

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charite-Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum

DISSERTATION

**Elektrische Kardioversion mit biphasischem Strom und Nebivolol  
versus alleiniger Nebivololtherapie  
bei Patienten mit tachykardieinduzierter  
linksventrikulärer Dysfunktion bei Vorhofflimmern -  
eine prospektiv randomisierte Studie.  
(NEBICAR-TRIAL)**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von  
Jessica Klünder  
aus Berlin

Gutachter:      1. Prof. Dr. med. M. Möckel  
                         2. Prof. Dr. med. E. Giannitsis  
                         3. Prof. Dr. med. H. Theres

Datum der Promotion: 30.11.2012

# 0. Inhaltsverzeichnis

<b>0. Inhaltsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Einführung</b>	<b>5</b>
1.1.1 Definition von Vorhofflimmern	5
1.1.2 Definition der Herzinsuffizienz	5
<b>1.2 Epidemiologie von Vorhofflimmern</b>	<b>6</b>
1.2.1 Prävalenz	6
1.2.2 Inzidenz	6
1.2.3 Prognose	7
<b>1.3 Klinik von Vorhofflimmern</b>	<b>7</b>
1.3.1 Ätiologie	7
1.3.2 Symptomatik	8
1.3.3 Diagnostik	8
1.3.4 Folgen und Komplikationen von Vorhofflimmern	9
<b>1.4 Therapiestrategien bei Vorhofflimmern</b>	<b>10</b>
1.4.1 Frequenzkontrolle der Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern	11
1.4.2 Rhythmuskontrolle	12
1.4.3 Begleitende Antikoagulation	17
<b>1.5 Frequenzkontrolle versus Rhythmuskontrolle</b>	<b>20</b>
<b>1.6 Bedeutung und Aussagekraft von NT-proBNP</b>	<b>23</b>
<b>1.7 Ziel der Studie</b>	<b>25</b>
1.7.1 Fragestellungen	26
1.7.2 Hypothesen	27
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>28</b>
<b>2.1. Studiendesign</b>	<b>28</b>
2.1.1 Studienziele	28
<b>2.2 Patientenauswahl</b>	<b>29</b>
2.2.1 Anzahl der Patienten	29
2.2.2 Einschlusskriterien	29
2.2.3 Ausschlusskriterien	29
2.2.4 Abbruchkriterien	30
<b>2.3 Materialien und Medikation</b>	<b>31</b>
2.3.1 Transthorakale Echokardiographie	31
2.3.2 24h-Elektrokardiogramm	31
2.3.3 Elektrischer Defibrillator, Bioimpedanz	31
2.3.4 NTpro-BNP Messung, weitere Laborwerte	31
2.3.5 Studienmedikation, Compliance	32
<b>2.4 Studienablauf</b>	<b>32</b>
2.4.1 Screening	32
2.4.2 Visite 1, (Tag 0)	34
2.4.3 Visite 2, (Tag 14 ±3 Tage)	35
2.4.4 Visite 3, (Tag 28 ±3 Tage)	36
<b>2.5. Statistik</b>	<b>38</b>
2.5.1 Statistische Methoden	38
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>39</b>
<b>3.1 Patienten</b>	<b>39</b>

3.1.1 Studienpopulation	39
3.1.2 Demographische Basisdaten	40
3.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	41
3.1.4 Begleiterkrankungen, Begleitmedikation	41
3.1.5 Unerwünschte Ereignisse (Adverse events (AEs))	44
<b>3.2 Messungen vor Therapiebeginn (Visite 1)</b>	<b>45</b>
<b>3.2 Messungen vor Therapiebeginn (Visite 1)</b>	<b>46</b>
3.2.1 Messungen im Rahmen der körperlichen Untersuchung:	46
3.2.2 Elektrokardiographie (EKG) und Laborparameter	47
3.2.3 Echokardiographie	48
3.2.4 Kardioversion in Studiengruppe A	50
<b>3.3 Messungen bei Visite 2 und Visite 3 (nach 2 und 4 Wochen)</b>	<b>51</b>
3.3.1 Messungen im Rahmen der körperlichen Untersuchung	51
3.3.2 Elektrokardiogramm und Laborparameter	53
3.3.3 Echokardiographie bei Visite 3	57
<b>4. Diskussion</b>	<b>63</b>
<b>4.1 Zusammenfassung der Basisdaten</b>	<b>63</b>
<b>4.2 Diskussion der Hypothesen</b>	<b>63</b>
4.2.1 Primärer Endpunkt	63
4.2.2 Effektivität von Nebivolol	65
4.2.3 Erfolgsrate der elektrischen Kardioversion	66
4.2.4 NT-proBNP als Marker der myokardialen Schädigung sowie Erholung	67
<b>4.3 Limitationen der Studie</b>	<b>68</b>
<b>4.4 Schlussfolgerungen</b>	<b>70</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>72</b>
<b>5.1 Einleitung</b>	<b>72</b>
<b>5.2 Patienten und Methoden</b>	<b>72</b>
<b>5.3 Ergebnisse</b>	<b>73</b>
<b>5.4 Diskussion</b>	<b>73</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>74</b>
<b>7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	<b>85</b>
<b>7.1 Einleitung</b>	<b>85</b>
<b>7.2 Patienten und Methoden</b>	<b>85</b>
<b>7.3 Ergebnisse</b>	<b>85</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis:</b>	<b>87</b>
<b>9. Danksagung</b>	<b>90</b>
<b>10. Tabellarischer Lebenslauf</b>	<b>91</b>
<b>11. Erklärung an Eidesstatt</b>	<b>92</b>

# **1. Einleitung**

## **1.1 Einführung**

### 1.1.1 Definition von Vorhofflimmern

Bei Vorhofflimmern handelt es sich um die häufigste, meist chronisch-rezidivierende Tachyarrhythmie.

Sie ist gekennzeichnet durch unregelmäßige, hochfrequente elektrische Aktivität (5 - 8 Erregungen/s) in den Vorhöfen, welche im AV-Knoten gefiltert und unregelmäßig mit einer individuell variierenden Frequenz von 0,5 - 4 Erregungen pro Sekunde weitergeleitet wird. Die Überleitungsfrequenz ist bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern (VHF) meist höher und nimmt dann im Verlauf eher ab [2].

Man teilt das Vorhofflimmern seinem klinischen Verlauf nach in paroxysmales, persistierendes und permanentes VHF ein.

Das paroxysmale Vorhofflimmern dauert wenige Minuten bis maximal 7 Tage und terminiert spontan. Das persistierende Vorhofflimmern hingegen endet nicht spontan, lässt sich allerdings durch eine pharmakologische oder elektrische Kardioversion in einen Sinusrhythmus überführen. Diese beiden Formen können ineinander übergehen. Im Vergleich dazu ist das permanente Vorhofflimmern ein chronischer Zustand und lässt sich nicht mehr in einen stabilen Sinusrhythmus konvertieren [3, 4]. Dies erklärt sich unter anderem dadurch, dass Vorhofflimmern häufig Ausdruck einer strukturellen Vorschädigung des Herzens ist. Deshalb kann die Behandlung des Vorhofflimmerns nicht immer erfolgreich sein, da die strukturelle Erkrankung am Herzen fortbesteht [5].

### 1.1.2 Definition der Herzinsuffizienz

Die kongestive Herzinsuffizienz ist pathophysiologisch durch ein Pumpversagen gekennzeichnet, bei dem die mangelnde Pumpleistung (systolische Pumpleistung und/oder chronotrope Insuffizienz) zu einer Minderperfusion der Organe führt. Diese Form der Herzinsuffizienz kann echokardiographisch bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) < 35%, einem linksventrikulärem enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) > 60mm und/oder einer Verkürzungsfraktion von < 20% angenommen werden [6].

Diese systolische Dysfunktion kann durch Tachykardien, - supraventrikulären als auch ventrikulären Ursprungs induziert werden. Dann besteht eine tachykardie-induzierte Kardiomyopathie [7, 8].

Die diastolische Herzinsuffizienz ist durch eine erschwerte diastolische Füllung eines oder beider Ventrikel bei normaler systolischer Pumpfunktion gekennzeichnet und führt zu erhöhten intraventrikulären Füllungsdrücken und Symptomen der Herzinsuffizienz.

Ohne diese Symptomatik spricht man von der asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion [9].

## **1.2 Epidemiologie von Vorhofflimmern**

### 1.2.1 Prävalenz

Mit einer Prävalenz von 0,4 – 1% unter den Erwachsenen der Bundesrepublik Deutschland sind etwa 400.000 - 800.000 Menschen von Vorhofflimmern (VHF) betroffen [3]. Vermutlich liegt die Prävalenz noch höher, da viele Patienten mit VHF asymptomatisch sind [2]. Man vermutet einen Anstieg um ca. 1% pro Altersdekade, so dass etwa 8 - 10% der über 80jährigen von VHF betroffen sind. Insgesamt sind etwa 1/3 der Patienten mit Vorhofflimmern über 80 Jahre alt [3, 10].

### 1.2.2 Inzidenz

Tachykardien können in jedem Alter vorkommen, jedoch liegt die Inzidenz bei unter 40jährigen bei ca. 0,1% und steigt bei über 80jährigen auf 1,5% bei Frauen und 2% bei Männern. Bei Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz liegt die Dreijahreswahrscheinlichkeit Vorhofflimmern zu entwickeln bei bis zu 10% [3].

Die Inzidenz von Vorhofflimmern steigt zusätzlich mit den meisten Formen kardialer und einigen Formen pulmonaler Erkrankungen sowie mit einer Vielzahl von metabolischen, toxischen, endokrinologischen oder genetischen Störungen [11]. Die häufigste Ursache ist der arterielle Hypertonus [12].

Zusätzlich wird die steigende Inzidenz durch die demographische Altersentwicklung sowie die Zunahme von Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, als eine Ursache des Vorhofflimmerns mitbegründet [4, 13]. Die Inzidenz des Vorhofflimmerns liegt bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zwischen 10 und 50%, meist bedingt durch

die dabei bestehende Gefügedilatation der Herzhöhlen. Unter Gefügedilatation versteht man eine Umordnung der Herzmuskulatur (Kammerwand) mit gleichzeitiger Abnahme der Schichtzahl der Muskelfasern und nachfolgender Kammerdilatation [6, 14].

### 1.2.3 Prognose

Vorhofflimmern gilt, in jedem Alter und unabhängig vom Geschlecht als bedeutender unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Letalität [3, 5]. Die Sterblichkeit ist bei Patienten mit Vorhofflimmern etwa doppelt so hoch wie bei Patienten mit Sinusrhythmus, was unter anderem durch die das Vorhofflimmern verursachenden kardialen Erkrankungen bedingt ist. Diverse Studien konnten zeigen, dass 2/3 der Todesfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen sind [10]. Die jährliche Sterberate der Patienten mit VHF beträgt ca. 5%.

Ein weiteres Problem stellt die Tatsache dar, dass das Bestehen von einer Herzinsuffizienz ein 4.5 - 6fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern birgt. Umgekehrt verhält sich dies ähnlich. Die meist hohen Herzfrequenzen bei Vorhofflimmern verschlechtern die bestehende Herzinsuffizienz zusätzlich. Daher haben Patienten, die unter Vorhofflimmern leiden und darunter zusätzlich eine Herzinsuffizienz entwickeln, eine noch schlechtere Prognose [15, 16].

## 1.3 Klinik von Vorhofflimmern

### 1.3.1 Ätiologie

Die Ursachen für das Auftreten von Vorhofflimmern sind häufig schwer zu fassen und multifaktoriell bedingt. Neben idiopathischem Auftreten kommt es häufig im Rahmen kardialer Erkrankungen, z. B. Herzinsuffizienz, Mitralklappenerkrankungen und Myokardinfarkten vor. Weitere Faktoren können z. B. ektope Aktivität in den Pulmonalvenen oder autonome Dysregulationen, wie  $\beta$ -Rezeptorenverlust und erhöhte Sympathikusaktivierung sein [17]. Auch in Struktur und Größe veränderte Vorhöfe (Dilatation der Vorhöfe, Fibrose des Vorhofmyokards), vorgeschädigte Kardiomyozyten mit gestörten Stoffwechselprozessen sowie zahlreiche weitere Faktoren, wie arterieller Hypertonus, hohes Alter, Diabetes mellitus, Adipositas, Alkoholkonsum, eine

Hyperthyreose sowie genetische- und umweltbedingte Faktoren prädisponieren für die Entstehung von Vorhofflimmern [2, 10].

### 1.3.2 Symptomatik

Das Symptombild reicht von leichten Palpitationen bis hin zum akuten Linksherzversagen und entsteht als Folge der Tachykardie und der daraus resultierenden Herzinsuffizienz [2].

Typische Symptome sind neben Palpitationen, auch Schwindelgefühl, Präsynkopen/Synkopen, progrediente Ruhe- und Belastungsdyspnoe, Angstgefühl und/oder Angina pectoris [9, 18]. Zusätzlich kann als Zeichen der globalen kardialen Dekompensation eine Extravasation von Plasmawasser zu Unterschenkelödemen oder Aszites mit konsekutiver Gewichtszunahme oder Zunahme des Bauchumfangs führen. Ca. 2/3 aller Patienten mit Vorhofflimmern bleiben jedoch asymptomatisch [2].

### 1.3.3 Diagnostik

Die Diagnosestellung von Vorhofflimmern erfolgt mittels 12-Kanal-Ruhe-EKG [2].

Bei der bereits beschriebenen hohen Vorhoffrequenz von 350 - 600 Schlägen pro Minute sind im EKG keine P-Wellen, sondern lediglich niedrigamplitudige Flimmerwellen erkennbar. Diese Frequenz wird im AV-Knoten gefiltert, so dass die Vorhofaktionen nur in unregelmäßigen Abständen auf die Ventrikel übergeleitet werden. Daraus resultiert das Bild einer Tachyarrhythmia absoluta (TAA).

Diese lässt sich auch an einem irregulären Pulsrhythmus feststellen, welcher zusätzlich eine variierende Pulsamplitude zeigt. Dies ist als Folge der Frequenzschwankungen, durch wechselnde diastolische Ventrikelfüllungen zu erklären.

Die Diagnosestellung der tachykardie-induzierten Kardiomyopathie ist an das Vorhandensein einer Tachykardie mit einer Herzfrequenz größer 100/min, einer Verminderung der systolischen linksventrikulären Pumpfunktion und den Ausschluss anderer, mit ähnlicher Symptomatik einhergehender Krankheitsbilder (z. B. akuter Myokardinfarkt) gebunden. Häufig wird die Diagnose erst durch die Verbesserung der Pumpfunktion nach Frequenzreduktion gestellt [7] und kann bei 25 - 50% der Patienten mit Vorhofflimmern vermutet werden [19]. Mit Hilfe von nicht-invasiven Untersuchungstechniken wie z. B. der transthorakalen Echokardiographie kann dann



eine rechts- und linksventrikuläre Dilatation sowie eine systolische Dysfunktion nachgewiesen werden.

### 1.3.4 Folgen und Komplikationen von Vorhofflimmern

#### 1.3.4.1 Folgen

Die hämodynamischen Auswirkungen der Tachykardie bestehen aus erhöhten ventrikulären Füllungsdrücken, einer Verminderung der kardialen Auswurfleistung sowie einer Anhebung des systemischen peripheren Widerstandes [2, 20]. Dies führt zu einer intensivierten neurohumoralen Aktivierung, die durch eine Erhöhung der Serumkonzentrationen von atrialem- und B-Typ natriuretischem Peptid, Adrenalin, Noradrenalin, erhöhter Plasmareninaktivität und einer Anhebung des Aldosteronspiegels charakterisiert ist [21].

Zusätzlich führt das Auftreten atrialer Tachykardien zu einer progressiven Herzinsuffizienz und einer Herzdilatation mit Dilatation aller Herzhöhlen und normalen oder reduzierten ventrikulären Wanddicken. Dabei bleibt die Myokardmasse unverändert, was eine Ausdünnung der Ventrikelwände mit nachfolgender kontraktile Dysfunktion und Verschlechterung der Pumpleistung zur Folge hat [22]. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass diese Veränderungen bereits nach 24 Stunden eintreten und über einen Zeitraum von 3 - 5 Wochen weiter voranschreiten können [18].

Unbehandelt kann die tachykardie-induzierte Kardiomyopathie in ein vital bedrohliches Lungenödem mit generalisierter Hypoxie münden. Insbesondere bei Patienten mit einer bereits vorbestehenden Herzinsuffizienz ist dieser Vorgang beschleunigt [7].

Beim Vorhofflimmern kommt es nach wenigen Wochen zu pathophysiologischen Umbauvorgängen in Form einer beginnender Fibrose in den Vorhöfen. Außerdem führen elektrophysiologische Veränderungen, welche unter dem Begriff „elektrisches Remodelling“ zusammengefasst werden können zu einer Verkürzung der Aktionspotentialdauer der atrialen Kardiomyozyten, die durch eine Kalziumüberladung und daraus folgenden veränderten Ionenströmen erklärt wird [23].

Diese Veränderungen wiederum begünstigen die Unterhaltung bestehender sowie das erneute Auftreten der Herzrhythmusstörung [10, 24]. Die pathophysiologischen Veränderungen sind nach Wiederherstellung eines stabilen Sinusrhythmus, jedoch

innerhalb weniger Wochen reversibel. Dies trifft insbesondere auf die elektrophysiologischen Veränderungen zu [2, 23].

#### 1.3.4.2 Komplikationen

Durch die unregelmäßige Erregung und Dilatation der Vorhöfe, kommt es bei Vorhofflimmern (VHF) häufig zur Bildung von Vorhoffthromben, vor allem im Herzohr des linken Vorhofs [10]. Vermutlich stellt VHF daher eine der häufigsten Ursachen für Schlaganfälle dar. In der Altersgruppe zwischen 80 und 89 Jahren sind etwa 36% der zerebralen Ischämien auf Vorhofflimmerepisoden zurückzuführen [18]. Diese thrombembolischen Ereignisse führen oft zu ausgedehnteren Ischämien, die mit höherer Morbidität und Letalität einhergehen, als Schlaganfälle aufgrund anderer Ursachen [2, 25]. Als Maß für das Risiko unter VHF eine zerebrale Ischämie zu erleiden, wurde der CHADS<sub>2</sub>-Score entwickelt. Dieser gibt, unter Einbeziehung klinischer Faktoren (Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, Alter  $\geq$  75 Jahre, Diabetes mellitus, früherer Schlaganfall), die Einjahreswahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern an. Dieses individuelle Risiko beträgt 1 - 23% pro Jahr [2, 3, 26, 27]. Dieser Score wurde in den ESC Guidelines von 2010 noch erweitert. Unter zusätzlicher Einbeziehung von Gefäßerkrankungen, Geschlecht und einem Alter zwischen 65 und 74 Jahren entsteht der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score. Hierbei können zwischen 0 und 9 Punkten erreicht werden [28].

Im Durchschnitt liegt das Risiko für eine zerebrale Ischämie bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern bei 5 - 7% pro Jahr, was im Vergleich zur Normalbevölkerung einer siebenfachen Erhöhung entspricht [3].

### 1.4 Therapiestrategien bei Vorhofflimmern

Eine Therapie ist unbedingt notwendig, da die effektive Behandlung zu einer Verbesserung der linksventrikulären systolischen Pumpfunktion und einem Rückgang der klinischen und hämodynamischen Auswirkungen der Herzinsuffizienz führt [7].

Vor Einleitung einer antiarrhythmischen Therapie sollte nach kausalen oder das VHF begünstigenden kardialen als auch extrakardialen Ursachen gesucht werden (z. B. Hyperthyreose, Mitralvitium, koronare Herzkrankheit, hypertensive Herzkrankheit), um diese gegebenenfalls gezielt behandeln zu können [1, 29, 30].

Im Anschluss daran folgt die antiarrhythmische Therapie, welche 3 Ziele verfolgt:

- Medikamentöse Regulation der Kammerfrequenz
- Konvertierung von Vorhofflimmern in einen normofrequenten Sinusrhythmus und anschließende Rezidivprophylaxe
- Verhinderung von thrombembolischen Ereignissen

Eine erfolgreiche Therapie sollte zur Verbesserung der Lebensqualität und einer Verminderung von Morbidität und Letalität beitragen [1].

#### 1.4.1 Frequenzkontrolle der Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern

Ziel der Frequenzkontrolle ist bei bestehendem VHF die Herzfrequenz medikamentös zu optimieren. Um eine möglichst physiologische linksventrikuläre Füllung zu erzielen [4], werden nach derzeitigen Behandlungsleitlinien Ruhefrequenzen um 60 - 80/min und bei Belastung bis 115/min angestrebt [3, 31].

Zur Regulierung der Kammerfrequenz stehen verschiedene Gruppen von Medikamenten zur Verfügung, hierzu gehören Kalzium-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ,  $\beta$ -Blocker, Digitalisglykoside, Antiarrhythmika der Klasse 1c wie Flecainid und Propofenon sowie Antiarrhythmika der Klasse 3, wie z. B. Amiodaron oder Dronedaron. Ihr Ziel ist die Reduktion der atrioventrikulären Leitungsgeschwindigkeit und damit die Verlängerung der Refraktärzeit am AV-Knoten [4].

Bei kontinuierlicher Dosis und Medikamentenanpassung konnten in der AFFIRM-Studie bei 70% aller Patienten die Frequenzziele erreicht werden [32]. Welche Substanzklassen dabei den größten Erfolg zeigen ist noch nicht abschließend geklärt. Studien zeigten in diesem Zusammenhang eine hohe Effektivität von  $\beta$ -Blockern, welche zu 60 - 70% die gewünschten Frequenzbereiche erreichten. Ihre Erfolgsquote ließ sich durch die Kombination mit Digitalispräparaten noch steigern [1, 33, 34]. Insbesondere bei Patienten mit zusätzlich eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion kommen  $\beta$ -Blocker wie Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol oder Atenolol und Digitalispräparate bevorzugt zum Einsatz. Denn  $\beta$ -Blocker wiesen zusätzlich einen positiven Einfluss auf eine bestehende Herzinsuffizienz auf und konnten hier das Risiko für einen plötzlichen Herztod signifikant vermindern [35, 36].

Nebivolol als  $\beta$ -Blocker der 3. Generation ist ein hochselektiver, lipophiler  $\beta_1$ -Blocker, der zusätzlich die NO Ausschüttung des Endothels in Venen und Arterien steigert. Dies

führt zur Vasodilatation und senkt damit die Vor- und Nachlast des Herzens. Damit zeigt Nebivolol im Vergleich zu anderen  $\beta$ -Blockern in einer Dosierung von 5 mg pro Tag per os eine signifikante Herzfrequenzsenkung und Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie verminderte ventrikuläre und atriale Diameter bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Die wenigen bisher publizierten Studien zeigten darüber hinaus eine gute Verträglichkeit und Sicherheit auch bei älteren Patienten (>65 Jahre) [37-42]. Die Anwendung bei Patienten mit Vorhofflimmern ist bisher nur in einer publizierten klinischen Studie mit geringer Fallzahl und tierexperimentellen Studien erprobt. Diese konnten jedoch eine effektive Herzfrequenzkontrolle unter einer oralen Therapie mit 5 mg Nebivolol pro Tag zeigen [43].

Bei unzureichender Herzfrequenzkontrolle mit den oben genannten Substanzklassen ist eine zusätzliche Gabe von Amiodaron oder eine Umstellung auf Amiodaron zu erwägen [31]. Dies gilt wegen der möglichen Nebenwirkungen jedoch nicht als Therapie der ersten Wahl.

Ein Nachteil einer alleinigen Frequenzkontrolle besteht darin, dass in 15 - 30% der Fälle keine adäquate Herzfrequenzeinstellung möglich ist und es häufig zu Bradykardien in Ruhe oder überschießenden Frequenzanstiegen bei Belastung kommt. Dies führt zu einer verminderten funktionellen Belastbarkeit der Patienten [5]. Zusätzlich kann es zu Nebenwirkungen der Medikation kommen. Hierbei sind bei den Substanzklassen der ersten Wahl ( $\beta$ -Blocker, herzwirksame Kalziumantagonisten, Herzglykoside) Hypotonien, Bradykardien, Herzinsuffizienz, Asthma und Digitalis-Intoxikationen am häufigsten. Insgesamt waren diese in bisherigen Studien jedoch eher selten [1].

Bei nicht zufriedenstellendem Therapieerfolg oder Unverträglichkeit gegenüber den Medikamenten müssen alternative Behandlungsmaßnahmen in Erwägung gezogen werden [2].

#### 1.4.2 Rhythmuskontrolle

Das Ziel ist hierbei die Überführung des Vorhofflimmerns in einen Sinusrhythmus. Um dies zu erreichen, stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Hierzu gehören die elektrische und die medikamentöse Kardioversion sowie alternative invasive Maßnahmen.

#### 1.4.2.1 Die elektrische Kardioversion (eKV)

Vor der Durchführung einer eKV sollte zum Ausschluss von Vorhofohrthromben eine transösophageale Echokardiografie (TEE) erfolgen oder der Patient bereits 4 Wochen effektiv (Ziel-INR 2 - 3) oral antikoaguliert gewesen sein [3], da bei Bestehen von Vorhofflimmern für mehr als 48h in bis zu 30% der Fälle Vorhofthromben diagnostiziert werden und diese bei der eKV ein hohes Risiko für zerebrale Ischämien darstellen [44]. Bei der elektrischen Kardioversion wird dem Patienten, unter Kurznarkose, ein Elektroschock, mit einer Energie von 100 - 360J (R-Zackensynchron), so appliziert, dass der gesamte linke Vorhof simultan erregt wird. Hierbei wird der anterior-posterioren Elektrodenposition der Vorzug gegeben, da diese im Vergleich zur anterior-lateralen Position ein homogeneres Schockfeld erzeugt und in randomisierten Studien mit einer höheren Erfolgsrate (bis zu 96% versus 78%) einherging [45]. Durch die synchronisierte Applikation von biphasischem Strom wird das Risiko für das Auftreten von Kammerflimmern reduziert. Zusätzlich benötigt man im Durchschnitt nur die Hälfte der Energiedosis im Vergleich zur Anwendung von monophasischem Strom, was unter anderem die Komplikationsraten von Verbrennungen und Herzrhythmusstörungen senkt [46].

Durch den Schock kommt es zur Synchronisation der Refraktärzeiten aller Herzmuskelfasern, so dass sich eine regelrechte Erregungsausbreitung vom Sinusknoten ausgehend, anschließen kann.

Diese Maßnahme ist meist (>95%) erfolgreich, jedoch kommt es ohne weitere Therapie in ca. 60 - 80% der Fälle im ersten Jahr zu einem Vorhofflimmer-Rezidiv [2, 47, 48].

Die Erfolgchancen sind bei Dilatation des linken Vorhofs und langem Bestehen der Rhythmusstörung noch geringer [4].

