

Diplomarbeit

**Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktorenmodifikation
auf das Outcome nach Vorhofflimmerablation**

eingereicht von

Philip Dehinde

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Kardiologie

des LKH Univ. Klinikums Graz

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Daniel Scherr
Dr. Martin Manninger-Wünscher, PhD**

Graz, 30. September 2019

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 30. September 2019

Philip Dehinde eh.

Danksagungen

Zunächst möchte ich mich herzlich bei meinen Diplomarbeitsbetreuern Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Daniel Scherr und Dr. Martin Manninger-Wünscher, PhD für die Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Eine bessere Betreuung kann man sich als Student wirklich nicht wünschen.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie, ohne die all dies nicht möglich gewesen wäre. Insbesondere meinen Eltern Patricia und Sanya, aber auch meinen wunderbaren Stiefeltern Franziska und Christoph möchte ich herzlich für die bedingungslose Unterstützung während der letzten 25 Jahre danken.

Vielen Dank auch an die liebe Agnes, ohne die ich vielleicht Anwalt geworden wäre.

Zusammenfassung

Hintergrund

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und stellt eine stetig größer werdende, sozioökonomisch relevante Herausforderung dar. Obwohl sich die Behandlung mittels Katheterablation (KA) als sichere und effektive Strategie zum Management von PatientInnen mit symptomatischem Vorhofflimmern entwickelt hat, muss die Effizienz der Intervention weiter verbessert werden. Einige kardiovaskuläre Risikofaktoren konnten maßgeblich mit der Entstehung und Progression der Erkrankung in Zusammenhang gestellt werden und stellen hierbei einen attraktiven Ansatzpunkt dar.

Methoden

Artikel und Reviews, die sich mit dem Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktorenmodifikation auf den Krankheitsverlauf von Vorhofflimmern nach Katheterablation auseinandersetzten, wurden im Rahmen einer PubMed Literaturrecherche identifiziert, analysiert und verglichen.

Ergebnisse

Drei identifizierte Kohortenstudien beurteilten den Einfluss von Gewichtsreduktion auf das Outcome nach KA. Während eine Studie verbesserte Raten an Sinusrhythmuserhaltung zeigte, war in den beiden anderen Studien Gewichtsreduktion nicht mit verbesserten Outcomes nach KA assoziiert.

Zwölf identifizierte Studien beschäftigten sich mit einer Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) nach KA. In sieben von zehn observierenden Studien war eine zusätzliche RAAS-Inhibition nicht mit verbesserten Outcomes nach Ablation assoziiert. In einer randomisiert kontrollierten Studie (RCT) verbesserte eine dreimonatige Behandlung mittels Perindopril nach KA die Sinusrhythmuserhaltung. In einem weiteren RCT zeigte sich nach Ablation kein additiver Benefit von Irbesartan gegenüber Amlodipin.

Drei Meta-Analysen erfassten die Vorteile von nächtlicher kontinuierlicher Überdruckatmung (CPAP) bei PatientInnen mit obstruktiver Schlafapnoe nach Katheterablation. Alle drei Studien konkludierten, dass CPAP-Therapie das Outcome nach Ablation verbessert.

Alkoholkonsum ist mit schlechteren Outcomes nach Katheterablation assoziiert. Bisher behandelten keine Studien den Einfluss von Maßnahmen zur Reduktion des Alkoholkonsums auf das Outcome nach KA.

Bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 verbesserte die Behandlung mittels oraler Antidiabetika in einer observierenden Studie das Outcome nach KA.

Statine konnten in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2018 nicht mit verbesserter Sinusrhythmuserhaltung nach Ablation assoziiert werden.

Zusammenfassung

Der Modifikation kardiovaskulärer Risikofaktoren kommt in der Behandlung von Vorhofflimmern eine wichtige Rolle zu. Während der Vorteil klassischer pharmakologischer „Upstream-Therapien“ wie RAAS-Inhibition und Statintherapie weiterhin gemischte Ergebnisse zeigt, konnten in einigen observierenden Studien Vorteile von Programmen zur Gewichtsreduktion und CPAP-Therapie gezeigt werden. Groß angelegte RCTs sollten evaluieren ob die Modifikation mehrerer Risikofaktoren einen kumulativen Effekt auf die Outcomes nach KA hat.

Abstract

Background

Atrial Fibrillation is the most common sustained arrhythmia in the world and represents a growing social and economic problem. While the treatment with catheter ablation (CA) proved to be a safe and effective strategy in the management of symptomatic patients, there still is progress to be made. Cardiovascular risk factors contribute to the pathogenesis and progression of the disease and are an attractive target for strategies to improve the rates of sinus rhythm after catheter ablation.

Methods

In a PubMed literature research relevant articles and reviews, that evaluate the influence of risk factor modification on the outcomes after catheter ablation were identified, analyzed and compared.

Results

Three cohort studies assessed the influence of weight reduction in obese/overweight patients after CA. While one of the studies showed a benefit of weight reduction, the other two did not.

Ten identified observational studies evaluated the benefit of an inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) after CA. Seven of these ten studies did not show a beneficial effect of RAAS-Inhibition on the outcome after CA. In one randomized controlled study (RCT) a three-month course of daily perindopril after CA resulted in improved maintenance of sinus rhythm. In the other RCT no difference could be observed between the administration of amlodipine and irbesartan after CA.

Three Meta-Analyses assessed the benefits of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) after CA in patients with obstructive sleep apnea. They all included the same 5 observational studies and concluded, that CPAP therapy improves outcomes after CA.

Increased consumption of alcohol has been linked to worse maintenance of sinus rhythm after CA.

One observational study showed improved sinus rhythm maintenance after CA through treatment with pioglitazone.

In a 2018 Meta-Analysis, statin use was not associated with improved outcomes after ablation.

Summary

The modification of cardiovascular risk factors plays an important role in the treatment of AF. Some observational studies have shown improvements of sinus rhythm maintenance through weight reduction and therapy with CPAP. Large scaler RCTs should be performed to evaluate whether extensive modification of multiple risk factors results in a cumulative improvement of outcomes after CA.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis.....	vii
Glossar und Abkürzungen.....	viii
Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
1 Einführung.....	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Definition.....	2
1.3 Diagnostik.....	4
1.4 Pathophysiologie.....	4
1.5 Behandlung.....	8
2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Katheterablation.....	20
2.1 Adipositas und Gewichtsreduktion.....	20
2.2 Bewegung und Sport.....	30
2.3 Hypertension/RAAS.....	31
2.4 Obstruktives Schlafapnoe Syndrom.....	37
2.5 Alkoholkonsum.....	40
2.6 Diabetes mellitus (DM).....	43
2.7 Hyperlipidämie/Statine.....	45
3 Diskussion.....	48
4 Literaturverzeichnis.....	53

Glossar und Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AF	Atrial Fibrillation=VHF
AFSS	Atrial Fibrillation Severity Score
AHA	American Heart Association
AP	Aktionspotential
APD	Action Potential Duration
ARB	Angiotensinrezeptor Blocker
AT1R	Angiotensin-Typ1-Rezeptor
BMI	Body Mass Index
CBA	Kryoballonablation
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
DAD	Delayed Afterdepolarizations
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiographie
ESC	European Society of Cardiology
HDL-C	High density lipoprotein- Cholesterin
HR	Hazard Ratio
IK1	Inward Rectifier Kaliumkanal
INR	International Normauzed Ratio
KI	Konfidenzintervall
LDLc	Low-density-lipoprotein Cholesterin
LAPV	Lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MRA	Mineralkortikoidrezeptor Antagonist
mS	metabolisches Syndrom
NOAK	Nicht Vitamin-K-Antagonist orale Antikoagulanzen
NPAF	Nicht paroxysmales Vorhofflimmern
OAD	Orale Antidiabetika
OAK	Orale Antikoagulation
OAKs	Orale Antikoagulanzen
OSA	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom

PAF	Paroxysmales Vorhofflimmern
PVI	Pulmonalvenenisolation
PVS	Pulmonalvenenstenose
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomized controlled trial
RFA	Radiofrequenzablation
ROS	Reactive Oxygen Species
RR	Risk Ratio
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
TGF β	Tissue Growth Factor Beta
TPZ	Thromboplastinzeit
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K Antagonist
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Beispiel-EKG bei Vorhofflimmern.....	4
Abbildung 2 Aktionspotentiale von Ventrikeln, Atrium und Sinusknoten.....	5
Abbildung 3 Entscheidungsbaum bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern[2].....	13

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Typen von Vorhofflimmern.....	3
Tabelle 2 Gewichtsreduktion und das Outcome nach Katheterablation.....	29
Tabelle 3 RAAS-Inhibition und das Outcome nach Katheterablation.....	36

1 Einführung

1.1 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die häufigste, anhaltende kardiale Rhythmusstörung und ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Schlaganfällen, Herzinsuffizienz, dem plötzlichen Herztod und kardiovaskulärer Morbidität im Allgemeinen.[1] Im Laufe der letzten Jahrzehnte stiegen Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung, insbesondere in industrialisierten Staaten, sukzessive an. Die initialen Kohortenstudien diesbezüglich wurden Ende des 20. Jahrhunderts durchgeführt und ließen eine Prävalenz von rund einem Prozent vermuten. Neuere Studien deuten jedoch in Europa auf eine weit höhere Prävalenz zwischen 1,9 und 2,9%. [2] Dieser ansteigende Trend wird sich aus verschiedenen Gründen wohl auch in der Zukunft fortsetzen. Da das Alter der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Vorhofflimmern ist, steigt mit der allgemeinen Lebenserwartung auch die Prävalenz der Erkrankung. [3] Andere, modifizierbare Risikofaktoren der Erkrankung, wie Adipositas und obstruktive Schlafapnoe, sind jedoch ebenfalls weiterhin auf dem Vormarsch. Häufigeres Screening trägt wohl auch einen Teil zur vermehrten Diagnostizierung der Erkrankung bei. Obwohl Frauen aufgrund ihrer statistisch höheren Lebenserwartung einen Großteil der PatientInnen mit Vorhofflimmern ausmachen, tritt die Erkrankung verhältnismäßig öfter bei Männern auf. [2]

Die Rhythmusstörung ist nicht nur aufgrund der unangenehmen Symptomatik und der damit verbundenen Einschränkung der Lebensqualität, sondern insbesondere auch aufgrund der mit ihr einhergehenden Komplikationen, eine sozioökonomisch äußerst relevante Erkrankung. Im Rahmen der ungeordneten Vorhoferregung kann es zu einer Verlangsamung des kardialen Blutflusses kommen, was die Entstehung von Thromben begünstigt. Aus diesem Grund ist Vorhofflimmern deutlich mit thromboembolischen Ereignissen, insbesondere Schlaganfällen assoziiert. 20-30% der PatientInnen mit ischämischen Schlaganfällen hatten vor, während oder nach dem Ereignis eine Diagnose von Vorhofflimmern. [1] Vorhofflimmern ist auch eng mit der Diagnose der Herzinsuffizienz verknüpft. Die Prävalenz der Arrhythmie in PatientInnen mit Herzinsuffizienz liegt zwischen 13 und 27%. [4] Das Ausmaß des kausalen Zusammenhangs der beiden Konditionen ist unklar, da einerseits beide Erkrankungen einander zu begünstigen scheinen,

und andererseits in beiden Fällen viele der zugrundeliegenden Risikofaktoren die Gleichen sind. Bekannt ist, dass lange bestehendes Vorhofflimmern zu einem strukturellen Umbau der Ventrikel, zu einer sogenannten Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie, führen kann. Dieser Umbau geht dann meist mit einer Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion, also einer Herzinsuffizienz, einher. Aufgrund dieser potentiellen Komplikationen ist die Diagnose Vorhofflimmern mit signifikanter Morbidität und Mortalität assoziiert. In einer groß angelegten, schwedischen Fall-Kontroll Studie hatten hospitalisierte PatientInnen mit Vorhofflimmern im Verlauf, je nach Alter und Geschlecht, ein relatives Mortalitätsrisiko zwischen 1,24 und 2,15. Interessanterweise wirkte sich die Erkrankung bei Frauen und jüngeren PatientInnen stärker auf die relative Mortalität aus, als bei Männern und älteren PatientInnen. [5]

Aufgrund der schwerwiegenden Folgen von Vorhofflimmern entsteht in der medizinischen Betreuung dieser PatientInnen auch eine erhebliche monetäre Belastung für das Gesundheitssystem. Laut einer 2011 erstellten Studie lagen die jährlichen Kosten alleine in den USA zwischen sechs und 26 Milliarden US-Dollar. [6] Ein großer Teil dieser Kosten wurde durch häufige Hospitalisierungen von PatientInnen mit Vorhofflimmern verursacht. Aufgrund dieser Tatsache ist es immens wichtig Behandlungsstrategien zu entwickeln, die Exazerbationen der Erkrankung in Form von Schlaganfällen und dekompensierter Herzinsuffizienz verhindern oder vermindern.

1.2 Definition

Laut der *American Heart Association* ist Vorhofflimmern eine supraventrikuläre Arrhythmie, die durch eine unkoordinierte atriale Aktivierung und konsekutive Beeinträchtigung der atrialen mechanischen Funktion, charakterisiert ist.[7] Typische Symptome dieser zu Beginn meist episodisch auftretenden Herzrhythmusstörung sind Herzrasen, Palpitationen, Dyspnoe, Angina Pectoris-artige Beschwerden, Lethargie und Schlafprobleme.[1]

Die Erkrankung folgt einem klassischen progressiven Verlauf der eine Einteilung aufgrund der Chronizität der Episoden zulässt. Es wird zwischen erstmals diagnostiziertem, paroxysmalem, persistierendem, lang anhaltend persistierendem und permanentem Vorhofflimmern unterschieden.[1] Im Rahmen von klinischen Studien wird häufig lediglich zwischen paroxysmalem („paroxysmal atrial fibrillation“=PAF) und nicht paroxysmalem (NPAF) unterschieden.

Tabelle 1 Typen von Vorhofflimmern, direkt entnommen aus: ESC Pocket Guidelines: Management von Vorhofflimmern[1]

Erstmals diagnostiziertes VHF	AF, das bisher noch nicht diagnostiziert wurde, unabhängig von der Dauer der Rhythmusstörung oder von Vorliegen und Schwere verbundener Symptome.
Paroxysmales VHF	Endet von allein, meist binnen 48 Stunden. AF-Episoden, die binnen 7 Tagen zum Sinusrhythmus zurückkehren oder in diesem Zeitraum kardiovertiert werden, sollten als paroxysmal bezeichnet werden.
Persistierendes VHF	AF, das länger als 7 Tage anhält, einschließlich von Episoden, die frühestens nach 7 Tagen durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet werden.
Lang anhaltend persistierendes VHF (LAPV)	Ununterbrochenes VHF, das mindestens 1 Jahr angehalten hat, bevor die Entscheidung zu einer Rhythmus-erhaltenden Behandlung getroffen wird.
Permanentes VHF	VHF, dessen Vorliegen vom Patienten/ von der Patientin (und Arzt/Ärztin) akzeptiert wird. Definitionsgemäß werden Rhythmus-erhaltende Maßnahmen bei PatientInnen mit permanentem AF nicht durchgeführt. Sollte eine Rhythmus-erhaltende Maßnahme erfolgen, würde die Rhythmusstörung neu als lang anhaltend persistierendes AF bezeichnet

Dieser charakteristisch, progressive Zeitverlauf spiegelt sich auf einer pathophysiologischen Ebene im Umbau der atrialen Struktur wider („atrial substrate remodelling“).

Früher wurde ein Auftreten von Vorhofflimmern ohne signifikante strukturelle Herzerkrankung, typischerweise bei jungen PatientInnen, als „lone atrial fibrillation“ bezeichnet. Da diese Definition stets mit großer Variabilität behaftet war und sie keinen deutlichen klinischen Mehrwert bringt, wird von dieser Art der Klassifikation vermehrt Abstand genommen.[8]

Eine weitere Unterscheidung lässt sich anhand der Ausprägung von Symptomen der PatientInnen treffen. Während symptomatische PatientInnen die Erkrankung, etwa durch Palpitationen, bewusst fühlen, spüren asymptomatische PatientInnen die Rhythmusstörung nicht („silent atrial fibrillation“). Einige PatientInnen haben sowohl symptomatische als auch asymptomatische Episoden.[1] Bis zu 40% der PatientInnen mit Vorhofflimmern sind asymptomatisch.[9] Die Unterscheidung, zwischen symptomatischem und asymptomatischem Vorhofflimmern hat durchaus Implikationen für die Behandlungsstrategie, da primär symptomatische PatientInnen von einer Rhythmuskontrolle profitieren.

1.3 Diagnostik

Wie bereits erwähnt, kann sich Vorhofflimmern entweder symptomatisch oder asymptomatisch präsentieren. Die typischen Symptome von Herzrasen, Palpitationen und verminderter Belastbarkeit führen häufig zur ambulanten Vorstellung und daraufhin zur Durchführung einer Elektrokardiographie (EKG). Dies ist einfachste und wohl das häufigste verwendete Mittel zur sicheren Diagnose von Vorhofflimmern. Es zeigt sich hierbei ein charakteristisches Muster aus irregulären RR-Intervallen und nicht klar erkennbaren P-Wellen.



Abbildung 1 Beispiel-EKG bei Vorhofflimmern

Eine Herausforderung stellt die Diagnose von asymptomatischem Vorhofflimmern dar. In diesem PatientInnenkollektiv manifestiert sich die Erkrankung häufig erstmals in Form von schweren Komplikationen wie einem Schlaganfall. Screening von asymptomatischen PatientInnen sollte insbesondere in älteren Populationen (>65 J.) und bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz in Erwägung gezogen werden. Dies kann auf opportunistische Weise mittels EKG oder Pulstastung erfolgen.[1] Genaue Empfehlungen bezüglich systematischer Screeningprogramme von asymptomatischen PatientInnen gibt es in den derzeitigen Guidelines jedoch noch nicht. Klarer definiert ist jedoch die Detektion von potentiell Vorhofflimmern als Ursache eines Schlaganfalls. Hierbei sollte sowohl ein kurzzeitiges EKG, und falls dieses negativ ist, ein zumindest 72 Stunden andauerndes EKG-Monitoring erfolgen.[1]

1.4 Pathophysiologie

Der Entstehung von Vorhofflimmern liegen komplizierte pathophysiologische Mechanismen zugrunde. Um diese Prozesse besser zu verstehen, ist es hilfreich

die physiologische Herzaktion zu beleuchten. Der Herzschlag beginnt im Sinusknoten, dem natürlichen Taktgeber des Herzens. Von dort breitet sich eine Erregungswelle über die Vorhöfe hin zum AV-Knoten und dem Rest des Herzens aus. Der Sinusknoten hat elektrophysiologische Eigenschaften, die eine automatisierte Depolarisierung, ohne Triggerung durch benachbarte Zellen, fördern. Die Schrittmacherzellen durchlaufen hierbei einen konstanten Zyklus aus Depolarisation und Repolarisation, sie weisen kein wirkliches Ruhepotential auf. Das autonome Nervensystem, sowie stark negative Membranpotentiale triggern in Sinusknotenzellen, über den If-Ionenkanal einen Kationeneinstrom (hauptsächlich Na^+), die sogenannte „Funny Current“. Dies verursacht eine kontinuierliche langsame Depolarisation mit konsekutiver Öffnung spannungsabhängiger Kalziumkanäle. Dadurch kommt es zu einer schnelleren Depolarisation, woraufhin die Kalziumkanäle geschlossen werden und es über spannungsabhängige Kaliumkanäle zur Repolarisation kommt. Obwohl andere atriale Myozyten ebenfalls eine Funny Current aufweisen, überwiegt bei ihnen die Aktivität des *Inward Rectifier Kaliumkanals (IK1)*, der durch einen konstanten Kaliumausstrom ein negatives Ruhepotential fördert und damit spontane Depolarisationen verhindert. In diesen Zellen muss unter physiologischen Verhältnissen ein Kationeneinstrom aus benachbarten Zellen über Gap-Junctions erfolgen, damit ein gewisses Schwellenpotential (Threshold-Potential) erreicht wird und ein Aktionspotential (AP) ausgelöst werden kann. Nach diesem ausgelösten AP ist die Zelle einige Zeit nicht erregbar, also refraktär. Verkürzungen der Refraktärzeit spielen in der Pathogenese von Vorhofflimmern eine bedeutende Rolle.

