

Aus der Medizinischen Klinik II

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Harald Langer

**Prognostische Relevanz von Vorhofflimmern
bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz in
Abhängigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– Sektion Medizin –

vorgelegt von Julia Schwind
aus Fulda

Lübeck 2019

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: PD Dr. med. Eitel

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Wolfgang Eichler

Tag der mündlichen Prüfung: 11.09.2019

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 11.09.2019

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung.....	1
1.1	Herzinsuffizienz.....	2
1.1.1	Definition, klinische Manifestation und Diagnostik	2
1.1.2	Ätiologie und Pathophysiologie.....	4
1.1.3	Epidemiologie	5
1.1.4	Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz.....	6
1.1.5	Therapie der Herzinsuffizienz.....	7
1.1.5.1	Therapie der akuten Herzinsuffizienz.....	7
1.1.5.2	Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	7
1.2	Vorhofflimmern.....	8
1.2.1	Definition, Epidemiologie und Klassifikation	8
1.2.2	Pathophysiologie	10
1.2.3	Klinische Bedeutung	11
1.2.4	Therapieoptionen bei Vorhofflimmern	12
1.3	Koexistenz von Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz	13
1.3.1	Prävalenz.....	13
1.3.2	Gemeinsame pathophysiologische Mechanismen.....	14
1.3.3	Prädiktoren von Vorhofflimmern bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz.....	14
1.3.4	Prognostische Bedeutung.....	15
1.4	Fragestellungen.....	16
2	Material und Methoden.....	17
2.1	Studiendesign.....	17
2.2	Studienpopulation	17
2.3	Datenerhebung.....	18

2.4	Gruppeneinteilung und Definitionen.....	19
2.4.1	Gruppe 1 (Vorhofflimmern als Nebendiagnose).....	19
2.4.1.1	Gruppe 1* (Vorhofflimmern bei Aufnahme bei Patienten mit Vorhofflimmern als Nebendiagnose).....	19
2.4.2	Gruppe 2 (Vorhofflimmern bei Aufnahme).....	20
2.4.3	Gruppe 3 (Kombination der Variablen Vorhofflimmern als Nebendiagnose und Herzrhythmus bei Aufnahme).....	21
2.4.4	Patientencharakteristika.....	22
2.4.5	Definitionen.....	23
2.5	Erfassung der Mortalität.....	24
2.6	Statistische Analyse.....	24
2.6.1	Statistische Methoden.....	24
2.6.1.1	Deskriptive Analysen.....	24
2.6.1.2	Multivariable Analysen.....	25
2.6.1.3	Prädiktorenanalyse.....	27
3	Ergebnisse.....	28
3.1	Patientenkollektiv (deskriptive Statistik).....	28
3.1	Patientencharakteristika.....	28
3.1.1	Prävalenz von Vorhofflimmern in den Herzinsuffizienz-Gruppen (HF _r EF und HF _p EF).....	28
3.1.2	Vergleich der Patientencharakteristika innerhalb der Gruppe 1 (Vorhofflimmern als Nebendiagnose).....	29
3.1.3	Vergleich der Patientencharakteristika innerhalb der Gruppe 2 (Vorhofflimmern bei Aufnahme).....	32
3.1.4	Vergleich der Patientencharakteristika innerhalb der Gruppe 3 (Kombination der Variablen Vorhofflimmern als Nebendiagnose und Vorhofflimmern bei Aufnahme).....	35
3.2	Klinisches Outcome:.....	38
3.2.1	Vergleich der Gesamtmortalität von Patienten mit versus ohne Vorhofflimmern als Nebendiagnose.....	38

3.2.1.1	Gesamtmortalität im Gesamtkollektiv	38
3.2.1.2	Gesamtmortalität in den Herzinsuffizienz-Gruppen (HF _r EF und HF _p EF) (Gruppe 1).....	41
3.2.2	Vergleich der Gesamtmortalität in Gruppe 1* (Vorhofflimmern bei Aufnahme bei Patienten mit Vorhofflimmern als Nebendiagnose).....	44
3.2.3	Vergleich der Gesamtmortalität innerhalb der Gruppe 3 (b) (Vorhofflimmern als Nebendiagnose und Sinusrhythmus bei Aufnahme) und Gruppe 3 (c) (nie Vorhofflimmern gehabt).....	45
3.2.4	Vergleich der Gesamtmortalität innerhalb der Gruppe 3 (a) (Vorhofflimmern als Nebendiagnose und Vorhofflimmern bei Aufnahme) und Gruppe 3 (c) (nie Vorhofflimmern gehabt).....	46
3.3	Prädiktorenanalyse.....	48
4	Diskussion	50
4.1	Limitationen.....	61
4.2	Ausblick.....	62
5	Zusammenfassung	64
6	Literatur.....	66
7	Abbildungen und Tabellen	84
7.1	Abbildungen	84
7.2	Tabellen	84
8	Danksagung.....	86
9	Lebenslauf	87
10	Publikation	88

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADHF	akut dekompensierte Herzinsuffizienz (engl. Acute Decompensated Heart Failure)
AV	Atrioventrikulär
AVN	Atrioventrikulärer Knoten (engl. Atrioventricular Node)
BAA	Bradyarrhythmia Absoluta
CABG	Koronararterieller Bypass (engl. Coronary Artery Bypass Graft)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie (engl. Cardiac Resynchronization Therapy)
CSV	engl. Comma Separated Values
eGFR	engl. estimated Glomerular Filtration Rate
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
engl.	englisch
ESC	European Society of Cardiology
HF	Herzinsuffizienz (engl. Heart failure)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF (engl. Heart Failure with preserved Ejection Fraction)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (engl. Heart Failure with reduced Ejection Fraction)
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10. Revision)
IT	Informationstechnologie
IVC _{max}	maximaler inferiorer Vena cava Durchmesser
IQR	Interquartilsabstand

KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAE	Lungenarterienembolie
LV	linksventrikulär
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck (engl. Left Ventricular End-Diastolic Pressure)
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MDRD	engl. Modification of Diet in Renal Disease
ND	Nebendiagnose
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention (engl. Percutaneous Coronary Intervention)
PVI	Pulmonalvenenisolation
SR	Sinusrhythmus
TAA	Tachyarrhythmia Absoluta
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VHF	Vorhofflimmern

1 Einleitung und Zielsetzung

Vorhofflimmern (VHF) und Herzinsuffizienz (HF) sind stetig wachsende Epidemien, die, bezogen auf die Gesamtbevölkerung, jeweils für sich genommen schon mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergehen.¹ Aufgrund gemeinsamer Risikofaktoren und überschneidender pathophysiologischer Mechanismen treten sie häufig gemeinsam auf.¹ Einige Studien weisen darauf hin, dass Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern sich gegenseitig ungünstig beeinflussen, sodass der Verlauf bei gemeinsamen Auftreten schlechter ist, als bei alleinigem Auftreten.¹⁻⁴ Unklar bleibt bisher jedoch, ob die Prognoseverschlechterung in beiden Herzinsuffizienzgruppen (HF mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) versus HF mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)) gleich ist oder ob sie unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion ist. Einige Studien zeigen eine Verschlechterung der Prognose in beiden HF-Gruppen durch das Auftreten von VHF.^{2,5} Andere Studien zeigen dagegen eine stärkere Assoziation von VHF mit einer Prognoseverschlechterung bei HFpEF Patienten.^{6,7}

Da vor allem die Prävalenz der HFpEF in den letzten Jahren weiter ansteigt und in diesem Patientenkollektiv bisherige Therapieoptionen weniger evident sind als bei HFrEF Patienten⁸, ist es wichtig, dieses Krankheitsbild mit seinem Krankheitsverlauf und seinen häufigen Komorbiditäten adäquat zu erfassen, um hieraus Therapieentscheidungen abzuleiten.

Ziel der vorliegenden Studie ist es zu überprüfen, inwieweit der Krankheitsverlauf von HF Patienten durch die Diagnose VHF sowohl im Gesamtkollektiv, als auch nach Stratifizierung entsprechend der linksventrikulären Ejektionsfraktion, langfristig beeinträchtigt wird und insbesondere herauszufinden, ob die Gesamtmortalität bei HFpEF Patienten durch das Auftreten von VHF in größerem Maße ansteigt, als dies bei HFrEF Patienten der Fall ist.

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition, klinische Manifestation und Diagnostik

Die HF ist ein klinisches Syndrom, welches durch verschiedene kardiale Erkrankungen ausgelöst wird. Sie ist ein Zustand, bei dem das Herz nicht mehr in der Lage ist, alle peripheren Organe in jeder Situation mit einem adäquaten Blutfluss zu versorgen. Die meisten krankheitstypischen Symptome und Zeichen resultieren aus Struktur- oder Funktionsstörungen der Ventrikelfüllung oder des Blutauswurfs und sind stauungsassoziiert.⁹ Stauung ist nach einem Konsensdokument der europäischen Fachgesellschaft für Kardiologie (engl. European Society of Cardiology, ESC) definiert als ein erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP, engl. Left Ventricular End-Diastolic Pressure), der mit Zeichen und Symptomen der Herzinsuffizienz einhergeht.¹⁰ Typische stauungsbedingte Zeichen sind periphere Ödeme, Halsvenenerweiterung, hepatojugulärer Reflux, dritter Herzton, pulmonalvenöse Stauung bis hin zum Lungenödem und Pleuraergüssen. Dyspnoe ist ein Kardinalsymptom der Herzinsuffizienz und existiert in verschiedenen Ausprägungen (Belastungsdyspnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Orthopnoe oder Ruhedyspnoe unabhängig von der Körperhaltung). Allerdings sind diese Zeichen und Symptome für die HF nicht spezifisch. Eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung, sowie eine Echokardiographie sind Grundpfeiler für die Diagnose der HF.¹¹ Es wird eine HF mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF, engl. Heart Failure with reduced Ejection Fraction) von einer HF mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF, engl. Heart Failure with preserved Ejection Fraction) – früher diastolische HF genannt – unterschieden. Die HFrEF geht zwar hauptsächlich auf eine systolische Dysfunktion zurück, weswegen diese früher als systolische HF bezeichnet wurde, jedoch wissen wir heute, dass auch diastolische Dysfunktionen eine Rolle spielen – selbiges gilt auch für die diastolischen Dysfunktionen im Falle einer HF mit erhaltener Ejektionsfraktion. Daher wurden die Begriffe HFrEF und HFpEF eingeführt.⁸ Objektiver Anhaltspunkt der HFrEF ist eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) <40%, welche für die Diagnosestellung in Kombination mit Symptomen und/oder Zeichen einer HF vorliegen muss.^{8,11,12} Für die Diagnose einer HFpEF müssen drei Bedingungen erfüllt sein: (1) das Vorhandensein von

klinischen Symptomen und/oder Zeichen der HF, (2) eine erhaltene LVEF (Männer: LVEF >52%, Frauen: LVEF >54%) und (3) zum einen erhöhte natriuretische Peptide im Labor und zum anderen a) eine relevante strukturelle Veränderung des Herzens (linksventrikuläre Hypertrophie und/oder linksatriale Dilatation) oder b) eine diastolische Dysfunktion in der Echokardiographie.⁸ Patienten mit einer LVEF von 40-49% repräsentieren einen „Grauzonenbereich“, den wir als HFmrEF (für engl. Heart Failure with mid range Ejection Fraction) definieren.⁸ Diese wurde bisher jedoch in den meisten Studien zu der Gruppe der HFpEF Patienten dazu gezählt.⁸ Eine klinische Einteilung der Herzinsuffizienz wird anhand der Klassifikation nach der New York Heart Association (NYHA) vorgenommen (Tabelle 1-1). Hier wird der Schweregrad der HF anhand der Symptome klassifiziert.

Tabelle 1-1 NYHA (New York Heart Association) - Stadien

NYHA- Stadium I	Keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei nachweisbarer Störung der Ventrikelfunktion.
NYHA- Stadium II	Herzinsuffizienz, die in Ruhe keine Beschwerden verursacht und nur bei größerer körperlicher Belastung mit Symptomen wie Müdigkeit oder Dyspnoe einhergeht.
NYHA- Stadium III	Herzinsuffizienz, die in Ruhe keine Beschwerden verursacht, aber schon bei leichter körperlicher Belastung klinische Symptome auslöst.
NYHA- Stadium IV	Symptome der Herzinsuffizienz bereits in Ruhe. Unfähigkeit zur geringsten körperlichen Belastung.

Unter einer Herzinsuffizienzdekompensation versteht man die Verschlechterung klinischer Symptome und Zeichen der HF (siehe oben), was eine zeitnahe, häufig stationäre, Behandlung notwendig macht. Deshalb wird die Herzinsuffizienzdekompensation häufig auch als akut dekompensierte HF (engl. ADHF für Acute Decompensated Heart Failure) bezeichnet. Die Herzinsuffizienzdekompensation kann dabei de novo (Erstdiagnose der HF) auftreten oder, was häufiger ist, bei bereits bestehender chronischer HF. In den meisten Fällen lässt sich eine Ursache für die Herzinsuffizienzdekompensation identifizieren (für typische Auslöser siehe Abschnitt 1.1.2.).⁸

1.1.2 **Ätiologie und Pathophysiologie**

Die häufigste Ursache der HF in westlichen Ländern ist heutzutage mit 54-70% die koronare Herzerkrankung (KHK).¹³ Eine isolierte arterielle Hypertonie wird bei 9-20% und eine idiopathische Kardiomyopathie bei 8-28% als Herzinsuffizienzursache angenommen.¹³ Zu den seltenen Ursachen zählen primäre Herzvitien, Myokarditiden und Endokarditiden.¹³ Infolge einer initialen myokardialen Schädigung kommt es über eine lokale und systemische neuroendokrine Aktivierung zu einem ventrikulären Remodeling und einer weiteren myokardialen Zellschädigung.¹⁴

Aus der neuroendokrinen Aktivierung resultiert zudem eine periphere Vasokonstriktion, eine Natrium- und Wasserretention sowie eine Arrhythmieneigung des Herzens. Dies führt zu einer Zunahme der Symptomatik des Patienten.¹³ HF_rEF und HF_pEF weisen jeweils ein unterschiedliches Ätiologieprofil auf. Die KHK ist in 2/3 der Fälle Ursache für eine HF mit reduzierter LV-EF (linksventrikulärer Ejektionsfraktion), wobei eine Hypertonie und ein Diabetes mellitus häufig an der Entstehung beteiligt sind. Weitere Ursachen für eine HF mit reduzierter LV-EF sind anhaltende Arrhythmien, virale Infektionen, Alkoholabusus, Chemotherapien und eine idiopathische dilatative Kardiomyopathie.⁹ Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion und erhaltener LVEF sind typischerweise älter, häufig weiblich und adipös.⁸ Typische Ursachen einer HF mit erhaltener LV-EF sind eine arterielle Hypertonie und ein VHF, wohingegen eine KHK, im Vergleich zu Patienten mit verminderter LV-EF, seltener mit einer HF_pEF assoziiert ist.¹⁵

Eine Herzinsuffizienzdekompensation kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden. Hierzu zählen vor allem eine akute myokardiale Schädigung (ischämisch, inflammatorisch oder toxisch), akute Herzklappeninsuffizienzen, Herzrhythmusstörungen, eine unkontrollierte arterielle Hypertonie, Perikardtampnaden, Incompliance bei Medikamenteneinnahme, Infektionen oder eine primäre Verschlechterung der Nierenfunktion.⁸

1.1.3 **Epidemiologie**

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems stehen an der Spitze der Todesursachen in den westlichen Industrienationen. In Europa wird die Zahl herzinsuffizienter Patienten auf mehr als 10 Millionen geschätzt.¹³ Die Prävalenz der HF liegt bei 1-2% innerhalb der erwachsenen Population in Industrieländern und steigt mit zunehmendem Alter,¹⁶ bei über 70-Jährigen auf $\geq 10\%$.¹⁷ Man geht davon aus, dass mit zunehmendem Alter und der verlängerten Lebenserwartung der Gesellschaft, die Inzidenz der HF auch in Zukunft weiter ansteigen wird.¹⁸ Seit 2006 ist die HF die häufigste Hauptdiagnose in deutschen Krankenhäusern. Die Anzahl der Fälle pro Jahr steigt dabei stetig an.¹⁹ Im Jahr 2015 war die HF die dritthäufigste Todesursache insgesamt - mit einem Anteil von 5.1% aller Verstorbenen (Abb. 1-2).²⁰ In der Atherosclerosis Risk in Communities Studie lagen die 30 Tages-, die 1 Jahres- und die 5 Jahres-Todesrate nach einem HF-bedingten Krankenhausaufenthalt bei 10.4%, 22% und 42.3%.⁸

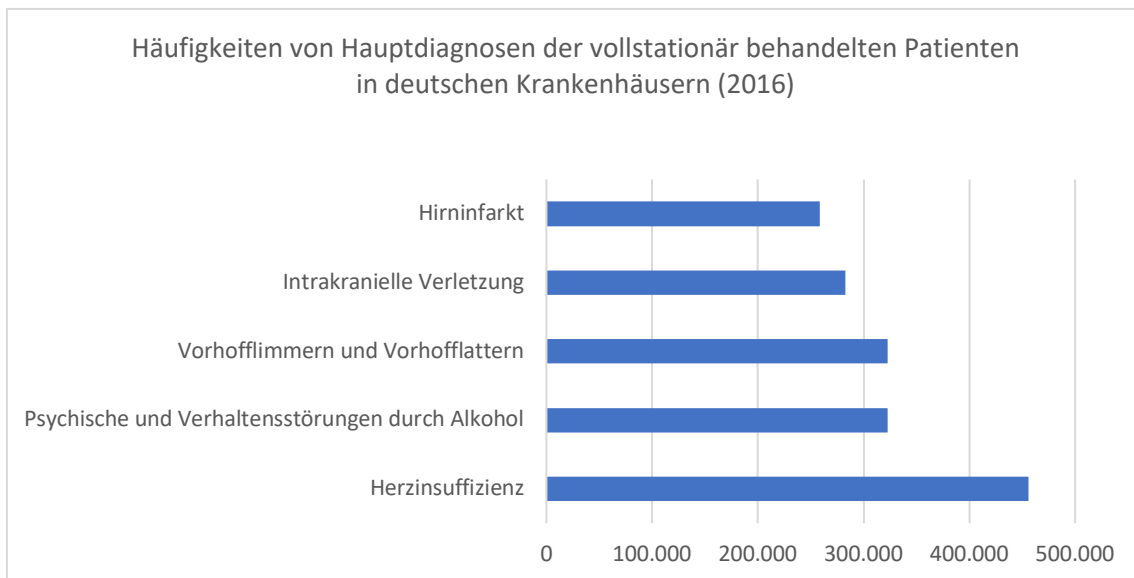
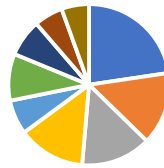


Abbildung 1-1 Die fünf häufigsten Hauptdiagnosen der vollstationär behandelten Patienten in deutschen Krankenhäusern im Jahr 2016 (Anzahl der Fälle pro Jahr).

Graphische Darstellung auf Grundlage von Daten des statistischen Bundesamtes Deutschlands.¹⁹

Die zehn häufigsten Todesursachen insgesamt (2015)



- Chronische ischämische Herzkrankheit (8,2%)
- Akuter Myokardinfarkt (5,3%)
- Herzinsuffizienz (5,1%)
- Lungen- und Bronchialkrebs (4,9%)
- Demenz (3,5%)
- sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit (3,4%)
- hypertensive Herzkrankheit (2,7%)
- Pneumonie (2,1%)
- Vorhofflimmern und Vorhofflattern (2,1%)
- Mamma-Ca (2,0%)

Abbildung 1-2 Die häufigsten Todesursachen in Deutschland im Jahr 2015.

Graphische Darstellung auf Grundlage von Daten des statistischen Bundesamtes Deutschlands.²⁰

1.1.4 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz

Die arterielle Hypertension stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer HF dar. Die Inzidenz der HF steigt mit dem Alter und der Dauer der arteriellen Hypertension²¹, eine Langzeittherapie der Hypertension kann jedoch das Risiko der Entstehung einer HF um 50% vermindern.¹¹ VHF ist ebenfalls ein wichtiger unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer HF.²² Beide Erkrankungen, VHF und HF können sich gegenseitig bedingen (siehe hierfür Abschnitt 1.3.2.).²³ Weitere wichtige Risikofaktoren sind Adipositas, Insulinresistenz³, sowie Atherosklerose.²⁴

1.1.5 Therapie der Herzinsuffizienz

1.1.5.1 Therapie der akuten Herzinsuffizienz

Die akute HF ist ein lebensbedrohlicher Zustand. Eine zügige Evaluierung, wenn nötig Stabilisierung der Vitalparameter und kontinuierliches nicht invasives Monitoring der Vitalparameter (Pulsoxymetrie, Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Herzrhythmus) sind in der Akutphase essenziell. Im Falle eines kardiogenen Schocks und/oder eines respiratorischen Versagens muss in erster Linie die kardiopulmonale Stabilität wiederhergestellt werden.¹¹ Anschließend gilt es, einen spezifischen Auslöser für die akut dekompensierte HF zu identifizieren und schnellstmöglich zu behandeln (z.B. Revaskularisation bei Myokardinfarkt, Elektrokardioversion/Katheterablation bei Arrhythmien, chirurgische/kathetergeführte Klappenintervention bei primärer Klappenpathologie).⁸

1.1.5.2 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Mehrere große Therapiestudien belegen, dass Angiotensinkonversionenzym (ACE)-Hemmer, Angiotensin 1 (AT1)-Rezeptorantagonisten, Betablocker und Aldosteronantagonisten unabhängig von der kardialen Grundkrankheit die Mortalität bei Patienten mit HFrEF entscheidend senken und zu einer Verbesserung der Symptomatik und der Prognose führen.⁸ Gemäß der aktuellen europäischen Leitlinien für HF werden ACE-Hemmer und Betablocker bei allen symptomatischen Patienten (entspricht NYHA Stadium II-IV) empfohlen.⁸ AT1-Rezeptorantagonisten werden im Falle einer Intoleranz des Patienten gegenüber ACE-Hemmern angewandt.⁸ Bei persistierender Symptomatik unter der Therapie mit Betablockern und ACE-Hemmern und bei einer LVEF $\leq 35\%$, wird zusätzlich eine Therapie mit Aldosteronantagonisten angeraten.⁸ Im Falle einer weiterhin ungenügenden Therapieeinstellung kann der Austausch des ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) erwogen werden.⁸ Zudem muss bei aufgetretenem Linksschenkelblock und einer LVEF $\leq 35\%$ die Notwendigkeit der Implantation einer CRT (engl. Cardiac Resynchronization Therapy) evaluiert werden.⁸ Zur symptomatischen Therapie bei Zeichen einer Stauung werden

Diuretika eingesetzt, die jedoch keinen Einfluss auf die Prognose der Patienten haben.⁸ Eine ICD (Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)-Implantation sollte im Falle einer LVEF $\leq 35\%$ trotz optimaler medikamentöser Therapie oder bei aufgetretener symptomatischer ventrikulären Tachykardie oder Kammerflimmern in der Vorgeschichte erwogen werden.⁸