#### 1.4.2.2 Medikamentöse Kardioversion

Hierfür werden Klasse 1c Antiarrhythmika, nämlich Natriumkanalblocker, wie Flecainid und Propafenon oder Klasse 3 Antiarrhythmika, kaliumkanalblockierende Substanzen wie Amiodaron oder Sotalol verwendet. Die Substanzen der Klasse 1c sollten vor allem bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung und nur unter kontinuierlicher EKG-Überwachung verwendet werden, da sie auch proarrhythmogen wirken können. Zusätzlich kommt es unter dieser Therapie in 15% der Fälle zur Entstehung von Vorhofflattern, was weitere therapeutische Maßnahmen erfordert [4].

Amiodaron als Hauptvertreter der Klasse 3 Antiarrhythmika kann eher bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen eingesetzt werden als die Klasse 1c Antiarrhythmika [4]. Hierbei schränken jedoch schwere extrakardiale Nebenwirkungen, wie Lungenfibrose und Hepatotoxizität, Hauterscheinungen, optische Neuropathien sowie Hypo- und Hyperthyreosen (wegen Jodhaltigkeit dieses Medikamentes) den Einsatz ein [5, 18].

Bei Bestehen der Herzrhythmusstörung für wenige Stunden oder Tage, ist eine Überführung in den Sinusrhythmus mit Hilfe dieser Substanzen in 60 - 90% der Fälle möglich [2, 49].

Als Weiterentwicklung des Amiodarons ist seit November 2009 der Wirkstoff Dronedaron zugelassen, dieses wirkt ebenfalls über eine Hemmung von Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-, und Ca<sup>2+</sup>-Kanälen enthält jedoch im Gegensatz zu Amiodaron kein Jod [50]. Die Substanz wurde mit dem Ziel entwickelt, die antiarrhythmische Potenz von Amiodaron zu erhalten bei gleichzeitiger Reduktion extrakardialer Nebenwirkungen [51]. In groß angelegten Studien konnten diese Anforderungen erfüllt werden. Es zeigten sich unter Dronedaron verminderte Nebenwirkungshäufigkeiten im Vergleich zu Amiodaron, signifikant verminderte Rehospitalisierungsraten aufgrund kardiovaskulärer Ursachen sowie eine reduzierte Letalität im Vergleich zu Plazebo. Damit kann hier von einer neuen effektiven Therapieoption bei Patienten mit Vorhofflimmern ausgegangen werden, jedoch ist der Einsatz bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IV kontraindiziert, da eine Vorgängerstudie einen Anstieg der Letalität bei Anwendung von Dronedaron in diesem Kollektiv zeigte [52, 53].

#### 1.4.2.3 Medikamentöse Rezidivprophylaxe

Die Rezidivrate von 60 - 80% im ersten Jahr nach elektrischer Kardioversion lässt sich mit einer adäquaten Rezidivprophylaxe fast halbieren, so dass nach einem Jahr noch etwa bei 50 - 60% der Patienten ein Sinusrhythmus besteht [2, 31, 32, 54].

Auch hierbei kommen die Klasse 1c- und Klasse 3-Antiarrhythmika zum Einsatz. Als effektivste Substanz gilt hier das Amiodaron. Darunter zeigten nach einer Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten lediglich 35% der Patienten ein Vorhofflimmer-Rezidiv, unter Medikation mit Sotalol und Propafenon in 63% der Fälle [55]. Jedoch schränken die bereits oben beschriebenen extrakardialen Nebenwirkungen des Amiodarons den breiten und längerfristigen Einsatz bei einer Vielzahl von Patienten ein [31]. Das oben beschriebene Dronedaron stellt in diesen Fällen eine neue wirksame

Alternative dar, denn Studien konnten eine verminderte Rezidivrate von Dronedaron im Vergleich zu Plazebo von 61 - 67% versus 72 - 78% ( $p < 0,01$ ) nach einem Jahr zeigen [56].

Die am häufigsten eingesetzte Substanzklasse zur Rezidivprophylaxe sind allerdings  $\beta$ -Blocker. Die antiarrhythmische Wirkung der  $\beta$ -Blocker ist gut belegt, ihr Wirkmechanismus hingegen weitgehend unbekannt. Mögliche Mechanismen werden in der Blutdrucksenkung und der Verminderung der Sympatikus-Aktivierung gesehen [57]. Des Weiteren ist ihre frequenzregulierende Wirkung gut belegt [2].

Durch die lange klinische Erfahrung mit dem Einsatz von  $\beta$ -Blockern und ihrem günstigen Nebenwirkungsprofil ist ihre Anwendung vor dem Einsatz anderer Antiarrhythmika zu erwägen [31]. Neuere Studien konnten auch für ACE-Hemmer und AT-I-Blocker eine Senkung der Rezidivrate zeigen [58, 59]. Der genaue Mechanismus hierfür ist nicht bekannt, es wird vermutet, dass sie einen positiven Einfluss auf das atriale Remodelling haben könnten [60].

#### 1.4.2.4 Alternative Therapien

Alternativ kann in ausgewählten Fällen (z. B. therapierefraktäre Patienten, AV-Knoten-Tachykardien oder Vorhofflattern) eine invasive Therapie sinnvoll sein. Hierfür stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, wie die Katheterunterstützte AV-Knoten-Modulationen, die vollständige AV-Knoten-Ablation mit anschließender Herzschrittmacherimplantation, die Pulmonalvenenablation oder die Hybridtherapie bei medikamentös hervorgerufenem Vorhofflattern (in 10 - 20% der antiarrhythmisch behandelten Patienten) [16, 18, 61].

Die Pulmonalvenenisolation ist hier hervorzuheben. Die Grundlage für dieses Verfahren, war die Entdeckung, dass Potentiale die im Bereich der Pulmonalvenen entstehen häufige Ursache für das Auftreten und den Erhalt von Vorhofflimmern sind. Das Ziel dieses Verfahrens liegt daher in der Isolation der Pulmonalvenen und damit Durchtrennung der elektrischen Verbindung am Übergang zum Vorhof. Die Erfolgsraten bei paroxysmale Vorhofflimmern mit Erhalt des Sinusrhythmus betragen 60-85%. Um dieses Therapieziel zu erreichen sind bei 40-70% der Patienten wiederholte Eingriffe notwendig [62-64]. Auf Grund dieser Ergebnisse wird diese Methode in den aktuellen Guidelines als Therapieoption bei symptomatischen Patienten mit erfolgloser oder nicht tolerabler medikamentöser Therapie empfohlen [3].

Bei persistierendem und permanentem Vorhofflimmern hingegen waren die ersten Ergebnisse der reinen Pulmonalvenenisolation enttäuschend. Hier liegen vermutlich noch andere Foci und strukturelle Veränderungen am Herzen als Grundlage für das anhaltende Vorhofflimmern vor, so dass die Ablationsprozeduren in unterschiedlicher Weise modifiziert und erweitert wurden. Dabei sind langwierige und komplexe Verfahren entstanden, die sich in der Erprobung befinden. Diese häufig mehrfach zu wiederholenden Eingriffe sind noch nicht breit etabliert und sollten nur in spezialisierten Zentren von erfahrenen Untersuchern durchgeführt werden [63]. Von einigen Autoren wird der Einsatz dieser interventionellen Therapien bereits in einer frühen Phase der Erkrankung diskutiert, um die daraus resultierenden strukturellen Veränderungen am Herzen und damit die erschwerte Therapie zu verhindern [65, 66]. Bisher fehlen jedoch Belege für den prognostischen Nutzen dieser Methoden bezüglich veringertes Morbidität und Letalität. Diese sollen aktuell durchgeführte multizentrische Studien erbringen. Des Weiteren müssen in Zukunft Prädiktoren für den Erfolg der Methoden identifiziert werden, um die Patientenselektion vor allem bei langanhaltendem Vorhofflimmern zu erleichtern [63].

Die Gesamtkomplikationsrate ist in den letzten Jahren auf Grund weiterentwickelter Techniken rückläufig und betrug für verschiedene Ablationsstrategien in einer Metaanalyse von 2005 mit über 8700 Patienten 5,9%. Herzbeutelamponaden und Pulmonalvenenstenosen treten mit einer Häufigkeit von 1-2% auf. Des Weiteren können Komplikation an den Gefäßzugängen mit Hämatomen, Fisteln und Aneurysmata auftreten. Thrombembolische Ereignisse werden mit 0 bis 5% angegeben [67]. Eine häufig letal verlaufende Komplikation ist die atrio-ösophageale Fistel, welche mit einer Häufigkeit von ca. 0,05% angegeben wird. Die Gesamtsterblichkeit von 20000 Prozeduren betrug in einem freiwilligen Survey 0,15% [62-64].

Ein weiteres noch ungelöstes Problem ist die Rezidivrate von 30%, was als Erholung der elektrischen Leitungen diskutiert wird. Auch hier befinden sich Strategien zur Verringerung dieser Rate in der Erprobung [63].

Bei erfolgreicher Therapie konnte eine Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion, der klinischen Symptomatik und der Lebensqualität der Patienten gezeigt werden [16, 18, 61, 62].

Auf Grund der genannten Risiken und zum Teil hohen Komplexität der Ablationsverfahren bei zusätzlich fehlenden Langzeitdaten [68], bleiben diese



Therapien derzeit Eskalationstherapien bei therapierefraktärem Vorhofflimmern und schwer symptomatischen Patienten [2, 3, 12, 29].

Zukünftig könnte in diesen Therapien gerade eine Chance für ältere Patienten (>80. LJ) liegen, da in diesem Patientenkollektiv 20 - 36% der zerebralen Ischämien auf Vorhofflimmern zurückzuführen sind und häufig Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation vorliegen. Jedoch sprechen sich aktuelle Empfehlungen, bei dem Risiko für asymptotische Rezidive für das Fortsetzen der oralen Antikoagulation für mindestens 2 Monate nach Ablation und bei erhöhtem Risiko für einen Schlaganfall auch darüber hinaus aus [63, 67]. Zusätzlich besteht gerade bei diesen Patienten mit kardialen Vorschädigungen ein erhöhtes Komplikationsrisiko und eine erschwerte Durchführung der invasiven Therapien, so dass ihr Einsatz gut abzuwägen bleibt [29].

#### 1.4.3 Begleitende Antikoagulation

Bei dem bereits beschriebenen hohen Risiko für thrombembolische Ereignisse unter Vorhofflimmern ist eine effektive orale Antikoagulation für die Prognose der Patienten wesentlich. Eine orale Antikoagulation wird in den ESC Guidelines von 2010 ab einem CHADS<sub>2</sub>-Score  $\geq 2$  empfohlen. Der Großteil der Ereignisse kann bei Therapie mit Phenprocoumon oder Warfarin mit einer Ziel-INR von 2 - 3 verhindert werden.

Eine Hauptkomplikation liegt dabei in einem erhöhten Risiko für Blutungen. Dieses entspricht etwa 2% pro Jahr für schwere Blutungen [69]. Bei daraus resultierenden Kontraindikationen für den Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten muss entsprechend abgewogen werden und gegebenenfalls eine Therapie mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (ASS) 100 - 300 mg erfolgen. Diese ist jedoch weniger effektiv in der Minderung des Schlaganfallrisikos (19% versus 60 - 70% mit Warfarin) [18, 69].

Alternativ wird in den ESC Guidelines von 2010 eine Kombinationstherapie von Clopidogrel und ASS für Patienten mit der Indikation zur oralen Antikoagulation aber gleichzeitig bestehenden Kontraindikation empfohlen [28]. Studien zu dieser Kombinationstherapie zeigten eine signifikante Reduktion für thrombembolische Ereignisse im Vergleich mit ASS allein und Placebo, jedoch stieg das Risiko für Blutungskomplikationen signifikant (um 51% extrakranial und um 87% intrakranial). In einer weiteren Studie kam es zu signifikant mehr thrombembolischen Ereignissen bei der Kombinationstherapie im Vergleich zur oralen Antikoagulation, bei einer vergleich-

baren Anzahl von Blutungskomplikationen [70], so dass diese Form der Embolieprophylaxe nur eine fragliche Alternative darstellt.

Auf Grund des aufwendigen Monitorings mit regelmäßigen Laborkontrollen und anschließender Dosisanpassung bei der oralen Antikoagulation sowie interindividuellem Dosis-Wirkungsprofil mit dem bestehenden Risiko für Blutungskomplikationen, hoffte man seit langem auf effektive Alternativen. Seit kurzem sind nun zwei neue orale Präparate zur Thrombembolieprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern zugelassen.

Dabigatran ist ein reversibler direkter Thrombininhibitor, welcher in einer täglichen Dosierung von zweimal 110 mg gleiche Raten für Schlaganfälle und systemische Embolien (1,53%/Jahr versus 1,69%/Jahr;  $p < 0,001$ ), jedoch signifikant weniger schwere Blutungskomplikationen (2,71%/Jahr versus 3,36%/Jahr;  $p = 0,003$ ) zeigte als die Therapie mit Warfarin mit einer Ziel INR von 2 - 3. In der Dosierung von 150 mg zweimal täglich ergab die RE-LY-Studie mit über 18000 Patienten und einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren eine signifikante Reduktion von thrombembolischen Komplikationen (1,11%/Jahr versus 1,69%/Jahr;  $p < 0,001$ ) bei gleichem Risiko für Blutungskomplikationen im Vergleich mit Warfarin. Unter Dabigatran kam es signifikant häufiger zu Refluxbeschwerden. Vermutlich auf Grund des sauren Kerns der Medikation, welcher möglicherweise auch die Tendenz zu mehr gastrointestinalen Blutungen bei gleichzeitiger Reduktion des Gesamtblutungsrisikos unter Dabigatran erklärt. Des Weiteren ergab sich unter Dabigatran ein häufigeres Auftreten von Myokardinfarkten, jedoch ohne das Erreichen von statistischer Signifikanz, welches von den Autoren dieser Studie mit einem möglichen besseren Schutz von Warfarin vor Koronarischämien diskutiert wird [70, 71].

Rivaroxaban ein oraler Faktor Xa-Inhibitor wird einmal täglich eingenommen und stellt eine weitere Alternative zu Warfarin dar. Die ROCKET-AF-Studie mit über 14000 Patienten zeigte zwischen der Rivaroxaban- und der Warfaringruppe eine vergleichbare Häufigkeit von thrombembolischen Ereignissen (1,7%/Jahr versus 2,2%/Jahr;  $p < 0,001$ ) und Blutungskomplikationen (14,9%/Jahr versus 14,5%/Jahr) bei signifikant weniger intrakraniellen und tödlichen Blutungen unter Rivaroxaban (0,5 und 0,2%/Jahr versus 0,7 und 0,5%/Jahr;  $p = 0,02$  und  $0,003$ ) [72].

Da die Elimination beider Substanzen zu einem Großteil renal erfolgt, ist eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen notwendig und die Anwendung bei schwerer chronischer Niereninsuffizienz kontraindiziert [70].

Zusammenfassend bestehen mit diesen neuen Präparaten therapeutische Alternativen zu Warfarin zur Embolieprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern, welche bei gleicher Effektivität ohne regelmäßige Laborkontrollen und Dosisanpassungen auskommen und somit die langfristige Antikoagulation deutlich vereinfachen.

Die antithrombotische Therapie muss bei der Frequenzkontrollstrategie lebenslang fortgesetzt werden. Auch bei der rhythmuskontrollierenden Therapie sollte das Absetzen nicht zu früh erfolgen und gut abgewogen werden, da Vorhofflimmerrezidive mit dem Alter zunehmen und viele Episoden asymptomatisch verlaufen. Daher tendieren einige Autoren bereits dazu, auch hier eine obligate orale Antikoagulation zu empfehlen, denn damit konnte eine Reduktion des relativen Letalitätsrisikos von 50% gezeigt werden [5, 73].

Die momentanen Empfehlungen sprechen sich jedoch für das Fortsetzen der oralen Antikoagulation für mindestens 4 Wochen nach Kardioversion aus, weil sich erst dann die Transportfunktion des Vorhofes erholt hat und sich bei zu frühem Absetzen der oralen Antikoagulation nach Kardioversion ebenfalls eine erhöhte Sterblichkeit zeigte [2, 73]. Vor dem Absetzen der oralen Antikoagulation sollte jedoch ein 24h-EKG geschrieben werden, welches durchgängig einen Sinusrhythmus zeigen sollte.

Eine zusammenfassende Übersicht über die Therapiemöglichkeiten gibt Abbildung 1.

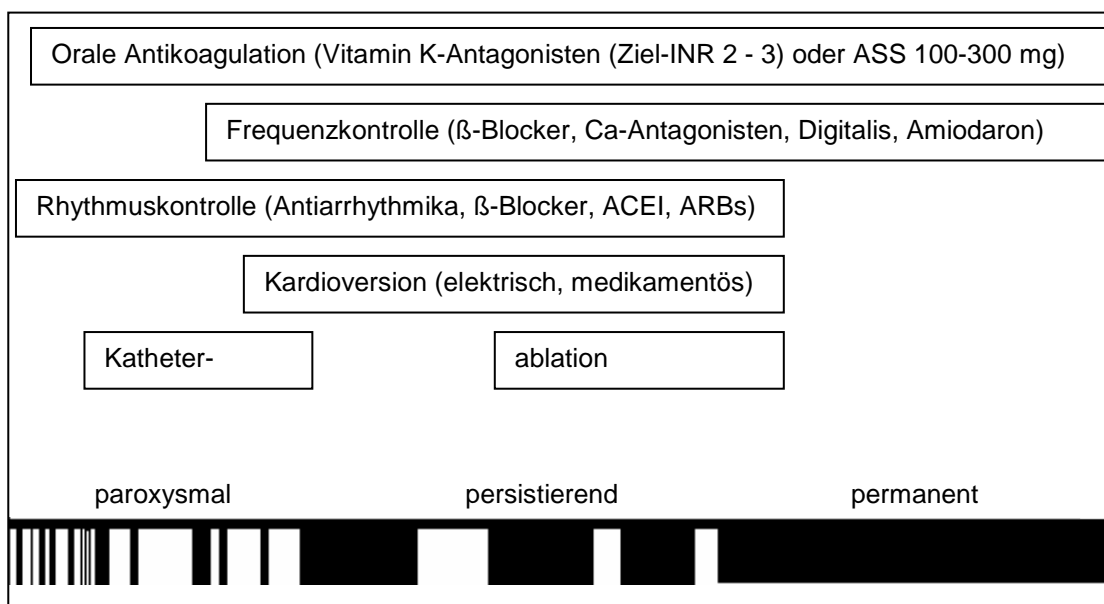


Abbildung 1: Übersicht über die heutigen Behandlungsformen und möglichen Zeitfenster für ihre Anwendung, bei den drei Formen des Vorhofflimmerns. Modifiziert nach [2].

## 1.5 Frequenzkontrolle versus Rhythmuskontrolle

Welche Therapiestrategie die bessere ist, ist bislang nicht geklärt. Die 5 großen nationalen und internationalen multizentrischen Studien (STAF, PIAF, AFFIRM, RACE, HOT CAFE) die zu dieser Fragestellung bisher durchgeführt wurden, zeigten keinen signifikanten Vorteil für eine der beiden Strategien [32, 47, 54, 74, 75].

Als Folge dieser Studien wird im klinischen Alltag auch die Frequenzkontrollstrategie häufiger als erste Wahl und nicht nur bei Versagen der Rhythmuskontrollstrategie eingesetzt [1].

Vor allem die AFFIRM-Studie, die größte dieser Studien, konnte keinen Überlebensvorteil für eine der beiden Gruppen zeigen [54]. Es wurden jedoch in diese Studie nur wenig symptomatische Patienten eingeschlossen und in der Rhythmuskontrollgruppe befanden sich abschließend nur 50 - 60% tatsächlich im Sinusrhythmus. Bei nachfolgenden Analysen mit den Patienten, die tatsächlich im Sinusrhythmus verbliebene waren, zeigte sich hingegen ein Überlebensvorteil [73].

Auch die RACE Studie zeigte keinen signifikanten Vorteil der Rhythmuskontrolle [32]. Eine mögliche Erklärung für den nicht signifikanten Überlebensvorteil der Rhythmuskontrollgruppe liefert die AFFIRM-Studie. Diese konnte zeigen, dass konvertierte Patienten häufiger mit keiner ausreichend langen oralen Antikoagulation versorgt werden, diese konnte jedoch das relative Sterberisiko um 47% senken. Die Autoren erklären dies durch das vermutlich häufig auftretende, asymptomatische Rezidiv, das durch die fehlende orale Antikoagulation erhöhte Komplikationsraten aufweist [73]. Dies lässt sich durch die Beobachtung stützen, dass nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren unter antiarrhythmischer Maximaltherapie lediglich 1/3 der Patienten im Sinusrhythmus waren [3].

Ein weiterer Grund für die fehlende Überlegenheit einer der beiden Strategien, könnte an den zum Teil schweren Nebenwirkungen der antiarrhythmischen Medikation (v. a. Amiodaron und Flecainid) liegen. Diese kommen bei bereits vorgeschädigtem Myokard und bestehender Herzinsuffizienz besonders zum Tragen und führten in der PIAF-Studie bei 25% der so behandelten Patienten zum Abbruch der Studienteilnahme [47]. Außerdem konnte in mehreren Studien eine Erhöhung des Risikos für nicht kardial bedingte Todesfälle verzeichnet werden, welche am ehesten als mögliche Nebenwirkungen rhythmisierender Medikation diskutiert wurden und eine Überlegenheit der Rhythmisierung aufheben könnten [5, 73, 76].

Einen ergänzenden Hinweis für einen möglichen Vorteil bei Erhalt des Sinusrhythmus für Letalität und Morbidität geben die Ablationsstudien. Diese konnten zum Teil eine nahezu der Normalbevölkerung entsprechende Mortalität ihrer Patienten erzielen [61]. Trotz allem bleibt die Studienlage uneindeutig, so dass eine individuell auf den Patienten abgestimmte Entscheidung über die Art der Therapiestrategie empfohlen wird. Hierbei spielen folgende Faktoren eine wesentliche Rolle:

- Bestehende Symptomatik des Patienten
- Wahrscheinlichkeit für den Erhalt des Sinusrhythmus nach Kardioversion
- Lebensalter
- Leidensdruck des Patienten
- Wunsch des Patienten

Dabei fällt die Entscheidung für die Rhythmisierung vor allem bei jüngeren Patienten mit ausgeprägter Symptomatik, hohem Leidensdruck, nicht realisierbarer Frequenzkontrolle und guter Wahrscheinlichkeit für den Erhalt des Sinusrhythmus [30]. Diese Wahrscheinlichkeit ist abhängig von dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, wie z.B. Alter, Länge der Vorhofflimmer-Anamnese, Häufigkeit und Länge der Episoden, Häufigkeit von Kardioversionen, Ineffizienz der bisherigen Antiarrhythmika-Therapie, Art und schwere der kardialen Grunderkrankungen sowie von elektrokardiografischen- und echokardiografischen Parametern (p-Wellenmorphologie, Vorhofgröße, LV-EF). Sie steigt mit jungem Alter, kurzem Bestehen des Vorhofflimmerns und wenigen strukturellen Veränderungen mit Beeinträchtigung der mechanischen Vorhoffunktion [2, 4, 29, 31, 77].

Zusätzlich kommt es bei Fortbestehen des Vorhofflimmerns zu einer schlechteren funktionellen Belastbarkeit [47], was die Rhythmisierung gerade für jüngere Patienten weiter in den Vordergrund rückt, die ohnehin in der Regel eine stärkere Reduktion ihrer Lebensqualität, bedingt durch das Vorhofflimmern empfinden als ältere Patienten [78-80]. Auch das elektrophysiologische Remodelling ist besonders bei ersten Vorhofflimmer-Episoden ein Argument für die Rhythmuskontrolle. Dies kann durch das Überführen in einen Sinusrhythmus möglicherweise frühzeitig verhindert oder rückgängig gemacht werden, was das Auftreten von Rezidiven vermindern könnte [24].

Für Frauen und Patienten mit arteriellem Hypertonus konnte eine Subanalyse der RACE-Studie keinen Vorteil bezüglich Morbidität und Letalität für diese Strategie zeigen [12].

Bei fehlender Symptomatik und geringer Beeinträchtigung des Patienten, bzw. bei geringer Wahrscheinlichkeit des Erhalts eines Sinusrhythmus, kann die Frequenzkontrolle erwogen werden. Hierfür sprechen auch die Nebenwirkungen der Klasse 1c und 3 Antiarrhythmika, welche gegenüber dem Nutzen für den Patienten abgewogen werden müssen [26]. Subanalysen der AFFIRM- und RACE-Studie konnten zusätzlich einen Vorteil dieser Strategie für ältere Patienten (>65 Jahre) und Patienten ohne bekannte Herzinsuffizienz zeigen [1, 81].

Es kann vermutet werden, dass die geregelte Vorhofkontraktion gerade bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz, eine entscheidendere Bedeutung für die Ventrikelfüllung am Ende der Füllungsphase besitzt als bei herzgesunden Patienten und daher eine Konvertierung in den Sinusrhythmus von Vorteil sein könnte. Dies konnte aber bisher nicht eindeutig gezeigt werden [82].

Zusätzlich sollte bedacht werden, dass Kostenanalysen die Frequenzkontrolle als die deutlich günstigere Therapie zeigen, was vor allem durch die hohen Kosten eines stationären Aufenthaltes für die elektrische Kardioversion bedingt ist. Dieser ökonomische Faktor kann bei der hohen und weiter steigenden Prävalenz der Erkrankung wohl nicht unberücksichtigt bleiben [83, 84].

Eine Übersicht über die, vor der Therapieentscheidung abzuwägenden Faktoren gibt Tabelle 1.

Trotz dieser in den Leitlinien angegebenen Faktoren für eine Therapieentscheidung, konnte gezeigt werden, dass in der Praxis häufig von diesen Empfehlungen abgewichen wird, unter anderem weil viele Patienten eine elektrische Kardioversion wünschen. Diese Unsicherheit bei der Therapieentscheidung im klinischen Alltag wird von Leitlinien nur unzureichend abgebildet und wirft hier immer wieder Unklarheiten zur Therapie auf [85].

Unabhängig von der Therapiestrategie ist vor allem eine adäquate orale Antikoagulation von entscheidender Bedeutung für die Prognose der Patienten [31].

<b>Rhythmuskontrolle</b>	<b>Frequenzkontrolle</b>
Erste Episode von Vorhofflimmern	Permanentes Vorhofflimmern
Ausgeprägte Symptomatik	Asymptomatisch, oder nahezu asymptomatisch
Junges Alter	Alter >75 Jahre
Tachykardie induzierte Kardiomyopathie	Hohe Wahrscheinlichkeit für erneutes Auftreten von Vorhofflimmern
Herzinsuffizienz?	Bestimmte Patientengruppen (Frauen, arterieller Hypertonus)
Mögliche Beendigung der oralen Antikoagulation	Bereits bestehende orale Antikoagulation unabhängig vom Vorhofflimmern

Tabelle 1: Rhythmuskontrolle vs. Frequenzkontrolle, Einflussfaktoren auf die Wahl der Therapiestrategie. Modifiziert nach [1].

