

Diplomarbeit

**Vorhofflimmerablation unter Verwendung des
elektroanatomischen 3D Mapping-Systems CARTO und der
SmartTouch-Technologie**

eingereicht von

Bernhard Friedrich Ohnewein

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Daniel Scherr

Dr. med. univ. Martin Manninger-Wünscher

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 01. Oktober 2015

Bernhard Friedrich Ohnewein, eh

Danksagung

Zunächst möchte ich mich speziell bei meinen Betreuern Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Daniel Scherr und Dr. Martin Manninger-Wünscher bedanken, die mich beim Verfassen meiner Diplomarbeit hervorragend betreuten und mit fachlichem Wissen unterstützten.

Ganz besonderer Dank gilt außerdem meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, welche mir während meines gesamten Studienverlaufs und auch bei der Diplomarbeit immer zur Seite gestanden sind.

Herzlichst bedanken möchte ich mich auch speziell bei meiner Freundin, meinem Bruder und meinen Freunden, die mich während der Verfassung der Diplomarbeit unterstützten und bestärkten.

Zusammenfassung

Hintergrund: Vorhofflimmern (AF - Atrial Fibrillation) ist mit einer Prävalenz von 1-2% die häufigste Rhythmusstörung in der Bevölkerung. [1] Eine von vier Personen ab dem 40. Lebensjahr erkrankt an AF, wobei die Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung doppelt so hoch ist. [2, 3] Die Vorhofflimmerablation (AFA) hat eine Erfolgsrate von 70-80% bei paroxysmalem Vorhofflimmern (paAF) und stellt gegenüber der medikamentösen Therapie eine gute Alternative mit geringeren Langzeitkomplikationen dar. [4] Neue Technologien wie die Messung des Katheteranpressdrucks oder die Verwendung von elektroanatomischen 3D-Mapping Systemen sollen die Erfolgsrate weiter erhöhen und die Komplikationen reduzieren. [5]

Methoden: Ziel dieser Diplomarbeit war die Bestimmung der Erfolgsrate und der Komplikationsrate der AFA bei Messung des Anpressdrucks unter Verwendung des Thermocool® SmartTouch® Systems im Vergleich zu der bisherigen Thermocool® Kathetertechnologie (beides in Kombination mit dem 3D-Mappingssystem CARTO-3™). Eine Datenbank wurde erstellt, in welche alle Patienten/Patientinnen eingeschlossen wurden, bei denen von 2011 bis 2013 in Graz eine AFA durchgeführt wurde.

Ergebnisse: Im Beobachtungszeitraum wurden 64 Ablationen an 56 Patienten/Patientinnen durchgeführt. Für die Beurteilung der Katheterablation selbst wurden alle 56 Patienten/Patientinnen eingeschlossen. Für die Langzeitauswertung erfüllten 35 Patienten/Patientinnen die Kriterien. Das mittlere Alter liegt bei 55,2 Jahren, der mittlere CHA₂DS₂-VASc Score beträgt 1,7 Punkte, der mittlere HAS-BLED Score 2,1 Punkte. Die Gesamterfolgsrate der primären Ablation liegt am LKH-Universitätsklinikum Graz bei 94,3% bei einem mittleren Follow-Up von 7,5 Monaten und die Komplikationsrate bei 3,1%. Innerhalb der SmartTouch®-Gruppe zeigt die Erfolgsrate mit 92,3% keinen signifikanten Unterschied zu Patienten/Patientinnen die ohne SmartTouch® ablatiert wurden. (100,0%; Log-Rank: p=0,40) Die Komplikationsrate ist unter Verwendung von SmartTouch® tendenziell geringer. (0% vs. 3,6%)

Diskussion: Anhand der Auswertung der Datenbank zeigt sich, dass die Erfolgsrate der Katheterablation an der Universitätsklinik Graz über dem internationalen Durchschnitt liegt. Die Katheterablation mit SmartTouch® zeigt gute Ergebnisse und hat tendenziell weniger Komplikationen als in der Vergleichsgruppe.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass der Beobachtungszeitraum in der Gruppe mit SmartTouch® kürzer als in der Vergleichsgruppe ist und eine Ausweitung der Datenbank mit höheren Patientenzahlen einen deutlicheren Vorteil der Katheterablation mit SmartTouch® zeigen könnte.

Abstract

Background: Atrial Fibrillation (AF) has a prevalence of 1-2% and is the most common arrhythmia in the general population. [1] Every fourth person at the age of 40 or above will suffer from AF and the total mortality is twice as high as in the general population. [2, 3] Atrial fibrillation ablation (AFA) is a good alternative to medical treatment and has a success rate of 70-80% and better long-term results in paroxysmal atrial fibrillation (pAF). [4] New technologies like 3D-mapping or contact force measurements are supposed to further increase the outcome and to reduce the complication rate. [5]

Methods: The aim of this thesis was the measurement of the success rate and the complication rate of AFA using contact force measurements during the ablation. Therefore Thermocool® SmartTouch® catheters and the 3D-Mapping System CARTO-3™ were compared with the conventional technology including normal Thermocool® catheters and the 3D-Mapping System CARTO-3™. A database including all patients treated between 2011 and 2013 at the university hospital Graz was created.

Results: 64 ablations in 56 patients were performed during this period. All 56 patients were included for the evaluation of primary ablation success. 35 patients were included for the follow-up. The mean age was 55,2 years, the mean CHA₂DS₂-VASc Score was 1,7 points and the mean HAS-BLED Score 2,1 points.

The overall success rate at the university hospital Graz is 94,3% during a mean follow up of 7,5 months, the complication rate is 3,1%. The success rate of 92,3% in the SmartTouch® group is not significantly different to patients who were ablated without SmartTouch® (100,0%; Log-Rank: $p = 0,40$). The complication rate tends to be lower with SmartTouch®. (0% vs. 3,6%)

Discussion: The results of the database point out that the success rate of the university hospital Graz is higher than the international means. The catheter ablation with SmartTouch® shows good results and a trend to a lower complication rate.

It is necessary to mention that there is a relevant variation in the mean follow up duration between the groups and that the number of patients is relatively low. In the future there will be more patients in the database, which could show a significant advantage of the SmartTouch® technology.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	II
Zusammenfassung	III
Abstract	IV
Inhaltsverzeichnis.....	V
Glossar und Abkürzungen	VII
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie	1
1.1.1. Risikofaktoren und Begleiterkrankungen	2
1.1.2. Folgen	4
1.2. Diagnostik	6
1.2.1. Vorsorgeuntersuchung	6
1.2.2. EKG Diagnostik.....	7
1.3. Antikoagulation	11
1.3.1. Risikoevaluierung	11
1.3.3. Antikoagulanzen im Vergleich	16
1.4. Nicht-invasive Therapie	17
1.4.1. Akuttherapie	17
1.4.2. Langzeittherapie (2010)	18
1.5. Katheterablation.....	25
1.5.1. Indikation.....	25
1.5.2. Energiequellen	26
1.5.3. Mappingsystem	28
1.5.4. Anpressdruckmessung.....	30
1.5.5. Outcome.....	31
1.5.6. Recurrencediagnostik	33
1.5.7. Komplikationen.....	35
1.5.8. Antikoagulation bei der Katheterablation	35
2. Methoden	37
2.1. Datenbank	38
2.1.1. Datenquellen.....	38
2.1.2. Aufbau der Datenbank	39
2.2. Datenauswertung.....	41

2.2.1. Patientenauswahl.....	41
2.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	41
2.2.3. Erfolgsrate.....	42
2.2.4. Komplikationen.....	42
2.2.5. Statistische Auswertung.....	42
3. Ergebnisse	43
3.1. Patientenkohorte.....	43
3.2. Patientencharakteristika	43
3.2.1. Demographische Daten	43
3.2.2. Risikoscores.....	44
3.3. Gesamtergebnis	46
3.3.1. Ergebnisse der Katheterablation.....	46
3.3.2. Ergebnisse des Follow-Up	47
3.3.3. Erfolg und Rückfallrate.....	47
3.3.4. Symptome	49
3.4. SmartTouch® Technologie.....	50
3.4.1. Ergebnisse der Katheterablation.....	50
3.4.2. Ergebnisse des Follow-Ups	51
3.4.3. Erfolg und Rückfallrate.....	51
3.4.5. Symptome	55
4. Interpretation	56
4.1. Ergebnisse.....	56
4.1.1. Gesamtergebnisse.....	56
4.1.2. Smarttouchtechnologie	57
4.2. Einschränkungen.....	59
4.3. Schlusswort	59
5. Bibliografie	60

Glossar und Abkürzungen

AF	Vorhofflimmern (AF- Atrial Fibrillation)
AFA	Vorhofflimmerablation
AFL	Vorhofflattern
ASD	Vorhofseptumdefekt
AT	atriale Tachykardie
BD	Blutdruck
DOAK	duale orale Antikoagulation
EKG	Elektrokardiographie
VKA	Vitamin-K Antagonisten
HT	arterielle Hypertonie
INR	International Normalized Ratio
PaAF	paroxysmales Vorhofflimmern
PermAF	permanentes Vorhofflimmern
PersAF	persistierendes Vorhofflimmern
LpAF	Langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern
LoneAF	Vorhofflimmern ohne Begleiterkrankungen
RR	Relative Risikoreduktion
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	transiente ischämische Attacke

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.: Risiko einer Embolie bei subklinischer Tachyarrhythmie.....	6
Abbildung 2.: EKG einer Vorhofflimmerarrhythmie	9
Abbildung 3.: EKG einer Vorhofflimmerarrhythmie.....	9
Abbildung 4.: Rhythmus vs. Frequenzkontrolle.	18
Abbildung 5.: Medikamente Frequenzkontrolle.	20
Abbildung 6.: Medikamente Rhythmuskontrolle A.....	21
Abbildung 7.: Medikamente Rhythmuskontrolle B.....	22
Abbildung 8.: 3D Karte des linken Vorhofes.	28
Abbildung 9.: 3D CT-Bild des linken Vorhofes.	29
Abbildung 11.: Gesamtergebnis aller Ablation und auf Patienten/Patientinnen bezogen.....	48
Abbildung 12.: Symptome vor und nach der Ablation.....	49
Abbildung 13.: AF freies Survival - First Procedure.....	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.: Prävalenz von AF	1
Tabelle 2.: EHRA-Score	7
Tabelle 3.: Typen von Vorhofflimmern	10
Tabelle 4.: CHADS2-Score	12
Tabelle 5.: CHA2DS2-VASc-Score	13
Tabelle 6.: Insultrisiko und CHA2DS2-VASc-Score	13
Tabelle 7.: Patienten/Patientinnencharakteristika All Procedure und Smarttouch®	45
Tabelle 8.: Ergebnisse Katheterablation - All Procedure	46
Tabelle 9.: Ergebnisse All Procedures	47
Tabelle 10.: Ergebnisse Katheterablationen - SmartTouch®	50
Tabelle 11.: Ergebnisse First Procedure - SmartTouch®	51
Tabelle 12.: Ergebnisse Repeat Procedure - SmartTouch®	53
Tabelle 13.: Ergebnisse Multiple Procedure - Smarttouch®	53
Tabelle 14.: Symptome - SmartTouch®	55

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Vorhofflimmern (AF) ist eine der bedeutendsten Herzrhythmusstörungen und kommt in 1 - 2% der Bevölkerung vor. [1] Hinzu kommt, dass AF als sogenanntes „silent AF“ relativ häufig symptomlos bleiben kann und viele Personen niemals in einem Krankenhaus vorstellig werden. [6, 7] Alleine in Europa sind demnach mindestens 6 Millionen Personen betroffen.[8]

Die Prävalenz von AF steigt mit steigender Lebenserwartung. Aufgrund des zunehmenden Durchschnittsalters wird erwartet, dass sich die Prävalenz bis zum Jahr 2050 um das 2.5 fache erhöhen wird. [1] Eine von vier Personen die das 40. Lebensjahr erreicht, erkrankt an AF (Tabelle 1). [2]

Prävalenz von Vorhofflimmern in Europa			
Alter	Patienten	Fälle	Prävalenz in Prozent
55-59	1161	8	0.7 (0.4–1.4)
60-64	1411	24	1.7 (1.2–2.5)
65-69	1291	51	4.0 (3.0–5.2)
70-74	1130	68	6.0 (4.8–7.6)
75-79	855	77	9.0 (7.3–11.1)
80-84	533	72	13.5 (10.9-16.7)
85≤	427	76	17.8 (14.5–21.7)
Alle	6808	376	5.5 (5.0–6.1)

Tabelle 1.: Prävalenz von AF
Verteilung nach Altersgruppen. [9]

1.1.1. Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Alter und Geschlecht

Entsprechend der mit dem Alter steigenden Prävalenz von AF sind Personen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr in weniger als 0,5% der Fälle betroffen, wohingegen ab dem 85. Lebensjahr die Prävalenz auf 18% ansteigt. [1, 2, 9-13] Männer haben eine höhere Prävalenz als Frauen im gleichen Alter. Das Verhältnis beträgt 1,6:1. [1]

Arterieller Hypertonus

Eine der häufigsten Komorbiditäten von AF ist arterielle Hypertonie (HT). In den USA leiden 62% der Patienten/Patientinnen zusätzlich an HT. [12] Diese Erkrankung ist ein Risikofaktor für das Auftreten von AF und der damit verbundenen Komplikationen wie Insult oder Thrombembolie. [8] Das Insultrisiko ist bei Personen, die HT haben, doppelt so hoch wie bei Personen mit AF aber ohne Begleiterkrankungen („lone AF“). [14] Auch bei therapierter HT mit systolischem Blutdruck unter 120 mmHg ist die Wahrscheinlichkeit für AF erhöht. [15] Neue Studien weisen darauf hin, dass auch eine erhöhte Pulsamplitude ein Prädiktor für AF ist. [16]

Symptomatische Herzinsuffizienz

In 30% der Personen mit AF lässt sich eine symptomatische Herzinsuffizienz feststellen (NYHA II-IV). [17] Innerhalb der Personen ohne AF leiden lediglich 6,5% der Bevölkerung an Herzinsuffizienz. [12] AF ist einerseits Ursache für Herzinsuffizienz, kann aber andererseits auch Folge der Herzinsuffizienz sein. [8]

Diabetes mellitus und Adipositas

Innerhalb der Patienten/Patientinnen mit AF benötigen 20% eine antidiabetische Therapie. Es besteht der Verdacht, dass diese Erkrankung zu Schäden im Vorhof führen könnte. [8] In Deutschland sind 25% der Patienten/Patientinnen mit AF übergewichtig – in einer Kohortenstudie mit 2863 Patienten/Patientinnen mit paroxysmalen Vorhofflimmern (PaAF) lag der mittlere BMI bei 27,5 kg/m². [18]

Klappenfehler

Diese strukturellen Erkrankungen finden sich bei 30% der Patienten/Patientinnen mit AF. Bei Mitralvitien kommt es früh zu AF, wohingegen bei der Aortenstenose AF erst später auftritt. Rheumatische Erkrankungen der Klappen sind heute nur mehr eine seltene Ursache für AF, da die Prävalenz valvulärer Beteiligungen bei rheumatischen Erkrankungen abnimmt. [8]

Ethnie

Es bestehen Unterschiede in der Prävalenz von AF je nach ethnischer Abstammung. In den Vereinigten Staaten haben Kaukasier/Kaukasierinnen eine 25% höhere Prävalenz von AF als die schwarze Bevölkerung Amerikas. [1]

Andere

Eine subklinische Schilddrüsenfunktionsstörung (sowohl Unter- als auch Überfunktion) kann eine Ursache für AF darstellen. [8]

Schlafapnoe könnte besonders in Verbindung mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und strukturellen Herzerkrankungen eine Ursache darstellen, da bei diesen Erkrankungen ein vergrößerter Vorhof und ein erhöhter Vorhofdruck besteht. [8]

Unter koronarer Herzkrankheit leiden 20% der Patienten/Patientinnen mit AF. [17] Ob zwischen der koronaren Herzkrankheit und AF ein Zusammenhang besteht und inwieweit AF die koronare Perfusion beeinflusst, muss erst erforscht werden. [19]

Eine Tachycardiomyopathie wird vermutet, wenn eine hohe Ventrikelfrequenz zu einer linksventrikulären Dysfunktion führt und kein Hinweis auf eine strukturelle Herzerkrankung besteht. Die häufigste Ursache für eine Tachycardiomyopathie ist AF. Auch genetische Ursachen die in Verbindung mit anderen Rhythmusstörungen stehen, haben eine höhere Prävalenz an AF. Weiters sind chronische Nierenerkrankungen, COPD, Rauchen, Alkohol, aber auch Sport mit AF vergesellschaftet. [8]

1.1.2. Folgen

Insult und kognitive Dysfunktion

Unter den zahlreichen Folgen des AF, wie zunehmende oder erst entstandene Herzinsuffizienz, oder Abnahme der Lebensqualität, stellt der Insult die bedeutendste Komplikation dar. Das Risiko einen Insult zu erleiden ist bei AF um das 5-fache erhöht. Selbst der kryptogene Insult tritt häufig in Verbindung mit asymptomatischem AF auf. [20, 21] Das Insultrisiko ist bei paroxysmalem Vorhofflimmern (PaAF) und permanentem Vorhofflimmern (Permaf) annähernd gleich hoch. [22] Vorhofflimmern führt auch ohne einen Schlaganfall durch Mikroembolisationen zu einer Schädigung des Gehirns. Die Ursache ist, dass diese Personen unter einer Hyperkoagulabilität leiden. [23] In 30% lassen sich im transkraniellen Doppler-Ultraschall Mikroembolisationen nachweisen. [24] Diese Personen haben auch ohne Insult Defizite bezüglich kognitiver Leistungsfähigkeit, Gedächtnis, Bewältigung von Lernaufgaben und Aufmerksamkeit im Vergleich zu Personen ohne AF. Hier sind im Gegensatz zum akuten Insult die Auswirkungen bei Permaf oder PaAF stärker. [25]

Mortalität

Personen, die an AF leiden, haben, unabhängig von anderen Risikofaktoren, eine doppelt so hohe Mortalität im Vergleich zu einem Vergleichskollektiv ohne AF. [26] Bisweilen ist eine effektive Antikoagulation allerdings der einzige Faktor der die Mortalität von AF senkt und durch eine große randomisierte Studie nachgewiesen wurde. [27]

Stationäre Aufenthalte

Ein Drittel der Patienten/Patientinnen, die wegen Rhythmusstörungen im Krankenhaus stationär aufgenommen werden, leiden an AF. Das akute Koronarsyndrom, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz oder thromboembolische Komplikationen als Folge von AF sind einige Hauptgründe für die stationäre Aufnahme. [8]

Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit

Sowohl Lebensqualität als auch körperliche Leistungsfähigkeit sind bei Patienten/Patientinnen mit AF vermindert. Beide Faktoren sind nicht nur im Vergleich zu gesunden Personen sondern auch im Vergleich zu Personen mit Herzinsuffizienz ohne AF vermindert. [28]

Linksventrikelfunktion

Bei Erkrankten ist die Linksventrikelfunktion erniedrigt, der enddiastolische linksventrikuläre Druck erhöht und die Kontraktilität vermindert. Durch Überführung in den Sinusrhythmus werden diese Parameter verbessert. [8]

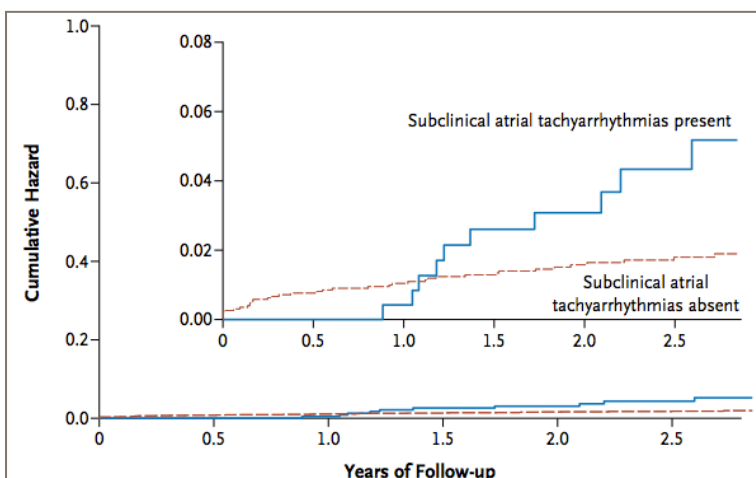
1.2. Diagnostik

AF bleibt nicht selten asymptomatisch weswegen die Diagnostik eine besondere Herausforderungen darstellt.

