

Kommentar zu „ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary“

Kommentar zu „ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation

Im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie der DGK,

bearbeitet von den Mitgliedern des Nukleus der Arbeitsgruppe Arrhythmie (T. Lewalter, J. Tebbenjohanns, T. Wichter, M. Antz, C. Geller, K.-H. Seidl, S. Willems) und den korrespondierenden Mitgliedern des BNK (F.R. Röhrig) und der ALKK (D. Gulba) unter Mitarbeit des Kompetenznetz Vorhofflimmern (AF-Net),

Vorstand: G. Breithardt, Th. Meinertz, G. Steinbeck, U. Ravens

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. med. Th. Lewalter
 Medizinische Klinik und Poliklinik II
 Universitätsklinikum Bonn
 Sigmund-Freud-Straße 25
 53105 Bonn
 th.lewalter@uni-bonn.de

2. Therapiealgorithmen
 - 2.1. Erstmalig festgestelltes Vorhofflimmern
 - 2.2. Rezidivierendes paroxysmales Vorhofflimmern
 - 2.3. Rezidivierendes persistierendes Vorhofflimmern
 - 2.4. Permanentes Vorhofflimmern
- Literaturverzeichnis

Einleitung

Seit dem Erscheinen der letzten Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Vorhofflimmerns im Jahre 2001 haben sich wesentliche Entwicklungen insbesondere auf dem Gebiet der Katheterablation vollzogen, die den Stellenwert dieser invasiven Therapieform innerhalb der unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten erhöhten. Die Frage nach der Überlegenheit einer Frequenzkontrolle gegenüber einer Rhythmuskontrolle war Gegenstand großer prospektiver randomisierter Studien, die zeigten, dass der Versuch einer Rhythmuskontrolle mit den hier eingesetzten überwiegend medikamentösen Mitteln zu keiner Senkung der Sterblichkeit oder anderen relevanten kardiovaskulären Endpunkten (u. a. Schlaganfall) führt. In Subanalysen, die Patienten umfassten, die tatsächlich im Sinusrhythmus verblieben, konnte allerdings ein prognostischer Vorteil gezeigt werden. Die Entscheidung zur Rhythmuskontrolle bleibt dennoch eine individuell zu treffende, im Wesentlichen symptomorientierte Indikationsstellung. Die Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie hat gemeinsam mit dem Nu-

kleus der Arbeitsgruppe Arrhythmie beschlossen, keine eigene nationale Leitlinie „Vorhofflimmern“ zu erstellen, sondern die Therapieempfehlungen der vorliegenden Leitlinien [an denen neben den großen kardiologischen Fachgesellschaften American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC) und European Society of Cardiology (ESC) auch die European Heart Rhythm Association (EHRA) und die Heart Rhythm Society (HRS) beteiligt waren] zu kommentieren und die dort niedergelegten Behandlungsalgorithmen in die in Deutschland übliche Praxis einzuordnen. Dieser Kommentar hat sich also nicht zur Aufgabe gesetzt, eine umfassende Übersetzung der „guidelines“ zu erstellen; vielmehr werden die Kernaussagen im Bereich der Therapie zusammengefasst und davon abgesetzt eine Kommentierung sowie ein Ausblick angefügt.

Präambel

Dieser Kommentar zu einer Leitlinie ist eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK), die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergibt und Ärzten und ihren Patienten die Entscheidungsfindung erleichtern soll. Eine Leitlinie ersetzt nicht die ärztliche Evaluation des individuellen Patienten und die Anpassung der Diagnostik und Therapie an dessen spezifische Situation. Wo immer möglich, werden die Therapieempfehlungen mit den unten angegebenen Empfehlungs- und Evidenzgraden verknüpft (■ **Tab. 1, 2**).

Inhaltsverzeichnis

Einleitung und Präambel

1. Therapie des Vorhofflimmerns
 - 1.1. Einleitung
 - 1.2. Frequenz- vs. Rhythmuskontrolle
 - 1.3. Durchführung der Strategie Frequenzkontrolle
 - 1.4. Prävention einer Thrombembolie
 - 1.5. Kardioversion (pharmakologisch)
 - 1.6. Elektrische Kardioversion – Durchführung und praktische Aspekte
 - 1.7. Rhythmuskontrolle
 - 1.8. Nichtpharmakologische Therapie zum Erhalt des Sinusrhythmus

Tab. 1 Empfehlungsgrade

Klasse I	Gute Evidenz oder allgemeine Akzeptanz, dass die Maßnahme nützlich und effektiv ist
Klasse IIa	Umstritten, aber überwiegende Evidenz, dass die Maßnahme nützlich und/oder effektiv ist
Klasse IIb	Umstritten, geringere Evidenz, dass die Maßnahme nützlich und/oder effektiv ist
Klasse III	Gute Evidenz oder allgemeine Akzeptanz, dass die Maßnahme nicht nützlich ist

Tab. 2 Evidenzgrade

Evidenzgrad A	Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien oder Metaanalysen
Evidenzgrad B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren nicht randomisierten Studien oder Registern
Evidenzgrad C	Konsensusmeinung der Expertengruppe ist wesentliche Grundlage

1. Therapie des Vorhofflimmerns

1.1. Einleitung

Die Therapie des Vorhofflimmerns hat im Wesentlichen 3 Aufgabenstellungen zu erfüllen: Neben der Frequenzkontrolle bei bestehendem Vorhofflimmern sind es, wenn möglich und indiziert, die Herstellung und der Erhalt des Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle) sowie die Vermeidung der Vorhofflimmern-assoziierten kardialen Thromboembolie. Frequenz- und Rhythmuskontrolle sind zwar unterschiedliche Therapieziele, sie greifen in der Praxis jedoch eng ineinander: So stellt beispielsweise das akut aufgetretene symptomatische Vorhofflimmern primär eine Indikation zur Kontrolle der Ventrikelfrequenz dar; nachdem dies gelungen ist, stehen meist Maßnahmen zur Kardioversion und der Erhalt des Sinusrhythmus im Vordergrund. Die Entscheidung, welche Strategie primär verfolgt werden sollte, ist im Einzelfall zu entscheiden: Dabei spielen die Vorhofflimmern-korrelierte Symptomatik, die hämodynamische Beeinträchtigung, aber auch die Hoffnung auf eine bisher nicht konzise belegte Prognoseverbesserung durch rhythmuskontrollierende Techniken eine entscheidende Rolle.

Die therapeutische Umsetzung einer Frequenzkontrolle ist inzwischen etabliert und reicht von der pharmakologischen Senkung der AV-nodalen Überleitungskapazität bis in seltenen Einzelfällen hin zur Katheterablation des AV-Knotens mit Schrittmacherpflichtigkeit. Die Rhythmuskontrolle dagegen ist in der Abwägung, welches der Therapieer-

fahren zum Einsatz kommen sollte (z. B. Antiarrhythmika oder Katheterablation), vielschichtiger; die Empfehlung zur Differenzialtherapie ist stark im Fluss. Die hier kommentierten Leitlinien sind diesbezüglich nur eine Standortbestimmung, die in den kommenden Jahren noch weitere Änderungen erleben wird.

Besonders herauszustellen ist die Vermeidung einer kardialen Thromboembolie als das wichtigste Therapieziel! Ein Vorhofflimmern-bedingter Schlaganfall, aber natürlich auch eine intrakranielle Blutung unter oraler Antikoagulation gehen oftmals mit einer dauerhaften gesundheitlichen Beeinträchtigung bis hin zur umfassenden Pflegebedürftigkeit einher.

Um den Lesern dieses Kommentars die wesentlichen Inhalte der Originalleitlinie sowie die Einschätzung des Autorenteam näherzubringen, folgt der Text einer besonderen Struktur: Zu jedem Abschnitt erfolgt eine *Zusammenfassung* der originalen Empfehlungen, die sich inhaltlich eng an der Vorgabe orientieren; anschließend wird davon abgesetzt der *Kommentar* zur Einordnung in die aktuelle bei uns übliche Therapiepraxis abgegeben, um die Möglichkeit zu bieten, eine abweichende Meinung darzustellen. Nachfolgend wird in dem Punkt *Ausblick* eine Einschätzung der Autoren unter Einbeziehung neuester Daten vorgenommen.

1.2. Frequenz- vs. Rhythmuskontrolle

Zusammenfassung der ACC/AHA/ESC Leitlinie

Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern >48 h oder mit unklarer Dau-

er sollten zunächst frequenzkontrolliert und ggf. antikoaguliert werden, insbesondere wenn eine Rhythmuskontrolle (Kardioversion) im Verlauf angestrebt wird. Die gewählte Strategie (Rhythmuskontrolle vs. Frequenzkontrolle) sollte immer individuell auf den Patienten angepasst sein und im Verlauf regelmäßig auf Aktualität überprüft werden. Dies betrifft sowohl die bestehende Komorbidität als auch die Symptomatik und nicht zuletzt den Wunsch des einzelnen Patienten. So ist eine nicht ausreichende Symptombewältigung durch Frequenzkontrolle ein starkes Argument für die Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Patienten mit hohen ventrikulären Frequenzen benötigen sofortige Behandlung, eine umgehende Kardioversion sollte im Falle symptomatischer Hypotonie, Angina pectoris oder akuter Herzinsuffizienz in Betracht gezogen werden. Führt hingegen die Frequenzkontrolle allein zu einer Verbesserung oder gar dem Verschwinden der initialen Symptomatik, wird man von einer Wiederherstellung des Sinusrhythmus insbesondere beim älteren Patienten eher absehen.

Eine anhaltend hohe ventrikuläre Herzfrequenz kann sogar zu einer Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion führen (Tachykardiomyopathie), welche sich unter Frequenzreduktion innerhalb eines Zeitraumes von bis zu 6 Monaten wieder verbessern kann unabhängig vom Verfahren, mit dem dies erzielt wird (Frequenz- oder Rhythmuskontrolle).

Eine weitere therapeutische Option, die linksatriale Katheterablation zur potenziell kurativen Wiederherstellung und Erhaltung von Sinusrhythmus, ist den letzten Jahren deutlich sicherer und effektiver geworden und kann für hochsymptomatische Patienten, bei denen eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie erfolglos bleibt, erwogen werden.

Die wichtigsten Ergebnisse der randomisierten Studien zum Vergleich von Frequenz- vs. Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern sind in **Tab. 3** dargestellt.

Die AFFIRM-Studie fand keinen Unterschied in der Mortalitäts- oder Schlaganfallrate für eine der beiden Strategien, in der RACE-Studie war eine Frequenzkontroll- einer Rhythmuskontrollstrategie ebenfalls nicht unterlegen [1, 2]. Die

Tab. 3 Rhythmus- vs. Frequenzkontrolle

Studie	Patienten (n)	VHF-Dauer	Nachverfolgung (Jahre)	Mittleres Alter (Jahre ± SA)	Patienten im SR ^a	Klinische Ereignisse			
						Schlaganfall/Embolie		Tod	
						Frequenz	Rhythmus	Frequenz	Rhythmus
AFFIRM	4060	^b /KA	3,5	70±9	35 vs. 63% (nach 5 Jahren)	88/2027	93/2033	310/2027	356/2033
RACE	522	1–399 T	2,3	68±9	10 vs. 39% (nach 2,3 Jahren)	7/256	16/266	18/256	18/266
PIAF	252	7–360 T	1	61±10	10 vs. 56% (nach 1 Jahr)	0/123	2/127	2/125	2/127
STAF	200	6±3 M	1,6	66±8	11 vs. 26% (nach 2 Jahren)	2/100	5/100	8/100	4/100
HOT CAFE	205	7–730 T	1,7	61±11	ka vs. 64%	1/101	3/104	1/101	3/104

^aVergleich zwischen Frequenz- und Rhythmuskontrolle.

^bZirka ein Drittel der Patienten mit erster Episode von VHF eingeschlossen.

VHF Vorhofflimmern, T Tage, M Monate, ka keine Angabe.

AFFIRM Atrial Fibrillation Follow-Up investigation of Rhythm Management, HOT CAFE How to Treat Chronic Atrial Fibrillation, NR „not reported“, PIAF Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation, RACE Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation, SA Standardabweichung, SR Sinusrhythmus, STAF Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation.

Thrombembolieraten in den Rhythmuskontrollgruppen der beiden Studien unterschieden sich nicht wesentlich von denen der Frequenzkontrollgruppen, was auf klinisch stumme Vorhofflimmerrezidive bei Patienten, bei denen unter antiarrhythmischer Medikation die Antikoagulation abgesetzt wurde, hinweist. Daher dürfte die Antikoagulationsstrategie unabhängig von der Entscheidung für Frequenz- oder Rhythmuskontrolle sein, obschon diesbezüglich noch weitere Untersuchungen notwendig sind.

Hinsichtlich der Auswirkungen auf die Lebensqualität der beiden Strategien sind die vorhandenen Studienergebnisse nicht einheitlich. Weder in der AFFIRM-Studie, der RACE-Studie, der PIAF-Studie noch der STAF-Studie fanden sich Unterschiede in der Lebensqualität mit einer Frequenz- vs. einer Rhythmuskontrollstrategie [1, 2, 3, 4]. In der PIAF-Studie und der HOT-CAFE-Studie führte die Rhythmuskontrolle zu einer besseren Belastungstoleranz, dies schlug sich jedoch nicht in einer Verbesserung der Lebensqualität nieder [3, 5].

Für eine ausreichende Frequenzkontrolle sollten eine Zielherzfrequenz in Ruhe zwischen 60 und 80 Schlägen/min und unter moderater Belastung zwischen 90 und 115 Schlägen/min angestrebt werden, obschon eine gewisse Altersvariabilität einzubeziehen ist. Zurzeit existiert keine Standardmethode, um eine adäquate Steuerung der Frequenzkontrolle zu überprüfen. Ein Belastungstest oder ein länger-

fristiges Monitoring (z. B. Langzeit-EKG) kann sinnvoll sein, um eine ausreichende Frequenzeinstellung auch unter Belastung und im Alltag zu verifizieren. Allerdings basiert die Definition einer adäquaten Frequenzkontrolle vor allen Dingen auf der Beobachtung einer kurzfristigen hämodynamischen Verbesserung. Der Effekt der ventrikulären Irregularität sowie die Auswirkungen bestimmter Frequenzzielwerte auf die Lebensqualität oder gar die Entwicklung einer Kardiomyopathie sind bis dato wenig untersucht.

Kommentar

Zum jetzigen Zeitpunkt muss man schlussfolgern, dass weder die Frequenzkontrolle noch die Rhythmuskontrolle bezüglich Lebensqualität und Prognose der jeweils anderen Therapiestrategie signifikant überlegen ist [6][7][8]. Zu beachten ist dabei, dass im Rahmen der Rhythmuskontrolle neben der elektrischen Kardioversion lediglich pharmakologische Maßnahmen zur Anwendung kamen, deren Vermögen, Sinusrhythmus dauerhaft zu erhalten, sich als deutlich limitiert erwies. So zeigte sich beispielsweise bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (RACE und STAF-Studie), dass der Sinusrhythmus tatsächlich nur in weniger als 50% erhalten werden konnte. Man muss daher fairerweise dem Konzept des Sinusrhythmuserhalts einräumen, dass in den bisher durchgeführten Studien ein durchgehender Sinusrhythmuserhalt nur unzureichend erzielt werden konnte. Die Frage, wie denn die Studien ausgefallen

wären, wenn es gelänge, in z. B. >80–90% aller Fälle den Sinusrhythmus durchgehend herzustellen, womöglich noch ohne Nebenwirkungen der pharmakologischen Therapie, ist von daher berechtigt. Diese Diskussion erfährt unter anderem aus einer Post-hoc-Analyse der AFFIRM-Studie Unterstützung, die für die Patienten, die effektiv im Sinusrhythmus gehalten werden konnten, eine signifikant niedrigere Sterblichkeit nachwies. Es bleibt also festzuhalten, dass die oben aufgeführten Ergebnisse ihre Bedeutung für die nur inkomplett effektive, medikamentöse Rezidivprophylaxe besitzen. Von daher sind zukünftige Studien von großer Bedeutung, die überprüfen, ob der langfristige Erhalt des physiologischen Sinusrhythmus mit nichtmedikamentösen Mitteln nicht doch bezüglich Prognose, Lebensqualität und thrombembolischem Risiko dem frequenzkontrollierten Vorhofflimmern überlegen ist. Darüber hinaus kann ein relevanter Teil der Sterblichkeit in der Rhythmuskontrollgruppe durch eine – aus heutiger Sicht – verfrühte Beendigung der oralen Antikoagulation erklärt werden. In zukünftigen Untersuchungen wie auch in der jetzigen klinischen Praxis wird die Durchführung der Antikoagulation bei einem Patienten mit Vorhofflimmern vom Vorliegen von Risikofaktoren abhängig gemacht werden und nicht mehr vom zeitweise erzielten Rhythmus.

Ein bisher ungelöstes Problem stellt die Überprüfung des Therapiezieles insbesondere bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern dar: Implantierte Aggregate

wie Herzschrittmacher oder implantierbare Loop-Recorder sind bisher die einzige Möglichkeit, ein lückenloses Monitoring durchzuführen. Im Übrigen erscheinen uns das Event-Recording zur Erfassung symptomatischer Episoden sowie 24-h- oder 7-Tage-Langzeit-EKG-Registrierungen am praktikabelsten, um asymptomatische Episoden zu erfassen.

Ausblick

Eine der Studien, die den Stellenwert der nichtmedikamentösen Rhythmuskontrolle untersucht, ist die CABANA-Studie, die, basierend auf dem Design der AFFIRM-Studie, die Katheterablation von Vorhofflimmern mit einer pharmakologischen Therapie vergleicht. Andere Studien dieser Art adressieren spezielle Fragestellungen wie die Verbesserung einer bestehenden Herzinsuffizienz durch die Ablation von Vorhofflimmern im Gegensatz zu rein pharmakologischer Therapie (AMICA-Studie), weitere Studien werden sich mit der Reduktion der Thrombembolieinzidenz durch Vorhofflimmerablation befassen.