### 1.6 Bedeutung und Aussagekraft von NT-proBNP

Das N-terminale pro B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP) entsteht gemeinsam mit dem B-Typ natriuretischen Peptid (BNP) durch enzymatische Spaltung aus einem Prohormon. Das BNP ist eines von drei bekannten natriuretischen Peptiden. Des Weiteren gehören das atriale- (ANP) und das C-Typ natriuretische Peptid (CNP) dazu. Als Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems beeinflussen ANP und BNP das Elektrolyt- und Flüssigkeitsgleichgewicht des Körpers.

Das vermutlich inaktive Prohormon proBNP besteht aus 108 Aminosäuren (AS) und wird von den kardialen Myozyten vorwiegend über die Herzventrikel sezerniert. Als Stimulus dient dafür vor allem die Muskelzelldehnung, zusätzlich wird die Sekretion durch andere Faktoren wie z. B. Hypoxie und neurohumorale Aktivität moduliert [86, 87].

Das Prohormon wird durch das Enzym Corin in das physiologisch aktive BNP (AS 77 - 108) und das N-terminale Fragment NT-proBNP gespalten (AS 1 - 76) [88, 89].

Deren Serum- und Plasmakonzentration ist bei Patienten mit kardialen Erkrankungen signifikant erhöht und korreliert nach Studienlage mit dem Grad der linksventrikulären

Funktionsstörung und damit auch mit der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und der Therapiebedürftigkeit der Patienten [89, 90].

Wenn Patienten nach ihrer Symptomatik einer NYHA-Klasse zugeordnet werden steigt der NT-proBNP-Wert mit steigender Klasse und damit mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz.

Das Peptid zeigt eine hohe Sensitivität und erlaubt somit auch den Nachweis geringerer kardialer Störungen bei asymptomatischen Patienten. Es ist jedoch nicht spezifisch für die Art der kardialen Schädigung bzw. Funktionseinschränkung.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern wurden auch ohne das Vorhandensein linksventrikulärer Funktionsstörungen eine erhöhte Plasmakonzentration gezeigt, welche analog dazu bei dauerhaftem Erhalt des Sinusrhythmus signifikant sank [87, 91, 92].

Dieses Absinken scheint ein gutes Maß für das anschließende Remodelling des linken Ventrikels, nach Behebung der Ursache für die kardiale Funktionsstörung zu sein [93]. Auch Änderungen des klinischen Zustandes von Patienten korrelierten gut mit Änderungen des NT-proBNP-Wertes [94]. Einige Autoren tendieren daher dazu vor allem Änderungen des Plasmaspiegels von NT-proBNP als Entscheidungshilfe im klinischen Alltag zu verwenden und als Prognosefaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten anzusehen [95-97], da die Absolutwerte von einigen individuellen, kardialen sowie nichtkardialen Faktoren beeinflusst werden. Dazu gehören Myokardinfarkt, Hypoxie, Schock, pulmonaler Hypertonus, die Nierenfunktion, das Serumhämoglobin sowie Alter und Geschlecht der Patienten [89, 90, 98, 99]. Bei Patienten mit schwerwiegenden anderen Grunderkrankungen, z. B. auf Intensivstationen, sollte die Plasmakonzentration des NT-proBNP daher kritisch interpretiert verwendet [89].

Das Alter des Patienten scheint einer der wichtigsten Einflussfaktoren zu sein, was dazu geführt hat, altersabhängige Normalwerte festzulegen. Dabei entstehen häufiger Ergebnisse, die zwischen dem oberen Grenzwert von 125 pg/ml und dem altersadaptierten Wert liegen. Für diesen Graubereich wird vermutet, dass geringe subklinische kardiale Vorschädigungen bestehen, die Diagnose einer Herzinsuffizienz jedoch nicht sichergestellt werden kann. Gerade bei typischer Symptomatik sollte bei solchen Laborergebnissen auf mögliche Differentialdiagnosen der bestehenden Symptomatik geachtet werden [99]. Bei Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz zeigen Werte in diesem Graubereich hingegen eine bessere Prognose im Vergleich zu deutlich



erhöhten Werten an, denn man würde bei diesen Patienten keine Normalwerte erwarten [99].

Frühere Studien konnten zusätzlich eine sich ergänzende Vorhersagekraft von NT-proBNP und echokardiografischen Parametern für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz zeigen. Die Kombination von pathologischen Werten in beiden Untersuchungen zeigte das signifikant größte Risiko für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen und Todesfälle [94, 100].

### **1.7 Ziel der Studie**

Die zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Daten zeigen kein eindeutiges Ergebnis über die günstigste Therapiestrategie für Patienten mit Vorhofflimmern.

Durch die Beobachtung einer erhöhten Morbidität und Letalität bei Patienten mit Vorhofflimmern jeden Alters und Geschlechts ging man lange Zeit davon aus, dass die Wiederherstellung des Sinusrhythmus oberste Priorität haben müsse. Diese Auffassung konnte durch die Ergebnisse der Anfang dieses Jahrhunderts durchgeführten fünf nationalen und internationalen multizentrischen Studien zur Klärung dieser Frage nicht gestützt werden. Es konnte weder eine Überlegenheit der Rhythmuskontroll- noch der Frequenzkontrollstrategie gezeigt werden [5, 32, 47, 54, 74, 75].

Es gilt als sicher, dass ein Vorhofflimmern therapiert werden muss, da supraventrikuläre Tachykardien langfristig, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender linksventrikulärer Dysfunktion, zu kardialer Dekompensation mit Ausbildung einer tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz führen. Zusätzlich kommt es bei den Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung [101, 102].

Beide Therapieansätze bessern die klinische und hämodynamische Situation des Patienten. Dies kann echokardiographisch nach vier Wochen anhand einer Verbesserung oder sogar Normalisierung der linksventrikulären Funktion nachgewiesen werden. Nach diesem Zeitraum findet laut verschiedener Tierexperimente und klinischer Untersuchungen am Menschen keine weitere Verbesserung mehr statt [103, 104].

Eine effektive Herzfrequenzsenkung bei Vorhofflimmern mittels  $\beta$ -Blocker wurde bis zum Zeitpunkt dieser Untersuchung nur für Metoprolol, Bisoprolol, Sotalol und Atenolol anhand großer prospektiver, randomisierter, klinischer Studien belegt. Die Effektivität von Nebivolol ist bisher nur zur Behandlung der arteriellen Hypertonie und Herzinsuffizienz hinreichend untersucht. Eine frequenz- und rhythmuskontrollierende Wirkung konnte bisher nur in tierexperimentellen und in einer klinischen Studie an 20 Patienten gezeigt werden. Hierbei unterschied sich die Substanz jedoch in ihrer Effektivität nicht von anderen  $\beta$ -Blockern [43].

Ob die Wiederherstellung eines Sinusrhythmus durch eine elektrische Kardioversion echokardiographisch nachweislich die Kontraktilität des linken Ventrikels einschließlich seiner Diameter (LVEDD, LVESD) und Volumina mehr verbessert, als eine ledigliche Herzfrequenzsenkung, ist ungeklärt. In Studien wie der PIAF- oder der AFFIRM-Studie, wurde jeweils nur der klinische Verlauf der Herzinsuffizienz beobachtet. Hier zeigten sich keine weiteren Verbesserungen durch eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus im Vergleich zu herzfrequenzkontrolliert behandelten Patienten [47, 54]. Von entscheidender Bedeutung wird in diesem Zusammenhang der Erhalt des Sinusrhythmus sein, um eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion zeigen zu können. Diese Veränderungen waren in Tiermodellen bereits nach 48 Stunden im Sinusrhythmus zu beobachten und normalisierten sich im Verlauf von 2 Wochen [12, 18]. Dabei könnte die geplante Studie erstmals prospektiv, randomisiert die Wirksamkeit von Nebivolol, sowohl zur Erhaltung eines normofrequenten Sinusrhythmus, als auch zur Frequenzregularisierung bei Vorhofflimmern zeigen.

### 1.7.1 Fragestellungen

- Gibt es einen Vorteil der einen Therapiestrategie gegenüber der anderen in Hinsicht auf klinische als auch echokardiographische Parameter (LV-Diameter und LV-Funktion) der tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz?
- Wie effektiv ist der  $\beta$ -Blocker Nebivolol zur Frequenzkontrolle und zur Erhaltung eines Sinusrhythmus?
- Wie hoch ist die Erfolgsrate einer elektrischen Kardioversion mit biphasischem Strom zur Überführung von Vorhofflimmern in einen Sinusrhythmus?

- Ist das NT-proBNP ein geeigneter Marker um eine myokardiale Schädigung sowie die nachfolgende Erholung der linksventrikulären Funktion zu dokumentieren?

## 1.7.2 Hypothesen

### 1.7.2.1 Primäre Endpunkte

- Die Therapie einer tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz führt zu einer klinisch und echokardiographisch nachweisbaren Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion (LV-EF) und Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Diameters innerhalb von vier Wochen nach Therapiebeginn.
- Die Therapie mit dem Ziel der Rhythmuskontrolle zeigt echokardiographisch gemessen eine größere Verbesserung der Herzinsuffizienz als die Vergleichsgruppe.

### 1.7.2.2 Sekundäre Endpunkte

- Die elektrische Kardioversion mit biphasischem Strom ist eine besonders effektive und mit geringer Energiedosis schonende Möglichkeit VHF in einen Sinusrhythmus zu überführen.
- Nach erfolgter Wiederherstellung eines normofrequenten Sinusrhythmus durch eine elektrische Kardioversion, ist dessen Fortbestehen durch die anschließende Behandlung mit dem  $\beta$ -Blocker Nebivolol erreichbar.
- Durch Therapie mit Nebivolol ist eine effektive und dauerhafte Frequenzkontrolle zu erzielen.
- Die NT-proBNP Werte zeigen eine gute Korrelation mit dem klinischen Verlauf der Herzinsuffizienz der Studienteilnehmer.
- 4 Wochen nach Therapiebeginn können in der Gruppe nach elektrischer Kardioversion signifikant stärker gesunkene NT-proBNP Werte als in der Frequenzkontrollgruppe gemessen werden.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Diese Studie wurde als randomisierte, prospektive, monozentrische Phase 4 Studie durchgeführt. Es handelt sich dabei um eine Vergleichsstudie mit zwei unabhängigen, parallelen Therapiegruppen in einer vierwöchigen Behandlungsphase.

Hierbei wurde einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie bei Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern und dabei eingeschränkter LV-Pumpfunktion in zwei Studiengruppen behandelt. Die Therapie erfolgte entweder mittels elektrischer Kardioversion mit biphasischem Strom und einer anschließenden Erhaltungstherapie mit dem  $\beta$ -Blocker Nebivolol oder mit einer rein frequenzregulierenden Therapie mit Nebivolol allein.

#### 2.1.1 Studienziele

Das Ziel der Studie war es einen signifikanten Unterschied von echokardiographischen Parametern in beiden Studiengruppen zu zeigen. Dafür wurden folgende Endpunkte festgelegt.

Den primären Endpunkt stellte die absolute Änderung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) nach 4 Wochen im Vergleich zu dem vor Studieneinschluss dar.

Als sekundäre Endpunkte wurden weitere echokardiographische Parameter (LVESD, RAD, RVD, LAD, LVESV, LVEDV, LVPWS, LVPWD, E/A-Ratio, IVRT, Emax, E, EDEC), das therapeutische Ansprechen der Therapie auf die Herzfrequenz, die Erfolgsrate der Kardioversion in der entsprechenden Studiengruppe, sowie die Veränderung der NT-proBNP Werte im Verlauf und damit die Einschätzung der Schwere der Herzinsuffizienz nach 4 Wochen definiert.

## 2.2 Patientenauswahl

### 2.2.1 Anzahl der Patienten

In diese klinische Studie wurden 31 Patienten, die in der Notfallaufnahme mit Vorhofflimmern vorstellig wurden, aufgenommen. Diese erfüllten die im Folgenden aufgeführten Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien:

### 2.2.2 Einschlusskriterien

1. Alter  $\geq 18$  Jahre
2. Neu aufgetretenes VHF mit einer Herzfrequenz  $\geq 130$  Schlägen pro Minute in den letzten 3 Monaten vor Studieneinschluss.
3. LV-EF  $\leq 50\%$  nach vorheriger Frequenzsenkung mittels Metoprolol und/oder Digitalis i.v.
4. Arterieller Hypertonus mit (SBP 140 - 159 mmHg und/oder DBP 90 - 99 mmHg)
5. Vollheparinisierung

### 2.2.3 Ausschlusskriterien

1. Akuter Myokardinfarkt
2. Hämodynamisch relevante Klappenvitien
3. Durchmesser des linken Vorhofes  $> 55$  mm
4. Hyperthyreose
5. Kontraindikationen bezüglich der Therapie mit Heparin, einschließlich niedermolekularen Heparinen, Metoprolol, Nebivolol und/oder Digitalis, einer oralen Antikoagulation oder elektrischen Kardioversion
6. Folgende Begleitmedikation: Antiarrhythmika, andere  $\beta$ -Blocker als Nebivolol nach Randomisierung
7. Bekannte Unverträglichkeiten gegenüber Nebivolol oder anderer Bestandteile der Studienmedikation, sowie gegenüber  $\beta$ -Blockern allgemein
8. Mehr als dreifach erhöhte Serumwerte für SGPT (ALAT) and SGOT (ASAT), erhöhtes Serumbilirubin  $>1.75$ mg/dl ( $>30\mu\text{mol/l}$ ) oder bekannte schwere Lebererkrankungen

9. Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Kontrazeption im Sinne von hormonellen Implantaten, hormonellen Injektionen, Intrauterinpeessar, oraler Kontrazeption seit mindestens 3 Monaten, oder parallele Verwendung von 2 anderen Verhütungsmethoden während der Studie
10. Frauen die schwanger oder stillend sind
11. Kardiogener Schock
12. Sick-Sinus-Syndrome, einschließlich SA-Block, AV-Block zweiten und dritten Grades und/oder Bradykardien mit einer Herzfrequenz <50/min in Ruhe vor Studienbeginn
13. Bronchiale Hyperreagibilität, Asthma bronchiale, oder Bronchospasmen in der Vergangenheit
14. Unbehandeltes Phäochromozytom
15. Metabolische Azidose
16. Hypotonie mit einem systolischen Blutdruck <85 mmHg
17. Psychiatrische Erkrankungen
18. Alkohol- und/oder Drogenabhängigkeit in der Vergangenheit
19. Patienten, die bereits an anderen Studien teilnehmen oder innerhalb der letzten 30 Tage vor Einschluss eine andere Studienmedikation eingenommen haben
20. Patienten, die nicht fähig oder willens sind, die Einverständniserklärung zu unterzeichnen

#### 2.2.4 Abbruchkriterien

1. Rücknahme des Einverständnisses durch den Patienten.
2. Bei Einschätzung des Prüfarztes, als aus medizinischer Sicht zum Schutz des Patienten notwendig.
3. Mangelnde Compliance des Patienten (Einnahme der Studienmedikation von <80% oder >120%).
4. Unverträglichkeiten des Patienten gegenüber der Studienmedikation.
5. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die einen Abbruch notwendig machen.
6. Ungenügendes Ansprechen auf die Studienmedikation, im Sinne von einer weiterhin bestehenden HF >100/min bei Visite 2.
7. Zusätzliche Einnahme von nicht erlaubter Begleitmedikation nach Beendigung des initialen stationären Aufenthaltes.

## **2.3 Materialien und Medikation**

Alle in dieser klinischen Studie verwandten Methoden sind im Rahmen der Diagnostik und Behandlung von Patienten gut etabliert und wurden nach AHA/ACC- und ESC-Leitlinien eingesetzt [3].

### **2.3.1 Transthorakale Echokardiographie**

Vor Einschluss der Patienten wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt, hierfür wurde durchgehend das Echokardiographiegerät Vivid 7 Pro<sup>®</sup> der Firma General Electric (Fairfield, Connecticut, USA) verwandt.

### **2.3.2 24h-Elektrokardiogramm**

Bei Visite 2 wurde den Patienten in der kardiologischen Funktionsdiagnostik des Virchow Klinikums ein 24-Stunden EKG angelegt. Die Auswertung erfolgte am folgenden Tag durch den Prüfarzt.

### **2.3.3 Elektrischer Defibrillator, Bioimpedanz**

Nach Studieneinschluss und anschließender Randomisierung der Patienten in die Gruppe A, wurde nach Ausschluss von Thromben durch ein transösophageales Echokardiogramm (TEE), die elektrische Kardioversion mit biphasischem Strom durchgeführt, hierfür wurde das Lifepak 12<sup>®</sup> der Firma Medtronic GmbH (Redmond/USA) verwandt. Auch die Bioimpedanz der einzelnen Schocks wurde hiermit gemessen.

### **2.3.4 NTpro-BNP Messung, weitere Laborwerte**

Den Patienten wurde bei jeder Visite Lithium-Heparin Blut abgenommen, welches im direkten Anschluss zentrifugiert, abpipettiert und eingefroren wurde. Anschließend wurden die Messungen mit dem proBNP-Kit im Elecsys 2010<sup>®</sup> der Firma F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Basel, Schweiz) im Zentrallabor der Charité Campus Virchow-Klinikum durchgeführt.

Die weiteren Laborparameter wurden im Rahmen der klinischen Routine des Zentrallabors der Charité bestimmt.

### 2.3.5 Studienmedikation, Compliance

Als Studienmedikation verwandten wir, als solche gekennzeichnetes Nebilet, mit dem Wirkstoff Nebivolol 5 mg. Die Tablettenblister für Visite 1 und Visite 2 enthielten jeweils 20 Tabletten.

Zur Überprüfung der Compliance wurden die Patienten gebeten, zu Visite 2 und 3 ihre Medikamentenpackung mit Restmedikation mitzubringen. Diese wurde gezählt um die regelmäßige Einnahme zu beurteilen. Die Patienten wurden als compliant betrachtet, sofern sie  $\geq 80\%$  und  $\leq 120\%$  der Studienmedikation eingenommen hatten.

Zusätzlich war die medikamentöse Therapie mit handelsüblichem unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin, sowie Metoprolol und Digitalis vor Randomisierung, die Einnahme von Digitalis für die Studiengruppe B nach Randomisierung, sowie die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon obligat für beide Studiengruppen Teil des Prüfplans.

## 2.4 Studienablauf

### 2.4.1 Screening

Die Aufnahme der Patienten erfolgte über die interdisziplinäre Notaufnahme der Charité Campus Virchow Klinikum. Hier wurden die Anamnese der Patienten zu Beginn, Art und Schwere der Symptome, NYHA-Klasse, Demographie, Größe, Gewicht, den Ausschlusskriterien sowie zu Vor-, Begleiterkrankungen und bisheriger Medikation, erhoben.

Die NYHA-Klasse wurde nach dem von der New York Heart Association definierten Schema zur Einteilung der Herzinsuffizienz nach klinischer Belastbarkeit vergeben. Hierbei wurden Patienten in die NYHA-Klasse I eingeteilt, die trotz Herzerkrankung keine körperliche Limitation empfanden. In die NYHA-Klasse II und III wurden Patienten eingeteilt die leichte bis starke Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit beschrieben ohne Beschwerden in Ruhe zu haben. Der Einschluss von Patienten mit



der NYHA-Klasse IV war laut Studienprotokoll nicht zulässig, so dass keine Patienten mit Beschwerden in Ruhe unter den Studienteilnehmern waren.

Als Begleiterkrankungen galten Erkrankungen, die der Patient neben seiner Grunderkrankung bereits bei der Aufnahme in die Studie aufwies. Erkrankungen, die erst während der Studie auftraten galten als unerwünschte Ereignisse (AEs) und wurden als solche auf den entsprechenden Seiten im Prüfbogen dokumentiert.

Als Begleittherapie galten sämtliche Medikamente, die der Patient schon bis 3 Monate vor seiner Aufnahme in die Studie eingenommen hatte und/oder im Verlauf der Studie zusätzlich zur Studienmedikation erhielt. Jede Begleittherapie wurde mit Beginn, Ende sowie Dosierung der Einnahme dokumentiert. Eine Begleittherapie mit anderen  $\beta$ -Blockern als Nebivolol war nach Randomisierung nicht zulässig.

Anschließend folgte die körperliche Untersuchung zur Ermittlung des Ganzkörperstatus, vor allem bezüglich des Vorhandenseins von kardialen Dekompensationszeichen und zur Vergabe der Killip-Klasse.

Die Einteilung in die Killip-Klasse erfolgte anhand kardialer Dekompensationszeichen, wobei die Patienten ohne klinische Zeichen der Herzinsuffizienz in Killip-Klasse I, mit basalen Rasselgeräuschen, 3. Herzton, oder Jugularvenenstauung in Klasse II und Patienten mit Lungenödem in Klasse III eingeteilt wurden. Patienten der Killip-Klasse IV mit kardiogenem Schock waren in dieser Studie nicht zugelassen.

Daran schloss sich die Erhebung der Vitalparameter, das Schreiben eines Ruhe-EKGs, zur Bestätigung des Vorhofflimmerns und Bestimmung der Herzfrequenz, sowie eine Blutentnahme (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, ASAT, ALAT, Gamma-GT, Bilirubin gesamt, Serumkreatinin, Glukose, Natrium, Kalium, Kalzium, TSH, INR, PTT und NT-proBNP) an.

Im Anschluss daran folgte die Vollheparinisierung mit unfraktioniertem Heparin und frequenzlimitierende Therapie mit Metoprolol 5 – 10 mg intravenös.

Bei zu diesem Zeitpunkt für die Studienteilnahme passenden Untersuchungsergebnissen und gesenkter Herzfrequenz wurde nur vom Prüfarzt eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt, so dass hiermit keine interindividuellen Schwankungen, bei der Echokardiographie durch den Untersucher vorlagen.

Hierbei wurden die kardialen Diameter beider Atrien, des rechten Ventrikels, sowie des linken Ventrikels in Diastole und Systole erhoben (RAD, LAD, RVD, LVEDD, LVESD). Weiterhin wurden die linksventrikulären Füllungsvolumina, die posteriore Wanddicke des linken Ventrikels, sowie die interventrikuläre Septumdicke in Diastole und Systole

gemessen (LVESV, LVEDV, LVPWD, LVPWS, IVSD, IVSS). Ebenfalls bestimmt wurden die frühe Füllungsrelaxationszeit, die isovolumetrische Relaxationszeit, (E<sub>max</sub>, E' <sub>max</sub>, E/A-Ratio, E'/A'-Ratio, IVRT), sowie die linksventrikuläre Auswurfraction (LV-EF) visuell, als auch quantitativ nach Simpson und Teichholz. Hierbei erfolgte auch die Vitienquantifizierung aller Herzklappen.

## 2.4.2 Visite 1, (Tag 0)

### 2.4.2.1 Studieneinschluss

Bei Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten ausführlich über die Studienteilnahme aufgeklärt und nach hinreichender Bedenkzeit durch deren Unterzeichnen der Einwilligungserklärung in die Studie aufgenommen.

### 2.4.2.2 Randomisierung

Die Patienten wurden nun im Rahmen der Visite 1, entweder in die Studiengruppe A oder B randomisiert.

Die Randomisierung erfolgte lokal im Studienzentrum, wobei jedem Studienpatienten jeweils die niedrigste nicht verwendete Patientenummer in streng chronologischer Reihenfolge zugeordnet wurde. Die Gruppenzugehörigkeit konnte einer Liste mit einer zufällig und einmalig erstellten Randomisierungssequenz zu A und B entnommen werden.

### 2.4.2.3 Studiengruppe A

Die in Studiengruppe A randomisierten Patienten wurden mit der Rhythmisierungsstrategie behandelt. Im Rahmen dessen wurde nach Ausschluss von Thromben durch ein TEE, eine elektrische Kardioversion mit biphasischem Schock in Kurznarkose mit Etomidat 0,15 - 0,3 mg/kgKG oder Midazolam 2 – 5 mg intravenös durchgeführt. Dabei wurde anterior posteriorer mit Klebeelektroden und mit einer Energie von 100 oder 200 Joule (J) begonnen. Bei nicht Konvertieren der Patienten in den Sinusrhythmus, wurde die Energie schrittweise über 200 und 300 auf maximal 360 Joule gesteigert. Unabhängig vom Erfolg der Kardioversion erhielten alle Patienten im Anschluss daran Nebivolol 5 mg einmal täglich und wurden mit Phenprocoumon für mindestens 4 Wochen mit einem INR-Zielbereich von 2 - 3 oral antikoaguliert. Überlappend erfolgte die Gabe von niedermolekularem Heparin (Nadroparin) gewichtsadaptiert zweimal

täglich subcutan. Die erste Einnahme der Studienmedikation erfolgt bereits am Tag des Studieneinschlusses.

Auch bei erfolgloser Kardioversion verblieben die Patienten in Studiengruppe A.

#### 2.4.2.4 Studiengruppe B

In dieser Gruppe erfolgte eine medikamentöse Frequenzregulierung. Dafür wurden die Patienten mit Nebivolol 5 mg einmal täglich behandelt. Eine adjuvante Therapie mit Digitals wurde je nach Frequenzkontrolle mit Nebivolol durchgeführt. Gegebenenfalls erfolgte eine stationäre Rekompensation der Patienten. Eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon mit einer Ziel-INR von 2 - 3 wurde bei allen Patienten äquivalent zur Studiengruppe A durchgeführt.

Die übrige Medikation und das therapeutische Vorgehen in beiden Studiengruppen richtete sich nach den leitlinienbasierten Therapiestandards der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Charité - Campus Virchow-Klinikum.

Alle erhobenen Daten wurden in der Visite 1, sowie unter Begleiterkrankungen und Begleitmedikation im Prüfbogen des jeweiligen Patienten dokumentiert.

#### 2.4.3 Visite 2, (Tag 14 $\pm$ 3 Tage)

Zwei Wochen nach Studieneinschluss erfolgte die erste Nachuntersuchung. Hier wurden anamnestisch Änderungen der Begleitmedikation und das Auftreten unerwünschter Ereignisse erfasst (AE).

Diese wurden mit den demographischen Daten der Studienpatienten, Art, Dauer und Schwere des Ereignisses, daraus resultierenden Therapieänderungen, sowie ihrem Verlauf dokumentiert.

Zusätzlich folgte die Messung der Vitalparameter (HF, SBP/DBP), die Patienten wurden bezüglich des Vorhandenseins von kardialen Dekompensationszeichen untersucht und erhielten eine Blutentnahme zur Bestimmung der Gerinnungsparameter INR und PTT, sowie des NT-proBNP. Mit den Proben zur NT-proBNP-Bestimmung wurde, wie unter Punkt 2.3.4 beschrieben, verfahren.