1.2.1. Vorsorgeuntersuchung

Vorsorgeuntersuchungen sind relevant, da viele Patienten/Patientinnen mit AF keine Symptome aufweisen und selbst die vorhandenen Symptome von AF sehr unspezifisch sind. 38% der Patienten/Patientinnen mit AF weisen keine Symptome auf. [7] Betrachtet man das gesamte Follow-Up, haben 79% der Patienten/Patientinnen zumindest eine symptomlose Episode von AF, wohingegen Symptome wie Palpitationen oder Atemnot in 60% ohne atriale Tachykardie (AT) einhergingen. Die Sensitivität von Symptomen für AF liegt bei 21% und die Spezifität bei 40%. Während durch einmalige Elektrokardiographie (EKG) oder 24-Stunden EKG bei Patienten/Patientinnen mit Zweikammerschrittmachern nur in 15% der Patienten/Patientinnen ATs erkannt wurden, wurden durch implantierte Zweikammer-schrittmacher bei 50% dieser Patienten/Patientinnen AT festgestellt. [29]

Die EKG-Diagnostik subklinischer atrialer Tachykardien hat dennoch besondere Bedeutung. In der ASSERT-Studie wurde bei Patienten/Patientinnen ein 2,5fach höheres Risiko für einen ischämischen Insult oder ein embolisches Geschehen festgestellt, wenn sie zumindest eine subklinische Tachykardie hatten. (Abbildung 1) Die durchschnittliche Zeit zur Detektion von AF mittels dauerhaftem Monitoring beträgt allerdings 36 Tage. [21]



Die Empfehlung der ESC Guidelines lautet, zumindest ab dem 65. Lebensjahr regelmäßige Kontrollen vor dem ersten Schlaganfall durchzuführen. (Klasse IB ESC 2012)

Abbildung 1.: Risiko einer Embolie bei subklinischer Tachyarrhythmie. Anzahl an systemischen Embolien oder ischämischen Insulten bei subklinischer Tachyarrhythmie. [21]

1.2.2. EKG Diagnostik

Im Fall von Symptomen, die verdächtig auf Vorhofflimmern sind, wird empfohlen ein EKG zu schreiben (Klasse I-B Empfehlung ESC 2010) [8]

Bei der Dauer und Art der EKG-Aufzeichnung muss zwischen Symptomverschlechterung und Erstdiagnose unterschieden werden. Der Schweregrad der Symptome wird mittels dem EHRA-Score (European Heart Rhythm Association Score) eingeteilt. Hierzu wird zwischen vier Symptomgraden unterschieden. [3] (Tabelle 2)

Einteilung der Symptomstärke nach dem EHRA-Score	
EHRA - Klasse	Erklärung
EHRA I	keine Symptome
EHRA II	Milde Symptome - Die normale Alltagstätigkeit ist nicht beeinflusst
EHRA III	Schwere Symptome - Die normale Alltagstätigkeit ist beeinträchtigt
EHRA IV	Massiv behindernde Symptome - Die Alltagstätigkeit kann nicht mehr wahrgenommen werden

Tabelle 2.: EHRA-Score

Die Tabelle zeigt die Einteilung der Symptome bei AF nach Schweregrad [3]

Die weitere Abklärung unterscheidet zwei Patienten/Patientinnen-Kategorien[8]:

A. Patienten/Patientinnen ohne diagnostiziertem Vorhofflimmern aber mit typischen Symptomen

Im Falle des Verdachtes auf AF aufgrund von Palpitationen oder Atemnot wird empfohlen als ersten Schritt ein 12-Kanal EKG im Anfall zu schreiben. Für den Nutzen von Langzeit-EKGs gibt es dennoch nur wenige Daten. Bei schwererer Symptomatik gemäß EHRA IV (European Heart Rhythm Association), sowie bei rezidivierenden Synkope oder möglicher Indikation für Antikoagulation wird ein längeres und intensiveres Monitoring empfohlen. In Einzelfällen kann auch ein kabelloses EKG Monitoring, wie zum Beispiel ein implantierbarer Eventrekorder, notwendig sein. [8]

B. Patienten/Patientinnen mit bekanntem Vorhofflimmern und neuen Symptomen

Sollte bereits AF bekannt sein und eine Abklärung, ob die Symptome gemeinsam mit AF oder der antiarrhythmischen Therapie korrelieren, notwendig sein, sollte ein Holter EKG oder ein Eventrekorder verwendet werden. Insbesondere bei PaAF kann dieser Schritt notwendig werden. Durch dieses Diagnostikverfahren ist es möglich AF in 70% der Fälle zu diagnostizieren. [30]

Bei bestehender medikamentöser Therapie bei symptomfreien AF, werden regelmäßige Kontrollen empfohlen. [8]

DIAGNOSEKRITERIEN

Zur Diagnose des Vorhofflimmerns ist ein EKG notwendig. (Klasse IB ESC 2010) [8]

Die Kriterien für die Diagnose für AF lauten:

- I. Absolut irreguläre RR-Abstände
- II. Keine eindeutig abgrenzbaren P-Wellen (Eine scheinbar reguläre Aktivität ist in manchen Ableitungen möglich - zumeist in V1)
- III. Die Vorhofzykluslänge ist im Normalfall variabel und kleiner als 200 ms (entspricht einer Frequenz > 300/min) [8]

Ein Patient mit Vorhofflimmern weist im EKG alle drei Kriterien auf. (Abbildung 2 und 3)

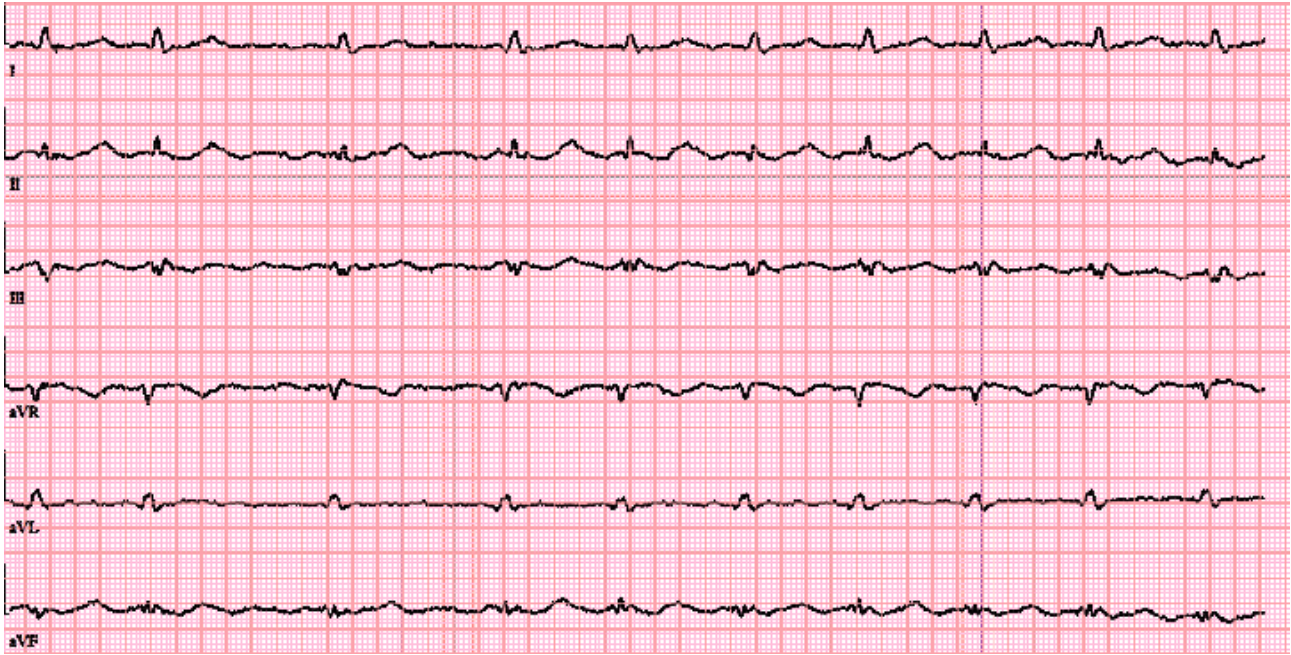


Abbildung 2.: EKG einer Vorhofflimmerarrhythmie

Extremitätenableitungen, 50mm/s; Mit freundlicher Genehmigung der Kardiologie der Universitätsklinik Graz.

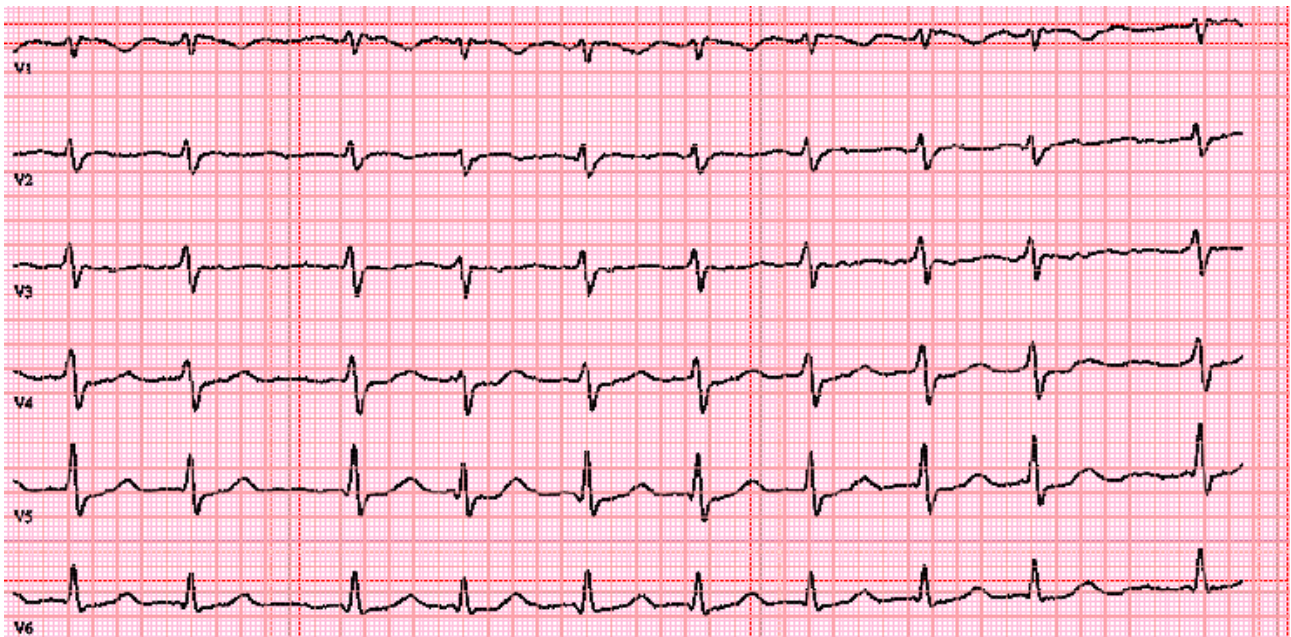


Abbildung 3.: EKG einer Vorhofflimmerarrhythmie

Brustwandableitungen, 50mm/s; Mit freundlicher Genehmigung der Kardiologie der Universitätsklinik Graz.

Die Einteilung von AF erfolgt in fünf Typen. Die aktuell bestehende Dauer von AF oder die Erstdiagnose ist hierfür ausschlaggebend (Tabelle 3).

Typen von Vorhofflimmern	
Bezeichnung	Definition
Erstmalig diagnostiziertes Vorhofflimmern	Erstmalig diagnostiziertes Vorhofflimmern. Unabhängig von der Dauer oder des Vorliegens und der Schwere von Symptomen.
Paroxysmales Vorhofflimmern	Dauer unter sieben Tage selbstlimitierend und meist kürzer als 48 Stunden
Persistierendes Vorhofflimmern	Dauer ab sieben Tage und unter einem Jahr oder durch den Arzt mittels Kardioversion oder mit Medikamenten beendet
Lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern	Vorhofflimmerdauer mindestens ein Jahr, bevor die Entscheidung zur Rhythmuskontrolle getroffen wurde
Permanentes Vorhofflimmern	Das Vorhofflimmern wird durch Arzt/Ärztin und Patienten/Patientin akzeptiert. Es wird keine Rhythmus-erhaltende Therapie durchgeführt.

Tabelle 3.: Typen von Vorhofflimmern

Die Tabelle zeigt die Einteilung von Vorhofflimmern [8]

1.3. Antikoagulation

Eines der Hauptziele der Therapie von AF ist, neben der Verringerung der Symptome, schwere Komplikationen zu vermeiden. Hierfür dienen einerseits die Rhythmuskontrolle sowie die Behandlung kardialer Begleiterkrankungen und andererseits eine effektive Antikoagulation. Bisweilen gibt es nur einen Faktor, der die Mortalität senkt und auch durch eine große randomisierte Studie nachgewiesen wurde: eine effektive Antikoagulation. [27]

1.3.1. Risikoevaluierung

Aufgrund potenzieller Risiken der Antikoagulation müssen diese mit dem Nutzen in der Prävention des Insult bei AF abgewogen werden. Zur Abschätzung des Risikos für einen Insult und der damit verbundenen Notwendigkeit zur Antikoagulation von Patienten/Patientinnen mit AF bedarf es der Identifizierung entsprechender Risikofaktoren.

Das Risiko bei AF einen Insult zu erleiden ist fünf mal höher als bei Personen im Sinusrhythmus. [20] Begleiterkrankungen haben eine bedeutende Rolle bezüglich des Insultrisikos. Patienten/Patientinnen mit „lone AF“, haben nur ein sehr geringes Risiko unter 65 Jahren einen Insult zu erleiden. Hier beträgt die Wahrscheinlichkeit eines Insults innerhalb von 15 Jahren lediglich 1,3%, unabhängig davon, ob paroxysmales, permanentes oder persistierendes AF vorliegt. [31]

Die größten unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten eines Insults bei AF sind ein vorangegangener Insult oder transiente ischämische Attacke (TIA) mit einem 2,5fach erhöhten Risiko, arterielle Hypertonie mit einem zweifach erhöhten Risiko, und Diabetes Mellitus mit einem 1,7fach erhöhten Risiko. Die Wahrscheinlichkeit pro Jahr liegt je nach Risikofaktor zwischen 1,5% und 9%. [14]

Um Vorhersagen über die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalles im Rahmen von nicht-valvulärem AF auch im Falle von mehreren Risikofaktoren treffen zu können, wurden eine Reihe von Scores entwickelt. Die beiden Risikoscores AFI und SPAF erzielten für einen Insult einen prädiktiven Wert (c-Statistik) von 0,68 (AFI) und 0,74 (SPAF). [32] Allerdings waren die beiden Scores teilweise ungenau definiert und haben sich in ihrer Einteilung in manchen Punkten widersprochen. Diese beiden Scores waren die Grundlage für den CHADS₂-Score. [8]

Der CHADS₂-Score vergibt je einen Punkt für eine chronischen Herzinsuffizienz, arteriellen Hypertonie in der Vorgeschichte, Alter ab 75 Jahren, Diabetes Mellitus und eine zerebrale Ischämie in der Vergangenheit. (Tabelle 4). Mit diesem Score wurde ein prädiktiver Wert von 0,82 für Insult postuliert. [32]. Allerdings konnte bei einer Reevaluierung von 12 Risikostratifizierungsscores, für diesen Score lediglich ein prädiktiver Wert von 0,58 (c-Statistik) erreicht werden. [14]

Begriffserklärung und Punkte des CHADS ₂ -Score			
Abk.	Bedeutung	Definition	Punkte
C	(recent) Congestive Heart Failure	Herzinsuffizienz	1
H	Hypertension	Hypertonie in der Vorgeschichte	1
A	Age	Alter ab 75 Jahren	1
D	Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus	1
S	Stroke (cerebral ischaemia)	Insult oder TIA	2

Tabelle 4.: CHADS₂-Score
[32]

Im Rahmen der ESC Guidelines 2010 wurden „Major Risk Factors“ hervorgehoben und der CHADS₂-Score erweitert. Der daraus entstandene **CHA₂DS₂-VASc-Score** bewertet den vorangegangenen Insult und ein Alter ab 75 Jahren mit zwei Punkten. Zusätzlich wird bei diesem Score je ein Punkt für vaskuläre Erkrankungen und für ein Alter ab 65 bis 74 Jahre vergeben (Tabelle 5). [33]

Begriffserklärung und Punkte des CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score			
Abk.	Bedeutung	Definition	Punkte
C	Congestive Heart Failure	HI mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF ≤ 40%) oder eine dekompensierte HI in den letzten 100 Tagen die einen Krankenhausaufenthalt erforderte	1
H	Hypertension	Hypertonie in der Vorgeschichte	1
A	Age	Alter von 65 - 75 Jahren	1
D	Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus	1
S	Stroke (cerebral ischaemia)	Insult oder TIA	2
V	Vascular Artery Disease	Vorangegangener Myokardinfarkt, Aortenplaque, Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
A	Age	Alter ab 75 Jahren	2
Sc	Sex Category	weibliches Geschlecht	1

Tabelle 5.: CHA₂DS₂-VASc-Score
[33]

Ergibt die Summe der Risikofaktoren laut dem CHA₂DS₂-VASc-Score 1, beträgt die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalles 1,3% pro Jahr. [8] Das Insultrisiko steigt trotz Antikoagulation mit Zunahme des CHA₂DS₂-VASc-Score deutlich an (Tabelle 6). [34]

Insultrisiko bei entsprechendem CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score bei 7329 antikoagulierten Patienten		
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Patienten	Insultrate (in Prozent pro Jahr)
0	1	0 %
1	422	1,3 %
2	1230	2,2 %
3	1730	3,2 %
4	1718	4,0 %
5	1159	6,7 %
6	679	9,8 %
7	294	9,6 %
8	82	6,7 %
9	14	15,2 %