Durch die Vorhofflimmerablation ergibt sich auch für Patienten mit chronisch persistierendem Vorhofflimmern, denen bisher nur die Frequenzkontrolle als therapeutische Möglichkeit blieb, eine kurative Behandlung; auch wenn die Erfolgsrate hier niedriger anzusiedeln ist als bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Es existieren erste Ergebnisse, nach denen bei diesen Patienten durch die Vorhofflimmerablation dauerhaft Sinusrhythmus wiederhergestellt wurde. Da die Patientenselektion eine wesentliche Rolle für diesen Erfolg spielen dürfte und bei diesen Techniken mit einer höheren Komplikationsrate zu rechnen sein wird, ist die Substratablation derzeit (noch) nicht als klinisch etabliertes Verfahren anzusehen.

1.3. Durchführung der Strategiefrequenzkontrolle

Zusammenfassung der ACC/AHA/ESC-Leitlinie

Bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern als auch bei oligosymptomatischen, oft älteren Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ist die reine Frequenzkontrolle unter Beibehaltung und Belassen des Vorhofflimmerns

oft die Therapie der Wahl. Feste Kriterien hinsichtlich der zu erreichenden Zielfrequenz gibt es nicht, zumal diese auch von Alter und kardialer Grunderkrankung abhängt. Zumeist wird eine Herzfrequenz in Ruhe zwischen 60 und 80/min und unter moderater Belastung zwischen 90 und etwa 115/min angestrebt.

Medikamentöse Frequenzkontrolle.

Eingesetzt werden Medikamente, die einen Einfluss auf die Refraktärperiode bzw. die Leitungskapazität des AV-Knotens haben. In Würdigung dieses gewünschten Effektes muss bei allen Therapien das Auftreten einer symptomatischen Bradykardie bzw. eines AV-Blocks bedacht werden. Grundsätzlich stehen β -Blocker, Digitalis, Kalziumantagonisten vom Verapamil- bzw. Diltiazem-Typ sowie Amiodaron zur Verfügung. Zur Therapie des tachyarrhythmischen Vorhofflimmerns ohne Vorliegen einer akzessorischen Leitungsbahn sind die akute Gabe von Verapamil (0,075–0,15 mg/kg i.v.) oder Metoprolol (2,5–5 mg i.v.) Mittel der 1. Wahl. Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit tachyarrhythmischem Vorhofflimmern ist Digoxin (z. B. 0,25 mg i.v.) bzw. Amiodaron (z. B. 150 mg i.v.) einzusetzen. Sofern keine Akutsituation vorliegt, wären die oben genannten Medikamente in entsprechender oraler Dosierung zu verabreichen. Sehr selten liegt in einer solchen Situation zusätzlich eine akzessorische Leitungsbahn im Sinne eines WPW-Syndroms vor. In dieser Situation ist die intravenöse Gabe von Digitalis oder Verapamil aufgrund der Verlangsamung der AV-Knotenüberleitung und möglichen Verkürzung der Refraktärzeit der akzessorischen Bahn kontraindiziert, da eine Beschleunigung der Überleitung über die akzessorische Leitungsbahn mit der Entstehung von Kammerflimmern resultieren kann [10]. Zumeist ist hier Amiodaron oder eine elektrische Kardioversion anzuwenden.

Sofern Patienten Klasse-IC-Antiarhythmika zur Rezidivprophylaxe bei paroxysmalem Vorhofflimmern erhalten, sollten grundsätzlich β -Blocker zusätzlich eingenommen werden, da die Möglichkeit des Auftretens von Vorhofflatern gegeben ist. Letzteres könnte mit einer 1:1-Überleitung auf die Kammern mit

einer schnellen Herzfrequenz und entsprechenden hämodynamischen Folgen einhergehen. Dies gilt v. a. für Flecainid, das keine nennenswerte hemmende Wirkung am AV-Knoten hat, während Propafenon eine geringe β -blockierende Eigenwirkung aufweist. Eine solche Kombikation mit β -Blocker ist nicht notwendig, sofern der cavotricuspidale Isthmus mittels Katheterablation bereits unterbrochen wurde.

AV-Knoten-Ablation/Modifikation. Sofern ein permanentes, medikamentös therapierefraktäres tachyarrhythmisches Vorhofflimmern vorliegt, kann eine Unterbrechung der AV-Knoten-Leitung durch die Katheterablation notwendig werden [11, 12, 13]. In einer Metaanalyse aus 21 Studien, die im Zeitraum zwischen 1989 und 1998 veröffentlicht wurden, konnte bei >1000 Patienten gezeigt werden, dass die AV-Knoten-Ablation mit konsekutiver Schrittmacherimplantation mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, der Symptomatik sowie der Rehospitalisationsrate einhergeht [14]. Bei sorgfältig ausgewählten Patienten kann durch die Ablation des posteroinferioren atrialen Inputs in den AV-Knoten eine Verlangsamung und oft auch Regularisierung der AV-Knoten-Überleitung erreicht werden, ohne dass ein Schrittmacher implantiert werden muss [15, 16, 17]. Nachteile der letzten Methodik ergeben sich aufgrund der im Verlauf erhöhten Rezidivrate von erneut tachyarrhythmischem Vorhofflimmern und der dann später notwendig werdenden totalen Unterbrechung des AV-Knotens. Erhebliche Nachteile der AV-Knoten-Ablation liegen naturgemäß darin begründet, dass es sich um eine irreversible Therapie handelt. Insbesondere bei Patienten, die auf eine AV-Synchronität angewiesen sind und während Vorhofflimmern eine ausgeprägte Symptomatik entwickeln, wie bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie oder hypertensiver Herzkrankheit, ist große Zurückhaltung geboten und dieser Therapieschritt erst nach Ausschöpfen aller anderen Verfahren zu erwägen. Eventuell bietet hier die biventrikuläre Stimulation Vorteile gegenüber der bisher als Standard durchgeführten rechtsventrikulären Stimulation.

Tab. 4 Risikofaktoren für das Erleiden eines ischämischen Schlaganfalls und systemische Embolie bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern

Risikofaktor	Relatives Risiko
Zustand nach Schlaganfall oder TIA	2,5
Diabetes mellitus	1,7
Arterielle Hypertonie	1,6
Herzinsuffizienz	1,4
Fortgeschrittenes Lebensalter	1,4

Diese Daten wurden aus der Analyse von 5 nicht behandelten Kontrollgruppen von Primärpräventionsstudien abgeleitet. Als Gesamtgruppe weisen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern ein ca. 6-fach erhöhtes relatives Risiko gegenüber Patienten mit Sinusrhythmus für das Erleiden einer Thrombembolie auf. TIA transitorisch-ischämische Attacke.

Kommentar und Ausblick

Die Methoden zur Erzielung einer Frequenzkontrolle sind standardisiert und gut in der klinischen Routine etabliert. Die Indikation zur AV-Knoten-Ablation und Schrittmachtherapie wird insbesondere beim paroxysmalen Vorhofflimmern zunehmend seltener gestellt werden bzw. fungiert als Ultima Ratio z. B. nach frustranter oder vom Patienten nicht gewünschter Vorhofflimmerablation. Falls man sich aber zur AV-Knoten-Ablation entscheiden sollte, ist es unsere Überzeugung, dass bei Patienten mit bereits reduzierter LV-Funktion und Zeichen der Herzinsuffizienz eine biventrikuläre Stimulation zu bevorzugen ist.

1.4. Prävention einer Thrombembolie

Zusammenfassung der ACC/AHA/ESC-Leitlinie

a. Risikostratifikation

Epidemiologische Daten. Als klassische Risikofaktoren, die in Kombination mit paroxysmale, persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden sind, gelten stattgehabter Schlaganfall (einschließlich TIA), Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus [18, 19]. Weitere Faktoren, die in epidemiologischen Studien bei höherer Variabilität mit einem Schlaganfallrisiko assoziiert waren, sind weibliches Geschlecht, systolischer Blutdruck >160 mmHg und eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (Tab. 4). Darunter ist der stattgehabte Schlaganfall der stärkste unabhängige Prädiktor. Die Echokardiographie hat einen hohen Stellenwert zur Diagnose einer strukturellen

Herzerkrankung als Ursache des Vorhofflimmerns (z. B. Mitralklappenvitium oder hypertrophe Kardiomyopathie) und kann möglicherweise nützliche Informationen zur Risikostratifikation liefern. Allerdings sind echokardiographische Parameter wie Größe des linken Vorhofes und endokardiale Abnormalitäten weniger konsistent mit einem erhöhten Thrombembolierisiko vergesellschaftet. Insgesamt sind echokardiographische Parameter als Entscheidungshilfen für die orale Antikoagulation weniger bedeutsam.

CHADS₂-Score. Unter den verschiedenen Schemata zur Risikostratifikation sei hier besonders der CHADS₂-Score [“cardiac failure“, „hypertension“, „age“, Diabetes mellitus, „stroke“ (2-fach)] erwähnt (Tab. 5). Dieser beinhaltet Elemente von verschiedenen Schemata und basiert auf einem Punktesystem, wobei 2 Punkte für einen stattgehabten Insult bzw. TIA und jeweils 1 Punkt für Alter >75 Jahre, arteriellen Hypertonus, Diabetes oder Herzinsuffizienz vergeben werden [20, 21]. Dieser Score wurde an 1733 Patienten mit nicht Herzklappenerkrankung-assoziiertem Vorhofflimmern im Alter zwischen 65 und 95 Jahren evaluiert. Kontrovers wird bei allen publizierten Schemata insbesondere die Notwendigkeit der Antikoagulation bei Patienten mit intermediärem Risiko (Schlaganfallrisiko 3–5% pro Jahr) diskutiert. Die aktuellen Empfehlungen beinhalten eine individualisierte Indikation zur oralen Antikoagulation bei Patienten mit intermediärem Risiko in Abwägung der Blutungsrisiken sowie des Patientenwunsches (Tab. 6).

Arrhythmiespezifisches Risiko. Obwohl das Risiko für Thrombembolien bei

Vorhofflattern im Vergleich zu Vorhofflimmern als tendenziell geringer eingeschätzt wird, wird die gleiche Risikostratifikation und Indikation zur oralen Antikoagulation wie beim Vorhofflimmern empfohlen.

b. Antithrombotische Strategien zur Prävention von Thrombembolien

Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten. In einer Metaanalyse unter Einschluss der 6 zwischen 1989 und 1993 publizierten Studien zur Primär- und Sekundärprävention von Thrombembolien zeigte sich eine Risikoreduktion für das Erleiden eines Schlaganfalles (ischämisch und hämorrhagisch) von 61% (95%-KI, 47–71%) im Vergleich zu Placebo [22]. In allen Studien wurden Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko ausgeschlossen. Patientenalter und Intensität der Antikoagulation sind die stärksten Prädiktoren für das Auftreten einer schweren Blutung. Patienten mit einem Alter >69 Jahren wurden in den vorliegenden Studien besonders sorgfältig ausgewählt und nachverfolgt. Es ist unklar, ob die niedrige Rate an schweren Hämorrhagien auch in der klinischen Praxis bei Patienten in einem Alter >75 Jahren einer weniger eng kontrollierten Antikoagulation gilt. Besonders bei älteren Patienten ist es das wichtigste Ziel, die niedrigste, zur Thrombembolieprophylaxe adäquate Intensität der oralen Antikoagulation zu identifizieren. Der beste Schutz vor einem ischämischen Insult wird für den INR-Bereich zwischen 2 und 3 angenommen [23]. Obwohl immer mehr ältere Patienten mit Vorhofflimmern einer oralen Antikoagulation bedürfen, ist die Rate der intrazerebralen Hämorrhagien tendenziell rückläufig mit einer Inzidenz von 0,1–0,6% in neueren Studien. Dies könnte neben einer niedrigeren Intensität der oralen Antikoagulation durch ein besseres hämostaseologisches Monitoring und eine optimierte Kontrolle des arteriellen Hypertonus bedingt sein [24, 25, 26].

Aspirin zur Thrombembolieprophylaxe. Aspirin bietet lediglich eine moderate Protektion vor Schlaganfällen bei Vorhofflimmern. In einer Metaanalyse

se wurde unter Einbeziehung von 5 randomisierten Studien eine Risikoreduktion von 19% (95%-KI: 2–34%) beobachtet [22].

Kombinierte Antikoagulation und Plättchenhemmung. Grundsätzlich ist die Kombination von oraler Antikoagulation und Plättchenhemmung nicht zur Reduktion einer Blutung oder der Steigerung der Effektivität der oralen Antikoagulation alleine geeignet. Für die Mehrzahl der Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung sollte die orale Antikoagulation alleine (INR-Zielbereich 2–3) eine ausreichende thrombembolische Prophylaxe im Hinblick auf zerebrale und myokardiale Ereignisse bieten. Zur Beurteilung der Notwendigkeit und Effektivität einer derartigen Kombination bei Patienten, die sich einer Koronarintervention unterziehen mussten, gibt es keine ausreichenden Daten. Es ist Konsens der Autoren, dass die wichtigste Substanz zur Verhinderung von Stentthrombosen Thienopyridinderivate (z. B. Ticlopedin und Clopidogrel) darstellen und dass die zusätzliche Gabe von Aspirin zur dauerhaften oralen Antikoagulation mehr Risiko als Nutzen bedeutet. Auch wenn es meist nötig ist, die orale Antikoagulation zu reduzieren, um Blutungskomplikationen im Bereich der peripheren arteriellen Punktionsstellen zu vermeiden, sollte die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten so schnell wie möglich nach der Prozedur wieder mit dem Ziel eines therapeutischen INR-Bereichs aufgenommen werden. Aspirin kann zeitweilig im Bereich der therapeutischen Lücke (Hiatus) gegeben werden, aber die Dauertherapie sollte dann in der Kombination von Clopidogrel (75 mg pro Tag) plus Vitamin-K-Antagonist (INR 2–3) für 9–12 Monate bestehen. Danach kann die orale Antikoagulation als Monotherapie im Falle einer Freiheit von koronaren Ereignissen fortgeführt werden.

Niedermolekulares Heparin. Die Gabe von niedermolekularem anstatt von unfractioniertem Heparin bei Patienten mit Vorhofflimmern ist im Wesentlichen auf die Extrapolation von Studiendaten mit der Anwendung bei venösen Thrombembolien zurückzuführen. Niedermoleku-

Tab. 5 Schlaganfallrisiko bei Patienten mit nichtvalvulärem, nicht antikoaguliertem Vorhofflimmern gemäß dem CHADS₂-Index

CHADS ₂ -Risikofaktoren		Punkte
Herzinsuffizienz	(C-Cardiac Failure)	1
Arterielle Hypertonie	(H-Hypertension)	1
Alter >75 Jahre	(A-Age)	1
Diabetes mellitus	(D-Diabetes)	1
Zustand nach Schlaganfall oder TIA	(S-Stroke)	2
Patienten (n=1733)	Adjustierte Schlaganfallrate %/Jahr ^a (95%-KI)	CHADS ₂ Punktestand
120	1,9 (1,2–3,0)	0
463	2,8 (2,0–3,8)	1
523	4,0 (3,1–5,1)	2
337	5,9 (4,6–7,3)	3
220	8,5 (6,3–11,1)	4
65	12,5 (8,2–17,5)	5
5	18,5 (10,5–27,4)	6

^aDie jährliche Schlaganfallrate wurde aus multivariaten Analysen abgeleitet, die von keinem Einsatz von Acetylsalicylsäure ausgingen.
TIA transitorisch-ischämische Attacke, CHADS₂ „cardiac failure“, „hypertension“, „age“, „diabetes and stroke (doubbled)“.

Tab. 6 Antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern

Risikofaktoren	Empfohlene Behandlung	
Keine Risikofaktoren	Aspirin, 81–352 mg täglich	
1 moderater Risikofaktor	Aspirin, 81–352 mg täglich oder Warfarin (INR 2,0–3,0; Ziel 2,5)	
Jeder Hochrisikofaktor oder mehr als 1 moderater Risikofaktor	Warfarin (INR 2,0–3,0; Ziel 2,5)	
Weniger validierter oder schwächerer RF	Moderater RF	Hochrisikofaktor
Weibliches Geschlecht	Alter ≥75 Jahre	Zustand nach Schlaganfall, TIA, Embolie
Alter 65–74 Jahre	Hypertonie	Mitralstenose
Koronare Herzerkrankung	Herzinsuffizienz	Künstliche Herzklappe ^a
Thyreotoxikose	LV-EF ≤35% Diabetes mellitus	

^aBei künstlicher Herzklappe liegt die Ziel-INR >2,5.
INR, „international normalized ratio“; LV linker Ventrikel; EF Ejektionsfraktion; TIA transitorisch-ischämische Attacke, RF Risikofaktor.

lare Heparine haben bekannte pharmakologische Vorteile gegenüber unfractioniertem Heparin (längere Halbwertszeit, vorhersagbare Bioverfügbarkeit, vorhersagbarer antithrombotischer Effekt, keine Notwendigkeit routinemäßiger Laborkontrollen). Bei besonderen Umständen der Patienten, wie beispielsweise Adipositas, Niereninsuffizienz oder Schwangerschaft, sind bei den niedermolekularen Heparinen jedoch besondere Kautelen der Anwendung zu berücksichtigen. Daher könnte durch die Anwendung niedermolekularer Heparine die Behandlung des Vorhofflimmerns in der akuten Situation vereinfacht und die Notwendigkeit

einer Hospitalisation mit der Aufnahme der oralen Antikoagulation verhindert werden. Auch ist die ambulante Gabe von niedermolekularem Heparin ein vielversprechender Ansatz bei Patienten mit geplanter Elektrokardioversion.

Unterbrechung der oralen Antikoagulation für diagnostische oder therapeutische Maßnahmen. Basierend auf der Extrapolation des jährlichen Schlaganfallrisikos kann die Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne mechanischen Klappenersatz bis zu 1 Woche ohne Heparinsubstitution pausiert werden, um einen chirurgischen oder diagnosti-

schen Eingriff mit erhöhtem Blutungsrisiko durchzuführen. Bei Hochrisikopatienten (insbesondere nach stattgehabtem zerebralem Insult, TIA oder systemischer Embolie), oder wenn eine Reihe von konsekutiven Prozeduren eine längere Unterbrechung der oralen Antikoagulation erfordert, kann unfractioniertes oder niedermolekulares Heparin verabreicht werden.