Die Studienmedikation von Visite 1 wurde zurück genommen und die enthaltene Restmedikation zur Kontrolle der Compliance der Patienten gezählt. Im Anschluss daran wurde den Patienten zur Rhythmus- und Frequenzkontrolle ein 24 Stunden EKG

angelegt und die Studienmedikation von Visite 2 ausgegeben. Alle Studienteilnehmer erhielten weiterhin 5 mg Nebivolol täglich.

Die im LZ-EKG und alle weiteren erhobenen Daten wurden im Prüfbogen unter Visite 2 dokumentiert.

#### 2.4.4 Visite 3, (Tag 28 ±3 Tage)

Nach zwei weiteren Wochen erfolgte die Abschlussvisite, in der erneut folgende Parameter erfasst wurden: Gewicht, kardiale Dekompensationszeichen, NYHA-Klasse, Killip-Klasse, Vitalparameter, Änderungen der Begleitmedikation, sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Des Weiteren erfolgte ein TTE mit erneuter Messung der unter 2.4.1 beschriebenen Parameter, eine Blutentnahme zur Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, ASAT, ALAT, Gamma-GT, Gesamtbilirubin, Serumkreatinin, Glukose, Natrium, Kalium, Kalzium, TSH, INR, PTT und NT-proBNP, sowie eine Ruhe-EKG mit Erfassung des Herzrhythmus und der Herzfrequenz.

Im Anschluss daran wurde die Studienmedikation von Visite 2 eingesammelt und die Restmedikation zur Compliance-Bestimmung gezählt.

Damit war die Studie für den jeweiligen Patienten abgeschlossen, das weitere therapeutische Vorgehen außerhalb der Studie wurde mit den Patienten besprochen und individuell festgelegt.

Einen Überblick über die erhobenen Parameter und durchgeführten Untersuchungen zu den jeweiligen Visiten gibt die Abbildung 1.

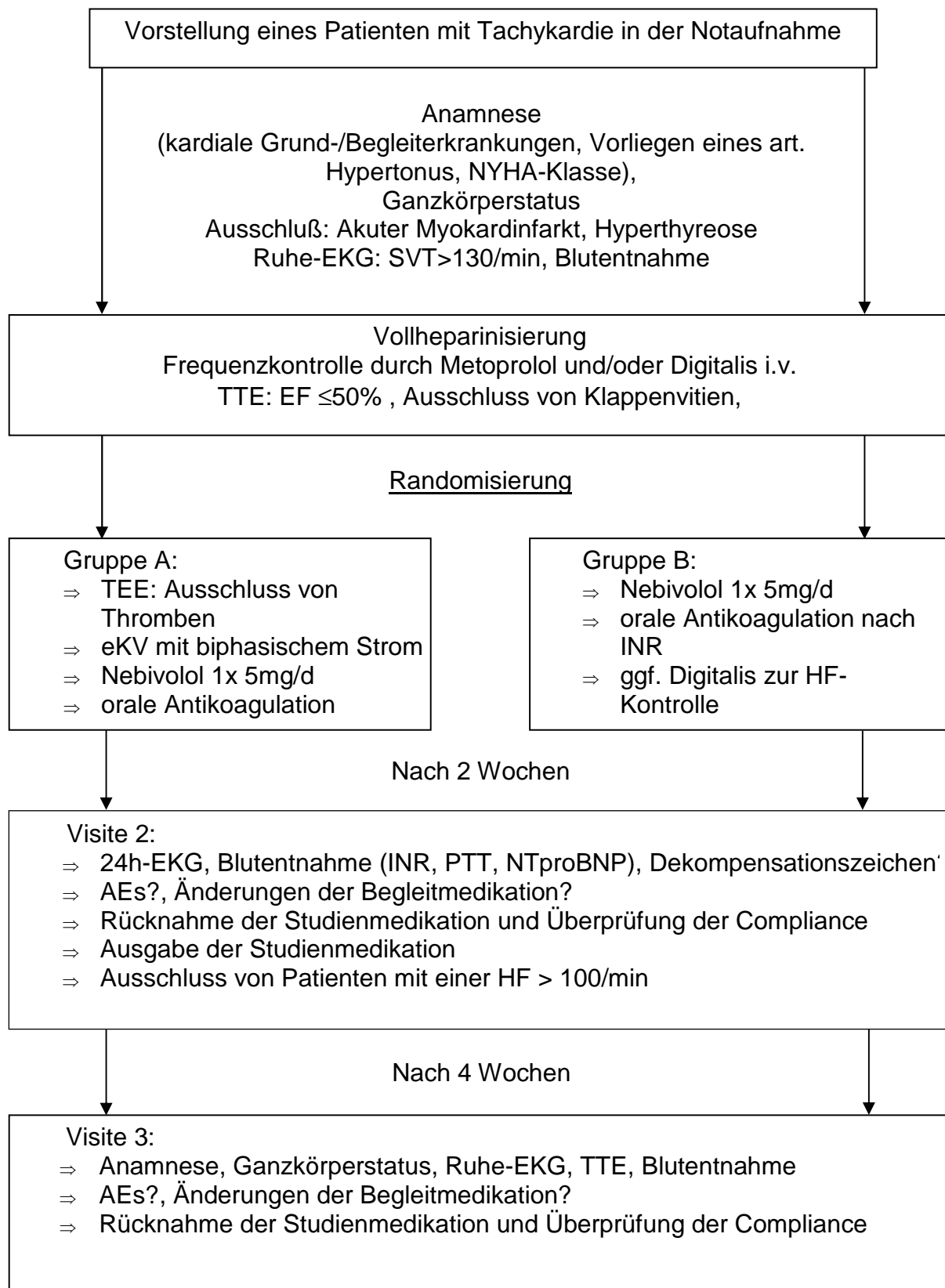


Abbildung 1: Zusammenfassung des Studienablaufs.

## 2.5. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte primär nach dem intention-to-treat Prinzip, dabei wurden alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden und wenigstens einmalig Studienmedikation erhielten, in die statistische Auswertung einbezogen.

Daran schloss sich die Per Protocol Analyse an. Diese bezog alle Patienten ein, die alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium erfüllten, für die vollständige Daten für Visite 2 und 3 vorlagen und die die Studie ohne Protokollverletzungen beendeten.

### 2.5.1 Statistische Methoden

Der Vergleich beider Studiengruppen hinsichtlich ihrer demographischen Daten erfolgte für kontinuierliche Variablen mit der Angabe folgender Kenngrößen: Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum.

Kategoriale Daten wurden mit ihrer Gesamtzahl und den entsprechenden prozentualen Anteilen in den beiden Studiengruppen angegeben.

Da es sich bei dieser Studie um kleine Stichprobenmengen handelte wurden alle Variablen mit dem Fisher`s Exact test auf Unabhängigkeit überprüft.

Da für die, den primären und die sekundären Endpunkte betreffenden Studiendaten keine Normalverteilung bestand wurden diese mit dem Rangsummentest nach Wilcoxon, Mann und Whitney, bzw. bei Daten von drei Zeitpunkten nach Friedman ausgewertet.

Als signifikant wurden alle Daten angesehen bei denen sich nach two-sided Tests ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  ergab.

Die Auswertung erfolgt mit SPSS 15.0<sup>®</sup> für Windows<sup>®</sup>.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patienten

##### 3.1.1 Studienpopulation

In diese Studie wurden 31 Patienten eingeschlossen. Davon wurden 15 Patienten in die Gruppe A randomisiert und 16 Patienten in die Gruppe B. 3 Patienten beendeten die Studie vorzeitig: ein Patient wegen einer unzureichend kontrollierten supraventrikulären Tachykardie unter Medikation mit Nebivolol und 2 Patienten zogen ihr Einverständnis aus persönlichen Gründen zurück. 28 Patienten schlossen die Studie vollständig ab. Diese wurden bei der abschließenden statistischen Auswertung des primären Endpunktes betrachtet, die Basisdaten werden im Folgenden für alle 31 Patienten aufgeführt.

Eine Übersicht dazu gibt die Abbildung 1.

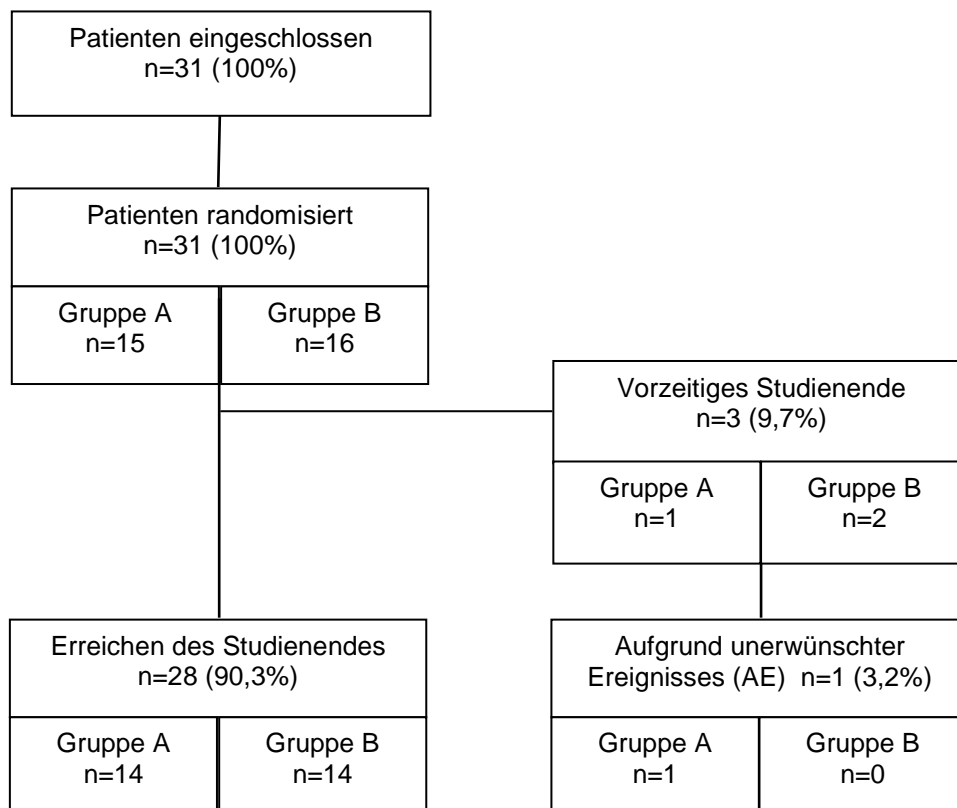


Abbildung 1: Studienpopulation

### 3.1.2 Demographische Basisdaten

Die nachfolgende Tabelle 1 gibt einen Überblick über die demographischen Basisdaten der Studienteilnehmer insgesamt und in den jeweiligen Gruppen.

Von der Gesamtpopulation waren 20 (64,5%) Patienten männlich und 11 (35,5%) weiblich ( $p < 0,05$ ). Davon wurden 2 (13,3%) Frauen in die Studiengruppe A und 9 (56,3%) in die Studiengruppe B randomisiert ( $p < 0,05$ ). Das Alter (im Durchschnitt  $66,9 \pm 11,6$  Jahre), Gewicht (durchschnittlich  $86,7 \pm 18,1$  kg) und Größe (durchschnittlich  $171,6 \pm 9,97$  cm) waren in beiden Gruppen nahezu gleich verteilt. Die genauen Werte gibt Tabelle 1 wieder.

Alle weiblichen Patienten waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits postmenopausal.

Demographische Basisdaten	Wert	Total (N=31)	Gruppe A (N=15)	Gruppe B (N=16)	p-Wert
Alter in Jahren	M $\pm$ Sd	66.9 $\pm$ 11,6	65.3 $\pm$ 12.4	68.6 $\pm$ 10.9	n.s.
	Min/Max	45/90	45/90	47/86	
Geschlecht					<0,05
männlich	n (%)	20 ( 64.5%)	13 ( 86.7%)	7 ( 43.8%)	
weiblich	n (%)	11 ( 35.5%)	2 ( 13.3%)	9 ( 56.3%)	
Gewicht (kg)	M $\pm$ Sd	86.7 $\pm$ 18.1	85.5 $\pm$ 22.3	87.7 $\pm$ 13.8	n.s.
	Min/Max	54.0/125.0	54.0/125.0	68.0/120.0	
Größe (cm)	M $\pm$ Sd	171,6 $\pm$ 9,9	174,8 $\pm$ 10,8	168,63 $\pm$ 8,4	n.s.
	Min/Max	149/189	149/189	158/186	

Tabelle 1: Demographische Basisdaten

Legende: M= Mittelwert, Sd= Standardabweichung, Min= Minimum, Max=Maximum  
N (%)= Fälle absolut und in Prozent



### 3.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Nachfolgend zeigen die Tabelle 2 und Abbildung 2 die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Gesamtpopulation und die jeweiligen Studienarme zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Dabei wurde das Vorhandensein von Nikotinabusus, arteriellem Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, bekannter koronarer Herzkrankheit und einer familiären Belastung dafür betrachtet. Auch hierbei zeigte sich eine ausgeglichene Verteilung auf die beiden Studiengruppen.

Nahezu alle Patienten litten bei Studienbeginn unter einem arteriellen Hypertonus (93,5%). Zusätzlich waren eine Hyperlipoproteinämie (48,4%), eine koronare Herzkrankheit (32,3%) und ein Diabetes mellitus (25,8%) die am häufigsten in der Studienpopulation vertretenen kardiovaskulären Risikofaktoren. Bestehender Nikotinabusus und eine familiäre Vorbelastung für die koronare Herzkrankheit waren bei weniger als 20% der Studienteilnehmer vorhanden. Die Risikofaktoren Hyperlipoproteinämie und Diabetes mellitus traten in der Gruppe B jeweils häufiger als in der Gruppe A auf.

<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	<b>Wert</b>	<b>Total (N=31)</b>	<b>Gruppe A (N=15)</b>	<b>Gruppe B (N=16)</b>	<b>p-Wert</b>
Nikotinabusus	n (%)	6 ( 19.4%)	4 ( 26.7%)	2 ( 12.5%)	n.s.
Arterieller Hypertonus	n (%)	29 ( 93.5%)	14 ( 93.3%)	15 ( 93.8%)	n.s.
Hyperlipoproteinämie	n (%)	15 ( 48.4%)	5 ( 33.3%)	10 ( 66.6%)	n.s.
Diabetes mellitus	n (%)	8 ( 25.8%)	2 ( 13.3%)	6 ( 37.5%)	n.s.
Koronare Herzkrankheit	n (%)	10 ( 32.3%)	5 ( 33.3%)	5 ( 31.3%)	n.s.
Familiäre Belastung für d. koronare Herzkrankheit	n (%)	4 ( 12.9%)	2 ( 13.3%)	2 ( 12.5%)	n.s.

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

### 3.1.4 Begleiterkrankungen, Begleitmedikation

#### 3.1.4.1 Vor- und Begleiterkrankungen

Die Vor- und Begleiterkrankungen der Studienpatienten werden in Tabelle 3 nach Organsystemen aufgelistet. Darunter zählen alle Erkrankungen, die bereits vor

Studieneinschluss bekannt waren und jene, die während der Studienperiode auftraten, aber nicht die Kriterien schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erfüllten, hierzu siehe 3.1.5.

Alle Patienten litten unter mindestens einer Begleiterkrankung, da unter die kardiovaskulären Erkrankungen auch die zum Studieneinschluss der Patienten geforderten Diagnosen, wie Vorhofflimmern und linksventrikuläre Dysfunktion fielen. Weitere hierunter aufsummierte Erkrankungen sind nicht hämodynamisch wirksame Vitien (n=14; 45,2%) und die koronare Herzkrankheit (n=10; 32,3%).

Die zweithäufigsten Diagnosen gehörten in die Kategorie der endokrinen/metabolischen Erkrankungen (n=21; 67,7%), welche zum Teil schon unter den kardiovaskulären Risikofaktoren mit Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie aufgeführt wurden.

Eine weiterführende Übersicht gibt Tabelle 3.

Im Bezug auf die Verteilung der Begleiterkrankungen auf die beiden Studiengruppen, bestand bei keiner Diagnose ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen A und B.

<b>Pat. mit Begleiterkrankungen Nach Organsystemen</b>	<b>Statistik</b>	<b>Total (N=31)</b>	<b>Gruppe A (N=15)</b>	<b>Gruppe B (N=16)</b>
Patienten mit mindestens einer Vor- oder Begleiterkrankung	n (%)	31 (100.0%)	15 (100.0%)	16 (100.0%)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	n (%)	31 (100.0%)	15 (100.0%)	16 (100.0%)
Endokrine und metabolische Erkrankungen	n (%)	21 ( 67.7%)	8 ( 53.3%)	14 ( 87.5%)
Urologische und nephrologische Erkrankungen	n (%)	8 ( 25.8%)	4 ( 26.7%)	4 ( 25.0%)
Voroperationen und Interventionen	n (%)	7 ( 22.5%)	3 ( 20.0%)	4 ( 25.0%)
Infektionen	n (%)	7 ( 22.5%)	3 ( 20.0%)	4 ( 25.0%)
Pulmonale Erkrankungen	n (%)	7 ( 22.5%)	4 ( 26.7%)	3 ( 18.8%)
Neurologische und psychiatrische Erkrankungen	n (%)	6 ( 19.4%)	3 ( 20.0%)	3 ( 18.8%)
Muskuloskelettale Erkrankungen	n (%)	4 ( 12.9%)	1 ( 6.7%)	3 ( 18.8%)
Hämatologische Erkrankungen	n (%)	3 ( 9.7%)	1 ( 6.7%)	2 ( 12.5%)
Neoplasien	n (%)	2 ( 6.5%)	2 ( 13.3%)	0
Frakturen	n (%)	2 ( 6.5%)	1 ( 6.7%)	1 ( 6.3%)

Tabelle 3: Vor- und Begleiterkrankungen der Studienteilnehmer

### 3.1.4.2 Vor- und Begleitmedikation

Zur Vor- und Begleitmedikation zählten alle Medikamente, welche bis 3 Monate vor Studieneinschluss von den Patienten eingenommen wurden sowie sämtliche im Studienverlauf eingesetzten Pharmaka. Dabei wurden als Vormedikation bezeichnete Medikamente spätestens zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt.

Zu den in dieser Population am häufigsten eingesetzten Substanzklassen zählten neben Medikamenten zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen (n=31; 100%) vor allem Antikoagulantien (n=31; 100%) und Antidiabetika (n=9; 29,0%).

Bei der kardiovaskulären Begleitmedikation ist zu beachten, dass andere  $\beta$ -Blocker als Nebivolol laut Studienprotokoll nach Studieneinschluss nicht zulässig waren und bei Randomisierung abgesetzt wurden. Sie waren häufig Teil der bereits vom Hausarzt verordneten Vormedikation und wurden im Akutstadium als Teil des Studienprotokolls zur Frequenzsenkung intravenös eingesetzt, so dass alle Patienten vor der Randomisierung mit einem  $\beta$ -Blocker (meist Metoprolol) vorbehandelt waren.

Zusätzlich erhielten 9 Patienten (29,0%), vor allem in der Gruppe A (n=6; 40,0%) Amiodaron als Antiarrhythmikum. Diese Substanzklasse war nach Studieneinschluss laut Studienprotokoll nicht mehr vorgesehen und wurde nach Randomisierung abgesetzt.

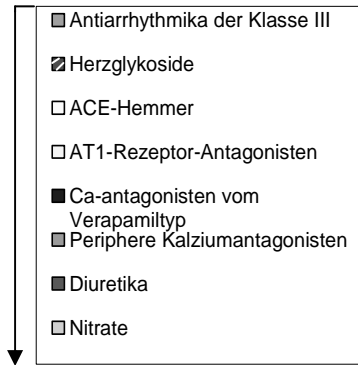
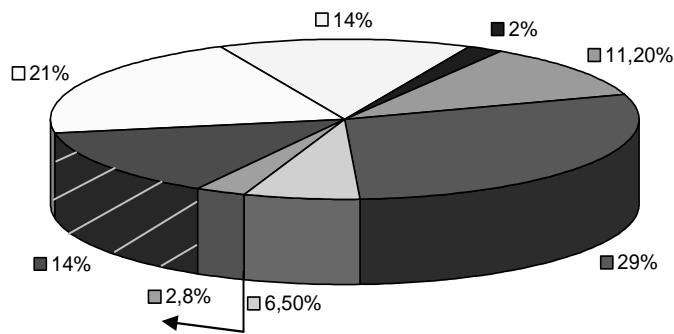
Supportiv kamen die in den Leitlinien zur Verbesserung des Outcome von Patienten mit Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Erkrankungen empfohlenen Therapien zum Einsatz. Hierzu zählten vor allem die Einnahme von ACE-Inhibitoren, AT1-Rezeptor-Antagonisten, Digitalispräparate und Diuretika. Darunter waren die am häufigsten verwendeten Substanzen Ramipril (n=16; 51,6%), Olmesartan (n=10; 32,3%), Torasemid (n=18; 58,1%) und Digitoxin (n=11, 35,5%). Herzglykoside wurden, wie im Protokoll vorgesehen, überwiegend in der Studiengruppe B zur Frequenzkontrolle (68,8% vs. 26,7%) eingesetzt.

Zusätzlich wurden alle Patienten mittels Vitamin K-Antagonisten überlappend zum niedermolekularen Heparin mit einem Ziel-INR von 2 - 3 oral antikoaguliert.

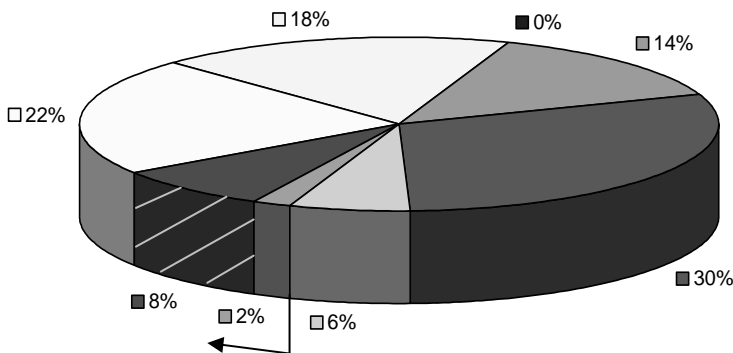
In der Gruppe A erfolgte bei allen Patienten eine elektrische Kardioversion in Kurznarkose mit Etomidat 0,15 - 0,3 mg/kgKG und Midazolam 2 – 5 mg intravenös.

Die Verteilung der kardiovaskulär wirksamen Medikamente anteilig an allen eingenommenen kardiovaskulären Medikamenten zeigt Abbildung 2.

### Gesamtpopulation



### Gruppe A



### Gruppe B

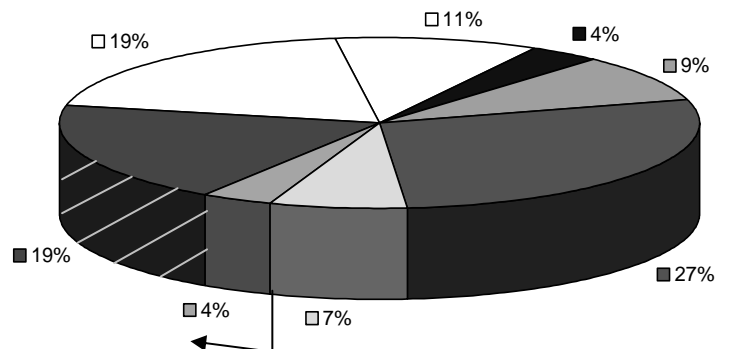


Abbildung 2: Kardiovaskuläre Medikation nach Studieneinschluss, für die Gesamtpopulation, sowie in den jeweiligen Gruppen.

### 3.1.5 Unerwünschte Ereignisse (Adverse events (AEs))

Als Adverse Event (AE) wurden unerwünschte Ereignisse im Studienzeitraum bezeichnet. Dazu gehörten neu aufgetretene Symptome bzw. Erkrankungen sowie ihre Verschlechterung, sofern sie bereits vor Beginn der Studie bestanden. Kam es in ihrer Folge zu einer erneuten oder verlängerten Hospitalisierung, vitalen Bedrohung, dauerhaften Behinderung oder zum Tod, wurden sie als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) bezeichnet.

Insgesamt erlitten 16 Patienten (51,4%) mindestens ein AE innerhalb des Studienzeitraums, davon 9 Patienten (60%) aus Gruppe A und 7 Patienten (43,8%) aus Gruppe B. Insgesamt traten 25 AEs auf, hiervon waren 6 SAEs. Diese betrafen 4

Patienten in der Studiengruppe A (26,7%) 2 Patienten in der Gruppe B (12,5%). Alle schwerwiegenden Ereignisse erfüllten das SAE-Kriterium der verlängerten Hospitalisierung, welche in 5 Fällen durch eine verlängerte Rekompensation der Patienten zu Beginn der Studie bedingt war.

Das häufigste Ereignis war eine supraventrikuläre Tachykardie mit einer Herzfrequenz über 100/min bei Vorhofflimmern, welches bei 6 (19,8%) Patienten auftrat: bei 4 Patienten der Gruppe A (26,7%) und 2 der Gruppe B (12,5%). In der Gruppe A handelte es sich hierbei um ein Rezidiv des Vorhofflimmerns und in der Gruppe B um eine ungenügende Frequenzkontrolle.

Es gab unter den Studienpatienten keine Todesfälle und alle Symptome bildeten sich innerhalb des Studienzeitraums vollständig zurück. In einem Fall kam es auf Grund des AEs (Bradykardie) zum Absetzen der Studienmedikation. Eine Übersicht zu den Adverse events und ihrer Verteilung gibt Abbildung 3.

Hinsichtlich der Verteilung, des Schweregrades und des Outcomes der Adverse Events ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen.

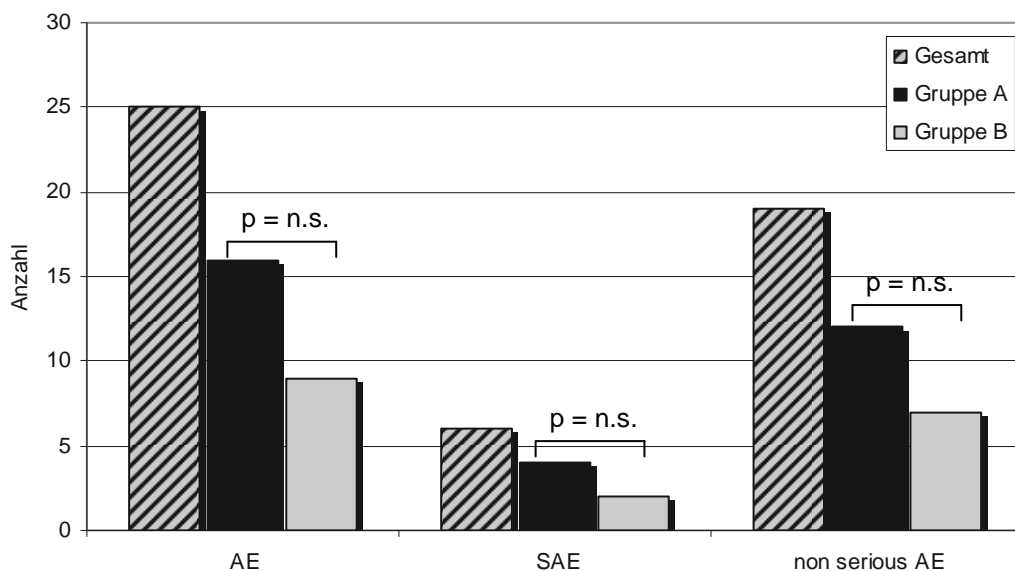


Abbildung 3: Adverse Events mit ihrer Verteilung auf serious and non serious Events. Je für die Gesamtpopulation und die jeweiligen Gruppen.