Tabelle 6.: Insultrisiko und CHA₂DS₂-VASc-Score
Anhand der Tabelle wird das zunehmende Risiko bei steigendem CHA₂DS₂-VASc-Score veranschaulicht. [34]

HAS-BLED SCORE

Um Risikogruppen innerhalb antikoagulierter Patienten/Patientinnen zu erkennen wurde der HAS-BLED Score entwickelt. Er dient der Evaluierung des Blutungsrisikos, um potenziell korrigierbare Faktoren zu behandeln, allerdings nicht um den CHA₂DS₂-VASc-Score mit einem Blutungsrisiko abzuwiegen [8, 35]. Folgende Risikofaktoren werden berücksichtigt:

- unkontrollierte Hypertonie (>160mmHg systolisch)
- Leberfunktionsstörung (chronische Hepatitiden oder erhöhte Laborwerte, die auf eine deutliche Leberfunktionsstörung hinweisen)
- Nierenfunktionsstörung (Dialyseabhängigkeit, Nierentransplantation, Kreatinin \geq 200 μ mol/L)
- hämorrhagischer Schlaganfall (fokales neurologisches Defizit \geq 24h und durch Neurologen diagnostiziert)
- stattgehabte Blutungen oder Prädisposition zu Blutungen (Abfall des Hämoglobins um 2g/L oder der Bedarf von mind. einer Bluttransfusion)
- labiler INR (weniger als 60% im therapeutischen Bereich)
- Alter (> 65 Jahre)
- Alkohol (\geq 8 Alkoholeinheiten pro Woche)
- Medikamentenkonsum (Gerinnungshemmer)

Der prädiktive Wert (c-Wert) des Scores beträgt 0,72. Für jeden zutreffenden Risikofaktor wird ein Punkt vergeben, insgesamt sind es 9 Punkte. Ab einem Score von 3 spricht man von einem Hochrisikopatienten. Bei einem Score von 0 beträgt das Blutungsrisiko 1,1%, wohingegen das Blutungsrisiko 3,7% bei einem Score von 3 beträgt. [35]

Für Hochrisikopatienten/Hochrisikopatientinnen ist besondere Vorsicht im Falle einer Antikoagulation geboten und regelmäßige Kontrollen empfohlen. (Klasse IIa Empfehlung ESC 2010) [8]

Abhängig von CHA₂DS₂-VASc Score kann die Antikoagulation danach abgesetzt werden oder auch nicht. Grundsätzlich wird empfohlen, Patienten/Patientinnen mit AF zu antikoagulieren, außer sie haben ein geringes Risiko oder Kontraindikationen. [8]

- Patienten/Patientinnen mit geringem Risiko sind solche mit Lone-AF unter 65 Jahren, unabhängig von ihrem Geschlecht. [8] Diese Empfehlung gilt für alle Arten des AF, da das Risiko des Insult für alle Arten von AF annähernd gleich hoch ist. [31]

- *Bei einem CHA₂DS₂-VASc Score von 1 sollte man den Nutzen einer Antikoagulation mit den Komplikationen einer Blutung abwägen und somit patientenabhängig entscheiden, ob eine Antikoagulation zielführend ist. (Klasse IIa B ESC 2012) [8]*
- *Ab einem CHA₂DS₂-VASc Score von 2 wird entweder VKA oder DOAK empfohlen. (Klasse IB ESC 2012) [8]*

Es existieren zur Zeit noch keine direkten Vergleichsstudien zwischen den DOAK, weswegen nicht gesagt werden kann, welches die beste Wahl darstellt. [36] Dies muss abhängig vom Patienten/Patientinnen und den Nebenwirkungen des Medikamentes entschieden werden.

1.3.3. Antikoagulanzen im Vergleich

VITAMIN-K ANTAGONISTEN UND THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER

Vitamin-K Antagonisten stellen seit Jahrzehnten die gängige Therapie zur Prävention thromboembolischer Ereignisse bei AF dar. Diese reduzieren das Risiko für einen Insult um 2,7% pro Jahr im Vergleich zu Placebo oder Kontrollgruppen ohne Antikoagulation sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention. Im Vergleich dazu steigt das extrakranielle Blutungsrisiko um lediglich 0,3%. Die Gesamtmortalität ist um 1,6% pro Jahr reduziert. [37] Die genannten Studien beziehen sich aber lediglich auf das in Österreich nicht verwendete Warfarin. In Österreich sind die Vitamin-K Antagonisten Phenprocoumon (Marcoumar) und Acenocumarol (Sintrom) zugelassen.

Im direkten Vergleich der beiden Regime zeigt Warfarin einen Vorteil in Form einer relativen Risikoreduktion (RR) von 38% bzw. 39% gegenüber Aspirin oder anderen TAH in Bezug auf Sekundärprävention von Insult. [37]

Der Nachteil der Wirkstoffe Warfarin und Phenprocoumon besteht darin, dass sie eine hohe Arznei- und Lebensmittelinteraktion, sowie eine lange An- und Abflutungszeit aufweisen, eine regelmäßige Gerinnungskontrolle benötigen und aufgrund von Genvariationen über- oder unterdosiert sein können. [38-40]

DIREKTE ORALE ANTIKOAGULANTIEN

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) bieten wesentliche Vorteile wie kürzere Halbwertszeit, schnelleren Wirkungseintritt und keine Notwendigkeit für Gerinnungsmonitoring. Zur Zeit stehen die drei Wirkstoffe Dabigatran (Pradaxa), Rivaroxaban (Xarelto) und Apixaban (Eliquis) zur Verfügung, welche in zwei Gruppen eingeteilt werden können. Dabigatran lässt sich als direkter Thrombinantagonist von der Gruppe der Faktor Xa-Hemmer Rivaroxaban und Apixaban unterscheiden. Diese zeigten sich gegenüber Warfarin entweder durch geringere Insultraten oder geringes Blutungsrisiko überlegen. [41-43]

Aufgrund der Vorteile von DOAK sollten diese gegenüber VKA in den meisten Fällen von nicht valvulärem AF, in Abhängigkeit von ihrem klinischem Vorteil, in Betracht gezogen werden. (Klasse IIA ESC 2012) [44]

1.4. Nicht-invasive Therapie

Im Rahmen der nicht-invasiven Therapie muss zwischen Akuttherapie, welche die unmittelbare Besserung der Symptome bewirken soll, und der Langzeittherapie, welche Langzeitfolgen und Komplikationen verhindern soll, unterschieden werden.

1.4.1. Akuttherapie

Frequenzkontrolle

Entsprechend der ESC Guidelines ist grundsätzlich eine Frequenzkontrolle empfohlen. Hierfür werden β -Blocker oder Ca-Kanalblocker empfohlen, bei Herzinsuffizienz sind Amiodaron oder Digitalis-Präparate zu erwägen.[8]

Medikamentöse Kardioversion

Bei hämodynamisch stabilen Patienten/Patientinnen mit bestehenden schweren Symptomen trotz adäquat durchgeführter Frequenzkontrolle oder bei Patienten/Patientinnen bei denen eine Langzeit-Rhythmuskontrolle verfolgt wird (s. Langzeit-Therapie, Kapitel 1.4.2.), kann eine medikamentöse Kardioversion indiziert sein. Hierzu kann Flecainid, Propafenon, Ibutilide oder Vernakalant erwogen werden. Sollte eine strukturelle Herzerkrankung bestehen, wird hingegen Amiodaron zur pharmakologischen Kardioversion empfohlen. Voraussetzung sowohl bei medikamentöser als auch bei elektrischer Kardioversion ist eine vorbestehende effektive Antikoagulation, ein Beginn von AF unter 48 Stunden oder das Vorliegen einer unauffälligen transösophagealen Echokardiographie. [8, 44]

Elektrische Kardioversion

Bei instabilen Patienten/Patientinnen ist eine elektrische Kardioversion indiziert. Eine Klasse I Empfehlung besteht für AF nach pharmakologischer Therapie und weiterhin bestehender Myokardischämie, pektanginösen Beschwerden, Hypotension oder Herzinsuffizienz, sowie im Falle einer zusätzlichen Präexzitation bei schnellen Tachykardien und bei hämodynamischer Instabilität. Weiters dient dieses Vorgehen zur Einleitung einer Langzeit-Rhythmuskontrolle. [8]

1.4.2. Langzeittherapie (2010)

FREQUENZKONTROLLE ODER RHYTHMUSKONTROLLE

Zu Beginn der Langzeittherapie sollte die Frequenzkontrolle stehen. Nach Beurteilung des Zustandes unter Frequenzkontrolle kann abhängig von verschiedenen Faktoren entschieden werden ob diese ausreichend ist oder ob eine Rhythmuskontrolle oder Intervention angebracht ist (Abbildung 4). Faktoren, die diese Entscheidung beeinflussen, sind das Alter des/der Patienten/Patientinnen, Ausprägung der Symptome und körperliche Aktivität.

Auch wenn eine Rhythmuskontrolle eingeleitet wird, soll die Frequenzkontrolle beibehalten werden.

[8]

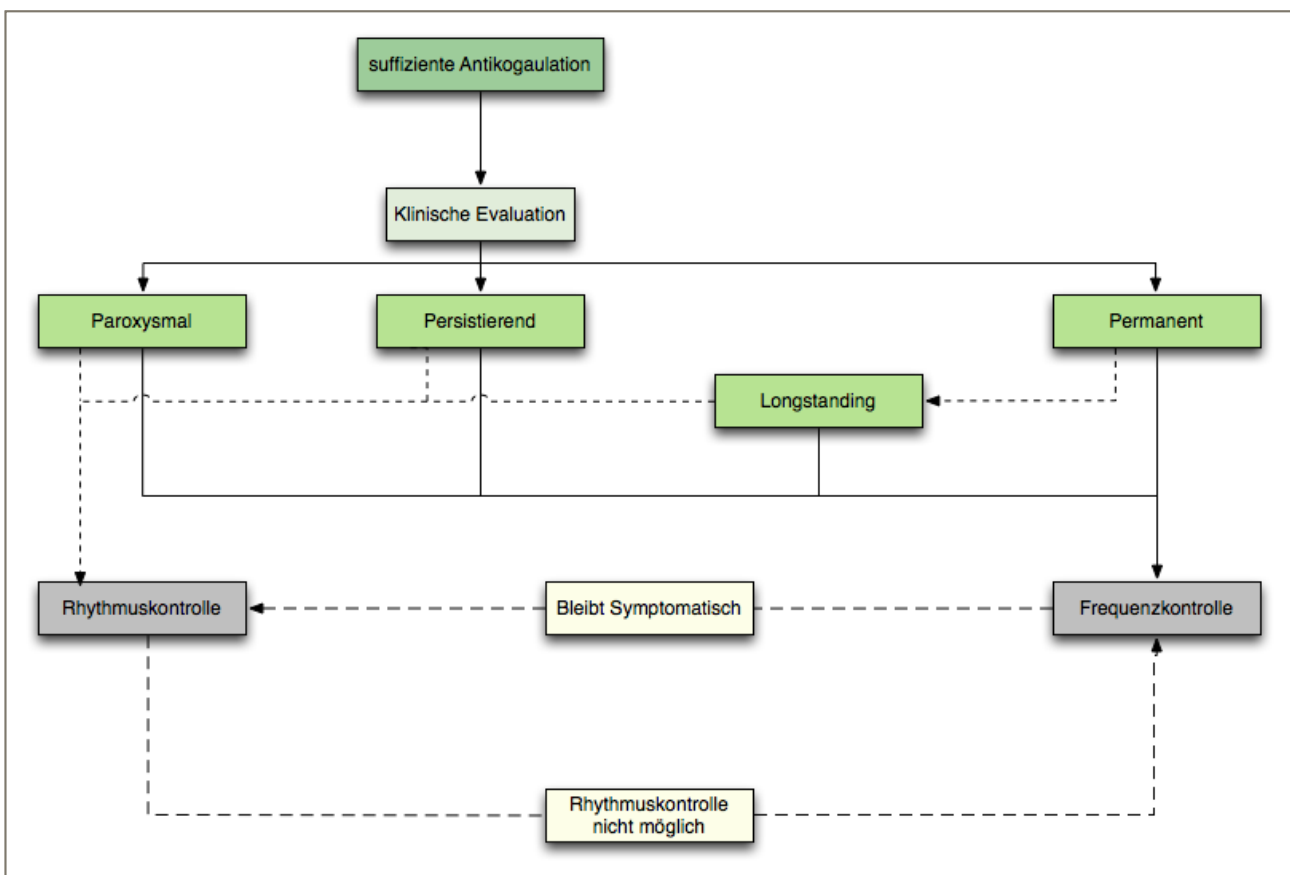


Abbildung 4.: Rhythmus vs. Frequenzkontrolle.

Quelle: ESC Guidelines 2010 [8]

Folgende Empfehlungen sind entsprechend ESC Guidelines aktuell gültig:

- Eine Rhythmuskontrolle wird bei symptomatischem AF (EHRA \geq 2) nach adäquater Frequenzkontrolle empfohlen. (Klasse I ESC 2010)
- Eine Rhythmuskontrolle sollte bei Herzinsuffizienz infolge von AF zur Verbesserung der Symptome erwogen werden. (Klasse II ESC 2010)
- Ein Rhythmuskontrolle als initiale Therapie sollte bei jungen symptomatischen Patienten/Patientinnen, bei denen die Katheterablation nicht ausgeschlossen wird, erwogen werden. (Klasse II ESC 2010)[8]

Zum Vergleich von Frequenz- und Rhythmuskontrolle wurden eine Reihe von Studien durchgeführt. Dennoch konnte bislang keine Studie die Überlegenheit einer der beiden Strategien beweisen. [45] Auch in spezifischen Patienten/Patientinnengruppen, wie Patienten/Patientinnen mit einer LVEF von höchstens 35%, besteht keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei reiner Frequenzkontrolle.[46] Eine mögliche Erklärung liegt in den Nebenwirkungen der antiarrhythmischen Medikamente, welche die Reduktion der Mortalität wieder ausgleichen. [8]

Auch in Bezug auf Lebensqualität konnten große Studien wie AFFIRM oder RACE keine Überlegenheit durch Rhythmuskontrolle zeigen. [47] Allerdings wird hier von der ESC der Einwand verlautbart, dass die aktuellen Fragebögen nicht gezielt nach typischen Symptomen von AF suchen. [8]

In Bezug auf Herzinsuffizienz gibt es Hinweise, dass durch Katheterablation die Verschlechterung der Linksventrikelfunktion aufgehalten und teilweise sogar wieder verbessert werden kann, wenn die Patienten/Patientinnen zusätzlich eine Rhythmuskontrolle bekommen. [48]

FREQUENZKONTROLLE

Die Zielfrequenz sollte nicht zu streng verfolgt werden und in Ruhe unter 110 Schläfen pro Minute (bpm) betragen. Symptome, Komplikationen und Lebensqualität waren dadurch nicht verändert und die Hospitalisierungsrate kann dadurch verringert werden. [49] Bei Symptomen sollte die Zielfrequenz weiter reduziert werden bis hin zur Reduktion der Symptome auf akzeptables Niveau oder bis Begleiterkrankungen naheliegender für die Symptome sind. [8]

Die Wahl des Antiarrhythmikums ist vom Lebensstil des Patienten/Patientinnen und von den Begleiterkrankungen abhängig (Abbildung 5).

- Im Falle eines wenig körperlich aktiven Lebensstils können entweder β -Blocker, Digitalis, Dilitazem, oder Verapamil verordnet werden.
- Sollte die Person körperlich aktiv sein und arterielle Hypertonie oder keine Begleiterkrankung haben, können ebenfalls alle genannten Wirkstoffe in Erwägung gezogen werden.
- Bei Herzinsuffizienz sollte kein Calciumkanal-Blocker verwendet werden und bei COPD kein unselektiver β -Blocker. [8]

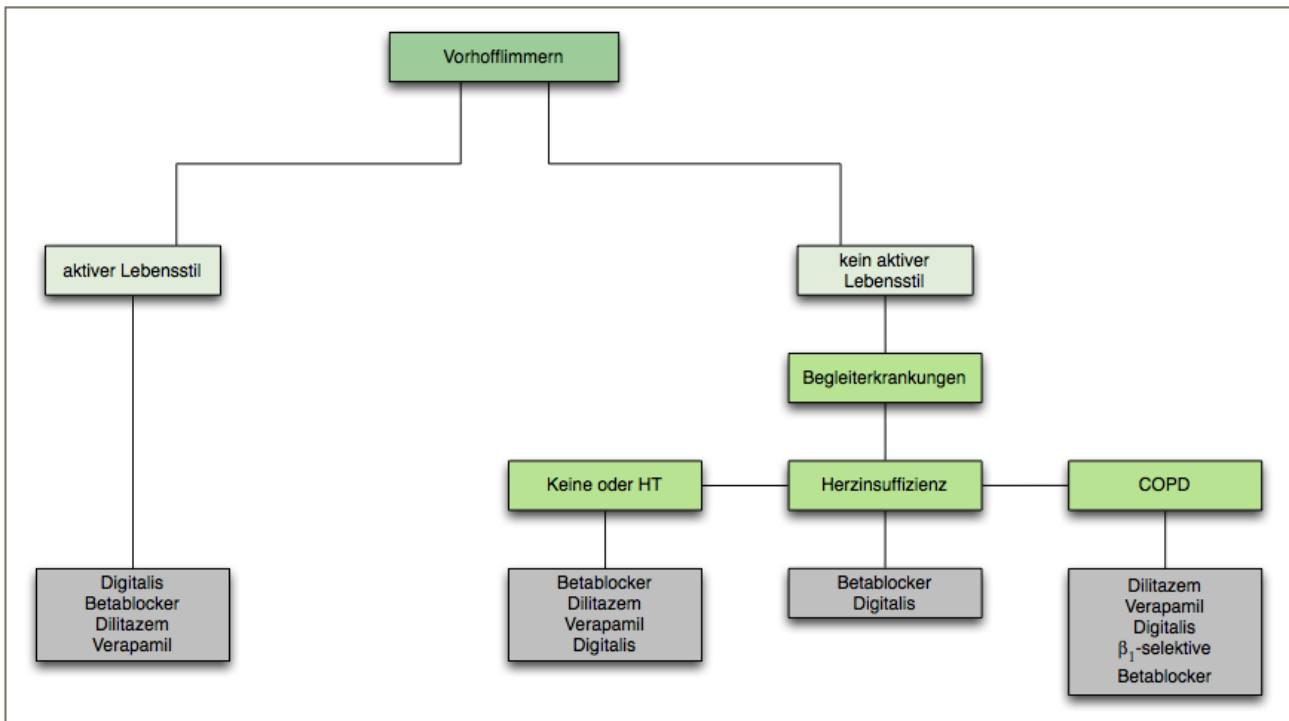


Abbildung 5.: Medikamente Frequenzkontrolle.

Quelle: ESC Guidelines 2010 [8]

RHYTHMUSKONTROLLE

Im Fall der Rhythmuskontrolle gibt es ein breites Spektrum an Wirkstoffen, welche aufgrund von unterschiedlichen Erfolgsraten und Nebenwirkungen miteinander abgewogen werden müssen.