Bei Patienten mit HFpEF gibt es bisher keine klaren prognoseverbessernden Therapiemöglichkeiten.⁸ Im Vergleich zu Patienten mit HFrEF werden Hospitalisierung und Tod von Patienten mit HFpEF häufiger durch nicht-kardiovaskuläre Ereignisse verursacht.²⁵ Weiterhin haben HFpEF Patienten eine höhere Prävalenz an Komorbiditäten, welche an der Progression der HF maßgeblich beteiligt sind.²⁶ Daher sollten diese Patienten auf kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Komorbiditäten gescreent und vorhandene Komorbiditäten entsprechend leitliniengerecht therapiert werden, um einer Exazerbation einer HF vorzubeugen.⁸ Eine wichtige Rolle spielen hierbei unter anderem das VHF, die arterielle Hypertonie, die KHK, Herzklappenerkrankungen, der Diabetes mellitus, renale Dysfunktion und die Kachexie.⁸ Da Patienten mit HFpEF häufig älter und hoch symptomatisch sind und eine geringe Lebensqualität haben²⁷, ist ein bedeutender Teil der Therapie die Minderung von Symptomen und die Verbesserung der Lebensqualität.²⁸

1.2 Vorhofflimmern

1.2.1 Definition, Epidemiologie und Klassifikation

VHF ist eine supraventrikuläre Herzrhythmusstörung. Die hochfrequente (350-600/min), unkoordinierte, mechanisch nicht effektive Vorhofaktion wird je nach Leitfähigkeit des Atrioventrikulären-Knotens (AVN) mehr oder weniger tachykard und arrhythmisch auf die Herzkammern übergeleitet. Im EKG sind anstelle der P-Wellen Oszillationen oder fibrillatorische Wellen, die in Größe, Form und Zeitintervall variieren, zu sehen.²⁹

VHF ist mit einer weltweiten Prävalenz von etwa 3% unter den Erwachsenen, die älter als 20 Jahre sind, die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung.³⁰ Circa 4,5 Millionen Menschen in Europa und 600.000-800.000 Menschen der deutschen Bevölkerung leiden an dieser Arrhythmie.³¹ In der Framingham Studie wird ein

Anstieg der Prävalenz und Inzidenz von VHF mit dem Alter beschrieben. Hier liegt die Prävalenz bei unter 50-Jährigen bei 0,5% und bei über 80-Jährigen bei 9%, während die Inzidenz bei unter 34-Jährigen 0,3% und bei über 80-Jährigen 8,8% liegt.³²

Die Daten der Gutenberg Health Studie ergeben für Deutschland ein ähnliches Bild mit steigender Prävalenz im Alter unter Bevorzugung des männlichen Geschlechts (Abb. 1-3).³³

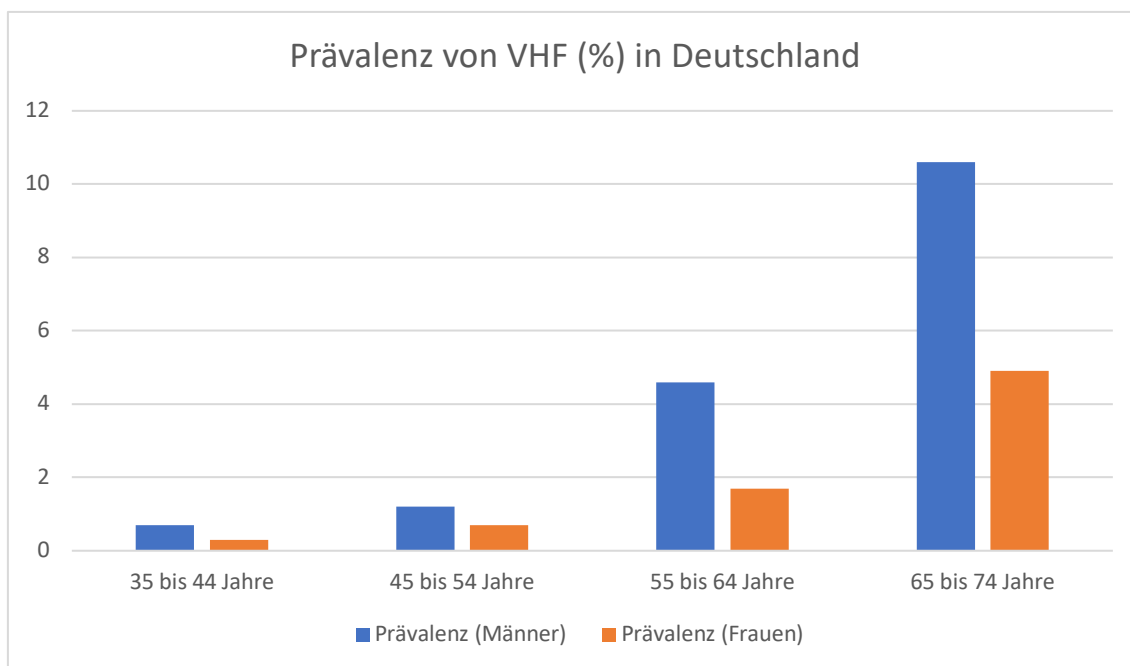


Abbildung 1-3 Daten der Mainzer Gutenberg Health Studie. Modifiziert nach Schnabel et al., 2012.

Das statistische Bundesamt Deutschlands konnte in den letzten Jahren eine Zunahme von Patienten mit VHF als Hauptdiagnose in Krankenhäusern verzeichnen.¹⁹ Im Jahr 2016 rückte VHF sogar auf Platz 3 der häufigsten Entlassungsdiagnosen bei vollstationären Patienten in deutschen Krankenhäusern (siehe Abb. 1-1).¹⁹

Die heute gebräuchlichste Klassifikation des VHF's richtet sich nach der Dauer der Rhythmusstörung (Tabelle 1-3). Man unterscheidet allerdings auch weiter nicht-valvuläres von valvulärem VHF. Letzteres liegt im Falle einer rheumatischen Mitralklappenstenose, eines mechanischen oder biologischen Herzklappenersatzes oder einer Mitralklappenrekonstruktion vor.³⁴ Darüber hinaus unterscheidet man das

alleinige oder idiopathische VHF (lone atrial fibrillation). Bei dieser Form liegt keine kardiale Grunderkrankung vor und betrifft häufiger jüngere Patienten.³⁴

Tabelle 1-2 Klassifikation des Vorhofflimmerns³²

Erstmalig diagnostiziertes VHF	Unabhängig von Dauer, Herzfrequenz und Schwere der Symptome
Paroxysmales VHF	VHF endet von allein, meist innerhalb von 48 Stunden und kann bis zu 7 Tage anhalten.
Persistierendes VHF	VHF > 7 Tage andauernd oder VHF welches durch eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion terminiert wird.
Lang – anhaltendes persistierendes VHF	VHF > 1 Jahr oder länger andauernd, bevor die Entscheidung zu einer rhythmuserhaltenden Behandlung getroffen wird.
Permanentes VHF	Das Vorliegen von VHF wird durch den Patienten (und den Arzt) akzeptiert. Keine Interventionen werden mehr durchgeführt, um einen Sinusrhythmus herzustellen.

Abkürzungen: VHF=Vorhofflimmern

1.2.2 Pathophysiologie

Über die Entstehung von VHF existieren mehrere Theorien in der Literatur. Mittlerweile geht man von einem Zusammenspiel mehrerer Mechanismen aus.³² Als eine grundlegende Hypothese zum Verständnis von VHF entwickelten Moe et al. bereits 1959 die „Multiple-Wavelet“-Hypothese.³⁵ Danach kommt es zur Ausbildung von mehreren stabilen und voneinander unabhängigen elektrischen Erregungskreisen im Bereich des Vorhofs. In Abhängigkeit von den elektrophysiologischen Eigenschaften des Myokards sollen sich diese ungeordneten Mikro-Reentry-Kreisläufe ständig in den Parametern Ort und Größe verändern. Es treten Kollisionen, Fusionen und Teilungen der beteiligten Wellenfronten auf, wobei eine Wellenfront immer wieder auf erregbares Myokard treffen muss, um nicht zu terminieren.³⁵ Weiterhin wurde eine umschriebene ektope, spontane elektrische Aktivität als Auslöser von VHF nachgewiesen, die mittels Radiofrequenzablation behandelt werden kann.³⁶ In einer Studie an 45 Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern wurde als Ort dieser fokalen Trigger in 94% der

Fälle der Bereich der Pulmonalvenenostien des linken Vorhofs identifiziert.³⁶ Es wird angenommen, dass es zu spontaner fokaler elektrischer Aktivität mit hoher Frequenz kommt, die in den linken Vorhof als Erregungsfront hineinläuft und die Entstehung von VHF durch die Bildung von Mikro-Reentry-Kreisläufen innerhalb der Vorhofmuskulatur begünstigt.³⁶

Durch die resultierende hohe Vorhofflimmerfrequenz von 300-600/min, kommt es nicht mehr zu einer hämodynamisch wirksamen Vorhofkontraktion, dabei vermindert der Verlust der Vorhofpumpfunktion das Herzzeitvolumen.³² Aufgrund der Frequenzfilterfunktion des AV-Knotens wird nur ein Teil der Vorhoferregungen auf die Kammer übergeleitet. Durch die absolut arrhythmische Folge der Kammeraktionen mit unterschiedlicher Füllungsdauer kommt es zu stark wechselnden Schlagvolumina mit Schwankungen des systolischen Blutdruckes und des Pulses. Mit zunehmender Tachyarrhythmie sinkt das Herzzeitvolumen.³²

Bereits in den ersten Tagen kann VHF zu einem elektrischen Remodeling führen, bei dem die atriale Refraktärzeit verkürzt wird. Dies kann eine Persistenz des VHF verursachen. Die häufigste pathophysiologische Veränderung ist die atriale Fibrosierung und der Verlust von Vorhofmuskulatur.³² Bei bestehendem VHF kommt es zu einer zunehmenden Fibrosierung und einer Vergrößerung des linken Vorhofs, was mit einer geringeren Erfolgswahrscheinlichkeit einer medikamentösen oder elektrischen Kardioversion oder einer katheterinterventionellen Behandlung des VHF assoziiert ist.³⁴

1.2.3 Klinische Bedeutung

Die klinische Präsentation des VHF ist abhängig davon, ob eine zu Grunde liegende Herzkrankheit vorliegt oder nicht. Initial treten häufig Palpitationen, Brustschmerz, Dyspnoe, Erschöpfung oder Benommenheit auf. VHF kann jedoch auch komplett asymptomatisch verlaufen, was besonders gefährlich ist, da eine verzögerte Diagnosestellung mit der Gefahr der Entwicklung eines Hirninfarktes bei fehlender Antikoagulation einhergeht. Das Auftreten von Synkopen ist eher selten, kann jedoch gerade bei bestehender Sinusknotendysfunktion, einer langsamen oder schnellen ventrikulären Frequenz, Aortenstenose oder einer akzessorischen Leitungsbahn vorkommen.³⁷ Die Beschwerden resultieren aus dem unregelmäßigen Herzschlag, dem reduzierten Herzzeitvolumen als Folge der

fehlenden Vorhof-Kammer-Synchronisation, sowie einer erhöhten Herzfrequenz.³⁴ Bei ein und demselben Patienten können sowohl symptomatische und als auch asymptomatische Episoden auftreten. In klinischen Studien sind Patienten mit paroxysmalen VHF weitaus häufiger asymptomatisch als symptomatisch.³⁸ Bei Patienten mit permanentem VHF können sich im Laufe der Zeit die Symptome reduzieren bis hin zur Symptombefreiheit. Vor allem trifft dies auf ältere Patienten zu, die eine zunehmende Einschränkung der Belastbarkeit u.a. auf das Alter zurückführen.³⁴ Die Folgen und möglichen Komplikationen von VHF sind beachtlich. Mögliche Komplikationen sind zum einen die Entwicklung einer akuten Linksherzinsuffizienz durch das kritische Absinken des Herzzeitvolumens im Rahmen einer Bradyarrhythmia Absoluta (BAA), sodass diese häufig zu Symptomen eines Vorwärtsversagens mit Leistungsminderung oder Schwindel neigen. Bei einer Tachyarrhythmia Absoluta (TAA) haben Patienten dagegen nicht selten Stauungs-assoziierte Symptome. Zum anderen besteht durch die Bildung von Vorhoffthromben die Gefahr einer arteriellen Embolie, vorwiegend im großen Kreislauf. So werden 20-30% der Schlaganfälle durch VHF ausgelöst.³⁰ Bei Patienten im Alter zwischen 80 und 89 Jahren treten 36% der Schlaganfälle im Zusammenhang mit einem VHF auf.³⁰ Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden ist bei Patienten mit VHF um ein Fünffaches erhöht.³⁴

Eine weitere Komplikation ist die Entstehung einer Arrhythmie-induzierten Kardiomyopathie, welche häufig auch als Tachykardiomyopathie bezeichnet wird. Diese ist eine potentiell reversible Einschränkung der LV-EF, die durch länger anhaltende tachykarde Herzrhythmusstörung ausgelöst werden kann. Die definitive Diagnose kann nur durch Verlaufsuntersuchungen gestellt werden, wenn es zur Besserung der LV-EF unter Normofrequenz und/oder Sinusrhythmus kommt. VHF stellt die häufigste Ursache einer Arrhythmie-induzierten Kardiomyopathie bei Erwachsenen dar.³⁹

1.2.4 Therapieoptionen bei Vorhofflimmern

Bei der Therapie des VHF gibt es grundsätzlich zwei Therapiestrategien: die Frequenzkontrolle und die Rhythmuskontrolle. Für beide Strategien sind sowohl Medikamente als auch die Katheterablation eine Therapieoption.^{30,39} Zur Frequenzkontrolle werden primär Medikamente eingesetzt, die die AV

(Atrioventrikuläre)-Überleitung bremsen, zum Beispiel Beta-Blocker und Herzglykoside.³⁰ Im Falle einer unzureichenden Frequenzkontrolle stellt die AV-Knoten-Ablation insbesondere bei Patienten mit vielen Komorbiditäten, schlechtem Allgemeinzustand oder bereits vorhandener Schrittmacherversorgung oder CRT (kardiale Resynchronisationstherapie)-Versorgung eine Therapieoption dar.³⁰ Die Rhythmuskontrolle beinhaltet entweder eine medikamentöse oder eine elektrische Konversion in den Sinusrhythmus. Herzinsuffiziente Patienten werden bevorzugt mit Amiodaron therapiert, da andere Medikamente auf Grund potentieller Nebenwirkungen bei eingeschränkter LV-EF kontraindiziert sind.⁴⁰ Auch eine Katheterablation mittels Pulmonalvenenisolation (PVI) und ggf. zusätzlicher Ablationsstrategien können zur Rhythmuskontrolle herangezogen werden.³⁰ Obwohl in der Klinik vielfach von einer Überlegenheit der Rhythmuskontrolle ausgegangen wird, scheiterten bisher viele Studien am Nachweis einer Verbesserung der Mortalität durch eine Rhythmuskontrolle im Vergleich zur Frequenzkontrolle.³⁰ Dies wird unter anderem auf negative Effekte und unzureichende Effektivität der zur Rhythmuskontrolle herangezogenen Antiarrhythmika zurückgeführt. Dennoch konnte für Patienten mit VHF und HFrEF eine Verbesserung der LVEF nach erfolgreicher Katheterablation nachgewiesen werden.³⁰ Zudem konnte kürzlich erstmals in einer randomisierten Studie ein Überlebensvorteil bei Patienten mit VHF und HF nachgewiesen werden, die eine Katheterablation erhalten haben, verglichen mit Patienten, deren VHF medikamentös behandelt wurde.⁴¹ Weitere Daten zur Katheterablation bei Patienten mit HF werden die AMICA und die RAFT-AF-Studie bringen.

1.3 Koexistenz von Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz

1.3.1 Prävalenz

Die HF ist mit zahlreichen Komorbiditäten assoziiert, wobei VHF eine der häufigsten darstellt. Ebenso haben Patienten mit VHF häufig auch eine HF.³⁴ In Studien, in denen VHF-Patienten das zu untersuchende Kollektiv darstellen, variierte die Prävalenz der HF von 30% bis 65%.³ Umgekehrt variierte die Prävalenz von VHF in HF-Studien von 13% bis 59%, abhängig von Dauer und Schwere der HF.^{42,43,44} VHF tritt in ungefähr 4% bei Patienten mit NYHA-Stadium I und in etwa 40% im

NYHA-Stadium IV auf. Bezüglich der Prävalenz von VHF in den HF-Subgruppen HFpEF und HFrEF gibt es kontroverse Daten. Einige Studien beobachten keinen Unterschied in der Prävalenz von VHF zwischen beiden Gruppen.^{7,45} Andere Studien hingegen stellten eine höhere Prävalenz von VHF bei Patienten mit erhaltener LV-EF (HFpEF-Gruppe) fest.^{5,23}

1.3.2 Gemeinsame pathophysiologische Mechanismen

VHF und HF sind Erkrankungen, die sich gegenseitig begünstigen.²³ Dies ist zum einen auf ähnliche Risikofaktoren zurückzuführen (z.B. Alter, arterielle Hypertension, Diabetes und Adipositas).⁴⁶ Zum anderen vermag jeweils der eine Zustand den anderen zu bedingen. VHF kann eine HF durch tachykarde Herzfrequenzen mit dadurch kürzerer diastolischer Füllungszeit und konsekutiver Reduktion des kardialen Outputs⁶, sowie Verlust der Vorhofpumpfunktion und Verlust der atrioventrikulären Synchronizität verursachen.^{47,48} Im Rahmen einer HF kann VHF durch einen erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck mit Erhöhung des linksatrialen Drucks, Zunahme der Vorhofgröße und chronischer Fibrosierung des Vorhofs ausgelöst werden.^{48,49}

1.3.3 Prädiktoren von Vorhofflimmern bei Patienten mit akut dekompenzierter Herzinsuffizienz

Eine Studie, die 904 ADHF Patienten einschloss, analysierte echokardiographische Prädiktoren für die Inzidenz von VHF. (Abb. 1-3) Die rechtsventrikuläre Dysfunktion stellte hierbei den stärksten Prädiktor für das Auftreten von VHF dar.⁵⁰ Andere Prädiktoren waren eine linksatriale Dilatation, sowie eine ventrikuläre Hypertrophie (häufiger bei rechts- als bei linksventrikulärer Hypertrophie).

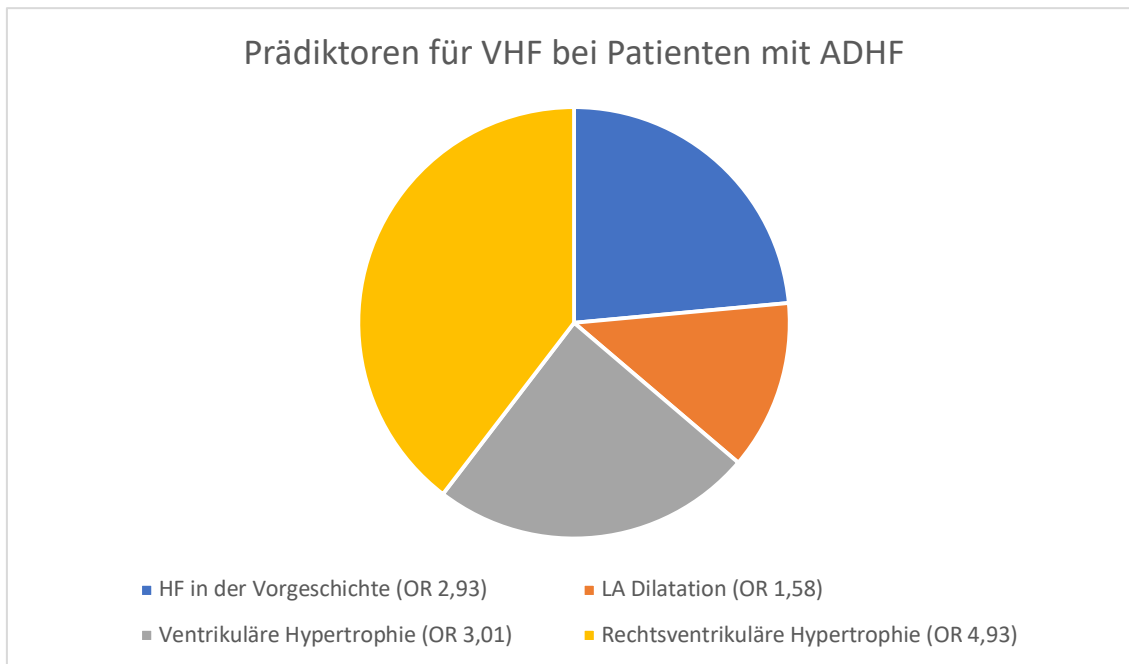


Abbildung 1-4 Prädiktoren für VHF bei Patienten mit ADHF, generiert aus Daten der ACAP-HF Datenanalyse.⁵⁰

Abkürzungen: ACAP-HF=Advanced Cardiac Admisson Program data; ADHF=akut dekompensierte Herzinsuffizienz; HF=Herzinsuffizienz; LA=linker Vorhof; VHF=Vorhofflimmern.

1.3.4 Prognostische Bedeutung

Die Prognose von Patienten mit chronischer HF und gleichzeitig bestehendem VHF ist ungünstig. Dies wurde bereits vielfach untersucht und in einer Meta-Analyse zusammengefasst, die Daten von 16 Studien mit 53.969 Patienten analysierte.⁵¹ Die Studienlage bezüglich ADHF-Patienten und deren Beeinflussung durch VHF, insbesondere hinsichtlich der langfristigen Prognose, ist dagegen spärlich.^{2,5,51} Über 50% der stationären Aufnahmen aufgrund einer ADHF gehen auf eine HF mit erhaltener LV-EF zurück, wobei deren Prävalenz weiter ansteigt.⁵² Interessanterweise weisen Patienten mit HFpEF und Patienten mit HFrEF ein ähnliches Überleben auf.⁵³ Bezüglich des Überlebens von HFpEF- und HFrEF-Patienten mit VHF differieren die Aussagen vorangegangener Studien. Zum einen konnte gezeigt werden, dass sowohl für Patienten mit chronischer HF⁵⁴, als auch für ADHF-Patienten² das Vorhandensein von VHF keinen Unterschied auf die Prognose von HFpEF- und HFrEF-Patienten hat. Dagegen beobachtete die

COACH Studie eine Assoziation von VHF mit der Prognose ausschließlich in der HFpEF-Gruppe.⁷

Eine Rolle für die Prognose von Patienten mit VHF und HF spielt die Entstehung einer Tachykardiomyopathie. In einer Studie mit 24 Patienten mit Tachykardiomyopathie und einer HF im Stadium NYHA III/IV, war die mediane Zeit vom Auftreten der Arrhythmie bis zur Entwicklung einer Kardiomyopathie und einer HF 4,2 Jahre.⁶ Pathophysiologisch kommt es durch die anhaltende Tachykardie, sowie eine reduzierte Vorhofleistung zu einer Verschlechterung der diastolischen Füllung, sowie zu einer LV- Dilatation und somit zu einer systolischen Dysfunktion. Durch die induzierte HF entsteht ein „Teufelskreis“, bei dem es zunächst, durch die diastolische Dysfunktion und durch eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz infolge einer LV- Dilatation, zu erhöhten Füllungsdrücken im linken Herzen kommt. Diese erhöhten Füllungsdrücke wiederum können elektromechanische Veränderungen im linken Vorhof verursachen, die das bestehende VHF und die sich entwickelnde Kardiomyopathie weiter verstärken.³⁹ Eine Remission der klinischen Symptomatik nach Tachykardiomyopathie, mit Wiederherstellung einer normalen LV- Funktion, wurde in mehreren Studien im Durchschnitt nach einigen Monaten ab Einleitung einer rhythmuserhaltenden Therapie beobachtet.⁵⁵

1.4 Fragestellungen

Die vorliegende Dissertation soll folgende Fragestellungen beantworten:

1. Wie hoch ist die Prävalenz von VHF bei Patienten mit ADHF?
2. Welche Auswirkungen hat VHF auf die Mortalität von ADHF Patienten?
3. Gibt es einen Unterschied bezüglich der Assoziation von VHF mit der Gesamtmortalität innerhalb der HF-Subgruppen?
4. Spielt VHF als Nebendiagnose allein (d.h. ohne VHF im EKG bei Aufnahme) eine Rolle in der Prognose von ADHF-Patienten? Lässt sich damit ein Unterschied in der Prognose von ADHF-Patienten innerhalb der verschiedenen Typen von VHF (paroxysmal, persistierend, permanent) ableiten?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie. Sie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt.