## 3.2 Messungen vor Therapiebeginn (Visite 1)

### 3.2.1 Messungen im Rahmen der körperlichen Untersuchung:

#### 3.2.1.1 Manuelle Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung erfolgte in der Inneren Ersten Hilfe des Campus Virchow Klinikums der Charité bei Aufnahme der Patienten. Hierbei betrug der systolische Blutdruck im Mittel  $136,4 \pm 21,2$  mmHg, in der Studiengruppe A  $136,8 \pm 21,8$  mmHg und in der Studiengruppe B  $135,9 \pm 21,3$  mmHg. Der diastolische Blutdruck betrug  $86,3 \pm 13,9$  mmHg, in der Gruppe A  $89,0 \pm 14,9$  und in der Gruppe B  $83,7 \pm 12,8$  mmHg. Einen Überblick dieser Parameter im Verlauf über alle drei Visiten gibt Abbildung 6 auf Seite 52.

#### 3.2.1.2 Klinische Zeichen der Herzinsuffizienz

Hierbei wurden die Patienten zum Vorhandensein von Angina pectoris, Dyspnoe und Palpitationen befragt sowie auf periphere Ödeme, pulmonale Rasselgeräusche und Leberstauung untersucht. Im Rahmen dessen erfolgt eine initiale Einordnung nach der NYHA-Klassifikation und der Killip Klasse.

17 Patienten (54,8%) zeigten kardiale Dekompensationszeichen bei Studieneinschluss, davon wurden 8 Patienten (53,3%) in Gruppe A und 9 Patienten (56,3%) in Gruppe B randomisiert.

Von 14 Patienten (45,2%) wurde angegeben, unter Dyspnoe zu leiden, 6 Patienten (40%) in Gruppe A und 8 Patienten (50%) in Gruppe B. 4 Studienteilnehmer (12,9%) gaben das Vorhandensein von Angina pectoris an, jeweils 2 in jeder Studiengruppe und 2 Teilnehmer (6,5%) bemerkten Palpitationen, beide jeweils in Gruppe A.

Klinisch waren die häufigsten Zeichen einer Herzinsuffizienz periphere Ödeme ( $n=12$ ; 38,7%) bei jeweils 6 Patienten (40/37,5%) in jeder Gruppe. Pulmonale Rasselgeräusche wurden bei 7 Patienten (22,6%) auskultiert, 4 (26,7%) in Gruppe A und 3 (18,8%) in Gruppe B. Ein Patient in Gruppe A zeigte eine Leberstauung. Die Häufigkeiten der kardialen Dekompensationszeichen für Visite 1 und 3 gibt Abbildung 4 auf Seite 49 wieder.

7 Patienten (22,6%) wurden bei Visite 1 in die NYHA-Klasse II und 24 (77,4%) in die NYHA-Klasse III eingeordnet. Hier unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant (Gruppe A: 4 (26,7%) NYHA II und 11 (73,3%) NYHA III; Gruppe B: 3 (18,8%) NYHA II und 13 (81,2%) NYHA III). Die Killip Klasse wurde bei 16 Patienten mit Klasse 1 und bei

15 Patienten mit Klasse 2 (48,4%) eingeschätzt, davon 8 Patienten (53,3%) der Gruppe A und 7 (43,8%) der Gruppe B.

Die Einteilung der Patienten in die NYHA-Klassen für Visite 1 und 3 gibt die Abbildung 5 auf Seite 50 wieder.

### 3.2.2 Elektrokardiographie (EKG) und Laborparameter

#### 3.2.2.1 EKG mit Herzfrequenz

Das Elektrokardiogramm wurde als 12 Kanal-EKG in der Ersten Hilfe durchgeführt. Hierbei wurden der Rhythmus, die Herzfrequenz und ggf. Pathologien dokumentiert.

Alle Patienten zeigten bei Aufnahme eine Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern mit einer Herzfrequenz von  $\geq 130$ /min. Der Mittelwert der Herzfrequenz betrug bei allen Studienteilnehmern  $145,2 \pm 13,3$ /min, das Minimum war 130/min und das Maximum betrug 172 Schläge pro Minute. Die Verteilung auf die beiden Studiengruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied und wird in der Tabelle 4 dargestellt.

<b>Herzfrequenz bei V1 in Schlägen/min</b>	<b>Statistik</b>	<b>Total (N=31)</b>	<b>Gruppe A (N=15)</b>	<b>Gruppe B (N=16)</b>
Herzfrequenz	M $\pm$ Sd	145.2 $\pm$ 13.3	140.6 $\pm$ 12.3	148.0 $\pm$ 14.3
	Min/Max	130/172	130/163	130/172

Tabelle 4: Herzfrequenz bei Visite 1

#### 3.2.2.2 Laborparameter

Bei Studieneinschluss wurden bei allen Patienten folgende Laborparameter erfasst: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, ASAT, ALAT, Gamma-GT, Bilirubin gesamt, Serumkreatinin, Glukose, Natrium, Kalium, Kalzium, TSH, INR, PTT und NT-proBNP. Bei pathologisch veränderten Werten wurden diese auf klinische Relevanz geprüft.

Das Blutbild zeigte bei 8 Patienten (25,8%) abnorme Ergebnisse. Hierbei handelte es sich um Zeichen der Anämie und erhöhte Infektparameter. Bei einem Patienten aus Gruppe B wurde die Anämie (nicht transfusionspflichtig) als klinisch relevant eingestuft.

Ein oder mehrere Leberparameter lagen bei insgesamt 10 Patienten (32,3%) außerhalb der Norm. Diese waren in der Regel nur leicht erhöht und wurden nur bei einem Patienten der Gruppe A als relevant erhöht eingestuft. Hierbei bestand eine Leberstauung bei Rechtsherzinsuffizienz.

Das Serum-Kalium betrug im Mittel  $4,3 \pm 0,6$  mmol/l (Normbereich 3,4 - 5,2 mmol/l), bei 2 Patienten der Gruppe A bestand eine Hyperkaliämie mit 5,8 und 5,6 mmol/l.

Das Serumkreatinin betrug durchschnittlich  $1,2 \pm 0,4$  mg/dl (Normbereich  $<1,0$  mg/dl bei Frauen und  $<1,2$  mg/dl bei Männern). 13 Patienten (41,9%) zeigten ein erhöhtes Kreatinin von im Mittel  $1,5 \pm 0,3$  mg/dl, dies trat meist im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz auf, davon wurden 8 Patienten (53,3%) in der Gruppe A und 5 (31,3%) in der Gruppe B randomisiert.

Das Serum-TSH betrug durchschnittlich  $2,4 \pm 1,6$  mU/l (Normbereich 0,27 - 4,2 mU/l). Bei 5 Patienten war das TSH grenzwertig erhöht. Bei ihnen betrug das TSH im Mittel  $4,9 \pm 0,3$  mU/l und war Ausdruck einer latenten Hypothyreose.

Unter den Gerinnungsparametern war vor allem die INR relevant. Diese betrug im Mittel  $1,7 \pm 0,9$ . Bei 17 Patienten (54,8%) befand sich die INR mit durchschnittlich 2,17 zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses außerhalb des Normbereiches, was auf eine bereits ambulant durchgeführte Anbehandlung mit oralen Antikoagulantien zurückzuführen war.

### 3.2.2.3 NT-proBNP

Das NT-proBNP als Herzinsuffizienzmarker wurde bei 30 Patienten bestimmt und war bei all diesen Studienteilnehmern mit durchschnittlich  $3810,3 \pm 3190,8$  pg/ml deutlich erhöht. Als normal galten hier Werte bis 125 pg/ml. Das Minimum betrug dabei 439,9 pg/ml, das Maximum 13214 pg/ml und der Median betrug 2537,5 pg/ml. Bei diesem Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen.

Die Aufteilung auf die beiden Studiengruppen und den Verlauf geben Tabelle 6, sowie Abbildung 7 und 8 wieder (siehe Seite 54 und 55).

### 3.2.3 Echokardiographie

Nach initialer medikamentöser Frequenzsenkung auf unter 100 Schläge pro Minute wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Hierbei wurden die in den Methoden auf Seite 31/32 beschriebenen Parameter erhoben.



### 3.2.3.1 Primärer Endpunkt

Der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) betrug bei Visite 1 durchschnittlich  $56,6 \pm 8,0$ mm, das Minimum 44,3mm und das Maximum 73mm. In der Gruppe A betrug der durchschnittliche Wert für den LVEDD  $58,8 \pm 9,4$ mm und in Gruppe B  $54,5 \pm 5,7$ mm ( $p=n.s.$ ).

Für die linksventrikuläre Pumpfunktion wurde visuell eine qualitative Einteilung in normale, gering, moderat und stark eingeschränkte Auswurfleistung vorgenommen. Hierbei wurde zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die Ejektionsfraktion bei jeweils 13 Patienten (41,9%) als moderat oder hochgradig eingeschränkt eingeschätzt. Tabelle 5 gibt die Verteilung auf die beiden Gruppen wieder.

Quantitativ wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) sowohl nach Teichholz als auch nach Simpson bestimmt. Nach Simpson ergab sich eine durchschnittliche LV-EF von  $30,2 \pm 7,5\%$  und nach Teichholz von  $36,6 \pm 7,4\%$ , was mit einer moderaten Einschränkung gleichzusetzen ist und in beiden Gruppen vergleichbar war.

<b>LV-EF visuell bestimmt bei Visite 1</b>	<b>Statistik</b>	<b>Total</b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>
reduziert	n (%)	n=31 (100%)	n=15 (48.4%)	n=16 (51.6%)
gering	n (%)	n=5 (16.1%)	n=3 (20%)	n=2 (12.5%)
moderat	n (%)	n=13 (41.9%)	n=4 (26.7%)	n=9 (56.25%)
stark	n (%)	n=13 (41.9%)	n=8 (53.3%)	n=5 (31.25%)

Tabelle 5: Qualitative Einschätzung der LV-EF bei Visite 1

### 3.2.3.2 Weitere echokardiographische Parameter

Bei den weiteren echokardiographischen Parametern sind die rechtsventrikulären Diameter von Vorhof (RAD) und Kammer (RVD), als auch die linksventrikulären Wanddicken (LVPWD, LVPWS, IVSS, IVSD) zu erwähnen.

Der RAD war mit durchschnittlich  $43,6 \pm 8,2$ mm und der RVD mit durchschnittlich  $37,9 \pm 5,9$ mm fast normal groß. Der linksatriale Diameter (LAD) betrug  $47,6 \pm 3,6$ mm und war damit in Visite 1 deutlich vergrößert.

Die linksventrikuläre posteriore Wanddicke betrug diastolisch  $12,6 \pm 2,0$ mm und systolisch  $15,1 \pm 2,2$ mm. Die Septumdicke wurde durchschnittlich mit diastolisch  $13,9 \pm 2,4$  mm und systolisch  $15,8 \pm 2,8$ mm gemessen. Zwischen den beiden Studiengruppen zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede.

Eine Übersicht zu allen echokardiographisch erhobenen Daten einschließlich der dopplersonographischen Daten gibt für Visite 1 und 3 Tabelle 8 (siehe Seite 60).

### 3.2.4 Kardioversion in Studiengruppe A

Alle 15 in die Studiengruppe A randomisierten Patienten erhielten eine elektrische Kardioversion mit biphasischem Strom.

Nach der elektrischen Kardioversion zeigten 12 Patienten (80%) einen normalen Sinusrhythmus und 3 Patienten (20%) weiterhin Vorhofflimmern. Hierzu wurde bei 6 Patienten (40%) lediglich ein Schock benötigt, wobei in 5 Fällen 100 Joule und einmal 200 Joule verwendet wurden. Bei 4 Patienten (26,7%) wurden 2 Schocks benötigt, wobei bei dem 2. jeweils 200 Joule biphasischer Strom appliziert wurde. Bei 2 Patienten (13,3%) war der 3. Schock mit 300 Joule erfolgreich. Von den 3 nicht in den Sinusrhythmus überführten Patienten wurde jeweils ein Patient dreimal, ein Patient viermal und ein Patient fünfmal mit maximal 360 Joule kardiovertiert.

Die durchschnittliche Bioimpedanz der erfolgreichen Schocks betrug  $50,3$  Ohm.

### 3.3 Messungen bei Visite 2 und Visite 3 (nach 2 und 4 Wochen)

Nach 2 Wochen hatten 3 Patienten die Studie bereits vorzeitig beendet, so dass bei Visite 2 und 3, nur für die verbleibenden 28 Patienten Verlaufsparmeter erhoben werden konnten.

#### 3.3.1 Messungen im Rahmen der körperlichen Untersuchung

##### 3.3.1.1 Manuelle Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung an beiden Folgevisiten ergab systolisch als auch diastolisch vergleichbare Werte von durchschnittlich  $124,0 \pm 17,2 \text{ mmHg} / 75,2 \pm 10,7 \text{ mmHg}$  bei Visite 2 und  $126 \text{ mmHg} \pm 15,7 \text{ mmHg} / 76,1 \text{ mmHg} \pm 14,4 \text{ mmHg}$  bei Visite 3 ( $p = \text{n.s.}$ ). Eine Übersicht gibt Abbildung 6 auf Seite 52.

##### 3.3.1.2 Klinische Zeichen der Herzinsuffizienz

Nach 14 Tagen Therapie zeigten noch 7 Patienten (25,0%) kardiale Dekompensationszeichen und damit 10 Patienten weniger als bei Studieneinschluss. Hierbei wurde von 5 Patienten (17,9%) Belastungsdyspnoe angegeben und bei 4 Patienten (14,3%) klinisch periphere Ödeme diagnostiziert.

Nach weiteren 2 Wochen zeigten noch 6 Patienten (21,4%) der 28 Verbliebenen klinische Zeichen der Herzinsuffizienz. Die Entwicklung dieser klinischen Verlaufsparmeter von Visite 1 zu Visite 3 und die Verteilung auf die beiden Studiengruppen zeigt Abbildung 4.

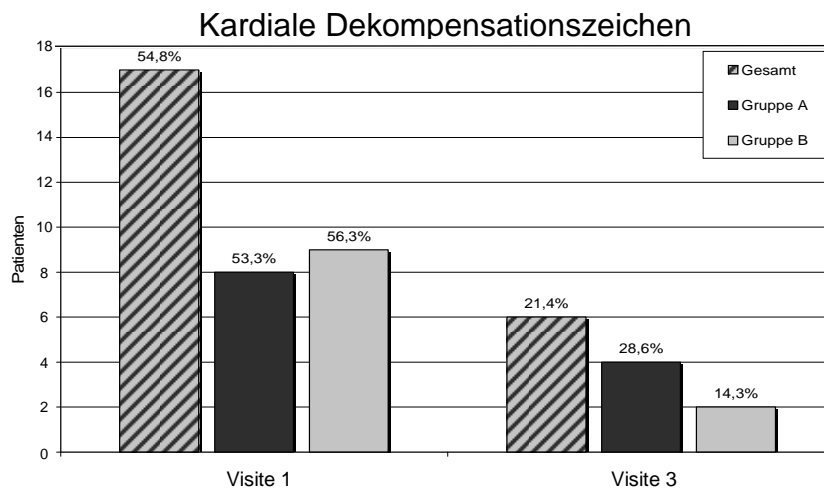


Abbildung 4: Häufigkeit von kardialen Dekompensationszeichen bei Visite 1 und 3

Bei Visite 3 wurden die Patienten zusätzlich, wie bei Visite 1 nach der NYHA-Klassifikation eingeteilt. 8 Patienten (28,6%) wurden in NYHA-Klasse I, 19 Patienten (67,9%) in NYHA-Klasse II und ein Patient (3,6%) in NYHA-Klasse III eingestuft. In Gruppe A wurden 5 Patienten (35,7%) in die NYHA-Klasse I und 9 Patienten in die NYHA-Klasse II eingestuft, in der Studiengruppe B 3 Patienten (21,4%) mit NYHA I, 10 Patienten (71,4%) mit NYHA II und ein Patient (7,1%) mit NYHA III. Zwischen den Gruppen ergab sich hierbei kein signifikanter Unterschied.

Eine Übersicht zu der Einstufung der Patienten in die NYHA-Klassen bei Visite 1 und 3 gibt die Abbildung 5.

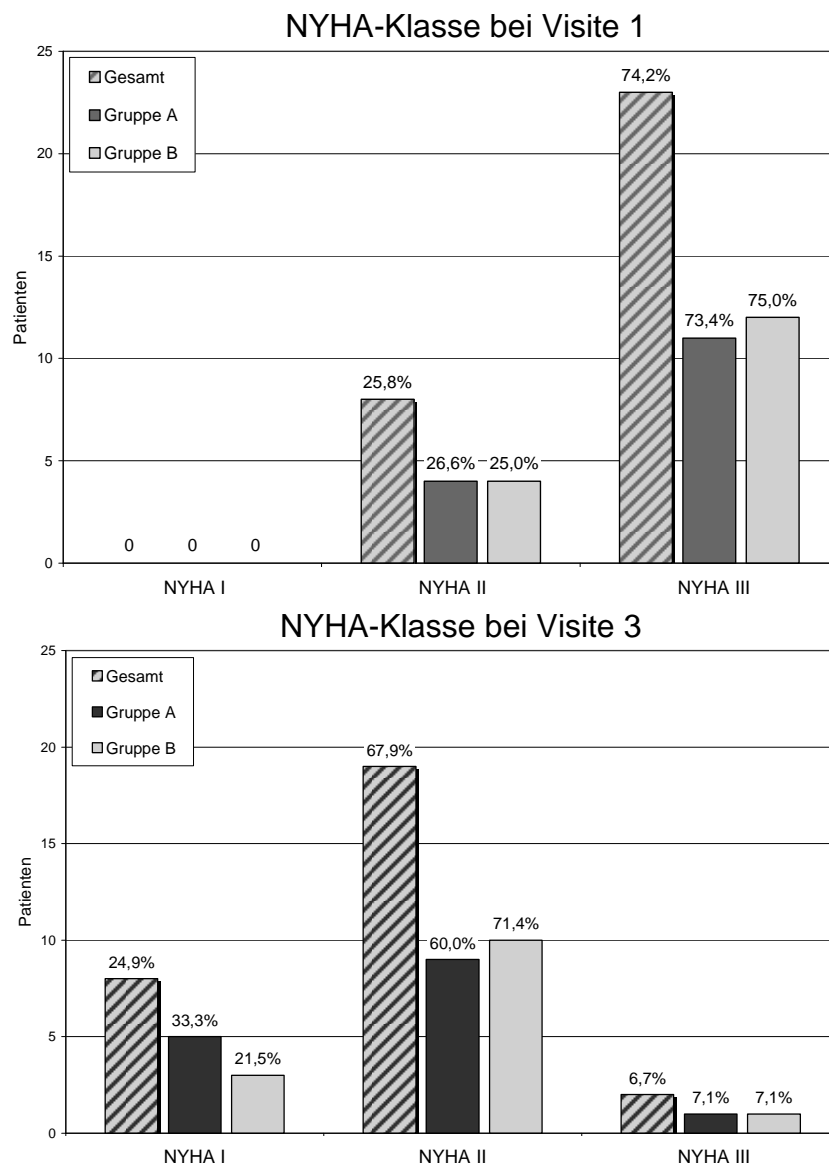


Abbildung 5: NYHA-Klassifizierung der Gesamtpopulation, sowie der Gruppen A und B bei Visite 1 und 3. NYHA IV war ein Ausschlusskriterium, so dass darauf in der Grafik verzichtet wurde.

### 3.3.2 Elektrokardiogramm und Laborparameter

#### 3.3.2.1 24h-EKG bei Visite 2 und Ruhe-EKG bei Visite 3

Im 24h-Elektrokardiogramm wurden der Rhythmus, das durchschnittliche Frequenzniveau und höhergradige Herzrhythmusstörungen beurteilt. Hierbei zeigte sich bei 11 Patienten (39,3%) Vorhofflimmern, ein Patient in Studiengruppe A und 10 Patienten in Studiengruppe B. Bei 17 Patienten (60,7%), 13 Patienten aus Gruppe A und 4 Patienten aus Gruppe B, bestand ein Sinusrhythmus.

Somit waren zu diesem Zeitpunkt in Studiengruppe A zwei Patienten mit initial erfolgloser elektrischer Kardioversion und in Studiengruppe B 4 Patienten spontan in den Sinusrhythmus konvertiert. Zwei Wochen später hatte ein Patient mehr aus Gruppe A Vorhofflimmern, somit bestand am Studienende bei 2 Studienteilnehmern der Gruppe A (14,3%) Vorhofflimmern. Der Rhythmus der übrigen Studienpopulation war unverändert.

Ein Patient (3,6%) zeigte im 24h-EKG bei Visite 2 tachykarde Phasen mit einer Herzfrequenz von über 100/min. Dieser gehörte der Rhythmuskontrollgruppe an. Bei Visite 3 zeigten 4 Patienten (14,3%), 3 Patienten aus Gruppe B und ein Patient aus Gruppe A eine Tachykardie mit einer Herzfrequenz von größer 110/min und einem Maximum von 154/min bei einem Vorhofflimmerrezidiv.

Im Durchschnitt betrug die Herzfrequenz bei Visite 2  $75,7 \pm 12,1$ /min. Das Minimum betrug 50/min und das Maximum 110/min. Dies entspricht durchschnittlich 69,3/min weniger als bei Visite 1 ( $p < 0,001$ ). Höhergradige Herzrhythmusstörungen oder Pausen zeigten sich bei keinem Patienten im 24h-EKG.

Bei Visite 3 betrug das durchschnittliche Frequenzniveau bei allen Studienteilnehmern  $81,9 \pm 23,6$ /min, der Median 79,0/min. In der Gruppe A betrug die Herzfrequenz im Mittel  $76,1 \pm 19,2$ /min und in der Studiengruppe B  $87,6 \pm 26,8$ /min. Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der mittleren Herzfrequenz zwischen Visite 2 und 3 in beiden Gruppen.

Zwischen den beiden Studiengruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Frequenz und Frequenzsenkung von der ersten zu den beiden folgenden Visiten. Als vergleichende Grafik der Blutdruck- und Herzfrequenzentwicklung von Visite 1 zu Visite 3 siehe Abbildung 6.

### Vitalparameter von Visite 1, 2 und 3

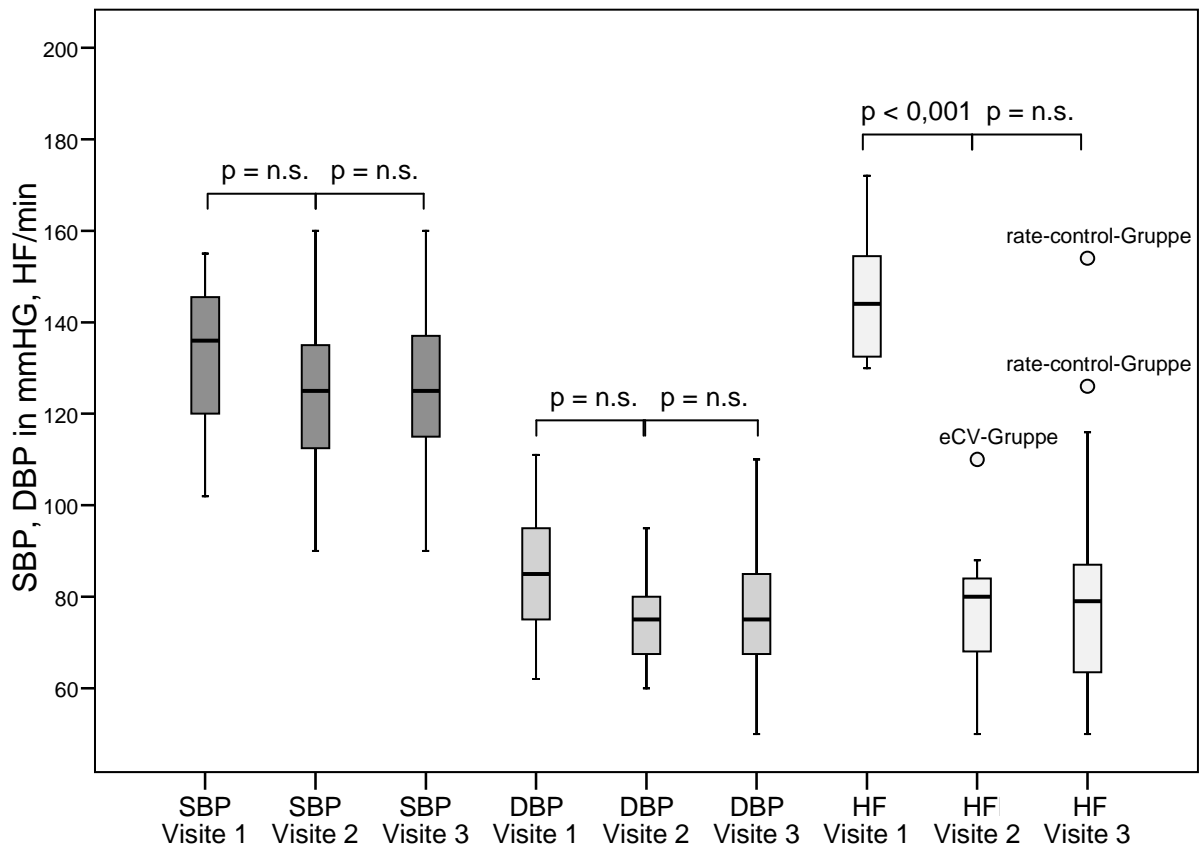


Abbildung 6: Vitalparameter von Visite 1, 2 und 3.  
 SBP= systolischer Blutdruck, DBP= diastolischer Blutdruck,  
 HF= Herzfrequenz, o Gruppenausreißer,  
 eCV-Gruppe= Gruppe A, rate-control-Gruppe= Gruppe B

#### 3.3.2.2 Routinelaborparameter

Bei der Visite 2 wurden nur die Gerinnungsparameter und das NT-proBNP bestimmt. Die INR zur Kontrolle der ambulant fortgeführten oralen Antikoagulation lag bei 9 Patienten (32%) unterhalb, bei 15 Patienten (53,6%) innerhalb und bei 4 Patienten (14,3%) oberhalb des Zielbereichs von 2 - 3.