Die Wahl der richtigen Medikation ist in den ESC Leitlinien primär an das Vorhandensein von kardialen Begleiterkrankungen geknüpft:

A. Im Falle keiner oder nur geringer kardialer Vorerkrankungen ist zwischen adrenergem, vagalem oder unspezifischem AF zu unterscheiden (Abbildung 6).

- Bei adrenergem AF werden β -Blocker als Mittel der Wahl empfohlen. Bei nicht zufriedenstellender Wirkung Dronedaron und als dritte Wahl Amiodaron.
- Liegt eine unbekannte Ursache für das AF vor, wird Dronedaron, Flecainid, Propafenon, Sotalol empfohlen und Amiodaron als Therapie der zweiten Wahl.
- Im Falle von vagalem AF ist die erste Wahl Disopyramid, wobei das weitere Vorgehen bei fehlendem Erfolg dem bei AF mit undefinierter Ursache entspricht. [8]

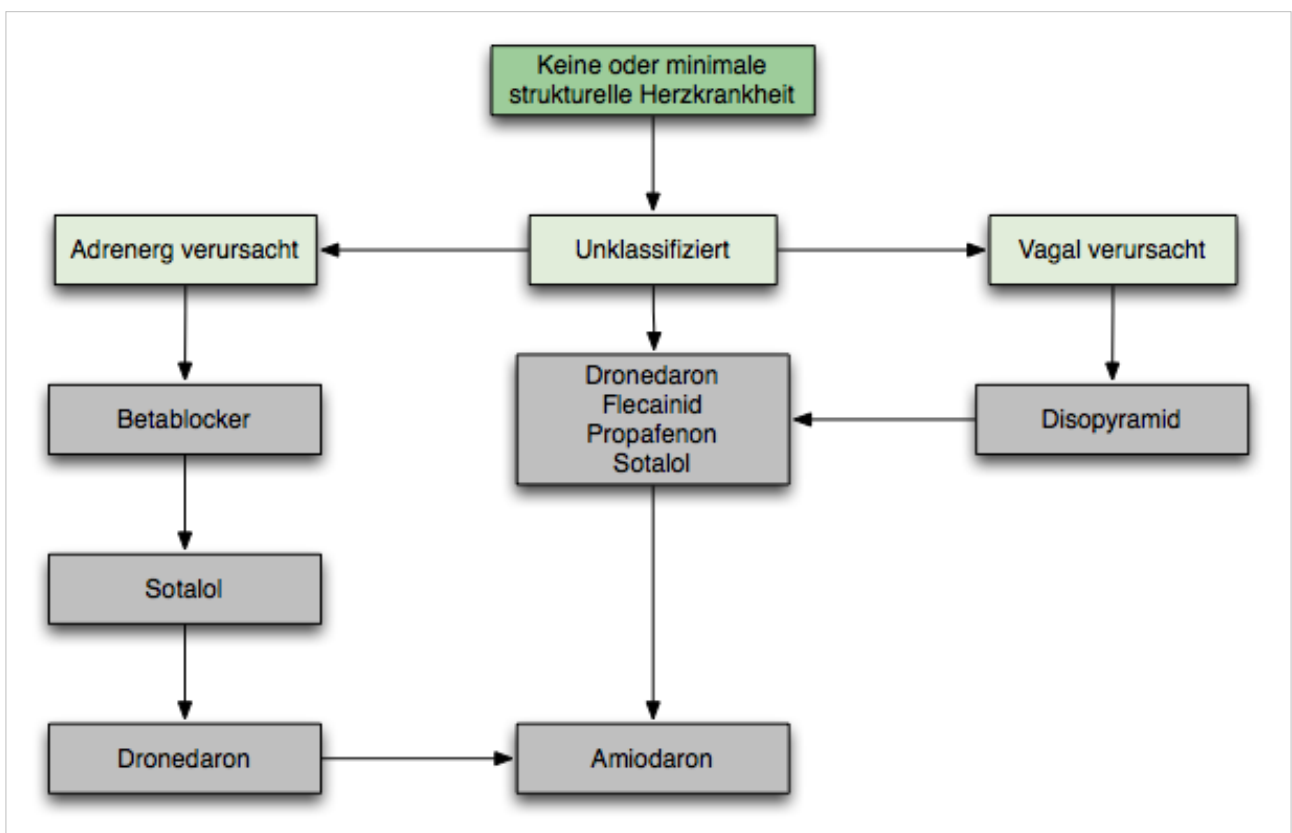


Abbildung 6.: Medikamente Rhythmuskontrolle A

Behandlungsschema wenn keine relevante strukturelle Herzerkrankung vorliegt. Quelle: ESC Guidelines 2010 [8]

B. Bestehen kardiale Begleiterkrankungen wird zwischen arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und chronischer Herzinsuffizienz unterschieden (Abbildung 7)

- Bei arterieller Hypertonie und keiner linksventrikulären Hypertrophie (LVH) entspricht das Vorgehen dem bei keiner kardialen Begleiterkrankung (s.o.). Bei LVH ist Dronedaron empfohlen. Amiodaron gilt in beiden Fällen als Therapie der Wahl.
- Im Falle einer koronaren Herzkrankheit ist Sotalol Mittel der Wahl. Zweite Wahl ist Dronedaron, dritte Wahl auch hier Amiodaron.
- Für Herzinsuffizienz wird im Gegensatz zu den Richtlinien der ESC von 2010 unabhängig vom NYHA Stadion nur Amiodaron empfohlen. [8, 44]

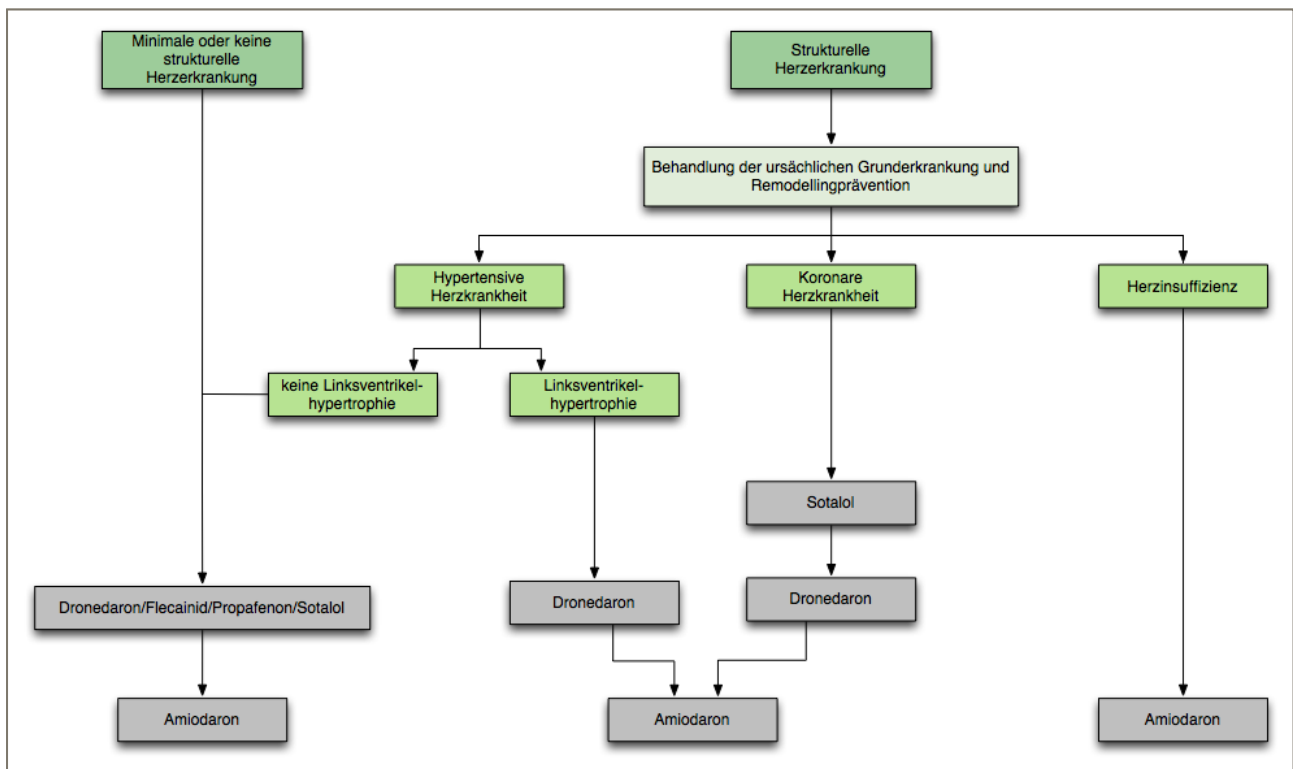


Abbildung 7.: Medikamente Rhythmuskontrolle B

Behandlungsschema wenn eine relevante strukturelle Herzerkrankung vorliegt. [44]

MEDIKATIONSDAUER

Aufgrund vieler Spätfolgen der Antiarrhythmika liegt die Überlegung nahe, die Medikationsdauer so weit als möglich zu reduzieren. Die **Flec-SL** (Flecainid Short-Long) Studie zeigte bei einem Follow-Up von sechs Monaten eine effektive alternative Therapiestrategie. Die kurzzeitige Rhythmuskontrolle von vier Wochen war mit einer Effektivität von 80% gegenüber einer dauerhaften antiarrhythmischen Therapie leicht unterlegen. [50]

Diese Strategie könnte gerade für Patienten/Patientinnen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit auf schwere Nebenwirkungen oder nur vereinzelt Rückfällen relevant sein. In der aktuellen Version der ESC Guidelines wird dementsprechend bereits darauf hingewiesen, dass bei ausgewählten Patienten/Patientinnen die Verkürzung auf vier Wochen antiarrhythmische Therapie die Patienten/Patientinnensicherheit erhöhen könnte. [44]

DRONEDARON IN DER RHYTHMUSKONTROLLE

Bei Dronedaron handelt es sich ähnlich dem Amiodaron um einen Natrium- und Kaliumkanalblocker mit antiadrenergen Eigenschaften sowie calciumantagonistischer Wirkung.

Anfangs wurde in der Studie ATHENA (Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death From Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter) eine Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Hospitalisation aufgrund kardiovaskulärer Komplikation und Gesamtmortalität, sowie eine Reduktion des akuten Koronarsyndroms festgestellt. [51] Dies führte zur Empfehlung von Dronedaron bei Herzinsuffizienz. [8]

Die Studie PALLAS (Permanent Atrial fibrillation Study) untersuchte die Wirkung von Dronedaron in permanentem AF in Bezug auf Komplikationen. Der kombinierte Endpunkt bestehend aus systemischer Embolie, Insult, Myokardinfarkt und Tod aufgrund kardiovaskulären Ereignissen, war mehr als zweimal so häufig bei Dronedaron (HR 2,29) im Vergleich zu Placebo. Der sekundäre kombinierte Endpunkt aus Hospitalisation aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse und Tod war ebenfalls beinahe zweimal so häufig bei Dronedaron (HR 1,9). [52]

In der Studie ANDROMEDA (ANti-arrhythmic Trial with DROnedaron in Mo-de-rate to Severe CHF Evaluating Morbidity DecreAse) wurde AF bei Personen mit Herzinsuffizienz mit Dronedaron behandelt. Sowohl die kardiovaskuläre als auch die Gesamtmortalität waren bei Patienten/Patientinnen mit NYHA III/IV erhöht. [53] Aus diesem Grund wurde von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) ein Warnung für Dronedaron bei hämodynamisch instabilen Patienten/Patientinnen mit Herzinsuffizienz oder bei linksventrikulärer Dysfunktion verlautbart und im Rahmen der AF Therapie für diese Patienten/Patientinnen gestrichen. Bei Patienten/Patientinnen mit AF und Herzinsuffizienz wird wieder Amiodaron anstatt Dronedaron zur Rhythmustherapie empfohlen. [54]

1.5. Katheterablation

Das Ziel der Katheterablation bei AF ist es, die ektope Erregungszentren und deren Ausbreitungswellen durch eine transmurale Gewebsnekrose zu eliminieren. Hierfür werden verschiedenen Energiequellen, Ablationstechniken und spezielle Mapping-systeme verwendet.

1.5.1. Indikation

Aktuell gibt es folgende Indikationen für die AFA [8]:

- Die Katheterablation ist bei symptomatischem PaAF nach einem nicht erfolgreichen Behandlungsversuch mit Antiarrhythmika empfohlen, wenn der/die Patient/Patientin weiterhin eine antiarrhythmische Behandlung bevorzugt und diese an einem spezialisiertem Zentrum von einem Experten mit ausreichend Erfahrung durchgeführt wird. (Klasse I Konsensus Statement 2012)
- Eine Ablation als First-Line Therapie sollte bei ausgewählten Patienten/Patientinnen mit symptomatischem PaAF erwogen werden, abhängig von Wunsch des Patienten, Risiko und Nutzen. (Klasse IIa Konsensus Statement 2012)
- Die Katheterablation soll bei symptomatischen PAF nach erfolgloser antiarrhythmischer Therapie als Therapieoption in Betracht gezogen werden. (Klasse IIa ESC Guidelines 2010)
- Die AFA kann bei Patienten/Patientinnen mit Herzinsuffizienz in Betracht gezogen werden, wenn die medikamentöse Therapie (einschließlich Amiodaron) keine Kontrolle der Symptome bewirkt. (Klasse IIB ESC Guidelines 2010)
- AFA kann bei symptomatischem LpAF und erfolgloser antiarrhythmischer Therapie in Betracht gezogen werden. (Klasse IIB ESC Guidelines 2010)

Weiters sollten bei der Entscheidung zu einer Ablation folgende Faktoren berücksichtigt werden:

1. Stadium des Vorhofflimmerns
2. kardiale Begleiterkrankungen
3. Alternativen
4. Patientenwunsch

Die Erfolgsrate bei PaAF ist um 35% besser als bei persistierendem und um 66% besser als bei LpAF. [55] Bei PersAF und LpAF sind häufig mehrere Ablationen notwendig. Dennoch könnten Patienten/Patientinnen mit Begleiterkrankungen, die durch AF bedingt sind, von einer Ablation profitieren. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei Patienten/Patientinnen mit Herzinsuffizienz die LVEF und auch funktionelle Endpunkte, wie unter anderem körperliche Leistungsfähigkeit, signifikant verbessert haben. [48] (siehe 1.5.5. Outcome)

1.5.2. Energiequellen

RADIOFREQUENZABLATION

Das Prinzip der Radiofrequenzablation ist es, eine myokardiale Läsionen zu erzeugen, welche die Erregungsausbreitung verhindert oder die Erregungsquelle selbst ausschaltet. Dafür wird mit einem Katheter Wechselstrom mit hoher Frequenz in das Gewebe geleitet, welches nach Kontakt innerhalb weniger Sekunden auf mindestens 50°C erhitzt und zu einer irreversiblen Koagulationsnekrose führt. [56]

Je höher die applizierte Energie und die Leitungsfähigkeit, desto besser ist das Ergebnis. Allerdings ist aufgrund der hohen Energie das Risiko von Komplikationen erhöht, da umliegendes Gewebe, wie der Nervus Phrenicus oder der Ösophagus verletzt werden könnten. Zur Vorbeugung können gekühlte Katheterspitzen oder eine indirekte Überwachung der Wärmeproduktion mittels intrakardialem Ultraschall verwendet werden. [56, 57]

KRYOABLATION

Bei Kryotherapie wird die Katheterspitze über ein Schlauchsystem meist durch flüssigen Stickstoff auf -60°C bis -80°C gekühlt und danach über ein weiteres Lumen mittels Vakuum wieder abgesaugt. Einerseits bilden sich Eiskristalle im Inneren der Zelle, welche zur Ruptur der Zellmembran führen und einen irreversiblen Zellschaden verursachen. Weiters kommt es zu einer Unterbrechung der Mikrozirkulation, welche ebenfalls zu einer Nekrose führt. Die Vorteile der Kryoablation sind verminderte Dislokation, da der Katheter aufgrund der Kälte am Gewebe besser haftet, verminderte Komplikationen und die Möglichkeit der reversiblen Inaktivierung der Leitungsbahn bei -30 C°. [56, 57]

Nachteile der Kryoablationskatheter sind die verminderte Beweglichkeit aufgrund des Schlauchsystems im Katheter und die längere Dauer bei der punktwisen Ablation. Eine starke Durchblutung erschwert eine ausreichende Kühlung und damit eine ausreichende Ablationstiefe, was wiederum zu einem schlechtere Langzeitergebnisse im Vergleich zur Radiofrequenzablation führt. [56, 57] Das neuere System der Kryoballonablation hat allerdings vergleichbar gute Ergebnisse wie die Radiofrequenzablation. [58]

LASERABLATION

Das Laserballonsystem ist relativ neu und funktioniert indem unter visueller Kontrolle innerhalb eines Ballons zirkumferentiell ein Laserstrahl auf das Gewebe ausgerichtet wird. Kleinere Studien konnten die Sicherheit und Effektivität dieses Systems nachweisen. Größere Studien folgen. [57]

WEITERE SYSTEME

Andere Systeme sind das Ultraschallballonsystem welches zwar effektiv ist, allerdings aufgrund zu hoher Komplikationen nicht mehr verwendet wird. Weiters ist eine Radiofrequenzablation mittels visueller Kontrolle in Erprobung. [57]

1.5.3. Mappingsystem

Zur Lokalisation des Ablationskatheters im Herzen wird in Graz das Mappingsystem CARTO-3™ verwendet. Es erlaubt ein dreidimensionales Modell einer Herzhöhle zu konstruieren, um in diesem zu navigieren und dadurch die Röntgen-Durchleuchtungszeit zu reduzieren. Hierfür werden drei Magnetfelder erzeugt, die in der Lage sind im Katheter eine Spannung zu induzieren, wodurch dieser lokalisiert werden kann. Um die Daten mit Atmung und Bewegungen des Patienten/Patientinnen abzugleichen sind Referenzelektroden am Rücken des/der Patienten/Patientin angebracht. [59]

Die Daten des Katheters werden mit einem intra- oder extrakorporalen EKG abgeglichen. um ein dreidimensionales Bild zu erzeugen müssen ungefähr 50 Punkte mit dem Katheter im Herzen gemessen werden. [59, 60]

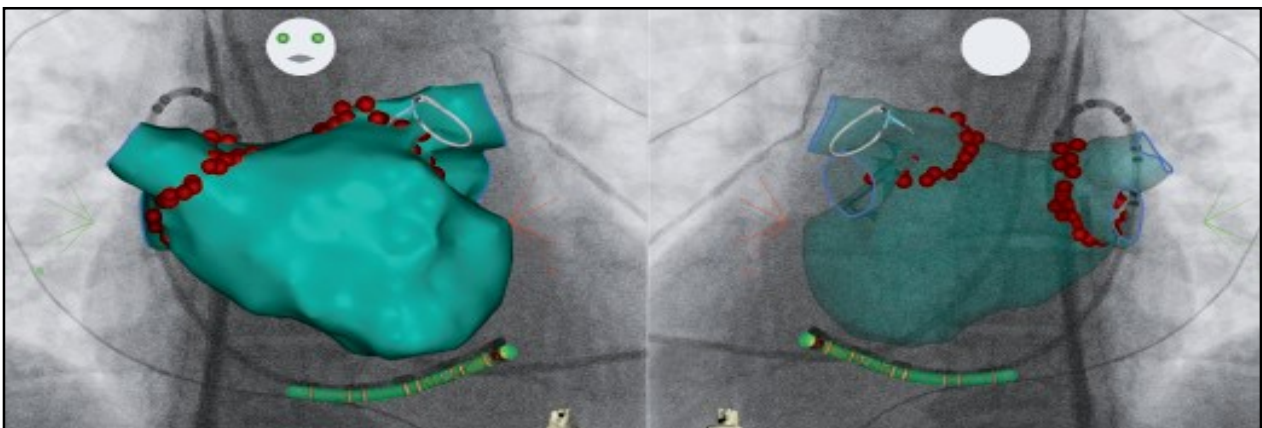


Abbildung 8.: 3D Karte des linken Vorhofes.