Nichtpharmakologische Ansätze zur Thrombembolieprävention. Zur Elimination des linken Vorhofohrs als Hauptursprungsort für kardiogene Thrombembolien gibt es derzeit weder für die operativen Maßnahmen noch für den perkutanen Verschluss des Vorhofohres ausreichende Daten, die eine vergleichbare Effektivität oder Überlegenheit zur oralen Antikoagulation zeigen würden.

Kommentar

Obwohl die Risikofaktoren einschließlich des stattgehabten Schlaganfalls seit Jahren klar identifiziert sind, wird derzeit in Deutschland nur etwa die Hälfte der Patienten mit Vorhofflimmern und entsprechender Indikation auf eine orale Antikoagulation eingestellt. Diese Risikofaktoren haben sich auch nicht in der aktuellen Version der Leitlinien geändert (Tab. 2 und Tab. 3). Von besonderem Gewicht ist ein zurückliegendes zerebrales Ereignis (Schlaganfall oder TIA), das gemäß dem in den aktuellen Empfehlungen eingeführten CHADS₂-Punktesystem 2-fach zählt und wie bisher alleine eine Indikation zur oralen Antikoagulation darstellt. Neu ist der gestiegene Entscheidungsspielraum für Patienten und Arzt bei intermediärem Risiko (1 CHADS₂-Punkt). In diesen Fällen kann jetzt im Gegensatz zu den bisherigen Leitlinien zwischen Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure oder der oralen Antikoagulation individuell unter Einbeziehung des Patientenwunsches abgewogen werden. Gemäß Tab. 4 bedeutet dies eine weitreichende und viele Patienten (beispielsweise mit arterieller Hypertonie ohne weitere Risikofaktoren) betreffende Änderung der Empfehlung. In der Praxis werden gerade beim gut eingestellten Hypertoniker ohne weitere CHADS-Punkte andere „weiche“ Risikofaktoren wie echokardiographische Parameter (z. B. Vorhofgröße), ab-

solutes Patientenalter (auch wenn <75 Jahre), eine begleitende koronare Herzerkrankung und die Patientencompliance eine Rolle spielen. Auf der anderen Seite würde ein Patient mit manifester Herzinsuffizienz und eingeschränkter systolischer Kammerfunktion auch ohne weitere Risikofaktoren eher ein Kandidat für die dauerhafte orale Antikoagulation sein. Wenn gemäß der aktualisierten Leitlinie in der Gruppe mit intermediärem Risiko die individualisierte Entscheidung (z. B. alleiniger Risikofaktor Alter >75 Jahre) gegen eine orale Antikoagulation ausfällt, ist zumindest ein regelmäßiges Screening bezüglich weiterer potenzieller Risikofaktoren (insbesondere arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) durch primär nichtinvasive internistisch-kardiologische Kontrollen sinnvoll. In diesem Zusammenhang könnten echokardiographische Parameter (z. B. Vorhofgröße, Spontanechos) hilfreich sein. Grundsätzlich ist ein Nutzen der oralen Antikoagulation nur bei entsprechender Patientencompliance mit Kontrolle und Einhaltung des empfohlenen INR-Zielbereichs von 2–3 zu erwarten. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten mit erhöhter Rate an Thrombembolien, aber auch naturgemäß gesteigertem Blutungsrisiko [23]. Wir empfehlen daher auch bei älteren Patienten mit Vorhofflimmern und einem entsprechenden Risiko für das Auftreten einer kardiogenen Embolie primär die orale Antikoagulation. Mögliche Gründe, die gegen eine orale Antikoagulation sprechen, sollten individuell identifiziert und möglichst beseitigt werden (z. B. passagere Verwirrtheit; Tabletteneinnahme durch Dritte kontrollieren lassen; vermehrte Sturzneigung; erst bei hoher Sturzfrequenz ist a priori davon auszugehen, dass der therapiebedingte Schaden höher als der Therapienutzen ist). In Einzelfällen kann ein niedriger Ziel-INR als sonst üblich (z. B. 1,8–2,5 INR) angesetzt werden.

Nach vorzeitigem Abbruch der ACTIVE-W-Studie [27] mit Nachweis der Unterlegenheit einer dualen Plättchenhemmung mittels Clopidogrel und Acetylsalicylsäure im Vergleich zur oralen Antikoagulation kann diese Kombination nicht als Therapie im Hinblick auf die Prävention von Thrombembolien empfohlen werden.

Erstmals wird von den Autoren der Leitlinien jetzt das Management von Patienten

mit Vorhofflimmern und oraler Antikoagulation im Rahmen von Koronarinterventionen kommentiert. Man bemüht sich um eine Stellungnahme, obwohl gleichzeitig betont wird, dass es hierzu derzeit keine ausreichend validen Daten gibt. Somit beruhen diese Empfehlungen auf „Expertenmeinung“ (Evidenzgrad C). Das Autorenteam dieses Kommentars sieht bei folgenden Punkten weiteren Diskussionsbedarf bzw. hat eine abweichende Haltung zu den originalen Leitlinien:

Die Leitlinien bevorzugen im Falle einer kombinierten antithrombozytären Therapie und oralen Antikoagulation die Gabe von Clopidogrel anstatt Acetylsalicylsäure als Kombinationspartner mit der oralen Antikoagulation. Dies ist unseres Erachtens diskutabel, wir sehen keinen prinzipiellen Vorteil von Clopidogrel gegenüber Acetylsalicylsäure [28].

Aufgrund der jüngsten klinischen Erfahrungen mit einer diskret höheren Stentthrombose rate bei Verwendung von medikamentenbeschichteten Stents steht unseres Erachtens im Anschluss an eine Stentimplantation die konsequente kombinierte Blockade (ADP- und Cyclooxygenase-abhängige Aktivierungswege) der Thrombozytenaggregation im Vordergrund. Die Zeitdauer dieser Doppeltherapie richtet sich nach der Art des implantierten Stents und dem Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms (BMS: 4 Wochen Acetylsalicylsäure und Clopidogrel; DES: 6–12 Monate Acetylsalicylsäure und Clopidogrel; akutes Koronarsyndrom und Stenttherapie: 9 Monate Acetylsalicylsäure und Clopidogrel). Wie aber soll bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer Indikation zur oralen Antikoagulation diese Post-Stent-Phase gestaltet werden? Es sollten hier 2 Ausgangssituationen unterschieden werden: Zum einen Patienten mit eindeutiger bzw. strikter Indikation zur oralen Antikoagulation (z. B. Vorliegen von Hochrisikofaktoren bzw. 2 oder mehr moderate Risikofaktoren für das Erleiden einer kardiogenen Embolie), zum anderen Patienten, bei denen z. B. nur 1 moderater Risikofaktor vorliegt, und von daher die Wahl zwischen einer oralen Antikoagulation und einer antithrombozytären Therapie offensteht. Bei Patienten mit nur 1 moderaten Risikofaktor besteht unserer Einschätzung nach die Möglichkeit, für die Zeitdauer einer doppel-

Tab. 7 Empfehlungen für die pharmakologische Kardioversion von Vorhofflimmern bis zu einer Dauer von 7 Tagen

Medikament	Applikation	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
<i>Arzneimittel mit erwiesener Wirksamkeit</i>			
Flecainid	Oral oder i.v.	I	A
Ibutilid	i.v.	I	A
Propafenon	Oral oder i.v.	I	A
Amiodaron	Oral oder i.v.	IIa	A
<i>Weniger effektiv oder weniger gut untersuchte Medikamente</i>			
Chinidin	Oral	IIb	B
<i>Nicht empfohlen</i>			
Digoxin	Oral oder i.v.	III	A
Sotalol	Oral oder i.v.	III	A

Bitte beachten: Dofetilid, Procainamid und Disopyramid wurden wegen Nichtverfügbarkeit in Deutschland nicht in die Tabelle aufgenommen.

Tab. 8 Empfehlungen für die pharmakologische Kardioversion von Vorhofflimmern mit einer Dauer von mehr als 7 Tagen

Medikament	Applikation	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
<i>Arzneimittel mit erwiesener Wirksamkeit</i>			
Amiodaron	Oral oder i.v.	IIa	A
Ibutilide	i.v.	IIa	A
<i>Weniger effektiv oder weniger gut untersuchte Medikamente</i>			
Flecainid	Oral	IIb	B
Propafenon	Oral oder i.v.	IIb	B
Chinidin	Oral	IIb	B
<i>Nicht empfohlen</i>			
Digoxin	Oral oder i.v.	III	B
Sotalol	Oral oder i.v.	III	B

Bitte beachten: Dofetilid, Procainamid und Disopyramid wurden wegen Nichtverfügbarkeit in Deutschland nicht in die Tabelle aufgenommen.

Die antithrombozytäre Therapie die orale Antikoagulation auszusetzen. Bei Patienten mit Hochrisikofaktoren bzw. 2 oder mehr moderaten Risikofaktoren sollte die orale Antikoagulation möglichst rasch postinterventionell wieder aufgenommen werden; ob man dann für 1 Monat nach BMS oder 6–12 Monate nach DES eine Therapie mit oraler Antikoagulation plus Clopidogrel oder Acetylsalicylsäure oder aber eine Tripeltherapie aus oraler Antikoagulation plus Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure durchführen sollte, ist offen und wird durch zukünftige Studien zu klären sein. Sicherlich geht man mit einer Tripeltherapie ein erhöhtes Blutungsrisiko ein; ob dies durch eine Reduktion koronarer Ereignisse ausgeglichen wird, ist dabei eine der zu klärenden Fragen. Man umgeht einige dieser klinischen Problemstellungen, wenn man es vermeidet, Patienten mit strikter Indikation zur oralen Antikoagulation mit einem DES zu versorgen.

Die Gabe von niedermolekularem Heparin wird lediglich als mögliche und vielversprechende Alternative ohne definitive Empfehlung genannt. Praktisch wichtig ist, dass eine Pausierung der oralen Antikoagulation vor geplanten operativen Eingriffen mit Blutungsrisiko bei Patienten ohne mechanischen Klappenersatz grundsätzlich ohne Gabe von niedermolekularem Heparin möglich ist. Allerdings sollten bei Risikopatienten (z. B. nach Schlaganfall) oder bei mehreren konsekutiven Eingriffen und somit längerer Antikoagulationspause (INR <2,0 über mehr als 7 Tage) eine Gabe von niedermolekularem Heparin erfolgen. Bei besonderen Patientengruppen (Adipositas, Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und schwangere Patientinnen) sind beim Einsatz der niedermolekularen Heparine besondere Kautelen zu berücksichtigen (z. B. F-Xa-Monitoring).

Ausblick

Laufende und geplante Studien werden zeigen, ob alternative Strategien (primäre Katheterablation, interventioneller Verschluss des Vorhofohres) in Zukunft einen festen Stellenwert zur nichtpharmakologischen Thrombembolieprophylaxe haben können. Gleiches gilt für weitere Substanzen aus der Gruppe der direkten oralen Thrombininhibitoren bzw. Faktor-Xa-Inhibitoren.

1.5 Kardioversion (pharmakologisch)

Zusammenfassung der ACC/AHA/ESC Leitlinie

Pharmakologische Kardioversion. Einen prospektiven Vergleich zwischen pharmakologischer und elektrischer Kardioversion gibt es bisher nicht. Aus praktischen Überlegungen ist in vielen Situationen der pharmakologische Ansatz jedoch einfacher (keine Notwendigkeit zur Narkose). Insgesamt erscheinen die verschiedenen zur Verfügung stehenden Antiarrhythmika bzgl. ihrer Wirksamkeit in etwa vergleichbar zu sein, auch wenn nur begrenzte Information bezüglich der Effektivität der einzelnen Substanzen zur pharmakologischen Konversion von Vorhofflimmern vorliegt. Das Hauptproblem der pharmakologischen Therapie sind die Nebenwirkungen der dabei eingesetzten Substanzen. Bei Klasse-I-Antiarrhythmika ist dies zum einen das Auftreten von ventrikulären Tachykardien bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung und zum anderen eine schnelle AV-Überleitung bei Auftreten von Vorhofflattern unter der Medikation. Für Klasse-III- und auch Klasse-IA-Antiarrhythmika besteht die Gefahr der Auslösung von „Torsades-pointes-Tachykardien“. Die pharmakologische Kardioversion scheint insbesondere bei kurz anhaltendem Vorhofflimmern (Dauer weniger als 7 Tage) sehr effektiv zu sein. Bei dieser Patientengruppe mit kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern ist jedoch auch die Spontankonversionsrate relativ hoch, die bei länger anhaltenden Vorhofflimmerepisoden jedoch deutlich abnimmt. Auch die Effektivität der pharmakologischen Kardioversion ist bei Patienten mit länger anhaltendem Vorhofflimmern deutlich niedriger.

Die empfohlenen Substanzen zur pharmakologischen Kardioversion sind in **Tab. 7, 8, 9** dargestellt. Dabei wird die Einteilung nach Vaughan-Williams beibehalten, obwohl einige der Substanzen erst nach Publikationen dieser Klassifikation entwickelt wurden. Zur Dosisempfehlung in der Tabelle Kardioversionsmedikamente ist anzumerken, dass die tägliche Gabe von bis 1,8 g/Tag uns sehr hoch erscheint und nicht der gängigen Praxis von ca. 1,0 g/Tag entspricht. Eine Anwendung von Flecainid-Dosen von mehr als 200 mg sollte unter QRS-Breiten-Kontrolle und ggf. Spiegelbestimmung erfolgen.

Antiarrhythmika zum Erhalt des Sinusrhythmus. Eine ganze Reihe von Studien hat insgesamt 7 Antiarrhythmika zum Erhalt des Sinusrhythmus bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern untersucht (**Tab. 10**). Die Studien sind jedoch nur bedingt vergleichbar. Es wird nochmals darauf hingewiesen, dass alle membranaktiven Substanzen auch das Risiko einer (ventrikulären) Proarrhythmie besitzen können. Als Ergänzung im Feld der potenziellen Nebenwirkungen ist der seltene, aber typische starke Kopfschmerz zu Beginn der Behandlung mit Flecainid zu nennen wie auch der gelegentlich auftretende metallische Geschmack unter Propafenon-Einnahme.

Ambulanter Beginn der Therapie. Die Hauptsorge bei der Therapieinitiierung im ambulanten Bereich gilt dem Auftreten von Nebenwirkungen insbesondere ventrikulärer proarrhythmischer Effekte. Mit der Ausnahme von Amiodaron in niedriger Dosis sind in Studien zur pharmakologischen Kardioversion bisher nur hospitalisierte Patienten untersucht. Während bei paroxysmalem Vorhofflimmern die Verhinderung eines Rezidivs das Therapieziel ist, soll bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern eine pharmakologische Kardioversion erreicht werden. Die Empfehlungen bezüglich der ambulanten Einleitung oder dem intermittierenden Gebrauch von Antiarrhythmika unterscheiden sich für Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Flimmern.

Tab. 9 Dosisempfehlungen für Arzneimittel mit erwiesener Wirksamkeit für die pharmakologische Kardioversion von Vorhofflimmern

Medikament	Applikationsform	Dosis	Potenzielle Nebenwirkungen
Amiodaron	Oral	<i>Stationär:</i> 1,2–1,8 g/Tag bis insgesamt 10 g, dann 200–400 mg/Tag Erhaltungsdosis oder 30 mg/kg als Einzeldosis <i>Ambulant:</i> 600–800 mg/Tag bis insgesamt 10 g, dann 200–400 mg/Tag Erhaltungsdosis	Hypotension, Bradykardie, QT-Verlängerung, Torsades de pointes (selten), Phlebitis (IV), gastrointestinale Beschwerden, Obstipation
	i.v./Oral	5–7 mg/kg in 30–60 min, dann 1,2–1,8 g/Tag kont. i.v. bis insgesamt 10 g, dann 200–400 mg/Tag Erhaltungsdosis	
Flecainid	Oral	200–300 mg	Hypotension, Vorhofflattern mit hohen ventrikulären Frequenzen
	i.v.	1,5–3,0 mg/kg in 10–20 min	
Ibutilid	i.v.	1 mg in 10 min; zusätzlich 1 mg bei Bedarf	QT-Verlängerung, Torsade des pointes
Propafenon	Oral	600 mg 1,5–2,0 mg/kg in 10–20 min	Hypotension, Vorhofflattern mit hohen ventrikulären Frequenzen
Chinidin	Oral	0,75–1,5 g in sep. Dosen über 6–12 h, üblicherweise mit frequenzbegr. Medikation	Hypotension, Torsades de pointes, gastrointestinale Beschwerden

Bitte beachten: Dofetilid wurde wegen Nichtverfügbarkeit in Deutschland nicht in die Tabelle aufgenommen.

Die „Pill-in-the-pocket-Strategie“ bezieht sich auf die Selbstverabreichung einer Einzeldosis eines Klasse-IC-Antiarrhythmikums (Propafenon oder Flecainid) kurz nach Beginn von symptomatischem Vorhofflimmern durch den Patienten selbst außerhalb des Krankenhauses. Diese Strategie hat in einigen Studien bei ausgewählten Patienten ohne Sinus- oder AV-Knoten-Dysfunktion, Schenkelblock, QT-Verlängerung oder Brugada-Syndrom zu einer Verbesserung der Lebensqualität und zu einer Abnahme der Hospitalisierungen und damit der Kosten geführt. Bevor dieses Vorgehen als sicher angesehen werden kann, sollte mindestens ein erster Akuttherapieversuch unter EKG-Überwachung stationär durchgeführt werden. Zusätzlich zu der Möglichkeit von ventrikulären Proarrhythmien kann die Terminierung von paroxysmalem Vorhofflimmern auch mit Sinusbradykardien oder AV-Blockierungen einhergehen. Ein Klasse-IC-Antiarrhythmikum sollte in der Regel mit einem β -Blocker oder einem Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ kombiniert werden, um eine schnelle AV-Überleitung im Falle einer Konversion in Vorhofflattern zu verhindern.

Die **Tab. 11** fasst Faktoren zusammen, die mit einem erhöhten Risiko für proarrhythmische Effekte von Klasse-IC-Antiarrhythmika einhergehen. Diese enthalten auch weibliches Geschlecht als Risikofaktor.