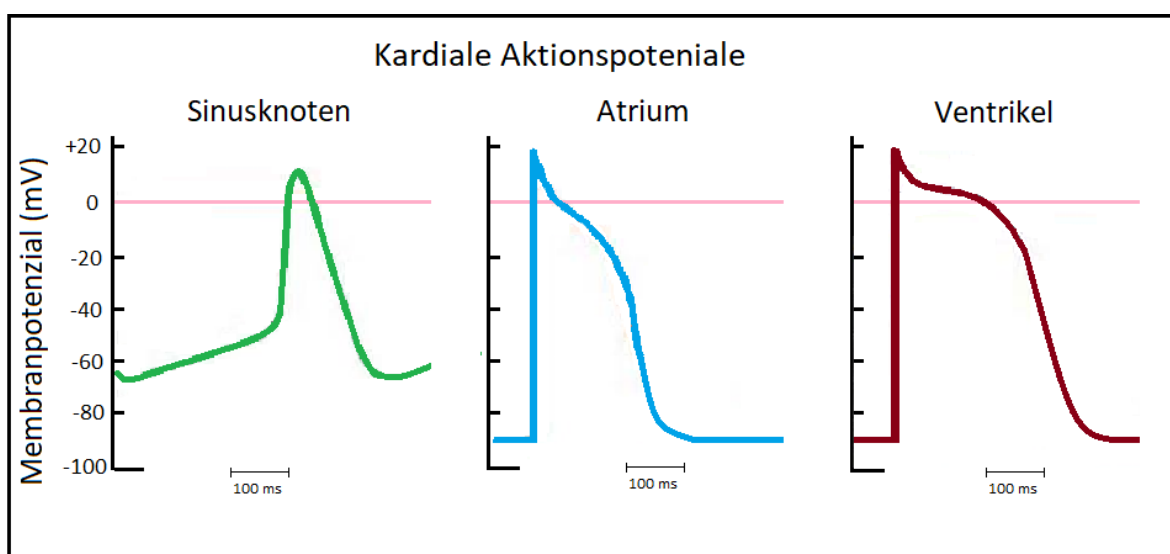


Abbildung 2 Aktionspotentiale von Ventrikeln, Atrium und Sinusknoten

1.4.1 Ektope Foci

Nun können einige Beeinträchtigungen in diesem System eine unkoordinierte Bewegung der Vorhöfe begünstigen. Ein in der Entstehung von Vorhofflimmern etablierter Mechanismus, ist das Auftreten ektopter Foci.[10] Dies sind Zellverbände, die durch, vom physiologischen Reizleitungssystem unabhängige, autonome Depolarisationen gekennzeichnet sind und das Potential haben eine atriale Herzaktion auszulösen. In einer wegweisenden Studie konnten Haissaguerre et al. die Pulmonalvenen als wichtigsten Ursprung ektopter Foci in PatientInnen mit Vorhofflimmern identifizieren.[11] Schon in den 60er Jahren wurde beschrieben, dass vom linken Atrium aus myokardiale Fasern, sogenannte „Sleeves“, einige Zentimeter weit in die Pulmonalvenen verlaufen.[12] Über diese Fasern könnten ektope, autonome Schrittmacherzentren in den Pulmonalvenen atriale Arrhythmien verursachen. Warum sich gerade in den Pulmonalvenen häufig solche ektope Foci bilden liegt wohl an den ungewöhnlichen elektrophysiologischen Eigenschaften dieses Gewebes. Beispielsweise zeigt sich in Sleeve-Myozyten eine, im Gegensatz zu atrialen Myozyten, um 40% verminderte Dichte des *Inward Rectifier Kaliumkanals (IK1)*. [13] Der IK1 verhindert, wie bereits erwähnt, automatische Depolarisationen durch eine Aufrechterhaltung des negativen Ruhepotentials. Dieser Umstand führt also zu einer erleichterten Exzitabilität in den Pulmonalvenen. Weiters konnten in den Pulmonalvenen, einige eigentlich dem Reizleitungssystem zuzuordnende Zelllinien, wie beispielsweise Purkinje-Zellen, identifiziert werden.[14]

1.4.2 Reentry-Kreisläufe

Ein weiterer wichtiger Mechanismus für die Entstehung von Vorhofflimmern ist die Bildung eines Reentry-Kreislaufs innerhalb der Atrien. Ein Reentry-Kreislauf ist ein vom Reizleitungssystem unabhängiger kreisender Depolarisationskreislauf, dessen Entstehung durch ein vulnerables atriales Substrat begünstigt wird. Wie diese Reentry-Mechanismen genau ablaufen ist weiter Gegenstand verschiedenster Untersuchungen. Die zwei gängigsten Theorien diesbezüglich sind die der „multiple wavelets“ und jene der „reentrant rotors“. Beide Hypothesen, sowie auch ursprüngliche Überlegungen bezüglich des Vorhandenseins ektopter Foci haben ihre Wurzeln im frühen 20. Jahrhundert.[15] Verkürzungen der effektiven Refraktärzeit und Verlangsamungen der Ausbreitungsgeschwindigkeit

der atrialen Erregung sind maßgebliche Faktoren für die Entstehung solcher Reentry-Kreisläufe.

Die Multiple Wavelet Theorie besagt, dass es im Rahmen von Vorhofflimmern zum Auftreten multipler Wellenfronten kommt, die miteinander auf ungeordnete Weise interagieren.

Reentry-Kreisläufe in Form eines Rotors entstehen, wenn die Wellenfront auf eine funktionelle oder anatomische Barriere stößt, und die Welle dadurch destabilisiert wird. Im Zuge dessen kommt es zur Bildung einer rotierenden spiralförmigen Welle, dessen Zentrum nicht erregtes Gewebe, den sogenannten Core, darstellt. [14] Diese Reentry-Rotoren emittieren wiederum hochfrequente, jedoch periodische Wellen. Die bei Vorhofflimmern beobachtbare, unkoordinierte elektrische Aktivität entsteht hierbei wiederum durch funktionelle oder anatomische Barrieren, an denen die emittierten Wellenfronten weiter fragmentiert werden.[15] Vermehrte Fibrosierung, sowie Veränderungen in der myozytären Elektrophysiologie begünstigen die Entstehung solcher Hindernisse. Wenn emittierte Wavelets auf funktionell elektrische Barrieren treffen, haben sie das Potential ihrerseits um das Hindernis zu kreisen und einen Tochterrorotor zu bilden (multiple circuit reentry).[16]

1.4.3 Atriales Substrate Remodelling

Als „atrial substrate remodelling“ werden jene Prozesse bezeichnet, die durch strukturelle oder funktionelle Veränderungen der Vorhöfe die Entstehung von Arrhythmien begünstigen.

Die wichtigsten strukturellen Prozesse sind hierbei ein fibrotischer Umbau der Atrien, sowie atriale Dilatation. Zwischen den einzelnen Myozyten kommt es zu einem vermehrten Aufkommen von Fibrozyten und zur Ablagerung von Kollagen. Diese Fibrose führt zu Unterbrechungen der elektrischen Kontinuität und zu einer Verlangsamung der atrialen Erregungsausbreitung.[17]

Mit elektrischem Remodelling sind verschiedene Veränderungen an kardialen Ionenkanälen gemeint, die eine Entstehung von Arrhythmien begünstigen. Veränderungen an kardialen Kalziumkanälen tragen substantiell zur atrialen Vulnerabilität gegenüber Arrhythmien bei. Physiologischer Weise strömt Ca^{2+} über den L-Typ- Ca^{2+} -Kanal während des Aktionspotentials in die Zelle ein. Das

eingeströmte Kalzium bedingt wiederum intrazellulär eine Ca^{2+} Ausschüttung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR), was letztendlich zur Zellkontraktion führt.[18] Eine häufige Form von elektrischem Remodelling ist durch Vorhofflimmern selbst bedingt. Da im Rahmen jeder Herzaktion Ca^{2+} in die Myozyten einströmt, führt die äußerst schnelle atriale Aktivierung während Vorhofflimmerns zu einer Ca^{2+} Überladung. Daraufhin kommt es zu autoprotektiven Prozessen, die durch eine vermehrte IK1 -Aktivität den Ausstrom von Kalium erhöhen und damit die Dauer der Aktionspotentiale (action potential duration= APD) verringert. Kürzere APDs führen zwar zu einer Verringerung der Ca^{2+} Belastung, begünstigen jedoch auch die Stabilisierung von Reentry-Rotoren. [17] Ein weiterer autoregulatorischer Prozess um die Ca^{2+} Überladung abzufedern ist eine Aktivierung des $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Austauschers, was die Entstehung von delayed afterdepolarizations (DAD) fördert.[18] DADs sind vorzeitige Depolarisationen, die in der Entstehung ektopter Foci eine Rolle spielen. Vorhofflimmern bedingt also durch die rapide atriale Herzaktion eine myokardiale Kalziumüberladung, die wiederum zu einer vermehrten Vulnerabilität des atrialen Substrats führt, ein Teufelskreis.

Klinisch spiegeln sich diese vermehrten Remodelling-Prozesse im zeitlichen Verlauf der Erkrankung wider. Bei nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern ist der fibrotische und funktionelle Umbauprozess weiter fortgeschritten als bei paroxysmalem Vorhofflimmern.

Inflammatorischen Prozessen und oxidativem Stress, werden in der Entstehung des Remodellingprozesses eine wichtige Bedeutung zugeschrieben. Aus diesem Grund wurde in den letzten Jahren intensiv an der Modulation kardiovaskulärer Risikofaktoren, welche häufig auch eine inflammatorische, profibrotische Komponente aufweisen, geforscht.

1.5 Behandlung

Ziel der Behandlung von Vorhofflimmern ist es einerseits beeinträchtigende Symptome zu vermindern und andererseits Komplikationen der Erkrankung zu verhindern.

1.5.1 Orale Antikoagulation (OAK)

Die OAK ist in der Prävention der wichtigsten Komplikation von Vorhofflimmern, dem Schlaganfall, nicht mehr wegzudenken. Allen oralen Antikoagulanzen (OAKs) ist gemein, dass sie die Gerinnungskaskade auf verschiedene Weise hemmen, und so die Entstehung von Blutgerinnseln verhindern. Aufgrund des gleichzeitig erhöhten Blutungsrisikos unter OAK gilt es sorgfältig auf eine korrekte Indikationsstellung zu achten. Hierzu wurden verschiedene Risikostratifizierungstools entwickelt, auf die an späterer Stelle genauer eingegangen wird. Es ist immens wichtig die PatientInnen über die prognostischen Implikationen der oralen Antikoagulation aufzuklären, da für den/die PatientIn die positiven Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf nicht unmittelbar spürbar sind. [1]

1.5.1.1 Vitamin-K Antagonisten (VKA)

VKA sind seit langem als effektive, relativ sichere Behandlungsstrategie bei PatientInnen mit Vorhofflimmern etabliert. Sie hemmen, als kompetitive Antagonisten die Wirkung von, für die Bildung von Gerinnungsfaktoren essentiellen, Vitamin K. Eine große Metaanalyse aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit insgesamt 28000 StudienteilnehmerInnen untersuchte den Einfluss von antithrombotischer Therapie, insbesondere Warfarin, auf die Outcomes bei Vorhofflimmern. Verglichen mit Placebo zeigte sich ein um 64% verringertes Risiko eines Schlaganfalls bei Therapie mit VKA. Auch verglichen mit Thrombozytenfunktionshemmern, meist Aspirin, zeigte sich ein deutlicher Vorteil von VKA.[19] Während in Nordamerika Warfarin das gängigste Medikament zur Hemmung der Vitamin-K-Wirkung ist, wird in Europa meist Phenprocoumon verwendet. Die größte Limitation dieser Medikamentenklasse ist die relativ geringe therapeutische Breite. Beim Umgang mit VKA bedarf es regelmäßiger Messungen der Thromboplastinzeit (TPZ) und häufiger Dosisanpassungen aufgrund großer individueller Unterschiede in der Pharmakokinetik. Die TPZ wird hierbei meist in Form der „international normalized ratio“ (INR), welche die gemessene TPZ zur physiologischen Norm in Referenz stellt ($INR = \frac{TPZ_{gemessen}}{TPZ_{physiologisch}}$), angegeben. Laut den aktuellen ESC Guidelines ist hierbei ein Wert zwischen 2-3 anzustreben.[1]

1.5.1.2 Nicht Vitamin K-Antagonist orale Antikoagulanzen (NOAK)

NOAKs sind neuere Medikamente zur Hemmung der Blutgerinnung. Die Wirkstoffe hemmen entweder direkt die Wirkung von Thrombin (Dabigatran) oder von Faktor Xa (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban). Eine 2014 veröffentlichte Meta-Analyse untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von NOAKs gegenüber VKA.[20] Die wichtigste Erkenntnis aus dieser Studie war, dass NOAKs die Gesamtmortalität gegenüber Warfarin um etwa 10% verringern (Risk Ratio (RR)=0.90, [95% Konfidenzintervall (KI)=0.85-0.95]). Ein großer Teil dieser positiven Auswirkungen war hierbei durch eine Halbierung der Rate an hämorrhagischen Schlaganfällen bedingt. Paradoxerweise war jedoch die Rate an gastrointestinalen Blutungen im NOAK-Arm der Studie höher. Bezüglich der Verhinderung ischämischer Schlaganfälle waren die neuen Medikamente ähnlich effektiv wie Warfarin. Dieses verbesserte Sicherheitsprofil spiegelt sich in den aktuellen ESC-Guidelines zur Behandlung von Vorhofflimmern wider. NOAKs sind VKA, außer bei PatientInnen mit mechanischen Herzklappen oder moderater bis schwerer Mitralstenose, vorzuziehen.[1] Ein weiterer wesentlicher Vorteil von NOAKs ist die praktischere Handhabung der Medikamente. Im Gegensatz zu VKA bedarf es keiner regelmäßigen Messung der TPZ. Der wohl größte Nachteil von NOAKs war lange deren mangelnde Antagonisierbarkeit. Die Wirkung von VKA kann sofort, durch die Applikation von Gerinnungsfaktoren, oder verzögert, durch Vitamin-K Supplementierung, gehemmt werden. Für NOAKs gab es lange Zeit lediglich für Dabigatran ein Antidot in Form des monoklonales Antikörpers Idarucizumab. Im Frühling 2019 wurde nun auch der Wirkstoff Andexanet alfa zur Antagonisierung von Apixaban und Rivaroxaban in der EU zugelassen. Andexanet alfa ist ein rekombinant hergestellter Faktor Xa, der nicht durch NOAKs gehemmt wird.

1.5.1.3 Indikationsstellung zur oralen Antikoagulation

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils der OAK ist besonders genau auf eine korrekte Indikationsstellung zu achten. Es gilt den potentiellen prognostischen Benefit möglichen Nebenwirkungen gegenüberzustellen. PatientInnen profitieren hierbei umso mehr von einer Behandlung, je größer ihr individuelles Risiko eines Schlaganfalls ist. Zur Beurteilung des Schlaganfallrisikos einer Patientin/eines Patienten dient der CHA2DS2-VASC score. Der Score baut auf dem älteren CHADS-Score auf, in dem folgende Parameter enthalten sind:

- bestehende Herzinsuffizienz (englisch: **Chronic heart failure**)
- arterielle **Hypertension**
- **Alter**≥75 Jahre (2 Punkte)
- **Diabetes mellitus**
- stattgefundenener **Schlaganfall/Transitorische ischämische Attacke (TIA)** (2 Punkte)

Im CHA2DS2-VASC-Score werden weiters das Geschlecht und vorbestehende **vaskuläre** Erkrankungen, wie abgelaufene Myokardinfarkte, periphere arterielle Erkrankungen und aortale Plaques, berücksichtigt. PatientInnen, die neben Vorhofflimmern keine weiteren dieser Risikofaktoren für einen Insult aufweisen, profitieren in der Regel nicht von einer OAK. Bei CHA2DS2-VASC-Score von ≥ 2 bei Männern und ≥ 3 bei Frauen sollte aufgrund der derzeitigen Studienlage eine OAK erfolgen. Bei Scores von ≥ 1 bei Männern und ≥ 2 bei Frauen sind weitere Risikofaktoren, sowie der PatientInnenwunsch vermehrt in die Entscheidungsfindung miteinzubeziehen.[1]

OAKs kommt weiters in der periprozeduralen Phase vor und nach Katheterablation eine wichtige Rolle hinzu, auf diese wird im Kapitel Katheterablation genauer eingegangen.

1.5.2 Frequenzkontrolle

Eine medikamentöse Verringerung der Herzfrequenz spielt bei PatientInnen mit Vorhofflimmern vor allem in der Symptomkontrolle, sowie in der Verbesserung der Lebensqualität eine Rolle. Hierbei kann von einer Reihe von Medikamentenklassen gewählt werden: Betablockern, Kalziumantagonisten (nicht Dihydropyridin-Typ) und Digoxin. Aufgrund ihres schnelleren Wirkungseintritts sind im akuten Setting Betablocker und Kalziumantagonisten meist zu bevorzugen.[1] In der Langzeitbehandlung mittels Frequenzkontrolle sind Betablocker ebenfalls die first-line-Medikation. Falls mittels einer Medikamentenklasse keine Symptomkontrolle erzielt wird, können die erwähnten Substanzen auch kombiniert werden. Hierfür gibt es aufgrund mangelnder adäquater Studien in den derzeitigen ESC-Guidelines jedoch lediglich eine schwache Empfehlung.[1]

1.5.3 Rhythmuskontrolle

Während eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus intuitiv als die beste, weil kausale, Therapie erscheint, zeichnen multiple Studien ein differenzierteres Bild.

Die pharmakologische Rhythmus- und Frequenzkontrolle sind gleichwertig, sowohl bezüglich der Verbesserung von Symptomen, als auch bezüglich der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse.[1] Aufgrund des allgemein breiteren Nebenwirkungsspektrums rhythmuskontrollierender Interventionen ist derzeit Rhythmuskontrolle in erster Linie bei PatientInnen indiziert, die unter adäquater Frequenzkontrolle weiterhin symptomatisch sind.[1] Dennoch nimmt die Rhythmuskontrolle eine zentrale Stellung in der Behandlung von Vorhofflimmern ein. Zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus stehen im Wesentlichen vier Optionen zur Verfügung: Die pharmakologische Kardioversion mittels antiarrhythmisch wirkender Medikation, die elektrische Kardioversion, die Katheterablation, oder die chirurgische Ablation.

1.5.3.1 Antiarrhythmische Medikation

Verschiedene Medikamente begünstigen durch eine Beeinflussung der kardialen Elektrophysiologie die Wiederentstehung oder Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus. Die hierbei hauptsächlich verwendeten Medikamente sind: Flecainid, Amiodaron, Propafenon, Ibutilde und Vernakalant. Das gewählte Präparat ist letztlich aufgrund der unterschiedlichen Kontraindikationen und Nebenwirkungsprofile an die individuelle PatientIn anzupassen. Durch diese Medikamente kann in etwa 50% der Fälle von neu aufgetretenem Vorhofflimmern ein Sinusrhythmus wiederhergestellt werden. Bei PatientInnen mit seltenen Episoden von paroxysmalem Vorhofflimmern können Flecainid und Propafenon auch als „pill in the pocket“ zur Selbstmedikation verabreicht werden.[1] Als Langzeittherapie verdoppeln Antiarrhythmika, verglichen mit keiner Therapie, die Raten an Sinusrhythuserhaltung.[21] Die pharmakologische Rhythuserhaltung ist also nicht ausreichend effektiv um für alle PatientInnen eine dauerhafte Lösung zur Symptomkontrolle darzustellen.