2.2 Studienpopulation

Zunächst wurden Patienten mit der Hauptdiagnose HF entsprechend der ICD-10-Codierung (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification code I50.*), die im Zeitraum zwischen dem 1. April 2008 und dem 31. Dezember 2014 in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck, mindestens 3 Tage lang stationär behandelt wurden, durch eine Abfrage im Krankenhausinformationssystem ORBIS (AGFA Healthcare, Version 08043000.1023400) identifiziert. Bei Patienten, die in diesem Zeitraum mehr als einmal hospitalisiert waren, wurde nur die erste Hospitalisierung (d.h. die Index-Hospitalisierung) berücksichtigt. Nachfolgend wurden die digitalen Entlassbriefe systematisch analysiert, um die Diagnose ADHF zu verifizieren. Hierfür musste in den Abschnitten *Anamnese* und *körperliche Untersuchung* mindestens zwei der folgenden Symptome beschrieben sein:

- Dyspnoe bei minimaler Belastung oder Ruhe / Orthopnoe (New York Heart Association functional classification \geq III),
- Jugularvenenerweiterung,
- pulmonale Rasselgeräusch und/oder
- bilaterale Ödeme der unteren Extremitäten.

Patienten ohne mindestens semiquantitativer Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion per Echokardiographie während der Index-Hospitalisierung wurden ausgeschlossen.

2.3 Datenerhebung

Patienten- und Behandlungscharakteristika wurden retrospektiv durch direkte Abfrage des Krankenhausinformationssystems ORBIS (AGFA Healthcare, Version 08043000.1023400) oder durch strukturierte Analyse von Befunden der digitalisierten Krankenakte erhoben. Basischarakteristika wie z.B. Alter, Geschlecht, Aufnahmedatum und Entlassungsdatum konnten wie Laborwerte und ICD-10-codierte Nebendiagnosen direkt aus dem Krankenhausinformationssystem abgefragt werden. Diese Abfrage wurde durch die IT-Abteilung des UKSH durchgeführt und das Ergebnis als CSV (engl. Character Separated Values)-Datei zur Verfügung gestellt. Nebendiagnosen und Komorbiditäten sowie der Herzrhythmus bei Krankenhausaufnahme wurden anhand der Entlassungsbriege ermittelt. Echokardiographische Parameter wurden aus den digitalen Echokardiographie-Befunden extrahiert. Die Datensammlung erfolgte mithilfe von Microsoft Excel (Version 15.39 (171010)). Alle Daten wurden zunächst als CSV-Dateien gespeichert. Nach der Erhebung aller Daten wurden die einzelnen CSV-Dateien in die Statistiksoftware R (Version 64 3.4.1.) eingelesen und anhand der Fallidentifikationsnummer in einer Datenbank zusammengefasst. Anschließend wurde der Datensatz vollständig anonymisiert. Die Fallidentifikationsnummer wurde durch eine fortlaufende studienspezifische Identifikationsnummer ersetzt.

2.4 Gruppeneinteilung und Definitionen

2.4.1 Gruppe 1 (Vorhofflimmern als Nebendiagnose)

Tabelle 2-1 Gruppeneinteilung – Gruppe 1 (VHF als Nebendiagnose)

HF-Gruppe	HFpEF (n = 786)		HFrEF (n = 629)	
TTE-Befund	Normal bis leichgradig eingeschränkte Pumpfunktion		Mittel bis hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion	
EF	EF ≥ 45%		EF < 45%	
VHF als ND im Arztbrief	Ja	Nein	Ja	Nein
	↓	↓	↓	↓
	473 (60.2%)	313 (39.8%)	341 (54.2%)	288 (45.8%)

Abkürzungen: EF=Ejektionsfraktion; ND=Nebendiagnose; TTE=Transthorakale Echokardiographie; VHF=Vorhofflimmern

2.4.1.1 Gruppe 1* (Vorhofflimmern bei Aufnahme bei Patienten mit Vorhofflimmern als Nebendiagnose)

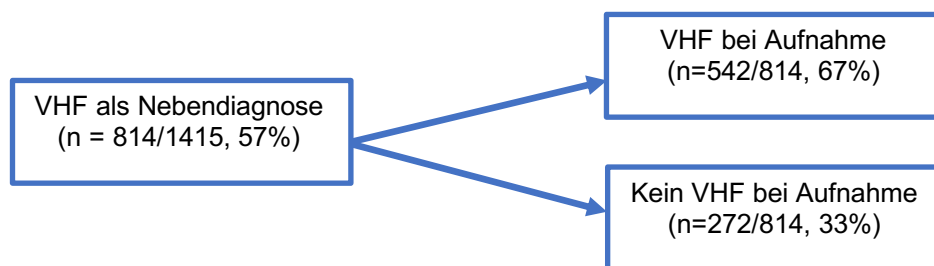


Abbildung 2-1 Gruppe 1*: Stratifizierung des Patientenkollektivs „VHF als Nebendiagnose“ aus Gruppe 1 nach „VHF bei Aufnahme ja vs. nein“

Abkürzungen: n=Anzahl an Patienten; VHF=Vorhofflimmern.

2.4.2 Gruppe 2 (Vorhofflimmern bei Aufnahme)

Tabelle 2-2 Gruppeneinteilung – Gruppe 2 (VHF bei Aufnahme)













HF-Gruppe	HFpEF (n = 728)		HFrEF (n = 558)	
TTE-Befund	Normal bis leichgradig eingeschränkte Pumpfunktion		Mittel bis hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion	
EF	EF ≥ 45%		EF < 45%	
VHF bei Aufnahme	Ja	Nein	Ja	Nein
	↓	↓	↓	↓
	317 (43.5%)	411 (56.5%)	225 (40.3%)	333 (59.7%)

Abkürzungen: EF=Ejektionsfraktion; TTE=Transthorakale Echokardiographie; VHF=Vorhofflimmern.

2.4.3 Gruppe 3 (Kombination der Variablen Vorhofflimmern als Nebendiagnose und Herzrhythmus bei Aufnahme)

In Gruppe 3 wurden die Variablen Vorhofflimmern als Nebendiagnose und Herzrhythmus bei Aufnahme miteinander kombiniert (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3 Gruppeneinteilung – Gruppe 3 (Kombination der Variablen VHF als ND und Herzrhythmus bei Aufnahme)

Bei Aufnahme	Nebendiagnose	Interpretation	Untergruppe
			
		VHF bei Aufnahme und VHF als Nebendiagnose ↓ Permanentes oder Persistierendes VHF	(a)
		VHF bei Aufnahme und kein VHF als ND ↓ Erstdiagnose VHF oder schlecht dokumentiert, daher dennoch VHF als ND angenommen (siehe Abschnitt 2.4)	
		Sinusrhythmus bei Aufnahme und VHF als Nebendiagnose ↓ Paroxysmales bzw. Konvertiertes VHF	(b)
		Nie VHF gehabt – weder als Nebendiagnose noch bei Aufnahme	(c)

Abkürzungen: ND =Nebendiagnose; VHF =Vorhofflimmern.

2.4.4 **Patientencharakteristika**

Tabelle 2-4: Darstellung der aus den Patientenakten akquirierten Daten

Basischarakteristika	-Alter (Jahre) -Geschlecht
Komorbiditäten	-KHK -Myokardinfarkte in der Vorgeschichte -PCI in der Vorgeschichte -CABG in der Vorgeschichte -Diabetes mellitus -COPD -periphere arterielle Verschlusskrankheit -stattgehabter Schlaganfall
Laborcharakteristika	-eGFR nach MDRD (ml/min/1.73 m ²) -Hämoglobin (g/dl) -Natrium (mmol/l)
Behandlungscharakteristika	-Vorhofflimmern bei Aufnahme -Symptome in Ruhe einschließlich Orthopnoe bei Aufnahme -Länge des Aufenthalts im Krankenhaus (Tage) -Verslechterung der Nierenfunktion
Echokardiographische Charakteristika	-IVC _{max} -Mitralinsuffizienz II°-III° -Trikuspidalinsuffizienz II°-III°

Abkürzungen: CABG=Koronararterieller Bypass (engl. coronary artery bypass graft); COPD=chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. chronic obstructive pulmonary disease); eGFR=engl. estimated glomerular filtration rate; HFrEF=Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-EF; KHK=Koronare Herzkrankheit; MDRD=engl. Modification of Diet in Renal Disease (Nährungsformel zur Bestimmung der GFR); NYHA=New York Heart Association; pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit; PC=Patientencharakteristika; PCI=perkutane Koronarintervention (engl. Percutaneous Coronary Intervention); VHF=Vorhofflimmern.

2.4.5 Definitionen

Die Nebendiagnose VHF wurde nach dessen Vorhandensein in der Diagnoseliste des Arztbriefes adjudiziert. Zusätzlich wurde der Herzrhythmus bei Aufnahme anhand des entsprechenden Befundes im Arztbrief extrahiert. Wurde hier VHF beschrieben, aber die Diagnose VHF fehlte in der Diagnoseliste, so wurde dennoch die Nebendiagnose VHF für die vorliegende Studie angenommen, da ein „erstmalig diagnostiziertes VHF“ aufgrund unzuverlässiger Dokumentation nicht aus den Entlassungsbriefen entnommen werden konnte. Anhand der zusätzlichen Analyse des Herzrhythmus in dem Befund des Aufnahme-EKGs war eine Subunterteilung gemäß **Gruppe 3** in Tabelle 2-3 möglich.

Dies ermöglichte eine Differenzierung zwischen den VHF-Typen in paroxysmales und konvertiertes VHF auf der einen und persistierendes, permanentes und neu diagnostiziertes VHF auf der anderen Seite. Da in den Patientenakten keine zuverlässige Dokumentation hinsichtlich der VHF-Typen vorhanden war und der zeitliche Verlauf von VHF nicht retrospektiv ermittelt werden konnte, gelang uns weder die Unterscheidung zwischen paroxysmalem oder konvertiertem VHF, noch zwischen persistierendem, permanentem und neu diagnostiziertem VHF.

Die Diagnose HFrEF wurde anhand des echokardiographischen Befundes gestellt, wenn die LV-EF als mittel- oder hochgradig reduziert beschrieben wurde. Gemäß der Echokardiographie Empfehlungen von 2005 entspricht dies einer LV-EF von <45%.⁵⁶ Dies ist nahe der aktuellen Empfehlung für eine HFrEF-Diagnose (LV-EF <40%) von der europäischen kardiologischen Gesellschaft.⁸ Patienten mit normaler oder leichtgradig reduzierter LV-EF (i.e. $\geq 45\%$) wurden in die Gruppe der Patienten mit HFpEF zugeordnet.

Häufigkeiten der oben genannten Patientencharakteristika und Komorbiditäten (Tabelle 2-4) wurden innerhalb der in Tabelle 2-3 aufgeführten **Gruppe 3** sowie innerhalb der **Gruppe 1** (Tabelle 2-1) und **Gruppe 2** (Abbildung 2-2) verglichen.

Die Verschlechterung der Nierenfunktion wurde definiert als Erhöhung der Kreatininkonzentration um das $\geq 1,5$ -fache vom Ausgangswert oder eine Erhöhung von $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ in 48 Stunden.⁵⁷

2.5 Erfassung der Mortalität

Der primäre Endpunkt dieser Studie ist die Gesamtmortalität. Hierfür wurde der Überlebensstatus (Patient lebt oder Patient verstorben) und ggf. das Todesdatum für jeden Patienten über eine Abfrage beim Einwohnermeldeamt erhoben. Diese Abfrage wurde durch das Institut für Krebsepidemiologie e.V. an der Universität zu Lübeck im Rahmen einer wissenschaftlichen Kooperation durchgeführt. Die Gesamtmortalität wurde für die Krankenhaussterblichkeit als binäre Variable analysiert und für die Langzeitsterblichkeit als Ereigniszeitanalyse. Bei letzterer wurden nicht verstorbene Patienten zum Zeitpunkt des letzten dokumentierten Kontakts, d.h. Entlassung aus der Index-Krankenhausbehandlung, Entlassung aus der letzten Krankenhausbehandlung im UKSH Lübeck, oder Datum der Anfrage des Sterberegisters zensiert.

2.6 Statistische Analyse

2.6.1 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware R (Version 64 3.4.1). Die R-Skripte wurden mit R-Studio (Version 1.0.153) geschrieben und prozessiert. Als signifikant wurde eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ für alle statistischen Tests angesehen.

2.6.1.1 Deskriptive Analysen

Die finale Studienpopulation beinhaltete alle Patienten, die den oben genannten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 2.1). Kategorische Merkmale wurden als Häufigkeiten zusammengefasst und zwischen den Gruppen mithilfe des Chi-Quadrat Tests nach Pearson verglichen. Kontinuierliche Merkmale wurden als Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben und Gruppenvergleiche mittels des Wilcoxon Rangsummen-Tests durchgeführt.

2.6.1.2 **Multivariable Analysen**

Die Assoziation des VHF-Status mit der Gesamtmortalität wurde mithilfe von Cox-Regressionsmodellen untersucht. Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse wurden als Hazard Ratios (HR) mit 95% Konfidenzintervall (95% KI) angegeben. Multivariable Modelle wurden für bei Krankenhausaufnahme ermittelbare Patientencharakteristika mit weniger als 5% fehlende Werte adjustiert. (Tabelle 2-3) Die Gesamtmortalität wurde im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse als Kaplan-Meier Kurve dargestellt und mittels Log-rank Test zwischen Gruppen verglichen.

Um den Einfluss der verschiedenen HF-Untergruppen auf die Gesamtmortalität bei vorliegendem VHF zu differenzieren, wurde die Analyse nach der LV-EF (HFrEF oder HFpEF) stratifiziert. Die Gesamtmortalität von HFpEF- und HFrEF- Patienten wurde wiederum innerhalb der Gruppe 1, 2 und 3 verglichen. Dies ergab eine Gegenüberstellung folgender Variablen:

- „Nebendiagnose VHF“ (ja versus nein) (**Gruppe 1**)
- „VHF bei Aufnahme“ (ja versus nein) (**Gruppe 2**)
- „VHF als ND und VHF bei Aufnahme“ versus „VHF als ND und kein VHF bei Aufnahme“ (**Gruppe 1***)
- „nie VHF gehabt“ versus „VHF als Nebendiagnose aber SR bei Aufnahme“ (**innerhalb Gruppe 3**)
- „nie VHF gehabt“ versus „VHF bei Aufnahme“ (**innerhalb Gruppe 3**)

Tabelle 2-5 Patientencharakteristika verwendet für Adjustierung multivariabler Modelle und deren Anzahl fehlender Werte

Alle Patientencharakteristika, die überprüft wurden	Alle Patientencharakteristika, bei denen weniger als 5 % fehlende Werte vorhanden waren	Anzahl fehlender Werte (n)
Alter	Alter	0 (0%)
Männliches Geschlecht	Männliches Geschlecht	0 (0%)
COPD	COPD	0 (0%)
Myokardinfarkt	Myokardinfarkt	0 (0%)
VHF als Nebendiagnose	VHF als Nebendiagnose	0 (0%)
Bypass-OP	Bypass-OP	0 (0%)
Diabetes	Diabetes	0 (0%)
NYHA Stadium IV	NYHA Stadium IV	0 (0%)
HFrEF	HFrEF	0 (0%)
KHK	KHK	1 (0.1%)
Schlaganfall	Schlaganfall	1 (0.1%)
Arterielle Hypertension	Arterielle Hypertension	1 (0.1%)
geschätzte GFR (eGFR) nach MDRD-Formel (einbezogen werden Kreatinin, Alter, Geschlecht und Hautfarbe)	geschätzte GFR (eGFR) nach MDRD	1 (0.1%)
Natrium	Natrium	1 (0.1%)
PCI	PCI	2 (0.2%)
pAVK	pAVK	4 (0.3%)
Mitralinsuffizienz II°-III°		118 (9.2%)
Trikuspidalinsuffizienz II°-III°		181 (14.1%)
IVC		388 (30.2%)
Troponin		429 (33.4%)

Abkürzungen: COPD=chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. chronic obstructive pulmonary disease); eGFR=geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. estimated glomerular filtration rate); HFrEF=Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-EF; IVC_{max}=maximaler inferiorer Vena cava Durchmesser; KHK=Koronare Herzkrankheit; MDRD=engl.

Modification of Diet in Renal Disease (Näherungsformel zur Bestimmung der GFR); NYHA=New York Heart Association; pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI=perkutane Koronarintervention; VHF=Vorhofflimmern.

2.6.1.3 Prädiktorenanalyse

Prädiktoren für ein VHF bei Patienten mit ADHF wurden mittels logistischer Regressionsanalyse identifiziert und getrennt für VHF bei Aufnahme und VHF als Nebendiagnose ermittelt. Als mögliche Kandidaten kamen Patientencharakteristika aus Tabelle 2-4 in Frage. Des Weiteren, mussten sie zum Aufnahmezeitpunkt verfügbar sein und <10% fehlende Werte aufweisen. Zunächst erfolgte eine Vorselektion in der nur Merkmale in die Analyse eingeschlossen wurden, die in der bereits erfolgten univariablen Analyse einen p-Wert <0.05 aufwiesen. Von den so selektierten Kandidaten wurden unabhängige Prädiktoren anschließend mittels schrittweiser Rückwärtsselektion identifiziert. Die Ergebnisse wurden als Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (95% KI) angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv (deskriptive Statistik)

Im Zeitraum zwischen dem 1. April 2008 und dem 31. Dezember 2014 wurden in der Medizinischen Klinik II des UKSH Campus Lübeck 1415 Patienten behandelt, die die Einschlusskriterien erfüllten, sodass sie in die endgültige Analyse eingeschlossen wurden.

Die Nebendiagnose VHF wurde bei 814 von 1415 (57.5%) Patienten dokumentiert. Der Herzrhythmus bei Krankenhausaufnahme konnte bei 1286 von 1415 (91.1%) Patienten ermittelt werden. Von diesen Patienten hatten 601 (46.7%) einen Sinusrhythmus, 542 (42.1%) VHF, 22 (1.7%) eine andere Vorhofftachykardie und 121 einen sonstigen Rhythmus (einschließlich Schrittmacher-Rhythmus).

Betrachtet man den Herzrhythmus bei Aufnahme und das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit der Nebendiagnose VHF in Kombination, hatten 529 Patienten (41.1%) weder VHF in der Vorgeschichte noch VHF bei Aufnahme, 215 Patienten (16.7%) hatten VHF in der Vorgeschichte aber einen Sinusrhythmus bei Aufnahme und 542 (42.1%) Patienten hatten VHF bei Aufnahme und somit automatisch die Nebendiagnose VHF.

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Prävalenz von Vorhofflimmern in den Herzinsuffizienz-Gruppen (HFrEF und HFpEF)

Für die Gruppeneinteilung sei für den gesamten Ergebnisteil auf den Abschnitt 2.4 verwiesen.

Entsprechend der Echokardiographiebefunde wurde bei 629 von 1415 (45.5%) Patienten eine HFrEF und bei 786 von 1415 (55.5%) Patienten eine HFpEF diagnostiziert.

Die Nebendiagnose VHF hatte eine höhere Prävalenz bei Patienten mit HFpEF als bei HFrEF, allerdings gab es keinen Unterschied in der Häufigkeit von VHF im Aufnahme-EKG (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1 Prävalenz von VHF innerhalb der Herzinsuffizienzuntergruppen

	HFrEF	HFpEF	p-Wert
VHF als Nebendiagnose (Gruppe 1)	54.2% (341/629)	60.2% (473/786)	0.03
VHF bei Aufnahme (Gruppe 2)	40.3% (225/558)	43.5% (317/728)	0.27

Abkürzungen: HFpEF= Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-EF; HFrEF= Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-EF; VHF= Vorhofflimmern.

3.1.2 Vergleich der Patientencharakteristika innerhalb der Gruppe 1 (Vorhofflimmern als Nebendiagnose)

In beiden Herzinsuffizienzgruppen waren Patienten mit VHF als Nebendiagnose älter, als Patienten ohne VHF und zeigten häufiger eine Trikuspidalinsuffizienz und einen größeren Vena cava inferior Durchmesser. Bei Aufnahme zeigten Patienten mit VHF als Nebendiagnose in der HFpEF Gruppe häufiger eine Mitralinsuffizienz und Symptome in Ruhe als Patienten ohne VHF als Nebendiagnose, wohingegen VHF-Patienten in der HFrEF Gruppe seltener eine KHK aufwiesen. (Tabelle 3-2)

Tabelle 3-2 Patientencharakteristika innerhalb der **Gruppe 1** (VHF als Nebendiagnose)

	HF _r EF			HF _p EF			Fehlende Daten
	Kein VHF als Nebendiagnose n=288	VHF als Nebendiagnose n=341	p-Wert	Kein VHF als Nebendiagnose n=313	VHF als Nebendiagnose n=473	p-Wert	
Demographie							
Alter (Jahre)	73 (63-80)	77 (70-82)	<0.01	78 (71-85)	81 (75-87)	<0.01	0 (0%)
Geschlecht (männlich)	194/288 (67)	32/341 (68)	0.92	24/313 (40)	86/473 (39)		0 (0%)
Komorbiditäten							
KHK	210/288 (73)	216/340 (64)	0.02	148/313 (47)	18/473 (46)	0.80	1 (0.1%)
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	95/288 (33)	91/341 (27)	0.10	64/313 (20)	77/473 (16)	0.16	0 (0%)
PCI in der Vorgeschichte	107/288 (37)	86/340 (25)	<0.01	69/313 (22)	89/472 (19)	0.32	2 (0.2%)
ACVB in der Vorgeschichte	67/288 (23)	85/341 (25)	0.70	40/313 (13)	52/473 (11)	0.52	0 (0%)
Diabetes mellitus	104/288 (36)	123/341 (36)	>0.99	122/313 (39)	156/473 (33)	0.10	0 (0%)
Chronisch obstruktive Lungenkrankheit	49/288 (17)	46/341 (13)	0.26	59/313 (19)	81/473 (17)	0.60	0 (0%)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	38/288 (13)	30/338 (9)	0.11	33/313 (11)	46/472 (10)	0.81	4 (0.3%)
Schlaganfall in der Vorgeschichte	26/288 (9)	46/341 (13)	0.10	41/313 (13)	63/472 (13)	>0.99	1 (0.1%)
Echokardiographische Charakteristika							
IVC _{max} (mm)	20 (16-24)	22 (18-26)	<0.01	7 (14-22)	21 (17-24)	<0.01	129 (9.1%)
Mitralinsuffizienz II°- III°	89/269 (33)	109/310 (35)	0.66	28/264 (11)	102/437 (23)	<0.01	439 (31.0%)
Trikuspidalinsuffizienz II°-III°	57/253 (23)	104/298 (35)	<0.01	43/240 (18)	183/417 (44)	<0.01	207 (14.6%)

Laborcharakteristika							
eGFR gemäß MDRD (ml/min/ 1,73 m ²)	58 (44-80)	54 (39-69)	<0.01	62 (42-77)	55 (40-72)	0.04	1 (0.1%)
Hämoglobin (g/dl)	129 (115-142)	130 (113-143)	0.73	120 (107-135)	120 (105-134)	0.32	
Natrium (mmol/l)	138 (136-141)	139 (137-141)	0.10	139 (136-141)	139 (136-141)	0.36	1 (0.1%)
„In-hospital“-Charakteristika							
Symptome in Ruhe einschließlich Orthopnoe bei Aufnahme	234/288 (81)	291/341 (85)	0.21	206/313 (66)	377/473 (80)	<0.01	0 (0%)
Länge des Krankenhausaufenthalts (Tage)	9 (6-14)	10 (7-14)	0.24	8 (5-12)	8 (6-13)	0.02	
Verschlechterung der Nierenfunktion	77/287 (27)	81/340 (24)	0.44	80/313 (26)	103/473 (22)	0.25	

Ergebnisse für kontinuierliche Charakteristika wurden als Median mit IQR (Interquartilsabstand) und kategorische Charakteristika als Häufigkeiten in Prozent (%) angegeben.