Es wird nochmals darauf hingewiesen, dass es nur wenige Studien zur Sicherheit der Einleitung von Antiarrhythmika unter ambulanten Bedingungen gibt und dass die Entscheidung daher jeweils individuell gefällt werden muss. Bei einem QTc-Intervall <460 ms, normalen Elektrolyten und Ausschluss von Risikofaktoren für QT-Verlängerungen wird auch der Einsatz von Sotalol bei ambulanten Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung als sicher angesehen. Auch Amiodaron kann aufgrund der geringen Effekte auf die myokardiale Kontraktilität und das geringe Proarrhythmierisiko normalerweise ambulant begonnen werden, nur bei klinischer Notwendigkeit für eine rasche Wiederherstellung des Sinusrhythmus und bei Patienten mit Zeichen der Herzinsuffizienz oder hämodynamischer Beeinträchtigung wird eine stationäre Einleitung der Therapie empfohlen. Die Auf sättigungsschemata für Amiodaron sind ebenfalls sehr unterschiedlich, es wird ei-

Tab. 10 Erhaltungsdosen von Medikamenten zum Sinusrhythmerhalt

Medikament	Tägliche Dosis	Potenzielle Nebenwirkungen
Amiodaron	100–400 mg	Photosensitivität, Polyneuropathie, gastrointestinale Beschwerden, Bradykardien, Torsades de pointes (selten), pulmonale und hepatische Toxizität, Schilddrüsendysfunktion, ophthalmologische Nebenwirkungen
Flecainid	200–300 mg	Ventrikuläre Tachyarrhythmien, Herzinsuffizienz, Hypotension, Vorhofflattern mit schneller AV-Knoten-Überleitung
Propafenon	450–900 mg	Ventrikuläre Tachyarrhythmien, Herzinsuffizienz, Hypotension, Vorhofflattern mit schneller AV-Knoten-Überleitung
Sotalol	160–320 mg	Torsades de pointes, Herzinsuffizienz, Bradykardien, Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung

Bitte beachten: Dofetilid und Disopyramid wurden wegen Nichtverfügbarkeit in Deutschland nicht in die Tabelle aufgenommen.

ne tägliche Dosis von 600 mg für 4 Wochen oder 1 g täglich für 1 Woche, jeweils gefolgt von einer niedrigeren Erhaltungsdosis (z.B. 200 mg täglich) empfohlen.

Explizit von einer ambulanten Behandlungsinittierung ausgenommen werden Chinidin, Procainamid und Disopyramid, und auch Dofetilid ist momentan nur für eine Einleitung während eines stationären Aufenthaltes zugelassen. Zusätzlich wird empfohlen, die Antiarrhythmikatherapie in relativ niedriger Dosis zu beginnen und dann – abhängig von der Antwort – auf die endgültige Dosis zu titrieren. Hier wird empfohlen, nach jeder Dosisänderung das EKG zu kontrollieren. Wegen der Gefahr des Auftretens von Bradykardien wird eine wöchentliche Kontrolle der Herzfrequenz (Pulszählen, Event-Recorder oder EKG) empfohlen. Bei Abnahme der Herzfrequenz sollte die frequenzkontrollierende Medikation in der Dosis reduziert oder beendet werden. Auch die Begleittherapie sollte überwacht werden, die Dosis von Digoxin und Warfarin sollte nach Beginn einer Therapie mit Amiodaron reduziert werden, da der Digoxin-Spiegel und der INR ansteigen können.

Kommentar

Eine pharmakologische Kardioversion ist insbesondere bei erst kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern effektiv und bietet den Vorteil, dass eine Kurznarkose nicht erforderlich ist [29][30]. Dafür muss das Risiko einer ventrikulären Proarrhythmie im Einzelfall abgewogen werden. Ein Problem der bisherigen Studien ist, dass es sich bei der Mehrzahl der Patienten um die erste dokumentierte Episode von Vorhofflimmern bzw. unklares Auftretensmuster des Vorhofflimmerns handelt.

In der Regel ist eine pharmakologische Rezidivprophylaxe zum Erhalt des SR erforderlich. Die Effektivität dieser Therapie ist jedoch unbefriedigend, zusätzlich ist das Risiko von Nebenwirkungen nicht unerheblich. Der Großteil der AF-Rezidive tritt früh nach erfolgreicher Kardioversion (innerhalb der ersten Wochen) auf. Die Auswahl der infrage kommenden Antiarrhythmika richtet sich nach der Grunderkrankung und dem Nebenwirkungsspektrum der Substanz sowie der erforderlichen Dauer einer solchen Therapie. Insbesondere der letzte Aspekt, die Therapiedauer ist bisher kaum untersucht, hier wird eine zurzeit im Rahmen des Kompetenznetz Vorhofflimmern laufende Studie Klarheit bringen [31].

Die ambulante Einleitung der Therapie ist im Einzelfall zu erwägen, zum Vergleich der Therapiesicherheit einer ambulant eingeleiteten gegen eine stationär durchgeführte pharmakologische Therapie gibt es keine aussagekräftigen Studien. Noch am besten untersucht ist der „Pill-in-the-pocket-Ansatz“. Hier kann – nach einer ersten Testung unter EKG-Überwachung – bei Patienten, die relativ seltene Episoden haben, eine ambulante Einnahme durch den Patienten ohne hohes Risiko erfolgen [32][33]. Wir empfehlen allerdings v. a. bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung oder anderen Risikofaktoren für proarrhythmische Effekte sowie bei länger bestehendem Vorhofflimmern eine Kardioversion unter stationären Bedingungen. Inwieweit Event-Monitore und telemedizinische Techniken hier Abhilfe schaffen werden, wird sich zeigen, erste Erfahrungen mit diesem Vorgehen sind vielversprechend [34][35][36].

Bezüglich der Dauer der Antiarrhythmikagabe nach Kardioversion gilt als pragma-

tischer Ansatz: Bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung ist diese nur kurzzeitig nach der ersten Kardioversion durchzuführen, bei wiederholter Kardioversion oder ausgeprägtem Substrat dagegen länger (mindestens 3–6 Monate). Falls in der Zukunft jedoch effektivere und sichere Antiarrhythmika zur Verfügung stehen sollten, könnte u. U. auch eine möglichst rasche und aggressive antiarrhythmische Therapie diskutiert werden, um – zusätzliche elektrische und strukturelle Veränderungen des Vorhofs („remodeling“) – zu verhindern.

Auch an dieser Stelle muss nochmals betont werden, dass zur Vermeidung einer Thrombembolie bei länger als 48 h anhaltendem oder unklarer Dauer von Vorhofflimmern die entsprechenden Kautelen (entweder TEE-Diagnostik vor Kardioversion oder effektive orale Antikoagulation im INR-Zielbereich über mindestens 3 Wochen vor Kardioversion) beachtet werden müssen.

Ausblick

Inwieweit neue Antiarrhythmika (als Alternative zur elektrischen Kardioversion) einen klinischen Stellenwert erlangen, ist nicht absehbar. Demgegenüber stellt der „Pill-in-the-pocket-Ansatz“ schon jetzt eine brauchbare Alternative für Patienten mit gelegentlichen Episoden von Vorhofflimmern dar. Inwieweit auch nicht streng antiarrhythmisch wirksame Substanzen (z. B. Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems, Statine) hier eine klinische Rolle spielen werden, bleibt abzuwarten [37][38][39][40][41]. Der Frage nach der erforderlichen Dauer einer antiarrhythmischen Therapie nach elektrischer Kardioversion wird derzeit in einer vom Kompetenznetz Vorhofflimmern initiierten Studie (FLEC-SL; 31) nachgegangen.

1.6 Elektrische Kardioversion – Durchführung und praktische Aspekte

Zusammenfassung der ACC/AHA/ESC Leitlinie

Technische Aspekte. Die elektrische Kardioversion wird eingesetzt zur Beendigung von tachykarden Herzrhythmusstörungen mit Ausnahme von Kammerflimmern; sie erfolgt durch Abgabe eines

Gleichstrom- (DC-)Elektroschocks synchronisiert zur elektrischen Eigenaktivität des Herzens (Wahrnehmung der R-Zacke des EKGs). Dies dient der Vermeidung proarrhythmischer Effekte (Gefahr der Induktion von Kammerflimmern) durch elektrische Stimulation während der vulnerablen Phase des Herzzyklus. Bei Kammerflimmern erfolgt eine elektrische *Defibrillation* mit Abgabe eines DC-Elektroschocks ohne Synchronisation zum Herzzyklus, da keine R-Zacke im EKG identifizierbar ist. Eine erfolgreiche Kardioversion von Vorhofflimmern ist abhängig von der kardialen Grunderkrankung und der am Vorhofmyokard applizierten Stromdichte. Die Stromabgabe kann extern über die Thoraxwand oder intern über intravasale Katheter erfolgen. Obwohl die interne Kardioversion bei starker Adipositas und ausgeprägter obstruktiver Atemwegserkrankung (Emphysem) Vorteile bietet, hat sich das Verfahren aufgrund des invasiven Ansatzes und der vergleichbaren Rezidivraten nicht weit verbreitet [42].

Die elektrische Kardioversion erfolgt beim nüchternen Patienten in Kurznarkose. Dies kann in der Regel ohne stationäre Aufnahme oder Übernachtung im Krankenhaus erfolgen [43]. Der Elektroschock wird synchronisiert zur R-Zacke abgegeben, getriggert durch eine EKG-Ableitung, die auch die Beurteilung der Vorhoffaktivierung (p-Welle) als Erfolgskontrolle nach Schockabgabe erlaubt. Bei monophasischem Impulsmuster des Elektroschocks zeigten sich höhere Stromenergien erfolgreicher zur Beendigung von Vorhofflimmern als niedrige Energien (14% bei 100 J, 39% bei 200 J, 95% bei 360 J; [44]). Diese Daten implizieren, dass bei monophasischer Stromabgabe 100 J häufig nicht ausreichend und primär mit Energien von 200 J oder höher kardiovertiert werden sollte. Ähnliche Empfehlungen gelten für die Abgabe biphasischer Stromimpulse, insbesondere bei Patienten mit lange bestehendem Vorhofflimmern [45].

Risiken und Komplikationen. Risiken der elektrischen Kardioversion betreffen v. a. Arrhythmien und Thrombembolien, die durch entsprechende Vorsichtsmaßnahmen und effektive Antikoagulation weitgehend vermieden werden

Tab. 11 Prädisponierende Faktoren für medikamentös induzierte ventrikuläre Proarrhythmien

Vaughan Williams: Klasse IA- und -III-Antiarrhythmika	
Langes QT-Intervall (QTc \geq 460 ms)	
Langes QT-Syndrom	
Strukturelle Herzerkrankung, subst. LV-Hypertrophie	
Reduzierte LV-Funktion	
Hypokaliämie/Hypomagnesiämie	
Weibliches Geschlecht	
Niereninsuffizienz	
Bradykardie	
1. (Medizinisch induziertes) Sinusknotensyndrom oder AV-Block	
2. (Medizinisch induzierte) Konversion von Vorhofflimmern in SR	
3. Extrasystolie mit kurz-lang R-R-Sequenzen	
Schnelle Dosissteigerungen	
Hohe Dosen (Sotalol, Dofetilid), Medikamentenakkumulation	
Zusätzliche Gabe von Arzneimitteln	
1. Diuretika	
2. Andere QT-verlängernde antiarrhythmische Medikamente	
3. Medikamente (keine Antiarrhythmika) aufgeführt unter http://www.torsades.org/	
Vorangegangene Proarrhythmie	
Nach Medikationsbeginn: exzessive QT-Verlängerung	
Vaughan Williams: Klasse IC-Antiarrhythmika	
Verbreiteter QRS-Komplex (breiter als 120 ms)	
Begleitende ventrikuläre Tachyarrhythmie	
Strukturelle Herzerkrankung	
Reduzierte LV-Funktion	
Schnelle ventrikuläre Frequenzen	
1. Während physischer Belastung	
2. Durch schnelle AV-Überleitung	
Schnelle Dosissteigerungen	
Hohe Dosen, Medikamentenakkumulation	
Zusätzliche Gabe von Arzneimitteln (z. B. negativ inotrope Medikamente)	
Exzessive QRS-Verbreiterung (mehr als 150%)	

können. Auch bei Patienten mit implantierten Herzschrittmachern oder Defibrillatoren ist die elektrische Kardioversion ein sicheres Verfahren, wenn entsprechende Sicherheitsmaßnahmen eingehalten werden. Herzschrittmacher und Defibrillatoren sind generell geschützt gegenüber plötzlichen externen Stromabgaben, jedoch können programmierte Daten geändert oder gelöscht werden. Zudem können durch Leitung des elektrischen Impulses entlang der implantierten Elektrode(n) endokardiale Läsionen entstehen, die zu passageren oder permanenten Veränderungen der Reizschwelle führen können. Um eine sichere Funktion des Systems zu gewährleisten, sollte eine Kontrolle und ggf. Reprogrammierung des implantierten Systems nach elektrischer Kardioversion erfolgen.

Pharmakologische Unterstützung. Die unterschiedlich angegebenen primären Erfolgsraten der elektrischen Kardioversion zwischen 70 und 95% erklären sich durch Unterschiede in Patientencharakteristika, Energiestärken, Elektrodenpositionen, Art des Schockimpulses (monophasisch vs. biphasisch) und Definition des Therapieerfolges. Im Allgemeinen kann bei einem großen Anteil der Patienten Sinusrhythmus wiederhergestellt werden, jedoch ist die Rezidivrate ohne adjuvante medikamentöse Therapie mit Antiarrhythmika hoch. Dabei haben Patienten mit idiopathischem („lone“) und kurz andauerndem Vorhofflimmern ein geringeres Risiko früher Rezidive als solche mit struktureller Herzkrankheit und länger anhaltendem Vorhofflimmern. Die Wiederherstellung und der langfristige Erhalt

von Sinusrhythmus sind weniger wahrscheinlich, wenn Vorhofflimmern länger als 1 Jahr bestand.

Eine adjuvante antiarrhythmische Pharmakotherapie mit Antiarrhythmika der Klassen I-A, I-C oder III nach Vaughan-Williams verbessert die akute und mittelfristige Erfolgsrate der elektrischen Kardioversion hinsichtlich Terminierung und Rezidivprophylaxe des Vorhofflimmerns. In randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass eine Vorbehandlung mit Ibutilid zu höheren Erfolgsraten sowohl bei erster elektrischer Kardioversion als auch bei vorausgehend erfolgloser Kardioversion führt [46].

Ziele einer medikamentösen Vorbehandlung mit Antiarrhythmika zur elektrischen Kardioversion bestehen in der Steigerung der primären Erfolgsquote (z. B. durch Senkung der Kardioversionsschwelle) und Senkung der Rezidivrate von Vorhofflimmern. Sie ist daher indiziert bei Patienten mit primär erfolgloser elektrischer Kardioversion oder bei solchen mit (wiederholten) frühen oder subakuten Rezidiven von Vorhofflimmern. Bei Patienten mit späten Rezidiven und solchen mit erstmaliger Kardioversion von persistierendem Vorhofflimmern ist eine antiarrhythmische Vorbehandlung optional. Häufige Kardioversionsversuche sollten selektierten, symptomatischen Patienten vorbehalten bleiben, bei denen auch wiederholte elektrische Kardioversionen in größeren zeitlichen Abständen durchaus akzeptabel sein können.

Eine adjuvante antiarrhythmische Therapie kann ambulant oder im Rahmen eines stationären Aufenthaltes vor elektrischer Kardioversion eingeleitet werden, erfordert aber in jedem Fall engmaschige EKG-Kontrollen. Risiken der medikamentösen Therapie beinhalten eine paradoxe Steigerung der Kardioversionsschwelle, eine Akzeleration der Kammerfrequenz bei Therapie mit der IC-Antiarrhythmika ohne gleichzeitige Gabe einer Substanz zur AV-Leitungsverzögerung oder proarrhythmische Wirkungen mit Induktion von ventrikulären Arrhythmien. Nach Konversion in Sinusrhythmus sollten Patienten unter spezifischen Antiarrhythmika für 24–48 h überwacht werden, um Bradykardien frühzeitig zu erfassen und eine sofortige Intervention im

Fall des Auftretens von Torsade-des-pointes-Tachykardien zu gewährleisten.

Prävention von Thrombembolien. Fall-Kontroll-Studien ergaben bei fehlender Gabe von Antikoagulanzen vor Kardioversion ein Risiko thrombembolischer Komplikationen von 1–7% [47, 48]. Daher ist nur bei nachweislich kurzer Dauer des Vorhofflimmerns unter 48 h eine Kardioversion auch ohne vorausgehende Antikoagulation erlaubt.

Bei länger andauerndem Vorhofflimmern ist zur Reduktion des Thrombembolierisikos eine 3- bis 4-wöchige Vorbehandlung mit effektiver Antikoagulation (INR 2,0–3,0) erforderlich [49]. Alternativ kann nach Ausschluss linksatrialer Thromben durch transösophageale Echokardiographie (TEE) eine Kardioversion unter effektiver Antikoagulation auch frühzeitiger erfolgen. Eine randomisierte multizentrische Studie zeigte für beide Strategien gleich hohe Erfolgschancen der Kardioversion bei vergleichbar geringen Risiken für Schlaganfälle und schwere Blutungen. Der Vorteil der TEE-gesteuerten Strategie lag v. a. in der Verkürzung der Zeitspanne bis zur Kardioversion [50]. Ein vollständiger Verzicht auf eine Antikoagulation kann jedoch auch nach TEE-gesteuertem Ausschluss linksatrialer Thromben aufgrund eines erhöhten Risikos thrombembolischer Komplikationen keinesfalls empfohlen werden [51].

In Fällen von Vorhofflimmern mit hämodynamischer Instabilität in Form von Angina pectoris, Myokardinfarkt, Lungengstauung oder Schock sollte die sofortige Kardioversion nicht durch die Einleitung einer oralen Antikoagulation verzögert werden, jedoch sollte vor Abgabe des Elektroschocks unfractioniertes oder niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosis verabreicht werden.