1.5.3.2 Elektrische Kardioversion

Ein effektives Mittel zur Wiederherstellung eines Sinusrhythmus ist die synchronisierte elektrische Kardioversion. Sie ist bei hämodynamisch instabilen PatientInnen die Therapie der Wahl. Durch die Abgabe eines Stromstoßes soll hierbei die elektrische Aktivität im Herzen synchronisiert werden. Die PatientInnen sind für die Behandlung zu sedieren, und der Blutdruck, sowie die Sauerstoffsättigung zu überwachen.[1]

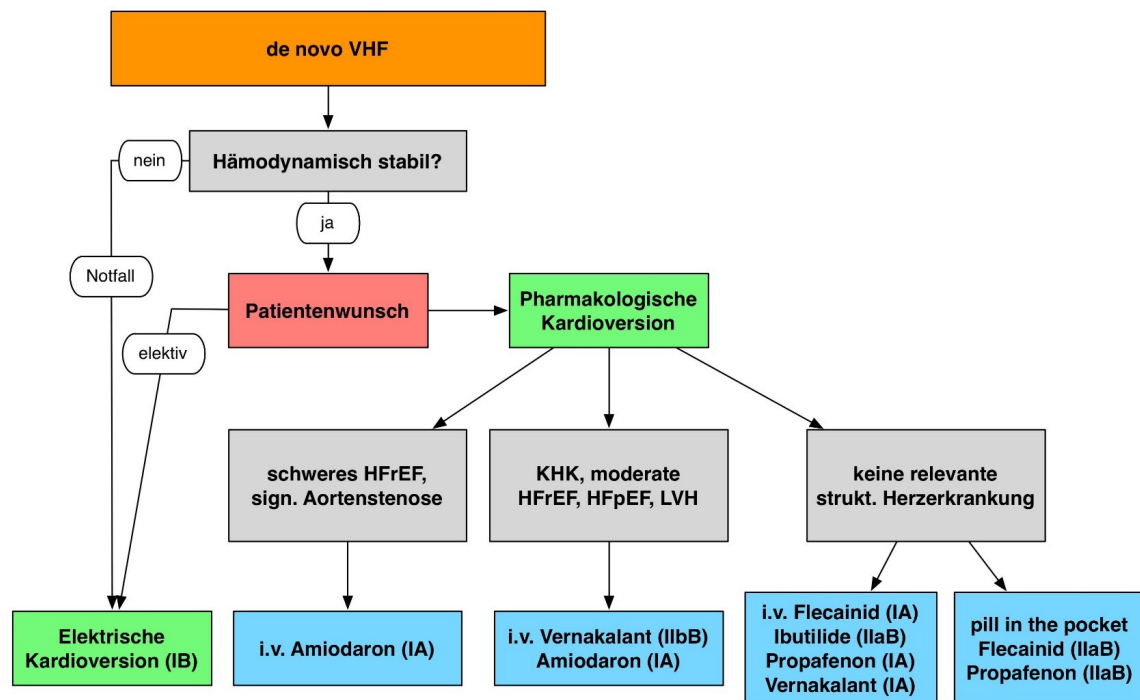


Abbildung 1 Entscheidungsbaum bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern[1]

1.5.4 Katheterablation

Die Katheterablation ist eine Technik zur Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern. Hierbei soll entweder durch eine Abschirmung triggernder, ektopter Foci vom Rest des Myokards, oder durch eine Veränderung des arrhythmogenen Substrats ein Sinusrhythmus wiederhergestellt werden. Da die mit Abstand meisten ektopter Foci in den Pulmonalvenen gelegen sind, erfolgt dies meist in Form einer sogenannten Pulmonarvenenisolation (PVI). Die Katheterablation wurde seit der bereits erwähnten Studie von Haissaguere et al.[11] intensiv als Alternative zur pharmakologischen Therapie mittels Antiarrhythmika beforscht, und ist mittlerweile eine etablierte Behandlungsmodalität. Die Behandlung mittels Katheterablation dient hierbei in erster Linie der Verbesserung von Symptomen und der Lebensqualität.[14]

1.5.4.1 Indikationsstellung

Meist erfolgt die Indikationsstellung zur Katheterablation als second-line-Therapie nach frustraner oder nebenwirkungsreicher pharmakologischer Therapie bei Patientinnen mit paroxysmale, symptomatischem Vorhofflimmern. Bei diesem PatientInnenkollektiv konnte gezeigt werden, dass die Ablation der pharmakologischen Therapie überlegen ist, was zur einzigen IA-Empfehlung bezüglich Katheterablation in den derzeitigen ESC-Guidelines geführt hat.[1] Die

Katheterablation als first-line-Therapie etabliert sich jedoch zunehmend bei jungen, anderweitig gesunden PatientInnen mit symptomatischen Vorhofflimmern. In einer 2015 veröffentlichten Metaanalyse erzielte bei solchen PatientInnen die Katheterablation bessere Ergebnisse als die pharmakologische Rhythmuskontrolle.[22] Bei PatientInnen mit nicht paroxysmalem Vorhofflimmern ist die Behandlung mittels Katheterablation, wahrscheinlich aufgrund des weiter fortgeschrittenen atrialen Remodellings, weniger effektiv als bei PatientInnen mit paroxysmalem Vorhofflimmern.

Inwiefern die pharmakologische und die interventionelle Rhythmuskontrolle bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte divergieren, versuchte die 2018 veröffentlichte CABANA-Studie herauszufinden. Sie randomisierte etwa 2200 PatientInnen mit symptomatischem, paroxysmalem oder symptomatischem persistierendem Vorhofflimmern zur Katheterablation oder zur pharmakologischen Rhythmuskontrolle. Nach 4 Jahren Follow-up unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant bezüglich des primären Studienendpunkts. Dieser war ein zusammengesetzter Parameter, bestehend aus Mortalität, Schlaganfall, schwerer Blutung und Herzstillstand. Die beiden Gruppen unterschieden sich weder signifikant bezüglich dieses Endpunkts, noch bezüglich eines sekundären Studienendpunkts, der aus Mortalität und kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen bestand.[23] Die Behandlung mittels Katheterablation war jedoch mit signifikant besseren Ergebnissen bezüglich der Lebensqualität verbunden.[24]

Ob die Mortalität durch eine Vorhofflimmerablation reduziert werden kann, ist also zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar, gesichert ist jedoch, dass sie zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt.[14]

Da die pharmakologische Rhythmuskontrolle und die Katheterablation ähnlich effektiv zu sein scheinen, gilt es generell den PatientInnenwunsch im Sinne eines gemeinsamen Entscheidungsprozesses intensiv miteinzubeziehen. Viele PatientInnen sind einem interventionellem Eingriff gegenüber sehr skeptisch eingestellt, während für andere die kontinuierliche pharmakologische Therapie eine deutlich größere Einschränkung darstellt.

1.5.4.2 Technik

Pulmonalvenenisolation (PVI)

Da die Pulmonalvenen die wichtigste Quelle arrhythmogener, ektopter Foci darstellt, ist die Pulmonalvenenisolation (PVI) die Grundlage aller Ablationsstrategien bei Vorhofflimmern.[14] Es existieren verschiedene Techniken um eine Isolation der Pulmonalvenen zu erreichen. Ihnen allen ist gemein, dass sie eine, die ganze Circumferenz der Gefäßostien betreffende, Gewebsläsion erzeugen, die eine elektrische Weiterleitung triggernder Signale bestmöglich verhindern soll.

Am häufigsten geschieht dies mittels eines venös eingebrachten Katheters als sogenannte Radiofrequenzablation (RFA). In der Regel wird dazu die Vena femoralis punktiert und über das interatriale Septum in das linke Atrium eingegangen. Es wird eine, an der Katheterspitze befestigte Elektrode an das Zielgewebe herangeführt und eine weitere großflächige, streuende Elektrode an den Oberschenkeln oder am Thorax der PatientInnen angebracht. Durch die Abgabe von Wechselstrom kommt es daraufhin zur Erhitzung des Zielgewebes, was zunächst zu Koagulationsnekrosen und Ödemen im betreffenden Gewebe führt. Es folgt eine einige Tage andauernde lokale Entzündungsreaktion mit dem Endresultat eines fibrotischen Umbaus im verletzten Gewebe. Wesentliche, die Größe und Tiefe der Gewebsläsion determinierende Faktoren, sind die Energie, die Applikationsdauer, die Temperatur, die Impedanz zwischen Katheterelektrode und Gewebe und die Kontaktkraft.[14] Es gilt einen Mittelweg zwischen einer effektiver Dosierung dieser Parameter und potentiellen Komplikationen zu finden. Höhere Energie und Kontaktkraft erhöhen zwar die Wahrscheinlichkeit einer totalen Isolation der Pulmonalvenen, gefährden jedoch gleichzeitig durch die entstehende größere Hitze umliegende Strukturen wie beispielsweise den Ösophagus oder den Nervus phrenicus. Im Rahmen der Radiofrequenzablation muss das myokardiale Gewebe Punkt für Punkt erhitzt werden, was die Prozedur verhältnismäßig technisch anspruchsvoll macht.

Eine weitere Möglichkeit zur PVI ist die Kryoballoonablation (CBA). Sie hat sich in den letzten Jahren zur wichtigsten Alternative der Radiofrequenzablation entwickelt. Hierbei befindet sich an der Katheterspitze ein aufblasbarer, durch flüssigen Stickstoff kühlbarer, Ballon, der durch Kälte das Gewebe schädigt. Im Gegensatz zur RFA kann hierbei das gesamte Ostium der Pulmonalvene als „Single-Shot“ ablatiert werden. Dies verringert den technischen Anspruch an den

Operateur, was mit einer wesentlich leichteren Erlernbarkeit der Intervention einhergeht. Verschiedenste Studien beschäftigten sich bisher mit der Effektivität von CBA gegenüber RFA. Zwar waren der Großteil dieser Studien observierend, jedoch zeigten sich meist vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Rhythmuskontrolle, bei einem ähnlichen Nebenwirkungsprofil.[14]

Es existieren neben der CBA und der RFA noch weitere, teilweise ballonbasierte Ablationssysteme, die auf Laser, oder Ultraschall basieren. Auch diese Techniken konnten in einigen wenigen bisher veröffentlichten Studien ähnliche Ergebnisse, wie RFA und CBA erzielen.[14]

Neben einer reinen PVI besteht die Möglichkeit eine erweiterte Katheterablation durchzuführen. Hintergrund dieser Überlegung sind die relativ schlechteren Ergebnisse von Katheterablationen bei PatientInnen mit nicht paroxysmalem Vorhofflimmern. Durch Setzungen von Isolationslinien innerhalb der Atrien wird sich hierbei eine Eindämmung von Reentry Kreisläufen erhofft. Eine Möglichkeit ist hierbei die Setzung linearer, isolierender Gewebsläsionen. Aufgrund der bisherigen mangelnden Effektivität linearer atrialer Läsionen wird in den derzeitigen Empfehlungen vom Gebrauch dieser Technik bei paroxysmalem Vorhofflimmern abgeraten. Bisher ist nicht klar ob das Setzen linearer Läsionen bei PatientInnen mit persistierendem Vorhofflimmern einen Vorteil bringt.[14]

Einige weitere Ablationsziele wie das linke Herzohr, die atriale Hinterwand, sowie eine Eliminierung von „complex fractionated atrial electrograms“ (CFAEs) sind ebenfalls Gegenstand rezenter Forschung. CFAEs sind Elektrogramme, die durch die stark fraktionierte Potenziale charakterisiert sind.[14] Über die PVI hinausgehende, erweiterte Ablationen bei Vorhofflimmern weisen eher gemischte Langzeitresultate auf, und haben deshalb in den derzeitigen Guidelines allesamt lediglich einen IIb-Empfehlung.[14]

1.5.4.3 Elektroanatomisches Mapping (EAM)

EAM erlaubt eine dreidimensionale Darstellung der Vorhöfe. Hierbei wird mittels eines Mapping-Katheters durch Kontakt mit der atrialen Wand ein dreidimensionales Modell des Atriums der individuellen PatientInnen gezeichnet. Dieses Bild kann mit anderen Bildgebungsmodalitäten wie CT oder MR fusioniert werden und soll den Operateur/die Operateurin bei der Auffindung für die Ablation relevanter Strukturen unterstützen.

1.5.4.4 Offen chirurgische Ablation

Noch bevor sich die Katheterablation als praktikable Behandlung von Vorhofflimmern etablierte, konnte im Rahmen von sogenannten MAZE-Operationen eine interventionelle Rhythmuskontrolle erzielt werden. Hierbei werden im Rahmen einer offenen Operationen Isolationslinien in den Atrien generiert, die eine Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern unterbinden sollen. Die Behandlung wird heute häufig im Zusammenhang mit anderen offenen Herzoperationen mitdurchgeführt, ist jedoch auch als alleinige Intervention eine Möglichkeit zur Sinusrhythmuserhaltung. Die Outcomes bezüglich der Sinusrhythmuserhaltung sind hierbei jenen der Katheterablation ähnlich, jedoch kommt es tendenziell häufiger zu Komplikationen.[1]

1.5.4.5 Komplikationen

Die Katheterablation ist eine technisch hoch anspruchsvolle Intervention, in einem sehr sensiblen anatomischen Gebiet. Da die Atrien sehr dünnwandig sind und in topographischer Nähe zu einigen potentiell verletzbaren Strukturen liegen, kann es im Rahmen des Eingriffs zu einer Reihe von Komplikationen kommen. In diesem Teil werden die wichtigsten dieser Komplikationen beschreiben.

Die bedeutendste lebensbedrohliche Komplikation ist die Perikardtampnade.[14] Zu dieser kommt es meist im Rahmen einer schlecht platzierten transeptalen Punktion, oder aufgrund zu hoher Energie und/oder Kontaktkraft während der Ablation. Mittels Kryoballoonablation tritt die Komplikation etwas seltener als mittels Radiofrequenzablation auf. Die nötige intraprozedurale Antikoagulation begünstigt die Entstehung einer Herzbeutelampnade ebenfalls. Die Häufigkeit der Komplikation beträgt in etwa 1,5% und ist wohl, noch vor dem Schlaganfall, die häufigste periprozedurale Todesursache.[25]

Verletzungen des Ösophagus sind eine weitere potentielle Gefahr bei der Behandlung mittels Katheterablation. Die wichtigste zu erwähnende Art der Verletzung ist hierbei die Entstehung einer atrioösophagealen Fistel. Obwohl die genauen Entstehungsmechanismen unklar sind, wird angenommen, dass die thermische Belastung und möglicherweise vermehrter gastroösophagealer Reflux eine Rolle in der Entstehung spielen. Die Komplikation ist insgesamt selten, aber aufgrund der potentiellen Morbidität und Mortalität dennoch äußerst wichtig. Typischerweise manifestiert sich eine atrioösophageale Fistel 2-4 Wochen nach dem Eingriff in Form von Fieber, septischem Schock, neurologischen Symptomen

aufgrund septischer Emboli oder ösophagealer Blutung bzw. Hematemesis[14] Wesentlich häufiger kommt es zu weniger gravierenden Verletzungen des Ösophagus in Form von Hämatomen oder Ulzerationen.

Durch die thermische Belastung kann es weiters zu einer Schädigung eines, meist des rechten, Nervus phrenicus kommen. Lähmungen des Nervus phrenicus können sich klinisch in Form von Dyspnoe, Tachypnoe, Husten, Schluckauf oder Thoraxschmerzen bemerkbar machen.[14] Manchmal wird die Diagnose auch aufgrund eines, im Thoraxröntgen sichtbaren, neu aufgetretenen Zwerchfellhochstands gestellt. Am häufigsten kommt es zu dieser Komplikation im Rahmen einer Kryoablation.

Durch den Ablationsprozess kann es zu permanenten Verengungen der Pulmonalvenen kommen. Während in den Anfängen der Katheterablation die Rate an Pulmonalvenenstenosen (PVS) noch deutlich höher waren, führten technische Verbesserungen, größere Abstände zu den Pulmonalvenenostien und ein größeres Bewusstsein bezüglich der Vermeidung dieser Komplikation, zuletzt zu deutlich geringeren Raten an PVS. Bei erfahrenen Operateuren geht die Inzidenz von PVS gegen null.[14]

Embolische Ereignisse sind ebenfalls eine äußerst wichtige potentielle Komplikation bei Katheterablationen. Dies kann einerseits durch die Entstehung von Thromben, andererseits auch durch Luftembolien geschehen. Die Einbringung von Kathetern und die bei RFA entstehende Hitze begünstigen die Entstehung von Thromben. Wichtigste betroffene Endorgane sind hierbei das Gehirn, in Form eines Schlaganfalls, oder die Koronargefäße als Herzinfarkt. Eine gute Handhabung der RF-Energie, und adäquate periprozedurale Antikoagulation sind wichtige Punkte in der Prävention embolischer Ereignisse.

Insgesamt sind schwere Komplikationen bei Katheterablationen heutzutage selten und die Intervention kann insgesamt als sicher betrachtet werden.

1.5.4.6 Periprozedurale Antikoagulation

Um die Entstehung thromboembolischer Ereignisse während und nach dem Eingriff zu verhindern, bedarf es einer adäquaten Antikoagulation. Während historischer Weise OAKs während operativen Eingriffen meist pausiert wurden und das intraprozedurale Gerinnungsmanagement alleine durch Heparin erfolgte (=bridging), wird heutzutage eine zuvor bestehende Antikoagulation mittels OAK

immer seltener „gebridgt“. Ob PatientInnen bereits vor dem Eingriff antikoaguliert werden sollten hängt von deren individuellen Risikoprofil ab.[14]

Während der Ablation soll laut derzeitigen Empfehlungen vor der transseptalen Punktion Heparin verabreicht werden und eine „active clotting time“ von mindestens 300 Sekunden erreicht werden. [14]

Nach der Katheterablation gilt es PatientInnen, aufgrund des erhöhten thromboembolischen Risikos, für zumindest 2 Monate zu antikoagulieren. Danach ist es nach dem individuellen Risikoprofil der PatientIn zu entscheiden.[14]

1.5.4.7 Blanking period

In den ersten Wochen und Monaten nach einer Katheterablationen kann es immer wieder zu Episoden atrialer Arrhythmien kommen. Diese können transient sein und müssen nicht zwangsläufig ein Behandlungsversagen darstellen. Um ein Wiederauftreten von Arrhythmien während dieser „Blanking Perioden“ zu verhindern, werden häufig in den ersten Monaten nach der Ablation supportiv medikamentöse Antiarrhythmika, typischerweise Amiodaron oder Flecainid, eingesetzt.

2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Katheterablation

Die pathophysiologischen Veränderungen, die zu einem vulnerablen atrialen Substrat, und damit zu Vorhofflimmern führen, können durch eine Reihe zugrundeliegender Konditionen gefördert werden. Es handelt sich hierbei um klassische, für andere kardiovaskuläre Erkrankungen ebenfalls relevante Risikofaktoren wie: Adipositas, Diabetes mellitus (DM), Hypertension und Hyperlipidämie. Da diese Erkrankungen häufig gemeinsam auftreten fasst man sie oft als metabolisches Syndrom (mS) zusammen. Eine gängige Definition der American Heart Association (AHA) aus dem Jahr 2005 setzt sich aus folgenden Parametern zusammen: vergrößerter Taillenumfang, erhöhte Triglyceride, verringertes HDL-C, erhöhter Blutdruck, erhöhter Nüchternblutzucker.[26] Einige weitere Risikofaktoren, wie vermehrter Alkoholkonsum und das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSA), konnten ebenfalls insbesondere mit Vorhofflimmern assoziiert werden und sind daher ebenfalls Teil dieser Literaturübersicht.

Im folgenden Abschnitt soll dargestellt werden, wie sich diese Risikofaktoren auf den Krankheitsverlauf von Vorhofflimmern auswirken. Ein genaueres Augenmerk wird hierbei auf die Beeinflussung der Ergebnisse nach Katheterablation gelegt.

2.1 Adipositas und Gewichtsreduktion

Laut der World Health Organisation (WHO) ist Adipositas (Body Mass Index \geq 30) als eine unphysiologische bzw. exzessive Akkumulation an Körperfett, welche ein Gesundheitsrisiko darstellt, definiert.

Adipositas kann seit geraumer Zeit als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung mehrerer kardiovaskulärer Krankheiten betrachtet werden.[27] Adipöse Männer der Framingham-Kohorte hatten eine Hazard Ratio (HR) von 1.49 (95% Konfidenzintervall (KI), 1.06- 2.09), adipöse Frauen eine HR von 1,45 (95% KI, 1.03-2.05) an Vorhofflimmern zu erkranken. In diesen Daten zeigte sich auch erstmals ein, von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängiges, erhöhtes Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken. [28] Seither wurde diese unabhängige Assoziation von erhöhten Body-Maß-Indices (BMI) und Vorhofflimmern in weiteren Studien beobachtet.[29][30] In einer 2015 veröffentlichten Meta-Analyse aus 51 Studien zeigte sich für jede 5 kg/m² BMI-Erhöhung ein 10% bis 29% höheres relatives Risiko de-novo, oder postoperativ Vorhofflimmern zu entwickeln.[31] Insbesondere nach Katheterablation konnten

zahlreiche Untersuchungen erhöhte BMIs als Prädiktor eines Wiederauftretens der Arrhythmie definieren.[31] Im Laufe der letzten 15 Jahre gab es zunehmende Bestrebungen, die pathophysiologischen Grundlagen der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen bei übergewichtigen Populationen zu beschreiben.

2.1.1 Pathophysiologie

Adipositas geht mit einer Vielzahl von strukturellen, elektrophysiologischen, metabolischen und endokrinen Veränderungen einher. Diese könnten das mit der Entstehung von Vorhofflimmern verbundene strukturelle, sowie elektrische Remodelling der Vorhöfe mitbedingen.

Neben der Entstehung linksatrialer Dilatation, scheinen die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion, die linksventrikuläre Hypertrophie (exzentrisch, sowie konzentrisch) und die vermehrte Einlagerung peri- sowie epikardialen Fetts wichtige makroskopisch-strukturelle Prozesse, die Vorhofflimmern in adipösen Menschen begünstigen, zu sein. Mikroskopisch könnten eine vermehrte kardiale Fibrose und kardiomyozytäre Lipidakkumulation, die elektrophysiologische Dysfunktion mitbedingen.[32]

Hämodynamische Unterschiede tragen ebenfalls zu Veränderungen der kardialen Morphologie bei. Menschen mit Adipositas haben ein verhältnismäßig größeres Blutvolumen. Dies bedingt eine Erhöhung des Schlagvolumens, was zur Entstehung linksventrikulärer Hypertrophie und einer konsekutiven Schädigung der Vorhöfe beitragen könnte.[33]

Bei adipösen Menschen scheint die Zusammensetzung der Extrazellulärmatrix im Herzen verändert zu sein. Diese ist essentiell für eine geordnete Vorhoferregung. Durch chemische Stimuli und mechanische Dehnung kommt es zur Transdifferenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten, welche die Vorhofcompliance und elektrische Konduktion maßgeblich beeinträchtigen.[34] Dieser Prozess ist unter anderem durch eine vermehrte interstitielle Kollagensynthese durch Myofibroblasten bedingt. Weitere Prozesse, wie eine inflammatorisch bedingte Erhöhung von TGF β 1 sowie eine RAAS-medierte Angiotensinerhöhung bei Hypertension könnten synergistisch zu der vermehrten Kollagensynthese beitragen.

Epikardiales Fettgewebe, welches zwischen perikardialem Fett und dem Epikard liegt, ist metabolisch hochaktiv und könnte durch endokrine und parakrine Prozesse ebenfalls die kardiale Fibrosierung vorantreiben. [8,11,12] Epikardiales

Fettgewebe produziert proinflammatorisch wirksame Substanzen, die auf das atriale Myokard einwirken.[37] Multiple Studien zeigten, dass die Masse an perikardialem und epikardialem Fettgewebe mit dem Auftreten von Vorhofflimmern korreliert.[38][39] Diese Korrelation bestand beispielsweise in ProbandInnen der Framingham-Kohorte unabhängig von BMI und anderen Risikofaktoren. Interessanterweise waren im Gegensatz zu perkardialem Fett intrathorakales und viszerales Fett keine unabhängigen Prädiktoren von Vorhofflimmern. [40] Weitere Daten aus einer Framingham-Kohorte zeigten, dass perikardiales Fettgewebe auch in PatientInnen ohne Vorhofflimmern mit elektrophysiologischen Veränderungen assoziiert ist. [41]

In weiterer Folge konnte das Volumen an perikardialem Fett in mehreren kleinen Studien mit dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach Ablation in Zusammenhang gestellt werden. [42,43]

Entzündlichen Prozessen wird in der Entstehung einer Reihe von kardiovaskulären Erkrankungen eine immer größer werdende Bedeutung zugeschrieben. An Vorhofflimmern erkrankte Personen weisen höhere Plasmalevels an C-reaktivem Protein (CRP), einem sensitiven Parameter für Entzündung, und anderen mit Inflammation assoziierten Markern auf. [44,45] Die CRP-Level scheinen hierbei mit der Krankheitsaktivität zu korrelieren. PatientInnen mit paroxysmalem Vorhofflimmern haben niedere Werte als PatientInnen mit persistierendem Vorhofflimmern.[46]

Gleichzeitig geht eine vermehrte Ansammlung von Körperfett mit einer niederschweligen systemischen Entzündungsreaktion einher. In adipösen Mäusen, konnte eine, im Gegensatz zu normalgewichtigen Kontrollen, vermehrte Infiltration adipösen Gewebes durch Makrophagen, Mastzellen und natürliche Killerzellen beobachtet werden[47] Weiters sind intrazelluläre proinflammatorische Signalkaskaden in Adipozyten vermehrt aktiviert.[47] In adipösen Menschen konnte eine vermehrte Expression proinflammatorischer Proteine wie TNF- α , IL-6 gemessen werden.[48,49] Diese Beobachtungen lassen eine pathogenetisch relevante Rolle von entzündlichen Prozessen bei Vorhofflimmern vermuten. Die mit Adipositas einhergehende niederschwellige, systemische Entzündungsreaktion könnte einer der Gründe der erhöhten Inzidenz von Vorhofflimmern in dieser Population sein. Gleichzeitig scheint eine Gewichtsreduktion eine Verringerung der Serum CRP-Spiegel, und damit wahrscheinlich eine Verbesserung

systemischer Inflammation, zu bewirken.[50]

2.1.2 Gewichtsreduktion und Vorhofflimmern

Einige in den letzten zehn Jahren durchgeführte Studien versuchten den Einfluss von Gewichtsreduktion und körperlicher Fitness auf die Prävention und den Behandlungsverlauf von Vorhofflimmern zu beurteilen. In diesem Teil wird insbesondere auf die Sekundärprävention von Vorhofflimmern nach Katheterablation detailliert eingegangen.

2.1.2.1 Primärprävention

Die randomisierte LOOK-AHEAD Studie beschäftigte sich explizit mit der Primärprävention von Vorhofflimmern. Der Studie unterlag die Hypothese, dass durch ein intensiviertes Programm zur Lifestylemodifikation, Vorhofflimmern bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) verhindert werden könnte. Nach durchschnittlich 9 Jahren Follow-up konnte diese Beobachtung im Rahmen dieser Studie jedoch nicht gemacht werden.[51]

2.1.2.2 Sekundärprävention

Einige Studien untersuchten den Einfluss von Gewichtsreduktion auf die Sekundärprävention bei Vorhofflimmern.

In einer randomisiert kontrollierten Studie (RCT) von Abed et al. wurden 150 übergewichtige PatientInnen ($BMI \geq 27$) mit Vorhofflimmern in zwei Gruppen eingeteilt:

- Ein ärztlich begleitetes Programm zur Gewichtsreduktion
- Selbstgesteuerte Maßnahmen zur Lifestylemodifikation

In beiden Gruppen wurden Komorbiditäten wie Hypertension, Dyslipidämie, Schlafapnoe, Glukoseintoleranz sowie Alkohol- und Tabakkonsum adäquat behandelt.

Die Interventionsgruppe verlor durchschnittlich nicht nur signifikant mehr Gewicht (19kg vs. 5kg), sondern auch die Krankheitsaktivität zeigte signifikant bessere Verläufe in der Interventionsgruppe. Dies wurde einerseits anhand des Verlaufs des „atrial fibrillation severity scores“ (AFSS) gemessen, andererseits auch im Rahmen eines 7-Tage Holtermonitorings während des Follow-ups (median 15 Monate) objektiviert. PatientInnen in der Interventionsgruppe hatten außerdem

einen reduzierten Bedarf an antiarrhythmischer Medikation. Sekundäre Parameter, die ebenfalls eine wesentliche pathogenetische Rolle im Krankheitsverlauf von Vorhofflimmern spielen könnten, wurden ebenfalls evaluiert. Hierbei zeigte sich beispielsweise in der Interventionsgruppe eine ausgeprägtere Reduktion sowohl systolischer, als auch diastolischer Blutdrücke. PatientInnen in der Interventionsgruppe hatten außerdem niedrigere CRP-Spiegel. In dieser Studie wurden PatientInnen, die im Laufe des Follow-ups eine Katheterablation benötigten (n=14 in Kontrollgruppe, n=10 in Interventionsgruppe) in der Auswertung jedoch nicht berücksichtigt.[52]

In einem ähnlichen Setting, jedoch im Rahmen einer Kohortenstudie, klärten die AutorInnen der 2015 veröffentlichten LEGACY Studie 355 übergewichtige PatientInnen (BMI ≥ 27) mit paroxysmalem Vorhofflimmern über die Wichtigkeit gesunder Ernährung und Bewegung auf. Zusätzlich boten sie den PatientInnen die Teilnahme an einem strukturierten Programm zur Gewichtsreduktion an. Jene der PatientInnen, welche im Beobachtungszeitraum von etwa 4 Jahren eine Gewichtsreduktion von über 10% erzielten (Gruppe 1, n=135), zeigten signifikant höhere Raten an Vorhofflimmer-freiem Überleben. PatientInnen, die zwischen 3% und 9% Gewicht reduzierten (Gruppe 2, n=103) hatten zwar schlechtere Ergebnisse als Gruppe 1, wiesen jedoch noch immer signifikant bessere Outcomes als jene PatientInnen, die weniger 3% Gewicht abnahmen (Gruppe 3, n=117), auf. Dieser Effekt war sowohl in PatientInnen mit Bedarf einer Katheterablation, als auch in PatientInnen ohne erweiterte therapeutische Maßnahmen, zu beobachten. In dieser Studie zeigten sich außerdem positive Auswirkungen von Gewichtsverlust auf Komorbiditäten wie Hypertension, Diabetes und Hyperlipidämie, was zu der positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs beigetragen haben könnte. Weiters zeigten sich positive Auswirkungen auf das strukturelle kardiale Remodelling. Bei PatientInnen in den Gruppen 1 und 2 verringerten sich, im Gegensatz zu Gruppe 3, sowohl das atriale Volumen, als auch die Breite des interventrikulären Septums.[53] Eine Subgruppenanalyse der LEGACY-Studie weist weiters vielversprechende Ergebnisse bezüglich der Progression von Vorhofflimmern auf. Middeldorp et al. untersuchten hierbei ob vermehrter Gewichtsverlust in der LEGACY-Studie, bei PatientInnen die keine Sinusrhythuserhaltung erreichten, einen Einfluss auf die Art von Vorhofflimmern hatte. PatientInnen, die mehr Gewicht verloren hatten,

zeigten seltener eine Progression von paroxysmalem zu nicht paroxysmalem Vorhofflimmern und gingen häufiger von persistierendem in paroxysmales Vorhofflimmern über.[54]

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse der LEGACY-Studie gibt es einige Kritikpunkte an der Methodik der Studie und den veröffentlichten Daten. Es ist zu erwähnen, dass PatientInnen, die über 10% Gewicht verloren, wesentlich öfter das strukturierte Programm wählten (84% in Gruppe 1, 57% in Gruppe 2, 30% in Gruppe 3). PatientInnen in Gruppe 1 waren somit in der initialen Phase zumindest einmal alle 3 Monate in der Klinik. Dies könnte, abgesehen vom Gewichtsverlust, zu generell besserem Lifestyle-Management, und besserer Compliance bezüglich anderer Interventionen, wie antihypertensiver, antidiabetischer oder lipidsenkender Medikation geführt haben. Eine weitere Unklarheit ist die genaue Rate an ablatierten PatientInnen pro Gruppe. Zwar geben die AutorInnen an, dass es keinen signifikanten Unterschied an der durchschnittlichen Anzahl an Ablationen pro Gruppe gab, jedoch fehlen genaue Zahlen diesbezüglich. Es ist außerdem unklar wie viele PatientInnen sich insgesamt einer Ablation unterzogen, und wie sich deren Outcomes von jenem der gesamten Population unterscheiden.[55,56]

Inspiziert durch die LEGACY-Studie beschäftigte sich eine 2015 veröffentlichte, retrospektive Analyse aus Italien mit der Beziehung von BMI und dem Krankheitsverlauf bei Vorhofflimmern. 258 europäische PatientInnen mit Vorhofflimmern wurden retrospektiv in 4 Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1, n=42: Baseline BMI<25, keine wesentliche BMI-Veränderung während des Follow-ups
- Gruppe 2, n=81: Baseline BMI>25, ≥ 2 Units BMI-Verringerung während des Follow-ups
- Gruppe 3, n=73: Baseline BMI>25, keine BMI Veränderung während des Follow-ups
- Gruppe 4, n=62: Baseline BMI>25, ≥ 2 Units BMI-Erhöhung während des Follow-ups

Mittels einmaligen EKGs dokumentiertes Wiederauftreten von Vorhofflimmern konnte am häufigsten in Gruppe 4 beobachtet werden. Weiters schien es einen

Zusammenhang zwischen Veränderungen im BMI und dem Intervall der Rückfälle zu geben. PatientInnen in Gruppe 4 hatten alle 2,6 Monate eine neuerliche Episode, PatientInnen in Gruppe 3 alle 5,5 Monate, PatientInnen in Gruppe 2 alle 13,7 Monate und PatientInnen in Gruppe 1 alle 15,2 Monate. Auch in dieser Population war eine Gewichtsreduktion positiv mit dem Krankheitsverlauf bei Vorhofflimmern assoziiert.[57]

2.1.2.3 Gewichtsreduktion und die Outcomes nach Katheterablation

Nur wenige Studien beschäftigten sich explizit mit einer Verbesserung der Outcomes nach Katheterablation durch Gewichtsreduktion (siehe Tabelle 2).

Eine dieser Studien war die ARREST-AF Studie aus dem Jahr 2014. Innerhalb dieser Kohortenstudie wurde mit 61 übergewichtigen PatientInnen ($BMI \geq 27$), nach erstmaliger Katheterablation, ein umfangreiches Programm zum Management kardiovaskulärer Risikofaktoren durchgeführt. Das Programm umfasste neben Maßnahmen zur Gewichtsreduktion auch die adäquate Behandlung von Hypertension, Dyslipidämie, Glukoseintoleranz und obstruktiver Schlafapnoe. Schritte zur Reduktion von Tabak- und Alkoholkonsum wurden ebenfalls gesetzt. Die Ergebnisse wurden mit 88 KontrollpatientInnen verglichen. Diese Gruppe bekam zwar ebenfalls Informationen bezüglich der Wichtigkeit dieser Risikofaktoren, jedoch wurde die Behandlung nicht auf strukturierte Art und Weise in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt. Nach durchschnittlich 42 Monaten Follow-up hatten innerhalb der nur einmalig ablatierten PatientInnenkohorte jene PatientInnen mit aggressiver Risikomodifikation signifikant bessere Raten an Arrhythmie-freiem Überleben. (32,9% vs. 9,7%, HR:2,6 [95% KI: 1.7-4.0], $p < 0,001$) Bei PatientInnen mit mehrmaliger Ablation zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Unterschied von 87% zu 17,8% (HR:6.2 [95% KI: 2.6-14.5]; $p < 0.001$). Weitere Parameter wie AFSS und linksatriales Volumen verbesserten sich ebenfalls signifikant.[58] Es ist schwierig anhand dieser Studie den Einfluss des Gewichtsmanagements alleine auf die insgesamt Verbesserung der Outcomes zu beurteilen, da viele verschiedene Interventionen gesetzt wurden. Gewichtsreduktion im Zusammenspiel mit der Modifikation anderer Risikofaktoren scheint jedoch ein vielversprechendes Therapiekonzept zu sein.

Mohanty et al. untersuchten 2014 den Einfluss von obstruktiver Schlafapnoe und dem metabolischen Syndrom auf das Outcome nach Katheterablation. Die

Untersuchungskohorte bestand aus 1257 PatientInnen, die sich einer erstmaligen Katheterablation unterzogen. Von diesem PatientInnenkollektiv waren 431 am metabolischen Syndrom (mS) erkrankt. Hundertzwölf dieser PatientInnen litten an obstruktiver Schlafapnoe (OSA), 126 PatientInnen an mS und OSA. Der Rest der PatientInnen (n=588) diente als Kontrollkohorte. Als sekundäre Fragestellung wurden Lifestyle-Modifikationen einer zweimaligen Ablation bei PatientInnen mit rekurrentem Vorhofflimmern gegenübergestellt. Konkret wurden 194 PatientInnen, die nach Ablation trotz antiarrhythmischer Medikation sporadische Episoden von Vorhofflimmern hatten, mit zusätzlichen Lifestylemodifikationen behandelt. Zweihundertfünfzig PatientInnen, die an persistierender Arrhythmie nach erstmaliger Ablation litten wurden stattdessen reablatiert. Die Lifestylemodifikation bestand aus einem Beratungsgespräch mit einem Diätologen/ einer Diätologin der Erstellung eines personalisierten Ernährungsplans, sowie moderater sportlicher Betätigung. Wöchentliche Telefonate mit den PatientInnen sollten die Compliance erhöhen. Um die Grundcharakteristika der beiden PatientInnengruppen vergleichbarer zu machen, wurde eine propensity-score matching Technik genutzt. Nach 20±6 Monaten Follow-up hatte die reablatierte Kohorte signifikant höhere Raten an arrhythmiefreiem Überleben (76%), während es in der Lifestylemodifikationsgruppe lediglich 65% waren (p=0.01). Wenn man jene 24 PatientInnen, die sich laut den AutorInnen der Studie nicht an das Lifestyle-Protokoll gehalten hatten, herausnahm, so hätte die Lifestylegruppe eine Rate an arrhythmiefreien PatientInnen von 74% gehabt. Dies hätte zu ähnlichen Ergebnissen, wie in der Reablationsgruppe geführt. Die Tatsache, dass reablatierte PatientInnen an persistierender Arrhythmie, also an einer weiter fortgeschrittenen Erkrankungsform, litten und dennoch die Ergebnisse in der Lifestylemodifikationsgruppe schlechter waren spricht gegen die therapeutische Anwendung von Lifestylemodifikation anstatt einer neuerlichen Ablation. Ob Gewichtsreduktion als adjuvante Therapie zusätzlich zu indizierten Reablationen einen Vorteil gebracht hätte, kann aus dieser Studie nicht beurteilt werden. PatientInnen in der Gewichtsmodifikationsgruppe hatten nach einem Jahr Follow-up median etwa 25kg (Interquartilsabstand 21kg-56kg) verloren. Interessanterweise war die Rückfallrate innerhalb der Lifestylemodifikationsgruppe jedoch mit der Menge an Gewichtsverlust assoziiert. PatientInnen ohne Rekurrenz nach Ablation verloren median 15kg mehr als PatientInnen, die nach mindestens

zwölf Monaten Follow-up (median 20±6 Monate) wieder unter atrialen Arrhythmien litten. [59] Dies ist zumindest ein Indiz für die positiven Auswirkungen, die Gewichtsverlust auf die Rückfallrate nach erstmaliger Ablation haben könnte.

Es ist zu erwähnen, dass drei der bisher beschriebenen Studien bezüglich einer Gewichtsreduktion an derselben spezialisierten Institution in Australien durchgeführt wurden. [52,53,58]. Diese umfangreichen, ärztlich begleiteten Programme sind durchaus ressourcenintensiv. Derzeit untersucht ein Programm der University of Pennsylvania die Auswirkungen eines weniger umfangreichen, von Pflegekräften geleiteten, Protokolls zur Gewichtsreduktion auf die Outcomes bei adipösen PatientInnen (BMI≥30) mit Vorhofflimmern. Neben Maßnahmen zur Gewichtsreduktion wurden PatientInnen mit Schlafapnoe mittels kontinuierlicher nächtlicher Überdruckatmung (CPAP) unterstützt, was ebenfalls deutliche Vorteile im Krankheitsverlauf mit sich bringen könnte. Zweiundneunzig der 252 beobachteten PatientInnen hatten bereits eine Katheterablation hinter sich. Bei weiteren 67 PatientInnen war eine Katheterintervention bereits in Planung. Hauptendpunkte der Untersuchung sind die Freiheit von atrialen Arrhythmien und der Bedarf an antiarrhythmischer Medikation bei PatientInnen nach Katheterablation. Die bis zum jetzigen Zeitpunkt veröffentlichten Ergebnisse beziehen sich lediglich auf die Lebensqualität, sowie den AFSS nach sechs Monaten Follow-up. Beide Parameter verbesserten verglichen mit den erhobenen Daten zu Beginn der Studie signifikant. Da diese Ergebnisse jedoch nicht mit einer Kontrollpopulation verglichen wurden, können keine Schlussfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit der Intervention gezogen werden. [60]

Eine mögliche Limitation der bisher beschriebenen Studien ist die Tatsache, dass stets ein Großteil der PatientInnen an paroxysmalem Vorhofflimmern litt. Persistierendes Vorhofflimmern ist eine weiter fortgeschrittene Form der Erkrankung und wurde in zahlreichen Studien als ein, die Prognose nach Ablation negativ beeinflussender, Faktor identifiziert.[61] In einer 2017 veröffentlichten Studie verglichen Mohanty et al. die Auswirkungen eines Gewichtsreduktionsprogramm auf das Outcome nach Katheterablation in adipösen PatientInnen (BMI≥30) mit lang anhaltendem persistierendem Vorhofflimmern. In dieser nicht randomisierten Studie entschieden sich 58 PatientInnen für ein

strukturiertes Programm zur Gewichtskontrolle, während 32 PatientInnen dies ablehnten und als Kontrollpopulation dienten. Die PatientInnen wurden zunächst für einige Zeit nur mit antiarrhythmischer Medikation behandelt, um den Einfluss der Lifestylemodifikation auf diese Fragestellung zu beleuchten. Nach 9±3 Monaten Follow-up zeigte sich zwar in der Interventionsgruppe eine signifikante Gewichtsreduktion (median -24,9kg (Interquartilsabstand: 19,1-56,7) vs. keinem signifikanten Gewichtsverlust in der Kontrollgruppe) und eine vergleichsweise höhere Lebensqualität, jedoch gab es keine signifikanten Unterschiede im AFSS. Nach 9±2 Monaten unterzogen sich alle 90 ProbandInnen einer Katheterablation. Nach weiteren zwölf Monaten Follow-up konnten 51,7% (n=30) der ProbandInnen der Interventionsgruppe ihre Gewichtsreduktion beibehalten. Bezüglich der Rekurrenz von Vorhofflimmern gab es, gemessen mittels 7-Tage Holter Monitoring, verglichen mit der Kontrollkohorte jedoch keine signifikanten Unterschiede.[62] Einer der möglichen Gründe für die fehlende Wirksamkeit der Intervention könnte die weiter fortgeschrittene Erkrankung sein. Bei lang anhaltendem, persistierendem Vorhofflimmern könnte das atriale Remodelling bereits soweit fortgeschritten sein, dass durch Gewichtsreduktion alleine die Outcomes nach Katheterablation möglicherweise nicht wesentlich beeinflussbar sind.

*Tabelle 2 Einfluss von Gewichtsreduktion auf das Outcome nach Katheterablation
mS= metabolisches Syndrom, OSA= obstruktive Schlafapnoe, LAPV=lang anhaltend persistierendes VHF*

PatientInnen-population	AutorInnen	Größe und Follow-up	Intervention	Design	Conclusio
Einmalige Ablation, BMI≥27	Pathak et al. 2014	n=149 42 Monate	Modifikation multipler Risikofaktoren	Nicht randomisierte Kontrollstudie	Verbessertes Outcome
Pat. mit mS/OSA/mS+OSA nach einmaliger Ablation	Mohanty et al. 2014	n=444 35 Monate	Gewichtsreduktion in PAF vs. 2. Ablation in NPAF	Nicht randomisierte Kontrollstudie	Gewichtsreduktion schlechter als zweimalige Ablation
PatientInnen mit LAPV, BMI≥30	Mohanty et al. 2017	n=90 9 Monate	Gewichtsreduktion	Nicht randomisierte Kontrollstudie	Keine Verbesserung des Outcomes

2.2 Bewegung und Sport

Eng mit Adipositas verbunden ist das Thema Sport und Bewegung. Es ist nicht weiter überraschend, dass schlechte kardiovaskuläre Fitness mit erhöhten Inzidenzen an Vorhofflimmern assoziiert ist. Dieser Umstand ist in PatientInnen mit Adipositas besonders ausgeprägt.[63]

Erst vor kurzer Zeit setzten sich zwei systematische Übersichtsarbeiten mit dem Einfluss von Programmen zur kardialen Rehabilitation auf den Krankheitsverlauf von Vorhofflimmern auseinander. Der 2017 veröffentlichte Cochrane Review, sowie die 2018 veröffentlichte Meta-Analyse in *Open Heart* kamen im Wesentlichen zu den gleichen Ergebnissen: Kardiale Rehabilitation wirkt sich positiv auf einige Surrogatparameter körperlicher Belastbarkeit aus, jedoch konnte in beiden Untersuchungen kein Benefit bezüglich der Mortalität oder der Krankheitsaktivität von Vorhofflimmern festgestellt werden. Beide Analysen betonten die Notwendigkeit weiterer hochqualitativer randomisiert, kontrollierter Studien um die Frage nach einer positiven Auswirkung von kardialer Rehabilitation auf die Mortalität bei Vorhofflimmern zu beantworten.[64,65]

Speziell mit dem Benefit von kardialer Rehabilitation auf die Outcomes nach Katheterablation beschäftigten sich bisher zwei kleinere Studien. Risom et al. untersuchten anhand von 210 PatientInnen, in einer randomisiert kontrollierten Studie den Einfluss kardialer Rehabilitation nach Katheterablation auf die körperliche Belastbarkeit, sowie auf die psychische Gesundheit. Nach sechs Monaten Follow-up zeigten sich verbesserte Ergebnisse bezüglich der physischen Verfassung der Patienten, die psychische Gesundheit blieb jedoch unverändert. [66]

In einem weiteren RCT randomisierten Kato et al. 61 PatientInnen zu kardialer Rehabilitation oder normaler Behandlung nach Katheterablation von Vorhofflimmern. Primärer Studienendpunkt war die körperliche Fitness der ProbandInnen. Nach sechs Monaten Follow-up waren die PatientInnen in der Interventionsgruppe fitter und wiesen signifikant geringere CRP-Werte auf. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der Rezidivraten atrialer Arrhythmien.[67]

2.3 Hypertension/RAAS

Erhöhte Drücke im arteriellen Blutgefäßsystem sind seit langer Zeit als Risikofaktor für die Entwicklung verschiedenster kardiovaskulärer Erkrankungen etabliert. Laut den *ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension* ist hierbei ein systolischer Wert von über 140mmHg und/oder ein diastolischer Wert von über 90mmHg als arterielle Hypertension zu werten.[68] Schon in den 80er Jahren veröffentlichte Daten aus der Framingham Kohortenstudie zeigten bei PatientInnen mit Hypertension ein 60-80% höheres Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken.[69] Diese Beobachtung konnte in weiteren Untersuchungen bestätigt werden.[70,71] Aufgrund der sehr hohen Prävalenz von Hypertension in der Bevölkerung ist der Einfluss von Bluthochdruck auf die Gesamtinzidenz von Vorhofflimmern besonders groß. Dies zeigte sich beispielsweise in einer großen Kohortenstudie aus den USA, in der 20% aller Fälle von Vorhofflimmern auf arterielle Hypertension zurückzuführen waren.[72] Arterielle Hypertension hat außerdem einen negativen Einfluss auf die Inzidenz und Mortalität von VHF-assoziierten Schlaganfällen, sowie auf die Rate an Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation.[73] Welche Mechanismen das atriale Remodelling bei HypertonikerInnen vorantreibt, und wie diese beeinflussbar sind, ist ebenfalls seit langer Zeit Gegenstand intensiver Untersuchungen. Es gibt noch viele Unklarheiten bezüglich der genauen pathophysiologischen Zusammenhänge von Hypertension und Vorhofflimmern, jedoch scheinen zwei zentrale Mechanismen, eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), sowie die Entstehung linksventrikulärer Hypertrophie (LVH), zu sein.

2.3.1 Pathophysiologie

Hypertension geht mit einer vermehrten Aktivierung des RAAS einher. Das RAAS ist eine neuroendokrine Signalkaskade, deren Beginn eine Reninproduktion im juxtaglomerulären Apparat der Niere darstellt. Renin dient der enzymatischen Spaltung von Angiotensinogen zu Angiotensin 1, welches wiederum durch Angiotensin Converting Enzyme (ACE) zu Angiotensin 2 überführt wird. Angiotensin 2 ist eine biologisch aktive Komponente des RAAS, die daraufhin zu den klassisch etablierten Wirkungen wie Vasokonstriktion, Freisetzung von Aldosteron und konsekutiver Retention von Wasser und Natrium führt. Gleichzeitig

scheint Angiotensin 2 eine Vielzahl weiterer Wirkungen, die eine Veränderung des atrialen Substrats begünstigen, zu haben. So führt beispielsweise eine Aktivierung des Angiotensin-Typ1-Rezeptors (AT1R) sowohl zur Hypertrophie atrialer Myozyten, als auch zu atrialer Fibrose.[74]

Angiotensin 2 scheint außerdem proinflammatorische Eigenschaften zu besitzen. Dies konnte vor allem in Tiermodellen auf verschiedenste Weise gezeigt werden. So zeigen die Vorhöfe von mit Angiotensin 2 behandelten Mäusen eine vermehrte Infiltration von neutrophilen Granulozyten. Weiters stimuliert Angiotensin 2 die Produktion von Zytokinen, wie IL-6, IL 8 und TNF- α . [75] Teilweise könnte diese vermehrte Zytokinproduktion durch oxidativen Stress mitbedingt sein. Über den AT1R begünstigt Angiotensin 2 die Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und damit von oxidativem Stress. ROS modulieren über Signalmoleküle wie NF- κ B daraufhin die Produktion besagter Zytokine.[76] Ein Zustand chronischer Entzündung konnte mit der Entstehung von Vorhofflimmern in Zusammenhang gebracht werden und ist damit wahrscheinlich einer der pathophysiologisch relevanten Mechanismen in der Entstehung von Vorhofflimmern bei HypertonikerInnen.[45]

Aldosteron selbst scheint ebenfalls eine Rolle in der Schädigung der Vorhöfe zu spielen. PatientInnen mit primärem Hyperaldosteronismus haben, unabhängig vom erhöhten Blutdruck, ein 12-fach erhöhtes Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken.[76] Aldosteron ist ein Steroidhormon, dass in der Zona Glomerulosa der Nebennierenrinde gebildet wird. Die Aldosteronproduktion wird hierbei hauptsächlich durch Angiotensin 2 reguliert. Gleichzeitig induziert Aldosteron über den Mineralkortikoidrezeptor in kardialen Myozyten die Expression von Angiotensin-Typ1 Rezeptoren und Angiotensin-Converting-Enzyme. Dies könnte wiederum zu vermehrter Bildung und Wirkung von Angiotensin 2 und damit zu einer potenzierten pathogenen Wirkung im Herzen führen.[76]

Das RAAS konnte außerdem mit Veränderungen der kardialen Elektrophysiologie in Verbindung gebracht werden. Atriales, elektrisches Remodelling ist einer der zentralen Mechanismen in der Entstehung und Progression von Vorhofflimmern. Aldosteron verändert die Expression kardialer Ionenkanäle, die Kalzium und Kaliumflüsse regulieren und begünstigt dadurch die Entstehung von Vorhofflimmern.

Auf einer mechanischen Ebene führen die erhöhten systemischen Blutdrücke zu

einer Erhöhung der Nachlast des Herzens. In weiterer Folge kommt es durch die vermehrte Beanspruchung des linken Ventrikels zu einer kompensatorischen Verdickung des linksventrikulären Myokards. Diese linksventrikuläre Hypertrophie führt im Endeffekt zu einer Verringerung der linksventrikulären Compliance und zu einer konsekutiven diastolischen Dysfunktion. Dies konnte von Tsang et al. als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung nicht-valvulären Vorhofflimmerns erkannt werden.[77] Durch die verringerte Elastizität des Ventrikels kommt es zu erhöhten atrialen Drücken während der Diastole, was eine linksatriale Vergrößerung zur Folge hat. In weiterer Konsequenz kommt es durch die atriale Distension zu Veränderungen der atrialen elektrophysiologischen Eigenschaften, wie beispielsweise einer verringerten Refraktärzeit.

2.3.2 Antihypertensiva und Vorhofflimmern

Durch antihypertensive, sowie das RAAS modulierende, Medikation konnte der Krankheitsverlauf einer Reihe kardiovaskulärer Erkrankungen erheblich verbessert werden. In welchem Ausmaß eine antihypertensive oder das RAAS modulierende medikamentöse Therapie einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf von Vorhofflimmern hat wird im folgenden Teil erörtert.

2.3.3 Prävention

Inhibitoren des RAAS, wie ACE-Inhibitoren (ACEI), Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) und Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) sind zentrale Medikamente in der Behandlung von arterieller Hypertension und Herzinsuffizienz. Eine adäquate Blutdruckeinstellung von HypertonikerInnen ist ein wirksames Mittel zur Primärprävention von Vorhofflimmern. Ein Blutdruckziel von <130mmHg systolisch ist hierbei laut derzeitigen Guidelines erstrebenswert.[78] Eine zentrale Frage ist, ob eine Modulation des RAAS unabhängig von der Senkung des Blutdrucks positive Effekte auf die Entstehung und Progredienz von Vorhofflimmern hat.

Bereits um die Jahrtausendwende wurde intensiv an den Auswirkungen von RAAS-Modulation auf Primär- sowie Sekundärprävention von Vorhofflimmern geforscht. In Tiermodellen konnte elektrisches Remodelling durch eine Blockade des RAAS eingedämmt werden. Im Jahr 2000 zeigten Nakashima et al., dass RAAS-Inhibition die effektive atriale Refraktärzeit nach schnellem atrialem Pacing in Hunden verlängert.[79] Kurz darauf konnten Shi et al. zeigen, dass Enalapril

den atrialen Umbauprozess bei Herzinsuffizienz mit Vorhofflimmern in Hunden mildert.[80] Zur selben Zeit gab es mehrere klinische Studien, die den Einfluss von RAAS-Modulatoren auf die Entstehung, sowie die Rekurrenz von Vorhofflimmern beschrieben. Eine Metaanalyse aus 23 RCTs mit insgesamt ca. 87000 PatientInnen aus dem Jahr 2010 zeigte, dass eine Therapie mit ACE-Inhibitoren/ARB die Odds-Ratio (OR) an Vorhofflimmern zu erkranken um 33% verringert. Insbesondere PatientInnen mit LVH und/oder Herzinsuffizienz schienen von der Therapie zu profitieren. Sechs der untersuchten Studien verglichen diese beiden Medikamentenklassen mit anderen, nicht das RAAS betreffenden, antihypertensiv wirkenden Präparaten. Es zeigte sich hierbei jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Primärprävention von Vorhofflimmern. Die AutorInnen der Metaanalyse merkten jedoch an, dass diese 6 Studien sehr heterogen gestaltet waren, und deshalb bezüglich dieser Fragestellung wohl keine konklusive Aussage getroffen werden kann.[81] In einer weiteren Metaanalyse aus dem Jahr 2014 bezüglich der Primärprävention von Vorhofflimmern mittels RAAS-Inhibition konnten ähnliche Ergebnisse festgestellt werden. MRAs schienen, im Gegensatz zu ACE-Inhibitoren und ARBs, keine wesentliche Rolle in der Primärprävention von Vorhofflimmern zu spielen.[82] MRAs könnten jedoch durchaus einen additiven Benefit im Krankheitsverlauf von Vorhofflimmern bei PatientInnen mit zusätzlicher Herzinsuffizienz bringen. In der RACE-3 Studie untersuchten die ForscherInnen unter anderem den Einfluss von MRAs auf die Sekundärprävention von Vorhofflimmern (mit oder ohne Ablation) bei PatientInnen mit konkomitanter Herzinsuffizienz. Es wurde hierbei nicht nur der Einfluss von MRAs, sondern auch jener von Statinen, ACEI/ARBs und einem Programm zur kardialen Rehabilitation untersucht. Der größte Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe war jedoch der Gebrauch von MRAs (n=101 vs. n=5). Nach 12 Monaten Follow-up waren signifikant mehr PatientInnen weiterhin im Sinusrhythmus (74% vs. 63%, OR 1.765, P=0.042). Die Verwendung von MRAs war jedoch auch mit signifikant mehr Nebenwirkungen verbunden.[83]

2.3.4 Outcomes nach Katheterablation

Zahlreiche Studien beschäftigten sich insbesondere mit dem Einfluss von RAAS-Modulatoren auf die Sekundärprävention nach Katheterablation (siehe Tabelle 3). Die ersten Studien diesbezüglich waren retrospektive observierende Studien, die Ende der 2000er Jahre durchgeführt wurden. Al-Chekakie et al., Richter et al.,

sowie Zheng et al. konnten allesamt kein, mit RAAS-Inhibitoren assoziiertes, verbessertes Outcome nach Ablation feststellen.[84–86] Diese Beobachtung wurde daraufhin ebenfalls in zwei weiteren observierenden Studien gemacht. [87,88] In einer retrospektiven Untersuchung von Rosen et al. hatten PatientInnen die ACE-I oder ARBs nahmen sogar ein erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach Ablation.[89]

Dem gegenüber stehen einige andere Studien, die einen Vorteil von RAAS-modulierender Medikation bei der postablativen Sekundärprävention von Vorhofflimmern zu zeigen schienen. In einer nicht randomisierten matched-pair Studie von Klemm et al., zeigten mit ACEI oder ARB behandelte PatientInnen auch nach multivariater Analyse signifikant geringere Raten eines Wiederauftretens von Vorhofflimmern nach Ablation. Die PatientInnen wurden hierbei ab dem Zeitpunkt der Ablation mit der RAAS-inhibierenden Medikation behandelt.[90] In vier weiteren observierenden Studien zeigte sich ebenfalls eine Assoziation zwischen der Einnahme von RAAS-modulierender Medikation und signifikant besseren Krankheitsverläufen nach Ablation.[91–94]

Von den bisher genannten Studien untersuchten lediglich Mohanty et al. diese Fragestellung auf prospektive Weise. Im Rahmen einer prospektiven, nicht randomisierten Kohortenstudie wurden PatientInnen mit Vorhofflimmern und beeinträchtigter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) untersucht. Im Rahmen der multivariaten Analyse hatten PatientInnen, die nicht mit RAAS-Inhibitoren behandelt wurden, eine HR von 1,7 (95% KI 1.2-2.7, p=0.026) einer Rekurrenz der Arrhythmie.

Observierende Studien, die lediglich die Korrelation zwischen RAAS-Medikation und den Outcomes nach Vorhofflimmern beurteilen, sind bezüglich der Beantwortung dieser Fragestellung jedoch problematisch. PatientInnen, die RAAS-modulierende Medikamente einnehmen, könnten wesentlich mehr von diversen Störvariablen, wie Hypertension und weiter fortgeschrittenem atrialen Remodelling betroffen sein. Dies macht randomisierte, kontrollierte Studien unabdingbar für eine konklusive Beurteilung des Benefits von ACE-Inhibitoren und ARBs auf die Outcomes nach Ablation.

Zwei randomisierte Studien beschäftigte sich bisher mit explizit diesem Thema. Um den potentiell kardioprotektiven Effekt von RAAS-Inhibitoren im Rahmen von Vorhofflimmern zu evaluieren, verglichen Yamabe et al. Amlodipin und Irbesartan

(einem ARB) zur Sekundärprävention nach Ablation, oder Kardioversion in hypertensiven PatientInnen mit Vorhofflimmern. Die Medikation wurde zwei bis vier Wochen vor dem Eingriff gestartet. Obwohl sowohl Ablation, als auch Kardioversion in der Studie berücksichtigt wurden, wurden lediglich acht von 98 Personen kardiovertiert (vier in jeder Gruppe). Nach sechs Monaten Follow-up zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Wiederauftretens von Vorhofflimmern. Diese Studie spricht gegen einen zusätzlichen kardioprotektiven Effekt von Irbesartan gegenüber Amlodipin im kurzfristigen Intervall nach Ablation.[95]

Im Gegensatz hierzu konnte in einem doppelt verblindeten RCT von Wang et al. gezeigt werden, dass Perindopril die Sinusrhythmuserhaltung bei Katheterablation signifikant verbessert. 279 PatientInnen mit paroxysmalem Vorhofflimmern wurden entweder für drei Monate mit einmal täglich mit 8mg Perindopril behandelt, oder erhielten ein Placebo. Nach einem Jahr Follow-up war in der Placebogruppe eine Rekurrenz atrialer Arrhythmien signifikant häufiger zu beobachten (28,5% vs. 14,6%, p=0,021). [96]

Wie bereits erwähnt ist Blutdrucksenkung bei HypertonikerInnen ein wirksames Mittel zur Primärprävention von Vorhofflimmern.[78] Inwiefern eine aggressive Blutdruckreduktion über das bisherige Ziel von 130/80 hinaus zu einer Verbesserung der Outcomes nach Ablation führt, untersuchte eine 2017 veröffentlichte randomisierte Studie. Parkash et al. konnten hierbei zeigen, dass nach median 14 Monaten Follow-up eine Blutdruckreduktion unter 120/80 keine weitere Verbesserung der Outcomes nach Katheterablation mit sich bringt. Gleichzeitig waren in der Interventionsgruppe signifikant mehr Nebenwirkungen zu beobachten.[97]

*Tabelle 3 Einfluss von RAAS-Inhibition auf das Outcome nach Katheterablation
PAF=paroxysmales Vorhofflimmern, NPAF= nicht paroxysmales Vorhofflimmern, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion*

PatientInnenpopulation	AutorInnen	Größe und Follow up	Intervention	Design	Conclusio
PAF/NPAF	Al Chekatie et al. 2007	n=177 14 Monate	ACEI oder ARB	Retrospektive Analyse	Keine Verbesserung des Outcomes
PAF/NPAF	Richter et al. 2007	n=234 13 Monate	ACEI oder ARB	Retrospektive Analyse	Keine Verbesserung des Outcomes

PAF/NPAF	Park et al. 2009	n=152 18 Monate	ACEI oder ARB	Retrospektive Analyse	Verbesserung der Outcomes
Persistierendes VHF	Zheng et al. 2009	n=139 15 Monate	ACEI oder ARB	Retrospektive Analyse	Keine Verbesserung des Outcomes
PAF	Klemm et al. 2010	n=204 25 Monate	ACEI oder ARB	Matched pair Studie	Verbesserung des Outcomes
Postmenopausale Frauen mit PAF/NPAF	Patel et al. 2010	n=372 24 Monate	ACEI oder ARB	Retrospektive Analyse	Keine Verbesserung der Outcomes
PAF/NPAF	Tayabjee et al. 2010	n=419 20 Monate	ACEI oder ARB	Retrospektive Analyse	Keine Verbesserung des Outcomes
PAF/NPAF	Ishikawa et al. 2011	n=264 6,5 Monate	ACEI oder ARB	Retrospektive Analyse	Keine Verbesserung des Outcomes
PAF/ NPAF	Rosen et al. 2013	n=312 >12 Monate	ACEI oder ARB	Retrospektive Analyse	Keine Verbesserung des Outcomes
PAF/NPAF mit LVEF<45%	Mohanty et al. 2015	n=345 24 Monate	ACEI	Prospektive Kohortenstudie	Verbesserung des Outcomes
PAF	Wang et al. 2016	n=256 12 Monate	Perindopril 8mg täglich	RCT, doppelt verblindet	Verbesserung des Outcomes
PAF/ NPAF	Yamabe et al. 2018	n=120 6 Monate	Irbesartan vs. Amlodipin	RCT, nicht verblindet	Keine Verbesserung des Outcomes

2.4 Obstruktives Schlafapnoe Syndrom

Das obstruktive Schlafapnoe Syndrom (OSA) ist ein weiterer bekannter Risikofaktor für die Entstehung von Vorhofflimmern.[98] Laut der Definition der deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin kommt es beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom während des Schlafs wiederholt zu einem Kollaps im Rachenraum, wodurch die oberen Atemwege teilweise oder vollständig blockiert werden. Dies führt zu transienten Apnoeepisoden und zu einer Reihe von Symptomen wie Tagesmüdigkeit, Leistungsabfall im Alltag und depressiver Verstimmung. Gleichzeitig begünstigt die Erkrankung die Entstehung von Vorhofflimmern und koronarer Herzkrankheit.[99] OSA ist mit einer Reihe anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Adipositas, arterieller Hypertonie und

Diabetes mellitus eng assoziiert. Trotz dieser möglichen Störvariablen scheint OSA individuell ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Vorhofflimmern darzustellen. Insbesondere nach Ablation konnte OSA als ein, die Prognose negativ beeinflussender, Faktor identifiziert werden.[100]

2.4.1 Pathophysiologie

Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen OSA und Vorhofflimmern ist weit weniger gut untersucht als jener zwischen Hypertension oder Adipositas und VHF. Ein möglicher Mechanismus, der die beeinträchtigte atriale Konduktion mitbedingen könnte, ist eine Veränderung intrathorakaler Druckverhältnisse. Obstruierte Atemwege führen während des Schlafs zu großen Druckfluktuationen im Thorax, die letztendlich zu atrialer Dilatation führen könnten.[101,102] Veränderungen in der Zusammensetzung der Blutgase haben ebenfalls einen Einfluss auf die kardiale Elektrophysiologie. Sowohl Hyperkapnie als auch Hypoxie konnten in Tiermodellen mit Veränderungen der Refraktärzeit atrialer Myozyten in Verbindung gebracht werden.[101] Im Rahmen der Hypoxie kommt es weiters zu einer reflektorischen Reizung des sympathischen Nervensystems, was eine Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks zur Folge hat. Dies könnte eine Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs, und damit arrhythmogene, atriale Ischämien begünstigen.[102] Hämodynamische Veränderungen spielen ebenfalls eine Rolle in der Entstehung von VHF bei PatientInnen mit OSA. Während obstruktiver respiratorischer Phasen kommt es zu einem vermehrten venösen Rückfluss zum rechten Herzen, also zu einer Erhöhung des Preloads. Dies führt zu rechtsatrialer, sowie rechtsventrikulärer Distension, was letztendlich die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigen könnte.[103] Gleichzeitig bedingt die, bei Hypopnoen bzw. Apnoen entstehende, Hypoxie eine Verengung der Pulmonalgefäße, und damit eine Erhöhung der pulmonalen Blutdrücke. Diese Erhöhung der rechtskardialen Nachlast könnte sich ebenfalls schädlich auf die kardiale Struktur auswirken.[103]

2.4.2 Prävention

Die Diagnosestellung von OSA erfolgt meist aufgrund eines klinischen Verdachts

mit darauffolgender polysomnographischer Untersuchung im Schlaflabor. Der Goldstandard in der Behandlung der Erkrankung ist die pneumatische Schienung der oberen Atemwege mittels „continuous positive airway pressure“ Beatmung (CPAP). CPAP-Therapie zeigte bisher gute Ergebnisse in der Verbesserung von Tagesschläfrigkeit und der Lebensqualität allgemein.[104,105] Welchen Vorteil die Behandlung von OSA mittels CPAP bezüglich des Krankheitsverlaufs kardiovaskulärer Erkrankungen bringt ist weiterhin Gegenstand diverser Untersuchungen. Bezüglich der Verhinderung anderer schwerer, das Herz-Kreislaufsystem betreffender Komplikationen („major adverse cardiovascular events“=MACE) waren die bisherigen Ergebnisse gemischter Natur. Unter dem Begriff MACE werden verschiedene kardiovaskuläre Studienendpunkte zusammengefasst: Der Tod aufgrund jeglicher kardiovaskulären Ursache, Myokardinfarkte, sowie Schlaganfälle sind meist Teil der MACE, nicht jedoch Vorhofflimmern. Während in einigen observierenden Studien CPAP das Auftreten von MACE verhinderte, konnte diese Beobachtung in den beiden bisher durchgeführten RCTs nicht gemacht werden.[106]

2.4.3 Outcomes nach Katheterablation

Dass unbehandeltes OSA negative Auswirkungen auf die Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern hat, zeigte sich erstmals 2003 in einer kleinen observierenden Studie von Kanagala et al. PatientInnen mit unbehandeltem OSA hatten nach initial erfolgreicher Kardioversion signifikant schlechtere Ergebnisse bezüglich des Wiederauftretens atrialer Arrhythmien. Nach Katheterablation zeigte sich dieser Sachverhalt erstmals 2008 in einer Kohortenstudie von Jongnaransin et al., die ebenfalls bei SchlafapnoepatientInnen ein erhöhtes Risiko einer Rekurrenz der Arrhythmie feststellte.[107] Seither wurde dieser Umstand in einer 2011 veröffentlichten Metaanalyse aus sechs Studien bestätigt. PatientInnen mit OSA hatten hierbei, im Gegensatz zu PatientInnen ohne Schlafstörung, ein 25% höheres Risiko einer Rekurrenz von Vorhofflimmern nach Katheterablation.[100] Aus diesem Grund, beschäftigten sich diverse Studien der vergangenen Jahre mit dem potentiell positiven Einfluss von CPAP-Therapie auf den Krankheitsverlauf von Vorhofflimmern. Bisher bearbeiteten zwei Meta-Analyse diese Fragestellung. Beide Untersuchungen kamen zur Schlussfolgerung, dass CPAP-Therapie sich positiv auf die Outcomes nach Ablation auswirkt.[108,109] Shukla et al. untersuchten 2015 fünf observierende Studien und kamen zu dem Ergebnis, dass

CPAP-Therapie mit einem um 42% verringertem Risiko (RR=0.58, [95%-KI: 0.5-0.67]) einer Rekurrenz von Vorhofflimmern einhergeht. Im Jahr 2018 unterzogen Congrete et al. dieselben fünf Studien einer Metaanalyse. Hierbei kamen die ForscherInnen zu der Feststellung, dass CPAP-Therapie mit einer OR von 0.28 (95%-KI=0.19-0.40) für das Wiederauftreten von atrialen Arrhythmien assoziiert war. Qureshi et al: untersuchten 2015 den antiarrhythmischen Einfluss von CPAP auf PatientInnen mit OSA und VHF, bezogen dies jedoch nicht explizit auf die Ergebnisse nach Ablation. Neben den fünf, von Shukla und Congrete ebenfalls bearbeiteten Kohortenstudien, befassten sich Qureshi et al. noch mit zwei weiteren Studien. In dieser Metaanalyse kamen die UntersucherInnen zu dem Ergebnis, dass CPAP-Therapie mit einem um 44% verringertem Risiko einer Rekurrenz von Vorhofflimmern einhergeht.[110] Von den zwei weiteren von Qureshi et al. berücksichtigten Studien befasste sich eine mit der Kardioversion von Vorhofflimmern, die andere mit der Behandlung von Vorhofflattern.[111,112] Bisher wurde ein RCT veröffentlicht, dass sich mit der Behandlung mittels CPAP Therapie zur Sekundärprävention von Vorhofflimmern auseinandersetzt. Caples et al. untersuchten jedoch nur die Auswirkung von CPAP auf die Outcomes nach elektrischer Kardioversion. In dieser sehr kleinen Studie (n=25) wirkte sich die Behandlung mittels CPAP nicht positiv auf die Sinusrhythmuserhaltung nach Kardioversion aus.[113]

2.5 Alkoholkonsum

Der Einfluss von Alkoholkonsum auf die Entstehung von Vorhofflimmern ist bereits seit einigen Jahrzehnten Gegenstand intensiver Untersuchungen. Erstmals wurde das sogenannte „Holiday Heart Syndrom“ 1978 von Philip Ettinger et al. beschrieben. Ettinger et al. machten die Beobachtung, dass Menschen, die kürzlich exzessiv Alkohol konsumiert hatten zu kardialen Arrhythmien neigen. Innerhalb der letzten 30 Jahre konnte der Konsum von Alkohol daraufhin als wesentlicher unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Reihe kardiovaskulärer Erkrankungen, unter anderem Vorhofflimmern, etabliert werden. Interessant ist hierbei, dass dieser Effekt nicht nur beim exzessiven „binge drinking“ zu beobachten ist, sondern auch moderater Alkoholkonsum das Risiko von Vorhofflimmern dosisabhängig erhöht.[114] Im folgenden Teil wird auf die wichtigsten pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Alkoholkonsum und Vorhofflimmern, sowie auf deren Auswirkungen auf die Outcomes nach

Katheterablation eingegangen.

2.5.1 Pathophysiologie

Alkoholkonsum wirkt sich auf diverse Weise auf die kardiale Konduktion aus. Ähnlich wie bei anderen bereits erwähnten Risikofaktoren spielen bei vermehrtem Alkoholkonsum wiederum Veränderungen an kardialen Ionenkanälen, Dysregulationen im autonomen Nervensystem und strukturelle atriale Veränderungen eine wesentliche Rolle in der Entstehung eines veränderten atrialen Substrats.[78] Durch die Alterationen an atrialen Ionenkanälen kommt es zu Verkürzungen atrialer Aktionspotentiale, was eine Voraussetzung für atriale Reentry-Kreise und damit für die Entstehung von Vorhofflimmern darstellt.[114] Die atriale Refraktärzeit wird auch vom autonomen Nervensystem beeinflusst. Alkoholkonsum konnte sowohl mit einer adrenergen Aktivierung des Sympathikus, als auch mit einer unphysiologischen parasymphathischen Aktivierung in Verbindung gebracht werden.[114] Auf struktureller Ebene ist der Konsum von Alkohol ebenfalls mit vermehrter atrialer Fibrosierung assoziiert. Vermehrter Alkoholkonsum kann weiters zu Elektrolytverschiebungen wie Hypokaliämie führen, was wiederum ebenfalls die Entstehung kardialer Rhythmusstörungen begünstigt.[114]

2.5.2 Outcomes nach Katheterablation

Im Gegensatz zu anderen Risikofaktoren ist die Studienlage bezüglich des Einflusses von Alkoholkonsum auf das Outcome nach Katheterablation weitaus dürftiger. Bisher haben verschiedene Beobachtungsstudien die Frage nach dem Zusammenhang von Alkoholkonsum und dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach Ablation behandelt. Die meisten dieser Studien erfassten mittels Interviews den habituellen Alkoholkonsum der ProbandInnen und verglichen daraufhin die Outcomes nach Ablation. Die größte dieser Untersuchungen war eine japanische Studie aus dem Jahr 2016.[115] In dieser Beobachtungsstudie verglich man 623 alkoholkonsumierende PatientInnen mit paroxysmalem Vorhofflimmern (mindestens ein alkoholisches Getränk pro Woche) mit 738 PatientInnen, die keinen Alkohol trinken. Hierbei konnten Takigawa et. al. feststellen, dass nach der initialen Radiofrequenzablation die Rückfallrate der nicht alkoholkonsumierenden Studienpopulation signifikant geringer war. Nach drei, fünf sowie sieben Jahren Follow-up waren jeweils signifikant mehr nicht-

alkoholkonsumierende PatientInnen weiterhin im Sinusrhythmus. Weiters zeigte die alkoholkonsumierende PatientInnenpopulation, bei zweimaliger Ablation, signifikant häufiger eine neuerliche elektrische Verbindung zwischen linkem Atrium und Pulmonalvenen. Nach zweimaliger Ablation gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr bezüglich der Sinusrhythmuserhaltung. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen steht eine weitere retrospektive Studie von Barham et al. aus dem Jahr 2016.[116] Diese wesentlich kleinere Studie teilte 226 PatientInnen rückblickend in drei Gruppen ein (0-1 alkoholisches Getränk/Woche, 1-7 alkoholische Getränke/Woche, mehr als 7 alkoholische Getränke/Woche). Es konnte hierbei keine Korrelation zwischen Alkoholkonsum und dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern festgestellt werden. Allerdings ist zu erwähnen, dass aufgrund der niedrigen Fallzahl (nur 20 „heavy drinkers“) die Aussagekraft der Studie wohl eingeschränkt ist. Die dritte und kleinste Studie, die sich speziell mit diesem Thema auseinandersetzte ist eine Untersuchung von Qiao et al. aus China.[117] Hierbei wurden ebenfalls 121 PatientInnen mit paroxysmaler Vorhofflimmern in drei Gruppen eingeteilt. In dieser Arbeit wurden, neben dem klassischen Endpunkt der Sinusrhythmuserhaltung, auch chronische Veränderungen der Vorhofkonduktion mittels Voltage-Mappings erfasst. Hierbei konnte im Rahmen einer multivariaten Analyse festgestellt werden, dass Alkoholkonsum ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von sogenannten „low voltage zones“ im linken Vorhof ist. Bezüglich der Sinusrhythmuserhaltung konnte ein signifikanter Unterschied zwischen „heavy drinkers“ (n=39) und der restlichen Studienpopulation (n=83) festgestellt werden. Die Outcomes variierten nicht erheblich zwischen moderatem Alkoholkonsum und absoluter Alkoholabstinenz. Die bisher erwähnten Studien erfassten den Alkoholkonsum der PatientInnen stets durch Fragebögen. Barmano et al. versuchten in einer 2019 veröffentlichten Studie den Einfluss von Alkoholkonsum auf die Atrien zu objektivieren. Gemessen wurde die Menge an Ethylglucoronid im Haar (hEtG), einem Wert, der mit dem Alkoholkonsum der vergangenen 3 Monate korreliert. Die ForscherInnen fanden heraus, dass Werte über 7 pg/mg hEtG bei Männern mit vergrößerten Atrien, mit einer dreifach höheren Rate an Reablationen assoziiert sind.[118]

Die einzige bisher veröffentlichte Studie, die eine Reduktion des Alkoholkonsums als Intervention im Zusammenhang mit Katheterablation, setzte ist die ARREST-

AF Studie von Pathak et al. aus dem Jahr 2014.[58] Hierbei wurde nach der Ablation die PatientInnen bezüglich der Risiken von vermehrtem Alkoholkonsum beraten und Hilfestellungen angeboten. Allerdings wurden im Rahmen der Studie viele verschiedene Interventionen gesetzt, was eine alleinige Beurteilung des Einflusses der Beratung nicht möglich macht.

2.6 Diabetes mellitus (DM)

Diabetes mellitus ist eine sehr prävalente, immer häufiger auftretende Lifestyle-Erkrankung. Die Krankheit stellt eine massive sozioökonomische Herausforderung dar und ist dazu noch häufig mit Vorhofflimmern assoziiert. PatientInnen mit DM haben ein um 39% erhöhtes Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken.[119] Einerseits ist dieser Umstand wohl gemeinsamen, zugrundeliegenden Risikofaktoren geschuldet, andererseits ist DM selbst auch ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Vorhofflimmern.[119] Schlechtere glykämische Kontrolle bei PatientInnen mit DM ist hierbei ebenfalls mit vermehrtem Auftreten der Arrhythmie assoziiert.[120] Die Diagnose DM selbst ist weiters mit bedeutsam erhöhter kardiovaskulärer Mortalität behaftet, was durch ein konkomitantes Vorhandensein von Vorhofflimmern noch deutlich verschlechtert wird.[121]

2.6.1 Pathophysiologie

Diabetes mellitus beeinflusst die Entstehung von Vorhofflimmern wohl auf ähnliche Art und Weise wie andere bereits beschriebene Risikofaktoren. Obwohl die genauen pathophysiologischen Hintergründe weit weniger gut erforscht sind wie beispielsweise bei Hypertension oder Adipositas, werden im Wesentlichen folgende Mechanismen vermutet: Autonome Dysregulation, strukturelles und elektrisches Remodelling. Ein Pathomechanismus der speziell bei DM eine Rolle spielt ist die Entwicklung von myokardialer Insulinresistenz.[122]

Die in der Entstehung von Vorhofflimmern wichtige autonome Dysregulation kann bei PatientInnen mit DM vermehrt in Form von Veränderungen der Herzratenvariabilität (HRV) beobachtet werden. Dieser Umstand macht pathophysiologisch durchaus Sinn, kommt es doch im Rahmen von DM zu chronischen Schädigungen von Nerven. Eine Beeinträchtigung der, das Herz betreffenden autonomen Innervation, wird als „cardiac autonomic neuropathy“ (CAN) bezeichnet und ist ein wesentlicher Risikofaktor für erhöhte Morbidität und Mortalität bei PatientInnen mit DM.

Im Rahmen von DM kommt es wohl auch zu Veränderungen der kardialen Struktur. Im Rahmen der Erkrankung kann es zur sogenannten DM-Kardiomyopathie kommen, welche mit linksventrikulärer Hypertrophie und mit einem erhöhten Potential von Ischämien einhergeht.[122]

2.6.2 Prävention

Obwohl Diabetes mellitus die Pathogenese von Vorhofflimmern voranzutreiben scheint, konnte die Erkrankung bisher nicht klar mit schlechteren Outcomes nach Ablation, wie das bei anderen Risikofaktoren deutlich der Fall war assoziiert werden. Eine 2013 veröffentlichten Meta-Analyse von Lin et al., untersuchte den Zusammenhang zwischen dem metabolischen Syndrom und den Ergebnissen nach Katheterablationen. Während das metabolische Syndrom als Ganzes mit schlechteren Outcomes assoziiert war, war dies für isolierten DM nicht der Fall. [123]

Oralen Antidiabetika (OAD) werden neben ihrem blutzuckersenkenden Effekt auch antiinflammatorische Eigenschaften nachgesagt. Dieser Umstand wurde bereits viel untersucht und ist für Metformin, Thiazolidinedione (Glitazone) und Dipeptidyl peptidase-4-Inhibitoren (DPP4-I) am besten dokumentiert.[124] Ob eine verbesserte glykämische Kontrolle oder die Verwendung von OAD deshalb auch Vorteile bezüglich des Krankheitsverlaufs von Vorhofflimmern aufweisen, wurde erst in wenigen Studien erforscht. Wie bereits erwähnt, konnte gezeigt werden, dass unzureichende glykämische Kontrolle bei DiabetikerInnen mit erhöhten Raten von neu aufgetretenem Vorhofflimmern einhergeht.[120] In der Primärprävention von Vorhofflimmern scheinen sich sowohl Metformin als auch Thiazolidinedione (Glitazone) positiv auszuwirken.[125,126] Ob ein allgemein intensiviertes Management des Blutzuckerspiegels sich positiv auf die Verhinderung von Vorhofflimmern auswirkt untersuchte eine Studie aus dem Jahr 2014. In dieser randomisierten, doppelt verblindeten Studie zeigte sich kein additiver kardioprotektiver Benefit von Hba1C-Zielen von unter 6% gegenüber Zielen von 7-7,9%.[127]

2.6.3 Outcomes nach Katheterablation

Im Zusammenhang mit den Outcomes nach Ablation konnte im Rahmen dieser Literaturrecherche nur eine observierende Studie gefunden werden. Gu et al. untersuchten 150 PatientInnen mit DM Typ 2, die sich einer Katheterablation

unterzogen. Einundfünfzig PatientInnen wurden vor und nach der Katheterintervention mittels Pioglitazon, einem Thiazolidinedion, behandelt, die anderen 99 PatientInnen dienten als Kontrollpopulation. Nach 22±5 Monaten Follow-up befanden sich signifikant mehr PatientInnen in der Pioglitazon-Gruppe weiterhin im Sinusrhythmus (86,3% vs 70,7%).[128]

2.7 Hyperlipidämie/Statine

Erhöhten Blutfetten wird in der Entstehung von Vorhofflimmern eine weit weniger wichtige Rolle zugeschrieben, als in der Pathogenese atherosklerotischer Erkrankungen. In den großen Kohortenstudien zeigt sich hierzu ein heterogenes Bild. In einer 2014 veröffentlichten retrospektiven Studie untersuchten Alonso et al. Daten aus der Framingham Risk Studie und der „Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis“ um die Frage nach dem Zusammenhang von erhöhten Lipidwerten und Vorhofflimmern zu beantworten. Die Daten aus knapp 14.000 PatientInnen zeigten, dass hohe Spiegel von High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDLc>60mg/dl) vor Vorhofflimmern zu schützen scheinen, während hohe Levels an Triglyceriden (>200mg/dl) die Entstehung von Vorhofflimmern zu begünstigen scheinen.[129] In einer weiteren großen Kohortenstudie von Lopez et al. waren jedoch paradoxerweise hohe LDLc-Werte, nicht jedoch HDLc-Werte, mit niedrigeren Raten an Vorhofflimmern assoziiert.[130]

Trotz der nur schwachen Assoziation zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und Hyperlipidämie könnten lipidsenkenden Medikamente eine Rolle in der Primär- und Sekundärprävention von Vorhofflimmern zukommen. Statine weisen antiinflammatorische Eigenschaften auf, die atriales Remodelling, und damit eine Krankheitsprogression von Vorhofflimmern, verhindern könnten. In experimentellen Studien konnten Statine mit einer Reihe von positiven Effekten in Zusammenhang gestellt werden[131]:

- Verhinderung einer Herabregulation von Ca²⁺-Kanälen und damit einer Verhinderung von Verkürzungen der Refraktärzeit
- Verbesserung autonomer Dysfunktion
- Verminderte Expression von Akute-Phase-Proteinen wie beispielsweise CRP

Zahlreiche klinische Studien untersuchten die Auswirkung von Statinen auf die Prävention und Behandlung von Vorhofflimmern. Diese Untersuchungen zeichnen ein durchaus gemischtes Bild.

Im Rahmen einer Meta-Analyse aus 32 Studien mit insgesamt 71.000 PatientInnen konnten Fauchier et al. keine signifikante Rolle von Statinen in der Primärprävention von Vorhofflimmern feststellen. Bezüglich der Sekundärprävention war der Gebrauch von Statinen jedoch mit einer OR von 0.57 (95%KI 0.36-0.91, P=0,02) für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern verbunden.[132] Hierbei wurde jedoch nicht nur die Sekundärprävention nach Katheterablation, sondern insbesondere auch die Behandlung mittels Kardioversion und das chirurgische Management von Vorhofflimmern, in die Analyse miteinbezogen. Tatsächlich beschäftigte sich lediglich eine Studie mit den Ergebnissen nach PVI. In dem RCT von Suleiman et al. konnte eine Behandlung mittels Statinen die Ergebnisse nach Katheterablation nicht verbessern.[133]

In einer weiteren Meta-Analyse aus 20 Studien von Rahimi et al. war ebenfalls kein relevanter Langzeiteffekt von Statinen auf die Rekurrenz und Prävention von Vorhofflimmern zu erkennen.[134] Auch in dieser Untersuchung zeigten sich jedoch teilweise widersprüchliche Ergebnisse. Zwar war in jenen sieben Studien mit mehr als sechs Monaten Follow-up die Rate an Vorhofflimmern in den Statin-Gruppen nicht signifikant geringer, in den restlichen 13 Studien mit kurzem Follow-up zeigte sich jedoch mit einer OR von 0.61 (95%KI 0.51-0.74, p=0,001), eine deutliche Verbesserung der Sinusrhythmuserhaltung.

In einer weiteren Meta-Analyse aus zwölf RCTs, die sich auf das Auftreten von Vorhofflimmern nach Koronararterienbypass (CABG) bezogen, zeigte sich wiederum, dass Medikation mittels Atorvastatin, das Auftreten von Vorhofflimmern verhindert (OR 0.35, 95% KI 0.25-0.50, p <0.0001).[135]

2.7.1 Outcomes nach Katheterablation

Speziell mit dem Auftreten von Vorhofflimmern nach Ablation beschäftigten sich weit weniger Untersuchungen. Peng et al untersuchten in einer 2018 veröffentlichten Meta-Analyse aus neun Studien speziell diese Fragestellung. Im Gesamtergebnis aus vier RCTs und fünf Kohortenstudien war eine Statintherapie nicht mit besseren Outcomes verbunden. Aufgrund der starken Qualitätsunterschiede zwischen den Studien führten die ForscherInnen eine Subgruppenanalyse aus lediglich den vier RCTs durch. Hierbei war eine

Statintherapie wiederum mit deutlich niederen Raten eines Wiederauftretens der Arrhythmie assoziiert (OR 0.47, [95% KI:0.30-0.75], P=0.001).[136] Von diesen vier randomisiert kontrollierten Studie war jedoch lediglich die bereits erwähnt Studie von Suleiman et al. von zufriedenstellender Qualität (Jadad: vier) Die restlichen drei Studien wiesen lediglich einen Jadad-Score von zwei auf, und sind dementsprechend kritisch zu betrachten.

Dentali et al. untersuchten 2011 vier der früh veröffentlichten (2007-2009), observierenden Studien in einer Meta-Analyse und kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass sich eine Statintherapie nicht positiv auf die Sinusrhythmuserhaltung nach Katheterablation auswirkt.[137] Die vier Studien sind jedoch in der Analyse von Peng et al. ebenfalls enthalten.

3 Diskussion

Die Behandlung mittels Katheterablation hat sich insbesondere in den letzten 15 Jahren als wirksame Maßnahme zur Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern etabliert. Obwohl die Lebensqualität sehr vieler PatientInnen durch die Intervention deutlich verbessert werden konnte, bleiben die eher moderaten Raten an Sinusrhythmuserhaltung nach Ablation ein Wehrmutstropfen. Nach einmaliger Katheterablation sind nach einem Jahr Follow-up lediglich etwa zwei Drittel der PatientInnen mit paroxysmalem, und etwa 50% der PatientInnen mit nicht paroxysmalem Vorhofflimmern weiterhin im Sinusrhythmus.[61] Es bedarf also bei einer Vielzahl von Patienten zumindest zwei Interventionen um die gewünschte Rhythmuskontrolle zu erreichen. Mithilfe mehrerer Katheterablationen können die Langzeitergebnisse bezüglich der Erhaltung eines Sinusrhythmus jedoch erheblich verbessert werden. In einer Meta-Analyse von Ganesan et al. hatten PatientInnen mit PAF, die sich bei einem Wiederauftreten von Vorhofflimmern zumindest einer weiteren Katheterablation unterzogen nach ≥ 3 Jahren Follow up, eine Erfolgsrate von 79% (95% KI:67.6% - 87.1%), jene mit nicht-paroxysmalen VHF eine Erfolgsrate von 77.8% (95% KI:68.7% - 84.9%).[61] Es kann also in etwa 80% der PatientInnen eine lange bestehende Sinusrhythmuserhaltung erreicht werden. Dies ist bei dieser, traditioneller Weise schwer zu behandelnden, Erkrankung bereits ein großer Erfolg. Dennoch bedarf es weiterer Verbesserungen der Behandlungsstrategien, um einerseits die Anzahl an benötigten Ablationen zu verringern und andererseits das Outcome insgesamt zu verbessern.

Wie bereits erwähnt spielt elektrisches, sowie strukturelles atriales Remodelling in der Pathogenese und der Rekurrenz von Vorhofflimmern eine zentrale Rolle. Ob eine Modifikation jener, das atriale Remodelling vorantreibender, Risikofaktoren Verbesserungen bezüglich der Outcomes nach Katheterablation bringt, war die zentrale Fragestellung dieser Literaturrecherche.

Adipositas scheint also sowohl in der Pathogenese, als auch bezüglich der Erfolgsaussichten nach Ablation eine Rolle zu spielen. Zu diesem Zeitpunkt bedarf es wohl weiterer Untersuchungen, insbesondere größerer, randomisierter, prospektiver Studien, um die Frage des Benefits von Programmen zur Gewichtsreduktion nach Katheterablation abschließend zu beantworten. Die

genannten Studien, die sich explizit mit einer Verbesserung der Ergebnisse nach Katheterablation beschäftigten (ARREST AF[58], Mohanty 2014[59], Mohanty 2017[62]), untersuchten nur kleine Populationen und waren nicht randomisiert. Die ARREST-AF Studie lässt sich bezüglich dieser expliziten Fragestellung nicht eindeutig interpretieren, da eine Bandbreite an Lifestylemodifikationen durchgeführt wurde. Mohanty et al. stellten 2014 Lifestylemodifikationen einer zweimaligen Ablation bei rekurrentem Vorhofflimmern gegenüber. Hierbei schien die neuerliche Ablation besser abzuschneiden. Im Jahr 2017 untersuchten Mohanty et al. PatientInnen mit lang anhaltendem, persistierendem Vorhofflimmern. Wiederum war eine Gewichtsreduktion nicht mit verbesserten Outcomes nach Ablation assoziiert.

In der einzig genannten randomisierten Studie von Abed et al., die jedoch ablatierte PatientInnen nicht berücksichtigte, konnten letztendlich nur 75 PatientInnen einer Kontrollkohorte gegenübergestellt werden. Diese und die beiden weiteren australischen Studien (ARREST-AF[58], LEGACY[53]) schienen jedoch einen deutlichen Benefit von Gewichtsreduktion bei Vorhofflimmern generell zu zeigen. Die beiden von Mohanty et al. durchgeführten Studien zeigten zwar in den Interventionsgruppen bessere Ergebnisse der bezüglich der Lebensqualität, jedoch konnte keine vermehrte Erhaltung eines Sinusrhythmus festgestellt werden.

Anhand der bisher veröffentlichten Studien lässt sich die Frage nach dem Benefit von Interventionen zur Gewichtsreduktion nach Katheterablation nicht konklusiv beantworten. Es bedarf dringend weiterer großer, qualitativ hochwertiger RCTs um hierzu eine seriöse Aussage zu treffen.

Ob manche dieser Protokolle zur Lifestyle-Intervention auf kosteneffiziente Weise auf große Populationen anwendbar sind muss ebenfalls weiterhin untersucht werden. Pathak et al. versuchten dieses Thema in der 2017 veröffentlichten CENT-Studie zu bearbeiten. In dieser Studie versuchte man die Kosten des, zusätzlich zur konventionellen Therapie angewandten LEGACY-Protokolls, potentiellen Ersparnissen für das Gesundheitssystem gegenüberzustellen. Als mögliche Ersparnisse wurden beispielsweise angeführt: geringerer Bedarf an interventionellen Eingriffen, diagnostischen Verfahren, stationärer Betreuung von PatientInnen, ambulanter PatientInnenbetreuung und Medikamenten. Hierbei

kamen sie zur Schlussfolgerung, dass die Modifikation von Risikofaktoren unabhängig vom Rest des Behandlungsplans eine langfristige, kostensparende Maßnahme darstellt.[138] Auch in Österreich bedarf es eines Ausbaus von Programmen zur Krankheitsprävention.[139] Insbesondere bei Gewichtsreduktion sind es neben den positiven Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Gesundheit, auch eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität, sowie die langfristig sozioökonomisch sinnvolle Kosten-Nutzen-Rechnung, die für einen Ausbau solcher Programme sprechen. Historischer Weise werden solche Maßnahmen jedoch nur begrenzt finanziert, da sie kurzfristig durchaus ressourcenintensiv sind. Es bedarf einer adäquaten PatientInnenbildung und einer zunächst engmaschigen Begleitung von PatientInnen, um wirksame Programme zur Gewichtsreduktion durchzuführen. Langfristig können sich solche Programme jedoch durch eine Verhinderung einer weiteren Aggravierung der Erkrankung, sowie durch gesparte Mittel für zusätzliche Medikation und Diagnostik, aber durchaus lohnen.

Hypertension ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor in der Entstehung von Vorhofflimmern. Eine Aktivierung des RAAS spielt sowohl in der initialen Entstehung, als auch in der Progression von Vorhofflimmern eine wichtige Rolle. Eine Hemmung dieser profibrotischen Prozesse mittels ACE-Hemmern, und ARBs sollte theoretisch die Entstehung und Progression von Vorhofflimmern verhindern und den Krankheitsverlauf verbessern. Während sich dieser Sachverhalt in der Primärprävention von Vorhofflimmern durchaus in klinischen Daten widerspiegelt, sind die Ergebnisse bezüglich der Outcomes nach Katheterablation weniger eindeutig. Es ist weiterhin unklar, ob diese Art von „Upstream-Therapie“ einen additiven Benefit, im Sinne eines verlangsamten atrialen Remodellings, gegenüber anderer antihypertensiver Medikation mit sich bringt. Die beiden diesbezüglich veröffentlichten randomisierten Studien, waren relativ klein, mit kurzem Follow-up und zeigten heterogene Ergebnisse. Es bedarf unbedingt weiterer Untersuchungen zu diesem Thema. Insbesondere interessant wäre auch eine Beantwortung der Frage, ob auch normotensive PatientInnen von einer Behandlung mittels RAAS-Inhibition, so sie diese tolerieren, profitieren. Da eine Alteration des atrialen Substrats ein chronischer, langsam verlaufender Prozess ist, könnten längere Beobachtungszeiträume potentiell positive Auswirkungen von

RAAS-Modulatoren auf die Outcomes nach Ablation, besser hervorheben.

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom konnte ebenfalls in diversen Untersuchungen mit der Entstehung von Vorhofflimmern, sowie mit schlechteren Ergebnissen nach Ablation in Assoziation gestellt werden. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden noch keine randomisierten, kontrollierten Studien, die einen kausalen Zusammenhang zwischen CPAP und verbesserten Ergebnissen nach Ablation beweisen, veröffentlicht. Die bisher publizierten Daten aus Kohortenstudien sprechen jedoch eindeutig für einen Benefit von CPAP-Therapie bei PatientInnen mit OSA nach Ablation. Die Behandlung von Schlafapnoe wirkt sich außerdem positiv auf andere, das Outcome nach Ablation negativ beeinflussende, Komorbiditäten aus. So konnten Huang et al. in einem RCT zeigen, dass CPAP-Therapie die Blutdruckkontrolle bei PatientInnen mit OSA und Hypertension verbessert.[140] Aufgrund dieser Tatsache ist es wichtig PatientInnen mit Vorhofflimmern auf OSA zu screenen, und gegebenenfalls zu behandeln. Ein lange bekanntes Problem bei der Therapie von PatientInnen mit OSA ist die mangelnde Adhärenz an die Behandlung mittels CPAP.[141] SchlafapnoepatientInnen mit Vorhofflimmern sollte eine Adhärenz an die Therapie besonders ans Herz gelegt werden.

Alkoholkonsum ist wohl ebenfalls sowohl ein Risikofaktor für die Entstehung, als auch ein unabhängiger Prädiktor des Wiederauftretens von Vorhofflimmern nach Ablation. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine prospektiven, vergleichenden Studien mit dem Ziel den Effekt von Maßnahmen zur Alkoholreduktion auf die Erhaltung des Sinusrhythmus nach Ablation abzuschätzen. Aufgrund der derzeitigen Informationen aus Kohortenstudien ist jedoch zu vermuten, dass PatientInnen von intensiver Aufklärung bezüglich der Auswirkungen ihres Alkoholkonsums und von Hilfestellungen bei der Reduktion desselben, profitieren würden.

Die adäquate Behandlung von Diabetes mellitus spielt eine Rolle in der Primärprävention von Vorhofflimmern. Man macht sich hierbei neben der blutzuckersenkenden Wirkung wohl auch antiinflammatorische Eigenschaften einiger dieser Medikamente, wie Metformin und Thiazolidinedione, zunutze. Um

die Auswirkungen dieser Medikamente auf die Outcomes nach Ablation abzuschätzen, bedarf es wiederum noch weiterer, insbesondere prospektiver, randomisierter Studien. Die diesbezüglich einzige bisher veröffentlichte, observierende Studie zeigte, dass Pioglitazon die Ergebnisse von Katheterablationen signifikant verbessert. Die Medikation mittels Pioglitazon war hierbei auch in der multivariaten Analyse neben der Medikation mittels ACEI/ARB und normalen linksatrialen Volumina ein Prädiktor für die Erhaltung eines Sinusrhythmus.

In Statine als Upstream-Therapie zur Modulation des atrialen Substrats wurden lange Zeit sehr große Hoffnungen gesetzt. Trotz der initial vielversprechenden experimentellen Ergebnisse bezüglich der antiinflammatorischen, substratveränderten Eigenschaften von Statinen, konnten diese bisher Ergebnisse nicht überzeugend in klinischen Studien reproduziert werden. Bisher wurde jedoch erst ein qualitativ hochwertiges RCT mit 125 PatientInnen zu diesem Thema veröffentlicht. Hierbei zeigte sich kein additiver Benefit einer Statintherapie.[133] Dies spiegelt sich auch in den derzeitigen Empfehlungen zur Prävention und Management von Vorhofflimmern und Katheterablation wider. Hierbei werden keine deutlichen Empfehlungen zur Anwendung von Statinen als Upstream-Therapie bei Vorhofflimmern gemacht.[1,14]

Zusammenfassend kann man sagen, dass es unbedingt weiterer Untersuchungen bezüglich der Modulation kardiovaskulärer Risikofaktoren zur Verbesserung der Outcomes nach Ablation bedarf. Insbesondere interessant wären hierbei randomisierte Studien, die ganzheitliche Programme zur Modifikation vieler Faktoren, wie es beispielsweise in der ARREST-AF-Studie im kleinen Rahmen geschah, zu testen. Mithilfe eines umfassenden Ansatzes zur Risikofaktorenmodifikation könnte sich durch die Kumulation vieler kleinerer Effekte ein großer Unterschied in den Outcomes nach Ablation erzielen lassen.

4 Literaturverzeichnis

- [1] Kirchhof P, Benussi S, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;147:7–86. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- [2] Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213–20. doi:10.2147/CLEP.S47385.
- [3] Correia M, Magalhães R, Lopes G, Araújo E. Epidemiology of atrial fibrillation. *Atr Fibrillation Causes, Diagnosis Treat Options* 2014:41–51. doi:10.1093/eurheartj/ehy171.
- [4] Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: Treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation* 2009;119:2516–25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306.
- [5] Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: A Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;34:1061–7. doi:10.1093/eurheartj/ehs469.
- [6] Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the united states. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:313–20. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958165.
- [7] Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee. *Circulation* 2001;104:2118–50. doi:10.1161/circ.104.17.2118.
- [8] Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, et al. Lone atrial fibrillation: Does it exist? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1715–23. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.023.

- [9] Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic Atrial Fibrillation: Clinical Correlates, Management, and Outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. vol. 128. Elsevier Ltd; 2015. doi:10.1016/j.amjmed.2014.11.026.
- [10] Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res* 2017;120:1501–17. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
- [11] Haissaguerre M, Jais P, Shah D, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins 1998;339:659–66.
- [12] Nathan H, Eliakim M. The Junction Between the Left Atrium and the Pulmonary Veins An Anatomic Study of Human Hearts. *Circulation* 1966;XXXIV.
- [13] Ehrlich JR, Cha T, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes : action potential and ionic current properties. *J Physiol* 2003;551:801–13. doi:10.1113/jphysiol.2003.046417.
- [14] Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace* 2018;20:157–208. doi:10.1093/europace/eux275.
- [15] Jalife J. Déjà vu in the theories of atrial fibrillation dynamics. *Cardiovasc Res* 2011;89:766–75. doi:10.1093/cvr/cvq364.
- [16] Nattel S, Xiong F, Aguilar M. Demystifying rotors and their place in clinical translation of atrial fibrillation mechanisms. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:509–20. doi:10.1038/nrcardio.2017.37.
- [17] Iwasaki Y, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial Fibrillation Pathophysiology Implications for Management 2011:2264–74. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893.
- [18] Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: Recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2335–45.

doi:10.1016/j.jacc.2014.02.555.

- [19] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
- [20] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- [21] Valembois L, Jf B, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
doi:10.1002/14651858.CD005049.pub4.www.cochranelibrary.com.
- [22] Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJP. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015;17:370–8. doi:10.1093/europace/euu376.
- [23] Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest among Patients with Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2019;321:1261–74. doi:10.1001/jama.2019.0693.
- [24] Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life among Patients with Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2019;321:1275–85. doi:10.1001/jama.2019.0692.
- [25] Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Prevalence and Causes of Fatal Outcome in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1798–803.
doi:10.1016/j.jacc.2009.02.022.
- [26] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et

- al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2006;112:2735–52.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.
- [27] Murphy NF, Macintyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ V. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J* 2006;27:96–106. doi:10.1093/eurheartj/ehi506.
- [28] Wang TJ, Parise H, Levy D, D’Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *J Am Med Assoc* 2004;292:2471–7. doi:10.1001/jama.292.20.2471.
- [29] Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005;118:489–95. doi:10.1016/j.amjmed.2005.01.031.
- [30] Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive Sleep Apnea, Obesity, and the Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565–71. doi:10.1016/J.JACC.2006.08.060.
- [31] Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:139–52.
doi:10.1016/J.JACEP.2015.04.004.
- [32] Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Impact of obesity on cardiac metabolism, fibrosis, and function. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:119–26. doi:10.1016/j.tcm.2014.09.005.
- [33] Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Curr Obes Rep* 2016;5:424–34. doi:10.1007/s13679-016-0235-6.
- [34] Lubbers ER, Price M V, Mohler PJ. Arrhythmogenic Substrates for Atrial Fibrillation in Obesity. *Front Physiol* 2018;9:1482.
doi:10.3389/fphys.2018.01482.

- [35] Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J* 2015;36:795–805. doi:10.1093/eurheartj/eh099.
- [36] Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2022–35. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.002.
- [37] Asghar O, Alam U, Hayat SA, Aghamohammadzadeh R, Heagerty AM, Malik RA. Obesity, Diabetes and Atrial Fibrillation; Epidemiology, Mechanisms and Interventions. *Curr Cardiol Rev* 2012;8:253–64. doi:10.2174/157340312803760749.
- [38] Al-Rawahi M, Proietti R, Thanassoulis G. Pericardial fat and atrial fibrillation: Epidemiology, mechanisms and interventions. *Int J Cardiol* 2015;195:98–103. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.129.
- [39] Al Chekakie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:784–8. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.071.
- [40] Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: The framingham heart study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2010;3:345–50. doi:10.1161/CIRCEP.109.912055.
- [41] Friedman DJ, Wang N, Meigs JB, Hoffmann U, Massaro JM, Fox CS, et al. Pericardial Fat is Associated With Atrial Conduction: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000477. doi:10.1161/JAHA.113.000477.
- [42] Wong CX, Abed HS, Molaei P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, et al. Pericardial Fat Is Associated With Atrial Fibrillation Severity and Ablation Outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1745–51. doi:10.1016/J.JACC.2010.11.045.
- [43] Chao TF, Hung CL, Tsao HM, Lin YJ, Yun CH, Lai YH, et al. Epicardial Adipose Tissue Thickness and Ablation Outcome of Atrial Fibrillation. *PLoS*

- One 2013;8:e74926. doi:10.1371/journal.pone.0074926.
- [44] Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-Reactive Protein Elevation in Patients With Atrial Arrhythmias Inflammatory Mechanisms and Persistence of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886–91.
- [45] Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of Inflammation in Initiation and Perpetuation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2021–8. doi:10.1016/j.jacc.2007.06.054.
- [46] Scridon A, Dobreanu D, Chevalier P, Șerban RC. Inflammation, a link between obesity and atrial fibrillation. *Inflamm Res* 2015;64:383–93. doi:10.1007/s00011-015-0827-8.
- [47] Gregor MF, Hotamisligil S. Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annu Rev Immunol* 2011;29:415–45. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
- [48] Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F. The Emerging Role of Adipokines as Mediators of Cardiovascular Function: Physiologic and Clinical Perspectives. *Trends Cardiovasc Med* 2007;17:275–83. doi:10.1016/j.tcm.2007.09.005.
- [49] Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:369–81. doi:10.1016/j.pcad.2013.10.016.
- [50] Selvin E. The Effect of Weight Loss on C-Reactive Protein. *Arch Intern Med* 2007;167:31. doi:10.1001/archinte.167.1.31.
- [51] Alonso A, Bahnson JL, Gaussoin SA, Bertoni AG, Johnson KC, Lewis CE, et al. Effect of an intensive lifestyle intervention on atrial fibrillation risk in individuals with type 2 diabetes: The Look AHEAD randomized trial. *Am Heart J* 2015;170:770-777.e5. doi:10.1016/j.ahj.2015.07.026.
- [52] Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2013;310:2050–60. doi:10.1001/jama.2013.280521.

- [53] Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2159–69. doi:10.1016/J.JACC.2015.03.002.
- [54] Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, Mehta AB, Elliott AD, Mahajan R, et al. PREVENTion and regReSsive effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: The REVERSE-AF study. *Europace* 2018;20:1929–35. doi:10.1093/europace/euy117.
- [55] Valentova M, Raad N, Anker SD. Going Over LEGACY With a Pinch of Salt. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1945. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1354.
- [56] Pathak RK, Mehta AB, Lau DH, Sanders P. Reply: Going Over LEGACY With a Pinch of Salt. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1946. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.077.
- [57] Fioravanti F, Brisinda D, Sorbo AR, Fenici R. BMI Reduction Decreases AF Recurrence Rate in a Mediterranean Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2264–5. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.084.
- [58] Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: The ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2222–31. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.028.
- [59] Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Trivedi C, Santangeli P, et al. Long-term outcome of catheter ablation in atrial fibrillation patients with coexistent metabolic syndrome and obstructive sleep apnea: Impact of repeat procedures versus lifestyle changes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:930–8. doi:10.1111/jce.12468.
- [60] Yaeger A, Cash NR, Parham T, Frankel DS, Deo R, Schaller RD, et al. A Nurse-Led Limited Risk Factor Modification Program to Address Obesity and Obstructive Sleep Apnea in Atrial Fibrillation Patients. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e010414. doi:10.1161/JAHA.118.010414.
- [61] Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review

- and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e004549.
doi:10.1161/JAHA.112.004549.
- [62] Mohanty S, Mohanty P, Natale V, Trivedi C, Gianni C, Burkhardt D, et al. Impact of Weight Loss on Ablation Outcome in Obese Patients with Longstanding Persistent Atrial Fibrillation Mohanty : Does weight loss impact ablation outcome in longstanding AF? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;29:246–53. doi:10.1111/jce.13394.
- [63] Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ, Juraschek SP, Keteyian SJ, Brawner CA, et al. Cardiorespiratory Fitness and Risk of Incident Atrial Fibrillation: Results From the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Circulation* 2015;131:1827–34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014833.
- [64] Risom SS, Zwisler A-D, Johansen PP, Sibilitz KL, Lindschou J, Gluud C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Database Syst Rev* 2017:Art. No.: CD011197.
doi:10.1002/14651858.CD011197.pub2.www.cochranelibrary.com.
- [65] Smart NA, King N, Lambert JD, Pearson MJ, Campbell JL, Risom SS, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation improves exercise capacity and health-related quality of life in people with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised trials. *Open Hear* 2018;5:e000880. doi:10.1136/openhrt-2018-000880.
- [66] Risom SS, Zwisler AD, Rasmussen TB, Sibilitz KL, Madsen TLS, Svendsen JH, et al. Cardiac rehabilitation versus usual care for patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation: Results of the randomized CopenHeartRFA trial. *Am Heart J* 2016;181:120–9.
doi:10.1016/j.ahj.2016.08.013.
- [67] Kato M, Ogano M, Mori Y, Kochi K, Morimoto D, Kito K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for patients with catheter ablation for persistent atrial fibrillation : A randomized controlled clinical trial. *Eur J Prev Cardiol* 2019;0:1–10. doi:10.1177/2047487319859974.
- [68] Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J*

- Hypertens 2018;36:1953–2041. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- [69] Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018–22.
- [70] Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA C TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–84.
- [71] Benjamin, Emelia J; Levy. Daniel; Vaziri, Sonya M.; D’Agostino, Ralph B.; Bellanger AJ. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort. *Jama* 1994;271:840–4.
doi:10.1001/jama.1994.03510350050036.
- [72] Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, et al. Absolute and Attributable Risks of Atrial Fibrillation in Relation to Optimal and Borderline Risk Factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2011;123:1501–8.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009035.
- [73] Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;19:891–911. doi:10.1093/europace/eux091.
- [74] Yiu K-H, Tse H-F. Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *J Hum Hypertens* 2008;22:380–8. doi:10.1038/jhh.2008.10.
- [75] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:230–43.
doi:10.1038/nrcardio.2015.2.
- [76] Mayyas F, Alzoubi KH, Van Wagener DR. Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: Aldosterone promotes oxidative stress

- and atrial structural/electrical remodeling. *Int J Cardiol* 2013;168:5135–42. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.022.
- [77] Tsang TSM, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1636–44. doi:10.1016/S0735-1097(02)02373-2.
- [78] Gorenek B, Pelliccia A, Benjamin EJ, Boriani G, Crijns HJ, Fogel RI, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (AP. *Europace* 2017;19:190–225. doi:10.1093/europace/euw242.
- [79] Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Arakawa K. Angiotensin II Antagonist Prevents Electrical Remodeling in Atrial Fibrillation. *Circulation* 2000;101:2612–7.
- [80] Shi Y, Li D, Tardif J-C, Nattel S. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2002;54:456–61.
- [81] Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of Atrial Fibrillation by Renin-Angiotensin System Inhibition. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2299–307. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.043.
- [82] Khatib R, Joseph P, Briel M, Yusuf S, Healey J. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2013;165:17–24. doi:10.1016/j.ijcard.2012.02.009.
- [83] Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brügemann J, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J* 2018;39:2987–96. doi:10.1093/eurheartj/ehx739.

- [84] Al Chekatie MO, Akar JG, Wang F, Muradi HAL, Wu J, Santucci P, et al. The effects of statins and renin-angiotensin system blockers on atrial fibrillation recurrence following antral pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:942–6. doi:10.1111/j.1540-8167.2007.00887.x.
- [85] Richter B, Derntl M, Marx M, Lercher P, Gössinger HD. Therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and statins: No effect on ablation outcome after ablation of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2007;153:113–9. doi:10.1016/j.ahj.2006.09.006.
- [86] Zheng B, Kang J-P, Tian Y, Tang R, Long D, Yu R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers have no beneficial effect on ablation outcome in chronic persistent atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2009;64:335–40. doi:10.2143/ac.64.3.2038018.
- [87] Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K, et al. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: The impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2010;3:445–51. doi:10.1161/CIRCEP.109.858381.
- [88] Tayebjee MH, Creta A, Moder S, Hunter RJ, Earley MJ, Dhinoja MB, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme-inhibitors and angiotensin receptor blockers on long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2010;12:1537–42. doi:10.1093/europace/euq284.
- [89] Rosen BD, Akoum N, Burgon N, Vergara G, Marrouche N, Bader F. Renin Angiotensin Blocker Pre-treatment and Recurrence After Pulmonary Vein Isolation in Patients with Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation* 2013;6:898. doi:10.4022/jafib.898.
- [90] Klemm HU, Heitzer T, Ruprecht U, Meinertz T, Ventura R. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the long-term outcome after pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiology* 2010;117:14–20. doi:10.1159/000318016.
- [91] Park J-H, Oh Y-S, Kim J-H, Chung W-B, Oh S-S, Lee D-H, et al. Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor

- Blockers on Patients Following Ablation of Atrial Fibrillation. *Korean Circ J* 2009;39:185–9. doi:10.4070.
- [92] Takigawa M, Yamada T, Yoshida Y, Ando M, Ishikawa K, Aoyama Y, et al. Renin-angiotensin system inhibitors can suppress atrial fibrillation recurrence after encircling ipsilateral pulmonary vein isolation in patients with a non-dilated left atrium. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* 2012;13:487–95. doi:10.1177/1470320312446212.
- [93] Mohanty S, Mohanty P, Trivedi C, Gianni C, Bai R, Burkhardt JD, et al. Association of pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors with improvement in ablation outcome in atrial fibrillation patients with low left ventricular ejection fraction. *Heart Rhythm* 2015;12:1963–71. doi:10.1016/j.hrthm.2015.06.007.
- [94] Ishikawa K, Yamada T, Yoshida Y, Takigawa M, Aoyama Y, Inoue N, et al. Renin-angiotensin system blocker use may be associated with suppression of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:296–303. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02949.x.
- [95] Yamabe H, Kaikita K, Matsumura T, Iwasa A, Koyama J, Uemura T, et al. Study on the Effect of Irbesartan on Atrial Fibrillation Recurrence in Kumamoto: Atrial Fibrillation Suppression Trial (SILK study). *J Cardiol* 2018;71:129–34. doi:10.1016/j.jjcc.2017.07.010.
- [96] Wang Q, Shang Y, Wang Z, Zhou D, Dong F, Qiu Y, et al. Perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: One-year experience. *Heart Rhythm* 2016;13:2040–7. doi:10.1016/j.hrthm.2016.06.039.
- [97] Parkash R, Wells GA, Sapp JL, Healey JS, Tardif J-C, Greiss I, et al. Effect of Aggressive Blood Pressure Control on the Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation: A Randomized, Open-Label Clinical Trial (SMAC-AF [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control]). *Circulation* 2017;135:1788–98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026230.
- [98] Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation

- hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest* 2015;148:945–52. doi:10.1378/chest.15-0229.
- [99] Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker JH, Fietze I, Galetke W, et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“. *Somnologie* 2017;20:97–180. doi:10.1007/s11818-016-0093-1.
- [100] Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol* 2011;108:47–51. doi:10.1016/j.amjcard.2011.02.343.
- [101] Hohl M, Linz B, Böhm M, Linz D. Obstructive Sleep Apnea and Atrial Arrhythmogenesis. *Curr Cardiol Rev* 2014;10:362–8.
- [102] Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol* 2017;230:293–300. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.120.
- [103] Linz D, Mcevoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Lévy P, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment A Review. *JAMA Cardiol* 2018;3:532–40. doi:10.1001/jamacardio.2018.0095.
- [104] Batool-Anwar S, Goodwin JL, Kushida CA, Walsh JA, Simon RD, Nichols D, et al. Impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *J Sleep Res* 2017;176:139–48. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040.
- [105] Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Loredó JS, Dimsdale JE. Effects of continuous positive airway pressure on fatigue and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea: Data from a randomized controlled trial. *Sleep* 2011;34:121–6. doi:10.1093/sleep/34.1.121.
- [106] Wang X, Zhang Y, Dong Z, Fan J, Nie S, Wei Y. Effect of continuous positive airway pressure on long-term cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2018;19:61. doi:10.1186/s12931-018-

0761-8.

- [107] Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, et al. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:668–72. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01118.x.
- [108] Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Atrial Fibrillation Recurrence A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:41–51. doi:10.1016/j.jacep.2015.02.014.
- [109] Congrete S, Bintvihok M, Thongprayoon C, Bathini T, Boonpheng B, Sharma K, et al. Effect of obstructive sleep apnea and its treatment of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: A meta-analysis. *J Evid Based Med* 2018;11:145–51. doi:10.1111/jebm.12313.
- [110] Qureshi WT, Nasir U Bin, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, et al. Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol* 2015;116:1767–73. doi:10.1016/j.amjcard.2015.08.046.
- [111] Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman K V, et al. Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589–94. doi:10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21.
- [112] Bazan V, Grau N, Valles E, Felez M, Sanjuas C, Cainzos-Achirica M, et al. Obstructive sleep apnea in patients with typical atrial flutter: Prevalence and impact on arrhythmia control outcome. *Chest* 2013;143:1277–83. doi:10.1378/chest.12-0697.
- [113] Caples SM, Mansukhani MP, Friedman PA, Somers VK. The impact of continuous positive airway pressure treatment on the recurrence of atrial fibrillation post cardioversion: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2019;278:133–6. doi:10.1016/j.ijcard.2018.11.100.
- [114] Voskoboinik A, Prabhu S, Ling L han, Kalman JM, Kistler PM. Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2567–76. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.074.

- [115] Takigawa M, Takahashi A, Kuwahara T, Takahashi Y, Okubo K, Nakashima E, et al. Impact of Alcohol Consumption on the Outcome of Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e004149. doi:10.1161/JAHA.116.004149.
- [116] Barham WY, Sauer WH, Fleeman B, Brunnquell M, Tzou W, Aleong R, et al. Impact of Alcohol Consumption on Atrial Fibrillation Outcomes Following Pulmonary Vein Isolation. *J Atr Fibrillation* 2016;9:1505. doi:10.4022/jafib.1505.
- [117] Qiao Y, Shi R, Hou B, Wu L, Zheng L, Ding L, et al. Impact of Alcohol Consumption on Substrate Remodeling and Ablation Outcome of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002349. doi:10.1161/JAHA.115.002349.
- [118] Barmano N, Charitakis E, Kronstrand R, Walfridsson U, Karlsson JE, Walfridsson H, et al. The association between alcohol consumption, cardiac biomarkers, left atrial size and re-ablation in patients with atrial fibrillation referred for catheter ablation. *PLoS One* 2019;14:e0215121. doi:10.1371/journal.pone.0215121.
- [119] Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;108:56–62. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.004.
- [120] Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010;25:853–8. doi:10.1007/s11606-010-1340-y.
- [121] Mohanty S, Di Biase L, Bai R, Santangeli P, Pump A, Horton R, et al. Quality of life and patient-centered outcomes following atrial fibrillation ablation: Short- and long-term perspectives to improving care. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:889–900. doi:10.1586/erc.12.62.
- [122] Lin Y, Li H, Lan X, Chen X, Zhang A, Li Z. Mechanism of and therapeutic strategy for atrial fibrillation associated with diabetes mellitus. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:Article ID 209428. doi:10.1155/2013/209428.

- [123] Lin KJ, Cho SI, Tiwari N, Bergman M, Kizer JR, Palma EC, et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: Systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;39:211–23. doi:10.1007/s10840-013-9863-x.
- [124] Kothari V, Galdo JA, Mathews ST. Hypoglycemic agents and potential anti-inflammatory activity. *J Inflamm Res* 2016;9:27–38. doi:10.2147/JIR.S86917.
- [125] Zhang Z, Zhang X, Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Gong M, et al. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:96. doi:10.1186/s12872-017-0531-4.
- [126] Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: A population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:1–8. doi:10.1186/s12933-014-0123-x.
- [127] Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the action to control cardiovascular risk in diabetes study). *Am J Cardiol* 2014;114:1217–22. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.045.
- [128] Gu J, Liu X, Wang X, Shi H, Tan H, Zhou L, et al. Beneficial effect of pioglitazone on the outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus. *Europace* 2011;13:1256–61. doi:10.1093/europace/eur131.
- [129] Alonso A, Yin X, Roetker NS, Magnani JW, Kronmal RA, Ellinor PT, et al. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: The multi-ethnic study of atherosclerosis and the framingham heart study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:1–10. doi:10.1161/JAHA.114.001211.
- [130] Lopez FL, Agarwal SK, MacLehose RF, Soliman EZ, Sharrett AR, Huxley RR, et al. Blood lipid levels, lipid-lowering medications, and the incidence of atrial fibrillation :The atherosclerosis risk in communities study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2012;5:155–62.

doi:10.1161/CIRCEP.111.966804.

- [131] Hadi HA, Mahmeed W Al, Suwaidi J Al, Ellahham S. Pleiotropic effects of statins in atrial fibrillation patients: the evidence. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:533–51.
- [132] Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin therapy and atrial fibrillation: Systematic review and updated meta-analysis of published randomized controlled trials. *Curr Opin Cardiol* 2013;28:7–18.
doi:10.1097/HCO.0b013e32835b0956.
- [133] Suleiman M, Koestler C, Lerman A, Lopez-Jimenez F, Herges R, Hodge D, et al. Atorvastatin for prevention of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Hear Rhythm* 2012;9:172–8. doi:10.1016/j.hrthm.2011.09.016.
- [134] Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, et al. Effect of statins on atrial fibrillation: Collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d1250. doi:10.1136/bmj.d1250.
- [135] Elgendy IY, Mahmoud A, Huo T, Beaver TM, Bavry AA. Meta-analysis of 12 trials evaluating the effects of statins on decreasing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2015;115:1523–8.
doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.053.
- [136] Peng H, Yang Y, Zhao Y, Xiao H. The effect of statins on the recurrence rate of atrial fibrillation after catheter ablation: A meta-analysis. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41:1420–7. doi:10.1111/pace.13485.
- [137] Dentali F, Gianni M, Squizzato A, Ageno W, Castiglioni L, Maroni L, et al. Use of statins and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation or electrical cardioversion; A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011;106:363–70. doi:10.1160/TH10-10-0660.
- [138] Hendriks JML, Pathak RK, Twomey D, Lau DH, Wong CX, Kalman JM, et al. Cost-Effectiveness and Clinical Effectiveness of the Risk Factor Management Clinic in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:436–47. doi:10.1016/j.jacep.2016.12.015.

- [139] Ladurner J, Gerger M, Holland W, Mossialos E, Merkur S, Stewart S, et al. Public health in Austria: an analysis of the status of public health. European Observatory on Health Systems and Policies 2011.
- [140] Huang Z, Liu Z, Luo Q, Zhao Q, Zhao Z, Ma X, et al. Long-term effects of continuous positive airway pressure on blood pressure and prognosis in hypertensive patients with coronary heart disease and obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2015;28:300–6. doi:10.1093/ajh/hpu147.
- [141] Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: The challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:173–8. doi:10.1513/pats.200708-119MG.