Abkürzungen: ACVB=Aorto-Coronarer Venenbypass; eGFR=geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. estimated glomerular filtration rate); HFpEF=Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-EF; HFrEF=Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-EF; IVC_{max}=maximaler inferiorer Vena cava Durchmesser; KHK=koronare Herzkrankheit; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease (Nährungsformel zur Bestimmung der GFR); n=Anzahl an Patienten; PCI=perkutane Koronarintervention; VHF=Vorhofflimmern.

3.1.3 Vergleich der Patientencharakteristika innerhalb der Gruppe 2 (Vorhofflimmern bei Aufnahme)

In der Gruppe „VHF bei Aufnahme“ zeigte sich ein ähnliches Bild wie in der Gruppe 1 (VHF als Nebendiagnose).

Tabelle 3-3 Patientencharakteristika innerhalb der **Gruppe 2** (VHF bei Aufnahme)

	HFrEF			HFpEF		
	SR bei Aufnahme n=333	VHF bei Aufnahme n=225	p-Wert	SR bei Aufnahme n=411	VHF bei Aufnahme n=317	p-Wert
Demographie						
Alter (Jahre)	75 (66-80)	77 (70-83)	<0.01	79 (73-85)	81 (75-87)	<0.01
Geschlecht (männlich)	227/333 (68)	146/225 (65)	0.47	168/411 (41)	120/317 (38)	0.45
Komorbiditäten						
KHK	247/333 (74)	135/224 (60)	<0.01	206/411 (50)	134/317 (42)	0.04
Myokardinfarkte in der Vorgeschichte	109/333 (33)	52/225 (23)	0.02	86/411 (21)	41/317 (13)	<0.01
PCI in der Vorgeschichte	120/333 (36)	50/224 (22)	<0.01	92/411 (22)	50/316 (16)	0.03
ACVB in der Vorgeschichte	82/333 (25)	54/225 (24)	0.95	55/411 (13)	31/317 (10)	0.17
Diabetes mellitus	117/333 (35)	81/225 (36)	0.91	155/411 (38)	104/317 (33)	0.20
Chronisch obstruktive Lungenkrankheit	55/333 (17)	24/225 (11)	0.07	77/411 (19)	54/317 (17)	0.62
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	43/333 (13)	19/222 (9)	0.14	44/410 (11)	33/317 (10)	0.99
Schlaganfall in der Vorgeschichte	35/333 (11)	33/225 (15)	0.18	55/411 (13)	45/316 (14)	0.82
Echokardiographische Charakteristika						
IVC _{max} (mm)	21 (16-24)	22 (18-26)	0.02	18 (14-23)	21 (17-24)	<0.01
Mitralinsuffizienz II° - III°	103/311 (33)	71/202 (35)	0.70	47/354 (13)	74/301 (25)	<0.01
Trikuspidalinsuffizienz II°-III°	73/295 (25)	72/199 (36)	<0.01	71/331 (21)	137/280 (49)	<0.01

Laborcharakteristika						
eGFR gemäß MDRD (ml/min/ 1,73 m ²)	58 (45-79)	53 (38-70)	0.01	59 (41-75)	56 (41-75)	0.54
Hämoglobin (g/dl)	130 (116- 143)	130 (115-142)	0.96	120 (106-135)	120 (106-134)	0.58
Natrium (mmol/l)	138 (136- 141)	139 (137-141)	0.11	139 (136-141)	139 (136-141)	0.96
„In-hospital“-Charakteristika						
Symptome in Ruhe einschließ- lich Orthopnoe bei Aufnahme	270/333 (81)	195/225 (87)	0.11	286/411 (70)	257/317 (81)	<0.01
Länge des Krankenhausaufenthalts	9 (7-14)	10 (7-13)	0.51	8 (5-11)	8 (6-13)	<0.01
Verschlechterung der Nierenfunktion	85/333 (26)	49/224 (22)	0.37	102/411 (25)	63/317 (20)	0.14

Ergebnisse für kontinuierliche Charakteristika wurden als Median mit IQR (Interquartilsabstand) und kategoriale Charakteristika als Häufigkeiten in Prozent (%) angegeben.

Abkürzungen: Abkürzungen: HFpEF=Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-EF; HFrEF=Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-EF; IVC_{max}=inferiorer Vena cava Durchmesser; n=Anzahl an Patienten; KHK=Koronare Herzkrankheit; PCI=perkutane Koronarintervention; SR=Sinusrhythmus, VHF=Vorhofflimmern.

3.1.4 Vergleich der Patientencharakteristika innerhalb der Gruppe 3 (Kombination der Variablen Vorhofflimmern als Nebendiagnose und Vorhofflimmern bei Aufnahme)

Patienten innerhalb der Gruppen „nie VHF gehabt“ **(3c)**, „VHF als Nebendiagnose aber Sinusrhythmus bei Aufnahme“ **(3b)** und „VHF bei Aufnahme“ **(3a)** hatten einen höheren Altersdurchschnitt in den VHF-Gruppen **(3a)** und **(3b)** als in der Gruppe ohne VHF **(3c)**. Weiterhin konnte ein größerer Vena cava inferior Durchmesser, sowie häufiger eine Mitralinsuffizienz II°-III° und Trikuspidalinsuffizienzen II°-III° in den VHF-Gruppen beobachtet werden, was darauf hindeutet, dass die Patienten hier schwerer erkrankt sind. Dabei fiel auf, dass die Anzahl der Klappeninsuffizienzen in der Gruppe „VHF bei Aufnahme“ **(3a)** im Vergleich zur Gruppe „VHF als Nebendiagnose aber Sinusrhythmus bei Aufnahme“ **(3b)** nochmals deutlich höher lag. Bezüglich der eGFR zeigte sich eine Abnahme der Werte in den VHF-Gruppen im Vergleich zur Gruppe „nie VHF gehabt“ **(3c)**. Eine höhere Anzahl an Personen mit Symptomen in Ruhe und ein längerer Krankenhausaufenthalt konnten in den VHF-Gruppen im Vergleich zur Gruppe ohne VHF beobachtet werden.

(Tabelle 3-5)

Tabelle 3-4 Vergleich von Patientencharakteristika innerhalb der **Gruppe 3** (Kombination der Variablen VHF als ND und VHF bei Aufnahme)

	Nie VHF gehabt (c) n= 529	VHF als ND aber SR bei Aufnahme (b) n= 215	VHF bei Aufnahme (a) n= 542	p-Wert
Demographie				
Alter (Jahre)	76 (68-83)	78 (73-84)	79 (73-85)	<0.01
Geschlecht (männlich)	271/529 (51)	124/215 (58)	266/542 (49)	0.10
Komorbiditäten				
KHK	315/529 (60)	138/215 (64)	269/541 (50)	<0.01
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	135/529 (26)	60/215 (28)	3/542 (17)	<0.01
PCI in der Vorgeschichte	149/529 (28)	63/215 (29)	100/540 (19)	<0.01
ACVB in der Vorgeschichte	93/529 (18)	44/215 (20)	85/542 (16)	0.28
Diabetes mellitus	197/529 (37)	75/215 (35)	185/542 (34)	0.56
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	95/529 (18)	37/215 (17)	78/542 (14)	0.20
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	65/529 (12)	22/214 (10)	52/539 (10)	0.37
Schlaganfall in der Vorgeschichte	62/529 (12)	28/215 (13)	78/541 (14)	0.42
Echokardiographische Charakteristika				
IVC _{max} (mm)	19 (15-23)	21 (16-24)	21 (17-25)	<0.01
Mitralinsuffizienz II°-III°	99/472 (21)	51/193 (26)	45/503 (29)	0.02
Trikuspidalinsuffizienz II°-III°	88/439 (20)	56/187 (30)	209/479 (44)	<0.01
Laborcharakteristika				
eGFR bezüglich MDRD (ml/min/173m ²)	61 (44-79)	55 (41-67)	55 (41-73)	<0.01
Hämoglobin (g/dl)	125 (111-139)	126 (108-139)	124 (109-138)	0.78
Natrium (mmol/l)	138 (136-141)	139 (136-141)	139 (136-141)	0.28
„In-hospital“-Charakteristika				
Vorhofflimmern bei Aufnahme				

Symptome in Ruhe einschließlich Orthopnoe bei Aufnahme	383/529 (72)	173/215 (80)	452/542 (83)	<0.01
Länge des Krankenhausaufenthalts (Tage)	8 (6-13)	9 (6-13)	9 (6-13)	0.04
Verschlechterung der Nierenfunktion	134/529 (25)	53/215 (25)	112/541 (21)	0.18

Ergebnisse für kontinuierliche Charakteristika wurden als Median mit IQR (Interquartilsabstand) und kategorische Charakteristika als Häufigkeiten in Prozent (%) angegeben.

Abkürzungen: eGFR=estimated glomerular filtration rate; IVC_{max}=inferiorer Vena cava Durchmesser; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease (Näherungsformel zur Bestimmung der GFR); n=Anzahl an Patienten; KHK=Koronare Herzkrankheit; ND=Nebendiagnose; PCI=percutaneous coronary intervention; SR=Sinusrhythmus, VHF=Vorhofflimmern.

3.2 Klinisches Outcome:

3.2.1 Vergleich der Gesamtmortalität von Patienten mit versus ohne Vorhofflimmern als Nebendiagnose

3.2.1.1 Gesamtmortalität im Gesamtkollektiv

Die mediane Nachbeobachtungsdauer aller Patienten betrug 16 (IQR 7-36) Monate. Während dieser Zeit starben 500 (35.3%) Patienten. Betrachtet man alle Patienten, war die Nebendiagnose VHF, nicht aber der HF-Typ mit der Gesamtmortalität assoziiert (HR für HF_rEF verglichen mit HF_pEF, 1.02; 95% KI 0.86-1.22; p=0.79, Abb.3-1). Es konnte also kein Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen den beiden HF-Gruppen festgestellt werden. (Abb.3-1)

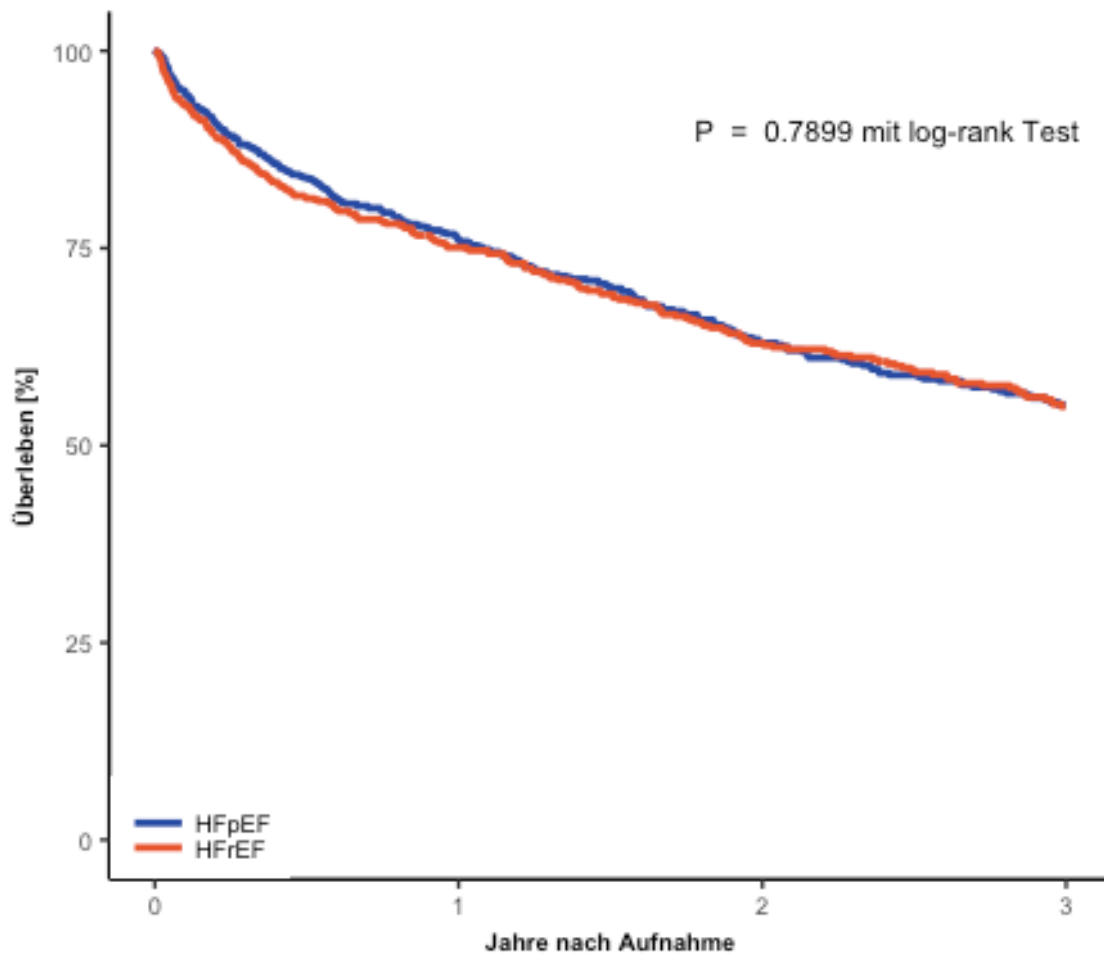


Abbildung 3-1 Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität nach Herzinsuffizienztyp (HFpEF versus HFrEF).

Auf der y-Achse ist das Überleben in % und auf der x-Achse die Zeit in Jahren nach Aufnahme angegeben. Abkürzungen: HFpEF=Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-EF; HFrEF=Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-EF.

Im Gesamtkollektiv ist die Nebendiagnose VHF signifikant mit der Gesamtmortalität assoziiert (HR 1.55; 95% KI 1.29-1.87; $p < 0.001$; Abb. 3-2). Dies galt auch nach Adjustierung für Patienten-Charakteristika mit weniger als 5% fehlenden Werten (aufgelistet in Abschnitt 2.4.2.2), die bei Krankenhausaufnahme ermittelt wurden (HR 1.35; 95% KI 1.12-1.64; $P = 0.002$). Das Risiko für das Ereignis Tod war für Patienten mit VHF also 55% höher, als für Patienten ohne VHF (und 35% höher nach Adjustierung) (Tabelle 3-5). Patienten ohne VHF als Nebendiagnose zeigten dementsprechend ein besseres Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse (Abb. 3-2).

Tabelle 3-5 Gesamtmortalität von Patienten mit VHF als Nebendiagnose (ja versus nein) im Gesamtkollektiv

	Nicht adjustiert		adjustiert	
Population	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Gesamtkollektiv (n=1415)	1.55 (1.29-1.87)	<0.001	1.35 (1.12-1.64)	0.002

(Hazard ratio (HR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) für die Gesamtmortalität mithilfe des univariablen und multivariablen Cox Regressionsmodells)

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall; HR=Hazard ratio; HFpEF=Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-EF; HFrfEF=Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-EF; HR=Hazard ratio; Int.=Interaktion; n=Anzahl an Patienten.

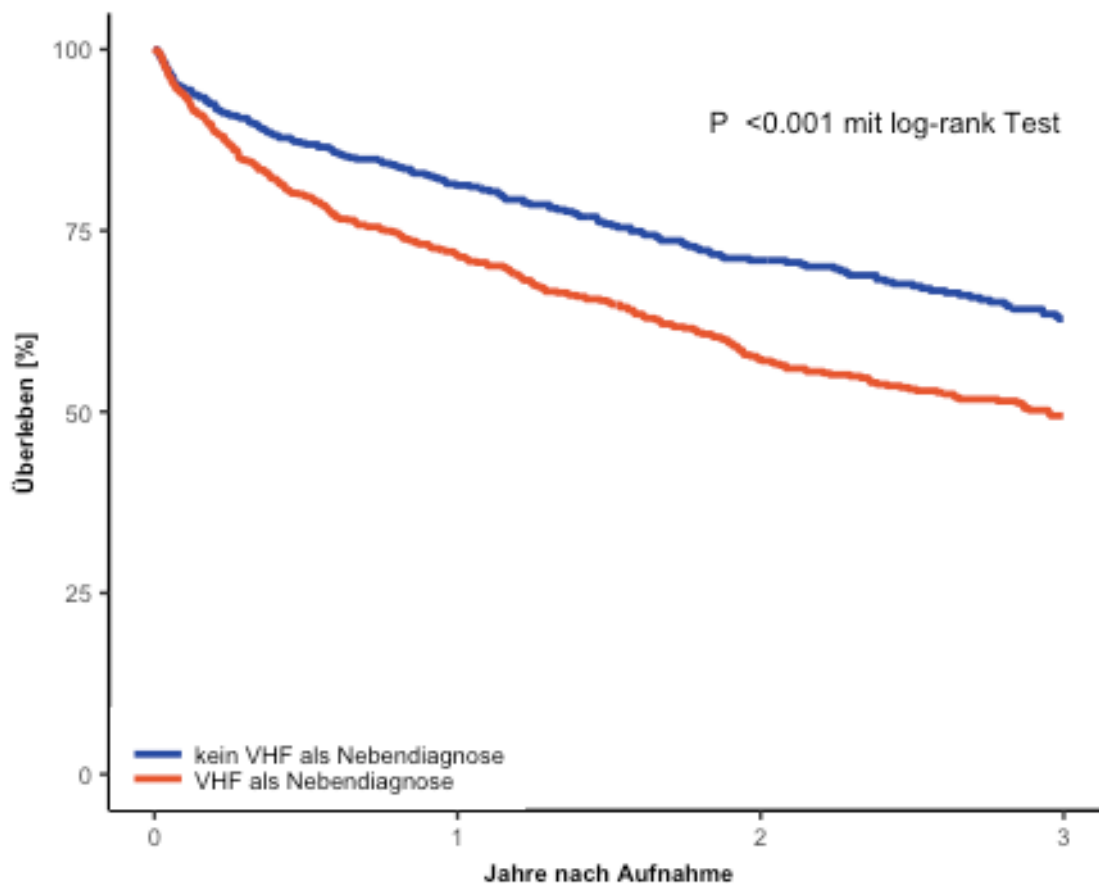


Abbildung 3-2 Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität von Patienten mit Nebendiagnose VHF (ja versus nein im Gesamtkollektiv).

Auf der y-Achse ist das Überleben in % und auf der x-Achse die Zeit in Jahren nach Aufnahme angegeben. Abkürzungen: VHF= Vorhofflimmern.

3.2.1.2 Gesamtmortalität in den Herzinsuffizienz-Gruppen (HFrEF und HFpEF) (Gruppe 1)

Nach Aufteilung der Kohorte in die Herzinsuffizienzgruppen HFrEF und HFpEF, zeigte sich eine Assoziation von VHF mit einer erhöhten Gesamtmortalität für HFpEF, allerdings nicht für HFrEF Patienten (HFrEF: HR 1.15; 95% KI 0.89-1.49, $p=0.296$; HFpEF: HR 2.09; 95% KI 1.59-2.73, $p<0.001$). Diese Assoziation war unabhängig nach Adjustierung für Patientencharakteristika (aufgelistet im Abschnitt 2.4.2.2) mit weniger als 5% fehlenden Werten, die bei Aufnahme ermittelt wurden (HFrEF: HR: 0.96; KI 0.73-1.26, $p=0.752$; HFpEF: HR 1.90, KI 1.44-2.51, $p<0.001$; Abb. 3-3). Der Gruppenunterschied wurde mithilfe eines Interaktionsterms im Regressionsmodell ($p=0.002$) bestätigt (Tabelle 3-6).

Die Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier ergaben niedrigere Überlebenskurven für Patienten mit VHF als Nebendiagnose in beiden HF-Gruppen im Vergleich zu Patienten ohne VHF als Nebendiagnose. Innerhalb der HF-Gruppen zeigten HFpEF-Patienten eine bessere Prognose als HFrEF-Patienten, wenn kein VHF vorhanden war und ein geringeres Überleben, wenn ein VHF als Nebendiagnose existierte. (Abb. 3-5) Dieser Gruppenunterschied war signifikant und ergab im Log-Rank-Test einen p -Wert von <0.001 .

Exakt diese Tendenzen ließen sich auch in der Kaplan-Meier-Analyse für **Gruppe 2** (VHF bei Aufnahme) feststellen (Abb. 3-4).

Tabelle 3-6 Gesamtmortalität innerhalb der **Gruppe 1** (VHF als Nebendiagnose)

Hazard ratio (HR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) für die Gesamtmortalität mithilfe des univariablen und multivariablen Cox Regressionsmodells

	Nicht adjustiert			adjustiert		
Population	HR (95% KI)	p-Wert	p-Wert für Interaktion	HR (95% KI)	p-Wert	p-Wert für Interaktion
HFrEF (n= 629)	1.15 (0.885- 1.49)	0.296		0.96 (0.73- 1.26)	0.752	
HFpEF (n= 786)	2.09 (1.59- 2.73)	<0.001	0.002	1.90 (1.44- 2.51)	<0.001	0.002

Abkürzungen: KI= Konfidenzintervall; HF=Herzinsuffizienz; HR=Hazard ratio; HFpEF=Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-EF; HFrEF=Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-EF.

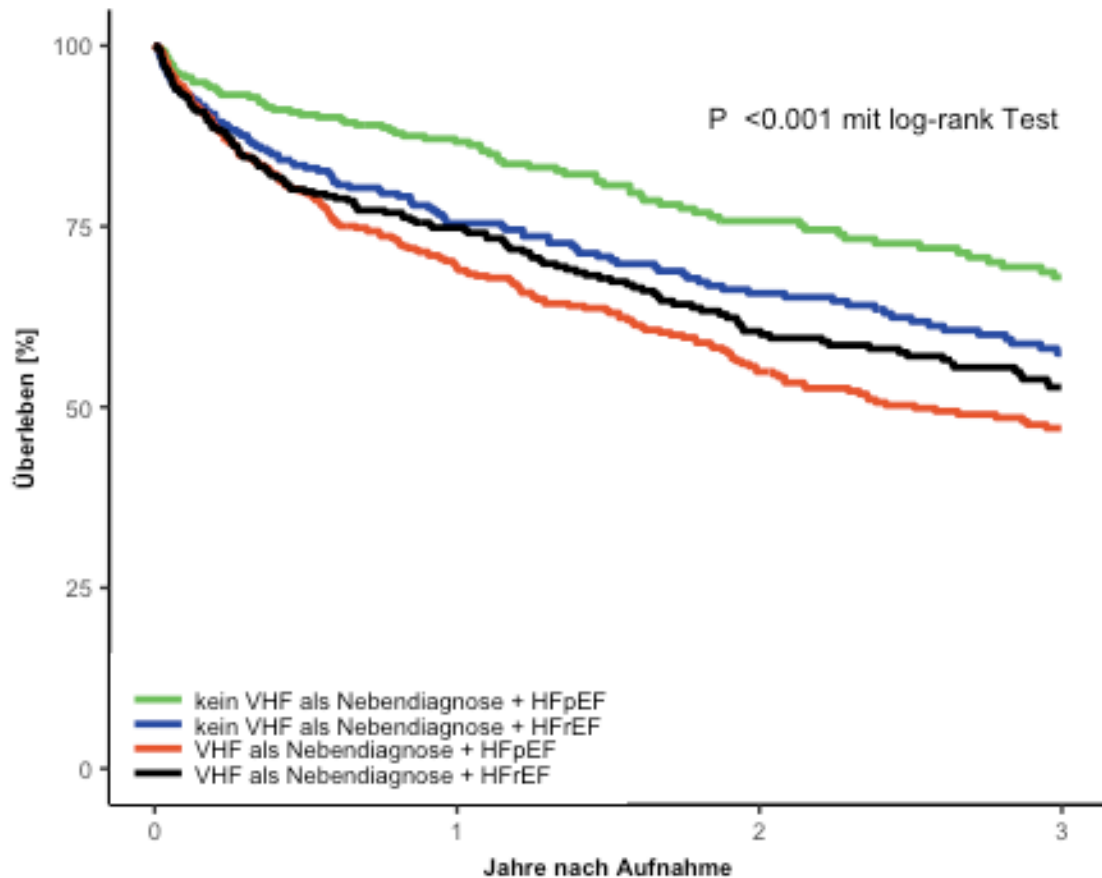


Abbildung 3-3 Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität innerhalb der **Gruppe 1** (VHF als Nebendiagnose)

Auf der y-Achse ist das Überleben in % und auf der x-Achse die Zeit in Jahren nach Aufnahme angegeben. Abkürzungen: HFpEF=Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-EF; HFrEF=Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-EF; VHF=Vorhofflimmern.

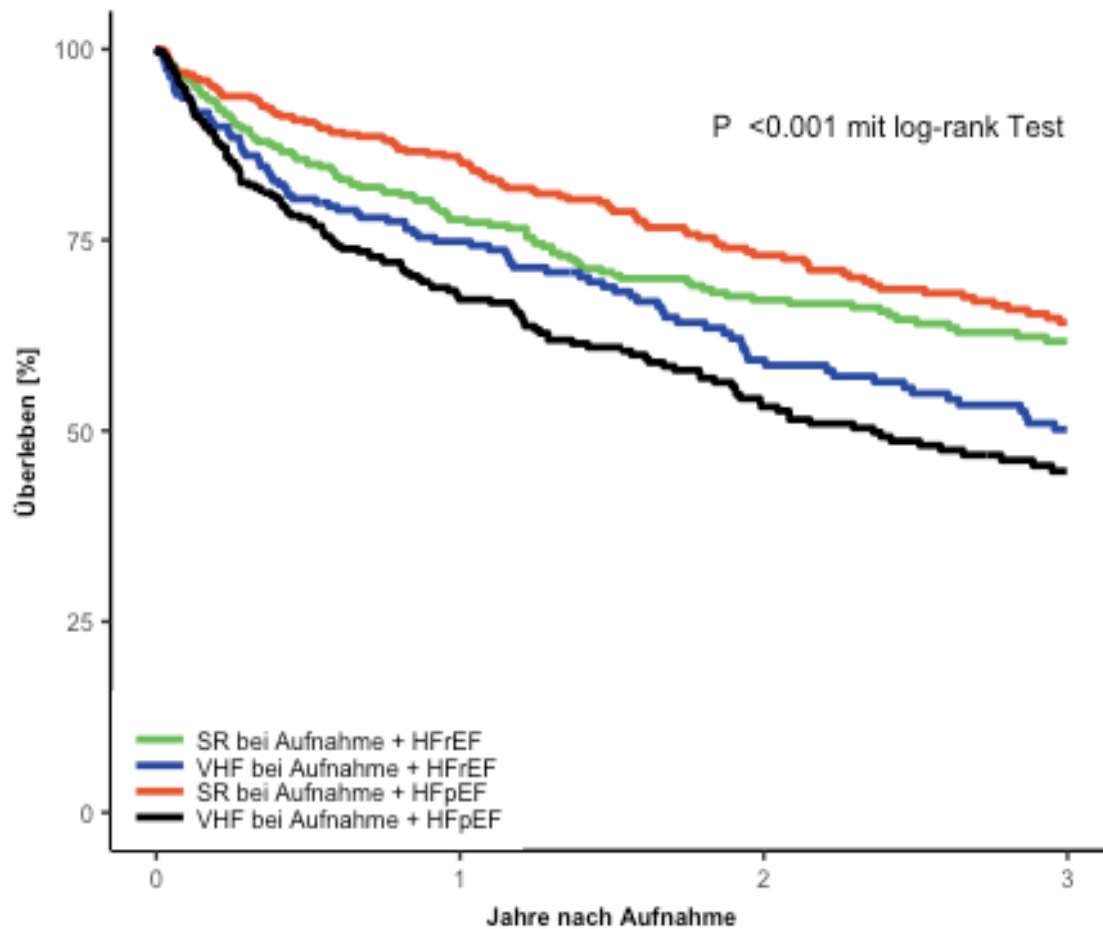


Abbildung 3-4 Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität innerhalb der **Gruppe 2** (VHF bei Aufnahme).

Auf der x-Achse ist das Überleben in % und auf der y-Achse die Zeit in Jahren nach Aufnahme angegeben. Abkürzungen: HFpEF=Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-EF; HFrEF=Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-EF; SR=Sinusrhythmus; VHF=Vorhofflimmern.

3.2.2 Vergleich der Gesamtmortalität in Gruppe 1* (Vorhofflimmern bei Aufnahme bei Patienten mit Vorhofflimmern als Nebendiagnose)

Unter ausschließlicher Berücksichtigung von Patienten mit VHF als Nebendiagnose, zeigten Patienten mit VHF bei Aufnahme eine höhere Gesamtmortalität als Patienten mit Sinusrhythmus bei Aufnahme (HR 1.39; 95% KI 1.06-1.81; p=0.017; Abb. 3-8).

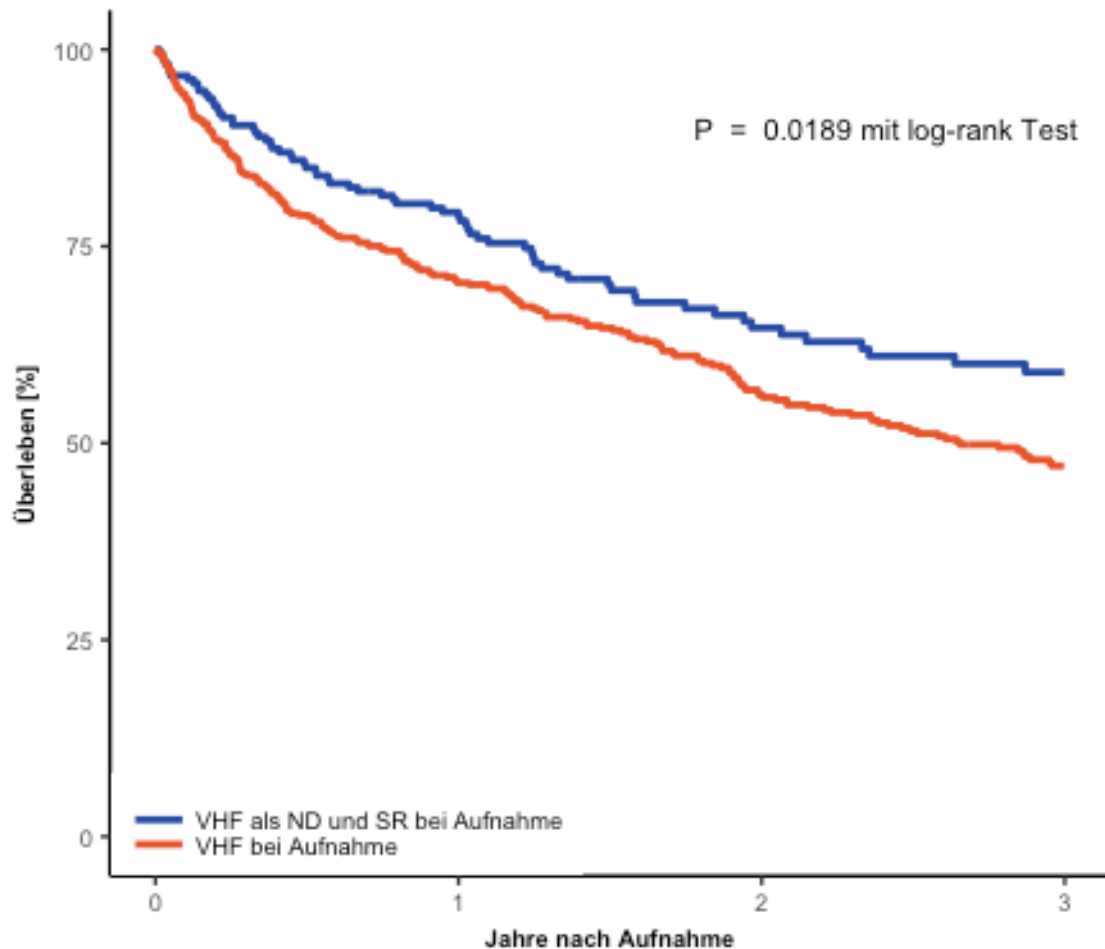


Abbildung 3-5 Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität innerhalb der **Gruppe 1*** (VHF bei Aufnahme bei Pat. mit VHF als Nebendiagnose). Abkürzungen: SR=Sinusrhythmus, VHF=Vorhofflimmern.

3.2.3 Vergleich der Gesamtmortalität innerhalb der Gruppe 3 (b) (Vorhofflimmern als Nebendiagnose und Sinusrhythmus bei Aufnahme) und Gruppe 3 (c) (nie Vorhofflimmern gehabt)

Vergleicht man die beiden Gruppen „nie VHF gehabt“ (**3c**) und „VHF als Nebendiagnose aber Sinusrhythmus bei Aufnahme“ (**3b**) zeigte sich eine höhere Gesamtmortalität für Patienten mit „VHF als Nebendiagnose aber Sinusrhythmus bei Aufnahme“ (**3b**), zum einen im Gesamtkollektiv und zum anderen nach Aufteilung in die HF-Subgruppen, ausschließlich in der HFpEF-Gruppe. Diese Assoziation war nach Adjustierung nur unabhängig signifikant für die HFpEF Gruppe (HFpEF nach Adjustierung: HR:1.56; 95% KI 1.05-2.33, p=0.03). Eine

Bestätigung des Gruppenunterschieds erfolgte mittels Interaktionstest ($p=0.044$) (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7 Gesamtmortalität in den Gruppen „Nie VHF gehabt“ (3c) versus „VHF als Nebendiagnose aber SR bei Aufnahme“ (3b)

Hazard ratio (HR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) für die Gesamtmortalität mithilfe des univariablen und multivariablen Cox Regressionsmodells

	Nicht adjustiert			adjustiert		
Population	HR (95% KI)	p-Wert	p-Wert für Interaktion	HR (95% KI)	p-Wert	p-Wert für Interaktion
Gesamtkollektiv (n=1286)	1.31 (0.98- 1.74)	0.069		1.13 (0.85- 1.52)	0.402	
HFrEF (n= 558)	0.96 (0.62- 1.49)	0.862	0.051	0.83 (0.53- 1.28)	0.396	0.044
HFpEF (n= 728)	1.73 (1.17- 2.56)	0.006		1.56 (1.05- 2.33)	0.030	

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall; HR=Hazard ratio; HFpEF=Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-EF; HFrEF=Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-EF.

3.2.4 Vergleich der Gesamtmortalität innerhalb der Gruppe 3 (a) (Vorhofflimmern als Nebendiagnose und Vorhofflimmern bei Aufnahme) und Gruppe 3 (c) (nie Vorhofflimmern gehabt)

Der Vergleich der beiden Gruppen „nie VHF gehabt“ (3c) und „VHF bei Aufnahme“ (3a) führte zu ähnlichen Ergebnissen wie in Abschnitt 3.3.2. dargestellt. Nach Adjustierung konnte ausschließlich in der HFpEF-Gruppe eine signifikant höhere Gesamtmortalität für Patienten mit VHF bei Aufnahme im Vergleich zu Patienten ohne VHF festgestellt werden (HFpEF: HR 2.13; 95% KI 1.56-2.90), $p<0.001$). Der Gruppenunterschied wurde mithilfe des Interaktionstests bestätigt ($p=0.026$) (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8 Gesamtmortalität in den Gruppen „Nie VHF gehabt“ (3c) versus „VHF bei Aufnahme“ (3a)

Hazard ratio (HR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) für die Gesamtmortalität mithilfe des univariablen und multivariablen Cox Regressionsmodells

	Nicht adjustiert			adjustiert		
Population	HR (95% CI)	p-Wert	p-Wert für Interaktion	HR (95% CI)	p-Wert	p-Wert für Interaktion
Gesamtkollektiv (n=1286)	1.81 (1.47- 2.24)	<0.001		1.62 (1.30- 2.02)	<0.001	
HFrEF (n= 558)	1.32 (0.97- 1.80)	0.076	0.007	1.19(0.86- 1.64)	0.302	0.026
HFpEF (n= 728)	2.41 (1.78- 3.25)	<0.001		2.13 (1.56- 2.90)	<0.001	

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall; HR= Hazard ratio; HFpEF=Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-EF; HFrEF=Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-EF.

Die Kaplan-Meier-Analyse aus den Untergruppen der Gruppe 3 zeigte das kürzeste Überleben für Patienten mit „VHF bei Aufnahme“ (3a), gefolgt von Patienten mit „VHF als Nebendiagnose aber Sinusrhythmus bei Aufnahme“ (3b) und das beste Überleben für die Patientengruppe „nie VHF gehabt“ (3c) (Abb. 3-6). Der Gruppenvergleich wurde mit dem Log-Rank-Test validiert und ergab einen p-Wert von <0.001.

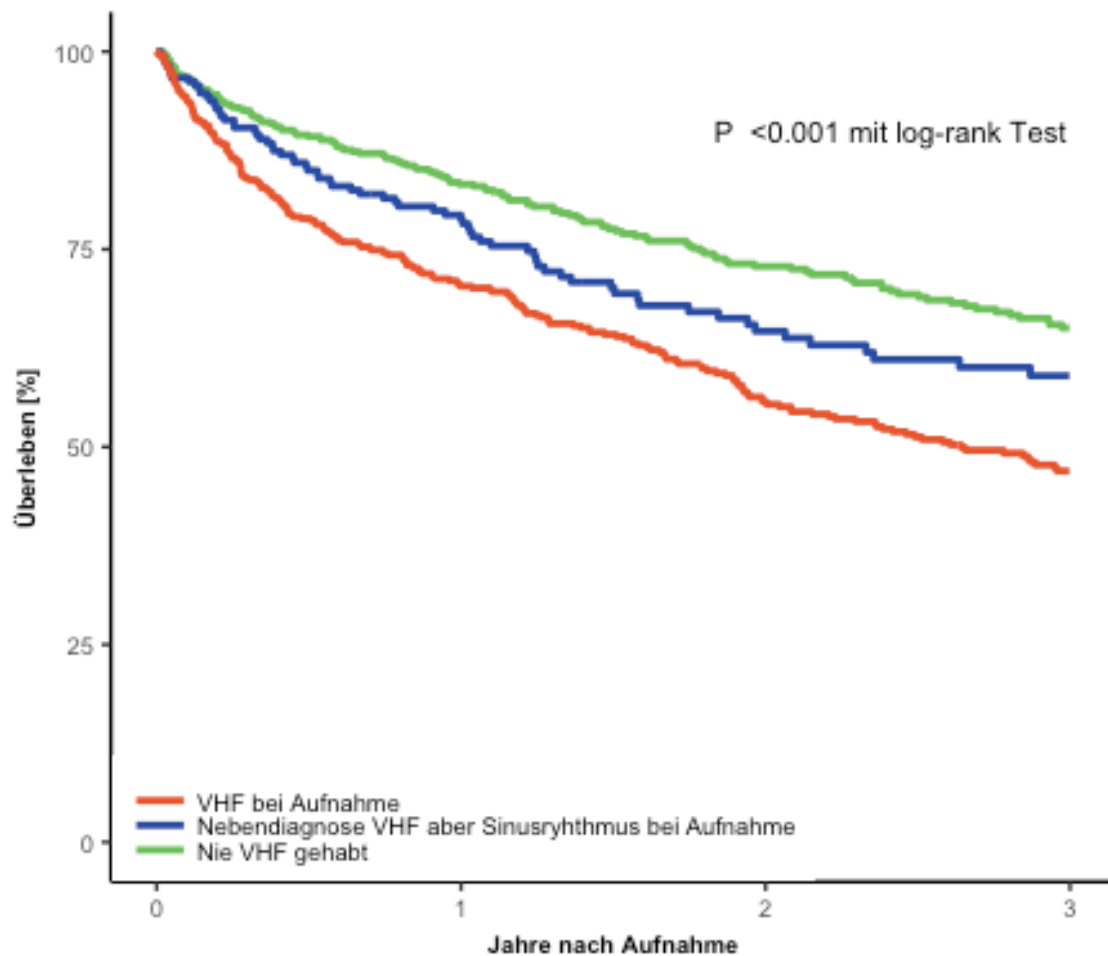


Abbildung 3-6 Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität innerhalb der **Gruppe 3** (Kombination der Variablen VHF als Nebendiagnose und VHF bei Aufnahme)

Auf der x-Achse ist das Überleben in % und auf der y-Achse die Zeit in Jahren nach Aufnahme angegeben. Abkürzungen: SR=Sinusrhythmus, VHF=Vorhofflimmern.

3.3 Prädiktorenanalyse

Mittels multivariabler logistischer Regression wurden das Alter und eine hochgradige Mitralinsuffizienz als unabhängige Prädiktoren für ein VHF (VHF als Nebendiagnose) bei Patienten mit akut dekompenzierter Herzinsuffizienz identifiziert. Ein Myokardinfarkt wurde als negativer Prädiktor identifiziert.

Tabelle 3-9 Logistische Regressionsanalyse vor und nach schrittweiser Rückwärtsselektion (stepwise backward selection) für Prädiktoren eines Vorhofflimmerns (für VHF als Nebendiagnose)

	Univariable Regressionsanalyse		Multivariable Regressionsanalyse	
	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert
MI \geq II° (ja vs. nein)	1.39 (1.07-1.81)	0.015	1.41(1.07-1.86)	0.014
Alter (pro Jahr)	1.03 (1.02-1.04)	<0.001	1.03 (1.02-1.04)	<0.001
eGFR bezüglich MDRD (pro ml/min/173m ²)	1.00 (0.99-1.00)	0.034	1.00 (0.99-1.00)	0.302
Myokardinfarkt (ja vs. nein)	0.58 (0.44-0.77)	<0.001	0.64 (0.46-0.87)	0.005
PCI (ja vs. nein)	0.57 (0.43-0.74)	<0.001	0.76 (0.58-1.05)	0.099
KHK (ja vs. nein)	0.64 (0.51-0.79)	<0.001	0.76 (0.58-1.01)	0.055

Abkürzungen: eGFR=geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KHK=Koronare Herzkrankheit; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease (Näherungsformel zur Bestimmung der GFR); MI=Mitralinsuffizienz; OR=Odds ratio; PCI=perkutane Koronarintervention (engl. Percutaneous Coronary Intervention).

Die Berechnung von Prädiktoren für VHF bei Aufnahme in unserem Patientenkollektiv ergab dieselben Prädiktoren (Alter und hochgradige Mitralinsuffizienz).

4 Diskussion

Die Bedeutung von VHF hinsichtlich der Gesamtmortalität bei Patienten mit ADHF wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht.^{2,5,52} Somit gibt es bisher keinen eindeutigen Konsens bezüglich einer prognostischen Relevanz von VHF sowohl bei ADHF-Patienten mit HF_rEF, als auch mit HF_pEF. Zudem wurde bislang überwiegend die kurzfristige Prognose (z.B. Krankenhausmortalität, 30-Tagemortalität und Länge des Krankenhausaufenthalts) untersucht. Daher war es Ziel dieser Studie zu überprüfen, inwieweit die Prognose von Patienten mit einer ADHF durch die Diagnose VHF sowohl im Gesamtkollektiv, als auch nach Stratifizierung entsprechend der LVEF, langfristig beeinträchtigt wird. Im Vergleich zu vorherigen Studien ist eine Besonderheit unserer Studie die Differenzierung verschiedener VHF-Typen durch die Kombination der Nebendiagnose VHF und dem EKG-Rhythmus bei Aufnahme (siehe Abschnitt 2.2). Wir betrachteten zum einen Patienten mit VHF als Nebendiagnose und Patienten mit VHF bei Aufnahme getrennt voneinander und zum anderen beide Variablen in Kombination.

Als Kernaussage stellten wir insgesamt in einem multivariablen Model, in welchem für die bereits genannten Merkmale adjustiert wurde (siehe Abschnitt 2.6.1.2) fest, dass VHF unabhängig mit der Mortalität assoziiert ist. Bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren galt dies sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch – nach Aufspaltung der Patientengruppe hinsichtlich reduzierter und erhaltener LV-EF – für Patienten mit HF_pEF. Dabei ließ sich feststellen, dass VHF bei Aufnahme die Prognose in einem größeren Ausmaß beeinflusst als VHF als Nebendiagnose.

Diese Studie wies eine sehr hohe Prävalenz von VHF als Nebendiagnose in einer großen, aufgrund von ADHF hospitalisierten Patientenpopulation, auf.

Die Prävalenz der Nebendiagnose VHF war in unserer Patientenpopulation mit 57,5% vergleichbar hoch zu anderen ADHF-Studien (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1 Prävalenz von VHF in ADHF-Studien

Prävalenz in ADHF Studien (%)	Unsere Studie	CHANCE-HF ⁴⁴	ATOMIC-AHF ⁵⁸	RELAX-AHF ⁵⁹	CARRESS-HF ⁶⁰	DOSE ⁶¹	GWTG-HF ²	Linssen et al. ⁷
VHF als ND	57.5	58.9	54.5	51.9	54.3	52.6	-	-
VHF bei Aufnahme	42.1	-	-	-	-	-	31.4	-
VHF im Entlassungs-EKG	-	-	-	-	-	-	-	37.5

Abkürzungen: ADHF=akut dekompensierte Herzinsuffizienz (engl. acute decompensated heart failure); ATOMIC-AHF=Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure; CARRESS-HF=Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure ; CHANCE-HF=Carbohydrate Antigen-125-guided Therapy in Heart Failure ; DOSE=Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure ; GWTG-HF=Get With The Guidelines Heart Failure; RELAX-AHF=Serelaxin in acute heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction; ND=Nebendiagnose; VHF=Vorhofflimmern

In der jüngst publizierten GWTG-HF Studie war die Prävalenz von VHF mit 31.4% geringer, was auf die dort angewandte Definition von VHF zurückzuführen ist.² In dieser Analyse wurde VHF definiert als das Vorhandensein von VHF bei Aufnahme, ungeachtet von VHF in der Vorgeschichte.² Näher an diesem Wert war die Prävalenz von VHF bei Aufnahme in unserer Kohorte mit einem Wert von 42.1%. Interessanterweise stellten wir einen höheren Anteil von VHF in der HFpEF- im Vergleich zur HFrEFSubgruppe fest (60.2% versus 54.2%, p=0.03). Diesbezüglich zeigen vorherige Studien kontroverse Ergebnisse. Bezüglich ADHF Patienten

zeigte Linssen et al. eine ähnliche Prävalenz von VHF in beiden HF Gruppen (37,5%).⁷ Mendez et al. stellte dagegen eine höhere Prävalenz in der HFpEF Gruppe fest.⁵ In der CHARM Studie zeigte sich ebenfalls eine höhere Prävalenz in der HFpEF Gruppe im Vergleich zur HFrEF Gruppe (16% versus 12%).²³ Hier wurden Patienten mit einer chronischen HF untersucht, daher lassen sich hier insgesamt womöglich niedrigere Prävalenzen für VHF feststellen als bei Studien die ADHF Patienten einschlossen. (Tabelle 4-1) Mit Blick auf die ADHF Population ist zur definitiven Klärung eine große prospektive Registrierung mit einheitlicher Definition von HFpEF/HFrEF sowie von VHF entsprechend der aktuellen Leitlinien notwendig.