Die roten Punkte stellen die Ablationslinien um die Pulmonalvenen dar. Die Referenzelektrode befindet sich im Koronarsinus. Quelle: Biosense Webster (Johnson & Johnson, Kalifornien, USA)

Das Resultat zeigt unter anderem die Erregungsausbreitung am Herzen in den Farben von rot, für die früheste Erregung, bis violett, für die späteste Erregung. Dies entsteht durch den Abgleich der Referenzelektrode mit den Messungen der Erregung aus der Katheterspitze. [59]

Das Ergebnis ist keine exakte anatomische Rekonstruktion der Herzhöhle, allerdings liegen die Abweichung zwischen zwei Punkten im Mappingsystem bei weniger als 1mm. [61]



Abbildung 9.: 3D CT-Bild des linken Vorhofes.
Quelle: Biosense Webster (Johnson & Johnson, Kalifornien, USA)

Das aktuelle CARTO-3™ Mappingsystem erlaubt die Integration der Daten mit einem zuvor aufgenommenen CT Bild. Dazu werden Kennpunkte am CT-Bild markiert wodurch es möglich wird, diese mit der elektroanatomischen Karte übereinander zu legen.

1.5.4. Anpressdruckmessung

Durch Optimierung des Anpressdruckes des Katheters auf das Endokard während der Ablation wird weniger Energie an das zirkulierende Blut abgegeben und das Herzgewebe zuverlässiger verödet. Hiervon erhofft man sich eine bessere Erfolgsrate und weniger Komplikationen. [57]

2009 konnte diese Technik erstmals bei Menschen unter Beweis gestellt werden. [62] Bereits ab 2012 gab es kleinere Studien bei denen der Anpressdruck während der Ablation gemessen wurde und eine positive Korrelation mit dem Outcome [63] oder einer Verringerung der Notwendigkeit zu wiederholten AFA postuliert wurde. [64]

Im Jahr 2014 wurde in der SMART-AF, die erste prospektive multizentrische Studie, über SmartTouch® veröffentlicht. Die Erfolgsrate 12 Monate nach der Ablation lag bei Thermocool® SmartTouch® bei 81%, wenn der Anpressdruck während der Ablation zu 80% in der selbst gewählten Spanne lag. [65] Im Gegensatz dazu lag in vergangenen Studien mit Thermocool-Kathetern, bei denen der Anpressdruck nicht gemessen wurde, die Erfolgsrate bei 66%. [66] Die primäre Erfolgsrate lag unter diesen Voraussetzung 4,25mal höher als ohne Einhaltung der Spanne für den Anpressdruck. [65] Dies lässt vermuten, dass ein konstanter Anpressdruck wichtig für eine erfolgreiche Ablation ist.

Allerdings wurde diese Studie auch wegen fehlender Randomisierung und in dessen Folge schwerer Vergleichbarkeit kritisiert. Die Kritik umfasst die Verwendung unterschiedliche Katheter (beweglich oder unbeweglich), verschiedene Ablations-techniken (zirkumferentiell oder zusätzliche Lines), aber auch die große Zeitspanne zwischen den beiden Studien. [5]

Eine andere Studie aus dem Jahr 2014 zeigte, dass nach der ersten Ablation nach einem Jahr die Rückfallrate bei Messung des Anpressdrucks mit TactiCath geringer ist (16% vs. 36%). [67] Eine weitere Studie ergab weniger unentdeckte Leitungsbahnen nach AFA bei symptomatischem PAF unter Verwendung einer Anpressdruckmessung. Hier wurde eine bessere Erfolgsrate mit Smarttouch® erzielt. (88% vs. 66%) [68] Voraussetzung für eine erfolgreiche Unterbrechung der Gewebeleitung ist ein entsprechend hoher Anpressdruck. [69] Eine retrospektive Studie, in welcher bei 200 Patienten/Patientinnen der Anpressdruck mit TactiCath gemessen wurde, ergab eine 2,24mal so hohe Erfolgsrate bei paroxysmalem AF. [70]

1.5.5. Outcome

KRITERIEN

Bezüglich des Outcomes muss zwischen mehreren Kriterien unterschieden werden. Einerseits zwischen dem Erfolg des Eingriffes selbst, dem langfristigen Erfolg nach einer einmaligen Ablation oder nach mehrfacher Ablation mit oder ohne Kombination mit antiarrhythmischer Therapie. Weiters gibt es große Unterschiede in der Follow-Up Dauer.[57]

Als Definition der erfolgreichen Ablation sind in den meisten Studien eine der folgenden Kriterien in Verwendung: [57]

- keine symptomatischen Episoden von Vorhofflimmern.
- keine symptomatischen oder asymptomatischen Episoden von Vorhofflimmern.
- Reduktion der Belastung durch Vorhofflimmern um 90%.
- kein Vorhofflimmern über eine limitierte Zeitperiode.

Die aktuelle Definition für eine erfolgreiche Ablation sind in dem Consensus Statement der Heart Rhythm Society (HRS), der European Heart Rhythm Association (EHRA) und der European Cardiac Arrhythmia Society festgelegt.

Der Erfolg wird je nach Dauer in „Acute Procedural Success“, „One Year Success“ und „Long Term Success“ eingeteilt.

- Ein „Acute Procedural Success“ ist definiert durch eine Isolation der Pulmonalvenen, welche zumindest durch die Kontrolle mittels Entrance Block verifiziert wird. Der Entrance Block ist als fehlende oder dissoziierte elektrische Aktivität im Pulmonalvenen-vorhof definiert.
- Ein „One Year Success“ ist durch die Abwesenheit von AF, AFL oder AT nach Ende der dreimonatigen „blanking“ Periode bis 12 Monate nach der Ablation definiert.

- Ein „Long Term Success“ ist durch die Abwesenheit von AF, AFL oder AT nach Ende der dreimonatigen „blanking“ Periode bis 36 Monate nach der Ablation definiert. [57]

Ein Wiederauftreten von AF innerhalb der „blanking“ Periode ist nicht als Misserfolg zu werten. Dennoch gibt es Hinweise, dass dies ein Prädiktor für einen spätes Wiederauftreten von AF ist. [57]

AKTUELLE ERFOLGSRATEN DER KATHETERABLATION

Die Erfolgsrate der Radiofrequenzablation bei AF nach sechs bis zwölf Monaten beträgt 76,6% im Vergleich zu antiarrhythmischer Therapie mit 23,2%. Diese Ergebnisse schließen alle Arten von AF ein, wobei zwei Drittel der Patienten/Patientinnen PaAF hatten. Diese Erfolgsrate beschreibt das Ergebnis aus acht prospektiv randomisierten Studien, bei denen zum Teil wiederholte Ablationen durchgeführt wurden und in den meisten Fällen für 4 bis 12 Wochen nach der Ablation eine antiarrhythmische Therapie verabreicht wurde. [4] Dies entspricht den durchschnittlichen Erfolgsraten der bisherigen randomisierten und nicht randomisierten Studien.

Die Erfolgsrate für eine einmalige Ablation ohne medikamentöse Therapie liegt bei 57% und bei mehrfacher Ablation ohne antiarrhythmischer Therapie bei 71%. [71] Vergleichbare Ergebnisse liefert eine weltweite Datenerhebung an 85 Ablationszentren, bei der eine Erfolgsrate von 80% in Kombination mit antiarrhythmischer Therapie erhoben wurde. [55] Durch komplexere Ablationstechniken wie den „Stepwise Approach“ nach Haissaguerre sind auch bei PersAF gute Langzeitergebnisse möglich. [72]

1.5.6. Recurrencediagnostik

Es wird zwischen „nicht kontinuierlichem Monitoring“ und „kontinuierlichem Monitoring“ unterschieden.

NICHT KONTINUIERLICHES MONITORING

Diese Art des Monitorings umfasst Standard EKGs, 24-Stunden oder 7-Tage Holter-EKGs, welche außen am Körper getragen werden oder erst bei Symptomen an den Brustkorb angelegt werden. Diese können EKG-getriggerte, zeitabhängige oder durch Patienten/Patientinnen aktivierte Monitoringsysteme sein. Die Daten können lokal gespeichert oder über Telemetrie übertragen werden.

Es wird empfohlen im Zuge der Routinekontrollen ein 12-Kanal EKG zu schreiben. (Klasse IA ESC 2010)

Für Studien wird für das Follow-Up entweder ein monatliches 24-Stunden Holter-EKG oder die tägliche Kontrolle eines Kurzzeit-EKGs (30-60 Sekunden) empfohlen. Hiermit werden 70% der Personen mit AF identifiziert. Allerdings beträgt der negativ prädiktive Wert 25-40%. Dies bedeutet, dass nur rund eine von drei Personen mit PaAF mit Sinusrhythmus im EKG tatsächlich frei von AF ist. Dennoch ist der Idealfall einer permanenten Überwachung für alle gefährdeten Personen aus Kostengründen nicht realisierbar, womit dies einen guten Kompromiss darstellt. [73] Im Falle eines Insults mit Verdacht auf AF gibt es ein stufenweises Vorgehen. Dieses umfasst ein tägliches Kurzzeit-EKG an fünf aufeinanderfolgenden Tagen, ein 24-Stunden EKG und ein 7-Tage EKG und liefert ähnliche Ergebnisse bei der Detektion von AF. [74]

Im Falle eines Wiederauftretens von AF wird abhängig vom Zeitpunkt zwischen „early recurrence“, „recurrence“ und „late recurrence“ unterschieden.

- „Early recurrence“ bezeichnet das Wiederauftreten von AF innerhalb von drei Monaten nach der AFA. Auch eine AT und AFL gelten innerhalb dieses Zeitraumes als Early Recurrence.

- Als „recurrence“ wird ein Auftreten von AF nach über drei Monaten nach Ablation bezeichnet. AFL und AT werden ebenfalls als Recurrence miteingeschlossen
- „Late recurrence“ bedeutet, dass AF mindestens zwölf Monate nach der AFA aufgetreten ist. [57]

Innerhalb der ersten drei Monate nach der Ablation tritt bei 46% der Personen mit PaAF oder PersAF AF erneut auf. [75] Wobei es in 37-42% der Fälle bereits innerhalb des ersten Monats zu einem Wiederauftreten von AF kommt. [76] Es kommt bei „Early recurrence“ nach Wiedererlangen des Sinusrhythmus häufiger zum Auftreten von „Late recurrence“. Allerdings haben 31-38% der Patienten/Patientinnen nach auftreten von „Early recurrence“ im Langzeit Follow-Up keine weiteren Episoden von AF. [77] Dennoch ist das Fehlen einer „Early recurrence“ ein **positiv prädiktiver Parameter**, da 85% der Patienten/Patientinnen die nach zwei Wochen kein erneutes AF haben, auch nach zwölf Monaten nicht erneut AF haben. [78]

Es wird empfohlen, dass das Auftreten von AF innerhalb der ersten drei Monate, der sogenannten Blankingperiode, nicht als Rückfall gewertet wird. Aus diesem Grund sollte zumindest ein Follow-Up nach drei Monaten durchgeführt werden. Alle weiteren Follow-Up Untersuchungen sollten zumindest alle sechs Monate für einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt werden. [57]

Symptomatisches AF sollte innerhalb dieses Zeitraumes mit medikamentöser Therapie/Kardioversion unter Kontrolle gebracht werden. In schweren Fällen, in denen eine Symptomkontrolle nicht möglich ist, wird eine frühzeitige erneute Ablation empfohlen. [57]

KONTINUIERLICHES MONITORING

Bei Patienten/Patientinnen, die einen Zweikammerschrittmacher oder einen Defibrillator implantiert bekommen haben, können diese Geräte zur kontinuierlichen EKG-Überwachung herangezogen werden. Diese erfassen Episoden von AF adäquat, speziell wenn diese länger als 5 Minuten dauern. [74]

Eine weitere Möglichkeit stellen implantierbare Looprekorder da, welche über einen Zeitraum von zwei Jahren durchgehend aufzeichnen können und via Funk die gespeicherten Daten übertragen.

Diese haben eine hohe Sensitivität, doch eine geringere Spezifität. [8] Es existieren keine Daten zu der Anwendung solcher Geräte für das Monitoring von AF bei klinischen Patienten/Patientinnen. [74]

1.5.7. Komplikationen

Schwere Komplikationen treten bei AFA zwischen 1,7% und 4,5% auf. [55] Als schwere Komplikation gilt eine Komplikation, die zu einem dauerhaften Schaden oder Tod führt, eine Behandlungsintervention nötig macht oder einen Krankenhausaufenthalt verlängert oder nötig macht. [57] Zu den häufigsten schweren Komplikationen zählen Insult (0,23%), TIA (0,71%), Herzbeutelamponade (1,31%), femorales Pseudoaneurysma (0,93%), arterovenöse Fistel (0,54%). Die Mortalität als schwere Komplikation in Folge der Katheterablation liegt bei 0,15%. [55]

Die Komplikationsrate korreliert mit der Erfahrung des/der durchführenden Arztes/Ärztin, dem Alter des/der Patienten/Patientin, der Anzahl der vorangegangenen Krankenhausaufenthalte des/der Patienten/Patientin, einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 und weiblichem Geschlecht. Personen über 80 Jahren haben ein beinahe fünffach höheres Risiko innerhalb eines Jahres nach Ablation zu sterben als Patienten/Patientinnen unter 70 Jahren. [79]

1.5.8. Antikoagulation bei der Katheterablation

Die Gefahr einer Thrombembolie ist während der Ablation bis einige Wochen nach der Ablation auch in Patienten/Patientinnen mit geringem Thrombembolierisiko erhöht. Grund dafür ist, dass durch die Ablation Endothelschäden entstehen und somit eine Prädilektionsstelle für die Einnistung eines Thrombus gegeben ist. Des Weiteren kann der Katheter selbst zur Bildung eines Thrombus führen. Auf der anderen Seite muss berücksichtigt werden, dass auch durch die Antikoagulation Komplikationen wie ein Hämoperikard, eine Herzbeutelamponade oder Gefäßkomplikationen auftreten können. Auch bei vorbestehender Antikoagulation können dennoch Thromben im linken Vorhof vorhanden sein, speziell bei einem CHADS₂-Score ab zwei und einem vergrößerten Vorhof. [80]

Wichtige Faktoren, die das Auftreten eines Thrombus erhöhen:

- Art des Vorhofflimmerns
- Dauer des Vorhofflimmerns
- Risiko für einen Schlaganfall in Form von CHA₂DS₂-VASc-Score und Größe des linken Vorhofes.

Unabhängig davon, ob ein/eine Patient/Patientin vor einer Vorhofflimmerablation (AFA) bereits antikoaguliert wurde, sollte dieser/diese zum Zeitpunkt der Ablation antikoaguliert sein.

Sollte der/die Patient/Patientin zum Zeitpunkt der Ablation länger als 48 Stunde AF haben, ist eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss eines Thrombus durchzuführen, sofern der/die Patient/Patientin nicht für drei Wochen suffizient antikoaguliert wurde. [8]

Während der AFA sollte eine OAK anstelle des zuvor üblichen Bridgings mit Heparin erwogen werden. Es wird empfohlen die Antikoagulation nach Abwägung der Risikofaktoren mittels CHA₂DS₂-VASc-Score für mindestens zwei Monate nach der AFA fortzusetzen. Patienten/Patientinnen, die während der Ablation keine Antikoagulation erhalten haben, sollten danach antikoaguliert werden. Ob Patienten/Patientinnen von OAK auf DAOK umgestellt werden, muss patienten/patientinnenspezifisch entschieden werden, wobei eine gut funktionierende Antikoagulation mit OAK auch fortgesetzt werden kann. [57]

2. Methoden

Im Zeitraum von 2011 bis Ende 2013 wurden 64 AFA an 56 Patienten/Patientinnen am LKH Univ. Klinikum Graz durchgeführt. Für sämtliche Patienten/Patientinnen wurde das Mappingsystem CARTO-3™ verwendet. Innerhalb dieser Patienten/Patientinnengruppe wurde entweder ein Thermocool SmartTouch® Katheter oder ein Thermocoolkatheter ohne SmartTouch® verwendet. Bislang gibt es noch keine Studie über die Ergebnisse der AFA mit dem 3D-Mappingsystem CARTO-3™ oder über die Anwendung der SmartTouch® Technologie an diesem Ablationszentrum.

Ziel dieser Studie war es, die Überlegenheit oder Gleichwertigkeit des 3D-Mappingsystems CARTO-3™ und der SmartTouch® Technologie bezüglich dieser Kriterien aufzuzeigen. Ein positiver Ausgang der Studie würde bedeuten, dass bei gleichwertigen oder besseren Ergebnissen die Durchleuchtungszeit der Patienten/Patientinnen durch die neue Technologie deutlich reduziert werden kann. Weiters würden die verbesserte Erfolgsrate und die verminderten Komplikationen im Verhältnis zur Vergleichsgruppe den Vorteil der SmartTouch® Technologie darlegen.

Zur Auswertung der Daten wurde eine Datenbank angelegt, welche sämtliche relevanten Daten über den Patienten/Patientinnen, den Ablationsvorgang und das Follow-Up enthält. Diese Datenbank kann als Grundlage für weitere Studien genutzt werden.

2.1. Datenbank

2.1.1. Datenquellen

Zur Erfassung der Daten wurden openMEDOCS (open MEDical and nursing DOcumentation and Communication network of Styria), das digitale Dokumentationssystem der steiermärkischen Landeskrankenhäuser, verwendet. Außerdem wurden zur Vervollständigung der Daten die Patienten/Patientinnenakten herangezogen.

Für die Erstellung der Datenbank wurden über openMEDOCS Daten über den Ablationsvorgang, das Protokoll der Elektrophysiologischen Untersuchung, das Ablationsprotokoll, das Narkoseprotokoll, der Echokardiographiebefund und der Entlassungsbrief herangezogen.

Für die Erfassung allgemeiner Daten wie Geburtsdatum, Größe oder Gewicht wurde das Dokumentationsprotokoll des Pflegepersonals verwendet. Für die Erfassung der Vor- oder Begleiterkrankungen wurden relevante vorherige Arzt/Ärztinbriefe und die digital eingegebenen Erkrankungen durchsucht.

