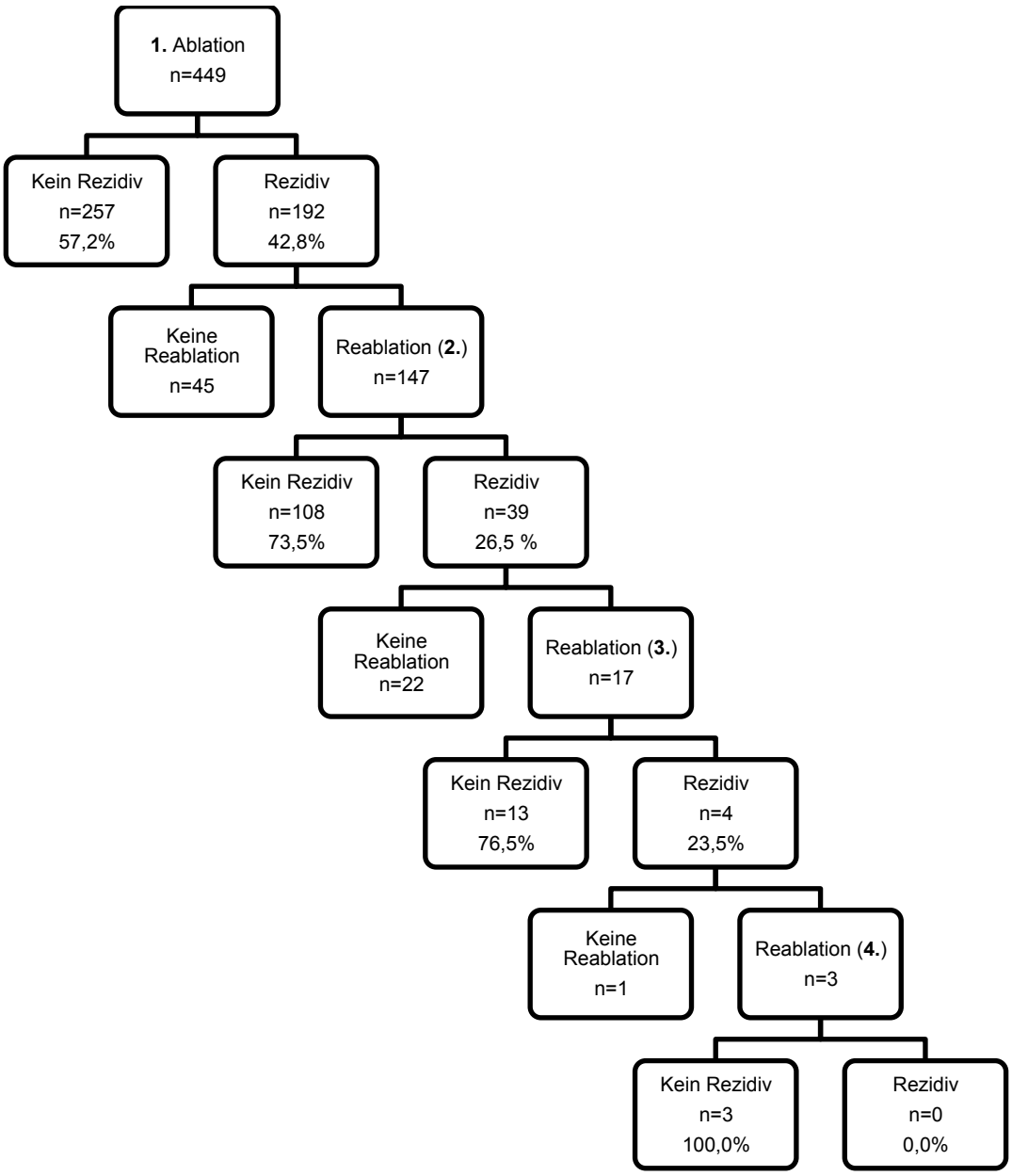

Abbildung 6: Gesamtübersicht der Ergebnisse nach PVI im Zeitraum von 2007-2011

Nach insgesamt 618 Prozeduren und damit durchschnittlich 1,38±0,55 Ablationen pro Patient, zeigen 377 Patienten (84,3%) während der 7-tägigen Langzeit-EKG-Überwachung, die aller drei Monate im Rahmen der Nachkontrolluntersuchungen durchgeführt wurde, keine Form einer atrialen Arrhythmie.

Alle Unterkategorien der beiden Scores wurden in Bezug zum Rezidivrisiko untersucht. Dabei ergeben sich keine unabhängigen Voraussagekriterien für ein Rezidivaufkommen, außer der Gruppe mit einem Alter über 74 Jahre (p=0,001) und der mit Diabetes mellitus (p=0,018).

Als hauptsächliche Rhythmusstörung zeigen 343 (76,4%) der 449 Patienten ein paroxysmales Vorhofflimmern vor der ersten PVI, wobei 204 (59,5%) von ihnen nach einer Ablation rezidivfrei sind. Weitere 95 (21,2%) der 449 Patienten haben persistierendes

Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der ersten Ablation. 49 (51,6%) von diesen sind vorhofflimmerfrei nach der ersten Prozedur. Bei 11 (2,4%) der 449 Patienten liegt eine LAMRT vor der ersten PVI vor. 4 (36,4%) von diesen bleiben im Rahmen des follow-ups rezidivfrei.

7.3 HATCH-Score

Aus den in 7.1 genannten Grunderkrankungen berechnet, ergibt sich für 88 Patienten ein HATCH-Score von 0 (19,6%). Mit 50,3% (n=226) bildet die Gruppe mit dem HATCH-Score von 1 den Hauptteil der Patienten. 44 Patienten (9,8%) sind mit einem Score von 2 Punkten und 70 Patienten (15,6%) mit einem HATCH-Score von 3 Punkten einzuordnen. 4 HATCH-Score Punkte ergeben sich für 13 Patienten (2,9%) und 5 Punkte für 6 Patienten (1,3%). Ein HATCH-Score von 6 bzw. 7 Punkten ist jeweils einmal vertreten (0,2%). Daraus ergibt sich ein Durchschnittswert für den HATCH-Score von 1,4±1,2 Punkten. Wie im darunter aufgeführten Diagramm zu sehen ist, liegen damit 353 Patienten (78,6%) im Bereich eines niedrigen bis mittleren Risikos (HATCH-Score 1-4) für ein Fortschreiten der Erkrankung in eine persistierende bzw. permanente Form.

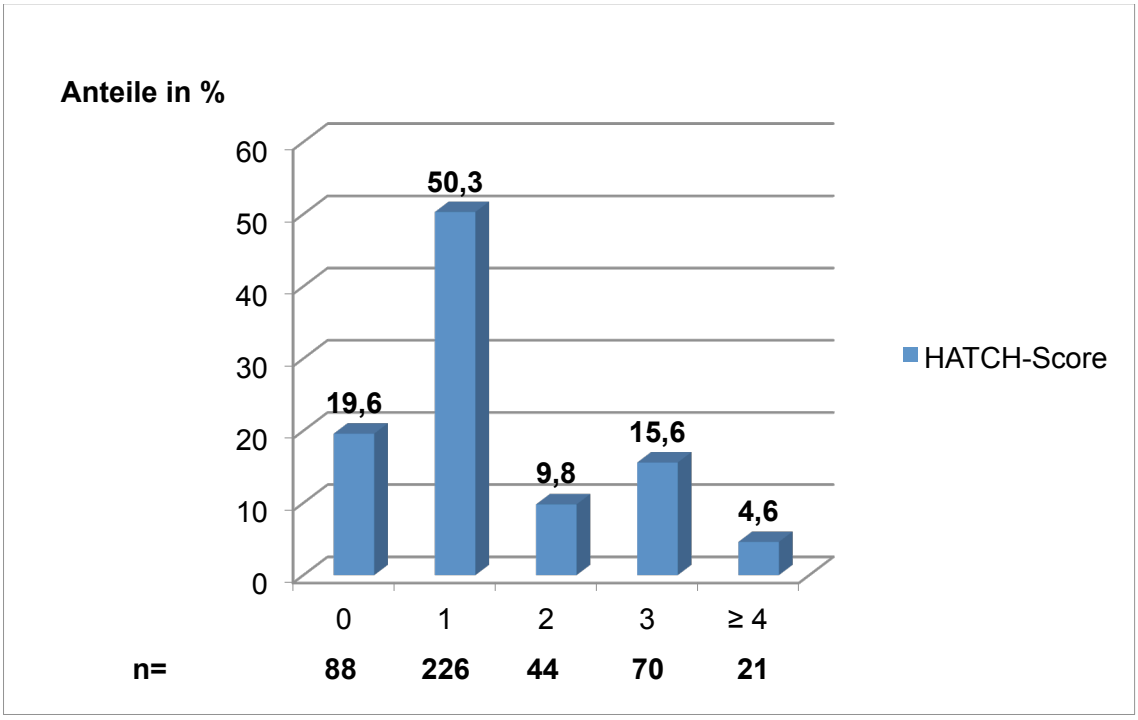

Abbildung 7: Verteilung der Gesamtpatienten (n=449) bezüglich des HATCH-Scores

Nach der ersten Ablation sind 54,5% (n=48) der Patienten mit einem HATCH-Score von 0 Arrhythmie-frei sowie 61,6% (n=141) der HATCH-Score Gruppe 1 und 63,4% (n=26) der Patienten mit einem HATCH-Score von 2. 50,7% (n=36) der Patienten mit 3 HATCH-Score Punkten sind rezidivfrei (Abb. 8). Ab einem HATCH Score von 4 Punkten und darüber, steigt

die Rezidivrate auf 66,7% (n=4 für 4 Punkte und n=2 für 5 Punkte). Dies ist statistisch signifikant (p=0,041). Die beiden Patienten mit einem Scorewert von 6 und 7 Punkten erleiden jeweils ein Rezidiv.