Die europäischen Leitlinien für VHF differenzieren zwischen fünf Unterformen von VHF („erst diagnostiziertes“, „paroxysmales“, „persistierendes“, „lang-anhaltend persistierendes“ und „permanentes“ VHF).³⁰ Aufgrund des retrospektiven Designs unserer Studie war es für uns nicht möglich, VHF sicher entsprechend der aktuellen Leitlinien zu klassifizieren, da hinsichtlich der VHF-Typen keine verlässliche Dokumentation in den Patientenakten vorhanden war und sich im Nachhinein der zeitliche Verlauf von VHF nicht mehr bestimmen ließ. Es lässt sich jedoch vermuten, dass Patienten mit VHF als Nebendiagnose und Sinusrhythmus bei Aufnahme ein paroxysmales oder konvertiertes VHF aufweisen, wohingegen Patienten mit VHF bei Aufnahme erstmalig diagnostiziertes VHF, persistierendes oder permanentes VHF haben dürften.

Folglich lässt sich vermuten, dass in unserer Studie 215 Patienten (17%) an paroxysmalem (oder konvertiertem) VHF litten („VHF als Nebendiagnose und Sinusrhythmus bei Aufnahme“), wohingegen 542 Patienten (42%) VHF bei Aufnahme, erstmalig diagnostiziertes, persistierendes, lang-persistierendes oder permanentes VHF hatten. Da wir von einem insgesamt eher niedrigen Anteil an neu diagnostiziertem VHF ausgehen, hatte die Mehrheit der Patienten mit VHF bei Aufnahme dementsprechend vermutlich lang persistierendes oder permanentes VHF, was zu einer fortgeschrittenen Erkrankung passen würde. In Übereinstimmung mit einer retrospektiven spanischen Registeranalyse, war auch dort die permanente Unterform von VHF die häufigste in einer ADHF Population.⁵ Die Prävalenz von VHF betrug hier insgesamt 40% und permanentes VHF machte einen Anteil von 73.5% aus.⁵

Bisher wurden keine Analysen bezüglich des prognostischen Einflusses der einzelnen Unterformen von VHF bei ADHF-Patienten publiziert. Die COACH-Studie verwendete Entlassungs-EKGs für die Diagnosestellung von VHF, sodass Patienten mit paroxysmale oder persistierenden VHF, die erfolgreich während des Krankenhausaufenthalts spontan, medikamentös oder elektrisch konvertierten, nicht in die VHF-Gruppe, sondern in die Gruppe der Patienten mit Sinusrhythmus aufgenommen wurden.⁷ In einer retrospektiven Studie, in der der kurzfristige Einfluss von VHF auf Patienten mit ADHF untersucht wurde (30 Tage Mortalität), wurde die Diagnose VHF nur anhand der vorbekannten Diagnosen gestellt, ungeachtet des EKG-Rhythmus bei Aufnahme oder während der Krankenhausbehandlung.⁶² In der GWTG-HF-Studie wurde zwar unterteilt in neu diagnostiziertes VHF (VHF bei Aufnahme und kein VHF als ND) und vorbekanntes VHF, allerdings wurde nicht differenziert zwischen Patienten mit VHF als Nebendiagnose und Sinusrhythmus bei Aufnahme und Patienten ohne VHF als Nebendiagnose und Sinusrhythmus bei Aufnahme. Alle Patienten mit Sinusrhythmus im Aufnahme-EKG wurden somit zu der Gruppe „kein VHF“ zugeordnet, unabhängig von ihrer Vorgeschichte. Die paroxysmale Form bzw. konvertiertes VHF wurde daher nicht erfasst.²

In unserer Studie lassen sich dagegen Tendenzen bezüglich der einzelnen VHF Typen ableiten. Wir konnten feststellen, dass, zumindest in der HFpEF-Subgruppe, sogar VHF in der Vorgeschichte ohne Anwesenheit von VHF im Aufnahme-EKG eine signifikante prognostische Relevanz bei Patienten mit ADHF hat. Es lässt sich vermuten, dass nicht nur die persistierende/permanente Form von VHF bzw. ein neu diagnostiziertes VHF, sondern auch die paroxysmale Form (bzw. konvertiertes VHF) eine prognostische Relevanz hat.

Unter ausschließlicher Berücksichtigung von Patienten mit VHF als Nebendiagnose wiesen Patienten mit VHF bei Aufnahme eine höhere Gesamtmortalität auf, als Patienten mit Sinusrhythmus bei Aufnahme (HR 1.39; 95% CI 1.06-1.81; P=0.017). VHF bei Aufnahme (und damit persistierendes oder permanentes VHF) war dementsprechend stärker assoziiert mit einer Verschlechterung der Prognose als „VHF als Nebendiagnose und Sinusrhythmus bei Aufnahme“ (und damit paroxysmales oder konvertiertes VHF). Dies lässt vermuten, dass sich Patienten mit VHF bei Aufnahme in einem weiter fortgeschrittenem Krankheitsstadium befinden, was dadurch unterstützt wird, dass diese Patienten in unserer Studie

häufiger moderate bis schwere Trikuspidalinsuffizienzen und einen größeren Vena cava inferior Durchmesser aufwiesen. Dies sind Indikatoren für eine Rechtsherzinsuffizienz, welche ein Marker für eine schlechte Prognose bei HFrEF und HFpEF ist.⁶³ Des Weiteren fiel eine niedrigere GFR bei Patienten mit „VHF bei Aufnahme“ im Vergleich zu Patienten mit „VHF als Nebendiagnose und Sinusrhythmus bei Aufnahme“ auf, was ebenfalls für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium spricht. Unsere Ergebnisse diesbezüglich stimmen mit der bisherigen Literatur überein, in der eine höhere Anzahl an Komplikationen bei permanentem im Vergleich zu paroxysmale VHF festgestellt wurde.⁶⁴

Zwei Metaanalysen zeigten, dass VHF bei Patienten mit chronischer HF mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist.^{6,51} Eine dieser Metaanalysen, die sowohl retrospektive als auch randomisierte Studien einschloss, untersuchte auch den Einfluss der LV-EF auf die Prognose. Im Ergebnis führte VHF bei Patienten mit HFpEF zu einer stärkeren Verschlechterung der LVEF als bei Patienten mit HFrEF.⁶ Allerdings wurden hier zum einen sowohl Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, als auch Patienten mit ADHF, gemeinsam betrachtet, und zum anderen Studien einbezogen, die nur den kurzfristigen Einfluss (z.B. 30 Tage-Mortalität und Krankenhausmortalität) von VHF auf die Prognose untersuchten.⁶ Im Vergleich zu unserer Studie wurde hier eine geringere Assoziation von VHF mit Mortalität bei HFrEF-Patienten festgestellt, wohingegen es bei uns gar keinen Einfluss in der HFrEF Gruppe gab [HR 1.07 (95%KI 1.01-1.12) versus HR 0.96 (95%KI 0.73-1.26)] In der Metaanalyse wurden Hazard Ratios – für den Einfluss von VHF auf die Gesamtmortalität bei HF-Patienten – von randomisierten und retrospektiven Studien zusammengefasst („pooled HRs“) und ergaben einen Wert von 1.17 für das Gesamtkollektiv, für HFpEF Patienten betrug der Wert 1.20.⁶ Dementsprechend stellte auch diese Metaanalyse eine stärkere Assoziation von VHF auf HFpEF-, als auf HFrEF-Patienten fest. Interessanterweise ließ sich beim Vergleich randomisierter und retrospektiver Studien innerhalb dieser Metaanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Hazard Ratios der beiden Studienmodelle feststellen.⁶

Die Assoziation von VHF und Mortalität bei Patienten mit ADHF und speziell Patienten mit HFpEF war in unserer Studie relativ stark im Vergleich zu anderen Studien (Tabelle 4-2). Dies könnte möglicherweise am Patientenkollektiv liegen,

welches in unserer Studie nur ADHF Patienten, bei der Metaanalyse jedoch sowohl ADHF- als auch Patienten mit chronischer HF, umfasst.

In Bezug auf die alleinige Betrachtung von ADHF Patienten konnte eine große retrospektive Analyse zeigen, dass VHF unabhängig assoziiert ist mit einer größeren Krankenhausmortalität und einem längeren Krankenhausaufenthalt.² Im Vergleich zu unserer Studie (Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren) wurde in dieser Studie der kurzfristige Einfluss von VHF untersucht (Krankenhausmortalität). Einen Unterschied in der Assoziation von VHF und Krankenhausmortalität innerhalb der beiden HF-Subgruppen konnte diese Studie nicht aufzeigen, sodass man hier vermutete, dass der Einfluss von VHF auf die Prognose unabhängig vom HF-Typ ist.²

Die gleiche Schlussfolgerung zog eine kleine retrospektive Analyse aus Brasilien.⁵ Auch hier wurde nur die kurzfristige Prognose untersucht (Krankenhausmortalität und Länge des Krankenhausaufenthalts) und es zeigte sich eine unabhängige Assoziation von VHF mit einer schlechteren Prognose.⁵

Die ASCEND-HF-Studie beschrieb eine Assoziation von VHF mit einer erhöhten 30 Tage Mortalität bei ADHF-Patienten, wobei in dieser Studie nicht nach LV-EF stratifiziert wurde. Nach Adjustierung (für Alter, Gewicht, Blut-Harnstoff-Stickstoff, systolischer Blutdruck, Natrium, Schweregrad der Dyspnoe, erhöhter Jugularvenendruck, Vorgeschichte zerebrovaskulärer Erkrankungen, COPD und HF-Rehospitalisierung 1 Jahr vor Aufnahme) war diese Assoziation nicht signifikant.⁵²

Der prognostische Einfluss von VHF bei ADHF Patienten mit erhaltener versus reduzierter LV-EF wurde in der COACH-Substudie analysiert.⁷ In dieser Substudie erfolgte die Diagnosestellung von VHF anhand des Entlassungs-EKGs. Bei 336 von 927 Patienten (36%) wurde VHF diagnostiziert. VHF war ausschließlich bei Patienten mit HFpEF und nicht bei Patienten mit HFrEF verbunden mit einem erhöhten Risiko für den kombinierten Endpunkt „Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung“. Für die Gesamtmortalität konnten im Gegensatz zu unserer Studie keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden. Dennoch wurde eine größere Zahl an Todesfällen in der VHF-Untergruppe beobachtet. Im Gegensatz dazu stellte unsere Studie eine Assoziation von VHF mit einer erhöhten Gesamtmortalität sowohl in der Gesamtpopulation der ADHF Patienten, als auch in der HFpEF-, nicht jedoch in der HFrEF-Untergruppe fest.

Tabelle 4-2 Vergleich der Hazard Ratios für den Einfluss von VHF auf die Prognose innerhalb der HF-Subgruppen

Studie	Beschreibung	Endpunkte	HF gesamt		HFrEF		HFpEF		
			HR (KI)	p-Wert	HR (KI)	p-Wert	HR (KI)	p-Wert	Int.
Eapen et al.	Retrospektive amerikanische Studie (Fallzahl 66.357)	30 Tagemortalität und Wiederaufnahme nach 30 Tagen in ADHF	1.08 (1.03-1.14)	0.003	1.00 (0.94-1.08)	0.92	1.16 (1.08-1.25)	<0.001	0.001
Linssen et al.	Randomisierte niederländische Studie (Fallzahl 927)	Tod oder Hospitalisierung aufgrund HF in ADHF (Follow-up 18 Monate)	1.25 (0.88-1.77)	na	1.05 (0.80-1.38)	0.72	1.49 (1.04-2.14)	0.03	na
Olsson et al.	Randomisierte multizentrische Studie (Fallzahl 7.599)	Tod oder Hospitalisierung aufgrund HF in CHF und Gesamtmortalität (Follow-up 38 Monate)	1.26 (1.10-1.44)	na	1.22 (1.04-1.43)	<0.001	1.37 (1.06-1.79)	0.001	0.04
Cheng et al.	Metaanalyse aus 20 randomisierten und retrospektiven Studien (Fallzahl 152.306)	(siehe Linssen et al., Olsson et al., Eapen et al. und weitere Einzelstudien)	1.17 (1.11-1.23) (pooled)	na	1,07 (1,01-1,12) (pooled)	na	1.20 (1.12-1.28) (pooled)	na	<0.01
Unsere Studie	Retrospektive Studie (Fallzahl 1415)	Gesamtmortalität in ADHF (Follow-up 36 Monate)	1.35 (1.12-1.64)	0.002	0.96 (0.73-1.26)	0.752	1.90 (1.44-2.51)	<0.001	0.02

Abkürzungen: na=nicht angegeben; CHF= chronische Herzinsuffizienz; KI=Konfidenzintervall; HF=Herzinsuffizienz; HFpEF=Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-EF; HFrEF=Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-EF; HR=Hazard ratio; Int.=Interaktion; na=nicht angegeben.

Vergleicht man die SR-Gruppen beider HF-Gruppen miteinander, fällt auf, dass viele Komorbiditäten (darunter KHK, Myokardinfarkte und PCIs) und auch einige echokardiographische Charakteristika (darunter Trikuspidal- und Mitralinsuffizienzen und ein vergrößerter Vena cava Durchmesser) häufiger bei HFrEF-Patienten vorzufinden waren. Dies spricht dafür, dass diese Patienten (HFrEF und SR) einen schwereren Krankheitsverlauf als Patienten mit HFpEF und SR haben, was wiederum sowohl durch ein häufigeres Auftreten von Symptomen in Ruhe (Tabelle 4-2), als auch durch eine höhere Gesamtmortalität in der Cox-Regressions- und der Kaplan Meier Analyse unterstützt wird (siehe Abschnitt 3.2.1.2). VHF-Patienten zeigten im Gegensatz dazu eine höhere Gesamtmortalität in der HFpEF-Gruppe. Passend dazu ließ sich nur in der HFpEF-Gruppe ein signifikanter Anstieg bezüglich der Häufigkeiten einer Mitralinsuffizienz und von Symptomen in Ruhe in der VHF-Gruppe verglichen mit der SR-Gruppe feststellen. Eine Trikuspidalinsuffizienz und eine signifikante Größenzunahme des V. cava Durchmessers konnten wir dagegen in beiden HF-Gruppen häufiger in der VHF- im Vergleich zur SR-Gruppe beobachten (Tabelle 4-2). Zudem identifizierten wir eine hochgradige Mitralinsuffizienz als Prädiktor für ein Auftreten von VHF bei Patienten mit ADHF. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass die LV-Dilatation sowohl beim Auftreten von VHF, als auch bei der Entstehung einer Mitralinsuffizienz beteiligt ist.³⁹

Es lässt sich postulieren, dass Patienten mit SR in der HFrEF-Gruppe schwerer betroffen waren, als Patienten mit HFpEF (HFrEF Patienten zeigten ein geringeres Überleben in der Kaplan-Meier-Analyse, mehr Komorbiditäten, häufiger echokardiographische Auffälligkeiten und mehr Symptome in Ruhe). Dagegen scheint VHF stärker assoziiert zu sein mit der Schwere des Krankheitsverlaufs von HFpEF- im Vergleich zu HFrEF-Patienten (nur bei HFpEF signifikant häufiger Symptome in Ruhe und echokardiographische Veränderungen).

Allerdings traten bei Patienten mit VHF im Vergleich zu Patienten mit SR in beiden HF-Gruppen seltener eine KHK, Myokardinfarkte und PCIs auf (Tabelle 4-2). Es zeigte sich also insgesamt eine Abnahme dieser Komorbiditäten bei ADHF-Patienten im Falle eines koexistierendem VHF. Dies bestätigte sich in unserer Prädiktorenanalyse. Myokardinfarkte stellten einen negativen Prädiktor für das Auftreten von VHF dar. Ähnliche Tendenzen ließen sich auch für eine KHK und PCI beobachten, allerdings waren die Ergebnisse hierfür nicht signifikant.

Vergleicht man die Patienten-Charakteristika und die Ereignisraten der COACH Substudie und unserer Studie, lässt sich erkennen, dass unsere Patientenkohorte weiter fortgeschrittene Krankheitsverläufe aufwies (z.B. Symptome in Ruhe waren deutlich häufiger), was zu der höheren Ereignisrate (240 versus 500 Tode) geführt haben dürfte, sodass unsere Studie eine größere Aussagekraft für die Erfassung signifikanter Unterschiede bezüglich der Krankheitsverläufe und der Mortalität innerhalb der HF-Gruppen hat.

Patienten mit HFpEF und VHF zeigten in unserer Studie ähnliche Komorbiditätsprofile im Vergleich zur COACH Studie.⁷ So zeigten sich in beiden Studien nur in der HFpEF-Gruppe signifikant häufiger Klappendysfunktionen bei Patienten mit VHF im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus (Tabelle 4-3).

Myokardinfarkte und PCIs in der Anamnese waren neben unserer Studie sowohl in der COACH-⁷, als auch in der CHARM-Studie²³ seltener bei VHF- im Vergleich zu SR-Patienten innerhalb beider HF-Gruppen. Selbiges gilt für die KHK, die in unserer Studie und in der CHARM Studie²³ seltener bei Patienten mit VHF als bei Patienten mit Sinusrhythmus in beiden HF-Gruppen vorhanden war (Tabelle 4-3).

Die Tatsache, dass eine KHK bei HFpEF, im Vergleich zu Patienten mit HFrEF, seltener an der Ätiologie der HF beteiligt ist, zeigten Studien bereits vor einigen Jahren¹⁵ und wird somit von unserer Studie bestätigt. Für Myokardinfarkte wurde dies bisher noch nicht bestätigt.

Tabelle 4-3 Patientencharakteristika wichtiger Studien im Vergleich

	HFrEF	HFrEF		HFpEF	HFpEF	
	VHF	SR	p-Wert	VHF	SR	p-Wert
Linssen et al.⁷						
Klappendysfunktion	126 (59%)	218 (53%)	0.24	78 (65%)	100 (55%)	<0.001
Myokardinfarkt	85 (40%)	194 (48%)	0.06	27 (22%)	81 (44%)	<0.001
NYHA IV	6 (3%)	12 (3%)	na	6 (5%)	7 (4%)	na
Eapen et al.⁶²						
KHK	11399 (68.6%)	9158 (69.6%)	0.046	10492 (54.7%)	9291 (53.4%)	0.01
Myokardinfarkt	6778 (40.8%)	5110 (38.9%)	<0.001	4871 (25.4%)	4030 (23.2%)	<0.001
Olsson et al.²³						
Myokardinfarkt	294 (43.9%)	2370 (60.7%)	na	115 (24.1%)	1225 (48.1%)	na
PCI	57 (8.5%)	645 (16.5%)	na	31 (6.5%)	495 (19.4%)	na
KHK	341 (50.9%)	2634 (67.4%)	na	158 (33.1%)	1548 (60.8%)	na
Unsere Studie						
KHK	135/224 (60)	247/333 (74)	<0.001	134/317 (42)	206/411 (50)	0.04
Myokardinfarkte	52/225 (23)	109/333 (33)	0.02	41/317 (13)	86/411 (21)	0.007
PCI	50/224 (22)	120/333 (36)	<0.001	50/316 (16)	92/411 (22)	0.03
Trikuspidalinsuffizienz	72/199 (36)	73/295 (25)	0.008	137/280 (49)	71/331 (21)	<0.001
Mitralinsuffizienz	71/202 (35)	103/311 (33)	0.70	74/301 (25)	47/354 (13)	<0.001
Symptome in Ruhe	195/225 (87)	270/333 (81)	0.11	257/317 (81)	286/411 (70)	<0.001

Abkürzungen: KHK=Koronare Herzkrankheit; PCI=perkutane Koronarintervention; SR=Sinusrhythmus, VHF=Vorhofflimmern.

Eine Erklärungsmöglichkeit für die stärkere Assoziation von VHF mit der Gesamtmortalität bei HFpEF- gegenüber HFrEF-Patienten kann vermutlich über die Pathophysiologie erfolgen. HFpEF und HFrEF unterliegen unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen, sodass hämodynamische Effekte von VHF ebenfalls in den beiden HF-Gruppen differieren. Patienten mit HFpEF haben häufig eine abnormale diastolische Funktion und leiden häufig an einer Hypertrophie und einer reduzierten Compliance des linken Ventrikels.⁶⁵ Das Auftreten von VHF resultiert in einer Reduktion der diastolischen Füllungszeit und die Mitwirkung des Vorhofs bei der diastolischen Füllung hat vermutlich einen tiefgehenderen Einfluss auf Herzinsuffizienzpatienten mit diastolischer Dysfunktion und demnach auf Patienten mit erhaltener LV-EF.^{46,66} In der Theorie haben diese Patienten einen größeren Benefit von einer Rhythmuskontrolle.⁶⁵ Hierzu gibt es allerdings noch keine Studien, da bisher nur Patienten mit einer systolischen Dysfunktion in jene Studien einbezogen wurden, die den Benefit von Rhythmus- versus Frequenzkontrolle bei Patienten mit VHF und Herzinsuffizienz untersuchten.