Die meisten Schlaganfälle bei Vorhofflimmern resultieren aus Embolien durch Stase-bedingte Thrombusbildung im linken Vorhof. Folglich sollten eine Wiederherstellung und Erhalt der atrialen Kontraktion das Embolierisiko verringern. Mit Restauration des Sinusrhythmus ist jedoch die mechanische Vorhofkontraktion noch nicht sofort wiederhergestellt. Zudem führt die Konversion von Vorhofflimmern in Sinusrhythmus selbst

zu einer transienten mechanischen Dysfunktion des linken Vorhofs und Vorhofohrs („stunning“), unabhängig davon, ob die Kardioversion spontan, pharmakologisch, elektrisch oder mittels Katheterablation erfolgt. Da die Erholung der mechanischen Funktion in Abhängigkeit von der Dauer des Vorhofflimmerns verzögert sein kann, sollte die effektive Antikoagulation für zumindest 4 Wochen nach Kardioversion fortgeführt werden.

Zum Schutz vor embolischen Komplikationen im Langzeitverlauf nach Kardioversion kann darüber hinaus eine längerfristige Antikoagulation erforderlich sein. Die Dauer der Antikoagulation nach elektrischer Kardioversion wird dabei vom Risiko der Thrombembolie und von der Wahrscheinlichkeit von Rezidiven des Vorhofflimmerns bestimmt (s. auch Abschnitt 1.4).

Kommentar

Die elektrische Kardioversion ist ein einfach durchzuführendes und effektives Verfahren zur Beendigung von Vorhofflimmern und Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Die Erfolgschancen sind hoch und überschreiten die der pharmakologischen Kardioversion. Die Anwendung anterior-posteriorer Elektrodenpositionen [52] und biphasischer Schockmuster [53] führt zu einer erfolgreichen Kardioversion in nahezu allen Fällen. Auch die Anwendung handgehaltener „Paddle-Elektroden“ hat sich im Vergleich zu selbstklebenden „Patch-Elektroden“ als vorteilhaft erwiesen [54].

Trotz der hohen Akuterfolge der elektrischen Kardioversion ist zur Vermeidung von frühen oder subakuten Rezidiven des Vorhofflimmerns meist eine adjuvante antiarrhythmische Pharmakotherapie erforderlich, um den erreichten Sinusrhythmus zu stabilisieren. Die Wahl des geeigneten Antiarrhythmikums richtet sich dabei nach der kardialen Grunderkrankung und der myokardialen Funktion (s. Abschnitt 1.7).

Die elektrische Kardioversion insbesondere bei begleitender Gabe von Antiarrhythmika stellt unserer Meinung nach eine Indikation zur stationären Behandlung dar.

Ausblick

Die Art und Dauer einer optimalen adjuvanten Pharmakotherapie mit Antiarrhythmika

rhythmika und anderen Substanzen (z. B. AT₁-Rezeptorblocker) zur bzw. nach einer elektrischen Kardioversion ist bislang nur unzureichend geklärt, auch wenn einzelne randomisierte Untersuchungen auf einen günstigen rhythmusstabilisierenden Effekt der AT₁-Rezeptorantagonisten hinweisen [55]. Hierzu laufen derzeit randomisierte Studien, unter anderem im Rahmen des bundesweiten Kompetenznetzes Vorhofflimmern (Flec-SL, ANTIPAF).

1.7. Rhythmuskontrolle („maintenance of sinus rhythm“)

Zusammenfassung der ACC/AHA/ESC Leitlinie

a. Pharmakologische Therapie

Unabhängig von der klinischen Erscheinungsform des Vorhofflimmerns (paroxysmal oder persistierend) ist das Auftreten eines Rezidivs von Vorhofflimmern als Ausdruck einer chronischen Erkrankung sehr wahrscheinlich. In einer relevanten Anzahl von Patienten ist daher eine antiarrhythmische Therapie erforderlich, um die klinische Symptomatik zu verbessern, die Belastbarkeit zu erhöhen und eine Vorhofflimmern-induzierte Tachymyopathie zu vermeiden. Da die Faktoren, welche die Wahrscheinlichkeit eines Vorhofflimmerrezidivs erhöhen (fortgeschrittenes Lebensalter, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Vorhofdilatation und linksventrikuläre Dysfunktion), auch denjenigen entsprechen, die ein erhöhtes Embolierisiko im Verbund mit Vorhofflimmern bedingen, kann z. B. das Schlaganfallrisiko meist nicht dauerhaft und vollständig durch eine Sinusrhythmus-erhaltende Therapie gebannt werden. Diese Annahme wurde durch diejenigen Untersuchungen der letzten Jahre bestätigt, die prospektiv eine rhythmuskontrollierende gegen eine frequenzkontrollierende Strategie testeten und dabei keine Abnahme von Gesamtmortalität, Schlaganfällen, Hospitalisation oder thrombembolischen Komplikationen in der rhythmuskontrollierten Gruppe fanden (■ Tab. 3).

b. Prädiktoren für das Auftreten von rekurrendem Vorhofflimmern

Risikofaktoren für ein häufiges oder paroxysmales Auftreten von Vorhofflimmern sind weibliches Geschlecht und eine strukturelle Herzerkrankung [56]. In einer Untersuchung, in der bei persistierendem Vorhofflimmern nach Kardioversion ohne antiarrhythmische Rezidivprophylaxe nach 4 Jahren weniger als 10% der Patienten noch im Sinusrhythmus waren, konnten folgende Prädiktoren für ein Vorhofflimmerrezidiv identifiziert werden [57]: arterielle Hypertonie, Alter >55 Jahre und Dauer des Vorhofflimmerns >3 Monate. Führt man serielle Kardioversionen unter antiarrhythmischer Begleittherapie durch, erhöhte sich die Erfolgsrate auf ca. 30% und zog ein geändertes Profil an Prädiktoren nach sich: Alter >70 Jahre, Dauer des Vorhofflimmerns >3 Monate und Herzinsuffizienz. Weiterhin bekannte Prädiktoren für Vorhofflimmerrezidive sind: Erweiterung des linken Vorhofes und eine rheumatische Herzerkrankung.

c. Allgemeine Empfehlungen für die antiarrhythmische Therapie

Vor der Gabe antiarrhythmischer Medikamente sollten behandelbare bzw. eliminierbare Ursachen für Vorhofflimmern (u. a. koronare Herzerkrankung oder Herzklappenerkrankung) ausgeschlossen bzw. behandelt sein. Patienten, die unter Alkoholeinnahme Vorhofflimmern entwickeln, sollten Alkoholverzicht üben. Eine antiarrhythmische Dauertherapie wird nur selten im Anschluss an die erste Vorhofflimmerepisode eingeleitet; sofern hier aber eine Kardioversion erforderlich war, ist eine begrenzte medikamentöse Rezidivprophylaxe zur Verhinderung eines baldigen Rezidives auch in dieser Situation hilfreich. Ähnliches gilt für Patienten mit einem nur gelegentlichen und mäßig symptomatischen Arrhythmieauftreten. Der Einsatz von β -Blockern kann besonders effektiv bei Patienten sein, die eine belastungsinduzierte Form aufweisen; meist allerdings gibt es keine strikte Zuordnung von Vorhofflimmerauftreten zu nur einer spezifischen Auslösesituation, sodass Sinusrhythmus erhalten meist nicht ohne differente Antiarrhythmika

zu erreichen ist. Die Auswahl der medikamentösen antiarrhythmischen Strategie berücksichtigt v. a. die Therapiesicherheit und richtet sich daher nach Art und Ausprägung der zugrunde liegenden Herzerkrankung wie auch nach der Präsentationsform des Vorhofflimmerns: Bei Patienten mit *idiopathischem Vorhofflimmern* kann in 1. Stufe ein β -Blocker eingesetzt werden, mit besonderer Effektivität sind hier jedoch Flecainid, Propafenon und Sotalol ausgestattet. Amiodaron und Dofetilid sind mögliche Alternativen. Chinidin, Procainamid und Disopyramid sollten nur dann zum Einsatz kommen, wenn Amiodaron nicht effektiv ist oder aber kontraindiziert. Bei Patienten mit überwiegend *vagal induziertem Vorhofflimmern* ist die Gabe von Disopyramid aufgrund seines relevanten anticholinergen Effektes eine zumindest pathophysiologisch gut begründbare Therapieform, sodass Flecainid und Amiodaron hier 2. bzw. 3. Therapieoptionen darstellen. Die Gabe von Propafenon wird aufgrund seines zusätzlichen β -blockierenden Effektes nicht empfohlen. Patienten mit einem überwiegend nächtlichen Auftreten des Vorhofflimmerns sollten auch auf das Vorliegen einer Schlafapnoe untersucht werden. Für Patienten mit überwiegend *belastungsinduziertem Vorhofflimmern* stellt der β -Blocker die 1. Therapiewahl dar; daneben kommen Sotalol und Amiodaron zum Einsatz, dabei ist Amiodaron zwar effektiv, aber beim idiopathischen belastungsinduzierten Vorhofflimmern eine insgesamt wenig attraktive Therapiewahl.

Falls der Einsatz eines singulären Medikaments nicht effektiv ist, besteht die Möglichkeit der antiarrhythmischen Kombinationstherapie: Kombinationspartner sind hierbei: β -Blocker, Sotalol oder Amiodaron mit einem Klasse-IC-Antiarrhythmikum. Auch die Gabe eines Kalziumantagonisten mit einem Klasse-IC-Medikament kann eingesetzt werden. Prinzipiell besteht die Gefahr, dass ein Antiarrhythmikum, das initial sicher und gut vertragen wurde, dann proarrhythmisch wirkt, wenn kardiale Begleiterkrankungen im Laufe der Zeit hinzukommen oder andere kardiale wie nichtkardiale Medikamente eingenommen werden. Diesbezüglich sollte der Patient unter antiarrhythmischer Medikation auf die Be-

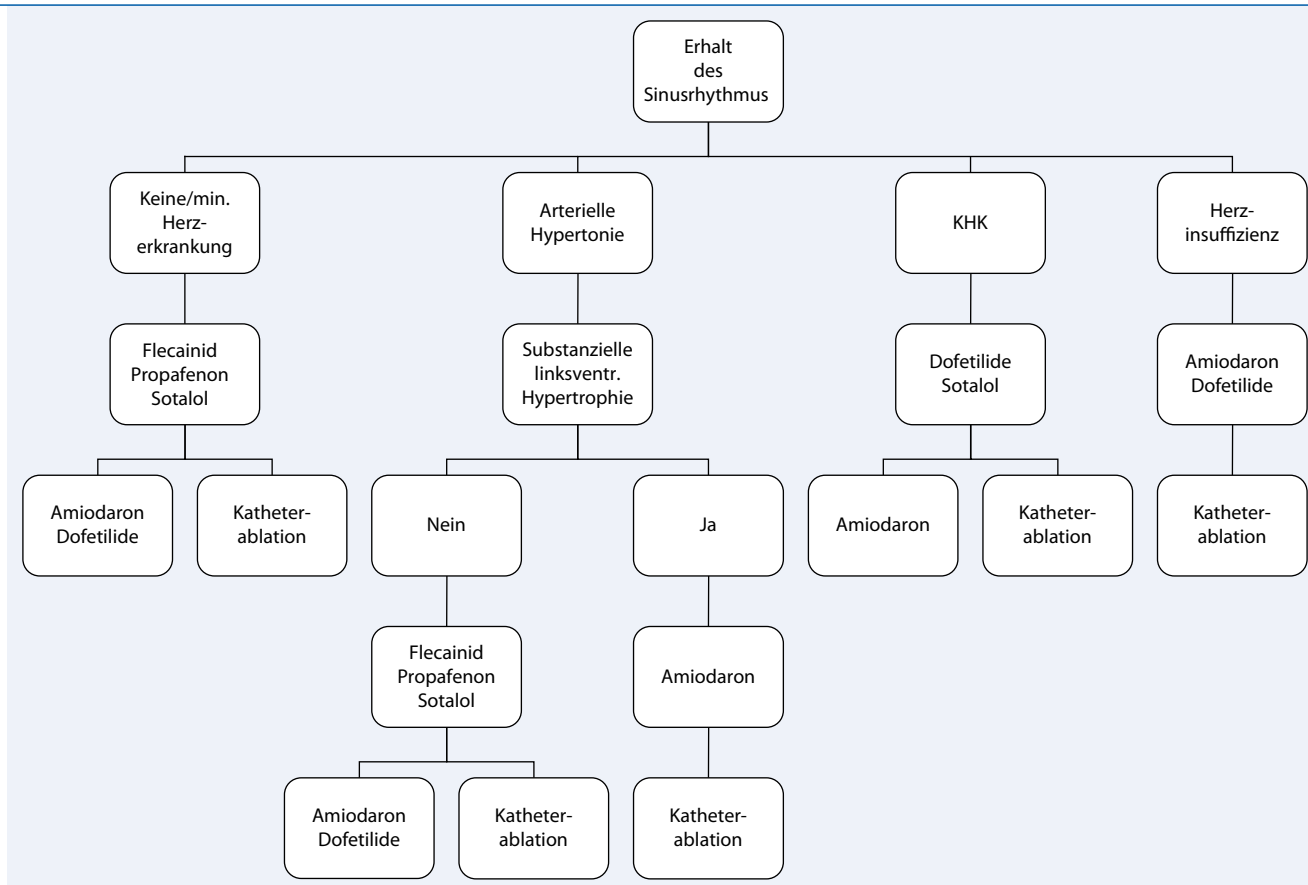


Abb. 1 ▲ Rhythmuskontrolle

deutung von klinischen Symptomen wie Synkope, Angina pectoris oder Dyspnoe aufgeklärt werden sowie auf das spezielle Risiko nichtkardialer Medikamente mit QT-verlängernder Potenz hingewiesen werden.

Die zu wählende Methode, den antiarrhythmischen wie auch proarrhythmischen Effekt von Medikamenten zu beobachten, variiert mit der eingesetzten Substanz und den patientenindividuellen Faktoren: So gibt es leider keine prospektiv erhobenen Daten zu Obergrenzen von medikamenteninduzierter QRS- oder QT-Verlängerung. Allgemein akzeptiert ist, dass unter Klasse-IC-Substanzen die Verlängerung des QRS-Intervalls 50% nicht überschreiten sollte; dabei können auch der Einsatz eines Belastungs-EKGs und Überprüfung der QRS-Breite bei höheren Herzfrequenzen hilfreich sein. Für Klasse-IA- oder Klasse-III-Antiarrhythmika mit der Ausnahme von Amiodaron sollte im Sinusrhythmus eine QTc-Zeit von 520 ms nicht überschritten werden. Im Langzeitverlauf unter antiarrhythmischer Therapie sollten Serum-Kalium- und Magnesi-

um-Spiegel sowie die Nierenfunktion regelmäßig überprüft werden, da z. B. eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit einer geringeren Medikamentenelimination und damit erhöhter Gefahr von Proarrhythmien einhergehen kann. Bei einzelnen Patienten ist die wiederholte nichtinvasive Überprüfung der linksventrikulären Pumpfunktion indiziert, insbesondere wenn sich die klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz im Rahmen der Behandlung des Vorhofflimmerns entwickeln.

d. Auswahl des antiarrhythmischen Medikamentes für Patienten mit kardialer Grunderkrankung

Das pharmakologische Management, um Sinusrhythmus zu erhalten, richtet sich wesentlich nach der kardialen Grunderkrankung:

Herzinsuffizienz. Patienten mit Herzinsuffizienz sind besonders gefährdet, Proarrhythmien unter antiarrhythmischer Medikation auszubilden, insbesondere bei myokardialer Ischämie oder Elektrolytstörungen. In randomisierten Studien konn-

te die Sicherheit von Amiodaron und Dofetilide bei Patienten mit Herzinsuffizienz nachgewiesen werden [58, 59], von daher sind diese Substanzen auch die empfohlenen Medikamente bei der Behandlung von Vorhofflimmern (wobei Dofetilid in Deutschland nicht verfügbar ist; ■ Abb. 1). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und persistierendem Vorhofflimmern sollte eine Behandlung mit β -Blockern, ACE-Hemmer und/oder Angiotensinrezeptorantagonisten erfolgen, da für diese Substanzen eine Lebensverlängerung, eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion sowie eine Senkung der Herzfrequenz nachgewiesen ist [60].

Koronare Herzkrankheit. Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit kann als erstes Medikament ein β -Blocker eingesetzt werden, obwohl diesbezüglich nur 2 positive Studien vorliegen [61, 62], darüber hinaus sind die Resultate bei persistierendem Vorhofflimmern nach Kardioversion nicht überzeugend in Bezug auf ihre Sinusrhythmus-erhaltende Potenz [62]. Sotalol kann neben dem

β -Blocker als Therapie der 1. Wahl bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit angesehen werden, insbesondere weil es durch eine geringere extrakardiale Toxizität als Amiodaron in der Langzeitanwendung belastet ist. Amiodaron erhöht das Risiko der Schrittmacherpflichtigkeit bei älteren Patienten nach Myokardinfarkt, kann aber insbesondere bei einer begleitenden Herzinsuffizienz dem Sotalol vorgezogen werden. Weder Flecainid noch Propafenon werden bei koronarer Herzkrankheit empfohlen; Chinidin, Procainamid und Disopyramid stellen dagegen therapeutische Alternativen der 3. Wahl dar. Die Substanz Dofetilid kann aufgrund der Ergebnisse der DIAMOND-MI-Studie als Therapieoption der 2. Wahl eingesetzt werden [63]; bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne begleitende Herzinsuffizienz oder Zustand nach Myokardinfarkt ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis jedoch unklar, sodass in diesen Situationen keine Empfehlung zum Einsatz dieser Substanz ausgesprochen werden kann (■ Abb. 1).

Hypertensive Herzerkrankung. Die arterielle Hypertonie ist der häufigste und prinzipiell behandelbare unabhängige Risikofaktor für das Auftreten von Vorhofflimmern und seine assoziierten Komplikationen [64, 65]. Alleine die adäquate Behandlung einer arteriellen Hypertonie kann Vorhofflimmern verhindern. Bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie ist die Neigung zu „Torsade-des-pointes-Tachykardien“ erhöht, sodass Klasse-III- und Klasse-IA-Antiarrhythmika hinter der Anwendung der Klasse-IC-Medikamente und des Amiodarons zurückstehen. Ohne begleitende koronare Ischämie oder signifikante linksventrikuläre Hypertrophie sind Flecainid oder Propafenon Therapieoptionen der 1. Wahl. Dabei bedeutet das Auftreten einer Proarrhythmie mit einer Substanz nicht, dass es mit einem anderen Antiarrhythmikum ebenfalls dazu kommen muss: Patienten mit Hypertrophie und Proarrhythmie unter einem Klasse-III-Antiarrhythmikum können durchaus Klasse-IC-Medikamente gut vertragen. Amiodaron verlängert zwar das QT-Intervall, zeigt jedoch nur eine sehr geringe proarrhythmische Potenz. Die extrakardi-

ale Toxizität bedingt seine Rolle als Therapie der 2. Wahl, im Falle einer linksventrikulären Hypertrophie ist es jedoch das Medikament der 1. Wahl (■ Abb. 1).

β -Blocker können prinzipiell als Medikament der 1. Wahl bei Patienten mit arterieller Hypertonie, Zustand nach Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz eingesetzt werden; die Chance, nach Kardioversion von persistierendem Vorhofflimmern noch im Sinusrhythmus zu verbleiben, ist dagegen bei Patienten mit arterieller Hypertonie höher als bei idiopathischem Vorhofflimmern [66].

Substanzen, die das Renin-Aldosteron-Angiotensin-System modulieren (ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptorantagonisten), können strukturelle Vorhofflimmern-be günstigende Veränderungen günstig beeinflussen und waren in der Lage, in retrospektiven Analysen bei Patienten mit arterieller Hypertonie u. a. das Neuauftreten von Vorhofflimmern im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Kalziumantagonisten signifikant zu reduzieren [67].

Kommentar

Den Ausführungen der Leitlinie zur Therapie des idiopathischen Vorhofflimmerns kann man aus unserer Sicht weitgehend folgen. Für alle medikamentösen Empfehlungen dieser Leitlinie gilt, dass Dofetilid, Procainamid und Chinidin in Deutschland nicht zugelassen bzw. als Einzelsubstanz nicht mehr verfügbar sind. Falls man sich in Einzelfällen zu einer Therapie mit Chinidin entscheidet, ist dies in der fixen Kombination mit einem Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ möglich. Des Weiteren ist der Einsatz von Sotalol bei allen hier angeführten möglichen Indikationen (idiopathisches Vorhofflimmern, KHK) in Deutschland deutlich rückläufig, da das Proarrhythmierisiko dieser Substanz insbesondere bei Anwendungsfehlern (z. B. Niereninsuffizienz) relevant ist. Die auch in der Leitlinie erwähnte Untersuchung von Kühlkamp et al. hat darüber hinaus keinen Vorteil von Sotalol gegenüber einem kardioselektiven β -Blocker in Bezug auf die Rezidivprophylaxe nach Kardioversion gezeigt [62]. Zusammenfassend bewerten wir daher den Stellenwert von Sotalol deutlich zurückhaltender und räumen ihm eher die Rolle eines Reserveantiarrhythmikums ein. Die differenzialdiagnostischen

Überlegungen beim vagal induzierten Vorhofflimmern mit dem primären Einsatz anticholinerg Substanzen und beim adrenerg getriggerten Vorhofflimmern mit β -blockierenden Medikamenten sind pathophysiologisch sinnvoll und entsprechen bereits der üblichen Praxis. Leider ist die Langzeitanwendung der Antiarrhythmika mit anticholinerg Komponente durch die entsprechenden extrakardialen Effekte (z. B. Blasenentleerungsstörung) begrenzt. Des Weiteren ist zu beachten, dass Disopyramid in Deutschland nicht mehr verfügbar ist. Beim belastungsinduzierten Vorhofflimmern empfehlen wir allerdings, anders als die Leitlinie, nach dem β -Blocker-Versuch nicht Sotalol oder Amiodaron, sondern Propafenon oder die Kombination aus Flecainid und β -Blocker.

Die Leitlinie diskutiert die Möglichkeit der antiarrhythmischen Kombinationstherapie wie die Kombination von Amiodaron und einem Klasse-IC-Medikament. Die Autoren des Kommentars stehen diesen Kombinationstherapien zurückhaltend gegenüber; in aller Regel wird man bei der Notwendigkeit, derartige Konzepte umzusetzen, intensiv über eine ablativ Therapie nachdenken und die Kombinationsbehandlung nur in Ausnahmefällen anwenden.

Bei der Auswahl des antiarrhythmischen Medikamentes bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung gelten in den aktuellen Leitlinien folgende Grundsätze:

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz spielt sich die Behandlung des Vorhofflimmerns in aller Regel auf dem Boden einer vorbestehenden β -Blocker-, ACE-Hemmer- oder Angiotensinrezeptorantagonisten-Behandlung ab. Das einzige empfohlene, weil kardial sichere, differente Antiarrhythmikum in dieser Situation ist Amiodaron. Wir möchten hierbei darauf hinweisen, dass sich in einer retrospektiven Analyse von Amiodaron-induzierten ventrikulären Tachyarrhythmien die Dreifachtherapie aus Digitalisglykosiden, β -Blocker und Amiodaron als Risikokonstellation erwies [68]; wogegen die Kombination aus β -Blocker und Amiodaron in der Vergangenheit intensiv untersucht wurde, ohne dass – bis auf eine erhöhte Rate an Schrittmacherbedürftigkeit – signifikante Proarrhythmien berichtete wurden. Die Autoren empfehlen daher bei der Notwendigkeit, Amiodaron bei herzinsuffizienten Patienten einzusetzen, entweder das Digitalisglykosid

abzusetzen oder aber den Patienten intensiviert zu überwachen.

Ausblick

Der Stellenwert der pharmakologischen Therapie wird in Zukunft mehr und mehr durch die häufiger eingesetzte Katheterablation bestimmt werden, sodass u. a. multiple Antiarrhythmikaversuche oder aber antiarrhythmische Kombinationstherapien weniger zur Anwendung kommen. Der Stellenwert der pharmakologischen Therapie hängt natürlich auch von der Verfügbarkeit neuer und sicherer Antiarrhythmika ab. Hierbei ist Dronedaron als ein dem Amiodaron verwandtes Molekül zu erwähnen, das möglicherweise ab dem Jahre 2009 einsetzbar ist [die kürzlich vorgestellte randomisierte doppelt-blinde ATHENA-Studie zeigte an 4628 Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern eine relative Risikoreduktion von 24% für den primären Endpunkt, die Kombination aus kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung oder Tod jedweder Ursache (mündliche Kommunikation, Late breaking clinical trials, Heart Rhythm Society 2008)]. Die Entwicklung selektiv atrial wirksamer Medikamente (z. B. Tedisamil, RSD 1235) ist eine weitere interessante Entwicklung; bis zur praktischen Anwendung dieser Substanzen werden aber noch mehrere Jahre vergehen. Inwieweit ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker eine echte antiarrhythmische Indikation erlangen werden, hängt vom Ausgang laufender Studien wie ANTI-PAF und ACTIVE I ab.

1.8. Nichtpharmakologische Therapie zum Erhalt des Sinusrhythmus („nichtmedikamentöse Rhythmuskontrolle“)

Zusammenfassung der ACC/AHA/ESC Leitlinie

a. Chirurgische Ablationstechniken

In den frühen chirurgischen Therapieansätzen zur Behandlung von Vorhofflimmern wurden durch multiple Vorhofinzisionen elektrische Barrieren geschaffen, die Vorhofflimmer-Reentry-Kreise unterbinden sollten (sog. Maze-Prozedur; [69, 70]). Diese sog. „Schnitt-und-Naht-Technik“ wurde im Verlauf mehrfach modifi-

ziert und beinhaltete zuletzt auch die Isolation der Pulmonalvenen und eine Linie zum Mitralklappenannulus [71]. Obwohl die publizierten Erfolgsraten hoch sind (70–90%) hat sich die Maze-Operation nicht durchgesetzt, da sie aufwendig ist und einen kardiopulmonalen Bypass erfordert [72, 73, 74]. Andere, weniger invasive chirurgische Therapien, wie z. B. thorakoskopische Techniken und epikardiale Katheterablationen, werden derzeit evaluiert [73].

b. Katheterablation

Die ersten transvenösen Katheterablationen, die mit Hochfrequenzstrom versuchten, durch endokardiale Ablationslinien die chirurgische Maze-Operation zu kopieren, waren mit einer hohen Komplikationsrate verbunden [74]. Die Beobachtung, dass Foki in den Pulmonalvenen Vorhofflimmern induzieren und deren Ablation das Auftreten von Vorhofflimmern verhindern kann, führte zu einer Revolution der Katheterablation [75]. Zunächst wurden Foki in den Pulmonalvenen direkt ablatiert (wird inzwischen nicht mehr durchgeführt, da ein hohes Risiko von Pulmonalvenenstenose besteht) [76] und später die gesamte Pulmonalvene am Ostium isoliert. Publierte Erfolgsraten für die ostiale Pulmonalvenenisolation betragen zwischen 62 und 73%, wobei zum Teil mehrere Prozeduren erforderlich waren [76, 77]. Fortschritte führten zur Pulmonalvenenisolation im Vorhofantrum unter Einsatz von zirkulären Pulmonalvenen-Mapping-Kathetern, 3-dimensionalen elektroanatomischen Mapping-Techniken und/oder intravaskulärem Ultraschall. Die Gesamterfolgsrate bei fast 4000 erfassten Patienten [78] stieg auf etwa 90% bei paroxysmalem und etwa 80% bei persistierendem Vorhofflimmern nach einer „Blanking-Periode“ von zumeist 2 Monaten [78, 79, 80, 81, 82]. Zu beachten ist, dass bei allen Ablationsverfahren häufig transiente Vorhofflimmerrezidive in den ersten 2 Monaten auftreten. Ein anderer Ansatz zur Katheterablation von Vorhofflimmern zielt auf die Ablation von fraktionierten Elektrogrammen mit einer 1-Jahres-Erfolgsrate von 91% [83]. Unter Sinusrhythmus kam es zu einer signifikanten Verbesserung von linksventrikulärer Funktion, Belastbar-

keit, Symptomen und Lebensqualität. Bei selektionierten Patienten führte die Ablation des AV-Knotens und nachfolgende Schrittmacherimplantation zur Verminderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität [84].

Daten zur Langzeiteffektivität der Katheterablation von Vorhofflimmern stehen noch aus, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz und struktureller Herzerkrankung. Es muss berücksichtigt werden, dass Vorhofflimmern auch asymptomatisch sein kann und so von Patient und Arzt möglicherweise nicht bemerkt wird. Wenn z. B. paroxysmales Vorhofflimmern durch die Katheterablation asymptomatisch wird, muss dieses erkannt werden, und bei Patienten mit Risikofaktoren für Schlaganfälle darf die Antikoagulation nicht abgesetzt werden.

Bedeutsame Komplikationen treten bei ca. 6% der Katheterablationen von Vorhofflimmern auf [85, 86] und umfassen Pulmonalvenenstenosen (selten, seit die Ablationen außerhalb der Pulmonalvenen erfolgen), Thrombembolien (Inzidenz von 0–5%, kann durch stärkere Antikoagulation während der Ablationsprozedur wahrscheinlich reduziert werden), linksatriale Makroreentrytachykardien (können meist durch lineare Ablationen behandelt werden) und die atrioösophageale Fistel. Letztere ist selten (erhöhtes Risiko bei ausgedehnten Ablationen in der posterioren Wand des linken Vorhofs), manifestiert sich typischerweise durch plötzlich auftretende neurologische Symptome und führt in den meisten Fällen zum Tode.

Zukünftige Entwicklungen der Katheterablation von Vorhofflimmern.

Die Zahl der veröffentlichten Studien ist begrenzt. Diese zeigen aber, dass selektionierte, pharmakologisch therapieresistente Patienten mit Vorhofflimmern von der Katheterablation profitieren. Die optimale Ablationsstrategie bleibt aber umstritten. Veröffentlichte Ablationsstrategien, Komplikationsraten und Erfolgsraten variieren z. T. stark, Letztere insbesondere aufgrund von Patientenselektion, uneinheitlich definierten Erfolgskriterien sowie unterschiedlichen Untersuchungen zur Rezidivfassung im Nachverfolgungszeitraum. Hierfür sollten pro-

spektiv Standards festgelegt werden. Auch sollten Langzeitstudien durchgeführt werden, in denen verschiedene Ablationstechniken mit pharmakologischer Rhythmuskontrolle, Frequenzkontrolle, und/oder AV-Knoten-Ablation plus Schrittmacherimplantation verglichen werden.

c. Suppression von Vorhofflimmern durch Stimulation

Verschiedene Studien haben den Einfluss der atrialen Stimulation (ein oder mehrere atriale Stimulationsorte) zur Prävention von paroxysmale Vorhofflimmern untersucht [87]. Diesbezüglich hat sich gezeigt, dass bei Sinusbradykardie und normaler AV-Überleitung die atriale Stimulation der ventrikulären Stimulation überlegen ist [88, 89, 90, 91]. Ob dies bei AV-Überleitungsstörungen für die sequenzielle Stimulation im Vergleich zur rein ventrikulären Stimulation ebenfalls gilt, ist dagegen weniger gut belegt. Die Effektivität einer primären Stimulationstherapie zur Prävention von Vorhofflimmern ist dagegen nicht ausreichend belegt, lediglich in ausgesuchten Patientenkollektiven konnte eine Reduktion der Vorhofflimmerbelastung durch präventive Stimulationsformen gezeigt werden [92].

d. Interner atrialer Defibrillator

Der interne atriale Defibrillator ist effektiv (Konversionsrate in den Sinusrhythmus 93%) und verlängert das Intervall zwischen einzelnen Vorhofflimmerepisoden durch schnelle Kardioversion [93]. Sie wird vom Patienten aber schlecht toleriert, da Schockabgaben von >1 J als schmerzhaft empfunden werden. Entsprechend hat der atriale Defibrillator einen geringen Stellenwert, außer ggf. bei Patienten mit selten auftretendem schlecht toleriertem Vorhofflimmern, die gleichzeitig einen ventrikulären Defibrillator aufgrund schlechter linksventrikulärer Pumpfunktion benötigen.

e. Primärprävention

Einige Studien weisen darauf hin, dass bei Bradykardien Vorhofflimmern unter atrialer oder AV-synchroner Stimulation seltener auftritt, als bei rein ventrikulärer Stimulation [87, 88]. Atriale Stimulation bei bereits bekannten intermittierenden atrialen Tachyarrhythmien ist dagegen nicht

oder nur bei ausgesuchten Patientenkollektiven von Vorteil [92, 94, 95]. ACE-Hemmer [96, 97] und Angiotensinrezeptorantagonisten scheinen zur Prävention von erstmalig aufgetretenem oder rezidivierendem Vorhofflimmern von Vorteil bei Patienten mit Hypertonus, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus zu sein, da sie das (Wieder-)Auftreten von Vorhofflimmern reduzieren [98, 99, 100]. Außerdem scheinen diätetische Fettsenkung und Statine vor Vorhofflimmern zu schützen, Letztere insbesondere bei KHK-Patienten [101, 102, 103].

Insgesamt sind die Daten aber noch nicht ausreichend, um Empfehlungen zur Primärprävention von Vorhofflimmern in Bezug auf diätetische Maßnahmen, pharmakologische Therapie oder Stimulationsstherapien auszusprechen.

Kommentar

Zur nichtmedikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns sind herzchirurgische Verfahren und die Katheterablation heute am weitesten verbreitet. Beide Therapieverfahren befinden sich noch in der Entwicklung. Auch wenn zurzeit noch kein Konsens über das optimale Therapieverfahren besteht, so zielen nahezu alle Verfahren u. a. auf die elektrische Isolation der Pulmonalvenen. In der Herzchirurgie gehört die begleitende Ablation bei Mitralklappenoperationen zu den häufigsten Indikationen. Die Katheterablation wird heute bei zunehmend mehr symptomatischen Patienten als 2. oder 3. Therapiestufe nach einer Basisbehandlung (z. B. Blutdruckeinstellung, β -Blocker-Behandlung) durchgeführt. Unserer Einschätzung nach sollte die unterschiedliche Komplexität der Behandlungsverfahren bei den diversen Vorhofflimmerscheinungsformen (z. B. paroxysmales Vorhofflimmern vs. persistierendes Vorhofflimmern bei struktureller Herzerkrankung) stärker in die Indikationsstellung und Bewertung des Verfahrens einbezogen werden.

Ausblick

Die interventionelle Katheterablation von Vorhofflimmern wird weiter an Bedeutung gewinnen. Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern können häufig allein durch Isolation der Pulmonalvenen effektiv behandelt werden. Hierfür sind neben

der konventionellen Hochfrequenzstromablation auch andere Energieformen in der Entwicklung (Kälteenergie, hochfokussierter Ultraschall, Laser), die über Ballon-Katheter-Systeme im Bereich der Pulmonalvenenostien appliziert werden können. Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ist oft eine zusätzliche Substratmodifikation erforderlich (z. B. Ablation von komplexen atrialen fraktionierten Elektrogrammen, lineare Läsionen). Insgesamt ist die Katheterablation gerade von persistierendem Vorhofflimmern ein komplexes Verfahren mit potenziell tödlichen Komplikationen (z. B. atrioösophageale Fistel). Letztere sind zwar sehr selten, können aber bislang nicht sicher vermieden werden. Entsprechend sollte die Ablation von Vorhofflimmern nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden. Die Therapie von Vorhofflimmern bleibt somit immer eine individuelle Entscheidung, die zusammen mit dem Patienten unter Berücksichtigung der Risiken und der Erfolgschancen getroffen werden sollte.

2. Therapiealgorithmen

Zusammenfassung der ACC/AHA/ESC Leitlinie

2.1. Erstmalig festgestelltes Vorhofflimmern

Auch beim erstmalig festgestellten Vorhofflimmern (■ **Abb. 2**) ist es insbesondere bei Patienten mit geringen oder keinen Symptomen nicht immer eindeutig, ob es sich tatsächlich um die erste Vorhofflimmerepisode handelt. Falls es sich um eine spontan terminierende Episode von erstmalig festgestelltem Vorhofflimmern handelt, ist in aller Regel keine antiarrhythmische Therapie erforderlich, es sei denn, die Arrhythmie geht mit signifikanter Hypotension, myokardialer Ischämie oder Herzinsuffizienz einher. Die Einleitung einer oralen Antikoagulation sollte nach den Ergebnissen der AF-FIRM-Studie bei Patienten mit Risikofaktoren für das Erleiden einer Thromboembolie auch beim erstmalig festgestellten Vorhofflimmern erfolgen (sofern oben angegebene Risikofaktoren und eine entsprechend Indikationslage vorliegen). Lediglich bei eindeutig vermeidbaren Vorhofflimmern-auslösenden Faktoren wie

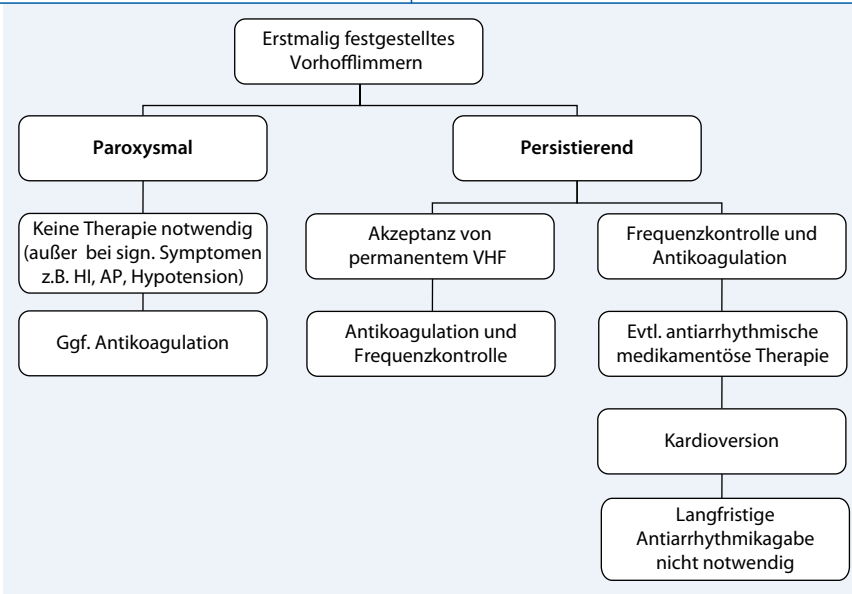


Abb. 2 ▲ Erstmalig festgestelltes Vorhofflimmern. (HI Herzinsuffizienz, AP Angina pectoris, VHF Vorhofflimmern)

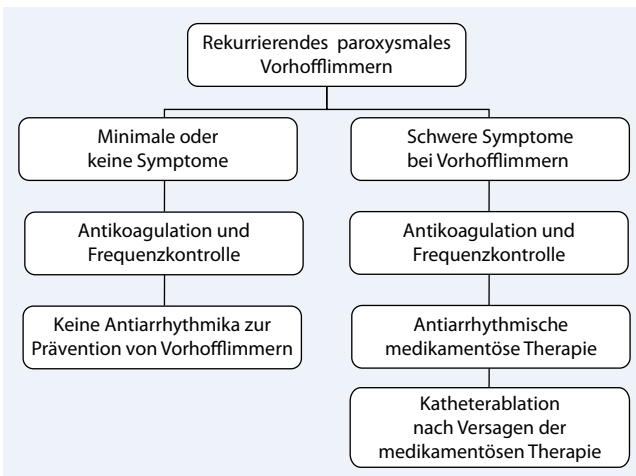


Abb. 3 ◀ Rezidivierendes paroxysmales Vorhofflimmern

der Hyperthyreose kann darauf verzichtet werden.

Falls das Vorhofflimmern persistiert, muss unter Berücksichtigung von Antikoagulation und Frequenzkontrolle die Entscheidung gefällt werden, die Entwicklung hin zum permanenten Vorhofflimmern zu akzeptieren oder aber zumindest einen Kardioversionsversuch zu unternehmen. Die Kardioversion sollte insbesondere dann durchgeführt werden, wenn eine relevante Arrhythmie-assoziierte Symptomatik vorliegt. Auch wenn man nach Kardioversion eines erstmalig festgestellten persistierenden Vorhofflimmerns nicht von der Notwendigkeit einer langfristigen antiarrhythmischen Therapie ausgehen muss, ist eine kurzzeitige antiarrhythmische Begleittherapie hilfreich,

ein frühzeitiges Rezidiv zu vermeiden und von daher empfehlenswert. Falls das Vorhofflimmern länger als 3 Monate besteht, sollte die Antiarrhythmikabehandlung bereits vor der Kardioversion eingeleitet werden.

2.2. Rezidivierendes paroxysmales Vorhofflimmern

Bei Patienten mit kurzen oder wenig symptomatischen Episoden von Vorhofflimmern sollte der Einsatz von Antiarrhythmika vermieden werden; beim Vorliegen von relevanten Symptomen ist dagegen auf dem Boden von Antikoagulation und Frequenzkontrolle auch eine Vorhofflimmern-unterdrückende Therapie indiziert (■ **Abb. 3**). Die Auswahl der zum Einsatz kommenden Antiarrhythmika

muss unter Berücksichtigung von kardialer Sicherheit und Tolerabilität individuell getroffen werden (■ **Abb. 1**): Bei Patienten mit keiner oder nur minimal ausgeprägter kardialer Grunderkrankung stehen Flecainid, Propafenon oder Sotalol als Therapie der 1. Wahl zur Verfügung. In Einzelfällen ist es möglich, über ein „Pill-in-the-pocket-Konzept“ die regelmäßige Einnahme zu ersetzen und damit die Nebenwirkungsrate zu reduzieren. Falls die oben angegebenen Substanzen nicht effektiv sind oder aber aufgrund von Nebenwirkungen nicht toleriert werden, stehen mit Amiodaron, Dofetilid, Disopyramid, Procainamid oder Chinidin Möglichkeiten der 2. oder 3. Wahl zur Verfügung. Falls sich das Vorhofflimmern in Form einer typischen vagalen Induktion präsentiert, sind Disopyramid und Flecainid auch als Therapie der 1. Wahl einsetzbar, bei adrenerg getriggertem Vorhofflimmern sollte dagegen primär ein β -Blocker oder aber Sotalol zum Einsatz kommen.

Falls eine erste medikamentöse antiarrhythmische Therapie mit den oben angegebenen Substanzen in adäquater Dosis nicht zum gewünschten klinischen Erfolg führt, kann als Alternative zur Gabe von Amiodaron oder Dofetilid die Durchführung einer Pulmonalvenenisolation oder linksatrialen Substratmodifikation erfolgen.

Viele Patienten mit struktureller Herzerkrankung lassen sich den Kategorien Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung bzw. hypertensive Herzerkrankung zuordnen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird zum Erhalt des Sinusrhythmus aus Sicherheitsgründen nur der Einsatz von Amiodaron oder Dofetilid empfohlen. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist üblicherweise eine β -Blocker-Therapie notwendig; von daher ist hier Sotalol als β -Blocker mit antiarrhythmischem Begleitprofil die empfohlene Substanz der 1. Wahl. Amiodaron und Dofetilid stellen hier Möglichkeiten der 2. Wahl dar; der Einsatz von Disopyramid, Procainamid oder Chinidin muss individuell entschieden werden.

Beim Vorliegen einer hypertensiven Herzerkrankung können beim Fehlen einer relevanten linksventrikulären Hypertrophie Flecainid oder Propafenon einge-

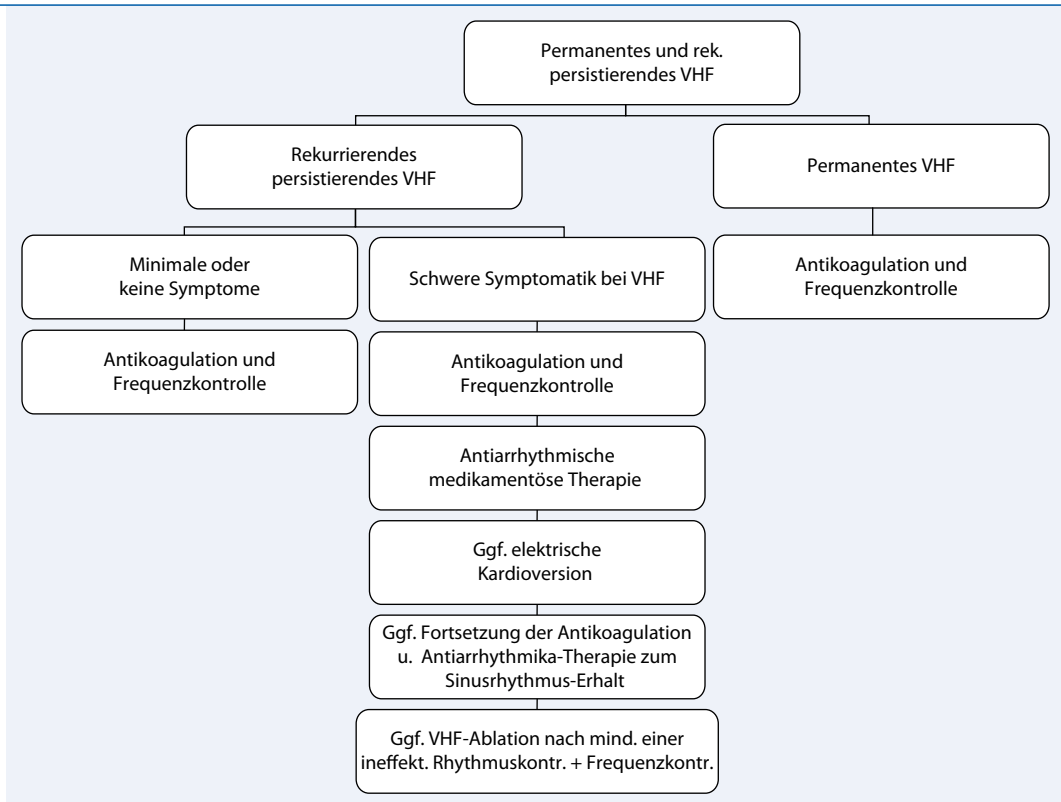


Abb. 4 ▶ Rezidivierendes persistierendes permanentes Vorhofflimmern (VHF)

setzt werden, da sie nicht das Repolarisationsverhalten verlängern. Im Falle von Ineffizienz oder aber Nebenwirkungen können Amiodaron, Dofetilid oder Sotalol zum Einsatz kommen; Disopyramid, Procainamid oder Chinidin fungieren als Reservesubstanzen. Falls der Patient eine relevante Hypertrophie aufweist wird Amiodaron aus Gründen der kardialen Sicherheit als Therapie der 1. Wahl empfohlen.

2.3. Rezidivierendes persistierendes Vorhofflimmern

Patienten mit keiner oder nur geringer arrhythmieassoziiierter Symptomatik sollten, nachdem mindestens ein Kardioversionsversuch unternommen wurde, unter Beachtung von Frequenzkontrolle und Antikoagulation im Vorhofflimmern belassen werden. Bei Patienten mit relevanter Symptomatik können wiederholte Kardioversionen unter antiarrhythmischer Medikation erfolgen; die Auswahl der Medikamente zur Rhythmuskontrolle folgt den gleichen Grundsätzen wie beim paroxysmalen Vorhofflimmern. Falls Patienten trotz Frequenzkontrolle bzw. des Versuches der Rhythmuskontrolle im rekurrierenden symptomatischen Vorhofflimmern verbleiben, können nichtpharmakologische Behandlungsmaßnahmen

wie die linksatriale Vorhofflimmerablation, die Maze-Operation oder aber auch die AV-Knoten-Ablation zum Einsatz gebracht werden (▣ Abb. 4).

2.4. Permanentes Vorhofflimmern

Bei permanentem Vorhofflimmern (▣ Abb. 4) kann entweder der Sinusrhythmus nach Kardioversion nicht erhalten werden oder aber Patient und Arzt haben entschieden, bei persistierendem Vorhofflimmern keine Anstrengungen mehr zu unternehmen, Sinusrhythmus herzustellen. Die wesentliche Aufgabe beim permanenten Vorhofflimmern besteht darin, eine adäquate Frequenzkontrolle zu erzielen und, sofern indiziert, eine dauerhafte orale Antikoagulation sicherzustellen.

Kommentar

Wesentliche Änderung der neuen Leitlinien im Hinblick auf das therapeutische Vorgehen bei den unterschiedlichen klinischen Präsentationen des Vorhofflimmerns ist die Bewertung der Katheterablation. Das Autorenteam dieses Kommentars sieht es als gerechtfertigt an, nach β -Blocker-Behandlung und einem adäquat dosierten antiarrhythmischen Therapieversuch bei einem

symptomatischen Patienten mit fehlender struktureller oder hypertensiver Herzerkrankung als Alternative einer Amiodaron-Behandlung die Katheterablation zu positionieren. Wir möchten aber davor warnen, die schematische Darstellung der Eskalationsstufen so zu verstehen, dass bei fehlendem Erfolg mit z. B. Flecainid der Patient grundsätzlich rasch der nächsten Stufe, z. B. einer Ablation, zugeführt wird. Die Leitlinien eröffnen vielmehr die konsensgetragene und abgesicherte Möglichkeit, bei Patienten mit ineffektiver Antiarrhythmikabehandlung in der nächsten Stufe eine Katheterablation durchzuführen. Dennoch muss bei einem invasiven Eingriff nochmals kritisch die Symptomatik und damit die Dringlichkeit der interventionellen Behandlung geprüft und in Form einer Risiko-Nutzen-Analyse abgewogen werden. Der Patient mit idiopathischem Vorhofflimmern oder mit einer gering bis mäßig ausgeprägten hypertensiven Herzerkrankung ist sicherlich der „gut geeignete“ Kandidat für die Katheterablation, da das Ausmaß seines Vorhofflimmersubstrates in Form geschädigter atrialer Muskulatur meist noch begrenzt ist und die Relevanz der Pulmonalvenen als Trigger hoch ist. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern oder mit einer begleitenden Herzin-

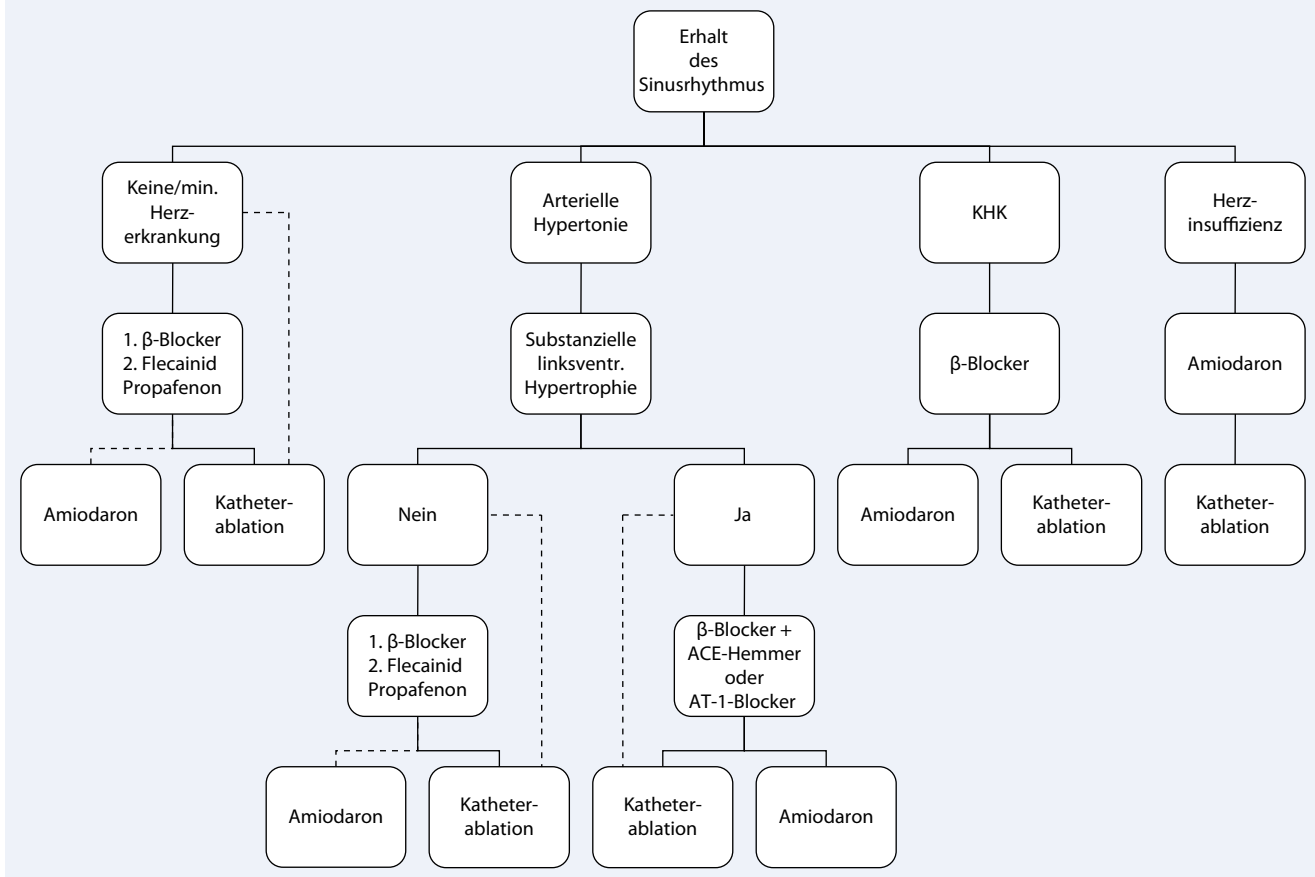


Abb. 5 ▲ Rhythmuskontrolle – modifiziert

suffizienz stellen für die Ablationstherapie eine deutlich größere Herausforderung dar, da hier neben einer Pulmonalvenendiskonnektion eine Mitbehandlung des atrialen Substrates unerlässlich ist: Defragmentation, atriale Linien, Ablation extravenöser Trigger und Rotoren etc. Der zu erwartende klinische Erfolg ist bei diesen Patienten niedriger als beim paroxysmalen Vorhofflimmern und ist nur mit einer höheren Re-Eingriffsrate mit erhöhtem prozeduralem Risiko erzielbar [79][104][105]. Darüber hinaus fehlen in dieser Patientengruppe Daten zum Langzeitverlauf, d. h. die Rate an Sinusrhythuserhalt nach mindestens 3–5 Jahren.

Zusammenfassend sehen wir die Ablationsbehandlung als Therapie der 1. Eskalationsstufe bei symptomatischem paroxysmalen Vorhofflimmern, das sich mittels eines adäquat dosierten Antiarrhythmikums nicht supprimieren lässt. Im Vergleich zu einer längerfristigen Amiodaron-Behandlung sehen wir bei Patienten mit geringem Substratanteil Vorteile für die Katheterablation. In Einzelfällen (z. B. ein junger Patient mit hochsymptomatischem

Vorhofflimmern und beginnendem Sinusknotensyndrom) kann die Katheterablation auch als Therapie der 1. Wahl in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder persistierendem Vorhofflimmern sollte dagegen die Indikation zur Katheterablation aus den oben angegebenen Gründen strenger gestellt werden und alternative Behandlungen wie auch der Übergang zu einer Frequenzkontrollstrategie geprüft werden.

Wir weisen darauf hin, dass die in den Leitlinien vorgeschlagene Substanzwahl verschiedentlich sich von der in Deutschland üblichen Praxis wie auch von den Vorstellungen der Autorengruppe unterscheidet: So wird der Einsatz von Sotalol aufgrund der Proarrhythmieeigenschaft von unserer Seite deutlich zurückhaltender gesehen; bei entsprechender Indikationsstellung sollte den Klasse-I-Antiarrhythmika der Vorzug gegeben werden. Insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankung würden wir nicht, wie in den Leitlinien vermerkt, Sotalol als Therapie der 1. Wahl einsetzen, sondern auf einen kardioselektiven β-Blocker zurückgreifen. Wie

schon erwähnt, sind Dofetilid, Procainamid und Chinidin in Deutschland nicht handelsüblich oder nicht mehr verfügbar.

Da sich unsere Empfehlung zur Rhythmuskontrolle doch relevant von den originalen Leitlinienempfehlungen unterscheiden haben wir zur bildlichen Darstellung unserer abweichenden Vorstellungen eine eigene Grafik angefertigt (Abb. 5). Das hier abgebildete Schema stellt eine Modifikation gegenüber dem originalen Vorschlag der ACC/AHA/ESC-Leitlinie dar. In der Modifikation kommen v. a. 2 Aspekte zum Ausdruck: Zum einen wurde die β-Blocker-Behandlung als initiale Therapiestufe namentlich aufgeführt; demgegenüber wurde Sotalol durch den β-Blocker ersetzt, da nach unserer Meinung der Nachweis einer überlegenen Wirksamkeit des Sotalols gegenüber einem reinen β-Blocker nicht vorliegt, die Gefahr der Proarrhythmie allerdings steigt. Des Weiteren sind wir der Meinung, dass bei ausgesuchten Patienten die Katheterablation auch als Therapie der 1. Wahl, also auch vor der Behandlung mit z. B. Klasse-IC-Antiarrhythmika anbotbar ist (gepunktete Linie; hierbei spielt v. a.

der Patientenwunsch eine besondere Rolle: z. B. die Möglichkeit einer kurativen Therapie bei jüngeren kardial-strukturell gesunden Patienten gegenüber der Durchführung einer meist dauerhaften antiarrhythmischen Therapie). Gerade auch bei diesen Patienten (ohne strukturelle Herzkrankung oder aber behandelte arterielle Hypertonie ohne Zeichen einer hypertensiven Herzkrankung) sehen wir in der Abwägung einer Dauertherapie mit Amiodaron vs. einer Katheterablation nach ineffektiver β -Blocker und Klasse-IC-Therapie eine Bevorzugung der Katheterablation, was zur Abschwächung der Empfehlung zur Amiodaron-Therapie (gepunktete Linie) geführt hat.

Ausblick

Die Therapieempfehlungen werden in Zukunft ganz wesentlich von der Sicherheit und Therapieeffizienz der kurativen Behandlungsansätze wie der Katheterablation abhängen. Neben prospektiven Registerdaten (z. B. das laufende Vorhofflimmer-Ablationsregister des Kompetenznetz Vorhofflimmern) sowie laufende prospektive randomisierte Studien (wie die schon erwähnte CABANA- und AMICA-Studie) werden hier den Stellenwert der Ablationsbehandlung als Methode der Rhythmuskontrolle sowie auch deren Stellenwert innerhalb der rhythmuskontrollierenden Techniken definieren.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur (Auswahl)

- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347: 1825–1833 (AFFIRM)
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347: 1834–1840 (RACE)
- Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J (2000) Rhythm or rate control in atrial fibrillation – pharmacological intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 356: 1789–1794
- Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al. (2003) Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 41: 1690–1696
- Opolski G, Torbicki A, Kosior DA et al. (2004) Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 126: 476–486
- Grönefeld GC, Lillenthal J, Kuck KH et al. (2003) Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 24: 1430–1436
- Hagens VE, Rancho AV, Van SE et al. (2004) 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: 241–247
- Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L et al. (2004) Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 110: 247–252
- AFFIRM Investigators (2004) Relationship between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) Study. *Circulation* 109: 1509–1513
- Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V et al. (1996) Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 93: 1262–1277
- Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L et al. (1998) Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 98: 953–960
- Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M et al. (1998) The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. APT Investigators. *J Interv Card Electrophysiol* 2: 121–135
- Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C et al. (1997) Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 96: 2617–2624
- Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN et al. (2000) Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 101: 1138–1144
- Williamson BD, Man KC, Daoud E et al. (1994) Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation. *N Engl J Med* 331: 910–917
- Feld GK, Fleck RP, Fujimura O et al. (1994) Control of rapid ventricular response by radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in patients with medically refractory atrial fibrillation. *Circulation* 90: 2299–2307
- Tebbenjohanns J, Schumacher B, Korte T et al. (2000) Bimodal RR interval distribution in chronic atrial fibrillation: impact of dual atrioventricular nodal physiology on long-term rate control after catheter ablation of the posterior atrionodal input. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11: 497–503
- Hart RG, Pearce LA, McBride R et al. (1999) Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 30: 1223–1229
- Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348: 633–638
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. (2001) Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285: 2864–2870
- van Walraven WC, Hart RG, Wells GA et al. (2003) A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 163: 936–943
- Hart RG, Renavante O, McBride R et al. (1999) Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131: 492–501
- Fang MC, Chan Y, Hylek EM et al. (2004) Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 141: 745–752
- Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA (2005) Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 36: 1588–1593
- Albers GW, Diener HC, Frison L et al. (2005) Ximelagatran vs. warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 293: 690–698
- Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA et al. (1996) An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 335: 540–546
- Connolly S, Pogue J, Hart R et al. (2006) Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 367: 1903–1912
- Husted SE, Ziegler BK, Kher A (2006) Long-term anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 27: 913–919
- Crijns HJ, Van G, I, Walfridsson H et al. (2006) Safe and effective conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous AZD7009. *Heart Rhythm* 3: 1321–1331
- Goldstein RN, Khrestian C, Carlsson L, Waldo AL (2004) AZD7009: a new antiarrhythmic drug with predominant effects on the atria effectively terminates and prevents reinduction of atrial fibrillation and flutter in the sterile pericarditis model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 1444–1450

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.DerKardiologe.de oder unter www.dgk.org

Vollständige Literatur

1. Wyse DG, Waldo AL DiMarco JP et al. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347: 1825–1833 (AFFIRM)
2. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347: 1834–1840 (RACE)
3. Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J (2000) Rhythm or rate control in atrial fibrillation – pharmacological intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 356: 1789–1794
4. Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al. (2003) Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 41: 1690–1696
5. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA et al. (2004) Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 126: 476–486
6. Grönefeld GC, Lillenthal J, Kuck KH et al. (2003) Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 24: 1430–1436
7. Hagens VE, Ranchar AV, Van SE et al. (2004) 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: 241–247
8. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L et al. (2004) Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 110: 247–252
9. AFFIRM Investigators (2004) Relationship between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) Study. *Circulation* 109: 1509–1513
10. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V et al. (1996) Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 93: 1262–1277
11. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L et al. (1998) Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 98: 953–960
12. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M et al. (1998) The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *APT Investigators. J Interv Card Electrophysiol* 2: 121–135
13. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C et al. (1997) Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 96: 2617–2624
14. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN et al. (2000) Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 101: 1138–1144
15. Williamson BD, Man KC, Daoud E et al. (1994) Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation. *N Engl J Med* 331: 910–917
16. Feld GK, Fleck RP, Fujimura O et al. (1994) Control of rapid ventricular response by radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in patients with medically refractory atrial fibrillation. *Circulation* 90: 2299–2307
17. Tebbenjohanns J, Schumacher B, Korte T et al. (2000) Bimodal RR interval distribution in chronic atrial fibrillation: impact of dual atrioventricular nodal physiology on long-term rate control after catheter ablation of the posterior atrionodal input. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11: 497–503
18. Hart RG, Pearce LA, McBride R et al. (1999) Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 30: 1223–1229
19. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348: 633–638
20. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. (2001) Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285: 2864–2870
21. van Walraven WC, Hart RG, Wells GA et al. (2003) A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 163: 936–943
22. Hart RG, Renavante O, McBride R et al. (1999) Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131: 492–501
23. Fang MC, Chan Y, Hylek EM et al. (2004) Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 141: 745–752
24. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA (2005) Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 36: 1588–1593
25. Albers GW, Diener HC, Frison L et al. (2005) Ximelagatran vs. warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 293: 690–698
26. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA et al. (1996) An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 335: 540–546
27. Connolly S, Pogue J, Hart R et al. (2006) Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 367: 1903–1912
28. Husted SE, Ziegler BK, Kher A (2006) Long-term anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 27: 913–919
29. Crijns HJ, Van G, I, Walfridsson H et al. (2006) Safe and effective conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous AZD7009. *Heart Rhythm* 3: 1321–1331
30. Goldstein RN, Khrestian C, Carlsson L, Waldo AL (2004) Azd7009: a new antiarrhythmic drug with predominant effects on the atria effectively terminates and prevents reinduction of atrial fibrillation and flutter in the sterile pericarditis model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 1444–1450
31. Kirchhof P, Fetsch T, Hanrath P et al. (2005) Targeted pharmacological reversal of electrical remodeling after cardioversion – rationale and design of the Flecainide Short-Long (Flec SL) trial. *Am Heart J* 150: 899
32. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C et al. (2001) Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 37: 548–553
33. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. (2004) Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the „pill-in-the-pocket“ approach. *N Engl J Med* 351: 2384–2391
34. Fetsch T, Bauer P, Engberding R et al. (2004) Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 25: 1385–1394
35. Patten M, Maas R, Bauer P et al. (2004) Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias – results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 25: 1395–1404
36. Patten M, Maas R, Karim A et al. (2006) Event-recorder monitoring in the diagnosis of atrial fibrillation in symptomatic patients: subanalysis of the SOPAT trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17: 1216–1220
37. Aksnes TA, Flaa A, Strand A, Kjeldsen SE (2007) Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J Hypertens* 25: 15–23
38. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359: 995–1003
39. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E et al. (2005) Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 45: 1832–1839
40. Kalus JS, Coleman CI, White CM (2006) The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol* 46: 21–28
41. Kizer JR, Dahlof B, Kjeldsen SE et al. (2005) Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 45: 46–52
42. Levy S, Ricard P, Gueunoun M et al. (1997) Low-energy cardioversion of spontaneous atrial fibrillation. Immediate and long-term results. *Circulation* 96: 253–259
43. Lesser MF (1990) Safety and efficacy of in-office cardioversion for treatment of supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 1990;66:1267–1268
44. Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K, et al. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 86: 348–350
45. Wozakowska-Kaplon B, Janion M, Sielski J et al. (2004) Efficacy of biphasic shock for transthoracic cardioversion of persistent atrial fibrillation: can we predict energy requirements? *Pacing Clin Electrophysiol* 27: 764–768

46. Oral H, Souza JJ, Michaud GF et al. (1999) Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 340: 1849–1854
47. Bjerkelund CJ, Orning OM (1969) The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 23: 208–216
48. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP et al. (1992) Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 19: 851–855
49. Mancini GB, Goldberger AL (1982) Cardioversion of atrial fibrillation: consideration of embolization, anticoagulation, prophylactic pacemaker, and long-term success. *Am Heart J* 104: 617–621
50. Klein AL, Grimm RA, Murray RD et al. (2001) Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 344: 1411–1420
51. Moreyra E, Finkelhor RS, Cebul RD (1995) Limitations of transesophageal echocardiography in the risk assessment of nonanticoagulated cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trials. *Am Heart J* 129: 71–75
52. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P et al. (2002) Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomized trial. *Lancet* 360: 1275–1279
53. Glover BM, Walsh SJ, McCann CJ et al. (2007) Biphasic energy selection for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation. *The BEST AF Trial*. *Heart* June 25 (Epub ahead of print)
54. Kirchhof P, Mönnig G, Wasmer K et al. (2005) A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J* 26: 1292–1297
55. Madrid A, Bueno MG, Rebollo JMG et al. (2002) Use of Irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circulation* 106: 331–336
56. Suttrop MJ, Kingma JH, Knoonen EM et al. (1999) Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 84: 147R–151R
57. Van Gelder IC, Crijns H, Tieleman RG et al. (1996) Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 156: 2582–2592
58. Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thompson PE et al. (1999) Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 341: 857–865
59. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al. (1995) Amiodarone in patients with congestive heart failure and symptomatic ventricular arrhythmia. *Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure*. *N Engl J Med* 333: 77–82
60. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser S (2002) Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13: 399–405
61. Steeds RP, Birchall AS, Smith M et al. (1999) An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 82: 170–175
62. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K et al. (2000) Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 36: 139–146
63. Kober L, Bloch-Thomsen PE, Møller M et al. (2002) Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 356: 2052–2058
64. Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P et al. (2002) Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet* 359: 593–603
65. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME et al. (2003) The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol* 42: 93–100
66. Van Noord T, Tieleman RG, Bosker HA et al. (2004) Beta-blockers prevent subacute recurrences of persistent atrial fibrillation only in patients with hypertension. *Europace* 6: 343–345
67. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF et al. (2004) Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 44: 159–164
68. Schrickel JW, Schwab JO, Yang A et al. (2006) Proarrhythmic effects of amiodarone and concomitant rate-controlling medication. *Europace* 8: 403–407
69. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG et al. (1996) An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg* 224: 267–273
70. Cox JL (2004) Cardiac Surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 250–262
71. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB et al. (1995) Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110: 473–484
72. Damiano RJ Jr, Gaynor SL, Bailey M et al. (2003) The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126: 2016–2021
73. Gillinov AM, McCarthy PM (2004) Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 22: 147–155
74. Packer DL, Asirvatham S, Munger TM (2003) Progress in nonpharmacologic therapy of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14: S296–S309
75. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339: 659–666
76. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P et al. (2000) Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 102: 2463–2465
77. Verma A, Marrouche NF, Natale A (2004) Pulmonary vein antrum isolation: intracardiac echocardiography-guided technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 1335–1340
78. Pappone C, Santinelli V (2004) The who, what, why, and how-to guide for circumferential pulmonary vein ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 1226–1230
79. Willems S, Klemm H, Rostock T et al. (2006) Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomised comparison. *Eur Heart J* 27: 2871–2878
80. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO et al. (2005) Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 293: 2634–2640
81. Oral H, Scharf C, Chugh A et al. (2003) Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 108: 2355–2360
82. Cappato R, Calkins H, Cogen SA et al. (2005) Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 111: 1100–1105
83. Hsu LF, Jais P, Sanders P et al. (2004) Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 351: 2373–2383
84. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN et al. (2000) Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 101: 1138–1144
85. Pappone C, Oral H, Santinelli V et al. (2004) Atrioesophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 109: 2724–2726
86. Scanavacca MI, D'Avila A, Parga J et al. (2004) Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 960–962
87. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE et al. (1997) Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 350: 1210–1216
88. Conolly SJ, Kerr CR, Gent M et al. (2000) Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators*. *N Engl J Med* 342: 1385–1391
89. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS et al. (1998) Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *Pacemaker Selection in Elderly Investigators*. *N Engl J Med* 338: 1097–1104
90. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO et al. (2002) Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 346: 1854–1862
91. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD et al. (2005) Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 111: 240–243
92. Lewalter T, Yang A, Pfeiffer D et al. (2006) Individualized selection of pacing algorithms for the prevention of recurrent atrial fibrillation: results from the VIP registry. *PACE* 29: 124–134
93. Levy S, Ricard P, Lau CP et al. (1997) Multicenter low energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial results in different subsets of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 29: 750–755
94. Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J et al. (2004) Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace* 6: 371–379
95. Friedman PA, Ip JH, Jazayeri M et al. (2004) The impact of atrial prevention and termination therapies on atrial tachyarrhythmia burden in patients receiving a dual-chamber defibrillator for ventricular arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol* 10: 103–110

96. Pedersen OD, Bagger H, Kober L et al. (1999) Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 100: 376–380
97. Alsheikh-Ali AA, Wang PJ, Rand W et al. (2004) Enalapril treatment and hospitalization with atrial tachyarrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 147: 1061–1065
98. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E et al. (2005) Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 45: 712–719
99. Maggioni AP, Latini R, Carson PE et al. (2005) Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 149: 548–557
100. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A et al. on behalf of the CHARM Investigators (2006) Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction. Results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 47: 1997–2004
101. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R et al. (2003) Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 92: 1379–1383
102. Siu CW, Lau CP, Tse HF (2003) Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 92: 1343–1345
103. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB et al. (2004) Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 110: 368–373
104. Hsu LF, Jais P, Sanders P et al. (2004) Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 351: 2373–2383
105. Kuck KH, Ernst S, Dorwarth U et al. (2007) Guidelines für catheter ablation. *Clin Res Cardiol* 96: 833–849