Von den Patienten mit einer INR unterhalb des Zielbereichs gehörten 3 Patienten der Gruppe A an und 6 Patienten der Gruppe B. 2 Patienten der Studiengruppe A hatten Phenprocoumon ambulant bereits abgesetzt.

Die gesamten Laborparameter der Visite 1 wurden 4 Wochen später erneut bestimmt. Bei Visite 3 zeigten sich bei vergleichbar vielen Patienten, wie bei Visite 1 abnorme Ergebnisse im Blutbild (25%), für die Leber- und Cholestaseparameter (25%), die

Elektrolytwerte (7,1%) und das Serum-Kreatinin (39,3%). All diese Abweichungen vom Normbereich waren gering ausgeprägt und wurden als klinisch nicht signifikant eingestuft.

Die INR zur Kontrolle der ambulant fortgeführten oralen Antikoagulation lag bei 11 Patienten (39,3%) unterhalb, bei 9 Patienten (32,1%) innerhalb und bei 8 Patienten (28,6%) oberhalb des Zielbereichs von 2 - 3.

Von den Patienten mit einer INR unterhalb des Zielbereichs gehörten 7 Patienten (50%) der Gruppe A und 4 Patienten der Gruppe B (26,6%) an. Bei 3 Patienten der Studiengruppe A und einem der Studiengruppe B wurde Phenprocoumon ambulant abgesetzt. Von diesen 4 Patienten hatten jeweils 2 Patienten Vorhofflimmern und 2 einen Sinusrhythmus.

### 3.3.2.3 NT-proBNP

Das NT-proBNP zeigte in Visite 2 mit einem Mittelwert von 2359,7pg/ml und einer Standardabweichung von  $\pm 2645,8$ pg/ml bereits nach 14 Tagen Therapie eine signifikante Abnahme um durchschnittlich 1450,6pg/ml ( $p < 0,01$ ). Das Minimum betrug 39,2pg/ml, das Maximum 9497,0pg/ml. Insgesamt hatte sich das NT-proBNP von 2 Patienten (7,1%) aus Gruppe A bereits normalisiert.

Bei Visite 3 konnte eine weitere Abnahme um durchschnittlich 831,6pg/ml im Vergleich zu Visite 2 verzeichnet werden, welche jedoch keine Signifikanz erreichte. Nun wurde das NT-proBNP mit durchschnittlich  $1527,9 \pm 1602,8$  pg/ml bestimmt. Nach 4 Wochen Therapie betrug das Minimum 71,0pg/ml und das Maximum 7293,0pg/ml. Das NT-proBNP von 6 Patienten (21,4%) hatte sich normalisiert und erreichte einen Wert unter 125pg/ml, davon gehörten 4 der Gruppe A (28,6%) und 2 (14,3%) der Gruppe B an. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen zeigte sich jedoch auch hier nicht.

Eine Zusammenfassung der NT-proBNP-Werte für alle Visiten gibt Tabelle 6. Eine graphische Darstellung der Abnahme der NT-proBNP-Werte insgesamt und für beide Gruppen zeigen die Abbildungen 7 und 8.

NT-proBNP in pg/ml	Wert	Total	Gruppe A	Gruppe B
Visite 1 n=30	M	3810.3	4295.9	3324.7
	±Sd	3190.8	3489.5	2899.5
	Med	2537.5	3101.0	1917.0
	Min/Max	439.9/13214.0	439.9/13214.0	512.1/9120.0
Visite 2 n=27	M	2359.7	2688.9	2054.1
	±Sd	2645.8	2623.0	2727.8
	Med	1450.0	2724	1170.5
	Min/Max	39.2/9497	39.2/9380.0	119.2/9497.0
Visite 3 n=28	M	1527.9	1654.0	1401.9
	±Sd	1602.8	1957.5	1212.3
	Med	1056.5	870.8	1250.0
	Min/Max	71.0/7293.0	71.0/7293.0	113.6/4272.0
<b>V1 zu V3</b>	<b>M</b>	<b>-2282.4</b>	<b>-2641.9</b>	<b>-1922,8</b>
	<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,01</b>
V1 zu V2	p	<0,01	<0,05	<0,05
V2 zu V3	p	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 6: NT-proBNP von Visite1 bis Visite 3

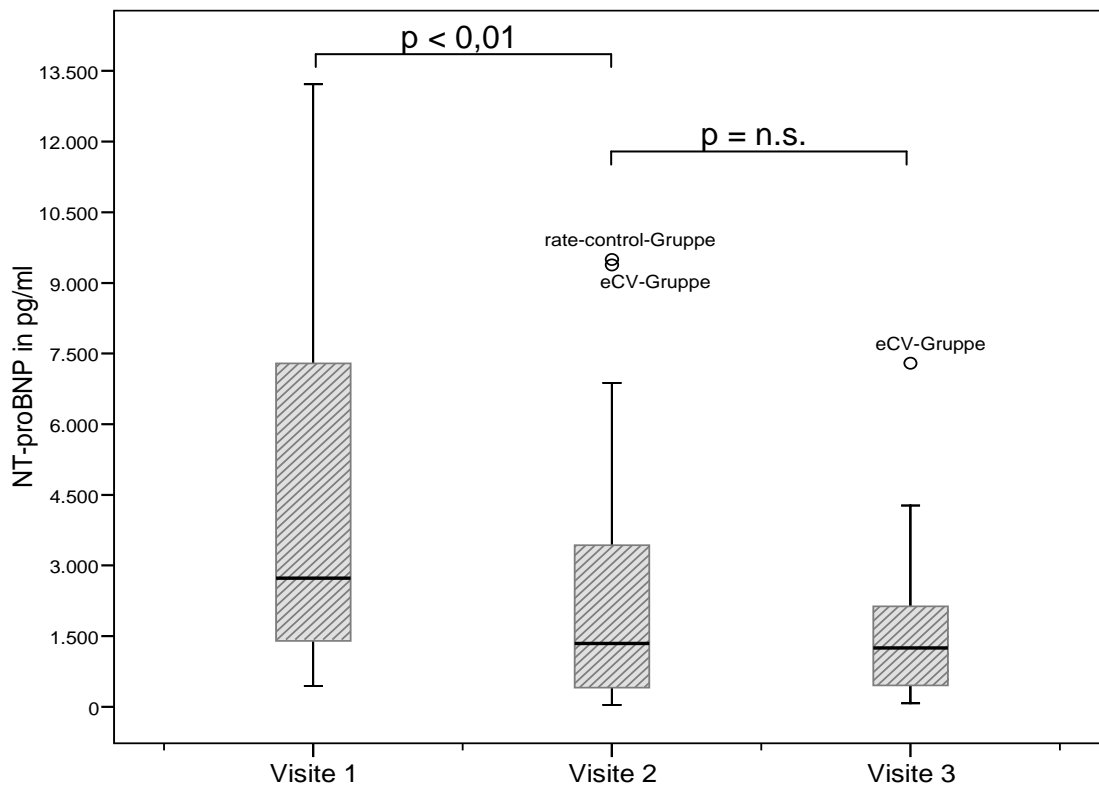


Abbildung 7: NT-proBNP im Verlauf von Visite 1, 2 und 3. Abnahme des NT-proBNP von Visite 1 zu Visite 3 um 2282,4pg/ml ( $p < 0,001$ ).



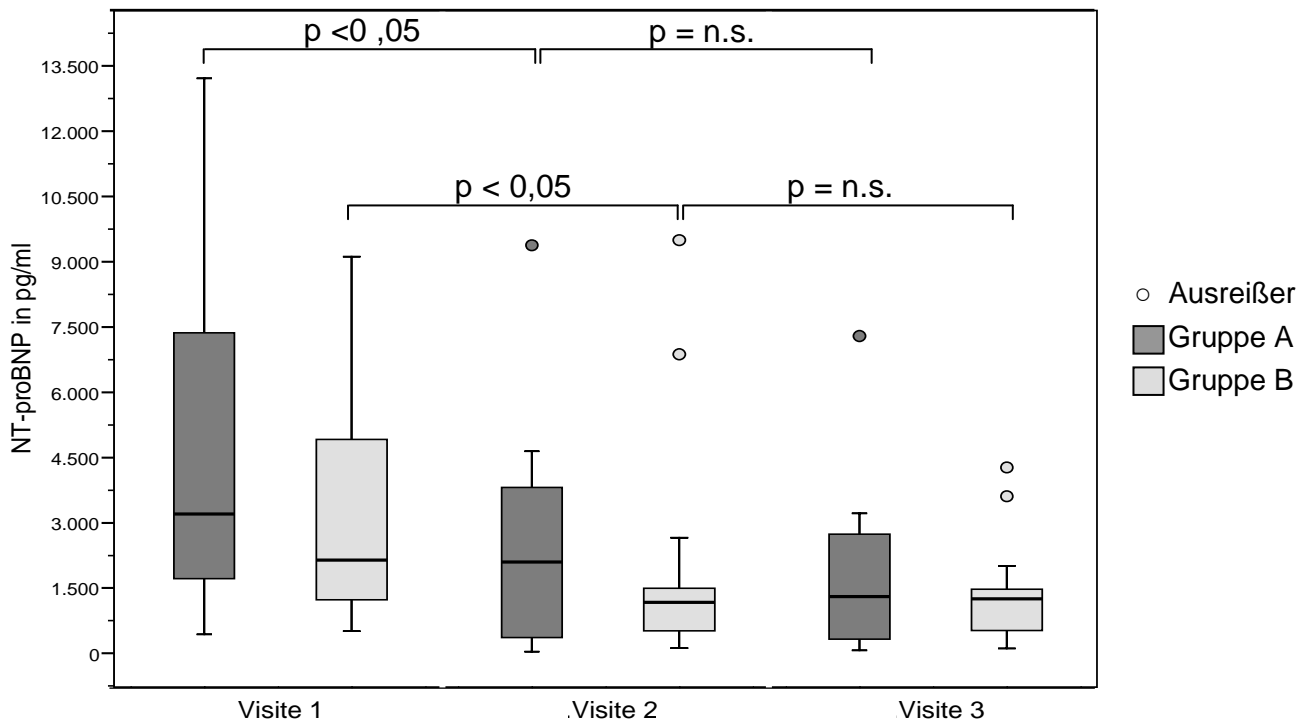


Abbildung 8: NT-proBNP der beiden Gruppen im Verlauf von Visite 1, 2 und 3. Abnahme des NT- proBNP von Visite 1 zu Visite 3 bei Gruppe A um 2641,9pg/ml ( $p < 0,001$ ) und Gruppe B um 1922,8 pg/ml ( $p < 0,01$ ).

### 3.3.3 Echokardiographie bei Visite 3

#### 3.3.3.1 Primärer Endpunkt

Der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) betrug bei Visite 3 durchschnittlich  $55,8 \pm 6,9$ mm und zeigte damit nahezu keine Änderung im Vergleich zu den an Visite 1 gemessenen Werten. Minimum und Maximum betragen dabei 46,2 und 68,8mm, was ebenfalls einer weitestgehenden Befundkonstanz entsprach. Auch zwischen den beiden Studiengruppen zeigte sich für diesen Parameter kein signifikanter Unterschied mit einem durchschnittlichen Wert für den LVEDD in Gruppe A von  $56,3 \pm 7,6$ mm und in Gruppe B von  $55,4 \pm 6,5$ mm. Eine Übersicht geben Tabelle 8 und die Abbildungen 9 und 10.

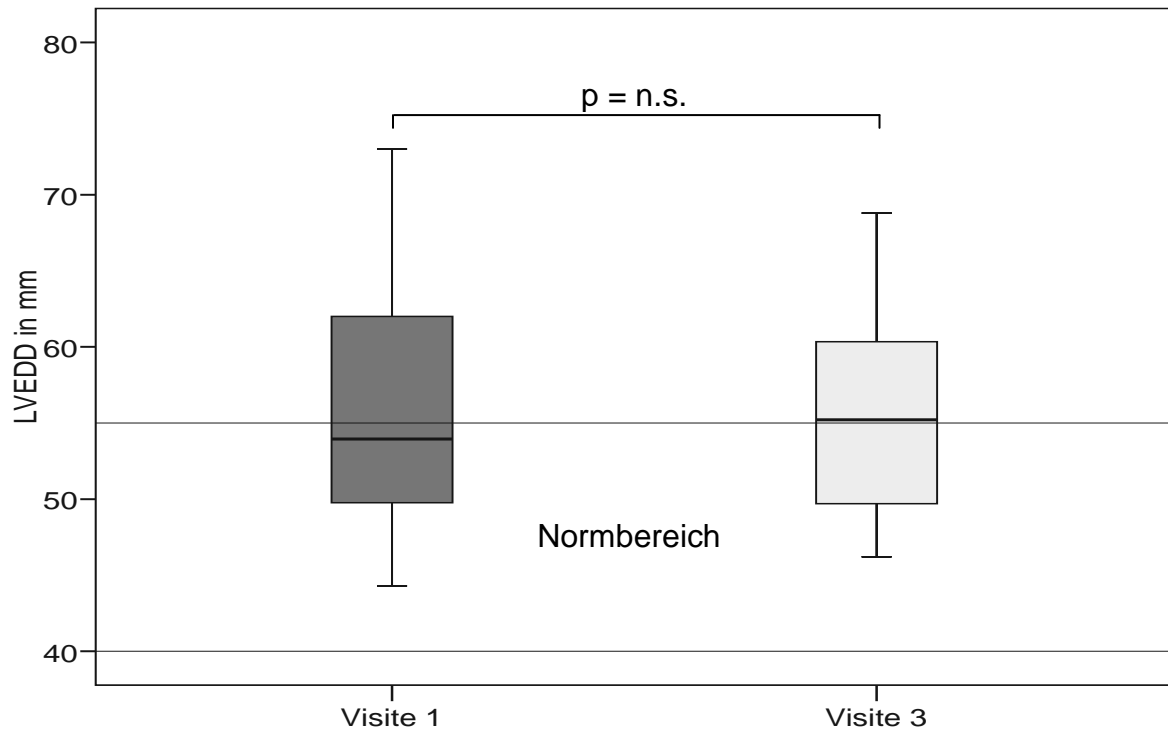


Abbildung 9: Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD) bei Visite 1 und 3, unter Angabe des Normbereichs für den LVEDD.

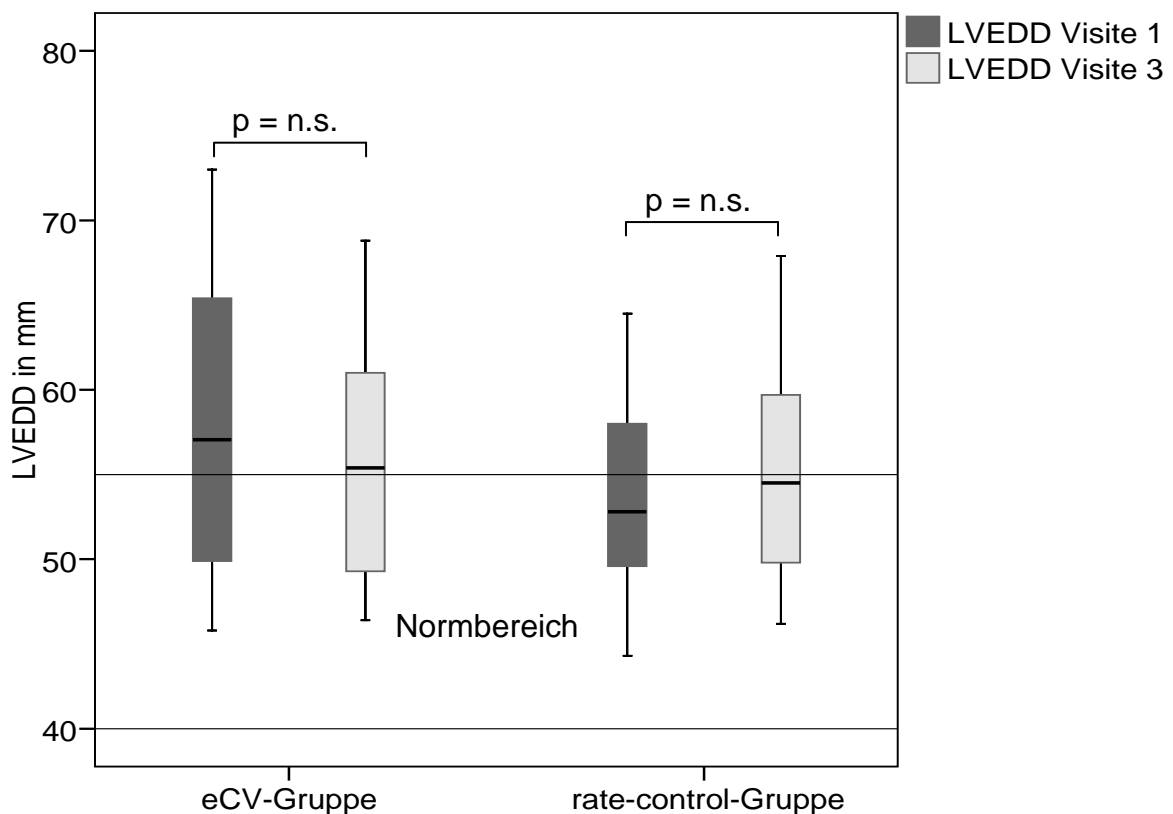


Abbildung 10: Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD) bei Visite 1 und 3 für Gruppe A und B, unter Angabe des Normbereichs.

Für die linksventrikuläre Pumpfunktion wurde erneut eine qualitative Einteilung in nicht, gering, moderat und stark eingeschränkt vorgenommen. Hierbei wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) nach 4 Wochen Therapie bei jeweils 2 Patienten als nicht, bei 17 Patienten als leicht, bei 5 Patienten als moderat und bei 4 Patienten als hochgradig eingeschränkt eingeschätzt. Die Verteilung der LV-EF in beide Studiengruppen an Visite 3 kann der Tabelle 7 entnommen werden. Graphisch wird die visuell eingeschätzte LV-EF für Visite 1 und 3 mit prozentualen Angaben in Abbildung 11 dargestellt.

Ejektionsfraktion visuell bestimmt Visite 3	Statistik	Total	Gruppe A	Gruppe B
reduziert	n (%)	n=28 (100%)	n=14 (50.0%)	n=14 (50.0%)
nicht	n (%)	n=2 (7.1%)	n=0	n=2 (12.5%)
gering	n (%)	n=17 (60.7%)	n=9 (64.3%)	n=8 (56.25%)
moderat	n (%)	n=5 (17.9%)	n=4 (28.6%)	n=1 (31.25%)
stark	n (%)	n=4 (14.3%)	n=1 (7.1%)	n=3 (21.4%)

Tabelle 7: Qualitative Einschätzung der LV-EF bei Visite 3

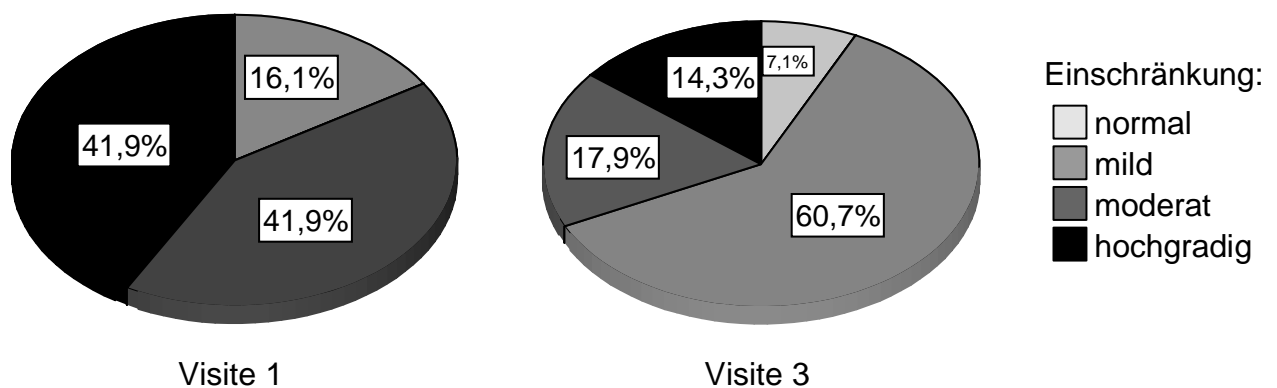


Abbildung 11: Qualitative Einteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion an Visite 1 und 3 für die Gesamtpopulation.

Quantitativ wurde die LV-EF erneut sowohl nach Teichholz, als auch nach Simpson bestimmt. Nach Simpson ergab sich eine durchschnittliche Auswurffraktion von

41,9 ±10,8% und nach Teichholz von 46,5 ±13,0%, was mit einer leicht eingeschränkten LV-EF gleichzusetzen ist und damit eine Verbesserung zur Visite 1 darstellt. Nach Teichholz (M-Mode) kam es zu einer Steigerung der Auswurfleistung um durchschnittlich 9,9% und nach Simpson (2-D-Mode) um durchschnittlich 11,7%. Beide Zusammenhänge erreichten statistische Signifikanz mit  $p < 0,05$ . Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Zunahme der LV-EF zwischen den beiden Studiengruppen.

Graphisch werden die quantitativen Ergebnisse für die LV-EF an Visite 1 und 3 in der Abbildung 12 dargestellt.

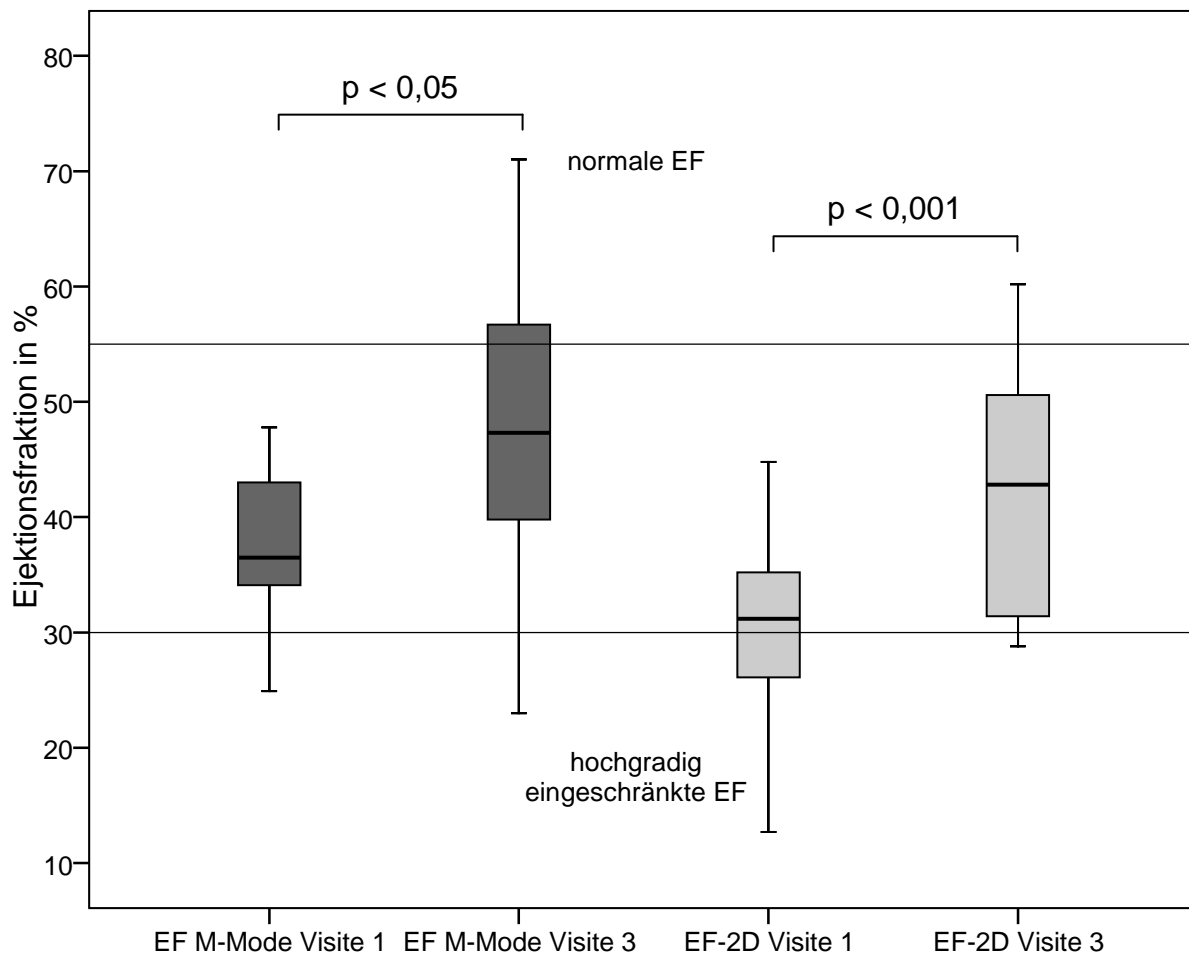


Abbildung 12: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Teichholz (M-Mode) und Simpson (2D-Mode) an Visite 1 und 3, unter Angabe der Bereiche für eine normale und hochgradig eingeschränkte LV-EF.

### 3.3.3.2 Weitere echokardiographische Parameter

Auch bei Visite 3 wurden die bereits unter Visite 1 erwähnten Parameter erhoben. Hierbei kam es zu signifikanten Änderungen ( $p < 0,05$ ) bei den Werten für RAD, RVD, LVPWD, IVSS, LVESD.

Der rechtsatriale- als auch rechtsventrikuläre Durchmesser zeigte eine Größenreduktion von durchschnittlich 3,9 und 2,7mm. Dabei war die Reduktion des RAD in Gruppe A mit 8,3mm, im Vergleich zu 0,5mm in Gruppe B deutlich stärker ausgeprägt ( $p < 0,01$ ). Dies war der einzige Parameter, der zwischen den Studiengruppen einen signifikanten Unterschied zeigte. Alle übrigen sekundären Echoparameter zeigten keine oder nur geringe Änderungen zu den bei Visite 1 erhobenen Werten und unterschieden sich nicht signifikant.

Die genauen Daten aller übrigen Werte für Visite 1 und Visite 3 können der Tabelle 8 entnommen werden.