Nach der zweiten Ablation, der sich n=147 Patienten unterziehen, ergeben sich bezogen auf die einzelnen Score-Gruppen folgende Resultate: 60,0% der Patienten (n=18) mit einem HATCH-Score von 0, 80,3% (n=53) mit einem HATCH-Score von 1, 78,6% (n=11) mit einem Score von 2 und 73,1% (n=19) mit einem HATCH-Score von 3 sind rezidivfrei. 4 Patienten (80,0%) der HATCH-Score Gruppe 4 und 3 Patienten (75,0%) mit einem HATCH-Score von 5 Punkten bleiben rezidivfrei im Verlauf des follow-ups. Die beiden Patienten mit jeweils einem HATCH-Score von 6 und 7 Punkten erleiden erneut ein Rezidiv.

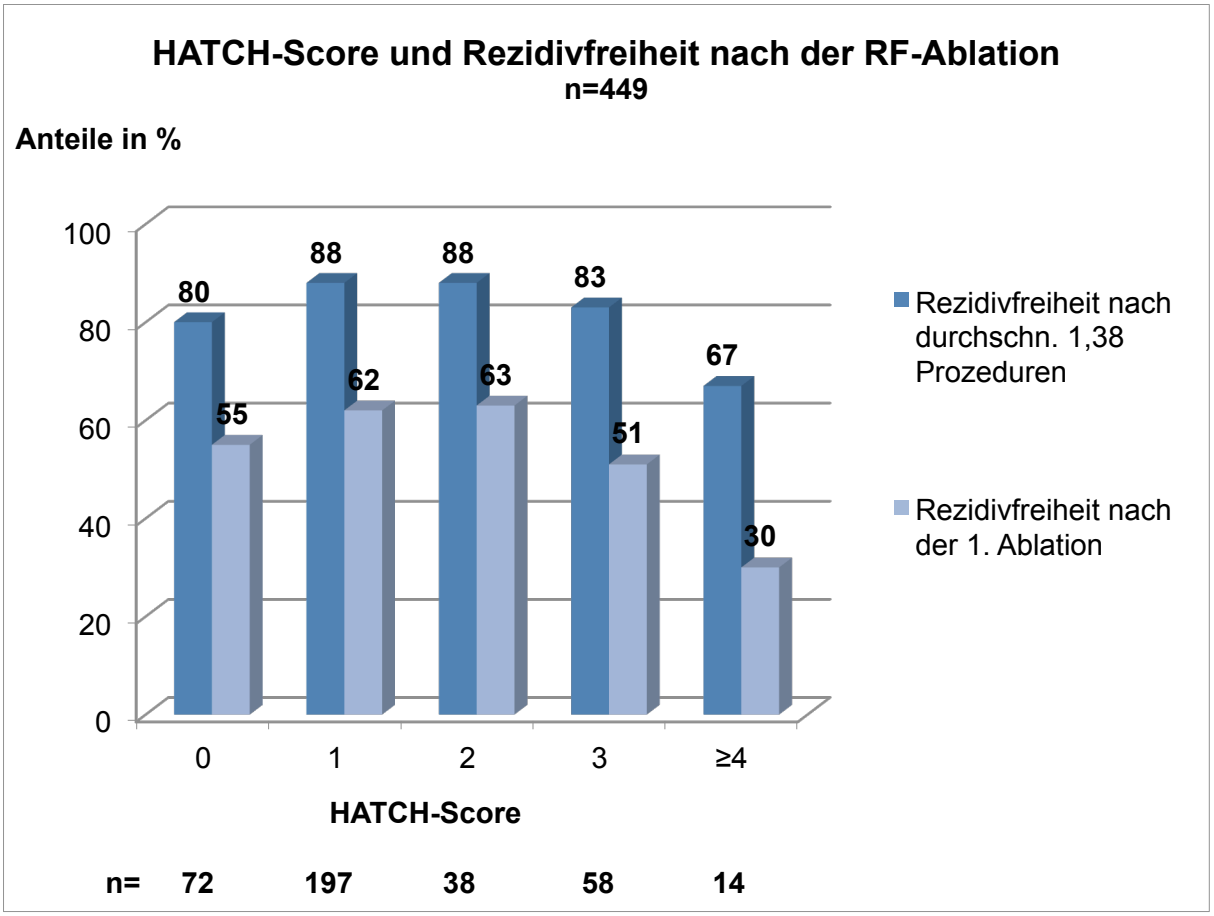

Abbildung 8: Rezidivfreiheit nach einer bzw. mehrfachen Prozeduren in den verschiedenen HATCH-Score Gruppen

Wie in Abbildung 8 zu erkennen ist, zeigen die linken Säulen jeweils die Rezidivfreiheit nach mehrfachem Eingriff und die rechten Säulen diese nach der ersten Ablation. Dabei liegt die Rezidivfreiheit nach wiederholten Prozeduren zwischen 79,5% und 88,4% in den HATCH-Score Gruppen 0 bis 3 gleichermaßen hoch, fällt aber auf 66,7% in den HATCH-Score Gruppen mit 4 oder mehr Punkten. Hier kann keine statistische Signifikanz gesichert werden

(p=0,064). Dennoch ist der Nutzen einer zweiten Ablationsbehandlung in jeder HATCH-Score Gruppe mit 16 bis 36,7% hoch und ähnlich.

Eine dritte Prozedur lassen n=17 Patienten vornehmen. Hier steigt die Erfolgsrate bezogen auf die einzelnen HATCH-Score Gruppen auf 100,0% (n=4) in der HATCH Score Gruppe 0 und auf 83,3% (n=5) in der HATCH Score Gruppe 1. Jeweils 50,0% (n=1 und n=2) bleiben rezidivfrei in der HATCH Score Gruppe 2 und 3. Ein Patient (100,0%) mit einem HATCH Score von 5 bleibt rezidivfrei nach der 3. Ablation.

3 Patienten werden ein viertes Mal ablatiert, wobei die HATCH Score Punkte 1, 2 und 3 jeweils einmal vertreten sind. Alle drei Patienten bleiben nach der 4. Ablation rezidivfrei.

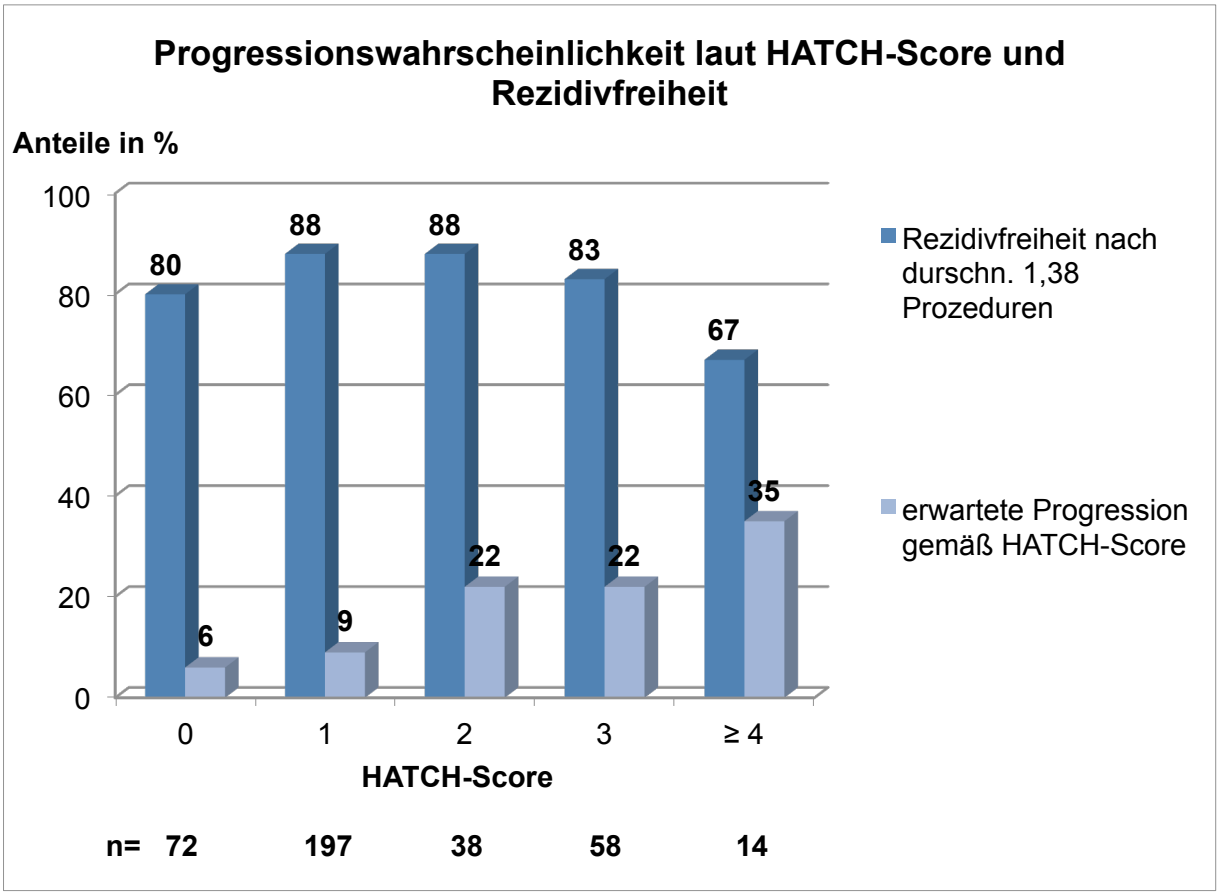

Abbildung 9: Rezidivfreiheit in den einzelnen HATCH-Score Gruppen nach durchschnittlich 1,38 Prozeduren/Patient und erwartetes Progressionsrisiko von paroxysmalem zu persistierendem Vhf gemäß dem HATCH-Score, n=449

In Abbildung 9 ist die Rezidivfreiheitsrate nach mehrfachem Eingriff (linke Säulen) gegen das prognostizierte Progressionsrisiko laut des HATCH-Scores (rechte Säulen) aufgetragen. Dabei ist deutlich zu erkennen, dass die PVI entgegen unserer Annahme in den mittleren Scorebereichen gleichermaßen erfolgreich sind, trotz des ansteigenden Risikos für eine Chronifizierung der Erkrankung.

7.4 CHA_2DS_2-VASc-Score

Die meisten Patienten zeigen eine Indikation zur Antikoagulation aufgrund ihres CHA_2DS_2-VASc-Scores, wie in der anschließenden Abbildung dargestellt (Abb. 10): Lediglich 44 Patienten (9,8%) werden mit 0 Punkten bewertet. 96 (21,4%) Vorhofflimmerer haben einen CHA_2DS_2-VASc-Score von 1 Punkt und mit 112 (24,9%) Patienten stellt die Gruppe mit 2 Punkten die größte dar. 3 CHA_2DS_2-VASc-Score Punkte haben 20,9% (n=94) der Patienten und 14,9% (n=67) erhalten 4 Punkte. Mit 5 Punkten werden 5,6% (n=25) der Patienten bewertet. Weiterhin haben neun (2,0%) Patienten einen Score von 6. Außerdem werden zwei Patienten mit 8 Punkten durch den Score versehen. Patienten mit 7, 9 und 10 Punkten sind in der Studie nicht vertreten. Daraus ergibt sich ein Durchschnittswert für den CHA_2DS_2-VASc-Score von 2,4±1,5 Punkten.

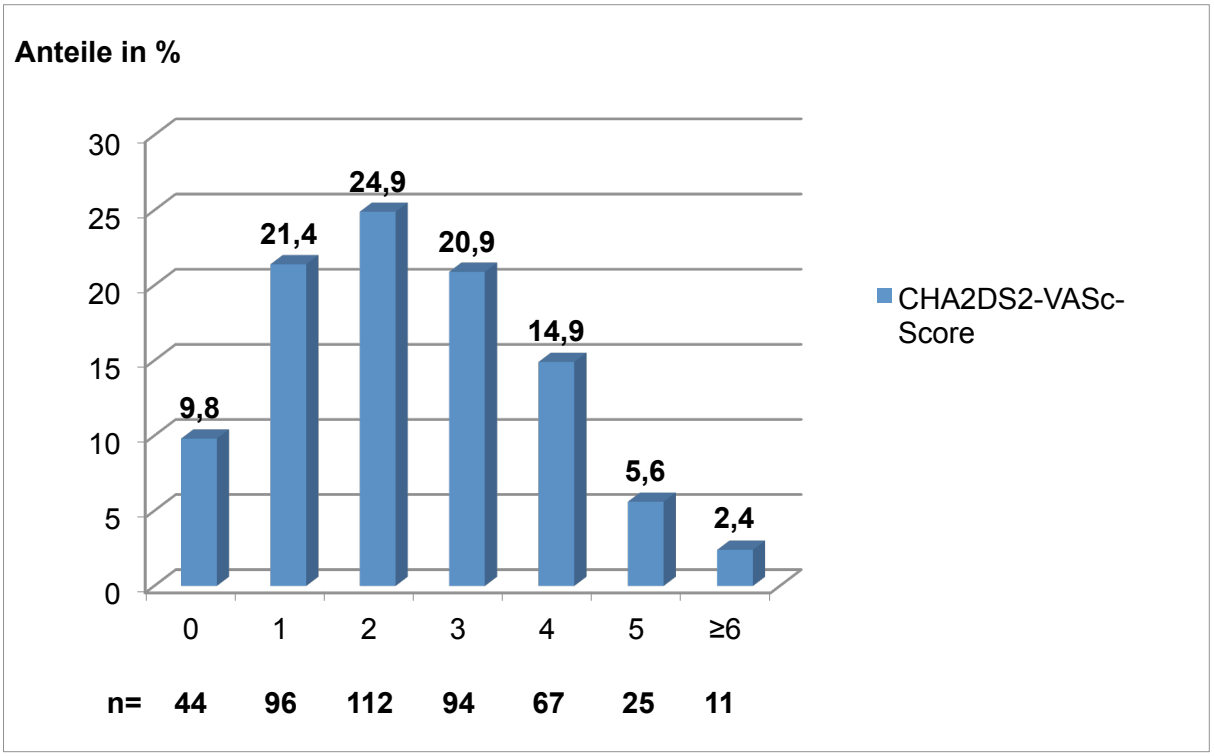

Abbildung 10: Verteilung der Gesamtpatienten (n=449) bezüglich des CHA_2DS_2-VASc-Scores

In Abbildung 11 ist der Vergleich der Erfolgsraten der einzelnen CHA_2DS_2-VASc-Score Gruppen ersichtlich. Wie im Falle der HATCH-Score Bewertung ist ein signifikanter Abfall des Behandlungserfolgs zu beobachten und zwar ab einem CHA_2DS_2-VASc-Score von 6 Punkten und darüber: 84,1% (n=37) der Patienten mit einem CHA_2DS_2-VASc-Score von 0 Punkten und 77,1% (n=96) mit einem Score von einem Punkt bleiben rezidivfrei nach mehreren Prozeduren. Mit 89,1% (n=98), 90,4% (n=85), 85,1% (n=57) und 80,0% (n=20) liegen die Erfolgsraten in den CHA_2DS_2-VASc-Score Kategorien 2,3,4 und 5 in einem ähnlich

hohen Bereich. Mit 55,6% (n=5) und 50,0% (n=1) sinkt die Erfolgsrate signifikant (p=0,013) nach mehrfachen Prozeduren für die CHA_2DS_2-VASc-Score Werte von über 5 (6 und 8 Punkte). Zur Veranschaulichung ist das zu erwartende Thromboemboliérisiko gemäß dem CHA_2DS_2-VASc-Score ebenfalls in Abbildung 11
aufgetragen.

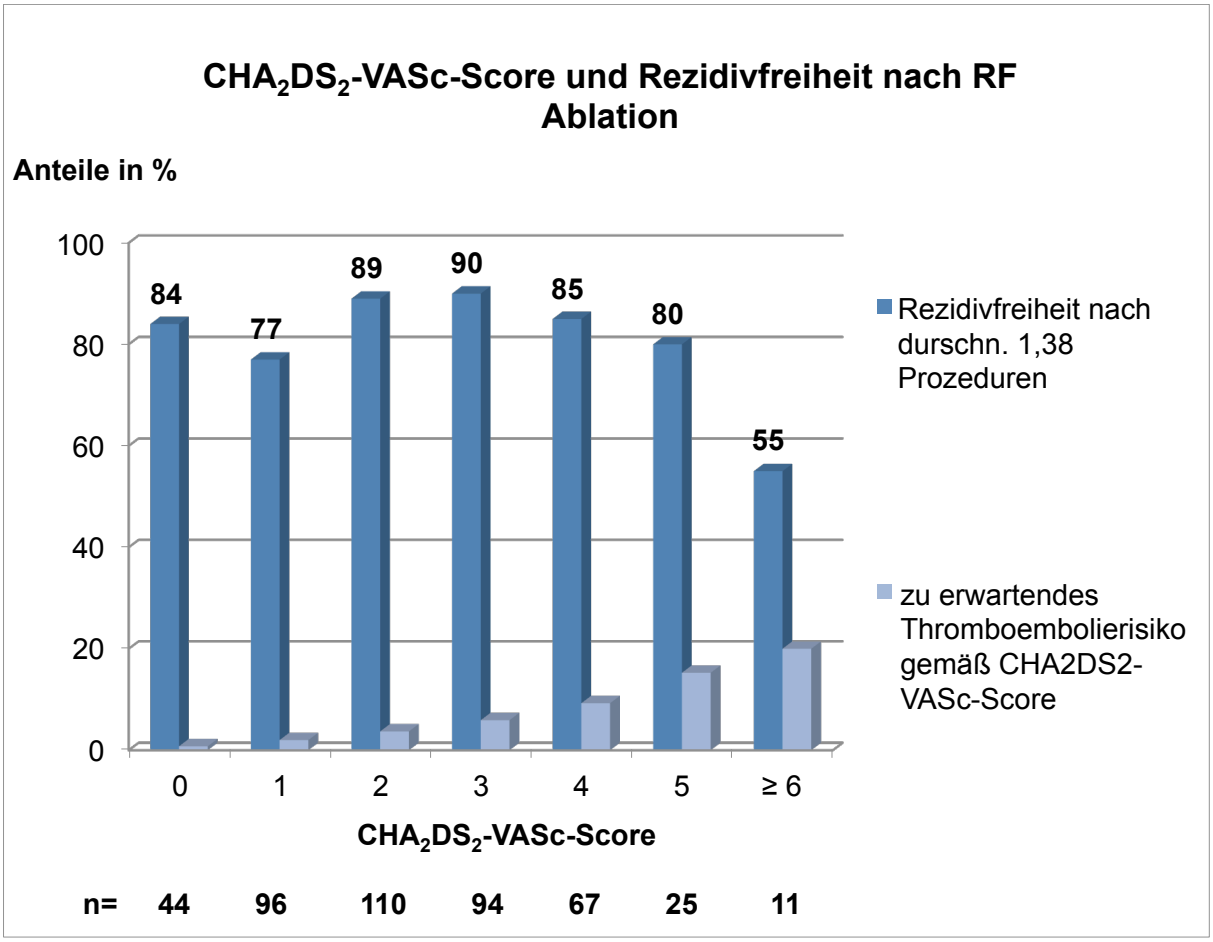

Abbildung 11: Zu erwartendes Thromboembolierisiko laut CHA_2DS_2-VASc-Score und Rezidivfreiheit nach durchschnittlich 1,38 Prozeduren/Patient bei einer Gesamtzahl von n=449

7.5 Antikoagulation

Die Antikoagulationseinstellungen der Patienten in den verschiedenen CHA_2DS_2-VASc-Score-Gruppen heben sich, trotz deutlich unterschiedlicher Risiken für ein thromboembolischen Ereignis, kaum voneinander ab.

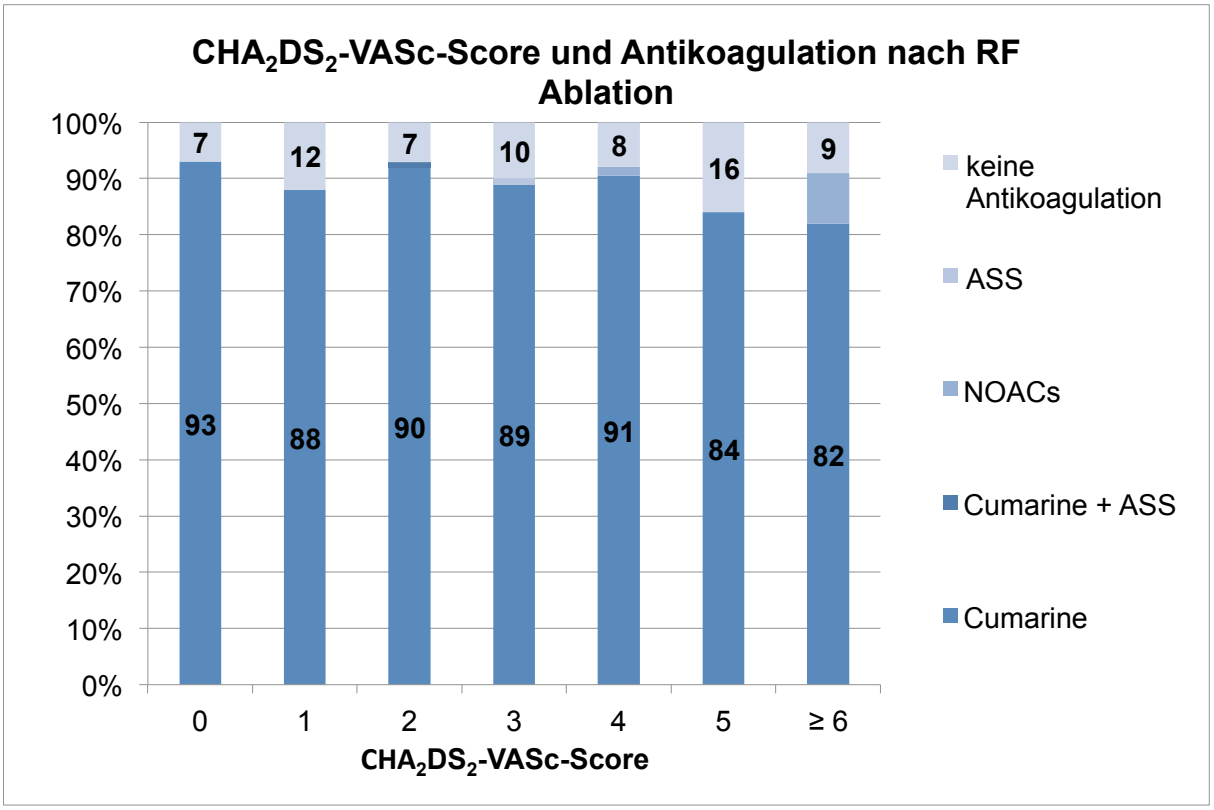

Abbildung 12: Antikoagulation der Patienten nach PVI in den einzelnen CHA_2DS_2-VASc-Score Gruppen

Wie in den Abbildungen 12 und 13 veranschaulicht, ist Falithrom das hauptsächlich verordnete Medikament in der Kohorte und wird bei 82,0 bis 92,2% der Patienten in den verschiedenen CHA_2DS_2-VASc-Score Gruppen eingenommen. Der gleichbleibend hohe Anteil weist auf eine hohe Compliance der Patienten zu den aktuellen Leitlinien hin. Diese Medikation ist einerseits in den höheren Score Werten berechtigt, da die Patienten ein ernsthaftes Risiko einer Thromboembolie haben. Andererseits lässt sich auch eine Übermedikation im Niedrigrisikobereich mutmaßen. Diese Antikoagulation wird nach erfolgter PVI beibehalten und zwar unabhängig davon, ob diese erfolgreich war oder nicht, wie aus Abbildung 13 zu erkennen ist:

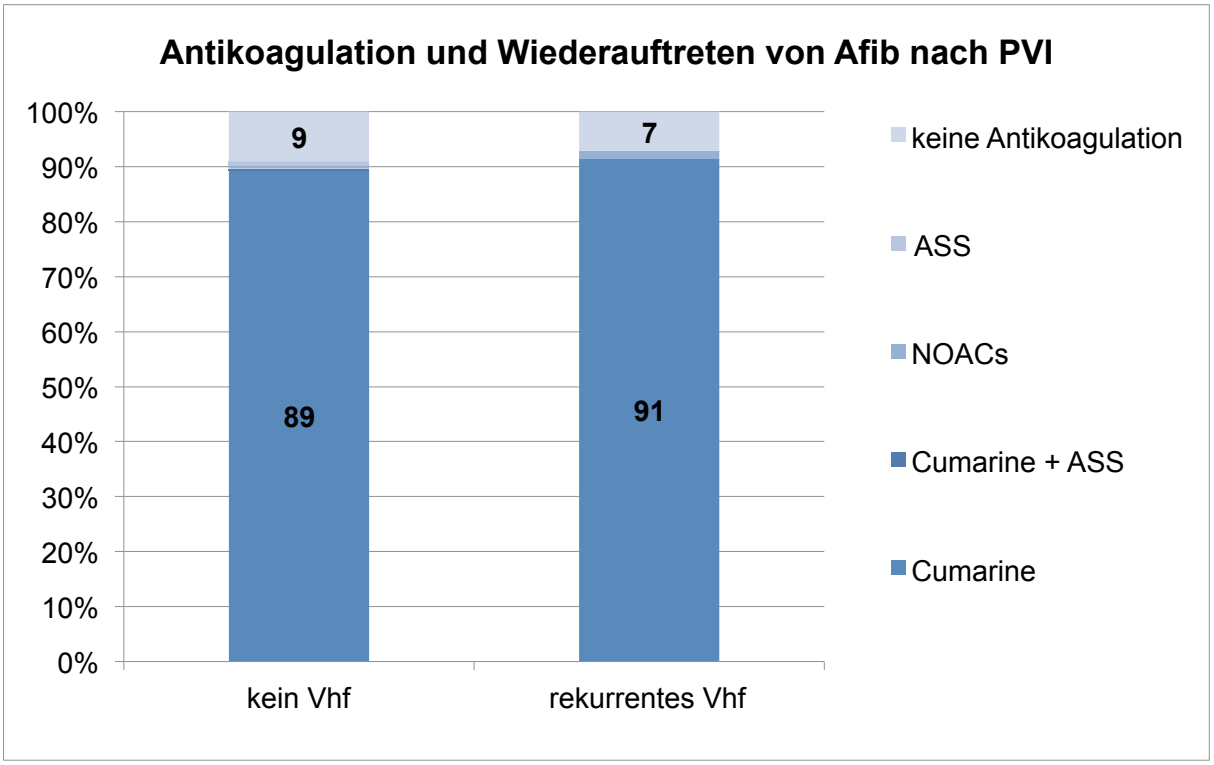

Abbildung 13: Antikoagulation nach PVI mit und ohne Rezidivaufkommen, n=449

Bei 618 Prozeduren haben in 57 Fällen Patienten keine Antikoagulation, bei 5 Prozeduren wird mit ASS therapiert. In 552 Fällen sind die Patienten mit Cumarinen antikoaguliert und einmal neben Falithrom noch zusätzlich mit ASS behandelt. Nur in drei Fällen sind neue orale Antikoagulantien zur Therapie gewählt worden.

7.6 Auswertung nach speziellen Alterskategorien

Eingeteilt nach Alterskategorien (siehe Abb. 14) ergeben sich für die erste Prozedur 237 Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, 191 Patienten, die 65 bis 74 Jahre alt sind und 21 Patienten, die über 74 Jahre alt sind. In der Alterskategorie unter 65 Jahren liegt die Erfolgsrate der PVI nach der 1. Ablation bei 53,6% (n=127) und steigt auf 69,0% (n=60) nach der 2. Ablation (n=87) an. Für die 2. Altersklasse von 65 bis 74 Jahre liegt die Arrhythmiefreiheit nach der 1. Prozedur bei 62,3% (n=119) und steigt auf 80,8% (n=42) nach der 2. Prozedur (n=52) und demnach mehr als in der unteren Alterskategorie. Für die dritte Alterskategorie über 74 Jahre liegt die Erfolgsrate nach der ersten PVI bei 52,4% (n=11) und steigt an auf 75,0% (n=6) nach der 2. Ablation (n=8). Demnach ist der Nutzen einer zweiten Prozedur in der höchsten Altersklasse am größten.

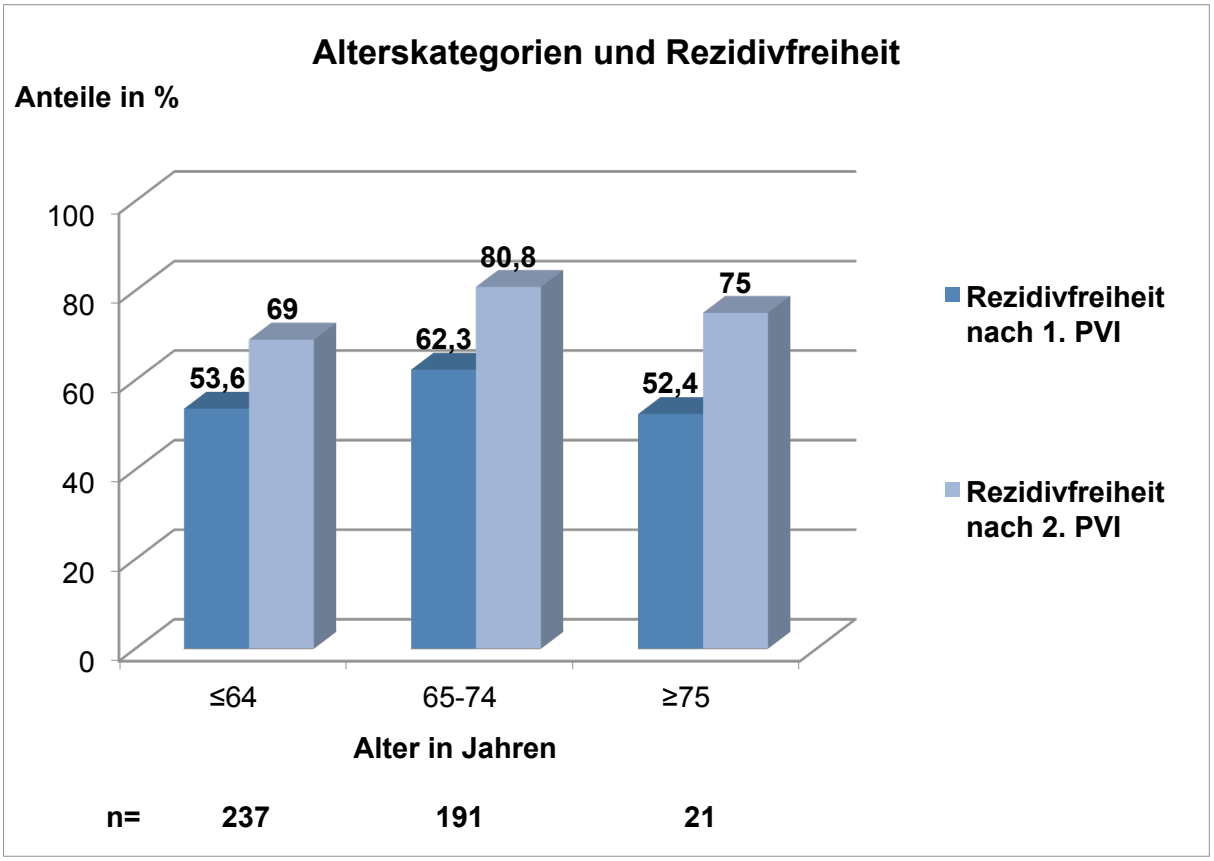

Abbildung 14: Behandlungserfolg bezogen auf die Alterskategorien, n=449

8 Diskussion

Beim Vorhofflimmern handelt es sich grundsätzlich um eine progressive Arrhythmie. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch die zugrunde liegenden strukturellen Erkrankungen bestimmt. Diese finden sich im HATCH-Score repräsentiert: Patienten die eine bestehende Herzinsuffizienz, art. Hypertonie, COPD und einen bereits durchlebten Schlaganfall/TIA aufweisen sowie älter sind als 75 Jahre, haben ein erhöhtes Risiko für die Progression ihrer Erkrankung in einen chronischen Zustand.[11,24] Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie hat keinen Effekt auf die Progression des Vorhofflimmerns.[11] Demzufolge wurde eine mit ansteigendem HATCH-Score sinkende Erfolgsrate der PVI vermutet. In dieser Untersuchung präsentieren sich 127 Patienten (28%) mit einem HATCH-Score von 2 bis 4 Punkten, die nach einer durchschnittlichen Prozeduranzahl von 1,38 pro Patient rezidivfrei sind. Das Risiko für die Gruppe mit 2 und 3 Punkten für eine Progression der Erkrankung liegt bei ca. 22% und für die Gruppe von 4 und mehr Punkten bei ca. 35%. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand handelt es sich dabei um die größte Kohorte mit diesem hohen Risiko für eine Chronifizierung der Erkrankung, die bisher untersucht worden ist.[7,21] Grund für unsere hohen HATCH-Score Werte ist wahrscheinlich die hohe Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen in der Region um Rostock/Mecklenburg-Vorpommern.[21] Um langfristig aussagekräftige Ergebnisse zu bekommen, ist solch eine Risikoverteilung im Patientenkollektiv notwendig, denn sie spiegelt die objektive Patientenzusammensetzung wider.

Die Indikation zur PVI-Behandlung ergibt sich im Vergleich zur Gesamtheit der Patienten laut Literatur nur für jüngere, hochsymptomatische Vorhofflimmerer, die strukturell wenig bis gar nicht herzgeschädigt sind und einen niedrigen HATCH-/CHA_2DS_2-VASc-Score von 0 oder 1 aufweisen.[6;17] Entgegen der in der Literatur geäußerten Erwartungen sind die PVI gleichermaßen erfolgreich in den HATCH-Score Gruppen 0 bis 3 (siehe Abb. 8 und 9). Die Erfolgsrate sinkt aber deutlich von 63% der HATCH-Score Gruppe mit 2 Punkten auf 30% in den HATCH-Score Gruppen von 4 und mehr Punkten nach der 1. Ablation (Abb. 8).

Die vorliegenden Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Resultaten einer retrospektiven Analyse von Tang et al. aus dem Jahr 2012, die für ihre HATCH-Score Gruppen 0, 1 und ≥2 ähnliche Rezidivquoten von 36,7%, 37,8% und 28,3% feststellen, die allerdings nicht signifikant sind.[42] Ihr Patientenkollektiv mit n=488 ist in etwa vergleichbar mit unserem (n=449). Es ist an dieser Stelle jedoch zu erwähnen, dass die höheren HATCH-Score Gruppen mit n=53 für einen HATCH-Score >1 zahlenmäßig nur gering vertreten sind, im Gegensatz zu unserer Untersuchung (n=135 für HATCH-Score >1). 435 Patienten haben einen HATCH-Score von 0 oder 1 gegenüber 314 Patienten in unserer Studie.[42]

Außerdem ist zu bemerken, dass ein zweiter Eingriff, im Sinne eines Lückenschlusses, einen großen zusätzlichen Nutzen erbringt. Das gilt auch für Patienten mit einem HATCH-Score

von 4 und mehr Punkten. Nach wiederholten Prozeduren weist die HATCH-Score Gruppe 2 mit 88,4% den größten Anteil vorhofflimmerfreier Patienten auf. Patienten aus der HATCH-Score Gruppe 3 sind zu 82,9% rezidivfrei. Dagegen ist eine erneute Rhythmusstörung bei Probanden mit vier und mehr HATCH-Score Punkten durch eine starke Absenkung auf 66,7% wesentlich häufiger zu beobachten. Diese Tendenz ergibt sich ebenfalls bei der Studie von Tang et al..[42] Die Ergebnisse lassen darauf deuten, dass die komplette Isolation der Pulmonalvene im Hinblick auf eine dauerhafte Rezidivfreiheit wichtiger ist als die koexistenten strukturellen Herzerkrankungen und dadurch auch bei Patienten mit höherem Risiko (höhere Scores) eine erfolgreiche PVI möglich ist. Der jeweilige Gewinn einer zusätzlichen Prozedur liegt bei rund 30%, auch bei einem HATCH-Score über 3. Im Gegensatz zur medikamentösen antiarrhythmischen Therapie kann die PVI möglicherweise der bedeutendste Faktor hinsichtlich der Vermeidung des Fortschreitens der Erkrankung sein und auch andere negativ beeinflussende Faktoren zu einem bestimmten Maß aufheben.[11,24,26] Die Daten ergeben außerdem, dass die komplette Isolation mit nur einer Ablation bei Patienten mit höheren Score Werten schwieriger zu erreichen ist. Die Beobachtungen bei Rezidivaufkommen stimmen mit den Ergebnissen der Studie von Ouyang und Bänsch et al. von 2005 überein, die die erneute Leitung der Pulmonalvenen als Grund für rekurrentes Auftreten von Vorhofflimmern in fast allen wiederholten Ablationen sehen.[34]

Ähnlich zu den Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung wurden kürzlich zwei Artikel von Jongnarangsin et al. [21] 2012 sowie von Chao et al. [7] im November 2011 publiziert. Dabei zieht die Arbeitsgruppe um Jongnarangsin den HATCH und $CHADS_2$-Score und Chao et al. den $CHADS_2$- und CHA_2DS_2-VASc-Score zur Untersuchung heran.

Der Vergleich mit der Studie von Jongnarangsin et al., die auf die Progressionsrate der Patienten abzielt, zeigt quantitativ ein ähnlich großes Patientenkollektiv mit n=504 Patienten gegenüber n=449 in der vorliegenden Arbeit. Der durchschnittliche HATCH-Score liegt mit 0,7 ± 0,8 Punkten jedoch deutlich unter dem hier ermittelten Wert von 1,4 ± 1,2 Punkten. Als zweiten Score zieht die Arbeitsgruppe um Jongnarangsin den $CHADS_2$-Score zum Vergleich heran.[6, 21]

Die Untersuchung der Arbeitsgruppe um Chao, die die Behandlungserfolge bezüglich beider $CHADS_2$-Scores vergleicht, beinhaltet die Frage nach der effektiven Risikostratifizierung von Patienten nach einer Katheterablation anhand der beiden Scores.[7] Von 565 Patienten haben 538 einen durchschnittlichen CHA_2DS_2-VASc-Score von 1 (0-2, nicht genauer ausgewertet) und 27 Patienten einen durchschnittlichen Score von 3 (2-4) und lagen damit wiederum in anderen Risikobereichen als die vorliegende Kohorte mit n=252 für 0 bis 2 Punkte und n=197 für 3 bis 8 Punkte. Die Ergebnisse stützen die Vermutung, dass durch

den CHA_2DS_2-VASc-Score eine genauere Differenzierung zur Antikoagulationsindikation im Niedrigrisikobereich getroffen werden kann.

Alle drei untersuchten Scores der beiden Studien stellten sich als nützliche Prädiktoren heraus.[7,21]

Darüber hinaus sind die PVI in der vorliegenden Untersuchung gleichermaßen erfolgreich, sowohl bei Patienten mit als auch ohne zugrundeliegende strukturelle Herzerkrankung oder bestehender Herzinsuffizienz. Die einzigen unabhängigen Prädiktoren für ein erneutes Auftreten von Vorhofflimmern waren das Alter, höchst wahrscheinlich verbunden mit längeren Vorhofflimmerepisoden im Vorherein und der Diabetes mellitus. Auch dieses Ergebnis wurde bereits von der Gruppe um Jongnarangsin in ähnlicher Weise beobachtet und erklärt.[21] Hier zeigt sich neben den zwei bereits genannten Faktoren auch noch das seit über 10 Jahren bestehende Vorhofflimmern als Prädiktor für eine Progression der Erkrankung.

Die größte Gefahr beim Vorhofflimmern geht von der Entstehung von Thromboembolien aus. Dabei steigt das Risiko für einen Insult deutlich an mit zunehmendem CHA_2DS_2-VASc-Score, der dem weit verbreiteten $CHADS_2$-Score überlegen ist in der Risikoklassifizierung im niedrigen bis mäßigen Risikobereich.[32,31] Der CHA_2DS_2-VASc-Score korreliert mit den verschiedenen Messgrößen (u. a. linksventrikuläres Volumen), die mit einer strukturellen Herzerkrankung einhergehen und ist in der Lage, die Wahrscheinlichkeit für das Fortschreiten der Erkrankung zu beurteilen.[38] Demzufolge besteht Grund zur Annahme, dass eine geringere Erfolgsrate der PVI in hohen Scorebereichen erreicht wird.

Allein durch eine Antikoagulationsbehandlung ist die Thromboemboliegefahr zu minimieren.[6,5] Trotz unterschiedlich hohem Risiko für ein Thromboemboliegeschehen sind die Patienten nach einer follow-up Zeit von einem Jahr zum großen Teil oral antikoaguliert, unabhängig davon, ob sie ein Rezidiv entwickelt haben oder nicht (siehe Abb. 12 und 13). Grundsätzlich implizieren diese Zahlen eine bessere Compliance und Versorgung der Patienten in einem Ablationsprogramm als gewöhnlich geführte Vorhofflimmerpatienten, die häufig in hohen Risikogruppen nicht antikoaguliert werden.[22] Diese Beobachtung zeigt sich in der erst kürzlich erschienenen ersten Auswertung der GARFIELD Studie (Global Anticoagulant Registry in the field), die über 10.000 Patienten aus 19 verschiedenen Ländern beinhaltet. Es ist jedoch zu erwähnen, dass diese Einstellung der Antikoagulation in den niedrigeren Risikobereichen womöglich einer Übertherapie gleich kommt, die es zu überdenken gilt. Diese Vermutung wird ebenfalls durch die Ergebnisse der GARFIELD Studie gestützt.[22] Weiterhin könnte die Übermedikation ein Zeichen dafür sein, dass die Effektivität der PVI unter den Allgemeinmedizinern unter Umständen noch unterschätzt wird.

Dessen ungeachtet ist die Radiofrequenzablation im niedrigen bis mäßigen Risikobereich für eine Thromboembolie (CHA_2DS_2-VAsc-Score 0 bis 4) gleichermaßen erfolgreich. Hieraus

könnte sich eine Empfehlung ergeben, die Antikoagulation für Patienten mit einem Score unter 5 Punkten nach der Ablation zu beenden, sofern ein Rezidivaufkommen im Vorhinein anhand kontinuierlicher EKG Überwachung sicher ausgeschlossen werden konnte.[4,19] Im Gegensatz dazu scheint die Radiofrequenzablation bei Patienten mit höherem Risiko eines thromboembolischen Geschehens (CHA_2DS_2-VASc-Score >5, p=0,013) weniger erfolgreich zu sein. Daher sollte die Indikation für eine Ablation, mit Hinblick auf das Risiko-Nutzen-Verhältnis, bei diesen Patienten sorgfältig gestellt werden.

9 Schlussfolgerung

Der HATCH-Score beschreibt das Risiko für eine Progression des Vorhofflimmerns in eine chronische Verlaufsform. Der CHA_2DS_2-VASc-Score zeigt das Risiko für eine Thromboembolie auf. Entgegen der Erwartungen fällt die Erfolgsrate der PVI auch in den mittleren Wertebereichen beider Scores nicht ab. Sowohl bei Patienten mit einem HATCH-Score mit niedrigem bis mäßigem Risiko für eine Progression der Erkrankung (bis zu 3 Punkten), als auch bei Patienten mit einem CHA_2DS_2-VASc-Score mit niedrigem bis mittlerem Thromboembolierisiko (bis zu 5 Punkten), liegt die Erfolgsrate über 80% nach mehrfachem Eingriff. Der Lückenschluss erweist sich in allen Kategorien als überaus gewinnbringend: Die Rezidivfreiheit steigt in allen HATCH-Score Gruppen um mindestens 16 bis 36,7%. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass der Lückenschluss wahrscheinlich die entscheidende Maßnahme zur dauerhaften Rezidivfreiheit ist, sofern man von Patienten mit niedrigem bis mittlerem Progressionsrisiko ausgeht. Demnach scheint die Radiofrequenzablation koexistente Mechanismen der Chronifizierung bis zu einem bestimmten Grad aufheben zu können. Dessen ungeachtet sinkt die Erfolgsrate in den Score Gruppen mit hohem Thromboembolie-/Progressionsrisiko und lässt demzufolge vermuten, dass die vollständige Pulmonalvenenisolation in diesen Bereichen schwieriger zu erreichen und weniger erfolgreich ist. Daher können solche Patienten wahrscheinlich nur in Ausnahmen dauerhaft von der Behandlung profitieren.

Die beiden Scores erweisen sich als nützliche Prädiktoren zur Selektion von Patienten mit geringen bis mäßig vielen Komorbiditäten, die von der Pulmonalvenenisolation profitieren können.

Als Standardverfahren bei der Behandlung von Vorhofflimmern nimmt die PVI einen immer größeren Stellenwert ein. Im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden bietet diese bei geringem Komplikationsaufkommen die Methode der Wahl für viele Patienten, die innerhalb kürzester Zeit zum Erfolg führen kann. Dennoch wurde eine endgültige kurative Methode für alle Patienten bisher nicht gefunden und das Vorhofflimmern verbleibt eine hochkomplexe Erkrankung, die weiterer Untersuchungen bedarf und schwerwiegende Folgen hervorrufen kann.

10 Limitationen

Eine grundlegende Limitation der Arbeit sind die Patienten, die nach erfolgter PVI ein Rezidiv entwickelt haben und keinen erneuten Eingriff aus verschiedensten Gründen wünschten. Dennoch wurde jeder Patient mit einem Rezidiv vermerkt und in der Statistik berücksichtigt. Möglicherweise sind darunter Fälle, die durch eine erneute Behandlung rezidivfrei gewesen wären.

Im Hinblick auf die Aussagekraft der Ergebnisse wirkt die Patientengesamtzahl einschränkend. Durch eine erneute Auswertung der Daten nach weiteren zwei bis drei Jahren, dann bei einer Patientenzahl von rund 1000, wäre ein gewichtigeres Ergebnis möglich, vor allem was die Aussagekraft der selteneren Kategorien von Patienten über 75 Jahre und beispielsweise mit COPD betrifft. Dennoch sind, verglichen zu anderen Studien, in der Kohorte viele Patienten mit höheren Score Werten enthalten. Daher liefert diese Studie eine erste Aussage in Blickrichtung auf die Beziehung zwischen zugrunde liegender Pathologie und Effektivität der Radiofrequenzablation. Diese scheint, verglichen mit anderen verfügbaren antiarrhythmischen Therapieansätzen, deutlich wirksamer zu sein, zumindest den niedrig bis mäßig gefährdeten Risikobereich geringer Score Werte betreffend. Bei Patienten mit höheren Score Werten ist die Therapie weniger effektiv.

Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die vorliegende Arbeit nur einen Einblick über ein Zeitfenster von vier Jahren umfasst, sodass Langzeitergebnisse weiterhin fehlen, vor allem in Bezug auf das Rezidivaufkommen.

Literaturverzeichnis

1 Kompetenznetz Vorhofflimmern AFNET, 'Volkskrankheit Vorhofflimmern in Deutschland'2013)<http://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de/patienten/patienteninformation/volkskrankheitvorhofflimmern/%3E.

2 E. Arbelo, J. Brugada, G. Hindricks, A. Maggioni, L. Tavazzi, P. Vardas, F. Anselme, G. Inama, P. Jais, Z. Kalarus, J. Kautzner, T. Lewalter, G. Mairesse, J. Perez-Villacastin, S. Riahi, M. Taborsky, G. Theodorakis, S. Trines, and Investigators Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, 'Esc-Eurobservational Research Programme: The Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, Conducted by the European Heart Rhythm Association', *Europace,* 14 (2012), 1094-103.

3 R. Brugada, T. Tapscott, G. Z. Czernuszewicz, A. J. Marian, A. Iglesias, L. Mont, J. Brugada, J. Girona, A. Domingo, L. L. Bachinski, and R. Roberts, 'Identification of a Genetic Locus for Familial Atrial Fibrillation', *N Engl J Med,* 336 (1997), 905-11.

4 T. J. Bunch, B. G. Crandall, J. P. Weiss, H. T. May, T. L. Bair, J. S. Osborn, J. L. Anderson, J. B. Muhlestein, B. D. Horne, D. L. Lappe, and J. D. Day, 'Patients Treated with Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Have Long-Term Rates of Death, Stroke, and Dementia Similar to Patients without Atrial Fibrillation', *J Cardiovasc Electrophysiol,* 22 (2011), 839-45.

5 A. J. Camm, C. F. Camm, and I. Savelieva, 'Medical Treatment of Atrial Fibrillation', *J Cardiovasc Med (Hagerstown),* 13 (2012), 97-107.

6 A. J. Camm, G. Y. Lip, R. De Caterina, I. Savelieva, D. Atar, S. H. Hohnloser, G. Hindricks, P. Kirchhof, E. S. C. Committee for Practice Guidelines, J. J. Bax, H. Baumgartner, C. Ceconi, V. Dean, C. Deaton, R. Fagard, C. Funck-Brentano, D. Hasdai, A. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, T. McDonagh, C. Moulin, B. A. Popescu, Z. Reiner, U. Sechtem, P. A. Sirnes, M. Tendera, A. Torbicki, A. Vahanian, S. Windecker, Reviewers Document, P. Vardas, N. Al-Attar, O. Alfieri, A. Angelini, C. Blomstrom-Lundqvist, P. Colonna, J. De Sutter, S. Ernst, A. Goette, B. Gorenek, R. Hatala, H. Heidbuchel, M. Heldal, S. D. Kristensen, P. Kolh, J. Y. Le Heuzey, H. Mavrakis, L. Mont, P. P. Filardi, P. Ponikowski, B. Prendergast, F. H. Rutten, U. Schotten, I. C. Van Gelder, and F. W. Verheugt, '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 (2012), 2719-47.

7 T. F. Chao, Y. J. Lin, H. M. Tsao, C. F. Tsai, W. S. Lin, S. L. Chang, L. W. Lo, Y. F. Hu, T. C. Tuan, K. Suenari, C. H. Li, B. Hartono, H. Y. Chang, K. Ambrose, T. J. Wu, and S. A. Chen, 'Chads(2) and Cha(2)Ds(2)-Vasc Scores in the Prediction of Clinical Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation after Catheter Ablation', *J Am Coll Cardiol,* 58 (2011), 2380-5.

8 Johannessen A Cosedis Nielsen J, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS, 'Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation.', *N Engl J Med* (2012), 1587-95.

9 E. G. Daoud, F. Bogun, R. Goyal, M. Harvey, K. C. Man, S. A. Strickberger, and F. Morady, 'Effect of Atrial Fibrillation on Atrial Refractoriness in Humans', *Circulation,* 94 (1996), 1600-6.

10 C. B. De Vos, G. Breithardt, A. J. Camm, P. Dorian, P. R. Kowey, J. Y. Le Heuzey, L. Naditch-Brule, E. N. Prystowsky, P. J. Schwartz, C. Torp-Pedersen, W. S. Weintraub, and H. J. Crijns, 'Progression of Atrial Fibrillation in the Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation Cohort: Clinical Correlates and the Effect of Rhythm-Control Therapy', *Am Heart J,* 163 (2012), 887-93.

11 C. B. de Vos, R. Pisters, R. Nieuwlaat, M. H. Prins, R. G. Tieleman, R. J. Coelen, A. C. van den Heijkant, M. A. Allessie, and H. J. Crijns, 'Progression from Paroxysmal to

Persistent Atrial Fibrillation Clinical Correlates and Prognosis', *J Am Coll Cardiol,* 55 (2010), 725-31.

12 Association European Heart Rhythm, Surgery European Association for Cardio-Thoracic, A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Y. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I. C. Van Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. De Caterina, J. De Sutter, A. Goette, B. Gorenek, M. Heldal, S. H. Hohloser, P. Kolh, J. Y. Le Heuzey, P. Ponikowski, and F. H. Rutten, '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 (2010), 2369-429.

13 A. Frustaci, C. Chimenti, F. Bellocci, E. Morgante, M. A. Russo, and A. Maseri, 'Histological Substrate of Atrial Biopsies in Patients with Lone Atrial Fibrillation', *Circulation,* 96 (1997), 1180-4.

14 B. F. Gage, A. D. Waterman, W. Shannon, M. Boechler, M. W. Rich, and M. J. Radford, 'Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation', *JAMA,* 285 (2001), 2864-70.

15 V. E. Hagens, A. V. Ranchor, E. Van Sonderen, H. A. Bosker, O. Kamp, J. G. Tijssen, J. H. Kingma, H. J. Crijns, I. C. Van Gelder, and Race Study Group, 'Effect of Rate or Rhythm Control on Quality of Life in Persistent Atrial Fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (Race) Study', *J Am Coll Cardiol,* 43 (2004), 241-7.

16 M. Haissaguerre, P. Jais, D. C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Metayer, and J. Clementy, 'Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins', *N Engl J Med,* 339 (1998), 659-66.

17 G. und Mitarbeiter Herold, *Innere Medizin - Eine Vorlesungsorientierte Darstellung* (Köln: Dr. med. G. Herold, 2011), pp. 282-85, 394-97.

18 M. Hughes, G. Y. Lip, National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary Guideline Development Group, National Institute for Health Secondary Care, and Excellence Clinical, 'Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation: A Systematic Review of Stroke Risk Factors, Risk Stratification Schema and Cost Effectiveness Data', *Thromb Haemost,* 99 (2008), 295-304.

19 R. J. Hunter, J. McCready, I. Diab, S. P. Page, M. Finlay, L. Richmond, A. French, M. J. Earley, S. Sporton, M. Jones, J. P. Joseph, Y. Bashir, T. R. Betts, G. Thomas, A. Staniforth, G. Lee, P. Kistler, K. Rajappan, A. Chow, and R. J. Schilling, 'Maintenance of Sinus Rhythm with an Ablation Strategy in Patients with Atrial Fibrillation Is Associated with a Lower Risk of Stroke and Death', *Heart,* 98 (2012), 48-53.

20 P. Jais, M. Haissaguerre, D. C. Shah, S. Chouairi, L. Gencel, M. Hocini, and J. Clementy, 'A Focal Source of Atrial Fibrillation Treated by Discrete Radiofrequency Ablation', *Circulation,* 95 (1997), 572-6.

21 K. Jongnarangsin, A. Suwanagool, A. Chugh, T. Crawford, E. Good, F. Pelosi, Jr., F. Bogun, H. Oral, and F. Morady, 'Effect of Catheter Ablation on Progression of Paroxysmal Atrial Fibrillation', *J Cardiovasc Electrophysiol,* 23 (2012), 9-14.

22 A. K. Kakkar, I. Mueller, J. P. Bassand, D. A. Fitzmaurice, S. Z. Goldhaber, S. Goto, S. Haas, W. Hacke, G. Y. Lip, L. G. Mantovani, A. G. Turpie, M. van Eickels, F. Misselwitz, S. Rushton-Smith, G. Kayani, P. Wilkinson, F. W. Verheugt, and Garfield Registry Investigators, 'Risk Profiles and Antithrombotic Treatment of Patients Newly Diagnosed with Atrial Fibrillation at Risk of Stroke: Perspectives from the International, Observational, Prospective Garfield Registry', *PLoS One,* 8 (2013), e63479.

23 E. S. Kaufman, P. A. Zimmermann, T. Wang, G. W. Dennish, 3rd, P. D. Barrell, M. L. Chandler, H. L. Greene, and investigators Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, 'Risk of Proarrhythmic Events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (Affirm) Study: A Multivariate Analysis', *J Am Coll Cardiol,* 44 (2004), 1276-82.

24 C. R. Kerr, K. H. Humphries, M. Talajic, G. J. Klein, S. J. Connolly, M. Green, J. Boone, R. Sheldon, P. Dorian, and D. Newman, '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 (2005), 489-96.

25 P. Kirchhof, D. Andresen, R. Bosch, M. Borggrefe, T. Meinertz, U. Parade, U. Ravens, A. Samol, G. Steinbeck, A. Treszl, K. Wegscheider, and G. Breithardt, 'Short-Term Versus Long-Term Antiarrhythmic Drug Treatment after Cardioversion of Atrial Fibrillation (Flec-SI): A Prospective, Randomised, Open-Label, Blinded Endpoint Assessment Trial', *Lancet,* 380 (2012), 238-46.

26 Y. Koide, M. Yotsukura, K. Sakata, H. Yoshino, and K. Ishikawa, 'Investigation of the Predictors of Transition to Persistent Atrial Fibrillation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation', *Clin Cardiol,* 25 (2002), 69-75.

27 C. Lafuente-Lafuente, M. A. Longas-Tejero, J. F. Bergmann, and J. Belmin, 'Antiarrhythmics for Maintaining Sinus Rhythm after Cardioversion of Atrial Fibrillation', *Cochrane Database Syst Rev,* 5 (2012), CD005049.

28 C. Lafuente-Lafuente, S. Mouly, M. A. Longas-Tejero, and J. F. Bergmann, 'Antiarrhythmics for Maintaining Sinus Rhythm after Cardioversion of Atrial Fibrillation', *Cochrane Database Syst Rev* (2007), CD005049.

29 G. Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters, D. A. Lane, and H. J. Crijns, 'Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation', *Chest,* 137 (2010), 263-72.

30 G. K. Moe, and J. A. Abildskov, 'Atrial Fibrillation as a Self-Sustaining Arrhythmia Independent of Focal Discharge', *Am Heart J,* 58 (1959), 59-70.

31 J. B. Olesen, G. Y. Lip, M. L. Hansen, P. R. Hansen, J. S. Tolstrup, J. Lindhardsen, C. Selmer, O. Ahlehoff, A. M. Olsen, G. H. Gislason, and C. Torp-Pedersen, 'Validation of Risk Stratification Schemes for Predicting Stroke and Thromboembolism in Patients with Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study', *BMJ,* 342 (2011), d124.

32 J. B. Olesen, C. Torp-Pedersen, M. L. Hansen, and G. Y. Lip, 'The Value of the Cha2ds2-Vasc Score for Refining Stroke Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation with a Chads2 Score 0-1: A Nationwide Cohort Study', *Thromb Haemost,* 107 (2012), 1172-9.

33 B. Olshansky, L. E. Rosenfeld, A. L. Warner, A. J. Solomon, G. O'Neill, A. Sharma, E. Platia, G. K. Feld, T. Akiyama, M. A. Brodsky, H. L. Greene, and Affirm Investigators, 'The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (Affirm) Study: Approaches to Control Rate in Atrial Fibrillation', *J Am Coll Cardiol,* 43 (2004), 1201-8.

34 F. Ouyang, M. Antz, S. Ernst, H. Hachiya, H. Mavrakis, F. T. Deger, A. Schaumann, J. Chun, P. Falk, D. Hennig, X. Liu, D. Bansch, and K. H. Kuck, 'Recovered Pulmonary Vein Conduction as a Dominant Factor for Recurrent Atrial Tachyarrhythmias after Complete Circular Isolation of the Pulmonary Veins: Lessons from Double Lasso Technique', *Circulation,* 111 (2005), 127-35.

35 F. Ouyang, D. Bansch, S. Ernst, A. Schaumann, H. Hachiya, M. Chen, J. Chun, P. Falk, A. Khanedani, M. Antz, and K. H. Kuck, 'Complete Isolation of Left Atrium Surrounding the Pulmonary Veins: New Insights from the Double-Lasso Technique in Paroxysmal Atrial Fibrillation', *Circulation,* 110 (2004), 2090-6.

36 F. Ouyang, R. Tilz, J. Chun, B. Schmidt, E. Wissner, T. Zerm, K. Neven, B. Kokturk, M. Konstantinidou, A. Metzner, A. Fuernkranz, and K. H. Kuck, 'Long-Term Results of Catheter Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation: Lessons from a 5-Year Follow-Up', *Circulation,* 122 (2010), 2368-77.

37 C. Pappone, S. Rosanio, G. Oreto, M. Tocchi, F. Gugliotta, G. Vicedomini, A. Salvati, C. Dicandia, P. Mazzone, V. Santinelli, S. Gulletta, and S. Chierchia, 'Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia: A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation', *Circulation,* 102 (2000), 2619-28.

38 J. H. Park, B. Joung, N. H. Son, J. M. Shim, M. H. Lee, C. Hwang, and H. N. Pak, 'The Electroanatomical Remodelling of the Left Atrium Is Related to Chads2/Cha2ds2vasc Score and Events of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation', *Europace,* 13 (2011), 1541-9.

39 E. U. Schmidt, R. Schneider, J. Lauschke, I. Wendig, and D. Bansch, 'The Hatch and Chads -Vasc Scores : Prognostic Value in Pulmonary Vein Isolation', *Herz* (2013).

40 B. N. Singh, S. J. Connolly, H. J. Crijns, D. Roy, P. R. Kowey, A. Capucci, D. Radzik, E. M. Aliot, S. H. Hohnloser, Euridis, and Adonis Investigators, 'Dronedarone for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter', *N Engl J Med,* 357 (2007), 987-99.

41 Group Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working, 'Independent Predictors of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review', *Neurology,* 69 (2007), 546-54.

42 R. B. Tang, J. Z. Dong, D. Y. Long, R. H. Yu, M. Ning, C. X. Jiang, C. H. Sang, X. H. Liu, and C. S. Ma, 'Efficacy of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Beyond Hatch Score', *Chin Med J (Engl),* 125 (2012), 3425-9.

43 M. Valderrabano, 'Atrial Fibrillation: The Mother Rotor and Its Rebellious Offspring Take Turns Sustaining the Family', *Heart Rhythm,* 6 (2009), 1018-9.

44 I. C. Van Gelder, V. E. Hagens, H. A. Bosker, J. H. Kingma, O. Kamp, T. Kingma, S. A. Said, J. I. Darmanata, A. J. Timmermans, J. G. Tijssen, H. J. Crijns, and Group Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study, 'A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation', *N Engl J Med,* 347 (2002), 1834-40.

45 M. Wehling, *Klinische Pharmakologie 2. Aufl.* (Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2011), p. 97.

46 P. Zimetbaum, 'Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation', *Circulation,* 125 (2012), 381-9.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sensitherm © St. Jude Medical, 2013

Abbildung 2: CoolPathDuo, bidirektionaler Katheter © St. Jude Medical, 2013

Abbildung 3: Voltage-Map der beiden Vorhöfe (pa) mit Darstellung der Ablationslinien der lateralen (links) und septalen (rechts) PV. Ansicht von posterior nach anterior. Pink Signalamplitude >0,5 mV (elektrisch gesundes Gewebe), rot Signalamplitude 0,05-0,5 mV entspricht Narbenarealen (Quelle: Rhythmologie Rostock)

Abbildung 4: Carto-Map des LA mit Darstellung der Ablationslinie der septalen PV. Ansicht von rechts septal nach lateral (Quelle: Rhythmologie Rostock)

Abbildung 5: Risikofaktoren anteilig an der Gesamtpatientenzahl, n=449

Abbildung 6: Gesamtübersicht der Ergebnisse nach PVI im Zeitraum von 2007-2011

Abbildung 7: Verteilung der Gesamtpatienten (n=449) bezüglich des HATCH-Scores

Abbildung 8: Rezidivfreiheit nach einer bzw. mehrfachen Prozeduren in den verschiedenen HATCH-Score Gruppen

Abbildung 9: Rezidivfreiheit in den einzelnen HATCH-Score Gruppen nach durchschnittlich 1,38 Prozeduren/Patient und erwartetes Progressionsrisiko von paroxysmalem zu persistierendem Vhf gemäß dem HATCH-Score, n=449

Abbildung 10: Verteilung der Gesamtpatienten (n=449) bezüglich des CHA_2DS_2-VASc-Scores

Abbildung11: Zu erwartendes Thromboembolierisiko laut CHA_2DS_2-VASc-Score und Rezidivfreiheit nach durchschnittlich 1,38 Prozeduren/Patient bei einer Gesamtzahl von n=449

Abbildung 12: Antikoagulation der Patienten nach PVI in den einzelnen CHA_2DS_2-VASc-Score Gruppen

Abbildung 13: Antikoagulation nach PVI mit und ohne Rezidivaufkommen, n=449

Abbildung 14: Behandlungserfolg bezogen auf die Alterskategorien, n=449

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Struktur des HATCH-Scores

Tabelle 2: Struktur des CHA_2DS_2-VASc-Scores

Tabelle 3: Patientencharakteristika der Gesamtkohorte n= 449, jeweils mit und ohne Rezidivaufkommen

Abkürzungsverzeichnis

ACT	activated clotting time
Afib	Atrial fibrillation
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
art.	arteriell
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CS-Katheter	Koronarsinus-Katheter
EKG	Elektrokardiogramm
i.v.	intravenös
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linkes Atrium
LAMRT	Linksatriale Makroreentrytachykardie
LAO	Left anterior oblique
NOAC	New Oral Anticoagulant
p. o.	per os
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
RAO	Right anterior oblique
RF-Ablation	Radiofrequenzablation
SEC	Spontaner Echokontrast
SJM	St. Jude Medical
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
V.	Vena
Vhf/VHF	Vorhofflimmern

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. D. Bänsch für das Thema und die Unterstützung bedanken, die ich erfahren habe und vor allem für die Möglichkeit der Teilnahme an einem internationalen Kongress.

Weiterhin geht mein Dank an Herrn Dr. med. J. Lauschke für die Beratung und Erklärungen rund um das Thema Pulmonalvenenisolation.

Außerdem möchte ich mich speziell bei Frau A. Martin aus dem IT- und Medienzentrum der Universität Rostock für ihre Erläuterungen über die statistische Auswertung bedanken.

Ich danke dem Team der Rhythmologie Rostock, im Besonderen Frau Y. Schäfer und Frau S. Gehrke, für ihr stets offenes Ohr in allen Belangen.

Mein besonderer Dank gilt den Korrektoren dieser Arbeit und meiner Poster: meine lieben Eltern, Frau K. Blohm und T. Panter.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mit Ihrer Liebe und Unterstützung das Studium und diese Arbeit erst möglich gemacht hat.

Publikationen

E. U. Schmidt, R. Schneider, J. Lauschke, I. Wendig, and D. Bansch, 'The Hatch and Chads -Vasc Scores : Prognostic Value in Pulmonary Vein Isolation', *Herz* (2013) [39]

Thesen zur Dissertation

„Die Bedeutung des HATCH- und CHA_2DS_2-VASc-Scores für die Erfolgsaussichten der Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern“

vorgelegt von

Schmidt, Eike Ulrike

Rostock, 2013

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Die Pulmonalvenenisolation bietet ein kathetergestütztes Verfahren eine große Anzahl der Patienten kurativ behandeln zu können. Mit zunehmenden Komorbiditäten der Patienten steigt jedoch die Anzahl der Rezidive und Komplikationen. Der HATCH- und der CHA_2DS_2-VASc-Score schaffen eine einfache und schnelle Klassifizierung der Patienten hinsichtlich ihres Risikos für eine Progression des Vorhofflimmerns (HATCH) und für eine Thromboembolie (CHA_2DS_2-VASc), wenn die Erkrankung vorliegt. Beide Scores beinhalten vier gleiche Kategorien und insgesamt begleitende Pathologien, die den Erhalt des Sinusrhythmus immer unwahrscheinlicher werden lassen.

In der vorliegenden Studie sollte der Erfolg der Pulmonalvenenisolationen an dem Universitätsklinikum Rostock beurteilt und in Relation zu den einzelnen Score-Kategorien gestellt und bewertet werden. Die Annahme lautete, dass der Erfolg der Pulmonalvenenisolation mit steigenden Score-Werten abnimmt. Weiterhin wurde untersucht, ob die beiden Scores HATCH- und CHA_2DS_2-VASc als Prädiktoren für den Erfolg der PVI beim einzelnen Patienten eingesetzt werden können. Gegenstand der statistischen Untersuchung war ein seit 2007 prospektiv geführtes Register der Rhythmologie der Universität Rostock, aus dem 449 Patienten mit Vorhofflimmern entnommen werden konnten, die sich der Pulmonalvenenisolation unterzogen hatten.

Die Ergebnisse lassen sich in folgenden Thesen zusammenfassen:

1. Entgegen der Erwartungen fällt die Erfolgsrate der PVI auch in den mittleren Wertebereichen beider Scores nicht ab und liegt bei über 80% nach mehrfachem Eingriff.
2. Nach 618 Prozeduren und damit durchschnittlich 1,38 Eingriffen pro Patient, sind 377 Patienten im Rahmen des follow-ups von 12,7±7,1 Monaten Arrhythmie-frei.

3. Der mehrfache Eingriff im Sinne eines Lückenschlusses erweist sich als überaus gewinnbringend in allen Kategorien und die Rezidivfreiheit steigt in allen HATCH-Score Gruppen um mindestens 16 bis 36,7%.
4. Ab einem HATCH-Score von vier und mehr Punkten bzw. einem CHA_2DS_2-VASc-Score von über 5 Punkten sinken die Erfolgsraten jeweils signifikant nach mehrfachem Eingriff.
5. Aus der Signifikanz ergeben sich als unabhängige Voraussagekriterien für ein Rezidivaufkommen das Alter über 74 Jahre und der Diabetes mellitus.
6. Die Antikoagulationseinstellung ist in allen CHA_2DS_2-VASc-Gruppen hoch und hebt sich trotz deutlich unterschiedlichen Risikos für eine Thromboembolie nicht voneinander ab. Dieses Bild zeigt sich auch nach der PVI, unabhängig vom Erfolg der Behandlung.
7. Der Nutzen einer zweiten Prozedur war in der höchsten Altersklasse über 74 Jahre am größten.
8. Die Radiofrequenzablation scheint koexistente Mechanismen der Chronifizierung bis zu einem bestimmten Grad aufheben zu können.

Die niedrigere Erfolgsrate in den hohen Wertebereichen beider Scores lässt darauf schließen, dass hier die erfolgreiche Behandlung durch eine Pulmonalvenenisolation schwieriger