Zur Erfassung des Follow-Up wurden die Arzt/Ärztinbriefe der behandelten Patienten/Patientinnen im Universitätsklinikum Graz, sowie, wenn relevant, von anderen steiermärkischen Landeskrankenhäusern gesichtet.

PATIENTENAKTEN

Zur Vervollständigung der Daten wurden die Patienten/Patientinnenakten des Universitätsklinikums herangezogen. Insbesondere spezielle EKG Untersuchungen, die nicht im Rahmen der routinemäßigen Nachsorgeuntersuchung am Universitätsklinikum durchgeführt wurden, sondern von einem niedergelassenen Kardiologen/Kardiologinnen, wurden nicht oder nur teilweise in das openMEDOCS Dokumentationssystem aufgenommen.

2.1.2. Aufbau der Datenbank

Die Datenbank gliedert sich in acht Abschnitte, in denen allgemeine Patienten/Patientinnendaten, medizinische Patienten/Patientinnenvorgeschichte, Daten über die Ablation und über das Follow-up erfasst wurden.

GLIEDERUNG DER DATENBANK

Im ersten Abschnitt wurden allgemeine Daten der Patienten/Patientinnen erfasst. Hierfür wurde der Name, das Geschlecht, Gewicht und Größe erfasst.

Für den zweiten Abschnitt wurden relevante Vorerkrankungen erfasst. Diese beinhalteten die Erkrankungen entsprechend dem CHA₂DS₂-VASc-Score sowie Klappenfehler, koronare Herzkrankheit, hypertrophe Kardiomyopathie, linksventrikuläre Hypertrophie und obstruktive Schlafapnoe. Des Weiteren Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, labiler INR, Medikamente mit Blutungsneigung und vorangegangene Blutung entsprechend dem HAS-BLED Score. Außerdem Adipositas, embolische Geschehen und Nikotinkonsum.

Innerhalb des dritten Abschnitts wurde die vorangegangene Echokardiographie beurteilt. Hierzu wurden die Kriterien linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, linksventrikulärer systolischer Durchmesser, linksventrikuläre Hypertrophie, Septumdicke sowie die Durchmesser des linken und rechten Vorhofes vermessen. Für die Vermessung der beiden Vorhöfe wurde der longitudinale, transversale und parasternale Durchmesser verwendet, sowie die echokardiographische Graduierung in leicht, mittel und stark vergrößert.

Im vierten Abschnitt wurde die Vormedikation der Patienten/Patientinnen erfasst. Hierfür wurden die Antiarrhythmika klassenweise erfasst, außerdem VKA, neue orale Antikoagulantien und in einer weiteren Spalte wurden alle weiteren relevanten Medikamente eingetragen.

Im fünften Abschnitt wurde vermerkt, ob ein Schrittmacher implantiert ist und für den sechsten Abschnitt wurden Daten bezüglich AF, zu einer möglichen Kardioversion, zu den Symptomen und zum EHRA Score erhoben. Hier wurden zur Evaluierung von AF folgende Punkte erfasst:

- Art des Vorhofflimmerns
- Gesamtdauer in Monaten
- Längste Episode
- Kürzeste Episode
- Durchschnittliche Dauer
- Anfallshäufigkeit

Bezüglich der Kardioversion wurde festgehalten, mit welchen Medikamenten sie durchgeführt wurde und ob eine elektrische Kardioversion vorgenommen wurde. Weiters wurden Symptome des AF erfasst. Diese umfassten Palpitationen, Präsynkope, Synkope und zuletzt den EHRA Score.

Für den siebten Abschnitt wurden die Daten über die Ablation vermerkt. Zur Erfassung des Setups wurde das Mappingsystem, die verwendeten Katheter, sowie die Verwendung von SmartTouch® dokumentiert. Es wurden das Ergebnis der vorangegangenen TEE, der vorangegangenen Ablationen, sowie der Verlauf des Rhythmus während der Ablation festgehalten. Ebenfalls in diesem Abschnitt sind die Daten zur Dauer des gesamten Eingriffes, Zeit im linken Vorhof, Dauer der Ablation und der Fluoroskopiezeit enthalten. Weiters wurden die Ablationstechnik und der primäre Erfolg in diesem Abschnitt festgehalten.

Die nachfolgenden Abschnitte dienen zur Erfassung der Daten des Follow-Ups. Hier wurde zunächst die Überwachung auf der kardiologischen Bettenstation und die Ergebnisse des Follow-Up im Intervall von drei Monaten und die der Langzeit EKG's dokumentiert. Hierfür wurden neben dem Zeitpunkt des Wiederauftretens, unter anderem die Symptomatik, der Typ und die Dauer sowie die Hospitalisierung erfasst.

2.2. Datenauswertung

Die Datenauswertung erfolgte mittel SPSS (Version 21.0.0.0) und Apple Numbers (Version 3.2.2).

2.2.1. Patientenauswahl

Entsprechend der Empfehlungen der ESC Guidelines wurden Patienten/Patientinnen mit symptomatischem PaAF nach erfolgloser antiarrhythmischer Therapie oder ausgewählte Patienten/Patientinnen als First-Line Therapie einer Ablation unterzogen. Weiters wurde eine Unterteilung in zwei Gruppen, nach dem Kriterium ob der Anpressdruck mittels SmartTouch® gemessen wurde oder ob kein Anpressdruck während Ablation gemessen wurde, durchgeführt.

2.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Personen, die in der Datenbank bereits erfasst wurden, sich allerdings noch keiner Ablation unterzogen haben oder deren Dokumentation in openMEDOCS oder in den Patienten/Patientinnenakten bezüglich Ablationsprozess und Follow-Up mangelhaft war.

Für das Follow-Up wurde als Einschlusskriterium eine minimale Follow-Up Dauer von drei Monaten nach Ablation gewählt.

Bei manchen Patienten/Patientinnen wurde bei einer erneuten Ablation im Gegensatz zur ersten Ablation SmartTouch® verwendet. Da diese Patienten/Patientinnen nicht einer Gruppe zuordenbar waren, wurden sie für das Follow Up ausgeschlossen.

2.2.3. Erfolgsrate

Beurteilt wurden der „Acute Procedural Success“ und das Wiederauftreten von AF am Ende des Beobachtungszeitraumes. Als Kriterium für wiederaufgetretenes AF wurde eine mittels EKG dokumentierte Episode von AF angenommen.

Die Blanking-Periode wurde auf drei Monate angesetzt. Innerhalb dieses Zeitraumes wurden ein erneutes Auftreten von AF nicht als Recurrence gewertet.

Symptome wurden vor und nach der Ablation erfasst, um die Veränderung der Symptomhäufigkeit beurteilen zu können.

2.2.4 Komplikationen

In der Auswertung wurden alle schweren Komplikationen entsprechend der Definition des von HRS (Heart Rhythm Society), EHRA und ECAS (European Cardiac Arrhythmia Society) verfassten Experten Konsensus Statements berücksichtigt. Demnach sind schwere Komplikationen alle Komplikationen, die zu permanentem Schaden oder Tod führen, eine Behandlungsintervention benötigen oder einen verlängertem Krankenhaus-aufenthalt über 48 Stunden nötig machen. [57]

2.2.5 Statistische Auswertung

Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder Median und Interquartilsabstand dargestellt. Kategorielle Variablen sind als Anteil in Prozent oder Anzahl dargestellt.

Vergleiche von kontinuierlichen Variablen zwischen zwei Gruppen wurden mittels T-Test durchgeführt, falls diese normal verteilt waren. Falls die Normalität nicht gegeben war, wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test verwendet. Kategorielle Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen.

Kaplan-Meier Kurven wurden für die Überlebensanalysen verwendet, Gruppenvergleiche erfolgten mit dem Logrank-Test. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant erachtet.

3. Ergebnisse

Nach der Vorstellung der Patienten/Patientinnencharakteristika, werden zuerst die Gesamtergebnisse besprochen und danach ein Vergleich der Gruppe nach dem Kriterium SmartTouch® vorgenommen.

3.1. Patientenkohorte

Im Zeitraum von 2011 bis Ende 2013 erhielten 56 Personen am LKH Universitätsklinikum Graz eine AFA. Für die Bewertung des Vorganges der Katheterablation wurden alle 56 Patienten/Patientinnen eingeschlossen. Für die Bewertung der mittelfristigen Erfolgsrate wurden 35 Personen eingeschlossen. 21 Personen wurden ausgeschlossen, da sie noch nicht das erste Follow-Up erreicht hatten. Für die Auswertung des Follow-Up von SmartTouch® wurden 32 Patienten/Patientinnen eingeschlossen. Drei Patienten/Patientinnen wurden bei wiederholten Eingriffen nicht ausschließlich mit oder ohne SmartTouch® ablatiert und aus diesem Grund für das Follow-Up ausgeschlossen.

Die Einschlussquoten für Personen mit AFA und Nachbeobachtung betragen 100% und 62,5%, bzw. 57,4% bei der Auswertung von SmartTouch®.

3.2. Patientencharakteristika

3.2.1. Demographische Daten

Von insgesamt 56 Patienten/Patientinnen waren 42 Patienten männlich (75,0%) und 14 Patientinnen weiblich (25%). Das durchschnittliche Alter der Patienten/Patientinnen betrug 55,2 Jahre (Frauen: 62,4 Jahre, Männer: 55,7 Jahre). Die jüngste Person war 26, die älteste Person war 74. Der durchschnittliche BMI lag bei 26,8 kg/m² (24,0; 29,1). (Tabelle 5.)

Von allen 56 durchgeführten Ablationen hatten 38 Patienten/Patientinnen PaAF (67,9%), 17 PersAF (30,4%) und eine Person LpAF (1,8%).

3.2.2. Risikoscores

Der mittlere **CHA₂DS₂-VASc-Score** lag bei 1,6. Innerhalb des Patienten/Patientinnenkollektivs hatten 85,7% Patienten/Patientinnen arterielle Hypertonie, 28,6% hatten ein Alter über 64 Jahren, kein/keine Patient/Patientin war älter als 74, 25,0% waren weiblich, 7,1% der Patienten/Patientinnen hatten Diabetes mellitus, 3,6% hatten eine diastolische Herzinsuffizienz, 3,6% hatten Gefäßerkrankungen und 1,8% hatten einen vorangegangenen ischämischen Insult.

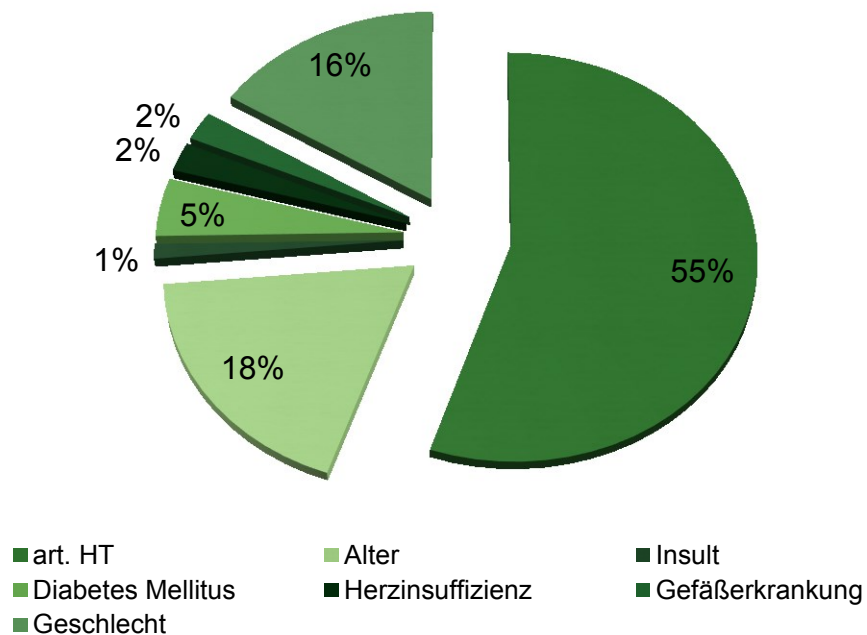


Abbildung 10.: Verteilung der Risikofaktoren des CHA₂DS₂-VASc Score

Die Summe von 87 Punkten verteilt sich zu 55% auf Hypertonie, 18% auf Alter über 64 Jahre, 16% auf weibliches Geschlecht, 5% auf Diabetes mellitus, 2% Herzinsuffizienz, 2% auf vaskuläre Erkrankungen und zu 1% auf vorangegangenen ischämischen Insult (Abbildung 10).

Der durchschnittliche **HAS-BLED** Score der Patienten/Patientinnen vor der erstmaligen Ablation liegt bei 2,1. Es litten 85,7% an HT, 83,9% waren antikoaguliert, 28,6% hatten ein Alter über 64 Jahren erreicht, 7,1% litten an Niereninsuffizienz, 5,4% hatten eine Alkoholabhängigkeit, 1,8% einen labilen INR, keine Person hatte eine Leberinsuffizienz oder eine relevante Blutung (Tabelle 7).

Patienten/Patientinnencharakteristika gesamt und unterteilt in SmartTouch®							
	Insgesamt		kein ST		ST		Signifikanz
Anzahl	56	-	28	-	28	-	
Geschlecht m:w	42 : 14	3 : 1	21 : 7	3 : 1	21 : 7	3 : 1	-
Alter	55,2 (26 - 74)	-	51,4 (31- 74)	-	57,8 (26 - 73)	-	p=0,05
BMI	26,8 (24,0;29,1)		26,8 (23,7;29,8)	-	26,8 (24,9;28,7)	-	p=0,987
CHA ₂ DS ₂ -VASC Score							
Art HT	48	85,7 %	20	71,4 %	28	77,8 %	
Alter	16	28,6 %	5	17,9 %	11	30,6 %	
Sex w	14	25,0 %	7	25,0 %	7	19,4 %	
DMII	4	7,1 %	0	0,0 %	4	11,1 %	
Gefäßkrankheit	2	3,6 %	0	0,0 %	2	5,6 %	
HI	2	3,6 %	1	3,6 %	1	2,8 %	
Insult	1	1,8 %	0	0,0 %	1	2,8 %	
Mittelwert	1,6	±1,08	1,2	±0,9	1,9	±1,1	p=0,17
HASBLED							
Mittelwert	2,1	±2	1,8	± 1	2,5	±1,1	p=0,13
AF TYP							
paroxys	38	67,9 %	19	67,9 %	19	67,9 %	
perm	17	30,4 %	8	28,6 %	9	32,1 %	
LS	1	1,8 %	1	3,6 %	0	0,0 %	

Tabelle 7.: Patienten/Patientinnencharakteristika All Procedure und Smarttouch®

3.3. Gesamtergebnis

3.3.1. Ergebnisse der Katheterablation

Bei 56 Patienten/Patientinnen wurden 64 Katheterablationen durchgeführt und bei sämtlichen Patienten/Patientinnen am Ende des Eingriffes eine erfolgreiche Pulmonvalvenenisolation erzielt. Nach allen Katheterablationen verließen die Patienten/Patientinnen das Herzkatheterlabor im Sinusrhythmus.

Von den erstmalig durchgeführten Katheterablationen hatten fünf Personen auf der Bettenstation eine Episode von AF, wovon ein Patient elektrisch kardiovertiert wurde. Vier der fünf Personen hatten im ersten Follow Up einen Sinusrhythmus.

Im Zuge der Katheterablation kam es in einem Fall zu einem Aneurysma Spurium, welches als schwere Komplikation gewertet wurden. Weiters gab es 4 Fälle einer Nachblutung der Punktionsstelle ohne verlängerten Krankenhausaufenthalt. Diese wurden als leichte Komplikationen gewertet (Tabelle 8).

Gesamtkomplikationen der 64 Katheterablationen		
	Anzahl der Personen	%
Katheterablationen eingeschlossen	64	100 %
primär erfolgreiche Katheterablationen	64	100 %
Leichte Komplikationen	4	6,3 %
Schwere Komplikationen	1	3,1 %

Tabelle 8.: Ergebnisse Katheterablation - All Procedure

3.3.2. Ergebnisse des Follow-Up

Nach der Pulmonalvenenisolation sind bei 35 der 56 Patienten/Patientinnen (62,5%) zumindest drei Monate vergangen und somit die Daten der ersten routinemäßigen Kontrolle bereits vorhanden oder bereits vorzeitig eine erneute Ablation durchgeführt worden. Von diesen 35 Patienten/Patientinnen beträgt der mittlere Beobachtungszeitraum rund sieben Monate. (minimal 2 Monate, maximal 14 Monate)

3.3.3. Erfolg und Rückfallrate

Von 35 Patienten/Patientinnen hatten zehn nach der ersten Ablation erneut AF (28,6%). Bei einer mittleren Follow-Up Dauer von sieben Monaten beträgt die Erfolgsrate nach der ersten Ablation 71,4%.

Von den Patienten/Patientinnen mit Recurrence erhielten 8 Patienten/Patientinnen eine erneute Ablation, zwei Patienten/Patientinnen wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht erneut ablatiert. Alle acht erneut durchgeführten Ablationen waren bis Ende der Beobachtungszeit im SR (100%). Eine Person wurde aufgrund von Vernarbungen des Vorhofes nicht erneut ablatiert, bei der anderen war die erneute AFA geplant, allerdings noch nicht durchgeführt.

Die Gesamterfolgsrate unter Berücksichtigung sekundär erfolgreicher Ablationen beträgt 94,3%. Zwei Personen hatten am Ende des Beobachtungszeitraumes AF (5,7%). (Tabelle 9)

Ergebnisse des Follow-Up				
	Success	%	Recurrence	%
First Procedure	25	71,4 %	10	28,6 %
Second Procedure	8	100,0 %	0	0,0 %
All Procedures	33	94,3 %	2	5,7 %

Tabelle 9.: Ergebnisse All Procedures

Durch die wiederholten Ablationen konnte die Gesamterfolgsrate von 71,4% auf 94,3% erhöht werden (Abbildung 11).

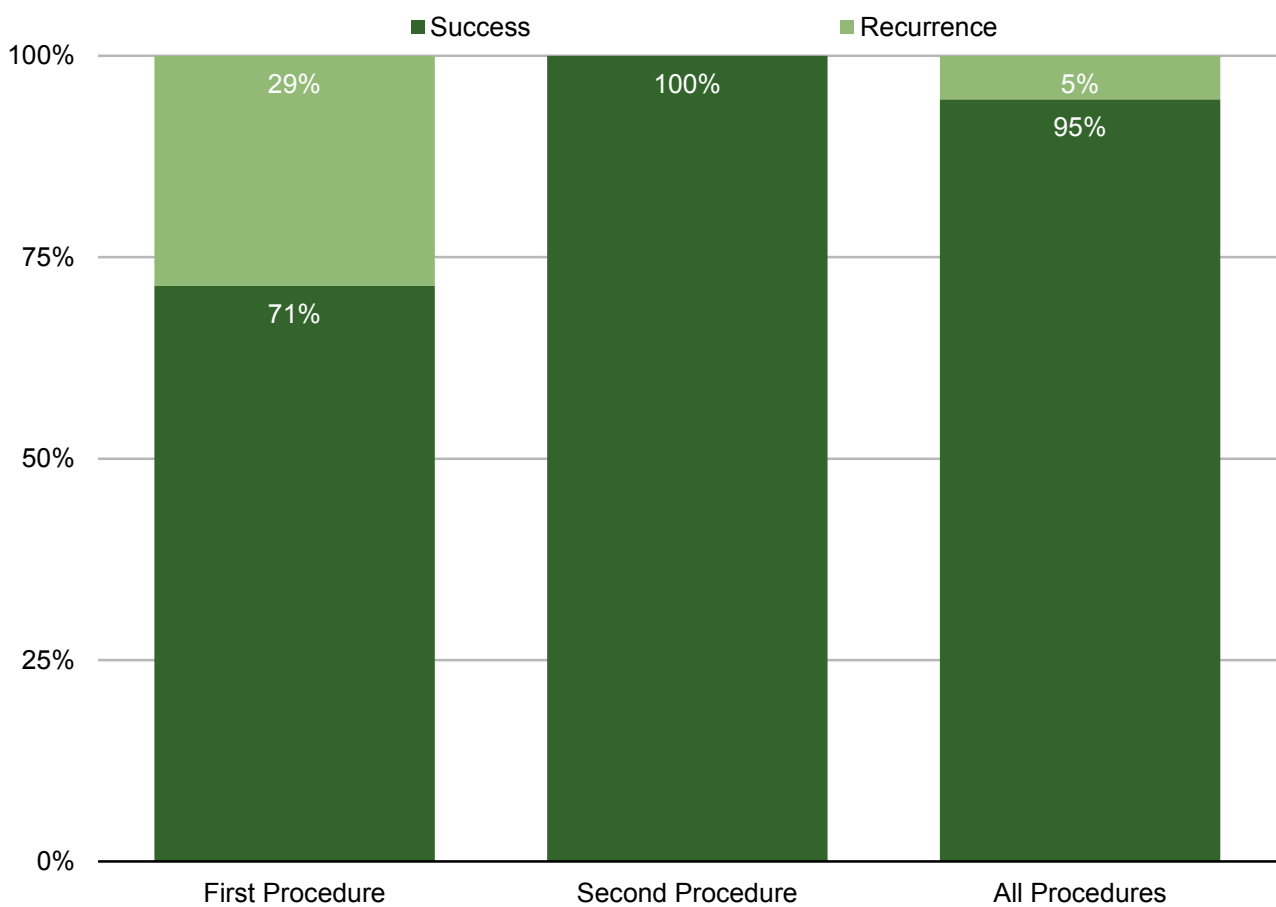


Abbildung 11.: Gesamtergebnis aller Ablation und auf Patienten/Patientinnen bezogen.

3.3.4. Symptome

Das häufigste Symptom vor der Ablation waren Palpitationen, welche von 28 Patienten/Patientinnen (87,5%) vor der Ablation verspürt wurde. Ein präsynkopaler Zustand wurde von fünf Patienten/Patientinnen (14,3%) beschrieben. Jedoch gab es keinen Vorfall einer Synkope (Abbildung 12).

Von 35 eingeschlossenen Patienten/Patientinnen sind bei drei nach Ende der „blanking“ Periode Palpitationen aufgetreten (9,4%). Weiters gab eine Person, die Palpitationen verspürte, zusätzlich einen präsynkopale Zustand an (3,1%).

Fasst man alle Symptome zusammen, haben 31 der 35 Patienten/Patientinnen vor der Katheterablation Beschwerden aufgewiesen (88,5%). Darunter sind zwei Patienten/Patientinnen, welche sowohl Palpitationen als auch präsynkopale Zustände hatten.

Nach der Katheterablation hatten 11,4% weiterhin Symptome wie Palpitationen oder präsynkopale Zustände.

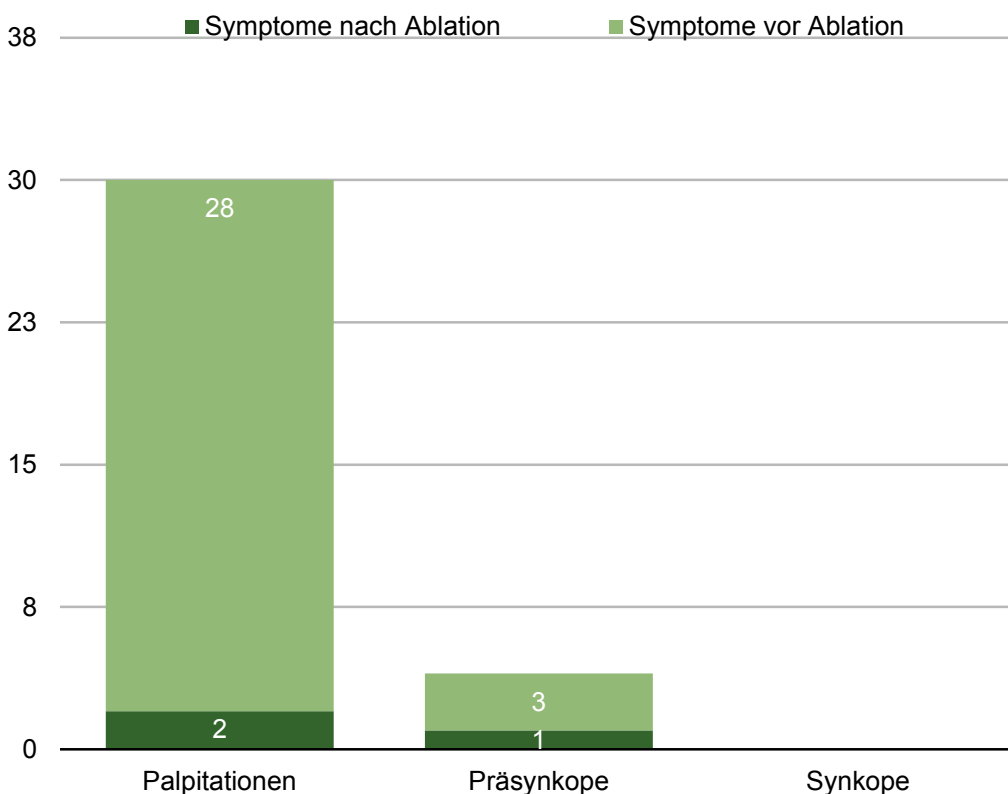


Abbildung 12.: Symptome vor und nach der Ablation.

3.4. SmartTouch® Technologie

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse hinsichtlich der Verwendung von SmartTouch® unterteilt.

3.4.1. Ergebnisse der Katheterablation

Innerhalb beider Gruppen waren sämtliche Katheterablationen primär erfolgreich. Die Komplikationsrate der leichten Komplikationen war innerhalb der Smarttouchgruppe mit 8,3% höher im Vergleich zu 3,6% in der Gruppe ohne SmartTouch®. Das Risiko schwerer Komplikationen lag in der Gruppe ohne SmartTouch® bei 3,6% und war damit höher als in der Gruppe mit SmartTouch®, in der keine schweren Komplikationen auftraten. Innerhalb der Gruppe ohne SmartTouch® gab es einen Vorfall eines Aneurysma Spuriums (Tabelle 10).

Outcome der Katheterablationen					
	kein ST	%	ST	%	Signifikanz
Anzahl Katheterablationen	28	-	36	-	-
Erfolgreiche Katheterablationen	28	100,0 %	36	100,0 %	-
Leichte Komplikationen	1	3,6 %	3	8,3 %	p= 0,43
Schwere Komplikationen	1	3,6 %	0	0 %	p= 0,25

Tabelle 10.: Ergebnisse Katheterablationen - SmartTouch®

3.4.2. Ergebnisse des Follow-Ups

Innerhalb der Smarttouch-Gruppe haben 92,9% die Einschlusskriterien erfüllt, die minimale Follow-Up Zeit beträgt 6,2 Monaten. Innerhalb der Gruppe ohne SmartTouch® sind 32,1% eingeschlossen und die mittlere Beobachtungsdauer beträgt 12,1 Monate.

Für die Auswertung der Second Procedure und Multiple Procedure mussten drei Personen aus der Gruppe ohne SmartTouch® ausgeschlossen werden, da für die erneute Ablation SmartTouch® verwendet wurde.

3.4.3 Erfolg und Rückfallrate

FIRST PROCEDURE

Die Erfolgsrate nach der ersten Ablation beträgt in der Gruppe ohne SmartTouch® 66,7%, in der Smarttouch-Gruppe 73,1%. Die Recurrenzerate beträgt 33,3% in der Gruppe ohne SmartTouch® und 26,9% in der SmartTouch-Gruppe (Tabelle 11).

Ergebnisse der ersten Ablation innerhalb der Untergruppen „Smarttouch“, „kein-Smarttouch“				
	kein ST	%	ST	%
In Follow Up eingeschlossen	9	32,1 %	26	92,9 %
Follow UP - Dauer	52 (44-62)	Wochen	26,7 (8*-53)	Wochen
Recurrence	3	33,3 %	7	26,9 %
Sucess	6	66,7 %	19	73,1 %

Tabelle 11.: Ergebnisse First Procedure - SmartTouch®

Im Log Rank Test zeigt sich zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich AF-freier Follow-Up Zeit kein signifikanter Unterschied. ($p= 0.273$). Die Überlebenszeit ist in Form einer Kaplan-Meier Kurve graphisch dargestellt (Abbildung 13).

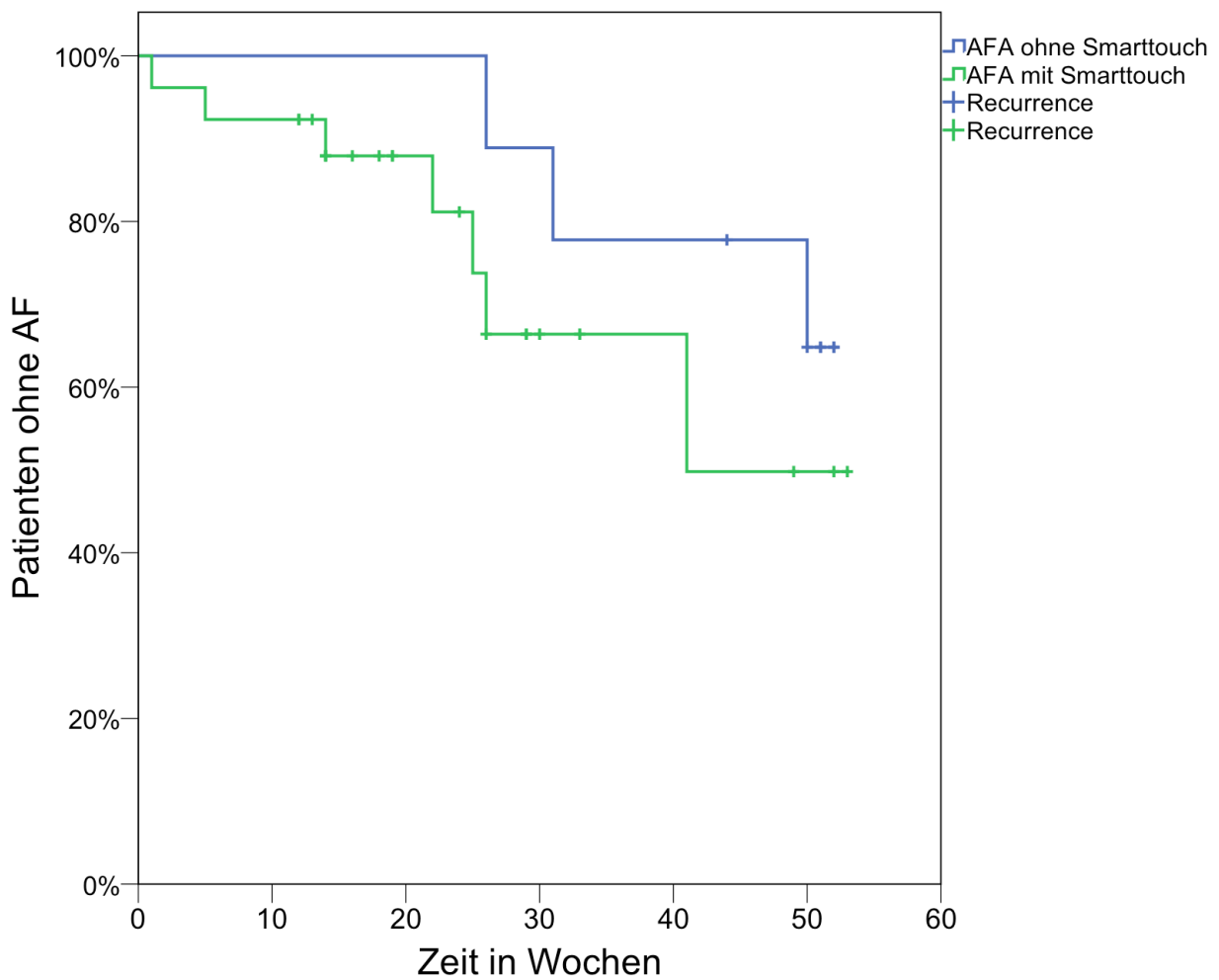


Abbildung 13.: AF freies Survival - First Procedure

REPEAT PROCEDURE

Erneute Ablationen wurden bei acht Patienten/Patientinnen durchgeführt. Fünf dieser Patienten/Patientinnen wurden eingeschlossen, diese sind alle aus der Smart-Touch-Gruppe. Bei zwei Patienten/Patientinnen innerhalb der Smart-Touch-Gruppe wurde keine Ablation durchgeführt.

Alle erneut durchgeführten Ablationen waren sowohl primär als auch im Zuge des Follow-Up erfolgreich (Tabelle 12).

Ergebnisse nach wiederholter Ablation unterteilt nach Verwendung von SmartTouch®						
	kein ST	%	ST	%	Gesamt	%
Eingeschlossen	0	0,0 %	5	100,0 %	5	62,5 %
Erneut durchgeführt	0	-	0	0,0 %	0	0,0 %
	0	-	5	100,0 %	5	100,0 %

Tabelle 12.: Ergebnisse Repeat Procedure - SmartTouch®

MULTIPLE PROCEDURE

Von 56 Patienten/Patientinnen hatten zehn Patienten/Patientinnen eine Recurrence. Acht Patienten/Patientinnen wurden erneut ablatiert, wodurch letztendlich zwei Patienten/Patientinnen am Ende des Beobachtungszeitraumes weiterhin AF hatten. Bei einer dieser beiden Personen war eine erneute Ablation geplant, diese wurde jedoch bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch nicht durchgeführt.

Die Erfolgsrate in der Gruppe ohne SmartTouch® beträgt 100%, in der Gruppe SmartTouch® 92,3%. Die Recurrencerate beträgt in der Gruppe ohne SmartTouch® somit 0,0%, in der SmartTouch®-Gruppe 7,7% (Tabelle 13).

Gesamtergebnis unterteilt nach Verwendung von Smarttouch®						
	kein ST	%	ST	%	Gesamt	%
Eingeschlossen	6	66,7 %	26	100,0 %	32	91,4 %
Rückfall	0	0,0 %	2	7,7 %	2	6,3 %
Erfolgreich	6	100,0 %	24	92,3 %	30	93,8 %

Tabelle 13.: Ergebnisse Multiple Procedure - Smarttouch®

Das Ergebnis des Log Rank Test zeigt eine nicht signifikant erhöhte AF-freie Zeit bei der Gruppe ohne SmartTouch®. ($p= 0.40$). Die AF-Freie Zeit ist in Form einer Kaplan-Meier Kurve graphisch dargestellt (Abbildung 14).

Dieses Ergebnis ist allerdings größtenteils darauf zurückzuführen, dass bei allen drei Patienten/Patientinnen, die in der Gruppe ohne SmartTouch® eine Recurrence hatten, ausgeschlossen wurden, weil bei den wiederholten AFA SmartTouch® verwendet wurde und diese somit nicht mehr einer Gruppe zuordenbar waren.

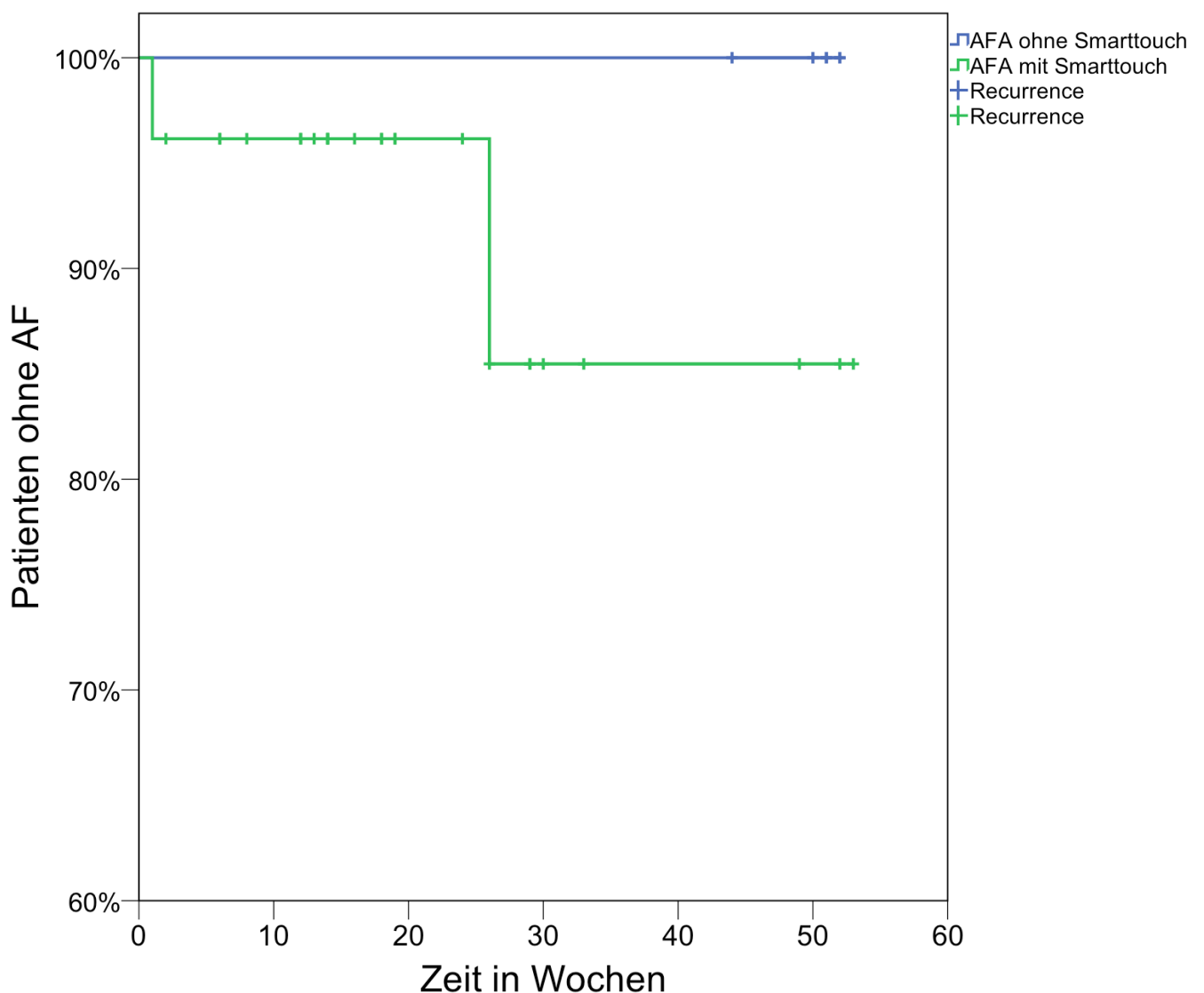


Abbildung 14.: AF freies Survival - All Procedure

3.4.5. Symptome

Innerhalb der Gruppe ohne SmartTouch® lag die Symptomrate vor der Ablation bei 100%, nach der Ablation bei 16,7%. In der Gruppe mit SmartTouch® lag die Symptomrate vor der ersten Ablation bei 96,2%, nach der letzten Ablation bei 7,7%.

In der SmartTouch®-Gruppe hatten vor der ersten Ablation 21 Patienten/Patientinnen Palpitationen (80,8%) und 4 Patienten/Patientinnen Präsynkopen (15,4%), in der Gruppe ohne SmartTouch® hatten 6 Patienten/Patientinnen Palpitationen (100%) und kein/keine Patient/Patientin eine Präsynkope.

Nach der letzten Ablation hatte in der Gruppe ohne SmartTouch® eine Person Palpitationen und kein/keine Patient/Patientin eine Präsynkope. In der SmartTouch®-Gruppe hatten 2 Patienten/Patientinnen Palpitationen (16,7%) und ein/eine Patient/Patientin eine Präsynkopen (3,8%) (Tabelle 14).

Symptome innerhalb der Untergruppen SmartTouch® (ST), „kein-SmartTouch®“ (kein ST)				
	kein ST	%	ST	%
Symptome vor der Ablation	6	100,0 %	25	96,2 %
Palpitationen	6	100,0 %	21	80,8 %
Präsynkope	0	0,0 %	4	15,4 %
Symptome nach der letzten Ablation	1	16,7 %	2	7,7 %
Palpitationen	1	16,7 %	2	7,7 %
Präsynkope	0	0,0 %	1	3,8 %

Tabelle 14.: Symptome - SmartTouch®

4. Interpretation

Ziel dieser Diplomarbeit war die Evaluierung der Erfolgsraten der Ablation, des Outcomes und der Komplikationsraten der AFA unter Verwendung des elektroanatomischen Mappingsystems CARTO-3™ und der SmartTouch®-Technologie.

4.1. Ergebnisse

4.1.1. Gesamtergebnisse

Die Erfolgsrate nach einmaliger Ablation liegt mit 71,4% höher als andere Erfolgsraten nach einem Jahr. Die Gesamterfolgsrate nach mehreren Eingriffen liegt mit 94,3% deutlich über der aus anderen Studien mit 77% (Kapitel 1.5.6.). Allerdings muss bei allen Follow-Up Ergebnissen berücksichtigt werden, dass die durchschnittliche Follow-Up Zeit 7,5 Monate und nicht 12 Monate beträgt.

Die Komplikationsrate beträgt 3,1%. Dies entspricht der durchschnittlichen Rate an schweren Komplikationen (Kapitel 1.5.7). Dieses Ergebnis gibt einen Überblick über die Komplikationsrate in Graz und zeigt, dass diese Intervention in Graz sicher und effektiv ist.

Vor der ersten Katheterablation hatten 88,5% der Patienten/Patientinnen Beschwerden angegeben, wohingegen nach der Katheterablation lediglich 11,4% Beschwerden aufwiesen. Dies zeigt eine deutliche Besserung der Symptomatik.

Es muss berücksichtigt werden, dass Beschwerden wie Palpitationen oder präsynkopale Zustände subjektiv sind und nicht immer tatsächlich AF zugrunde liegt. Dennoch ist infolge des deutlichen Trends anzunehmen, dass die Lebensqualität infolge der verminderten Beschwerden bei vielen Patienten/Patientinnen durch die Katheterablation gesteigert wurde. Zur genaueren Evaluierung der Lebensqualität wären hierfür geeignete Tests durchzuführen.

4.1.2. Smarttouchtechnologie

VERGLEICHBARKEIT

Die Geschlechterverteilung und der BMI waren in beiden Gruppen ident. Das mittlere Alter war in der Gruppe mit SmartTouch® etwas höher, allerdings ohne signifikanten Unterschied.

Die Anzahl an eingeschlossenen Patienten/Patientinnen war hinsichtlich der Katheterablation ebenfalls gleich groß. In der Beurteilung des Follow-Up muss allerdings einschränkend erwähnt werden, dass die Gruppengröße deutlich divergiert.

Der mittlere HAS-BLED und CHA₂DS₂-VASC Score sind in der Gruppe mit SmartTouch® etwas höher (1,8 vs. 2,5 bzw. 1,2 vs. 1,9). Bezüglich beider Faktoren zeigt sich allerdings kein signifikanter Unterschied.

Die mittlere Follow-Up Dauer war in der Gruppe ohne SmartTouch® mit durchschnittlich 52 Wochen deutlich höher als in der Gruppe mit SmartTouch®, in welcher die Beobachtungszeit bei durchschnittlich 26 Wochen lag. Dies wirkt sich auf das Ergebnis insofern aus, dass durch die längere Follow-Up Dauer naturgemäß die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalles erhöht ist.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass beide Gruppen bezüglich des prozeduralen Erfolges der Katheterablation sehr gut vergleichbar sind. Die Gesamterfolgsrate divergieren zwischen beiden Gruppen in Patienten/Patientinnenanzahl und Follow-Up Dauer.

KOMPLIKATIONS- UND ERFOLGSRATE

Die Rate an schweren Komplikationen ist in der Gruppe mit SmartTouch® tendenziell geringer (0% vs. 3,6%; $p=0,25$). Dies entspricht bisherigen Ergebnissen in denen SmartTouch® durch Messung des Anpressdruckes das Komplikationsrisiko senkt.

Die Erfolgsrate nach First Procedure ist in der in der Gruppe mit SmartTouch® nicht signifikant niedriger (73,1% vs. 66,7%, $p=0,27$). Wie auch in der Kaplan-Meier Kurve zu erkennen ist, wirkt sich die kürzere Beobachtungszeit zugunsten der höheren Erfolgsrate in der Gruppe mit

SmartTouch® aus. Graphisch erkennt man, dass entgegen den Ergebnissen anderer Studien die Erfolgsrate relativ zur Beobachtungszeit in der SmartTouch®-Gruppe niedriger ist.

Es ist anzunehmen, dass die Erfolgsrate in der Gruppe ohne SmartTouch® infolge stärkerer Schwankungen aufgrund einer geringeren Patienten/Patientinnenzahl höher ist und sich dies bei einer größeren Patienten/Patientinnenzahl relativieren würde. Die, auch in absoluten Zahlen sehr geringen Unterschiede in beiden Gruppen zeigen ebenfalls, dass eine größere Anzahl an Patienten/Patientinnen benötigt wird, um einen signifikanten Unterschied zu erzeugen.

Die Erfolgsrate nach Multiple Procedure ist in der SmartTouch®-Gruppe nicht signifikant erniedrigt (100,0% vs. 92,3%, $p= 0,40$). Der Trend aus anderen Studien zeigt grundsätzlich eine höhere Erfolgsrate unter der Verwendung von SmartTouch®. Eine Ursache für den entgegengesetzten Trend ist die geringe Patienten/Patientinnenzahl, welche hier den Ausschlag gibt. Mit Zunahme der Follow-Up Dauer und steigender Anzahl an Katheterablationen am Universitätsklinikum Graz können mehr Patienten/Patientinnen in der Datenbank eingeschlossen werden und deutlichere Ergebnisse erzielt werden.

SYMPTOME

In beiden Gruppen war ein Großteil der Patienten/Patientinnen vor der Katheterablation symptomatisch. Es ist anzumerken, dass die Summe der Beschwerderaten innerhalb der Gruppenunterteilung nach SmartTouch® etwas höher ist, als die im vorangegangenen Kapitel beschriebene Gesamtbeschwerderate. Dies erklärt sich durch den Ausschluss von drei asymptomatischen Patienten/Patientinnen infolge des Gruppenwechsels zwischen kein SmartTouch® und SmartTouch®.

Nach der Katheterablation zeigt sich in beiden Gruppen ein deutlicher Rückgang der Beschwerden. Während in der Gruppe ohne SmartTouch® bei 16,7% der Patienten/Patientinnen weiterhin Beschwerden auftraten, war der relative Anteil an Patienten/Patientinnen mit Beschwerden in der SmartTouch®-Gruppe mit 7,7% tendenziell geringer. Eine geringere Beschwerderate nach Katheterablation mit SmartTouch® wäre ein weiterer Faktor der den Nutzen dieser Technologie unterstützt.

4.2. Einschränkungen

Die größte Limitation der Studie war die geringe Fallzahl im Follow-Up der Patienten/Patientinnen ohne SmartTouch®. Durch die noch geringe Anzahl an Patienten/Patientinnen, die in Graz bis 2013 ablatiert wurden, ist das Ergebnis des Vergleiches der beiden Gruppen nicht sehr eindeutig. Um exakte Ergebnisse zu bekommen, werden größere Fallzahlen benötigt, dennoch gibt die Studie einen Überblick über den aktuellen Stand der Qualität der AFA in Graz.

Es muss erwähnt werden, dass die Follow-Up Dauer von 7,5 Monaten ein kurzer Beobachtungszeitraum ist. Insbesondere, da viele Patienten/Patientinnen mehrere Ablationen benötigen und die Rückfallrate im Laufe der Zeit steigt. Der zweite große Einflussfaktor ist eine deutliche Varianz im Beobachtungszeitraum zwischen beiden Gruppen.

Bei einer retrospektiven Studie besteht die Einschränkung, dass nicht alle Daten aufgefunden werden können und somit ein gewisses Datenleck bestehen bleibt. Es ist daher nicht auszuschließen, dass nicht alle Faktoren vollständig dokumentiert und mittels Datenbank erfasst wurden. Leider sind nicht alle aktuellen Studien frei zugänglich, wodurch manche relevante Studien nicht berücksichtigt werden konnten.

Die Bewertung des Gesamtergebnisses in der Gruppe ohne SmartTouch® ist nur eingeschränkt möglich, da die Gruppengröße aufgrund diverser Ausschlüsse lediglich sechs Personen beträgt.

4.3. Schlusswort

Insgesamt kann durch diese Studie ein umfassender Überblick über die Qualität der AFA in Graz gewonnen werden. Diese kann dazu dienen Patienten/Patientinnen bei ihrer Entscheidung für eine Katheterablation zu unterstützen. Leider war die Anzahl der Patienten/Patientinnen in einer der Gruppen sehr gering, wodurch die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen im Follow-Up nur bedingt möglich ist.

Dennoch lässt sich eine tendenziell geringere Komplikationsrate bei vergleichbarer Gesamterfolgsrate erkennen. Die gewonnenen Daten können einerseits in Reviews verwendet werden und andererseits auch in Zukunft mit weiteren Ergebnissen aus später durchgeführten Ablationen ergänzt werden. Weiters können die Ergebnisse international verglichen werden und somit zur Qualitätssicherung des Ablationszentrums am LKH Universitätsklinikum Graz dienen.

5. Bibliografie

1. Go, A.S., et al., Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001. 285(18): p. 2370-5.
2. Lloyd-Jones, D.M., et al., Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004. 110(9): p. 1042-6.
3. Kirchhof, P., et al., Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, 2007. 28(22): p. 2803-17.
4. Bonanno, C., et al., Efficacy and safety of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2010. 11(6): p. 408-18.
5. Calkins, H., When it comes to radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation, have all of our wishes been granted? A perspective on the SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(7): p. 657-9.
6. Lip, G.Y., et al., A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract*, 1997. 47(418): p. 285-9.
7. Israel, C.W., et al., Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(1): p. 47-52.
8. European Heart Rhythm, A., et al., Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 2010. 12(10): p. 1360-420.
9. Heeringa, J., et al., Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 2006. 27(8): p. 949-53.
10. Stewart, S., et al., Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*, 2001. 86(5): p. 516-21.
11. Miyasaka, Y., et al., Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, 2006. 114(2): p. 119-25.
12. Naccarelli, G.V., et al., Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*, 2009. 104(11): p. 1534-9.
13. Deakin, C.D., et al., European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 3. Electrical therapies: automated external defibrillators, defibrillation, cardioversion and pacing. *Resuscitation*, 2010. 81(10): p. 1293-304.
14. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working, G., Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*, 2007. 69(6): p. 546-54.
15. Thomas, M.C., et al., Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens*, 2008. 21(10): p. 1111-6.
16. Mitchell, G.F., et al., Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*, 2007. 297(7): p. 709-15.

17. Nieuwlaat, R., et al., Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 2005. 26(22): p. 2422-34.
18. Nabauer, M., et al., The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*, 2009. 11(4): p. 423-34.
19. Goette, A., et al., Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J*, 2009. 30(11): p. 1411-20.
20. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991. 22(8): p. 983-8.
21. Healey, J.S., et al., Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*, 2012. 366(2): p. 120-9.
22. Friberg, L., N. Hammar, and M. Rosenqvist, Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 2010. 31(8): p. 967-75.
23. Barber, M., et al., Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. *J Thromb Haemost*, 2004. 2(11): p. 1873-8.
24. Georgiadis, D., et al., Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls. *Stroke*, 1997. 28(6): p. 1203-7.
25. Knecht, S., et al., Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*, 2008. 29(17): p. 2125-32.
26. Stewart, S., et al., A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*, 2002. 113(5): p. 359-64.
27. Hylek, E.M., et al., Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2003. 349(11): p. 1019-26.
28. Thrall, G., et al., Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*, 2006. 119(5): p. 448 e1-19.
29. Israel, C.W., et al., Incidence of atrial tachyarrhythmias in pacemaker patients: results from the Balanced Evaluation of Atrial Tachyarrhythmias in Stimulated patients (BEATS) study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006. 29(6): p. 582-8.
30. Kirchhof, P., et al., Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 2007. 9(11): p. 1006-23.
31. Kopecky, S.L., et al., The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med*, 1987. 317(11): p. 669-74.
32. Gage, B.F., et al., Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001. 285(22): p. 2864-70.
33. Lip, G.Y., et al., Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010. 137(2): p. 263-72.

34. Lip, G.Y., et al., Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*, 2010. 41(12): p. 2731-8.
35. Pisters, R., et al., A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 2010. 138(5): p. 1093-100.
36. January, C.T., et al., 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2014.
37. Hart, R.G., L.A. Pearce, and M.I. Aguilar, Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007. 146(12): p. 857-67.
38. Aithal, G.P., et al., Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*, 1999. 353(9154): p. 717-9.
39. D'Andrea, G., et al., A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*, 2005. 105(2): p. 645-9.
40. Verhoef, T.I., et al., Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Br J Clin Pharmacol*, 2014. 77(4): p. 626-41.
41. Connolly, S.J., et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009. 361(12): p. 1139-51.
42. Granger, C.B., et al., Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011. 365(11): p. 981-92.
43. Patel, M.R., et al., Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011. 365(10): p. 883-91.
44. Camm, A.J., et al., 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 2012. 14(10): p. 1385-413.
45. Van Gelder, I.C., et al., A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002. 347(23): p. 1834-40.
46. Roy, D., et al., Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008. 358(25): p. 2667-77.
47. Hagens, V.E., et al., 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*, 2004. 43(2): p. 241-7.
48. Hsu, L.F., et al., Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2004. 351(23): p. 2373-83.
49. Van Gelder, I.C., et al., Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2010. 362(15): p. 1363-73.

50. Kirchhof, P., et al., Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*, 2012. 380(9838): p. 238-46.
51. Hohnloser, S.H., et al., Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009. 360(7): p. 668-78.
52. Connolly, S.J., et al., Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011. 365(24): p. 2268-76.
53. Kober, L., et al., Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*, 2008. 358(25): p. 2678-87.
54. Agency, E.M., European Medicines Agency recommends restricting use of Multaq. 2011.
55. Cappato, R., et al., Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010. 3(1): p. 32-8.
56. Ndrepepa, G., Estner, H., C. Schmitt, Deisenhofer, I., Zrenner, B., Ablation of cardiac arrhythmias - energy sources and mechanisms of lesion formation, in *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias. A practical approach*. 2006: p. 35-54.
57. Calkins, H., et al., 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2012. 9(4): p. 632-696 e21.
58. Sarabanda, A.V., et al., Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 46(10): p. 1902-12.
59. Ndrepepa, G., et al., Three - dimensional electroanatomic mappingsystems, in *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias. A practical approach*. C. Schmitt, Deisenhofer, I., Zrenner, B.,. 2006, Steinkopff Verlag: Darmstadt.: p. 55-76.
60. Cooke, P.A. and D.J. Wilber, Radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentry tachycardia utilizing nonfluoroscopic electroanatomical mapping. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998. 21(9): p. 1802-9.
61. Gepstein, L., G. Hayam, and S.A. Ben-Haim, A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation*, 1997. 95(6): p. 1611-22.
62. Piorkowski, C., et al., First in human validation of impedance-based catheter tip-to-tissue contact assessment in the left atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009. 20(12): p. 1366-73.
63. Reddy, V.Y., et al., The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study. *Heart Rhythm*, 2012. 9(11): p. 1789-95.
64. Kimura, M., et al., Comparison of lesion formation between contact force-guided and non-guided circumferential pulmonary vein isolation: a prospective, randomized study. *Heart Rhythm*, 2014. 11(6): p. 984-91.
65. Natale, A., et al., Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(7): p. 647-56.

66. Wilber, D.J., et al., Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010. 303(4): p. 333-40.
67. Wutzler, A., et al., Contact force mapping during catheter ablation for atrial fibrillation: procedural data and one-year follow-up. *Arch Med Sci*, 2014. 10(2): p. 266-72.
68. Andrade, J.G., et al., Pulmonary vein isolation using "contact force" ablation: The effect on dormant conduction and long-term freedom from recurrent atrial fibrillation-A prospective study. *Heart Rhythm*, 2014. 11(11): p. 1919-24.
69. Wakili, R., et al., Impact of real-time contact force and impedance measurement in pulmonary vein isolation procedures for treatment of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*, 2014. 103(2): p. 97-106.
70. Jarman, J.W., et al., Relationship Between Contact Force Sensing Technology and Medium Term Outcome of Atrial Fibrillation Ablation: A Multicenter Study of 600 Patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014.
71. Calkins, H., et al., Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009. 2(4): p. 349-61.
72. Haissaguerre, M., et al., Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005. 16(11): p. 1138-47.
73. Piorkowski, C., et al., Value of different follow-up strategies to assess the efficacy of circumferential pulmonary vein ablation for the curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005. 16(12): p. 1286-92.
74. Jabaudon, D., et al., Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke*, 2004. 35(7): p. 1647-51.
75. Bertaglia, E., et al., Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005. 28(5): p. 366-71.
76. Vasamreddy, C.R., et al., Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004. 15(6): p. 692-7.
77. Oral, H., et al., Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 40(1): p. 100-4.
78. Joshi, S., et al., Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009. 20(10): p. 1089-94.
79. Hoyt, H., et al., Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Heart Rhythm*, 2011. 8(12): p. 1869-74.
80. Scherr, D., et al., Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009. 20(4): p. 379-84..