<b>Echoparameter von Visite 1 zu Visite 3</b>							
Parameter	n (V1)	M ±Sd	Min/Max	n (V3)	M ±Sd	Min/Max	p-Wert V1/V3
EF-2D [%]	30	30.2 ±7.5	12.7/44.8	28	41.9 ±10.8	22.3/60.2	< 0,001
EF M-Mode [%]	27	36.6 ±7.4	19.8/47.8	27	46.5 ±13.0	19.0/71.0	< 0,001
EF visuell [1-4]	31	3.3 ±0.7	2/4	28	2.4 ±0.8	1/4	< 0,001
LAD [mm]	31	47.6 ±3.6	39.0/54.0	27	46.2 ±4.2	38.0/54.0	n.s.
LVEDD [mm]	31	56.6 ±8.0	44.3/73.0	28	55.8 ±6.9	46.2/68.8	n.s.
LVESD [mm]	31	46.8 ±7.9	35.3/63.0	28	42.7 ±7.3	32.1/57.7	< 0,01
LVEDV [ml]	30	119.4 ±46.9	48.0/245.0	28	125.7 ±53.0	68.0/330.0	n.s.
LVESV [ml]	30	85.5 ±38.9	32.0/194.0	28	77.6 ±42.7	29.0/231.0	n.s.
LVPWD [mm]	31	12.6 ±2.0	8.4/15.7	28	13.3 ±1.9	9.3/17.4	< 0,05
LVPWS [mm]	31	15.1 ±2.2	9.8/19.2	28	15.7 ±2.4	11.3/20.0	n.s.
IVSD [mm]	31	13.9 ±2.5	9.6/18.9	28	14.1 ±2.1	10.9/18.7	n.s.
IVSS [mm]	31	15.8 ±2.8	11.1/22.6	28	16.9 ±3.2	12.7/24.7	< 0,05
RAD [mm]	29	43.6 ±8.2	31.0/62.0	27	39.7 ±7.7	20.0/53.0	< 0,05
RVD [mm]	29	37.9 ±5.9	24.0/51.0	28	35.2 ±6.6	21.0/51.0	< 0,05
IVRT [ms]	25	115.4 ±32.6	59.6/214.0	24	136.3 ±49.6	44.4/229.0	n.s.
Mean RR [ms]	18	492.0 ±78.5	370.0/660.0	19	813.9 ±294.4	292.0/1431	< 0,05
TDI E/A Ratio	8	0.9 ±0.8	0.3/2.8	18	1.4 ±2.0	0.3/7.0	n.s.
TDI Emax [m/s]	15	0.07 ±0.03	0.03/0.12	19	0.09 ±0.13	0.04/0.6	n.s.
EDEC [ms]	27	184.5 ±30.1	127.0/232.0	28	281.8 ±122.5	88.0/633.0	< 0,001
Emax [m/s]	28	1.0 ±0.5	0.6/3.2	26	0.9 ±0.4	0.4/1.8	n.s.

Tabelle 8: Echokardiographieparameter von Visite 1 und 3

## **4. Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung der Basisdaten**

In der prospektiv randomisierten Studie zeigten beiden Studiengruppen bezüglich der Basisdaten mit Ausnahme des Geschlechts keine signifikanten Unterschiede. 2 der 11 weiblichen Studienteilnehmer wurden in die Gruppe A und 9 in die Gruppe B randomisiert ( $p < 0,05$ ). Auf Grund der geringen Fallzahlen war die Durchführung einer multivariaten Analyse, um diesen möglichen Bias aufzuheben, nicht möglich. Des Weiteren gab es zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede in der Häufigkeit, dem Schweregrad sowie dem Verlauf von unerwünschten Ereignissen. Auch für die erhobenen Laborparameter und Vitalparameter zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede.

### **4.2 Diskussion der Hypothesen**

#### 4.2.1 Primärer Endpunkt

Hypothesen:

- Die Therapie einer tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz führt zu einer klinisch und echokardiographisch nachweisbaren Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion (LV-EF) und Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVEDD) innerhalb von vier Wochen nach Therapiebeginn.
- Die Therapie in der Rhythmuskontrollgruppe führte echokardiographisch gemessen zu einer größeren Verbesserung der Herzinsuffizienz als die der Frequenzkontrollgruppe.

#### 4.2.1.1 Hauptergebnisse der klinischen und echokardiographischen Parameter

Für die klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz zeigte sich eine signifikante Verbesserung von Visite 1 zu Visite 3, was durch die verbesserten NYHA-Klassen [bei Visite 1: 7 Patienten (22,6%) NYHA-Klasse II und 24 (77,4%) NYHA-Klasse III, bei Visite 3: 8 Patienten (28,6%) NYHA-Klasse I, 19 Patienten (67,9%) NYHA-Klasse II und ein Patient (3,6%) NYHA-Klasse III ( $p < 0,001$ )] und die verminderte Anzahl an

klinischen Symptomen der Herzinsuffizienz [17 Patienten (54,8%) bei Visite 1 und 6 Patienten (21,4%) bei Visite 3 ( $p < 0,01$ )] belegt werden konnte. In beiden Gruppen waren diese Verbesserungen der Klinik der Patienten ähnlich stark ausgeprägt, so dass hier zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bestand ( $p = n.s.$ ).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stieg in beiden Gruppen signifikant an: im 2-D Mode nach Simpson von durchschnittlich  $30,2 \pm 7,5\%$  auf  $41,9 \pm 10,8\%$  ( $p < 0,001$ ) und im M-Mode nach Teichholz von durchschnittlich  $36,6 \pm 7,4\%$  auf  $46,5 \pm 13,0\%$  ( $p < 0,001$ ). Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied.

Die LVEDD zeigte mit einer minimalen Verringerung von Visite 1 ( $56,6 \pm 8,0\text{mm}$ ) zu Visite 3 ( $55,8 \pm 6,9\text{mm}$ ) keine signifikante Veränderung zwischen den beiden Messzeitpunkten oder Studiengruppen.

Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Anstieg der RR-Intervalle von  $492,0 \pm 78,5\text{ms}$  auf  $813,9 \pm 294,4\text{ms}$ , was Ausdruck der geringeren Herzfrequenz in Visite 2 im Vergleich zu Visite 1 war. Dieser Anstieg war in Gruppe A etwas stärker ausgeprägt als in Gruppe B ( $p = 0,06/n.s.$ ).

#### 4.2.1.2 Diskussion der Hypothesen zum primären Endpunkt

Mit den oben genannten Ergebnissen lassen sich diese Hypothesen nur zum Teil bestätigen. Die Therapie der Tachykardiomyopathie führte zu einer signifikanten Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion (LV-EF) sowie der klinischen Symptomatik der Patienten. Der LVEDD zeigte nur eine minimale Abnahme (von  $56,6 \pm 8,0\text{mm}$  auf  $55,8 \pm 6,9\text{mm}$ ), die keine Signifikanz erreichte. Dieses Ergebnis konnte damit nicht den angenommenen Vorteil des wiederhergestellten Sinusrhythmus gegenüber der Frequenzkontrolle von Vorhofflimmern belegen.

Dies entspricht im Wesentlichen denen aus der Literatur bekannten Ergebnissen. Hierbei wurden in den großen zuvor durchgeführten Studien (STAF, PIAF, AFFIRM, RACE, HOT CAFE) zwar andere Verlaufparameter (z. B. Letalität, Morbidität, Lebensqualität) gewählt, jedoch zeigte sich in keiner dieser Studien eine der Strategien der anderen überlegen [32, 47, 54, 74, 75, 102, 105]. Dies könnte daran liegen, dass die Patienten in der Rhythmuskontrollgruppe häufig nicht durchgehend einen Sinusrhythmus zeigen. In der AFFIRM-Studie befanden sich beim abschließenden Follow-up nur 50 - 60% tatsächlich im Sinusrhythmus [73]. Auch in unserer Studie war es nicht möglich bei allen Patienten der Gruppe A einen Sinusrhythmus herzustellen



und diesen durchgehend zu erhalten. Zudem konvertierten einige Patienten der Gruppe B spontan in einen Sinusrhythmus was die Parameter in Gruppe B verfälscht. Auch die zu frühe Beendigung der oralen Antikoagulation sowie Nebenwirkungen der antiarrhythmischen Medikation in den oben genannten Studien wurden von verschiedenen Autoren als mögliche Fehlerquellen diskutiert. Diese Nebenwirkungen könnten eine Überlegenheit der Rhythmisierung aufheben, denn in der Rhythmisierungsgruppe der AFFIRM-Studie konnte eine Erhöhung des Risikos für nicht kardial bedingte Todesfälle verzeichnet werden [5, 73, 76]. In dieser Untersuchung kam es innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht zum Auftreten von thrombembolischen Ereignissen oder vermehrtem Auftreten von unerwünschten Ereignissen in einer der beiden Studiengruppen, was durch die geringe Fallzahl dieser Studie bedingt sein könnte.

#### 4.2.2 Effektivität von Nebivolol

Hypothesen:

- Nach erfolgter Wiederherstellung eines normofrequenten Sinusrhythmus durch eine elektrische Kardioversion, ist dessen Fortbestehen durch die anschließende Behandlung mit dem  $\beta$ -Blocker Nebivolol erreichbar.
- Durch Therapie mit dem  $\beta$ -Blocker Nebivolol ist eine effektive und dauerhafte Frequenzkontrolle zu erzielen.

##### 4.2.2.1 Therapieresponder unter Nebivolol

12 Patienten aus Gruppe A und 4 Patienten in Gruppe B zeigten nach 4 Wochen einen Sinusrhythmus. Dabei lag die Herzfrequenz bei 13 Patienten der Gruppe A und 11 Patienten der Gruppe B in einem adäquaten Frequenzbereich.

Bei Studieneinschluss betrug der Mittelwert der Herzfrequenz unter allen Studienteilnehmern  $145,2 \pm 13,3/\text{min}$ , dieser war in Visite 2 mit durchschnittlich  $75,7 \pm 12,1/\text{min}$  um  $69,3$  Schläge pro Minute geringer ( $p < 0,001$ ). Die Herzfrequenz zeigte sich mit durchschnittlich  $81,9 \pm 3,6/\text{min}$  bei Visite 3 nach weiteren 2 Wochen stabil.

Eine erfolgreiche Therapie wurde in Gruppe A mit dem Erhalt des Sinusrhythmus und in Gruppe B mit einem adäquaten Frequenzniveau bei Vorhofflimmern angenommen. Damit galten 12 Patienten (86%) der Gruppe A und 11 Patienten (79%) der Gruppe B

als Therapieresponder mit einer Herzfrequenz kleiner 90 Schläge/min. Jedoch nahmen 6 Patienten (42,9%) aus Gruppe B zusätzlich Digitalispräparate ein, was fast der Hälfte der Patienten entsprach, da hier die Wirkung von 5 mg Nebivolol nicht ausreichend war.

#### 4.2.2.2 Diskussion der Hypothesen zur Effektivität von Nebivolol

12 Patienten (86%) der Gruppe A und 11 Patienten (79%) der Gruppe B galten nach oben genannten Kriterien als Therapieresponder, wobei 6 Patienten (42,9%) aus Gruppe B zusätzlich digitalisiert werden mussten um das Frequenzziel von <90/min zu erreichen.

Die Rezidivrate von 60 - 80% im ersten Jahr muss durch eine adäquate Rezidivprophylaxe reduziert werden. Dies war in vorangegangenen Studien auf 40% im ersten Jahr möglich [2, 31, 32, 54]. Diese Zahlen sind mit denen in dieser Studie erhobenen nicht gleich zusetzen, da der Beobachtungszeitraum kürzer war. Trotzdem ist bei 86% der Patienten unter Nebivolol in den ersten 4 Wochen nach elektrischer Kardioversion ein Sinusrhythmus erhalten geblieben, so dass zumindest für diesen Zeitraum eine gute Effektivität der Substanz angenommen werden kann.

Mit der Ansprechrate von Nebivolol von 79% in Studiengruppe B zur Frequenzkontrolle befand sich Nebivolol in einem ähnlichen Bereich, wie in anderen Studien unter Verwendung etablierter  $\beta$ -Blocker wie Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol oder Atenolol. Mit ihnen allein wurden die Frequenzziele bei durchschnittlich 60 - 70% der Patienten erreicht. Dieses Therapieziel (HF < 90/min) wurde durch zusätzliche Gabe von Digitalispräparaten, welche in dieser Studie bei 42,9% der Patienten in der Frequenzkontrollgruppe zum Einsatz kam, wie in unserer Studie noch häufiger erreicht [1, 31, 32].

Es kam im Zusammenhang mit der Studienmedikation nur in einem Fall zu einem unerwünschten Ereignis mit dem Auftreten einer Bradykardie, welches zum Absetzen der Studienmedikation geführt hatte. Nebivolol wurde von den Studienteilnehmern überwiegenden problemlos vertragen.

#### 4.2.3 Erfolgsrate der elektrischen Kardioversion

Hypothese:

- Die elektrische Kardioversion mit biphasischem Strom ist eine besonders effektive und mit geringer Energiedosis schonende Möglichkeit Vorhofflimmern in einen Sinusrhythmus zu überführen.

#### 4.2.3.1 Ergebnisse zur Erfolgsrate der elektrischen Kardioversion

Bei 12 (80%) von 15 Patienten war die elektrische Kardioversion mit biphasischem Strom, appliziert in anterior-posteriorer Elektrodenposition, erfolgreich. Bei 10 der Patienten (83,3%) mit erfolgreicher Kardioversion wurde eine Energiedosis von maximal 200 Joule appliziert.

#### 4.2.3.2 Diskussion der Hypothese zur Erfolgsrate der elektrischen Kardioversion

Die in anderen Studien erzielte Ansprechrate der elektrischen Kardioversion mit biphasischem Strom mit oben genannter Elektrodenposition reichte von 70 bis zu 96% [45, 106]. Dies entspricht in etwa der in dieser Studie erzielten Erfolgsrate. Damit zeigte sich die elektrische Kardioversion, ähnlich wie in der Literatur beschrieben, als eine effektive Methode um Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus zu überführen. Dies bestätigt die obige Hypothese.

#### 4.2.4 NT-proBNP als Marker der myokardialen Schädigung sowie Erholung

Hypothesen:

- Die NT-proBNP Werte zeigen eine gute Korrelation mit dem klinischen Verlauf der Symptomatik der Studienteilnehmer.
- 4 Wochen nach Therapiebeginn können in der Gruppe nach elektrischer Kardioversion signifikant stärker gesunkene NT-proBNP-Werte als in der Frequenzkontrollgruppe gemessen werden.

#### 4.2.4.1 Ergebnisse zum Verlauf des NT-proBNPs

Das NT-proBNP sank von Visite 1 mit  $3810,3 \pm 3190,8$  pg/ml bis Visite 3 um durchschnittlich 2282,4 pg/ml auf  $1527,9 \pm 1602,9$  pg/ml ab. Dies entsprach einer signifikanten Reduktion mit  $p < 0,001$ . Diese Änderung zeigte sich in beiden Studiengruppen gleichermaßen. Das NT-proBNP von 6 Patienten, 4 in Gruppen A und 2 in Gruppe B, erreichte Normalwerte unter 125pg/ml.

#### 4.2.4.2 Diskussion der Hypothesen zum NT-proBNP

Mit der signifikanten Reduktion des NT-proBNP von Visite 1 zu Visite 3 ist NT-proBNP ein guter Marker für die, durch die Tachykardie ausgelöste, kardiale Schädigung zu Beginn der Studie und ebenfalls für die Erholung des Myokards nach Therapie. Denn

der Rückgang des NT-proBNPs korreliert sehr gut mit der klinischen Besserung der Patienten und der Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Damit stimmen unsere Ergebnisse mit denen aus der Literatur überein, welche bereits zeigten, dass die Plasmakonzentrationen des NT-proBNP bei Patienten mit Vorhofflimmern und/oder linksventrikulären Funktionsstörungen signifikant erhöht war [89, 90]. Ein Anstieg des NT-proBNP-Wertes bei steigender NYHA-Klasse und damit zunehmender Symptomatik der Patienten wurde bereits beschrieben und entspricht den Beobachtungen, die wir in unserer Studienpopulation machen konnten [79]. Das Absinken der Plasmaspiegel scheint ein gutes Maß für das kardiale Remodelling des linken Ventrikels nach Behandlung der Ursache für die kardiale Dysfunktion zu sein [93].

Da frühere Studien zeigten, dass auch Vorhofflimmern allein, ohne das Vorhandensein einer linksventrikulären Dysfunktion bereits zu einem Plasmaspiegelanstieg von NT-proBNP führt und das bei dauerhaftem Erhalt des Sinusrhythmus die Plasmakonzentration signifikant sank [87, 91, 92], war davon auszugehen, dass der Abfall in der Rhythmuskontrollgruppe stärker ausgeprägt sein würde. Diese Hypothese ließ sich nach Beendigung unserer Studie jedoch nicht bestätigen. Um einen solchen Unterschied, falls vorhanden, zeigen zu können, waren unsere Fallzahlen vermutlich nicht ausreichend. Möglicherweise hätte aber auch ein längerer Beobachtungszeitraum einen Unterschied zwischen den Gruppen sichtbar gemacht. Dies lässt eine Studie von Shelton et al. vermuten, die zeigen konnte, dass es in der Rhythmuskontrollgruppe nach einem Jahr Therapie zu einer signifikant stärkeren NT-proBNP Senkung als in der Frequenzkontrollgruppe kam [107].

#### **4.3 Limitationen der Studie**

Es gab im Rahmen dieser Studie zahlreiche Limitationen, vor allem die niedrige Fallzahl mit 14 Patienten pro Studiengruppe. Ursprünglich war die Rekrutierung von 50 Patienten, also 25 für jede Studiengruppe geplant. Dies war auf Grund enger Einschlusskriterien (häufig hatten die Patienten bei Vorstellung in der Rettungsstelle trotz Erfüllens der übrigen Kriterien eine normale LV-Pumpfunktion, schwerwiegende Begleiterkrankungen, zum Beispiel akute Herzinfarkte, Hyperthyreosen oder höhergradige Klappenvitien) und des monozentrischen Studiendesignes nicht möglich. Somit wurde die Studie nach Einschluss von 31 Patienten innerhalb von 24 Monaten beendet.

Durch diese kleine Studienpopulation fehlt der Studie möglicherweise die statistische Power kleinere Gruppenunterschiede aufzuzeigen und Subgruppenanalysen durchzuführen. Dies wäre insbesondere bei der signifikanten Ungleichverteilung der weiblichen Patienten auf beide Gruppen notwendig.

Durch den gewählten Nachbeobachtungszeitraum von 4 Wochen lässt sich die Effektivität der Therapie mit Nebivolol nicht optimal mit den Effektivitätsraten aus der Literatur, die sich meist auf einen Zeitraum von einem Jahr beziehen, vergleichen.

Eine weitere Fehlerquelle stellen die kardiovaskulären Vorerkrankungen da, die zum Teil bereits für Jahrzehnte bestanden. Sie könnten einen deutlicheren Therapieeffekt verschleiert haben, da bei Patienten mit langjährigem arteriellem Hypertonus oder bekannter koronarer Herzkrankheit davon ausgegangen werden kann, dass ohnehin schon kardiale Schädigungen unabhängig von einer Tachykardiomyopathie (zum Beispiel die hypertensive Herzerkrankung oder ischämisch bedingte Kardiomyopathien) bestanden. Diese kardialen Vorschädigungen könnten dann bereits veränderte kardiale Diameter und Wanddicken bewirkt haben. Ein Ausschluss dieser Patienten hätte allerdings zu einer noch problematischeren Patientenrekrutierung geführt.

Unabhängig von diesen Störfaktoren ist bisher unbekannt, welche Veränderung bei dem LVEDD über einen Zeitraum von 4 Wochen überhaupt erwartet werden kann. Die Autoren Daubert et al. und Efremidis et al. beschreiben eine Reduktion von bis zu 15% bzw. 5,5 mm nach 6 bis 12 Monaten nach kardialer Resynchronisierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder nach Ablation bei Vorhofflimmern [108, 109]. Bei diesen zu erwartenden Änderungen nach mindestens einem halben Jahr, lässt sich vermuten, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von 4 Wochen kaum größere Änderungen als die in dieser Studie gemessenen zu erwarten sind. Damit sich jedoch eine Änderung von ca. 1 mm als signifikant darstellt, wären deutlich größere Fallzahlen notwendig gewesen. Zusätzlich zeigt die transthorakale Echokardiographie in solchen Messbereichen Schwächen. Sie ist unter anderem von den individuellen Voraussetzungen des Patienten abhängig. Hierunter sind vor allem der Body Mass Index, pulmonale Erkrankungen wie eine COPD und die bei der Untersuchung bestehende Herzfrequenz zu nennen. Letztere spielt gerade im Rahmen dieser Studie eine Rolle. Bei Visite 1 wurde die Echokardiographie zwar erst nach medikamentöser Frequenzsenkung durchgeführt, die signifikante Verlängerung des RR-Intervalls von Visite 1 zu Visite 3 zeigt jedoch deutliche Frequenzunterschiede zu den beiden Messzeitpunkten an.

Um eine höhere Messgenauigkeiten zu erzielen, könnte statt der Echokardiographie ein Kardio-MRT durchgeführt werden. Dieses ist jedoch nur an wenigen Standorten verfügbar und in der Akutsituation bei längerer Untersuchungsdauer und kardial dekompensierten Patienten schwierig.

#### **4.4 Schlussfolgerungen**

Vorhofflimmern ist die häufigste Arrhythmie, vor allem bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und wird auch als häufigste Ursache für die tachykardie-induzierte Kardiomyopathie angesehen [110]. Die Tachykardiomyopathie ist durch eine linksventrikuläre Dysfunktion charakterisiert, die durch eine bestehende Herzfrequenz  $> 100/\text{min}$  entsteht. Dem zugrunde liegende kardiale Schädigungen entwickeln sich bereits nach kurzer Zeit, sind jedoch, sobald eine effektive Therapie der Tachykardie erfolgt, reversibel [2, 23, 110, 111]. Hierfür war in Tierversuchen ein Zeitraum von ca. 4 Wochen notwendig [112].

Diese pathophysiologischen Vorgänge im Bereich des Myokards sollten im Rahmen dieser Studie anhand der Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Diameters und der Zunahme der linksventrikulären Auswurfleistung gezeigt werden. Es kam nach 4 Wochen Therapie lediglich zu einer minimalen Reduktion des LVEDD, welche keine Signifikanz erreichte. Die LV-EF stieg in beiden Gruppen signifikant ( $p < 0,001$ ) an. Zwischen den Gruppen zeigte sich hierbei, wie auch bei der Verbesserung der klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz, kein Unterschied. Aufgrund dieser Ergebnisse konnte sich keine der beiden Strategien gegenüber der anderen als überlegen zeigen.

Die Ergebnisse sind jedoch durch die geringe Fallzahl ( $n=28$ ), die geringe Nachbeobachtungszeit (4 Wochen) sowie die Schwächen der Messmethode (Echokardiographie) limitiert. Möglicherweise hätten größere Fallzahlen sowie ein Follow-up mit größerem zeitlichem Abstand zum Therapiebeginn einen Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen sichtbar gemacht. Dazu müsste jedoch zusätzlich bei möglichst allen Studienteilnehmern die Therapie nach den Kriterien der jeweiligen Behandlungsstrategie erfolgreich durchgeführt worden sein. Dies liegt darin begründet, dass Patienten mit VHF in der Rhythmuskontrollgruppe bzw. Patienten mit Sinusrhythmus oder Tachykardien in der Frequenzkontrollgruppe gerade bei geringen Fallzahlen die Ergebnisse verfälschen. Um möglichst alle Patienten erfolgreich therapieren zu können sind jedoch noch therapeutische Weiterentwicklungen

notwendig. Zukünftige Therapieoptionen werden dabei vielleicht in den invasiven Methoden der Rhythmisierung liegen.

Das NT-proBNP zeigte sich im Rahmen dieser Studie als guter Marker für die Charakterisierung der Herzinsuffizienz. Die bei Visite 1 deutlich erhöhten Werte sowie die signifikante Reduktion bei Visite 3 entsprachen auch der klinischen und echokardiographischen Einschätzung der Patienten bei Aufnahme und nach 4 Wochen Therapie. Die Reduktion des NT-proBNPs war in beiden Gruppen vergleichbar. Dies zeigte ebenfalls, dass es zu einer klinischen und kardialen Verbesserung durch die Therapie gekommen war unabhängig davon, in welche Therapiegruppe die Patienten randomisiert wurden.

## **5. Zusammenfassung**

### **5.1 Einleitung**

Zur Therapie der häufigsten Herzrhythmusstörung, dem Vorhofflimmern, stehen zwei verschiedene Behandlungsstrategien zur Verfügung: zum einen die Rhythmisierung mittels elektrischer Kardioversion und zum anderen die medikamentöse Frequenzregulierung. Im Hinblick auf kombinierte Endpunkte wie Letalität und Apoplexrate zeigten bisherige Studien beide Verfahren als gleichwertig. Die Frage ob sich bei Patienten durch eine Kardioversion eine stärkere echokardiographische Verbesserung des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVEDD) und der LV-Funktion (LV-EF) als bei Patienten mit Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern nachweisen lässt, sollte mit dieser Studie untersucht werden. Zusätzlich sollte das NT-proBNP, ein von den Kardiomyozyten gebildetes Peptid, als Marker für die kardiale Schädigung sowie Erholung nach Therapie des tachykarden Vorhofflimmerns evaluiert werden.

### **5.2 Patienten und Methoden**

In der prospektiv, randomisierten, monozentrischen NEBICAR-Studie wurden 31 Patienten (20 Männer, mittleres Alter  $66,9 \pm 11,6$  Jahre) eingeschlossen. Diese stellten sich akut mit tachykardem Vorhofflimmern, mit einer Frequenz von  $\geq 130$ /min sowie einer eingeschränkten linksventrikulären Auswurfleistung von  $\leq 50\%$  in der Notaufnahme der Charité Campus Virchow-Klinikum vor. Die wesentlichen Ausschlusskriterien waren ein linksatrialer Durchmesser  $\geq 55$  mm, hämodynamisch relevante Vitien sowie das Bestehen von NYHA-Klasse IV oder Killip-Klasse IV.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert. In der Studiengruppe A wurden die Patienten mittels elektrischer Kardioversion mit biphasischem Schock vom VHF in den Sinusrhythmus überführt und erhielten anschließend zur Rezidivprophylaxe Nebivolol 5 mg/d. In der Studiengruppe B wurde die Frequenzkontrolle mit Nebivolol 5 mg/d und gegebenenfalls Digitalis angestrebt. Alle Patienten wurden mit einer Ziel-INR von 2 - 3 oral antikoaguliert. Das abschließende Follow-up erfolgte nach 4 Wochen.



### 5.3 Ergebnisse

Nach 4 Wochen zeigte sich in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied für den primären Endpunkt LVEDD. Die echokardiographisch gemessene LV-EF verbesserte sich von  $30,2 \pm 7,5$  auf  $41,9 \pm 10,8\%$  ( $p < 0.001$ ) im 2D-Mode und von  $36,6 \pm 7,4$  auf  $46,5 \pm 13,0\%$  ( $p < 0.001$ ) im M-Mode. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied.

Die bei Studieneinschluss erhöhte Herzfrequenz nahm im Verlauf der Studie in Gruppe A von  $140,6 \pm 12,3/\text{min}$  auf  $76,1 \pm 19,2/\text{min}$  und in der Gruppe B von  $148 \pm 14,3/\text{min}$  auf  $87,6 \pm 26,8/\text{min}$  ab. Bei Aufnahme befanden sich 73,4% der Patienten in Gruppe A und 75% in Gruppe B klinisch im NYHA-Stadium III, nach 4 Wochen hatten sich 92,4% der Patienten in Gruppe A und 92,8% in Gruppe B klinisch um eine NYHA-Klasse verbessert. Ein Patient in A verbesserte sich um 2 NYHA-Klassen und bei einem Patienten in Gruppe B konnte keine Besserung erzielt werden.