Die Katheterablation ist eine etablierte Therapie bei Patienten mit symptomatischem VHF.⁶⁷⁻⁶⁹ Hinsichtlich der Beseitigung eines VHF ist die Katheterablation effektiver als eine antiarrhythmische medikamentöse Therapie.⁶⁷ Auch Wilber et al. konnte bei Patienten mit paroxysmalem VHF und mindestens einem Therapieversuch mit Antiarrhythmika zeigen, dass die Katheterablation einer antiarrhythmischen medikamentösen Therapie hinsichtlich der Befreiung von VHF und Verbesserung von Symptomen überlegen ist.⁶⁸ Viele Erkrankungen, wie zum Beispiel ein arterieller Hypertonus, ein metabolisches Syndrom und eine Kardiomyopathie gehen mit einer geringeren Erfolgsrate nach VHF-Ablation einher.⁶⁵

Hinsichtlich VHF-Patienten mit HF konnte festgestellt werden, dass eine erfolgreiche Ablation assoziiert ist mit einer signifikanten Verbesserung der LV-EF und einer Reduktion der Vorhofgröße.⁷⁰ Dies kann vermutlich zum Teil darauf zurückgeführt werden, dass VHF bei bestehender HF häufig über eine atriale Fibrosierung ausgelöst wird.⁶⁵ Auch VHF selbst induziert ein atriales Remodelling, welches zu einer Aufrechterhaltung und Progression von VHF führt.⁶⁵ Katheterablationen können potentiell das atriale Remodeling und die linksatriale Vergrößerung reduzieren und dadurch einer erneuten Entstehung von VHF entgegenwirken.^{71,72}

Weitere Studien konnten eine signifikante Verbesserung der systolischen Funktion nach Katheterablation von paroxysmalem oder persistierendem VHF bei Patienten mit HFrEF nachweisen.⁷³⁻⁷⁵ Demnach empfehlen die europäischen VHF Leitlinien bei symptomatischen Patienten mit VHF und HFrEF, vor allem im Falle einer vermuteten Tachykardiomyopathie, eine Katheterablation durchzuführen, um die Symptome und die kardiale Funktion zu verbessern.³⁰ Die jüngst publizierte CASTLE-AF Studie konnte sogar erstmals eine Reduktion der Mortalität bei Patienten mit HFrEF und VHF feststellen, die mit einer Katheter-Ablation behandelt wurden, im Vergleich zu konventionellen medikamentösen Therapien.⁴¹

Bezüglich Katheterablationen bei HFpEF-Patienten mit VHF gibt es bis dato keine Therapieempfehlungen, da die bisherigen Daten auf eine einzige kleine retrospektive Studie limitiert sind und praktisch keine randomisierten Daten für diese Patientengruppe existieren.⁷⁶ Darüberhinaus wurden bis jetzt keine anderen Therapien zur Verbesserung der Prognose von Patienten mit HFpEF aufgezeigt.

4.1 Limitationen

Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Datenanalyse handelt, bestehen einige nennenswerte methodische Einschränkungen.

Zum einen war es uns nicht möglich VHF gemäß den aktuellen Guidelines zuverlässig zu klassifizieren, da die einzelnen VHF-Typen bedauerlicherweise nicht sicher den Patientenakten zu entnehmen waren und der zeitliche Verlauf von VHF nicht retrospektiv zu bestimmen war. So konnten wir weder zwischen einem paroxysmalen VHF und konvertiertem VHF, noch zwischen persistierendem, permanentem und neu diagnostiziertem VHF unterscheiden. Dies ist jedoch von Relevanz für unsere Ergebnisse, da neu diagnostiziertes VHF vermutlich eine bessere Prognose als permanentes und persistierendes VHF hat und dies daher unsere Ergebnisse bezüglich der Assoziation jener VHF-Gruppe auf die Gesamtmortalität von ADHF- Patienten mindert.

Zum anderen wurde die LV-EF in den meisten Fällen semiquantitativ beurteilt, wodurch eine Differenzierung zwischen HFrEF und HFpEF gemäß aktueller Richtwerte aus Leitlinien nicht exakt erfolgen konnte.

Laborparameter wie NT- proBNP und Harnstoff, sowie klinische Parameter (z.B. Blutdruck und Herzfrequenz) wurden bedauerlicherweise nicht zuverlässig genug in den Patientenakten dokumentiert und standen daher nicht in ausreichender Menge

zur Verfügung, um sie als Ko-Variablen in die Regressionsanalyse einzubeziehen. Dies galt ebenso für eine detaillierte Differenzierung klinischer Symptome der Herzinsuffizienz und für den Herzrhythmus bei Entlassung. Des Weiteren wurden Nebendiagnosen aus den vorliegenden Arztbriefen extrahiert, welche sicherlich in ihrer Qualität variabel und nicht immer vollständig waren.

Trotz allem handelte es sich bei den von uns genutzten Daten um Daten, welche seinerzeit auch während der Krankenhausbehandlung in entsprechenden klinischen Fällen genutzt wurden. Man kann daher davon ausgehen, dass unsere Daten den tatsächlichen klinischen Alltag widerspiegeln. Zudem untersuchten wir eine Kohorte mit hoher Fallzahl im Vergleich zu anderen Studien, der Endpunkt Mortalität wurde sehr zuverlässig über eine Abfrage beim Einwohnermeldeamt bestimmt und unsere Ergebnisse stimmen gut mit bereits vorliegenden Studienergebnissen überein.

Aufgrund der beschriebenen methodischen Limitationen sind die Ergebnisse der Analysen als explorativ und hypothetisch anzusehen. Daher sollten sie Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen sein.

4.2 Ausblick

Angesichts der starken Assoziation zwischen VHF und dem Überleben von Patienten mit HFpEF und der bisherigen Lücke in der Literatur bezüglich effektiver Therapien in diesem Patientenkollektiv, erscheinen Studien zur Untersuchung, ob interventionelle Therapiestrategien zur Rhythmuskontrolle, wie die Katheterablation von VHF, bei Patienten mit HFpEF positive Effekte aufweisen, sinnvoll. Neben Faktoren, die auch bei HFrEF Patienten einen potentiellen Vorteil der Katheterablation erbringen (z.B. Steigerung des Herzzeitvolumens durch zum einen die Wiederherstellung eines normofrequenten, regelmäßigen Herzschlags und zum anderen den erneuten Gewinn von Vorhofpumpfunktion), spielt bei HFpEF Patienten die Reduzierung der linksatrialen Vergrößerung eine besondere Rolle.⁶⁵ Die linksatriale Vergrößerung ist sowohl ein Marker für die Schwere als auch für die Chronifizierung der diastolischen Dysfunktion und die Höhe der linksatrialen Drucksteigerung.⁶⁵ Linksatriale Dysfunktionen, darunter erhöhte linksatriale Drücke und linksatriale Vergrößerungen, werden häufiger bei HFpEF Patienten festgestellt.⁷⁷ Interessanterweise zeigte eine Studie, dass die linksatriale Dysfunktion nur bei

HFpEF- und nicht bei HFrEF- Patienten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist.⁷⁷ Deshalb ist es vermutlich besonders wichtig, einer linksatrialen Vergrößerung bei Patienten mit HFpEF entgegenzuwirken.

Die Katheterablation von VHF hat das Potential eine Dilatation des linken Vorhofs zu reduzieren und könnte somit nicht nur bei HFrEF, sondern auch bei HFpEF hinsichtlich der Prognose günstig sein.⁷¹

5 Zusammenfassung

Die HF ist heute die führende Todesursache in den westlichen Industrienationen.²⁰ VHF und HF sind stetig wachsende Epidemien, die aufgrund gemeinsamer Risikofaktoren und überschneidender pathophysiologischer Mechanismen häufig gemeinsam auftreten.¹ Es wird eine HF mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF, engl. Heart Failure with reduced Ejection Fraction) von einer HF mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF, engl. Heart Failure with preserved Ejection Fraction) unterschieden. Einige Studien weisen darauf hin, dass VHF ausschließlich bei HFpEF-Patienten Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat.^{7,62} Hier wurden die Patienten bislang jedoch überwiegend im kurzfristigen Verlauf (z.B. Krankenhausmortalität, 30-Tagemortalität und Länge des Krankenhausaufenthalts) untersucht.^{7,62} Da die Prävalenz der HF mit erhaltener LV-EF in den letzten Jahren weiter ansteigt, es jedoch gerade in diesem Patientenkollektiv wenig Therapieoptionen gibt, ist es wichtig, dieses Krankheitsbild besser zu verstehen, insbesondere im Hinblick auf häufige Komorbiditäten die den Krankheitsverlauf prognostisch beeinflussen, um hier mögliche Therapieansatzpunkte zu erfassen. Ziel dieser Studie war es daher zu überprüfen, wie sich die Prävalenzen von VHF je nach Art der Herzinsuffizienz darstellen und herauszufinden, ob die langfristige Prognose (Gesamtmortalität) von HFpEF-Patienten in größerem Maße durch VHF beeinflusst wird, als dies bei HFrEF-Patienten der Fall ist.

Unsere Analyse umfasst die Daten von 1415 Patienten, die aufgrund von ADHF ins Krankenhaus aufgenommen wurden. Von diesen hatten 45,5% eine HFrEF und 55,5% eine HFpEF. Die Patienten wurden dichotomisiert bezüglich des Vorhandenseins oder der Abwesenheit der Nebendiagnose VHF. Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität. Insgesamt hatten 57,5% der Patienten die Nebendiagnose VHF. Diese trat mit 60,2% häufiger bei HFpEF-, als bei HFrEF-Patienten (54,2%) auf. Im adjustierten Cox Regressionsmodell war VHF bei Patienten mit ADHF assoziiert mit einer erhöhten Gesamtmortalität. In der stratifizierten Analyse zeigte sich jedoch nur eine unabhängige Assoziation von VHF bei HFpEF- und nicht bei HFrEF-Patienten. Es erfolgte eine weitere Differenzierung des VHF-Status mithilfe der kombinierten Betrachtung von VHF als Nebendiagnose und des Herzrhythmus im Aufnahme-EKG. VHF bei Aufnahme (als Surrogat für

persistierendes oder permanentes VHF) war prognostisch schlechter als die Diagnose VHF mit Sinusrhythmus bei Aufnahme (als Surrogat für paroxysmales VHF). Zudem zeigten Patienten mit VHF bei Aufnahme häufiger Symptome in Ruhe, als auch eine relevante Trikuspidalinsuffizienz, einen dilatierten Vena cava Durchmesser und eine niedrigere GFR, was auf einen schwereren Krankheitsverlauf hindeutet.

Betrachtet man HF Patienten entsprechend des Herzrhythmus bei Aufnahme, so ging bei Patienten mit SR eine HFrEF häufiger mit einem weiter fortgeschrittenem Krankheitsstadium einher, wie häufiger vorliegende Trikuspidal- und Mitralinsuffizienzen, sowie ein größerer Durchmesser der Vena cava und das häufigere Auftreten von Symptome in Ruhe nahelegen. In der Gruppe der Patienten mit VHF zeigten dagegen HFpEF-Patienten häufiger echokardiographische Auffälligkeiten und ebenfalls häufiger Symptome in Ruhe.

Unsere Ergebnisse und insbesondere der Nachweis einer starken Assoziation zwischen VHF und Überleben bei Patienten mit HFpEF weisen darauf hin, dass sich eine effektive Rhythmuskontrolle, z.B. mittels Katheterablation von VHF, bei Patienten mit HFpEF prognostisch günstig auswirken könnte.

6 Literatur

1. Ferreira, J. P. & Santos, M. Heart Failure and Atrial Fibrillation: From Basic Science to Clinical Practice. *Int. J. Mol. Sci.* **16**, 3133–3147 (2015).
2. Mountantonakis, S. E., Grau-Sepulveda, M. V., Bhatt, D. L., Hernandez, A. F., Peterson, E. D. & Fonarow, G. C. Presence of atrial fibrillation is independently associated with adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure: an analysis of get with the guidelines-heart failure. *Circ. Heart Fail.* **5**, 191–201 (2012).
3. Wang, T. J., Larson, M. G., Levy, D., Vasan, R. S., Leip, E. P., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Murabito, J. M., Kannel, W. B. & Benjamin, E. J. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* **107**, 2920–2925 (2003).
4. Middlekauff, H. R., Stevenson, W. G. & Stevenson, L. W. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* **84**, 40–48 (1991).
5. Mendes, F. de S. N. S., Atié, J., Garcia, M. I., Gripp, E. de A., Sousa, A. S. de, Feijó, L. A. & Xavier, S. S. Atrial Fibrillation in Decompensated Heart Failure: Associated Factors and In-Hospital Outcome. *Arq. Bras. Cardiol.* **0**, 0 (2014).
6. Cheng, M., Lu, X., Huang, J., Zhang, J., Zhang, S. & Gu, D. The prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure with a preserved and reduced left ventricular function: insights from a meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* **16**, 1317–1322 (2014).
7. Linssen, G. C. M., Rienstra, M., Jaarsma, T., Voors, A. A., van Gelder, I. C., Hillege, H. L. & van Veldhuisen, D. J. Clinical and prognostic effects of atrial

fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* **13**, 1111–1120 (2011).

8. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V.-P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., van der Meer, P., Filippatos, G., McMurray, J. J. V., Aboyans, V., Achenbach, S., Agewall, S., Al-Attar, N., Atherton, J. J., Bauersachs, J., John Camm, A., Carerj, S., Ceconi, C., Coca, A., Elliott, P., Erol, Ç., Ezekowitz, J., Fernández-Golfín, C., Fitzsimons, D., Guazzi, M., Guenoun, M., Hasenfuss, G., Hindricks, G., Hoes, A. W., Iung, B., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Konstantinides, S., Lainscak, M., Lancellotti, P., Lip, G. Y. H., Maisano, F., Mueller, C., Petrie, M. C., Piepoli, M. F., Priori, S. G., Torbicki, A., Tsutsui, H., Veldhuisen, V. J. D., Windecker, S., Yancy, C., Zamorano, J. L., Zamorano, J. L., Aboyans, V., Achenbach, S., Agewall, S., Badimon, L., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Bax, J. J., Bueno, H., Carerj, S., Dean, V., Erol, Ç., Fitzsimons, D., Gaemperli, O., Kirchhof, P., Kolh, P., Lancellotti, P., Lip, G. Y. H., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Roffi, M., Torbicki, A., Vaz Carneiro, A., Windecker, S., Sisakian, H. S., Isayev, E., Kurlianskaya, A., Mullens, W., Tokmakova, M., Agathangelou, P., Melenovsky, V., Wiggers, H., Hassanein, M., Uetoa, T., Lommi, J., Kostovska, E. S., Juillière, Y., Aladashvili, A., Luchner, A., Chrysohoou, C., Nyolczas, N., Thorgeirsson, G., Marc Weinstein, J., Di Lenarda, A., Aidargaliyeva, N., Bajraktari, G., Beishenkulov, M., Kamzola, G., Abdel-Massih, T., Čelutkienė, J., Noppe, S., Cassar, A., Vataman, E., Abir-Khalil, S., van Pol, P., Mo, R., Straburzyńska-Migaj, E., Fonseca, C., Chioncel, O., Shlyakhto, E.,

- Otasevic, P., Goncalvesová, E., Lainscak, M., Díaz Molina, B., Schaufelberger, M., Suter, T., Yilmaz, M. B., Voronkov, L. & Davies, C. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* **37**, 2129–2200 (2016).
9. McMurray, J. J. V., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, M. A., Jaarsma, T., Køber, L., Lip, G. Y. H., Maggioni, A. P., Parkhomenko, A., Pieske, B. M., Popescu, B. A., Rønnevik, P. K., Rutten, F. H., Schwitter, J., Seferovic, P., Stepinska, J., Trindade, P. T., Voors, A. A., Zannad, F., Zeiher, A., Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Bax, J. J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B. A., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P. A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., McDonagh, T., Sechtem, U., Bonet, L. A., Avraamides, P., Ben Lamin, H. A., Brignole, M., Coca, A., Cowburn, P., Dargie, H., Elliott, P., Flachskampf, F. A., Guida, G. F., Hardman, S., Jung, B., Merkely, B., Mueller, C., Nanas, J. N., Nielsen, O. W., Orn, S., Parissis, J. T., Ponikowski, P. & ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* **14**, 803–869 (2012).

10. Gheorghiade, M., Follath, F., Ponikowski, P., Barsuk, J. H., Blair, J. E. A., Cleland, J. G., Dickstein, K., Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Jaarsma, T., Jondeau, G., Sendon, J. L., Mebazaa, A., Metra, M., Nieminen, M., Pang, P. S., Seferovic, P., Stevenson, L. W., van Veldhuisen, D. J., Zannad, F., Anker, S. D., Rhodes, A., McMurray, J. J. V. & Filippatos, G. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur. J. Heart Fail.* **12**, 423–433 (2010).
11. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J. V., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., Sam, F., Stevenson, L. W., Tang, W. H. W., Tsai, E. J., Wilkoff, B. L., American College of Cardiology Foundation & American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, e147-239 (2013).
12. Swedberg, K., Cleland, J., Dargie, H., Drexler, H., Follath, F., Komajda, M., Tavazzi, L., Smiseth, O. A., Gavazzi, A., Haverich, A., Hoes, A., Jaarsma, T., Korewicki, J., Lévy, S., Linde, C., Lopez-Sendon, J.-L., Nieminen, M. S., Piérard, L., Remme, W. J. & Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005):

- The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* **26**, 1115–1140 (2005).
13. Hoppe, U. C., Böhm, M., Dietz, R., Hanrath, P., Kroemer, H. K., Osterspey, A., Schmaltz, A. A. & Erdmann, E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z. Für Kardiologie* **94**, 488–509 (2005).
 14. Cohn, J. N., Ferrari, R. & Sharpe, N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* **35**, 569–582 (2000).
 15. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J.* **33**, 1750–1757 (2012).
 16. McMurray, J. & Stewart, S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* **83**, 596–602 (2000).
 17. Curtis, L. H., Whellan, D. J., Hammill, B. G., Hernandez, A. F., Anstrom, K. J., Shea, A. M. & Schulman, K. A. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch. Intern. Med.* **168**, 418–424 (2008).
 18. Djoussé, L., Driver, J. A. & Gaziano, J. M. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA* **302**, 394–400 (2009).
 19. Destatis (Statistisches Bundesamt). Vollstationär behandelte Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern nach der ICD-10 im Jahr 2016, <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/Diagnosen.html> (Tag des Zugriffs: 15.12.2018)

20. Destatis (Statistisches Bundesamt). Die 10 häufigsten Todesursachen nach der ICD-10 im Jahr 2015, <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftS-taat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html> (Tag des Zugriffs: 15.12.2018)
21. Loehr, L. R., Rosamond, W. D., Chang, P. P., Folsom, A. R. & Chambless, L. E. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am. J. Cardiol.* **101**, 1016–1022 (2008).
22. Lemos, J. A. de, Blazing, M. A., Wiviott, S. D., Lewis, E. F., Fox, K. A. A., White, H. D., Rouleau, J.-L., Pedersen, T. R., Gardner, L. H., Mukherjee, R., Ramsey, K. E., Palmisano, J., Bilheimer, D. W., Pfeffer, M. A., Califf, R. M., Braunwald, E. & Investigators, for the A. to Z. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes: Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA* **292**, 1307–1316 (2004).
23. Olsson, L. G., Swedberg, K., Ducharme, A., Granger, C. B., Michelson, E. L., McMurray, J. J. V., Puu, M., Yusuf, S. & Pfeffer, M. A. Atrial Fibrillation and Risk of Clinical Events in Chronic Heart Failure With and Without Left Ventricular Systolic Dysfunction: Results From the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program. *J. Am. Coll. Cardiol.* **47**, 1997–2004 (2006).
24. Boren, S. A., Wakefield, B. J., Gunlock, T. L. & Wakefield, D. S. Heart failure self-management education: a systematic review of the evidence. *Int. J. Evid. Based Healthc.* **7**, 159–168 (2009).
25. Ather, S., Chan, W., Bozkurt, B., Aguilar, D., Ramasubbu, K., Zachariah, A. A., Wehrens, X. H. & Deswal, A. Impact of Non-Cardiac Comorbidities on Morbidity

- and Mortality in a Predominantly Male Population with Heart Failure and Preserved versus Reduced Ejection Fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **59**, 998–1005 (2012).
26. Paulus, W. J. & Tschöpe, C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 263–271 (2013).
27. Fukuta, H., Goto, T., Wakami, K. & Ohte, N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **23**, 78–85 (2016).
28. Lewis, E. F., Lamas, G. A., O'Meara, E., Granger, C. B., Dunlap, M. E., McKelvie, R. S., Probstfield, J. L., Young, J. B., Michelson, E. L., Halling, K., Carlsson, J., Olofsson, B., McMurray, J. J. V., Yusuf, S., Swedberg, K., Pfeffer, M. A. & for the CHARM Investigators. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur. J. Heart Fail.* **9**, 83–91 (2007).
29. Heeringa, J., Kuip, D. A. M. van der, Hofman, A., Kors, J. A., Herpen, G. van, Stricker, B. H. C., Stijnen, T., Lip, G. Y. H. & Witteman, J. C. M. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* **27**, 949–953 (2006).
30. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H.-C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P., Agewall, S., Camm, J., Baron Esquivias, G., Budts, W., Carerj, S., Casselman, F., Coca, A., De Caterina, R., Deftereos, S., Dobrev, D., Ferro, J. M., Filippatos, G., Fitzsimons, D., Gorenek, B., Guenoun, M., Hohnloser, S. H., Kolh, P., Lip, G. Y. H.,

- Manolis, A., McMurray, J., Ponikowski, P., Rosenhek, R., Ruschitzka, F., Saveleva, I., Sharma, S., Suwalski, P., Tamargo, J. L., Taylor, C. J., Gelder, V., C, I., Voors, A. A., Windecker, S., Zamorano, J. L. & Zeppenfeld, K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* **37**, 2893–2962 (2016).
31. Haim, M., Hoshen, M., Reges, O., Rabi, Y., Balicer, R. & Leibowitz, M. Prospective National Study of the Prevalence, Incidence, Management and Outcome of a Large Contemporary Cohort of Patients With Incident Non-Valvular Atrial Fibrillation. *J. Am. Heart Assoc. Cardiovasc. Cerebrovasc. Dis.* **4**, (2015).
32. January, C. T., Wann, L. S., Alpert, J. S., Calkins, H., Cigarroa, J. E., Cleveland Jr., J. C., Conti, J. B., Ellinor, P. T., Ezekowitz, M. D., Field, M. E., Murray, K. T., Sacco, R. L., Stevenson, W. G., Tchou, P. J., Tracy, C. M. & Yancy, C. W. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* **64**, e1–e76 (2014).
33. Schnabel, R. B., Wilde, S., Wild, P. S., Munzel, T. & Blankenberg, S. Atrial Fibrillation: Its Prevalence and Risk Factor Profile in the German General Population. *Dtsch. Ärztebl. Int.* **109**, 293–299 (2012).
34. Fuster, V., Rydén, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B., Ellenbogen, K. A., Halperin, J. L., Kay, G. N., Le Huezey, J.-Y., Lowe, J. E., Olsson, S. B., Prystowsky, E. N., Tamargo, J. L. & Wann, L. S. 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 Cardi-

- ology 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.* **57**, e101-198 (2011).
35. Moe, G. K., Rheinboldt, W. C. & Abildskov, J. A. A computer model of atrial fibrillation. *Am. Heart J.* **67**, 200–220 (1964).
36. Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Métayer, P. & Clémenty, J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* **339**, 659–666 (1998).
37. Allessie, M., Ausma, J. & Schotten, U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* **54**, 230–246 (2002).
38. Patten, M., Maas, R., Karim, A., Müller, H.-W., Simonovsky, R. & Meinertz, T. Event-recorder monitoring in the diagnosis of atrial fibrillation in symptomatic patients: subanalysis of the SOPAT trial. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **17**, 1216–1220 (2006).
39. Gopinathannair, R., Etheridge, S. P., Marchlinski, F. E., Spinale, F. G., Lakkireddy, D. & Olshansky, B. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management. *J. Am. Coll. Cardiol.* **66**, 1714–1728 (2015).
40. Olshansky, B., Rosenfeld, L. E., Warner, A. L., Solomon, A. J., O'Neill, G., Sharma, A., Platia, E., Feld, G. K., Akiyama, T., Brodsky, M. A., Greene, H. L. & AFFIRM Investigators. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **43**, 1201–1208 (2004).

41. Marrouche, N. F., Brachmann, J., Andresen, D., Siebels, J., Boersma, L., Jordaens, L., Merkely, B., Pokushalov, E., Sanders, P., Proff, J., Schunkert, H., Christ, H., Vogt, J. & Bänsch, D. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **378**, 417–427 (2018).
42. Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H.-C., Joyner, C. D., Wallentin, L., Committee, the R.-L. S. & Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1139–1151 (2009).
43. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paolini, J. F., Berkowitz, S. D., Fox, K. A. A., Califf, R. M. & Committee, the R. A. S. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **365**, 883–891 (2011).
44. Núñez, J., Llàcer, P., Bertomeu-González, V., Bosch, M. J., Merlos, P., García-Blas, S., Montagud, V., Bodí, V., Bertomeu-Martínez, V., Pedrosa, V., Mendizábal, A., Cordero, A., Gallego, J., Palau, P., Miñana, G., Santas, E., Morrell, S., Llàcer, A., Chorro, F. J., Sanchis, J. & Fácila, L. Carbohydrate Antigen-125–Guided Therapy in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail.* **4**, 833–843 (2016).
45. Ehrlich, J. R., Nattel, S. & Hohnloser, S. H. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure: Specific Considerations at the Intersection of Two Common and Important Cardiac Disease Sets. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **13**, 399–405 (2002).

46. Santhanakrishnan, R., Wang, N., Larson, M. G., Magnani, J. W., McManus, D. D., Lubitz, S. A., Ellinor, P. T., Cheng, S., Vasan, R. S., Lee, D. S., Wang, T. J., Levy, D., Benjamin, E. J. & Ho, J. E. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation* **133**, 484–492 (2016).
47. Kareti, K. R., Chiong, J. R., Hsu, S. S. & Miller, A. B. Congestive Heart Failure and Atrial Fibrillation: Rhythm Versus Rate Control. *J. Card. Fail.* **11**, 164–172 (2005).
48. Pozzoli, M., Cioffi, G., Traversi, E., Pinna, G. D., Cobelli, F. & Tavazzi, L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J. Am. Coll. Cardiol.* **32**, 197–204 (1998).
49. Li, D., Fareh, S., Leung, T. K. & Nattel, S. Promotion of Atrial Fibrillation by Heart Failure in Dogs. *Circulation* **100**, 87–95 (1999).
50. Aziz, E. F., Kukin, M., Javed, F., Musat, D., Nader, A., Pratap, B., Shah, A., Enciso, J. S., Chaudhry, F. A. & Herzog, E. Right Ventricular Dysfunction is a Strong Predictor of Developing Atrial Fibrillation in Acutely Decompensated Heart Failure Patients, ACAP-HF Data Analysis. *J. Card. Fail.* **16**, 827–834 (2010).
51. Mamas, M. A., Caldwell, J. C., Chacko, S., Garratt, C. J., Fath-Ordoubadi, F. & Neyses, L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* **11**, 676–683 (2009).
52. Abualnaja, S., Podder, M., Hernandez, A. F., McMurray, J. J. V., Starling, R. C., O'Connor, C. M., Califf, R. M., Armstrong, P. W. & Ezekowitz, J. A. Acute Heart

- Failure and Atrial Fibrillation: Insights From the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF) Trial. *J. Am. Heart Assoc. Cardiovasc. Cerebrovasc. Dis.* **4**, (2015).
53. Owan, T. E., Hodge, D. O., Herges, R. M., Jacobsen, S. J., Roger, V. L. & Redfield, M. M. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* **355**, 251–259 (2006).
54. Bhatia, R. S., Tu, J. V., Lee, D. S., Austin, P. C., Fang, J., Haouzi, A., Gong, Y. & Liu, P. P. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N. Engl. J. Med.* **355**, 260–269 (2006).
55. Cha, Y.-M., Redfield, M. M., Shen, W.-K. & Gersh, B. J. Atrial Fibrillation and Ventricular Dysfunction: A Vicious Electromechanical Cycle. *Circulation* **109**, 2839–2843 (2004).
56. Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., Picard, M. H., Roman, M. J., Seward, J., Shanewise, J. S., Solomon, S. D., Spencer, K. T., Sutton, M. S. J., Stewart, W. J., Chamber Quantification Writing Group, American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee & European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* **18**, 1440–1463 (2005).
57. Damman, K., Tang, W. H. W., Testani, J. M. & McMurray, J. J. V. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur. Heart J.* **35**, 3413–3416 (2014).

58. Teerlink, J. R., Felker, G. M., McMurray, J. J. V., Ponikowski, P., Metra, M., Filippatos, G. S., Ezekowitz, J. A., Dickstein, K., Cleland, J. G. F., Kim, J. B., Lei, L., Knusel, B., Wolff, A. A., Malik, F. I., Wasserman, S. M. & ATOMIC-AHF Investigators. Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **67**, 1444–1455 (2016).
59. Filippatos, G., Teerlink, J. R., Farmakis, D., Cotter, G., Davison, B. A., Felker, G. M., Greenberg, B. H., Hua, T., Ponikowski, P., Severin, T., Unemori, E., Voors, A. A. & Metra, M. Serelaxin in acute heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction: results from the RELAX-AHF trial. *Eur. Heart J.* **35**, 1041–1050 (2014).
60. Bart, B. A., Goldsmith, S. R., Lee, K. L., Givertz, M. M., O'Connor, C. M., Bull, D. A., Redfield, M. M., Deswal, A., Rouleau, J. L., LeWinter, M. M., Ofili, E. O., Stevenson, L. W., Semigran, M. J., Felker, G. M., Chen, H. H., Hernandez, A. F., Anstrom, K. J., McNulty, S. E., Velazquez, E. J., Ibarra, J. C., Mascette, A. M. & Braunwald, E. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2296–2304 (2012).
61. Felker, G. M., Lee, K. L., Bull, D. A., Redfield, M. M., Stevenson, L. W., Goldsmith, S. R., LeWinter, M. M., Deswal, A., Rouleau, J. L., Ofili, E. O., Anstrom, K. J., Hernandez, A. F., McNulty, S. E., Velazquez, E. J., Kfoury, A. G., Chen, H. H., Givertz, M. M., Semigran, M. J., Bart, B. A., Mascette, A. M., Braunwald, E. & O'Connor, C. M. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **364**, 797–805 (2011).
62. Eapen, Z. J., Greiner, M. A., Fonarow, G. C., Yuan, Z., Mills, R. M., Hernandez, A. F. & Curtis, L. H. Associations between atrial fibrillation and early outcomes

- of patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *Am. Heart J.* **167**, 369-375.e2 (2014).
63. Rosenkranz, S., Gibbs, J. S. R., Wachter, R., De Marco, T., Vonk-Noordegraaf, A. & Vachiéry, J.-L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* **37**, 942–954 (2016).
64. Wolf, P. A., Abbott, R. D. & Kannel, W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* **22**, 983–988 (1991).
65. Goette, A., Kalman, J. M., Aguinaga, L., Akar, J., Cabrera, J. A., Chen, S. A., Chugh, S. S., Corradi, D., D'Avila, A., Dobrev, D., Fenelon, G., Gonzalez, M., Hatem, S. N., Helm, R., Hindricks, G., Ho, S. Y., Hoit, B., Jalife, J., Kim, Y.-H., Lip, G. Y. H., Ma, C.-S., Marcus, G. M., Murray, K., Nogami, A., Sanders, P., Uribe, W., Van Wagoner, D. R. & Nattel, S. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication. *J. Arrhythmia* **32**, 247–278 (2016).
66. Anter, E., Jessup, M. & Callans, D. J. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Treatment Considerations for a Dual Epidemic. *Circulation* **119**, 2516–2525 (2009).
67. Calkins, H., Reynolds, M. R., Spector, P., Sondhi, M., Xu, Y., Martin, A., Williams, C. J. & Sledge, I. Treatment of Atrial Fibrillation With Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2**, 349–361 (2009).
68. Wilber, D. J., Pappone, C., Neuzil, P., Paola, A. D., Marchlinski, F., Natale, A., Macle, L., Daoud, E. G., Calkins, H., Hall, B., Reddy, V., Augello, G., Reynolds, M. R., Vinekar, C., Liu, C. Y., Berry, S. M., Berry, D. A. & Investigators, for the T. A. T. Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* **303**, 333–340 (2010).

69. Arbelo, E., Brugada, J., Hindricks, G., Maggioni, A. P., Tavazzi, L., Vardas, P., Laroche, C., Anselme, F., Inama, G., Jais, P., Kalarus, Z., Kautzner, J., Lewalter, T., Mairesse, G. H., Perez-Villacastin, J., Riahi, S., Taborsky, M., Theodorakis, G., Trines, S. A., Brugada, J., Arbelo, E., Hindricks, G., Maggioni, A. P., Morgan, J., Tavazzi, L., Vardas, P., Alonso, A., Ferrari, R., Komajda, M., Tavazzi, L., Wood, D., Vardas, P., Brugada, J., Mairesse, G., Taborsky, M., Kautzner, J., Lewalter, T., Riahi, S., Jais, P., Anselme, F., Theodorakis, G., Inama, G., Trines, S., Kalarus, Z., Villacastin, J. P., Maggioni, A. P., Manini, M., Gracia, G., Laroche, C., Missiamenou, V., Taylor, C., Konte, M., Fiorucci, E., Lefrancq, E. F., Glénot, M., McNeill, P.-A., Bois, T., Heidbüchel, H., Nuyens, D., Boland, J., Dinraths, V., Herzet, J.-M., Hoffer, E., Malmendier, D., Massoz, M., Pourbaix, S., Ballant, E., Blommaert, D., Deceuninck, O., Dormal, F., Xhaet, O., De Potter, T., Geelen, P., Derycker, K., Duytschaever, M., Tavernier, R., Vandekerckhove, Y., Vankats, D., Bulava, A., Hanis, J., Sitek, D., Blahova, M., Cihak, R., Han- yasova, L., Jansova, H., Peichl, P., Tanzerova, M., Wichterle, D., Duda, J., Haman, L., Parizek, P., Coling, L., Neuzil, P., Petru, J., Sediva, L., Skoda, J., Chovancik, J., Fiala, M., Neuwirth, R., Karlsdottir, A., Pehrson, S., Gerdes, C., Jensen, H. K., Lukac, P., Nielsen, J. C., Hansen, J., Johannessen, A., Hansen, P. S., Pedersen, A. K., Heath, F. P., Hjortshoj, S., Thogersen, A. M., Da Costa, A., Martel, I., Romeyer-Bouchard, C., Sadki, N., Schmid, A., Haissaguerre, M., Hocini, M., Knecht, S., Sacher, F., Ait Said, M., Cauchemez, B., Ledoux, F., Thomas, O., Cebbron, J.-P., Decarsin, N., Gras, D., Hervouet, S., Durand, C., Durand-Dubief, A., Poty, H., Babuty, D., Pierre, B., Albenque, J.-P., Boveda, S., Combes, N., Mas, R., Hermida, J.-S., Kubala, M., Godin, B., Saviouré, A., Sou- blin, Y., Defaye, P., Jacon, P., Brigadeau, F., Corbut, S., Flament-Balzola, F.,

Kacet, S., Klug, D., Lacroix, D., Copie, X., Gilles, L., Hocine, Z., Paziaud, O., Piot, O., Crocq, C., Kaballu, G., Le Moal, V., Lotton, P., Mabo, P., Pavin, D., Andronache, M., De Chillou, C., Magnin-Poull, I., Deharo, J.-C., Durand, C., Franceschi, F., Peyrouse, E., Prevot, S., Etchegoin, M., Extramiana, F., Leenhardt, A., Messali, A., Heine, T., Schneider, A., Winter, N., Brachmann, J., Ritscher, G., Schertel-Gruenler, B., Simon, H., Sinha, A.-M., Turschner, O., Wystrach, A., Stemberg, M., Kuck, K.-H., Metzner, A., Tilz, R., Wissner, E., Heitmann, K., Willems, S., Andresen, D., Mueller, S., Volkmer, M., Schmidt, B., Kostopoulou, A., Livanis, E., Voudris, V., Efremidis, M., Letsas, K., Tsikrikas, S., Christoforatu, E., Ioannidis, P., Katsivas, A., Kourouklis, S., Andrikopoulos, G., Rassias, I., Tzeis, S., Dakos, G., Paraskevaïdis, S., Stavropoulos, G., Theofilogiannakos, E., Vassilikos, V. P., Bongiorno, M. G., Zucchelli, G., Raviele, A., Themistoclakis, S., Pratola, C., Tritto, M., Della Bella, P., Mazzone, P., Moltrasio, M., Tondo, C., Calo, L., De Luca, L., Guarracini, F., Liroy, E., Dozza, L., Frigoli, E., Giannelli, L., Pappone, C., Saviano, M., Schiavina, G., Vicedomini, G. G., De Ponti, R., Doni, L. A., Marazzi, R., Salerno-Uriarte, J. A., Tamborini, C., Anselmino, M., Ferraris, F., Gaita, F., Bertaglia, E., Brandolino, G., Zoppo, F., De Groot, N., Janse, P., Jordaens, L., Pison, L., Roos, C., Van Gelder, I., Manusama, R., Meijer, A., Van der Voort, P., Trines, S., Compier, M. G., Kazmierczak, J., Kornacewicz-Jach, Z., Wielusinski, M., Baran, J., Kulakowski, P., Dzidowski, M., Fuglewicz, A., Nowak, K., Pruszkowska-Skrzep, P., Wozniak, A., Nowak, S., Trusz-Gluza, M., Almendral, J., Atienza, F., Castellanos, E., De Diego, C., Ortiz, M., Moreno Planas, J., Perez Castellano, N., Benezet, J., Farre Muncharaz, J., Rubio Campal, J. M., Hernandez Madrid, A., Matia, R., Arana, E., Pedrote, A., Cozar, R., Peinado, R., Valverde, I., Arbelo, E., Berruezo, A.,

- Calvo, N., Guiu, E., Hussein, S. & Mont Girbau, L. The Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study: an European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* **35**, 1466–1478 (2014).
70. Ganesan, A. N., Nandal, S., Lüker, J., Pathak, R. K., Mahajan, R., Twomey, D., Lau, D. H. & Sanders, P. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients with Concomitant Left Ventricular Impairment: a Systematic Review of Efficacy and Effect on Ejection Fraction. *Heart Lung Circ.* **24**, 270–280 (2015).
71. Hof, I. E., Velthuis, B. K., Chaldoupi, S.-M., Wittkamp, F. H., Driel, V., J, V., Heijden, V. D., F, J., Cramer, M. J., Meine, M., Hauer, R. N. & Loh, P. Pulmonary vein antrum isolation leads to a significant decrease of left atrial size. *EP Eur.* **13**, 371–375 (2011).
72. Pump, A., Di Biase, L., Price, J., Mohanty, P., Bai, R., Santangeli, P., Mohanty, S., Trivedi, C., Yan, R. (xue), Horton, R., Sanchez, J. E., Zagrodzky, J., Bailey, S., Gallinghouse, G. J., Burkhardt, J. D. & Natale, A. Efficacy of Catheter Ablation in Nonparoxysmal Atrial Fibrillation Patients with Severe Enlarged Left Atrium and Its Impact on Left Atrial Structural Remodeling. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **24**, 1224–1231 (2013).
73. Jones, D. G., Haldar, S. K., Hussain, W., Sharma, R., Francis, D. P., Rahman-Haley, S. L., McDonagh, T. A., Underwood, S. R., Markides, V. & Wong, T. A Randomized Trial to Assess Catheter Ablation Versus Rate Control in the Management of Persistent Atrial Fibrillation in Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **61**, 1894–1903 (2013).
74. Hunter, R. J., Berriman, T. J., Diab, I., Kamdar, R., Richmond, L., Baker, V., Goromonzi, F., Sawhney, V., Duncan, E., Page, S. P., Ullah, W., Unsworth, B.,

- Mayet, J., Dhinoja, M., Earley, M. J., Sporton, S. & Schilling, R. J. A Randomized Controlled Trial of Catheter Ablation Versus Medical Treatment of Atrial Fibrillation in Heart Failure (The CAMTAF Trial). *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **7**, 31–38 (2014).
75. Hsu, L.-F., Jaïs, P., Sanders, P., Garrigue, S., Hocini, M., Sacher, F., Takahashi, Y., Rotter, M., Pasquié, J.-L., Scavée, C., Bordachar, P., Clémenty, J. & Haïssaguerre, M. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **351**, 2373–2383 (2004).
76. Machino-Ohtsuka, T., Seo, Y., Ishizu, T., Sugano, A., Atsumi, A., Yamamoto, M., Kawamura, R., Machino, T., Kuroki, K., Yamasaki, H., Igarashi, M., Sekiguchi, Y. & Aonuma, K. Efficacy, Safety, and Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 1857–1865 (2013).
77. Melenovsky, V., Hwang, S.-J., Redfield, M. M., Zakeri, R., Lin, G. & Borlaug, B. A. Left Atrial Remodeling and Function in Advanced Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circ. Heart Fail.* **8**, 295–303 (2015).

7 Abbildungen und Tabellen

7.1 Abbildungen

Abbildung 1-1 Die fünf häufigsten Hauptdiagnosen der vollstationär behandelten Patienten in deutschen Krankenhäusern im Jahr 2016 (Anzahl der Fälle pro Jahr).....	5
Abbildung 1-2 Die häufigsten Todesursachen in Deutschland im Jahr 2015.....	6
Abbildung 1-3 Daten der Mainzer Gutenberg Health Studie. Modifiziert nach Schnabel et al., 2012.....	9
Abbildung 1-4 Prädiktoren für VHF bei Patienten mit ADHF, generiert aus Daten der ACAP-HF Datenanalyse. ⁵⁰	15
Abbildung 2-1 Gruppe 1* : Stratifizierung des Patientenkollektivs „VHF als Nebendiagnose“ aus Gruppe 1 nach „VHF bei Aufnahme ja vs. nein“	19
Abbildung 3-1 Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität nach Herzinsuffizienztyp (HFpEF versus HFrEF).....	39
Abbildung 3-2 Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität von Patienten mit Nebendiagnose VHF (ja versus nein im Gesamtkollektiv).....	40
Auf der y-Achse ist das Überleben in % und auf der x-Achse die Zeit in Jahren nach Aufnahme angegeben. Abkürzungen: VHF= Vorhofflimmern.	40
Abbildung 3-3 Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität innerhalb der Gruppe 1 (VHF als Nebendiagnose)	43
Abbildung 3-4 Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität innerhalb der Gruppe 2 (VHF bei Aufnahme).	44
Abbildung 3-5 Kaplan Meier Analyse der Gesamtmortalität innerhalb der Gruppe 1* (VHF bei Aufnahme bei Pat. mit VHF als Nebendiagnose)	45
Abbildung 3-6 Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität innerhalb der Gruppe 3 (Kombination der Variablen VHF als Nebendiagnose und VHF bei Aufnahme)	48

7.2 Tabellen

Tabelle 1-1 NYHA (New York Heart Association) - Stadien	3
Tabelle 2-1 Gruppeneinteilung – Gruppe 1 (VHF als Nebendiagnose).....	19
Tabelle 2-2 Gruppeneinteilung – Gruppe 2 (VHF bei Aufnahme)	20
Tabelle 2-3 Gruppeneinteilung – Gruppe 3 (Kombination der Variablen VHF als	21

ND und Herzrhythmus bei Aufnahme).....	21
Tabelle 2-5 Patientencharakteristika verwendet für Adjustierung multivariabler Modelle und deren Anzahl fehlender Werte.....	26
Tabelle 3-1 Prävalenz von VHF innerhalb der Herzinsuffizienzuntergruppen.....	29
Tabelle 3-2 Patientencharakteristika innerhalb der Gruppe 1 (VHF als Nebendiagnose) .	30
Tabelle 3-3 Patientencharakteristika innerhalb der Gruppe 2 (VHF bei Aufnahme).....	33
Tabelle 3-4 Vergleich von Patientencharakteristika innerhalb der Gruppe 3 (Kombination der Variablen VHF als ND und VHF bei Aufnahme).....	36
Tabelle 3-5 Gesamtmortalität von Patienten mit VHF als Nebendiagnose (ja versus nein) im Gesamtkollektiv.....	40
Tabelle 3-6 Gesamtmortalität innerhalb der Gruppe 1 (VHF als Nebendiagnose).....	42
Tabelle 3-7 Gesamtmortalität in den Gruppen „Nie VHF gehabt“ (3c) versus „VHF als Nebendiagnose aber SR bei Aufnahme“ (3b).....	46
Tabelle 3-8 Gesamtmortalität in den Gruppen „Nie VHF gehabt“ (3c) versus „VHF bei Aufnahme“ (3a).....	47
Tabelle 3-9 Logistische Regressionsanalyse vor und nach schrittweiser Rückwärtsselektion (stepwise backward selection) für Prädiktoren eines Vorhofflimmerns (für VHF als Nebendiagnose)	49
Tabelle 4-1 Prävalenz von VHF in ADHF-Studien.....	51
Tabelle 4-2 Vergleich der Hazard Ratios für den Einfluss von VHF auf die Prognose innerhalb der HF-Subgruppen.....	56
Tabelle 4-3 Patientencharakteristika wichtiger Studien im Vergleich.....	59

8 Danksagung

An dieser Stelle danke ich besonders herzlich meinem Betreuer Dr. Alexander Jobs für die Überlassung des Themas und die während der Erstellung dieser Dissertation tatkräftigen und sehr engagierten Unterstützung, insbesondere auch im Bereich der Statistik inklusive der Einarbeitung in die Statistiksoftware R.

Ganz besonders möchte ich PD Dr. med Charlotte Eitel danken für die Übernahme der Aufgabe der Doktormutter und die finale Korrektur der Arbeit. Darüber hinaus danke ich Prof. Dr. Thiele, Prof. Dr. Ingo Eitel und Prof. Dr. Langer meine Dissertation an ihrer Klinik durchführen zu dürfen.

Außerdem bin ich meinen Eltern und meinem Freund Max für die mentale Unterstützung während der gesamten Zeit der Erstellung dieser Arbeit sehr dankbar.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Julia Schwind

Geburtsdatum: 30.07.1991

Geburtsort: Fulda



Universität

- Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
 - 08/2012: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 - 04/2016: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 - 05/2017: 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: 1; Gesamtnote 2,0)
- Auslandssemester an der Université de Caen, Normandie (Frankreich) (09/2013-03/2014)
- Praktisches Jahr
 - 1. Tertial:
 - 05-07/2016: Mater Dei Hospital, Malta (Endokrinologie)
 - 07-09/2016: UKSH Lübeck (Kardiologische Intensivmedizin, Nephrologie)
 - 2. Tertial (07-09/2016): UKSH Lübeck: Neurologie (Wahlfach)
 - 3. Tertial (01-04/2017): Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) (Universitätsklinikum Genf (Schweiz)) (Viszeralchirurgie)

Beruflicher Werdegang

- Seit 02/2018 Assistenzärztin in der Klinik für Kardiologie/Pulmologie und internistische Intensivmedizin der Asklepios Klinik Wandsbek, Hamburg

Zeitraum der Dissertation

- 10/2015-01/2019: Dissertation in der Medizinischen Klinik II, Universität zu Lübeck zum Thema „*Prognostische Relevanz von Vorhofflimmern bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz in Abhängigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion*“, Dokormutter PD Dr. med. Charlotte Eitel, Betreuer Dr. med. Alexander Jobs

10 Publikation

Jobs A, **Schwind J**, Katalinic A, Babaev V, Tilz RR, Rausch S, Thiele H, Eitel I, Eitel C

Prognostic significance of atrial fibrillation in acute decompensated heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. Clin Res Cardio. 2018 Jul 9. doi: 10.1007/s00392-018-1321-4. [Epub ahead of print]