Das bei Aufnahme gemessene NT-proBNP sank während der Studiendauer in beiden Gruppen signifikant (Gruppe A: von  $4295 \pm 3489\text{pg/ml}$  auf  $1653 \pm 1957\text{pg/ml}$  ( $p < 0.001$ ), Gruppe B: von  $3324 \pm 2899\text{pg/ml}$  auf  $1401 \pm 1212\text{pg/ml}$  ( $p < 0.001$ )). Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Unerwünschte Wirkungen durch die Therapie mit Nebivolol (Bradykardie) traten bei einem Studienteilnehmer auf. Eine erfolgreiche Therapie mittels Nebivolol wurde in Gruppe A mit dem Erhalt des Sinusrhythmus bei 86% und in Gruppe B mit einem adäquaten Frequenzniveau ( $\leq 90/\text{min}$ ) bei Vorhofflimmern bei 79% erzielt.

### 5.4 Diskussion

Bei Patienten mit tachykardie-induzierter Kardiomyopathie scheinen bei beiden Therapiestrategien keine Unterschiede im Hinblick auf Symptomatik, LVEDD und LV-EF zu bestehen. Studienlimitationen, wie eine geringe Fallzahl, eine kurze Nachbeobachtungszeit und Einschränkungen der Messmethoden könnten hierbei mögliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen verschwinden lassen. Jedoch entsprechen diese Ergebnisse weitestgehend den in der Literatur beschriebenen.

NT-proBNP ist ein sehr gut geeigneter Parameter zur Diagnosestellung der Herzinsuffizienz und um die nachfolgende Rekompensation laborchemisch zu belegen. Nebivolol scheint ein effektives Medikament zur Rezidivprophylaxe und Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern zu sein.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Rienstra M, Van Gelder IC, *Who, when and how to rate control for atrial fibrillation*. Curr Opin Cardiol, 2008. **23**: p. 23-27.
2. Kirchhof P, Breithardt G, *Therapie von Vorhofflimmern*. Internist 2007. **48**: p. 819-831.
3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al., *ACC/AHA/ESC 2006 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 for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation)*. Eur Heart J, 2006. **27**(16): p. 1979-2030.
4. Schwab JO, Lüderitz B, *Vorhofflimmern: Frequenz- oder Rhythmuskontrolle - Welche Strategie für welchen Patienten?* Z Kardiol 2005. **94**(4): p. 49-52.
5. Stellbrink C, *Therapie des Vorhofflimmerns: Rhythmuskontrolle oder Frequenzkorrektur?* Dtsch Med Wochenschr 2006. **131**: p. S108-S112.
6. Crijns HJ, Tjeerdsma G, De Kam PJ, et al., *Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure*. Eur Heart J, 2000. **21**(15): p. 1238-45.
7. Umana E, Solares CA, Alpert MA., *Tachycardia-induced cardiomyopathy*. Am J Med, 2003. **114**(1): p. 51-55.
8. Van den Berg MP, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ, *Impact of atrial fibrillation on mortality in patients with chronic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2002. **4**(5): p. 571-5.
9. Pichler M, *Epidemiologie, Pathophysiologie und Klinik der Herzinsuffizienz*. J Kardiol, 1999. **12**: p. 602-606.
10. Chou CC, Chen PS *New Concepts in Atrial Fibrillation: Mechanism and Remodeling*. Med Clin N Am 2008. **92**: p. 53-63.
11. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al., *Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation*. Circulation, 2001. **103**(5): p. 769-777.
12. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Van Gelder IC, RACE Investigators, *Enhanced cardiovascular morbidity and mortality during rhythm control treatment*

- in persistent atrial fibrillation in hypertensives: data of the RACE study.* Eur Heart J, 2007. **28**(6): p. 741-51.
13. Le Heuzey JY, Otmani A, Marijon E, et al., *Atrial fibrillation: the most common arrhythmia.* Presse Med, 2008: p. Epub ahead of print.
  14. Investigators, The AF-CHF Trial, *Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial.* Am Heart J. , 2002. **144**(4): p. 597-607.
  15. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al., *Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study.* Circulation, 2003. **107**(23): p. 2920-5.
  16. Abi nasr I, Mansencal N, Dubourg O, *Management of atrial fibrillation in heart failure in the elderly.* Int J Cardiol 2007.
  17. Calderone A, Bouvier M, Li K, Juneau C, de Champlain J, Rouleau JL, *Dysfunction of the beta- and alpha-adrenergic systems in a model of congestive heart failure. The pacing-overdrive dog.* Circ Res., 1991. **69**(2): p. 332-343.
  18. Padanilam BJ, Prystowsky EN, *Atrial Fibrillation: Goals of Therapy and Management Strategies to Achieve the Goals.* Med Clin N Am 2008. **92**: p. 217-235.
  19. Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, Mianulli M, Jensen DN, Ellenbogen KA, *Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation.* Mayo Clin Proc, 2000. **75**(8): p. 790-795.
  20. Ohno M, Cheng CP, Little WC, *Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure.* Circulation, 1994. **89**(5): p. 2241-2250.
  21. Moe GW, Stopps TP, Angus C, Forster C, De Bold AJ, Armstrong PW, *Alterations in serum sodium in relation to atrial natriuretic factor and other neuroendocrine variables in experimental pacing-induced heart failure.* J Am Coll Cardiol, 1989. **13**(1): p. 173-179.
  22. Spinale FG, Hendrick DA, Crawford FA, Smith AC, Hamada Y, Carabello BA, *Chronic supraventricular tachycardia causes ventricular dysfunction and subendocardial injury in swine.* Am J Physiol, 1990. **259**(1 Pt 2): p. H218-H229.

23. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA, *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats.* Circulation, 1995. **92**(7): p. 1954-1968.
24. Cosio FG, Aliot E, Botto GL, et al., *Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode.* Europace, 2008. **10**: p. 21-27.
25. Poli D, Antonucci E, Marcucci R, et al., *The quality of anticoagulation on functional outcome and mortality for TIA/stroke in atrial fibrillation patients.* Int J Cardiol 2007.
26. Gulizia M, Mangiameli S, Orazi S, et al., *A randomized comparison of amiodarone and class IC antiarrhythmic drugs to treat atrial fibrillation in patients paced for sinus node disease: The Prevention Investigation and Treatment: A Group for Observation and Research on Atrial arrhythmias (PITAGORA) trial.* Am Heart J 2008. **155**(1): p. 100-107.
27. Lip GY, Frison L, Grind M, the SPORTIF Investigators, *Stroke event rates in anticoagulated patients with paroxysmal atrial fibrillation.* J Intern Med, 2008: p. Epub ahead of print.
28. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).* Eur Heart J, 2010. **31**(19): p. 2369-429.
29. Lewalter T, Lüderitz B, *Vorhofflimmern- Interventionelle Differentialtherapie unter besonderer Berücksichtigung des Lebensalters.* Dtsch Med Wochenschr 2005. **130**: p. 721-725.
30. Vidaillet, Humberto, Greenlee, Robert T, *Rate control versus rhythm control* Curr Opin Cardiol, 2005. **20**(1): p. 15-20.
31. Lewalter T, Nickenig G, *Pharmakotherapie der supraventrikulären Rhythmusstörungen. Was kommt, was bleibt, was geht?* Internist 2006. **47**: p. 80-88.
32. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al., *A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2002. **347**(23): p. 1834-40.

33. Lip GYH, Rudolf M and Guideline development group for the NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation, *Rate control and digoxin. BMJ*, 2007. **335**: p. 1169-1170.
34. Musco S, Conway EL, Kowey PR, *Drug Therapy for Atrial Fibrillation. Med Clin N Am* 2008. **92**: p. 121-141.
35. Nessler J, Nessler B, Kitlinski M, et al., *Sudden cardiac death risk factors in patients with heart failure treated with carvediol. Kardiol Pol*, 2007. **65**(12): p. 1417-1422.
36. Hagens VE, Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Van Gelder IC., *Determinants of sudden cardiac death in patients with persistent atrial fibrillation in the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study. Am J Cardiol*, 2006. **98**(7): p. 929-32.
37. Boutelant S, Lechat P, Komaja M, et al., *Non invasive evaluation of cardiovascular effects of nebivolol in patients with cardiac insufficiency. Arch Mal Coeur Vaiss*, 1992. **85**(6): p. 863-870.
38. Brehm BR, Wolf SC, Görner S, Buck-Müller N, Risler T, *Effect of nebivolol on left ventricular function in patients with chronic heart failure: a pilot study. Eur J Heart Fail.* , 2002. **4**(6): p. 757-63.
39. Edes I, Gasior Z, Wita K, *Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. Eur J Heart Fail*, 2005. **7**(4): p. 631-9.
40. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Mavrakis HE, et al., *Effects of Nebivolol on left ventricular function and exercise capacity in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. A randomised placebo-controlled study. Hellenic J Cardiol.*, 2005. **46**(3): p. 199-207.
41. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Mavrakis HE, Diakakis GF, Chlouverakis GI, Vardas PE., *Comparative efficacy of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function and exercise capacity in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. A 12-month study. . Am Heart J.*, 2005. **150**(5): p. 985.e9 -e18.
42. Lombardo RM, Reina C, Abrignani MG, Rizzo PA, Braschi A, De Castro S, *Effects of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function. Am J Cardiovasc Drugs.*, 2006. **6**(4): p. 259-63.

43. Shubik IuV, Medvedev MM, Kriatova TV, *Heart rate control with nebivolol in patients with tachysystolic atrial fibrillation*. *Kardiologija*, 2003. **43**(9): p. 52-5.
44. Isaeva Mlu, Zotova IV, Alekhin MN, et al., *Detection of left atrial auricular thrombus in patients with atrial fibrillation and risk factors of thromboembolic complications: the role of transesophageal echocardiography and multispiral computer tomography*. *Kardiologija*, 2007. **47**(5): p. 40-45.
45. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al., *Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial*. *Lancet*, 2002. **360**(9342): p. 1275-9.
46. Kawabata VS, Vianna CB, Moretti MA, et al., *Monophasic versus biphasic waveform shocks for atrial fibrillation cardioversion in patients with concomitant amiodarone therapy*. *Europace*, 2007. **9**: p. 143-146.
47. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J, *Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial*. *Lancet*, 2000. **356**(9244): p. 1789-94.
48. Larsen MT, Lyngborg K, Pedersen F, Corell P, *Predictive factors of maintenance of sinus rhythm after direct current (DC) cardioversion of atrial fibrillation/atrial flutter*. *Ugeskr Laeger*, 2005. **167**(36): p. 3408-3412.
49. Shubik IuV, Medvedev MM, Rivin AE, *Nibentan- a drug for pharmacological cardioversion of persistent atrial fibrillation*. *Kardiologija*, 2005. **45**(3): p. 19-23.
50. Schmitt J, Lewalter T, Pittrow D, et al., *Clinical profile of the new antiarrhythmic drug dronedarone*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2010. **135**(2): p. 38-42.
51. Lewalter T, Pittrow D, Goette A, et al., *Clinical pharmacology and electrophysiological properties of dronedarone*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2010. **135**(2): p. 43-7.
52. Duray GZ, Schmitt J, Hohnloser SH, *Dronedarone therapy in atrial fibrillation: a summary of recent controlled trials*. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2010. **15**(4): p. 19-23.
53. Hohnloser SH, *New pharmacological options for patients with atrial fibrillation: the ATHENA trial*. *Rev Esp Cardiol*, 2009. **62**(5): p. 479-81.
54. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al., *A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(23): p. 1825-33.

55. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al., *Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators.* . N Engl J Med, 2000. **342**(13): p. 913-920.
56. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al., *Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter.* N Engl J Med, 2007. **357**: p. 987-99.
57. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA, *Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(1): p. 147-50.
58. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al., *Prevention of Atrial Fibrillation With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers.* J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(11): p. 1832-1839.
59. Gecu M, Olteanu RO, Olteanu SS, Georgescu CA, *Efficiency of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation.* Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2007. **111**(3): p. 607-612.
60. Tamargo Menéndez J, *New strategies in the treatment of atrial fibrillation.* An R Acad Nac Med (Madr.), 2007. **124**(2): p. 305-316.
61. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al., *Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study.* J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(2): p. 185-97.
62. Nölker G, Brachmann J, *Pulmonary vein isolation in treatment of atrial fibrillation-strategies, results and complications.* Herzschrittmacherther Elektrophysiol., 2008. **19**(2): p. 73-8.
63. Willems S, Drewitz I, Steven D, et al., *Interventional therapy of atrial fibrillation: possibilities and limitations.* Dtsch Med Wochenschr, 2010. **135**(2): p. 48-54.
64. Willems S, Hoffmann B, Steven D, et al., *Catheter ablation for atrial fibrillation: clinically established or still an experimental method?* Herz, 2008. **33**(6): p. 402-11.
65. Kumagai K, *Catheter ablation of atrial fibrillation. -State of the Art-.* Circ J, 2011. **75**(10): p. 2305-11.
66. Weretka S, Weig HJ, Rüb N, et al., *Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: extended recommendations considering safety improvements of*

- pulmonary vein isolation with a cryoballoon - Case 11/2011. Dtsch Med Wochenschr, 2011. 136(47): p. 2434.*
67. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al., *2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society.* J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(11): p. e101-98.
  68. Pappone C, Augello G, Sala S, et al., *A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study.* J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(11): p. 2340-7.
  69. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, et al., *Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study* Am Heart J., 2005. **149**(4): p. 650-656.
  70. Bassand JP, *Review of atrial fibrillation outcome trials of oral anticoagulant and antiplatelet agents.* Europace, 2012. **14**(3): p. 312-24.
  71. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med., 2009. **361**(12): p. 1139-51.
  72. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2011. **365**(10): p. 883-91.
  73. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al., *Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study.* Circulation, 2004. **109**(12): p. 1509-13.
  74. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al., *Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(10): p. 1690-6.
  75. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al., *Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study.* Chest, 2004. **126**(2): p. 476-486.
  76. Rienstra M, Gelder IC Van, Hagens VE, et al., *Mending the rhythm does not improve prognosis in patients with persistent atrial fibrillation: a subanalysis of the RACE study.* Eur Heart J, 2006. **27**: p. 357–364.



77. Grundvold I, Tveit A, Smith P, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, *The Predictive Value of Transthoracic Echocardiographic Variables for Sinus Rhythm Maintenance after Electrical Cardioversion of Atrial Fibrillation Results from the CAPRAF Study, a Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Study.* *Cardiology* 2008. **111**: p. 30-35.
78. Reynolds MR, Ellis E, Zimetbaum P, *Quality of Life in Atrial Fibrillation: Measurement Tools and Impact of Interventions.* *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007: p. 1-7.
79. Atwood JE, Myers JN, Tang XC, Reda DJ, Singh SN, Singh BN, *Exercise capacity in atrial fibrillation: a substudy of the Sotalol-Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T).* *Am Heart J.*, 2007. **153**(4): p. 566-72.
80. Singh SN, Tang XC, Singh BN, et al., *Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy.* *J Am Coll Cardiol.* , 2006. **48**(4): p. 721-30.
81. Grönefeld G, Hohnloser SH, *Towards a Consensus in Rate Versus Rhythm Control for Management of Atrial Fibrillation: Insights from the PIAF Trial.* *Card Electrophysiol Rev.*, 2003. **7**(2): p. 113-117.
82. Freudenberger RS, Wilson AC, Kostis JB, AFFIRM Investigators and Committees, *Comparison of Rate Versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation in Patients With Left Ventricular Dysfunction (from the AFFIRM Study).* *Am J Cardiol*, 2007. **100**(2): p. 247-52.
83. Hagens VE, Vermeulen KM, TenVergert EM, et al., *Rate control is more cost-effective than rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation--results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study.* *Eur Heart J*, 2004. **25**(17): p. 1542-9.
84. Pietrasik A, Kosior DA, Niewada M, Opolski G, Latek M, Kaminski B, *The cost comparison of rhythm and rate control strategies in persistent atrial fibrillation.* *Int J Cardiol*, 2007. **118**(1): p. 21-7.
85. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al., *Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation.* *Eur Heart J*, 2005. **26**(22): p. 2422-34.
86. Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa NK, et al., *Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: enhanced*

- understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion.* Circulation, 2004. **109**: p. 2872-2877.
87. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Arnesen H, Smith P, *Candesartan, NT-proBNP and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion.* Int J Cardiol 2008: p. Epub ahead of print.
  88. Ruskoaho H, *Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure.* Endocr Rev, 2003. **24**: p. 341-356.
  89. Omland T, *Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure.* Crit Care Med, 2008. **36**(1): p. S17-27.
  90. Möckel M, Müller R, Vollert JO, et al., *Role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in risk stratification in patients presenting in the emergency room.* Clin Chem, 2005. **51**(9): p. 1624-31.
  91. Vinch CS, Rashkin J, Logsetty G, et al., *Brain natriuretic peptide levels fall rapidly after cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm.* Cardiology, 2004. **102**(4): p. 188-193.
  92. Wozakowska-Kapton B, *Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation.* Am J Cardiol, 2004. **93**(12): p. 1555-1558.
  93. Giallauria F, Cirillo P, Lucci R, et al. , *Left ventricular remodelling in patients with moderate systolic dysfunction after myocardial infarction: favourable effects of exercise training and predictive role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide.* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008. **15**(1): p. 113-118.
  94. Cambell DJ, *Can measurement of B-type natriuretic peptide levels improve cardiovascular disease prevention?* Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008. **35**(4): p. 442-446.
  95. Pascual-Figal DA, Domingo M, Casas T, et al., *Usefulness of clinical and NT-proBNP Monitoring for prognostic guidance in destabilized heart failure outpatients.* Eur Heart J, 2008: p. Epub ahead of print.
  96. Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Fabregat J, et al., *Serial NT-proBNP monitoring and outcomes in outpatients with decompensation of heart failure.* Int J Cardiol, 2007. **120**: p. 338-343.

97. Gardner RS, Ozalp F, Murday, Robb SD, McDonagh TA, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure.* Eur Heart J, 2003. **24**: p. 1735-1743.
98. Schou M, Gustafsson F, Kistorp CN, Corell P, Kjaer A, Hildebrandt PR, *Prognostic Usefulness of Anemia and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Outpatients With Systolic Heart Failure risk.* Am J Cardiol 2007. **100**(10): p. 1571-1576.
99. Van Kimmenade RRJ, Pinto YM, Januzzi JL, *Importance and Interpretation of Intermediate (Gray Zone) Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Concentrations.* Am J Cardiol 2008. **101**(3A): p. 39-42.
100. Whalley GA, Wright SP, Pearl A, et al., *Prognostic role of echocardiography and brain natriuretic peptide in symptomatic breathless patients in the community.* Eur Heart J, 2008. **29**(4): p. 509-516.
101. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH, *Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review.* Am J Med 2006. **119**(448e): p. 1-19.
102. Lane DA, Lip GY, *Quality of life in older people with atrial fibrillation.* J Interv Card Electrophysiol, 2009. **25**(1): p. 37-42.
103. Lee SH, Chen SA, Tai CT, *Comparisons of quality of life and cardiac performance after complete atrioventricular junction ablation and atrioventricular junction modification in patients with medically refractory atrial fibrillation.* J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(3): p. 637-644.
104. Van Gelder IC, Crijns HJ, Blanksma PK, et al., *Time course of hemodynamic changes and improvement of exercise tolerance after cardioversion of chronic atrial fibrillation unassociated with cardiac valve disease.* Am J Cardiol, 1993. **72**(7): p. 560-566.
105. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al., *Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure.* N Engl J Med, 2008. **358**(25): p. 2667-77.
106. Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN, *Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-Trial.* Heart Rhythm, 2009. **6**(2): p. 152-5.
107. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, et al., *A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study).* Heart, 2009. **95**(11): p. 924-30.

108. Daubert JC, Leclercq C, Donal E, Mabo P, *Cardiac resynchronisation therapy in heart failure: current status*. Heart Fail Rev, 2006. **11**: p. 147-54.
109. Efremidis M, Sideris A, Xydonas S, et al., *Ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure: reversal of atrial and ventricular remodelling*. Hellenic J Cardiol., 2008. **49**: p. 19-25.
110. Fujino T, Yamashita T, Suzuki S, et al., *Characteristics of congestive heart failure accompanied by atrial fibrillation with special reference to tachycardia-induced cardiomyopathy*. Circ J, 2007. **71**: p. 936-40.
111. Watanabe H, Okamura K, Chinushi M, et al., *Clinicam characteristics, treatment and outcome of tachycardia induced cardiomyopathy*. Int Heart J, 2008. **49**: p. 39-47.
112. Jeong YH, Choi KJ, Song JM, et al., *Diagnostic approach and treatment strategy in tachycardia-induced cardiomyopathy*. Clin Cardiol, 2008. **31**: p. 172-8.

## **7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

### **7.1 Einleitung**

Abbildung 1: Übersicht über die heutigen Behandlungsformen und möglichen Zeitfenster für ihre Anwendung, bei den drei Formen des Vorhofflimmerns. Modifiziert nach [2].

Tabelle 1: Rhythmuskontrolle vs. Frequenzkontrolle, Einflussfaktoren auf die Wahl der Therapiestrategie. Modifiziert nach [1].

### **7.2 Patienten und Methoden**

Abbildung 1: Zusammenfassung des Studienablaufs.

### **7.3 Ergebnisse**

Abbildung 1: Studienpopulation.

Abbildung 2: Kardiovaskuläre Medikation nach Studieneinschluss, für die Gesamtpopulation, sowie in den jeweiligen Gruppen.

Abbildung 3: Adverse Events mit ihrer Verteilung auf serious and non serious Events. Je für die Gesamtpopulation und die jeweiligen Gruppen.

Abbildung 4: Häufigkeit von kardialen Dekompensationszeichen bei Visite 1 und 3

Abbildung 5: NYHA-Klassifizierung der Gesamtpopulation, sowie der Gruppen A und B bei Visite 1 und 3.

Abbildung 6: Vitalparameter von Visite 1, 2 und 3.

Abbildung 7: NT-proBNP im Verlauf von Visite 1, 2 und 3. Abnahme des NT- proBNP von Visite 1 zu Visite 3 um 2282,4pg/ml ( $p < 0,001$ ).

Abbildung 8: NT-proBNP der beiden Gruppen im Verlauf von Visite 1, 2 und 3. Abnahme des NT- proBNP von Visite 1 zu Visite 3 bei Gruppe A um 2641,9pg/ml ( $p < 0,001$ ) und Gruppe B um 1922,8 pg/ml ( $p < 0,01$ ).

Abbildung 9: Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD) bei Visite 1 und 3, unter Angabe des Normbereichs für die LVEDD.

Abbildung 10: Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD) bei Visite 1 und 3 für Gruppe A und B, unter Angabe des Normbereichs.

Abbildung 11: Qualitative Einteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion an Visite 1 und 3 für die Gesamtpopulation.

Abbildung 12: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Teichholz (M-Mode) und Simpson (2D-Mode) an Visite 1 und 3, unter Angabe der Bereiche für eine normale und hochgradig eingeschränkte LV-EF.

Tabelle 1: Demographische Basisdaten

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Tabelle 3: Vor- und Begleiterkrankungen der Studienteilnehmer

Tabelle 4: Herzfrequenz bei Visite 1

Tabelle 5: Qualitative Einschätzung der LV-EF bei Visite 1

Tabelle 6: NT-proBNP von Visite 1 bis Visite 3

Tabelle 7: Qualitative Einschätzung der LV-EF bei Visite 3

Tabelle 8: Echokardiographieparameter von Visite 1 und 3

## **8. Abkürzungsverzeichnis:**

ACC	American College of Cardiology
AE	Adverse Event = Unerwünschte Ereignisse
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
AHA	American-Heart-Association
ALAT	Alanin-Amino-Transferase
ASAT	Aspartat-Amino-Transferase
AV-Block	atrioventrikularer Block
DBP	diastolischer Blutdruck (Bloodpressure)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
eKV	Elektrische Kardioversion
eCV	Electrical kardioversion
ESC	The European Society of Cardiology
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hemoglobin
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
HOT CAFE	How to treat chronic atrial fibrillation
i.v.	intravenös
INR	international normalized ratio
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
IVSD	interventrikuläre diastolische Septumdicke
IVSS	interventrikuläre systolische Septumdicke
J	Joule
kg	Kilogramm
LA	Linkes Atrium

LAD	Linksatrialer Diameter
LJ	Lebensjahr
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVPWD	linkventrikuläre enddiastolische posteriore Wanddicke
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVPWS	linkventrikuläre endsystolische posteriore Wanddicke
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
Max	Maximum
Med	Median
Med.	Medikation
mg	Milligramm
mg/kgKG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
Min	Minimum
/min	pro Minute
mm	Millimeter
n	Fälle (Patienten)
n.s.	nicht signifikant
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PIAF	pharmacological intervention in atrial fibrillation
pg/ml	Pikogramm/Milliliter
PW	posteriore Wand
RA	Rechtes Atrium
RACE	rate control versus electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation
RAD	rechtsatrialer Diameter
RV	Rechter Vorhof
RVD	rechtsventrikulärer Diameter
SA-Block	sinuatrialer Block
SAE	Serious adverse event



SBP	systolischer Blutdruck (Bloodpressure)
Sd	Standardabweichung
SR	Sinusrhythmus
STAF	strategies of treatment of atrial fibrillation
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
TEE	Transösophageales Echokardiogramm
TTE	Transthorakales Echokardiogramm
V1	Visite 1
V2	Visite 2
V3	Visite 3
VHF	Vorhofflimmern
z. B.	zum Beispiel

## **9. Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. M. Möckel für die Bereitstellung des Themas der Dissertation bedanken.

Ich danke Herrn Dr. M. Schröder für seine stetige Ansprechbarkeit, seine ausführliche Hilfestellung und seine konstruktiven Ratschläge bei der Durchführung dieser Studie.

Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Inneren Ersten Hilfe, Charité Campus Virchow-Klinikum, insbesondere bei dem Studiensekretariat für die Hilfe bei der Datenerhebung bedanken.

Zusätzlich danke ich den Patienten die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Abschließend möchte ich noch den Menschen danken, die durch Anregungen, Kritik und Korrekturen halfen, dem Text den letzten Schliff zu geben.

## **10. Tabellarischer Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **11. Erklärung an Eidesstatt**

„Ich, Jessica Edith Maria Klünder, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

Elektrische Kardioversion mit biphasischem Strom und Nebivolol versus alleiniger Nebivololtherapie bei Patienten mit tachykardieinduzierter linksventrikulärer Dysfunktion bei Vorhofflimmern - eine prospektiv randomisierte Studie. (NEBICAR-TRIAL)

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum:

Unterschrift: