

# **Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Stefan Micus  
aus Hannover

Gießen 2004

Aus der Medizinischen Klinik II des Klinikum Lippe Detmold

Chefarzt Prof. Dr. med. U. Tebbe

Leitender Oberarzt Kardiologie Priv.-Doz. Dr. med. J. Carlsson

Gutachter: PD Dr. Carlsson

Gutachter: PD Dr. Hölschermann

Tag der Disputation: 10.11.2004

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Vorhofflimmern .....</b>	<b>7</b>
1.1.1 Definition .....	7
1.1.2 Epidemiologie.....	8
1.1.3 Klinische Einteilung .....	9
1.1.4 Klinische Symptomatik und Problematik.....	10
1.1.5 Therapiestrategie der Rhythmuskontrolle.....	13
1.1.6 Therapiestrategie der Frequenzkontrolle .....	15
1.1.7 Antikoagulation .....	16
<b>1.2 Lebensqualität.....</b>	<b>18</b>
1.2.1 Definition .....	18
1.2.2 Beurteilung der Lebensqualität.....	20
1.2.3 Messung der Lebensqualität .....	21
1.2.4 Auswahl an Beurteilungsinstrumenten .....	22
<b>1.3 Ziele der Arbeit.....</b>	<b>23</b>
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>24</b>
<b>2.1 Studie: Stategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF).....</b>	<b>24</b>
<b>2.2 Studienziel .....</b>	<b>25</b>
<b>2.3 Studienpopulation .....</b>	<b>26</b>
<b>2.4 Einschlusskriterien .....</b>	<b>28</b>
<b>2.5 Ausschlusskriterien .....</b>	<b>28</b>
<b>2.6 Messmethoden .....</b>	<b>29</b>
2.6.1 Medical Outcome Study (MOS) 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) .....	29
<b>2.7 Statistische Analysen .....</b>	<b>31</b>
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
<b>3.1 Eigenschaften des Patientenkollektivs.....</b>	<b>32</b>
3.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika .....	32
3.1.2 Datenerhebung .....	34
3.1.3 Ergebnisse der Rhythmuskontrolle .....	37
3.1.4 Ergebnisse der Frequenzkontrolle.....	38
<b>3.2 Vergleich der Messergebnisse.....</b>	<b>39</b>
3.2.1 Frequenzkontrolle versus Rhythmuskontrolle.....	39
<b>3.3 Vergleich der Ergebnisse zum Zeitpunkt des Einschlusses mit dem     12-Monats Follow- up.....</b>	<b>43</b>

<b>4. Diskussion .....</b>	<b>48</b>
<b>4.1 Patientenkollektiv .....</b>	<b>48</b>
<b>4.2 Messmethode .....</b>	<b>50</b>
<b>4.3 Studienergebnisse.....</b>	<b>52</b>
<b>4.4 Vergleich der Ergebnisse mit der Normalbevölkerung .....</b>	<b>57</b>
<b>4.5 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur .....</b>	<b>59</b>
<b>4.6 Limitationen der vorliegenden Arbeit .....</b>	<b>65</b>
<b>4.7 Schlußfolgerung .....</b>	<b>66</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>67</b>
<b>6. Summary .....</b>	<b>69</b>
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>70</b>
<b>8. Anhang .....</b>	<b>84</b>
<b>8.1 Short- Form Health Survey (SF-36) –.....</b>	<b>84</b>
<b>8.2 STAF-Einschlussbogen .....</b>	<b>89</b>
<b>8.3 STAF-Basisuntersuchung .....</b>	<b>90</b>
<b>8.4 STAF-Therapiebogen .....</b>	<b>92</b>
<b>8.5 Studien Flow-chart (STAF) .....</b>	<b>93</b>
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>94</b>
<b>10. Danksagung .....</b>	<b>96</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Altersabhängigkeit der Prävalenz von Vorhofflimmern.....	9
Abb. 2: Lebensqualität (LQ) – ein multidimensionaler Begriff .....	19
Abb. 3.1-3.10: MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), Einschluss- und Therapiebogen, Studien Flow-chart (STAF) .....	84f
Abb. 4: Basisdaten der Patientenpopulation.....	33
Abb. 5: STAF: Symptomatik .....	33
Abb. 6: LQ – STAF-Patienten versus dt. Kontrollgruppe .....	35
Abb. 7: LQ – Männer versus Frauen.....	35
Abb. 8: LQ – NYHA I versus NYHA II/III .....	36
Abb. 9: LQ – Rhythmuskontrolle: Einschluss versus 12 Monate .....	37
Abb. 10: LQ – Frequenzkontrolle: Einschluss versus 12 Monate.....	38
Abb. 11: LQ – bei Einschluss nach Therapiestrategie.....	41
Abb. 12: LQ – nach 12 Monaten nach Therapiestrategie.....	41
Abb. 13: LQ – VHF im Verlauf: Einschluss versus 12 Monate.....	45
Abb. 14: LQ – SR im Verlauf: Einschluss versus 12 Monate.....	45
Abb. 15: LQ – RK: SR bei Einschluss versus 12 Monate .....	47
Abb. 16: LQ – RK: VHF bei Einschluss versus 12 Monate .....	47
Abb. 17: LQ – bei Einschluss nach NYHA-Stadium.....	56
Abb. 18: LQ – nach 12 Monaten nach NYHA-Stadium.....	56

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung nach Gallagher und Camm .....	10
Tab. 2: Häufigkeit von Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom Herzinsuffizienzstadium .....	12
Tab. 3: Therapeutisches Instrumentarium der Rhythmuskontrolle .....	14
Tab. 4: Therapeutisches Instrumentarium der Frequenzkontrolle .....	15
Tab. 5: Risiko-angepasstes Vorgehen für die antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern .....	17
Tab. 6: Basisdaten der Patienten, geordnet nach Therapiestrategie.....	27
Tab. 7: Lebensqualität bei Einschluss nach Therapiestrategie .....	40
Tab. 8: Lebensqualität nach 12 Monaten nach Therapiestrategie.....	40
Tab. 9: Lebensqualität (RK) bei Einschluss und nach 12 Monaten.....	42
Tab. 10: Lebensqualität (FK) bei Einschluss und nach 12 Monaten .....	42
Tab. 11: Lebensqualität im Verlauf: alle Patienten mit VHF .....	44
Tab. 12: Lebensqualität im Verlauf: alle Patienten mit SR .....	44
Tab. 13: Lebensqualität (RK), Sinusrhythmus bei Einschluss versus 12 Monate .....	46
Tab. 14: Lebensqualität (RK), Vorhofflimmern bei Einschluss versus 12 Monate .....	46
Tab. 15: Basisdaten der Patientenkollektive klinischer Studien - Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern .....	49
Tab. 16: Lebensqualität bei Einschluß, stratifiziert nach NYHA-Klassifizierung.....	55
Tab. 17: Lebensqualität nach 12 Monaten, stratifiziert nach NYHA-Klassifizierung...	55
Tab. 18: Zusammenstellung der SF-36 Ergebnisse der 4 Studien, die Frequenz- und Rhythmuskontrolle vergleichen .....	64

# Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern

## 1. Einleitung

### 1.1 Vorhofflimmern

#### **1.1.1 Definition**

Unter Vorhofflimmern versteht man eine paroxysmale, persistierende oder permanente Herzrhythmusstörung durch ungeordnete Vorhoftätigkeit mit Frequenzen von 350 bis 600 pro Minute. Im EKG zeigen sich anstelle von P-Zacken sogenannte „Flimmerwellen“, mit ständig wechselnder Größe, Gestalt und Frequenz, die sich wenig von der isoelektrischen Linie abheben. Die Kammererregung ist unregelmäßig normofrequent oder zeigt sich als absolute Tachy- oder Bradyarrhythmie. Dieses resultiert aus der großen Anzahl von bestehenden Vorhofimpulsen, die auf den atrioventrikulären Knoten (AV-Knoten) treffen. Es entsteht eine für nachfolgende Impulse teilweise Refraktärität. Hierdurch resultiert eine deutlich langsamere Ventrikelfrequenz, im Vergleich zu der vorliegenden Vorhoffrequenz. Der elektronische Wechsel (Inhibierung) durch Vorhofimpulse auf die Leitungseigenschaften des AV-Knotens, ist am ehesten der Mechanismus, um den Kammerrhythmus während Vorhofflimmern zu erklären (77).

Die Herzrhythmusstörung und die Vorhofdilatation sind Teil dieses elektrophysiologischen und anatomisch-mechanischen Prozesses, der zur Aufrechterhaltung des Vorhofflimmern führt. Ein elektrophysiologisches Prinzip der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmern sind wellenförmig simultan sich ausbreitende „Reentrykreise“ (75).

### 1.1.2 Epidemiologie

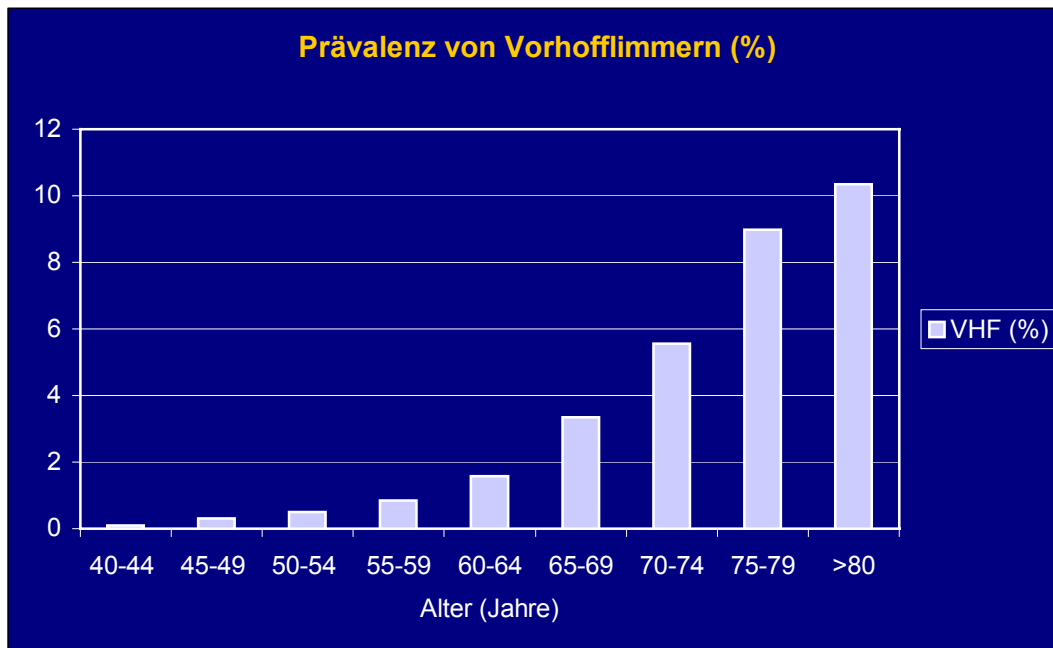
Vorhofflimmern stellt zumeist kein eigenständiges Krankheitsbild dar, sondern ist vielmehr ein Symptom unterschiedlicher kardialer Grunderkrankungen. Die häufigsten in diesem Zusammenhang auftretenden Erkrankungen sind die Herzinsuffizienz, die koronare Herzerkrankung, der arterielle Hypertonus und Vitien, besonders Mitralklappen (46,76). Das Vorhofflimmern ist die häufigste zu therapierende Herzrhythmusstörung (10,49). Epidemiologische Studien zeigen einen engen Zusammenhang zwischen dem Neuauftreten von Vorhofflimmern und dem Lebensalter des jeweiligen Patienten (7). Etwa zwei Drittel der Patienten sind zwischen 65-85 Jahre alt (s. Abb. 1), und bei der Altersentwicklung in den westlichen Industrienationen ist mit einer weiteren Zunahme von Vorhofflimmern zu rechnen (10,30,31). Weitere Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern stellen ein Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie dar. Eine Ausnahme stellt das idiopathische Vorhofflimmern dar, welches ca. 6% der Fälle ausmacht und ohne eine erkennbare kardiovaskuläre Grunderkrankung bei Herzgesunden auftritt. Diese Form weist eine bessere Prognose auf, wieder spontan in den Sinusrhythmus zu konvertieren (30,46). Neben dem Sinusrhythmus ist das Vorhofflimmern der am häufigsten vorliegende Herzrhythmus und zugleich auch die häufigste Form aller supraventrikulären Tachykardien.

Hinsichtlich der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns wird in dieser klinischen Arbeit auf andere Darstellungen verwiesen (77).

Die Störung beim Vorhofflimmern liegt primär nicht im Sinusknoten, sondern beruht auf einem Mikro-Reentry-Mechanismus im Vorhof (46,75). Eine ungeordnete Erregungsfront kreist dabei so langsam im Vorhof, dass sie immer wieder auf erregbares Gewebe trifft. Durch die hohe Vorhofflimmerfrequenz kommt es nicht mehr zu einer hämodynamisch wirksamen Vorhofkontraktion. Der Wegfall der Vorhofpumpfunktion vermindert das Herzzeitvolumen um bis zu 20% (83). Dank der Filterfunktion des AV-Knotens wird nun ein kleiner Teil der Vorhoferregungen auf die Kammern übergeleitet. Durch die unregelmäßige Folge der Kammeraktionen mit unterschiedlicher, diastolischer Füllungsdauer kommt es zum Teil zu stark wechselnden Schlagvolumina mit Schwankungen des systolischen Blutdrucks und einem Pulsdefizit (75,85).



**Abb. 1: Altersabhängigkeit der Prävalenz von Vorhofflimmern**



Modifiziert nach Carlsson J, Gießen 2000

### 1.1.3 Klinische Einteilung

Es existieren unterschiedliche Klassifikationen des Vorhofflimmerns. Man unterscheidet dabei das Vorhofflimmern zum einen nach dem zeitlichen Verlauf, wobei hierzu zwei Klassifizierungsschema publiziert wurden, einerseits von Levy et al., andererseits von Gallagher und Camm (*s. Tab.1*). Ferner kann das Vorhofflimmern eingeteilt werden nach der Ätiologie, sowie nach der Therapeianamnese (*13*). Im klinischen Alltag hat sich die Einteilung nach Gallagher und Camm durchgesetzt. Hierbei wird das Vorhofflimmern unterteilt in paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern. Diese Unterteilung ist für den klinischen Alltag von therapeutischer Relevanz. Dabei beruht die Einteilung auf dem zeitlichen Verlauf, der Möglichkeit der Kardioversion und der ärztlichen Therapieentscheidung. Es werden den verschiedenen Erscheinungsformen des Vorhofflimmerns dabei jeweils spezifische therapeutische Maßnahmen zugeordnet (Kardiovertierbarkeit, Antikoagulation, Frequenzregulierung) (*13*).

Nach den bestehenden Richtlinien der ACC/AHA und ESC werden dabei die unterschiedlichen Gruppen des Vorhofflimmerns wie folgt charakterisiert:

Vorhofflimmern nach zwei oder mehr Episoden wird als rezidivierend bezeichnet. Paroxysmal bedeutet, dass rezidivierendes Vorhofflimmern auftritt und dieses spontan in den Sinusrhythmus konvertiert. Dauert Vorhofflimmern länger als 48 Stunden an und konvertiert nicht spontan in den Sinusrhythmus, so wird es als persistierendes Vorhofflimmern bezeichnet. Der Übergang in ein permanentes Vorhofflimmern wird definiert als elektrisch und medikamentös nicht kardiovertierbares persistierendes Vorhofflimmern (36).

**Tab. 1: Einteilung nach Gallagher und Camm**

	Paroxysmal	Persistierend	Permanent
Termination	spontan	pharmakolog. oder elektrische Kardioversion	nicht kardiovertierbar
Akute Therapie	Frequenzkontrolle, Antikoagulation	Antikoagulation, Kardioversion	Antikoagulation, Frequenzkontrolle
Chronische Therapie	Rezidivprophylaxe, Antikoagulation, invasive Therapie	Rhythmuskontrolle oder Frequenzkontrolle	Antikoagulation, Frequenzkontrolle

#### **1.1.4 Klinische Symptomatik und Problematik**

Das klinische Spektrum der mit Vorhofflimmern assoziierten Beschwerden ist groß: Während zahlreiche besonders ältere Patienten subjektiv völlig asymptomatisch sind, führt Vorhofflimmern bei anderen zu schweren Symptomen wie Dyspnoe, Synkopen, Angina pectoris und Angstgefühlen. Während sich bei den vielen herzkranken Patienten die durch Vorhofflimmern bedingten Beschwerden nicht gut trennen lassen von denen, die durch die zugrunde liegende Erkrankung verursacht werden, können die Symptome bei idiopathischem Vorhofflimmern eindeutig auf die Arrhythmie zurückgeführt werden. Dabei ist es nicht selten, dass Patienten mit idiopathischem,

paroxysmalem Vorhofflimmern durch die von Arrhythmieanfällen ausgelöste Angst eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität erleiden.

Die wechselseitige Assoziation des Vorhofflimmerns mit der Herzinsuffizienz ist die eine wichtige klinische Problematik (60). Die Tachykardiomyopathie ist dabei die einzige Form, die eine eindeutige Trennung von Ursache und Wirkung ermöglicht (32). Dabei führt die schnelle Überleitung von Vorhofflimmern auf die Ventrikel zur dauerhaften Tachyarrhythmie und allmählich zur Herzinsuffizienz, die nach einer Kardioversion vollständig reversibel sein kann (22,32).

In der Mehrzahl der klinischen Fälle sind die Symptome/Syndrome Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern von wechselseitiger Beeinflussung (4,21).

Vorhofflimmern ist in komplexer Weise assoziiert mit der Herzinsuffizienz (s. Tab.2). Es zeigt sich, dass ein deutlicher Anstieg der Prävalenz von Vorhofflimmern verbunden ist, je ausgeprägter eine Herzinsuffizienz (nach NYHA-Kriterien) vorliegt. Bei Patienten, die einem NYHA I-Stadium zugeordnet werden konnten, zeigte sich eine Prävalenz von Vorhofflimmern von 4%, demgegenüber erhöht sich die Prävalenz auf 50% bei Patienten, die eine maximale Einschränkung der Herzinsuffizienz (NYHA IV-Stadium) aufweisen.

Bei Patienten mit einer vorbestehenden reduzierten Ejektionsfraktion des Herzens kann das Auftreten von Vorhofflimmern durch die fehlende Synchronisation von Vorhof und Ventrikel zu einer signifikanten hämodynamischen Beeinträchtigung mit Abnahme des Herzzeitvolumens von bis zu 20% führen und dabei das Auftreten von Synkopen begünstigen (83).

Der zweite wesentliche Morbiditätsfaktor bei Patienten mit Vorhofflimmern ist die arterielle Embolie, zumeist in Form eines Schlaganfalles (12).

Die Daten der Framingham-Studie belegen, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern die Rate von Schlaganfällen bei Männern von 2,6 im Alter von 25-34 Jahren auf bis zu 37,9 pro 1000 im Alter zwischen 55-64 Jahren ansteigt, bei Frauen von 2,2 bis auf 29,9 pro 1000 im gleichen Alterszeitraum (58). Das Risiko eines Schlaganfalles ist bei Vorliegen von Vorhofflimmern um das 4-5 fache gegenüber dem von Normalpersonen erhöht, wobei die jährliche Schlaganfallinzidenz in Abhängigkeit von zusätzlichen Risikofaktoren zwischen 5 und 12% liegt (110). Auf der anderen Seite findet man bei Patienten mit Schlaganfällen in ca. 18% der Fälle Vorhofflimmern im EKG (52).

Die Häufigkeit von Vorhofflimmern steigt mit dem zunehmenden Alter an und somit auch die Inzidenz von Schlaganfällen (102). In der Copenhagen–Stroke-Study hatten die unter 50 jährigen Schlaganfallpatienten nur in 2% der Fälle Vorhofflimmern, während die zwischen 80-90 Jahre alten Patienten in 28% der Fälle Vorhofflimmern aufwiesen. Die über 90 jährigen Patienten hatten sogar in 40% der Fälle Vorhofflimmern (52).

Die Altersentwicklung unserer Gesellschaft in Verbindung mit dem altersabhängigen Anstieg der Vorhofflimmerprävalenz wird so zu einem Anstieg der Schlaganfallraten führen (12).

Bei Patienten mit deutlich eingeschränkter LV-Funktion werden systemische Embolien in 2,7% der Fälle gesehen (17). In zwei Drittel der Fälle liegt dabei Vorhofflimmern vor (83).

**Tab. 2: Häufigkeit von Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom Herzinsuffizienzstadium**

NYHA	Prävalenz von VHF (%)	Studie, Jahr
I	4	SOLVD-prevention, 1992
II-III	10-26	SOLVD-treatment, 1991 CHF-STAT, 1995 und Diamond, 1999
III-IV	20-29	Middlekauff, 1991 Stevenson, 1996 und GESICA, 1994
IV	50	CONSENSUS, 1987

Modifiziert nach Fuster V et al. Bezüglich der Primärliteratur der Herzinsuffizienzstudien siehe Fuster et al., Eur Heart J 2001; 22

### **1.1.5 Therapiestrategie der Rhythmuskontrolle**

Die Rhythmuskontrolle hat als Ziel die Wiederherstellung und den anschließenden Erhalt des Sinusrhythmus und damit die Reduktion der durch das Vorhofflimmern erhöhten Morbidität und Mortalität.

Zur Verfügung stehen die elektrische und medikamentöse Kardioversion. Bei kurzfristig bestehendem Vorhofflimmern ist aufgrund der hohen Raten einer spontanen Kardioversion auch eine abwartende Haltung unter effektiver Antikoagulation möglich.

Seit Einführung der externen elektrischen Kardioversion von Vorhofflimmern 1962 hat sie sich als Therapieverfahren etabliert (36). In den letzten Jahren ist die interne elektrische Kardioversion, mittels intrakardialer Katheter, als weitere Behandlungsmöglichkeit hinzugekommen. Ihre primäre Erfolgsrate ist höher als die der externen Kardioversion, und sie ist oft wirksam bei Patienten, bei denen zuvor eine externe Kardioversion erfolglos war. Der langfristige Erfolg wird jedoch durch die Methode der Kardioversion nicht beeinflusst (62).

Für die medikamentöse Kardioversion stehen verschiedene Antiarrhythmika v.a. der Klasse Ic und III zu Verfügung (109). Die Wahl des Antiarrhythmikums zum Versuch der medikamentösen Kardioversion richtet sich nach der kardiologischen Grunderkrankung. Bei vorbestehender LV-Hypertrophie empfiehlt sich als Medikament der ersten Wahl ein Antiarrhythmikum der Klasse Ic. Herzinsuffiziente Patienten sollten hingegen bevorzugt mit Amiodaron therapiert werden (6,46). Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Antiarrhythmika sind eher gering (84) und die Wirksamkeit eines Antiarrhythmikums lässt sich beim einzelnen Patienten nicht vorhersagen (20).

Hinter den genannten therapeutischen Optionen stehen noch die chirurgischen Verfahren (19), die Durchführung einer „Maze-Operation“ (64), die Ablation von Vorhofflimmern (3,5) und Implantation eines atrialen Defibrillator (33,53,54,68), zur Verfügung. Alternativ stehen zudem spezielle Stimulationstechniken (z.B. „dual-site atrial pacing“) zur Verfügung (s. Tab.3).

Ihnen gemeinsam ist jedoch das grundsätzliche Ziel, den Sinusrhythmus wiederherzustellen (7,10).

Der erhöhten Morbidität und Mortalität durch Vorhofflimmern stehen die Nebenwirkungen einer antiarrhythmischen Medikation gegenüber, die nicht nur zur Kardioversion eingesetzt wird, sondern unabhängig von der Methode der Kardioversion zumeist als Rezidivprophylaxe notwendig wird (9,10,76,84).

Dies gilt auch für das intermittierende Vorhofflimmern, welches laut Dell'Orfano et al. in nahezu 50% der Fälle spontan innerhalb der ersten 24 Stunden in den Sinusrhythmus konvertiert (12). Auch hier ist eine anschließende orale rhythmusstabilisierende Therapie mit einem  $\beta$ -Blocker zur Rezidivprophylaxe empfehlenswert (46,83).

Der langfristige Erfolg ergibt sich in erster Linie aus der Dauer des Bestehens der Rhythmusstörung. Besteht das Vorhofflimmern schon über einen längeren Zeitraum, ist die Wahrscheinlichkeit folgender Herzveränderungen (z.B. Vorhofdilatation) gesteigert und somit ein erfolgreiches Rücküberführen in den Grundrhythmus vermindert (6).

**Tab. 3: Therapeutisches Instrumentarium der Rhythmuskontrolle**

- Rhythmuskontrolle (Wiederherstellung und Erhalt des Sinusrhythmus)
- Kardioversion (extern elektrisch, intern elektrisch, medikamentös)
- antiarrhythmische Rezidivprophylaxe
- „Maze“-Operation
- Ablation von Vorhofflimmern
- atrialer Defibrillator
- spezielle Stimulationstechniken (z.B. „dual-site atrial pacing“)

Modifiziert nach Carlsson J, DMW 1997; 122

### 1.1.6 Therapiestrategie der Frequenzkontrolle

Wird das Vorhofflimmern grundsätzlich akzeptiert, so muß häufig zur Vermeidung einer Tachyarrhythmie oder einer Tachykardiomyopathie die Herzfrequenz kontrolliert werden (32). Durch eine adäquate Frequenzkontrolle können die Symptome des Patienten gebessert und die hämodynamischen Folgen des Vorhofflimmerns verringert werden (10). Im Rahmen der medikamentösen Therapie zur Frequenzkontrolle bei tachykarder Überleitung bilden Digitalis und  $\beta$ -Blocker die Basis der Therapie durch negativ chronotrope und dromotrope Wirkung auf den AV-Knoten und damit die Überleitung (84,98). Weiterhin eignen sich Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ (77). Wichtig ist es dabei, die Begleiterkrankungen bei der Entscheidung zu berücksichtigen. Als ultima ratio stehen die AV-Knoten-Ablation mit Schrittmacher-Implantation und die AV-Knoten-Modifikation zur Verfügung, die durch Verminderung von Tachyarrhythmien zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion und einer damit verbundenen Steigerung der Lebensqualität führen (3,9,26,33,87 und s. Tab.4).

Um eine normale kardiale Auswurfleistung zu erhalten, ist eine Frequenz erforderlich, die um ca. 20% höher liegt als eine vergleichbare Frequenz bei Sinusrhythmus. Die durchschnittliche Ruhfrequenz sollte bei Vorhofflimmern somit 80-90 Schläge pro Minute betragen (86).

Notwendige Ergänzung dieser Therapiestrategie ist die lebenslange Antikoagulation, um thrombembolische Komplikationen des Vorhofflimmerns zu verhindern (12).

**Tab. 4: Therapeutisches Instrumentarium der Frequenzkontrolle**

Frequenzkontrolle (Kontrolle der Herzfrequenz ohne Einflussnahme auf das Vorhofflimmern)
- Medikamentöse Therapie (Digitalis, $\beta$ -Rezeptorenblocker, Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ, Amiodaron)
- AV-Knoten-Ablation und Schrittmacherimplantation
- AV-Knoten-Modifikation

Modifiziert nach Carlsson J, DMW 1997; 122

### **1.1.7 Antikoagulation**

Im Hinblick auf thrombembolische Komplikationen ist bei anhaltendem Vorhofflimmern eine lebenslange Antikoagulation notwendig (12). In Studien konnte der Beweis erbracht werden, dass das Risiko, einen Schlaganfall bei Vorhofflimmern zu erlangen, unter Durchführung einer oralen Antikoagulation effektiv um ca. zwei Drittel gesenkt werden konnte (61). Dabei richtet sich die Antikoagulation nach dem Alter, sowie dem erhöhten Risiko durch Begleiterkrankungen (89 und s. Tab.4).

Alle Patienten, die älter als 75 Jahre sind und kein, oder zumindest kein hohes Risiko für thrombembolische Komplikationen haben, sollten mit einem Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 eingestellt sein (42). Dasselbe gilt für Patienten älter als 60 Jahre mit begleitenden Risikofaktoren. Eine weitere Erhöhung des INR erhöht in diesen Fällen lediglich die gravierenden Blutungskomplikationen ohne zusätzliche Reduktion des Schlaganfallrisiko (46,83).

Eindeutige Empfehlungen für einen Ziel-INR von 2,5 bis 3,5 lassen sich auch für Patienten mit hohem Risiko und ohne Kontraindikationen geben (42). Dies sind Patienten mit einer rheumatischen Herzerkrankung, Kunstklappenersatz, früheren Thromboembolien und persistierendem Thrombus im linken Vorhof (88,89,96 und s. Tab.5).

Eine Ausnahme bilden die Patienten, die jünger als 60 Jahre und ohne Risikofaktoren sind. Sie haben ein geringes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, so dass keine Antikoagulation notwendig ist (61). Eine Therapie mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (ASS) in einer Dosierung von 325mg pro Tag wird jedoch empfohlen (89).

Bislang wurde im klinischen Alltag bei Vorliegen einer entsprechend langen Phase eines stabilen Sinusrhythmus eine medikamentöse Antikoagulation häufig versuchsweise pausiert. Aufgrund sehr hoher Rezidivraten im Langzeitverlauf und den Ergebnissen neuerer Studien (RACE, AFFIRM) ist ein Absetzen der oralen Antikoagulation jedoch mit einer erhöhten Rate von Schlaganfällen verbunden und kann generell nicht mehr empfohlen werden (12). Bei einer frequenzkontrollierenden Therapie ist die orale Antikoagulation ohnehin lebenslang, oder bis zum Auftreten von Kontraindikationen, notwendig (7,12).



**Tab. 5: Risiko-angepasstes Vorgehen für die antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern**

Patientenmerkmale	Antithrombotische Therapie
Alter < 60J., keine Herzerkrankung („lone AF“)	ASS 325mg/Tag oder keine Therapie
Alter < 60J., Herzerkrankung, keine Risikofaktoren	ASS 325mg/Tag
Alter > 60J., keine Risikofaktoren	ASS 325mg/Tag
Alter > 60J. mit Diabetes oder KHK	Orale Antikoagulation (INR: 2-3) optional zusätzlich ASS 81-162mg/Tag
Alter > 75J., bes. Frauen	Orale Antikoagulation (INR: 2)
Herzinsuffizienz, LV-Auswurf < 0,35, Schilddrüsenüberfunktion, art. Hypertonus	Orale Antikoagulation (INR: 2-3)
Rheumatische Herzerkrankung (MST), Kunstklappenersatz, frühere Thromboembolien, persistierender Thrombus im TEE	Orale Antikoagulation (INR: 2,5-3,5 oder höher)

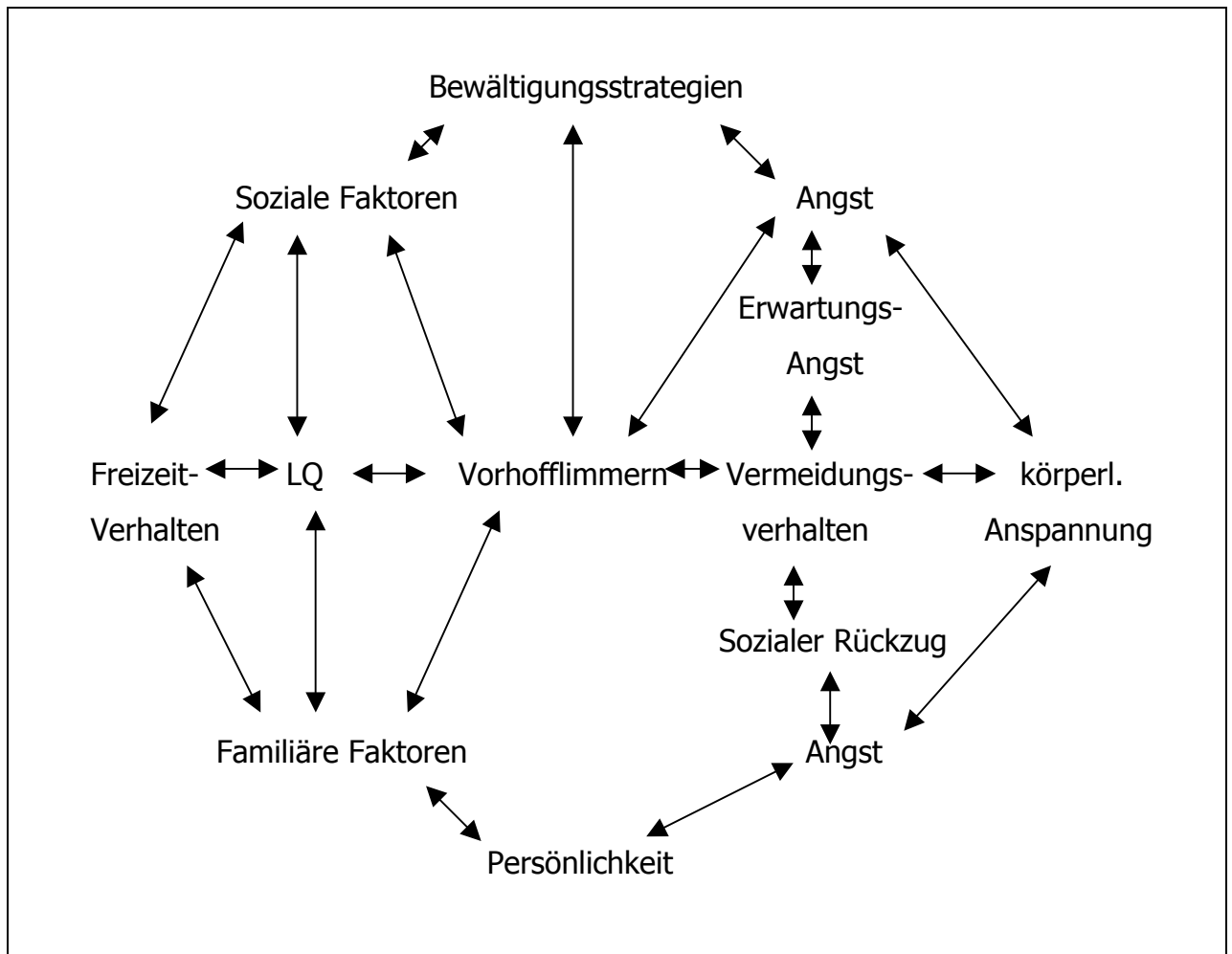
Modifiziert nach Schuchert A, Z Kardiologie 2003; 92

### 1.2 Lebensqualität

#### 1.2.1 Definition

Lebensqualität ist ein multidimensionaler Begriff (*s. Abb.2*), für den es keine eindeutige Definition gibt (*34,55*). Der Begriff Lebensqualität wird häufig fälschlicherweise mit abstrakten und philosophischen Ansätzen in Verbindung gebracht, wobei im medizinischen Zusammenhang und Untersuchungen in Bezug auf Lebensqualität das Gesundheitsempfinden und Gesundheitsprävention im Vordergrund steht (*67*). Lebensqualität basiert auf verschiedenen Komponenten: physische Verfassung, psychologisches Befinden, soziale Aktivität und Alltagsaktivität (*5,66*). Diese zentralen Dimensionen lassen sich nun ihrerseits wieder in verschiedene Teilaspekte untergliedern. Die physische Komponente kann z. B. die Zufriedenheit mit den somatischen Folgen einer Erkrankung und deren Behandlung, sowie Mobilität und Eigenständigkeit des Patienten beinhalten, während die soziale Komponente beispielsweise die Zufriedenheit des Patienten mit den Kontakten zu Familie, Verwandten und Freunden oder Freizeitaktivitäten abdeckt. Die psychische Dimension enthält dagegen Aspekte wie Angst, Depression, Hoffnung, Freude, etc. (*78*). Leider ist es häufig zu beobachten, dass viele Versuche, die sich mit der Lebensqualität beschäftigen, den eigentlichen Gedanken nicht berücksichtigen oder nur einzelne Aspekte dieses multidimensionalen Begriffes aufgreifen (*35*). Verschiedene Ansichten im Hinblick auf die Lebensqualität führen auch zu Problemen im Rahmen der Analyse und Interpretation der Lebensqualität (*34*). Um eine vernünftige Beurteilung der Lebensqualität in der klinischen Forschung zu erhalten, sollte ein analytisches Modell verwendet werden, das die Relation zwischen Voraussagewahrscheinlichkeit und Antwortunterscheidungen berücksichtigt (*56,67*).

Abb. 2: Lebensqualität (LQ) – ein multidimensionaler Begriff



Modifiziert nach Lüderitz B, Jung W, Arch Intern Med, 2000; 160

### **1.2.2 Beurteilung der Lebensqualität**

Die klassische Bewertung des Therapieerfolges basiert primär auf „harten“, d. h. objektiv messbaren, klinischen Parametern wie dem Überleben, dem Verschwinden oder Nichtwiederauftreten von Krankheitsmerkmalen und dem Erreichen normaler Körperfunktionen (90). An zweiter Stelle interessieren dabei auch Faktoren, die als objektiv messbare unmittelbare Folgen von Krankheit und Behandlung angesehen werden können (78,90). Dies können so vielschichtige Aspekte sein wie beispielsweise Nebenwirkungen von Therapien, im Laufe eines Krankenhausaufenthalts erworbene Infektionen oder etwa Beeinträchtigungen der beruflichen Leistungsfähigkeit (40). Darüber hinaus hat es sich in zunehmendem Maße in der Medizin etabliert, auch die subjektive Befindlichkeit des individuellen Patienten als Zielkriterium bei der Beurteilung der Effektivität von Therapiemaßnahmen mit einzubeziehen (78). Die Summe der subjektiven Reaktionen und Bewertungen von Patienten auf ihre Krankheit und deren Behandlung wird mit dem Begriff Lebensqualität (LQ) umschrieben (34,35,90,95,99). Das im allgemeinen intuitive, sofortige Verständnis dieses Begriffs Lebensqualität erweist sich bei näherer Betrachtung jedoch als eine nicht unerhebliche Schwierigkeit für die Evaluierung. Es ist unbestreitbar, dass die Einbeziehung von Lebensqualität in eine Therapiebewertung ihre Quantifizierung voraussetzt: eine schon im Namen qualitative Größe soll in möglichst eindeutiger Weise gemessen werden (78). Cella und Tulsky stellen in diesem Zusammenhang eher ernüchternd fest: „Quality of Life can not be validly measured, because it means so many different people“ (16). Seit 1948, als die WHO die Gesundheit nicht nur als Fehlen einer Erkrankung bzw. einer Gebrechlichkeit definierte, sondern auch das physische, mentale und soziale Wohlbefinden mitberücksichtigt wurde, richtete sich die Aufmerksamkeit verstärkt auf die Lebensqualität, dadurch gewann sie zunehmend an Bedeutung im Hinblick auf die Gesundheitserhaltung in der Praxis und Forschung. Eine Zunahme der Lebensqualität-Erhebung im Rahmen klinischer Untersuchungen setzte seit 1973 ein, im weiteren zeitlichen Verlauf kam es zu einem Anstieg der medizinischen Veröffentlichungen (99).

### **1.2.3 Messung der Lebensqualität**

D. F. Cella beurteilt die Lebensqualität (LQ) wie folgt: "Im Zusammenhang einer Erweiterung der Evaluationskriterien in der klinischen Therapieforschung besteht weitgehend Konsens darüber, LQ als ein operationales Konstrukt in einem eher pragmatischen Ansatz derart zu definieren, dass es ausreichend umfassend ist und geeignet quantifiziert werden kann". Dazu unterteilt er die LQ in ihre wichtigsten Dimensionen physisches, psychisches und soziales Wohlbefinden (16). Diese lassen sich nun ihrerseits wieder in verschiedene Teilaspekte untergliedern. Dadurch sind die einzelnen Aspekte nun hinreichend konkretisiert und gut quantifizierbar. Bei Auswahl geeigneter Messinstrumente ist somit eine umfassende Beurteilung der LQ der Patienten möglich (78). Die Berücksichtigung dieser Vielzahl von Aspekten führt dazu, dass Messinstrumente aus einer meist großen Zahl von Fragen bestehen, wobei eine Auswertung jeder einzelnen Frage für sich genommen wenig sinnvoll ist und deshalb angestrebt wird, zu Lebensqualitäts-Scores für übergeordnete Dimensionen zu gelangen. Dazu werden die Werte der einzelnen Skalen in geeigneter Form wie z. B. mittels einer einfachen Summation zu einem globalen Lebensqualitäts-Score oder zu Subscores der verschiedenen Dimensionen zusammengesetzt (78,90). Man identifiziert die LQ eines Patienten bzw. deren Aspekte dann, zum Mindesten näherungsweise, mit dem Wert des Scores, den man durch die Messung im Rahmen des Konstrukts erhält (78). Die Umwandlung der verschiedenen Bereiche/Aspekte des Gesundheitsempfindens in eine zuverlässige Aussage über die Lebensqualität ist eine sehr komplexe Angelegenheit (108). Aus diesem Grunde werden im Rahmen medizinischer Untersuchungen Fragen gewählt, bei denen die Patienten anhand einer Einteilung der Antwortmöglichkeiten den Grad ihres persönlichen Wohlempfindens angeben können ( 97,104,106, s. 2.6.1 und Abb.3 im Anhang). Variationen zwischen den häufig verwendeten Lebensqualität-Fragen bezüglich der Wertung der objektiv hervorgehobenen mit den subjektiven Dimensionen, das Ausmaß der berücksichtigten Bereiche und die Fragengestaltung führen zu einer unterschiedlichen Definition der LQ und somit auch zu verschiedenen Messungen und Ergebnissen (99).

### **1.2.4 Auswahl an Beurteilungsinstrumenten**

Im Rahmen der Lebensqualität-Auswertung werden 3 verschiedene Studienformen am häufigsten verwendet. Die erste ist eine nichtrandomisierte Longitudinal-Studie, die die Vorhersagbarkeit der LQ beschreibt. Die zweite ist eine randomisierte Studie im Rahmen einer klinischen Intervention. Die dritte Studie beschäftigt sich mit der Kosten-Effektivität und Kosten-Nutzen-Analyse. Dabei wird die Kostensteigerung eines Behandlungsprogramms mit den erzielten Gesundheitseffekten verglichen, die an den Veränderungen klinischer Ergebnisse, wie z. B. Überleben und Lebensqualität, gemessen werden (99). In den ersten beiden Studien muss die Messung den Grund der Erkrankung erfassen, bedeutende Veränderungen innerhalb der Reihenfolge beantworten und sensibilisiert sein auf Veränderungen innerhalb der Reihenfolge der Erkrankungsfunktionen. Die Beurteilungsinstrumente der LQ sind von dem jeweils Antwortenden (Patient, Arzt, etc.), dem Ansatz und Rahmen der Einschätzung, sowie von dem verwendeten Fragetyp (Kurzform, Selbsteinschätzung, Interview, etc.) abhängig (99). Diese Instrumente werden im allgemeinen benutzt zum Erstellen einer geeigneten Auswahl an Kategorien zur Beurteilung von Gesundheitszuständen, Konditionen und Erkrankungen (104,105,106,107,108). Gewöhnlich sind sie unspezifisch hinsichtlich eines Erkrankungszustandes oder einer Patientenpopulation und werden aus diesem Grunde häufig im Rahmen der Begutachtung der Gesundheitsforschung sowie zum Erstellen von Vergleichen zwischen Erkrankungsgraden benutzt (97). Krankheitsspezifische Instrumente zielen auf die wichtigsten Kategorien hinsichtlich dieser Erkrankung oder der Studienbedingungen. Sie richten sich folglich auf die Patientencharaktere, in denen die Krankheitssymptome am weitesten verbreitet sind. Sie sind somit gut geeignet für klinische Studien in denen spezifische therapeutische Interventionen eingeschätzt werden (99).

### 1.3 Ziele der Arbeit

1. Es soll die Lebensqualität eines Patientenkollektivs mit persistierendem Vorhofflimmern festgestellt und mit der Norm verglichen werden.
2. Es soll ermittelt werden, ob eine von zwei Therapiestrategien (Rhythmus- oder Frequenzkontrolle) zu einer besseren Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern führt, als die andere und sich somit eine der beiden Therapiestrategien besonders zur Therapie von Vorhofflimmern eignet.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studie: Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF)

Die Studie „Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation“ (STAF) war eine prospektive, offene, randomisierte, multizentrische Pilotstudie zum Vergleich der Therapiestrategien Rhythmuskontrolle (RK) versus Frequenzkontrolle (FK) bei Patienten mit Vorhofflimmern (8,11,14,15). Die STAF-Studie basierte dabei auf der Annahme, dass die Rhythmuskontrolle die Inzidenz des kombinierten primären Endpunktes (cerebrovaskuläres Ereignis, systemische Embolie, Reanimation, Tod) in dem Zeitraum eines 36 Monate dauernden Follow-up von 15% auf 10% reduzieren kann. Insgesamt je 100 Patienten wurden zu der Strategie Rhythmuskontrolle und Frequenzkontrolle randomisiert. Die Randomisierung erfolgte durch eine vorgefertigte Randomisierungsliste mit Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 2.4 und 2.5). Die unter der Strategie Rhythmuskontrolle randomisierten Patienten wurden nach den in der Literatur angegebenen Regeln elektrisch kardiovertiert. Die Kardioversion konnte alternativ extern oder intern durchgeführt werden.

Die medikamentöse Kardioversion sollte der Ausnahme vorbehalten werden, bei der Patienten während der 3 wöchigen, vorausgehenden Antikoagulation bereits konvertiert waren.

Patienten, die zur Frequenzkontrolle randomisiert wurden, erhielten eine frequenzkontrollierende medikamentöse Therapie und eine dauerhafte orale Antikoagulation. Ausnahmen bilden dabei der primär normofrequente Patient, sowie der Patient mit „lone atrial fibrillation“ unter 65 Jahre, hierbei ist ausschließlich ASS ausreichend. Unter „lone atrial fibrillation“ versteht man dabei das Auftreten von Vorhofflimmern bei einem Patienten, der keine Hinweise auf das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung (inklusive arteriellen Hypertonus und Diabetes mellitus) bietet. Weitere Ausnahmen sind nur erlaubt bei Entwicklung absoluter Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation während der Studie.

Das gesamte Follow-up betrug maximal 36 Monate.



### 2.2 Studienziel

Ziel der STAF-Studie war es, die Effektivität zweier Therapiestrategien miteinander zu vergleichen (7,8,11,14,15). Bei Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv des Vorhofflimmerns nach Rhythmisierung werden in der täglichen Praxis zwei unterschiedliche Therapiestrategien verfolgt: zum einen werden Kardioversion und medikamentöse Rezidivprophylaxe durchgeführt, zum anderen wird primär oder sekundär auf Rhythmisierungsversuche verzichtet und eine frequenznormalisierende Therapie durchgeführt. In der STAF-Studie wurden die Patienten mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien randomisiert zur Strategie der Rhythmuskontrolle (ggf. wiederholte Kardioversion und medikamentöser Sinusrhythmuserhalt) oder zur Strategie der Frequenzkontrolle (dauerhafte Antikoagulation und frequenzsenkende medikamentöse Therapie). Anhand der Endpunkte der Untersuchung sollte die Überlegenheit einer der Therapiestrategien gezeigt werden (7,8,11).

Hierzu wurde eine Lebensqualität-Messung der Patienten mit Hilfe des standardisierten „Medical Outcome Study (MOS) 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)“ – Fragebogen erhoben (s. *Abb.3 im Anhang*).

Prinzipiell sollten folgende Patienten durch geeignete Definition der Ein- und Ausschlusskriterien von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden: Auf der einen Seite Patienten mit sehr guten Rhythmisierungsaussichten. Diesen kann eine Randomisierung zu primär rein frequenzkontrollierender Therapie aus ethischen und praktisch-medizinischen Gründen nicht zugemutet werden. Auf der anderen Seite Patienten mit höchstem Misserfolgsrisiko für die Kardioversion und ebensolchem Rezidivrisiko. Bei diesen sollte ohnehin primär eine frequenzkontrollierende Therapie erfolgen (7).

### 2.3 Studienpopulation

Es wurden insgesamt je 100 Patienten (>18 Jahre mit schriftlichen Einverständnis) in die Therapiestrategie Rhythmuskontrolle (RK) sowie in die Therapiestrategie Frequenzkontrolle (FK) eingeschlossen. Voraussetzung war das Vorliegen mindestens eines Einschlusskriteriums (*s. 2.4*). Demgegenüber standen die Ausschlusskriterien (*s. 2.5*). Aus ethischen Gründen mussten Patienten mit sehr guten Rhythmisierungsaussichten im Rahmen der Randomisierung von einer frequenzkontrollierenden Therapie ausgeschlossen werden. Andererseits wurden Patienten mit höchstem Misserfolgsrisiko im Sinne eines Rezidives nach elektrischer Kardioversion von vornherein von einer rhythmuskontrollierenden Therapie ausgeschlossen. Nach mündlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an der Studie „Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation“ (STAF) erfolgte bei Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien die Aufnahme der Patienten in die Studie. Die Studie wurde im Januar 1997 begonnen. Bis Januar 2000 konnten insgesamt 100 Patienten je Kontrollarm rekrutiert werden, deren Nachbeobachtung mindestens 12 Monate betrug.

In den beiden Therapiestrategie-Gruppen (RK und FK) zeigten sich hinsichtlich der Basisdaten: Geschlecht, mittlere Durchschnittsalter und Nachbeobachtungszeitraum keine signifikanten Unterschiede (*s. Tab.6*).

Konzept, Auswertung und Darstellung der Hauptergebnisse stellte dabei den Kern der Habilitationsarbeit von J. Carlsson dar: Therapie des Vorhofflimmerns: Rhythmus- versus Frequenzkontrolle (Giessen 2000). Der Aspekt der Lebensqualität (LQ) war als Thema einer Dissertation an den Autor gegeben worden.

**Tab. 6: Basisdaten der Patienten, geordnet nach Therapiestrategie**

	Rhythmuskontrolle	Frequenzkontrolle	p
Geschlecht			
- weiblich	41	32	0,19
- männlich	59	68	
Alter (Jahre)			
- im Mittel $\pm$ SD	65,3 $\pm$ 9,4	66,2 $\pm$ 7,6	0,44
- Bereich	37 – 80	40 - 88	
- Median	67	67	
Follow-up (Monate)			
- im Mittel $\pm$ SD	19,5 $\pm$ 8,9	19,7 $\pm$ 8,9	0,87
- Bereich	0 – 36	1 – 36	
- Median	18	18	

SD= Standardabweichung, p= signifikante Differenz (p<0,05)

Carlsson J, Therapie des Vorhofflimmerns: Rhythmus- versus Frequenzkontrolle, Gießen 2000

### 2.4 Einschlusskriterien

Es konnten Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen werden bei denen mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

1. Vorhofflimmern besteht länger als 4 Wochen
2. Linksatriale Größe > 45mm
3. Herzinsuffizienzstadium  $\geq$  NYHA II
4. Linksventrikuläre Funktion eingeschränkt (EF < 45%, bzw. FS < 20%)
5. Anamnestisch eine oder mehr Kardioversionen mit nachfolgendem Rezidiv

Weitere Kriterien, die sämtlich bei allen Patienten erfüllt sein mussten, waren:

6. Der Patient erteilt sein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme
7. Alter des Patienten > 18 Jahre

### 2.5 Ausschlusskriterien

Jedes der folgenden Kriterien führt zum Ausschluss, bzw. Nicht-Einschluss des Patienten:

1. Vorhofflimmern besteht permanent seit mehr als zwei Jahren
2. Linksatriale Größe > 70mm
3. Linksventrikuläre Funktion höchstgradig eingeschränkt (EF < 20%)
4. WPW – Syndrom
5. Z. n. AV-Knoten-Ablation/Modifikation
6. Absolute Kontraindikationen gegen eine Antikoagulantientherapie
7. Primär erfolglose elektrische Kardioversion innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung
8. Schwangerschaft
9. Maligne Erkrankung, die eine Lebenszeit von weniger als 2 Jahren erwarten lässt

## 2.6 Messmethoden

Anamnese und Untersuchung des Patienten waren in unterschiedlichem Umfang zum Zeitpunkt des Einschlusses (Einschlussbogen, Basisuntersuchung, Therapiebogen, SF-36 – Fragebogen (*Abb.3*)) und nach 1 Monat (Follow-up 1 Monat), 3 Monaten (Follow-up 3 Monate), 6 Monaten (Follow-up 6 Monate), 12 Monaten (Follow-up 12 Monate), 18 Monaten (Follow-up 18 Monate), 24 Monaten (Follow-up 24 Monate) und ggf. 36 Monaten (Follow-up 36 Monate) erforderlich. Der Umfang der einzelnen Untersuchungen und der Anamnese/Zwischenanamnese ergab sich aus den Datenerfassungsbögen. Im Falle eines primären Endpunktes musste der Datenerhebungsbogen „Primärer Endpunkt“ ausgefüllt werden.

### **2.6.1 Medical Outcome Study (MOS) 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)**

Der MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) - Fragebogen dient zur Begutachtung des Gesundheitszustandes in medizinischen Studien. Der SF-36 wurde zum Gebrauch in der klinischen Praxis, Forschung, Gesundheitspolitik und Betrachtung der Allgemeinbevölkerung zusammengestellt. Der Fragebogen beinhaltet verschiedene Frageneinteilungen, die 8 Gesundheitskategorien beurteilen:

1. physical functioning (körperliche Funktionsfähigkeit)
2. role physical (körperliche Rollenfunktion)
3. social functioning (soziale Funktionsfähigkeit)
4. bodily pain (körperliche Schmerzen)
5. general health (allgemeine Gesundheitswahrnehmung)
6. vitality (Vitalität)
7. mental health (psychisches Wohlbefinden)
8. role emotional (emotionale Rollenfunktion)
9. eine zusätzliche Kategorie betrifft die Beurteilung des gegenwärtigen Gesundheitszustandes im Vergleich zum Vorjahr.

Der SF-36 Fragebogen wurde erarbeitet zur Selbsteinschätzung der Personen, die das 14. Lebensjahr vollendet haben, bzw. zur Datenerhebung in einem persönlichen Gespräch durch einen Untersucher (106). Das Ziel der medizinischen Hilfe bedeutet für die meisten Patienten den Erhalt eines „effektiven Lebens“ im Sinne von Funktionalität und Sicherstellung von Wohlempfinden. Lange Zeit spielte die Lebensqualität keine ausschlaggebende Rolle bei der Indikationsstellung zur Therapie bzw. der Therapiemethode. Daten dazu wurden kaum erfasst. Ein Grund für den Mangel an Informationen war das Fehlen von gültigen Methoden zur Datenerhebung, die anwendbar gewesen wären (108). Erst das Erstellen von standardisierten Antworten auf standardisierte Fragen war in diesem Zusammenhang ein effizienter Weg zur Gesundheitsbeurteilung (97). Es entstanden zuerst allgemeine Gesundheitskonzepte, die die Grundlagen der menschlichen Werte wie Funktionalität und emotionales Wohlempfinden berücksichtigten, ohne speziell die Krankheit und die Behandlung mit einzubeziehen (104,105,107). Auf der Grundlage eines SF-18 und SF-20 Fragebogen, die zu Beginn der Patientenbefragungen verwendet wurden, sammelte man im Verlauf erhebliche Erfahrungen im Umgang mit Lebensqualitäts-Erhebungen und es entstand der SF-36 Fragebogen (104). Hiermit lässt sich noch effizienter der Kern des Gesundheitsempfindens in einer Kurzform beurteilen (70,71,72,106,108). Für den Gebrauch im Klinikalltag müssen die Messverfahren und Begutachtungen einfach und leicht in der Durchführung sein. Diesem entspricht der SF-36 und zudem beinhalten die verschiedenen Fragekategorien auch Optionen zur genaueren Gesundheitseinschätzung, wenn einzelne Antworten auf Fragen fehlen (97).

### 2.7 Statistische Analysen

Datenverwaltung und statistische Analysen wurden mit STATISTICA 5.0 Software (StatSoft, Inc., Tulsa, USA) durchgeführt. Die Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standard-Abweichung aufgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit  $P < 0,05$  festgelegt. Das bedeutete, wenn der p-Wert zwischen 0,05 und 0,01 lag, wurde das Ergebnis als statistisch signifikant gewertet.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Eigenschaften des Patientenkollektivs

#### **3.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika**

Von Januar 1997 bis 2000 wurden 200 Patienten in die Studie „Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF)“ eingeschlossen. In STAF wurden Patienten mit Vorhofflimmern randomisiert zu Frequenzkontrolle (FK) oder Rhythmuskontrolle (RK). Symptome wie Dyspnoe, Schwindel, Palpitationen, Angina pectoris, periphere Ödeme und die Lebensqualität (LQ) wurden bei der Randomisierung untersucht. Nach mindestens einem 1 Jahr Follow-up oder Erreichen eines kombinierten primären Endpunktes waren bis Anfang 2000 jeweils 100 Patienten in die RK-Gruppe und 100 Patienten in die FK-Gruppe eingeschlossen. Es lagen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Altersklassen, Geschlechterverteilung, Ruheherzfrequenz und erstmaligem Auftreten von Vorhofflimmern vor (*Abb.4*). Das Durchschnittsalter der Patienten betrug in der Gruppe Rhythmuskontrolle (RK)  $65,3 \pm 9,4$  Jahre und in der Frequenzkontrolle (FK)  $66,2 \pm 7,6$  Jahre. Die Altersklassen der Patienten waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, RK 37-80 Jahre und FK 40-88 Jahre. Patienten mit Vorhofflimmern präsentierten Symptome wie Dyspnoe, Palpitationen, Angina pectoris, Schwindel, periphere Ödeme und Synkopen. Bei der Häufigkeit der aufgetretenen Symptome war die Dyspnoe mit ca. 60% bei den Patienten am häufigsten vertreten, gefolgt von Palpitationen bei ca. 51% der Patienten. Deutlich weniger konnten Angina pectoris, Schwindel und Ödeme beobachtet werden, mit ca. 3% am seltensten trat die Synkope bei den untersuchten Patienten auf (*Abb.5*).

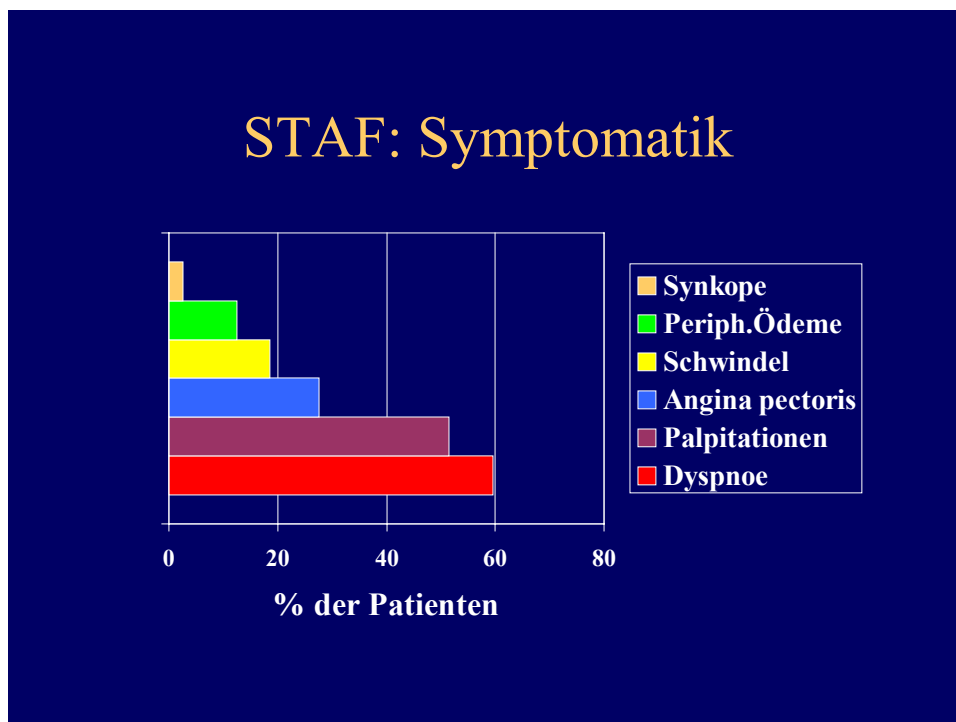


Abb. 4: Basisdaten der Patientenpopulation

### STAF: Basisdaten

	Rhythmus- kontrolle (n=100)	Frequenz- kontrolle (n=100)
Alter [Jahre]	65 ± 9	66 ± 8
Alter, Bereich	37 - 80	40 - 88
weibl./männl.	41/59	32/68
Dauer des VHF, Median [Monate]	6	6

Abb. 5: STAF: Symptomatik

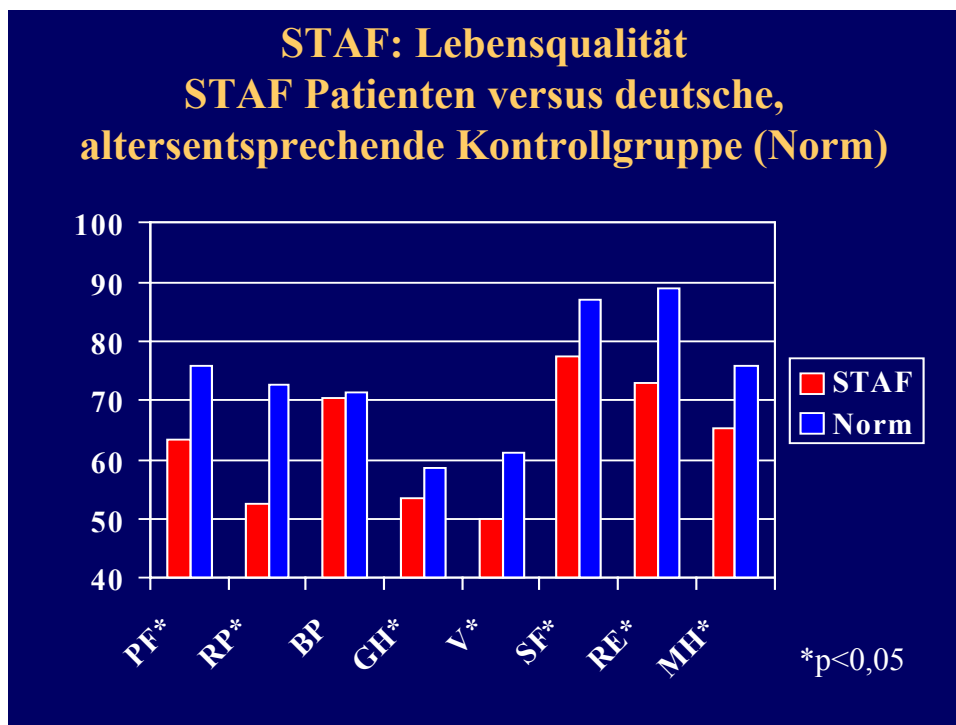


### **3.1.2 Datenerhebung**

Für STAF wurde der „Medical Outcomes Study Short Form Health Survey“ (SF-36)-Fragebogen mit 8 Unterteilungen hinsichtlich des Gesundheitsempfindens und Gesundheitsgrades verwendet (*s. 2.2 und Abb.3 im Anhang*). Beim Vergleich mit der deutschen Normalbevölkerung zeigt sich, dass die Patienten, die mit Vorhofflimmern in die STAF-Studie eingeschlossen wurden, in 7 von 8 Kategorien einen deutlich niedrigeren Lebensqualitäts-Punktwert erreichten, als altersangepasste Kontrollwerte für die deutsche Bevölkerung. Lediglich in der Kategorie „körperliche Schmerzen (BP)“ gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p < 0.05$ ) (*Abb.6*). Bei diesem Vergleich ist jedoch darauf zu achten, dass der Punktwert, den die Patienten mit VHF bei Einschluss in die STAF-Studie erreichten, erhoben wurde, bevor die Einteilung zu einer der beiden Therapiestrategien erfolgte.

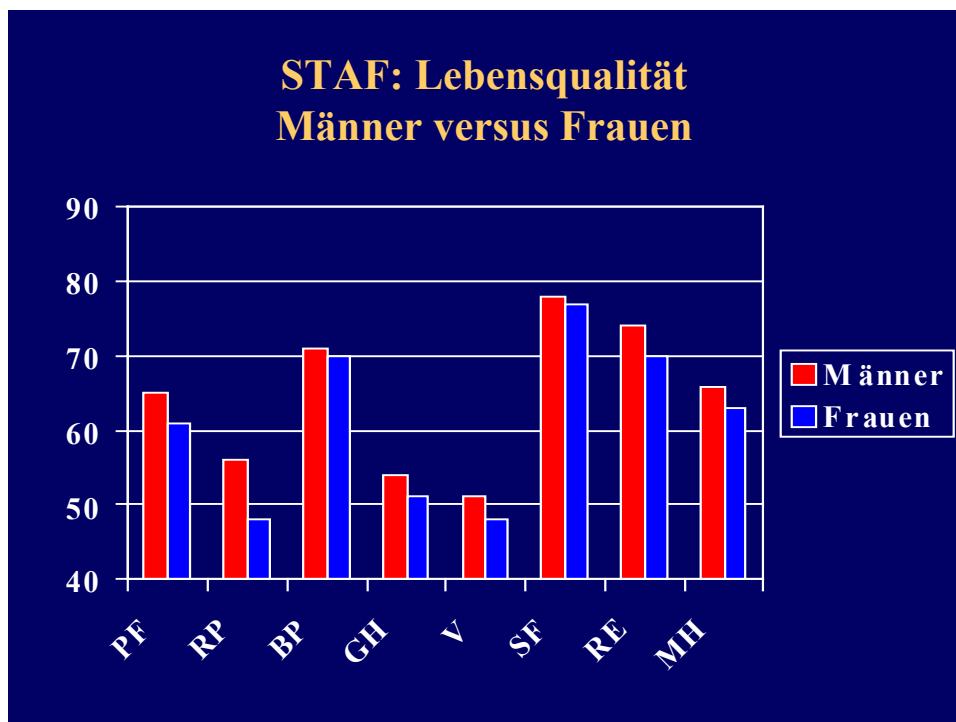
Der Vergleich Frauen und Männer zeigte einen Geschlechtsunterschied in der Lebensqualität. Allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant, sondern nur als Tendenz zu beobachten. Die Geschlechterverteilung zeigte 41/59 Frauen/Männer in der Rhythmuskontrolle und ein Verhältnis von 32/68 Frauen/Männer in der Frequenzkontrolle. Die Frauen erreichten eine etwas niedrigere Punktzahl als die Männer und somit eine etwas schlechtere Lebensqualität (*Abb.7*).

Abb. 6: LQ – STAF-Patienten versus dt. Kontrollgruppe



PF= körperl. Funktionsfähigkeit, RP= körperl. Rollenfunktion, BP= körperl. Schmerzen, GH= allg. Gesundheitswahrnehmung, V= Vitalität, SF=soziale Funktionsfähigkeit, RE=emotionale Rollenfunktion, MH=psychisches Wohlbefinden

Abb. 7: LQ – Männer versus Frauen

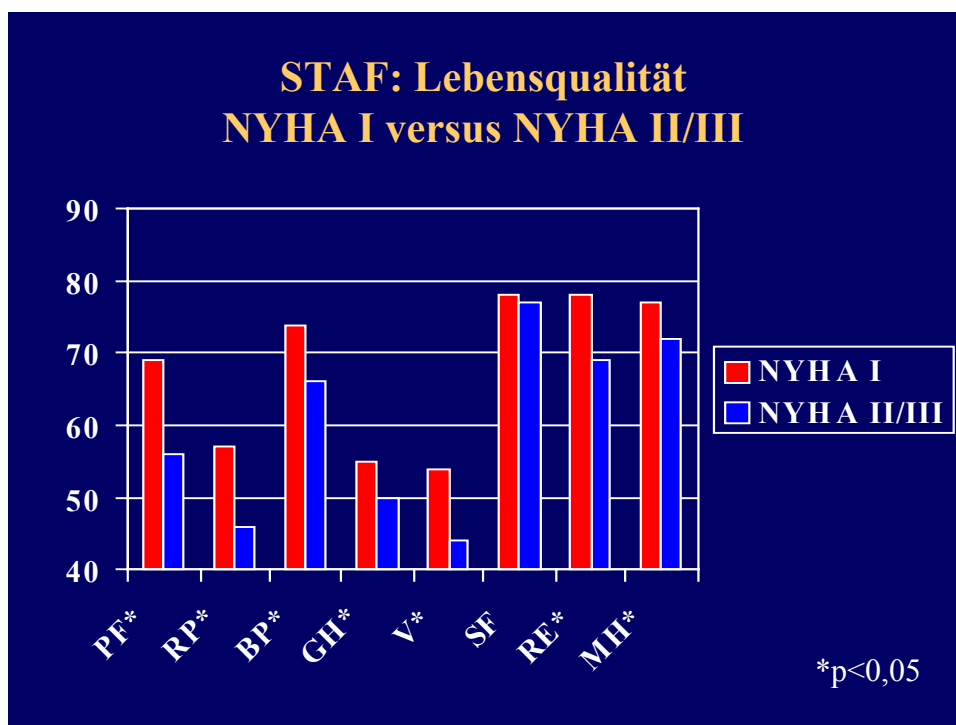


PF= körperl. Funktionsfähigkeit, RP= körperl. Rollenfunktion, BP= körperl. Schmerzen, GH= allg. Gesundheitswahrnehmung, V= Vitalität, SF=soziale Funktionsfähigkeit, RE=emotionale Rollenfunktion, MH=psychisches Wohlbefinden

Zusätzlich wurde die Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern untersucht. Nach der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation zeigten sich signifikante Unterschiede in den 7 Subskalen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden zwischen Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA I und II/III (Abb.8).

Bei Betrachtung der NYHA-Klassifikation fällt auf, dass Patienten mit VHF und NYHA I durchgehend einen höheren Punktwert der Lebensqualität erreichten, als diejenigen Patienten mit VHF und NYHA-Stadium II/III, mit Ausnahme der Kategorie „soziale Funktionsfähigkeit (SF)“, in der der Punktwert keinen signifikanten Unterschied aufwies.

**Abb. 8: LQ – NYHA I versus NYHA II/III**

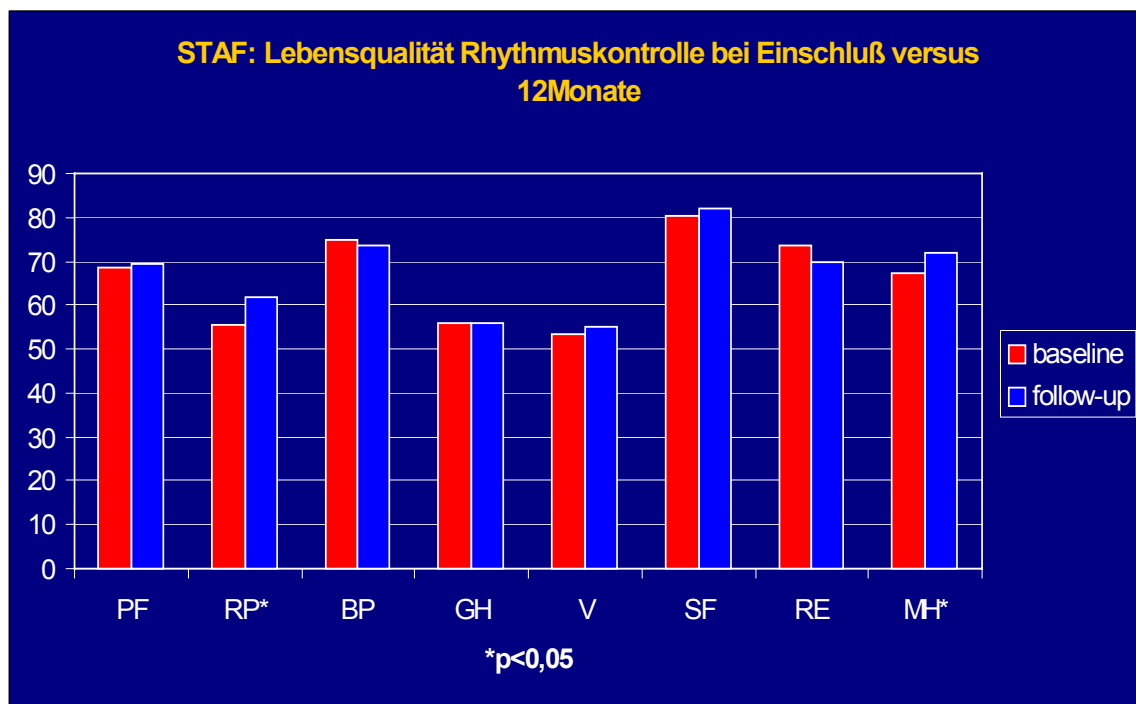


PF= körperl. Funktionsfähigkeit, RP= körperl. Rollenfunktion, BP= körperl. Schmerzen, GH= allg. Gesundheitswahrnehmung, V= Vitalität, SF=soziale Funktionsfähigkeit, RE=emotionale Rollenfunktion, MH=psychisches Wohlbefinden

### 3.1.3 Ergebnisse der Rhythmuskontrolle

Patienten, die in der Rhythmuskontrolle (RK, Strategie 1) randomisiert waren, verbesserten sich im Zeitraum eines Jahres im Vergleich zum Einschlusszeitpunkt signifikant in 2 Kategorien: körperliche Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ( $p < 0,05$ ). Der Vergleich der Patientenpopulation, die bei Einschluss und nach 12 Monaten der Rhythmuskontrolle unterzogen wurden, zeigte dabei in 5 von 8 Kategorien: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden, einen angestiegenen Punktwert, in den Kategorien: körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung und emotionale Rollenfunktion, einen abgefallenen Punktwert. Eine signifikante Verbesserung zeigte sich jedoch nur in den beiden o.g. Subskalen (s. Abb.9 und auf Seite 43 die Tab.9).

**Abb. 9: LQ – Rhythmuskontrolle: Einschluss versus 12 Monate**

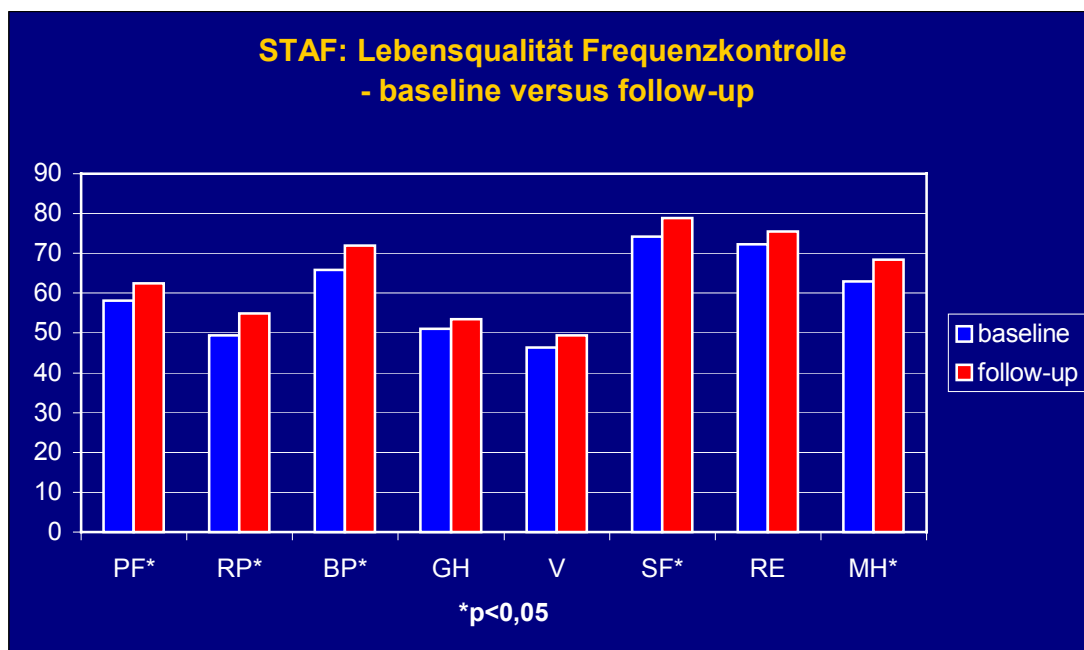


PF= körperl. Funktionsfähigkeit, RP= körperl. Rollenfunktion, BP= körperl. Schmerzen, GH= allg. Gesundheitswahrnehmung, V= Vitalität, SF=soziale Funktionsfähigkeit, RE=emotionale Rollenfunktion, MH=psychisches Wohlbefinden

### 3.1.4 Ergebnisse der Frequenzkontrolle

Der Vergleich der eingeschlossenen Patienten in der Gruppe der Frequenzkontrolle (FK, Strategie 0) zeigte im Unterschied zu den Patienten der Rhythmuskontrolle einen einheitlichen Anstieg des Punktwertes der Lebensqualität nach 12 Monaten gegenüber dem Wert bei Einschluss in allen 8 Kategorien. Eine Signifikanz zeigte sich demgegenüber in 5 Kategorien: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden ( $p < 0,05$ ) (s. Abb.10 und auf Seite 43 die Tab.10).

**Abb. 10: LQ – Frequenzkontrolle: Einschluss versus 12 Monate**



PF= körperl. Funktionsfähigkeit, RP= körperl. Rollenfunktion, BP= körperl. Schmerzen, GH= allg. Gesundheitswahrnehmung, V= Vitalität, SF=soziale Funktionsfähigkeit, RE=emotionale Rollenfunktion, MH=psychisches Wohlbefinden

### 3.2 Vergleich der Messergebnisse

Hinsichtlich der Verfügbarkeit und Vergleichbarkeit vollständiger Datenerhebungen bezog sich die Auswertung und Analyse der Lebensqualität auf die ersten 12 Monate des minimalen Follow-up.

#### **3.2.1 Frequenzkontrolle versus Rhythmuskontrolle**

Beim Vergleich der Behandlungsstrategien fällt ein schlechteres Ergebnis der Frequenzkontrollgruppe zu Beginn und nach 12 Monaten im Vergleich zur Rhythmuskontrolle auf, mit Ausnahme der Kategorie „emotionale Rollenfunktion“ (RE) nach 12 Monaten (*Tab.7,8 und Abb.11,12*). In Bezug auf Veränderungen im Studienverlauf zeigte sich, dass es in der Gruppe der Rhythmuskontrolle zu signifikanten Veränderungen in 2 Bereichen (körperliche Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden) und in der Gruppe der Frequenzkontrolle zu signifikanten Verbesserungen in 5 Bereichen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden) gekommen ist (*Tab.9,10 und Abb.9,10*).

**Tab. 7: Lebensqualität bei Einschluss nach Therapiestrategie**

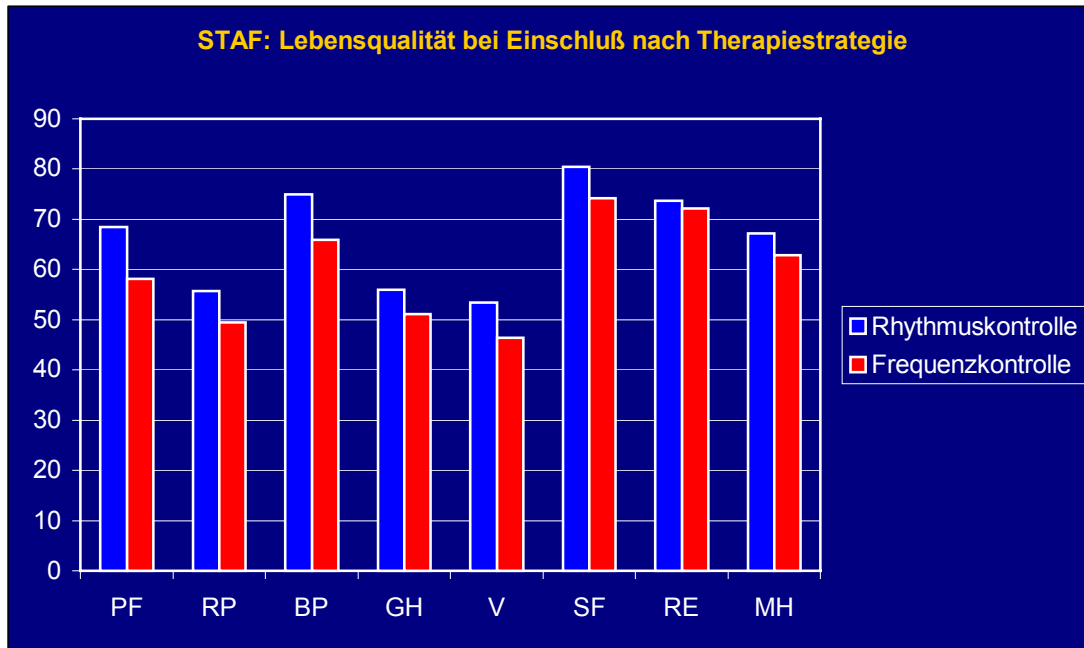
SF-36 Kategorie	Rhythmuskontrolle	Frequenzkontrolle	p
Physical functioning	68,4±11,8	58,1±20,6	<0,001
Role physical	55,7±22,4	49,5±23,0	0,06
Bodily pain	75,0±21,6	65,9±22,9	<0,01
General health	55,9±14,9	51,1±15,6	0,02
Vitality	53,4±15,2	46,4±16,8	<0,01
Social functioning	80,5±15,6	74,2±20,3	0,02
Role emotional	73,7±21,1	72,2±22,4	0,64
Mental health	67,2±15,5	62,9±15,7	0,054

**Tab. 8: Lebensqualität nach 12 Monaten nach Therapiestrategie**

SF-36 Kategorie	Rhythmuskontrolle	Frequenzkontrolle	p
Physical functioning	69,4±11,8	62,4±14,8	<0,001
Role physical	61,7±19,2	54,9±21,0	0,2
Bodily pain	73,8±14,6	72,0±16,6	0,43
General health	55,8±8,4	53,4±11,5	0,11
Vitality	54,9±10,1	49,4±12,4	<0,001
Social functioning	81,9±12,6	78,9±13,2	0,09
Role emotional	69,9±17,3	75,5±17,5	0,03
Mental health	71,8±10,2	68,5±10,0	0,03

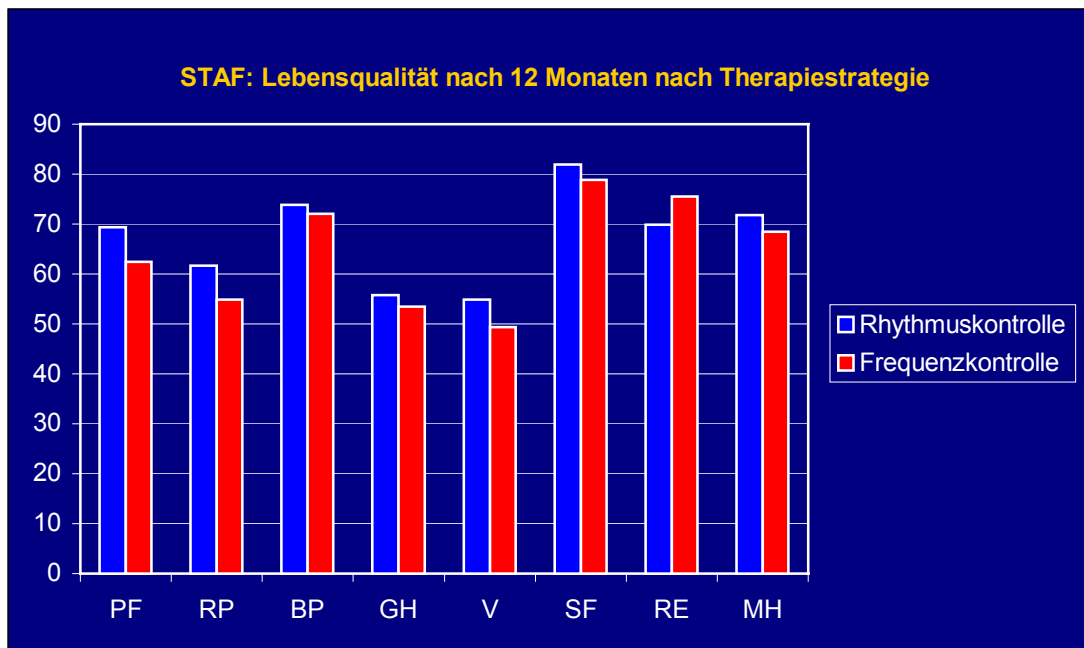


**Abb. 11: LQ – bei Einschluss nach Therapiestrategie**



PF= körperl. Funktionsfähigkeit, RP= körperl. Rollenfunktion, BP= körperl. Schmerzen, GH= allg. Gesundheitswahrnehmung, V= Vitalität, SF=soziale Funktionsfähigkeit, RE=emotionale Rollenfunktion, MH=psychisches Wohlbefinden

**Abb. 12: LQ – nach 12 Monaten nach Therapiestrategie**



PF= körperl. Funktionsfähigkeit, RP= körperl. Rollenfunktion, BP= körperl. Schmerzen, GH= allg. Gesundheitswahrnehmung, V= Vitalität, SF=soziale Funktionsfähigkeit, RE=emotionale Rollenfunktion, MH=psychisches Wohlbefinden

**Tab. 9: Lebensqualität (RK) bei Einschluss und nach 12 Monaten**

SF-36 Kategorie	Einschluss	12 Monate	P
Physical functioning	68,4±18,6	69,4±11,8	0,60
Role physical	55,7±22,4	61,7±19,2	0,01
Bodily pain	75,0±21,6	73,8±14,6	0,06
General health	55,9±14,9	55,8±8,4	0,89
Vitality	53,4±15,2	54,9±10,1	0,29
Social functioning	80,5±15,6	81,9±12,6	0,41
Role emotional	73,7±21,1	69,9±17,3	0,14
Mental health	67,2±15,5	71,8±10,2	<0,01

**Tab. 10: Lebensqualität (FK) bei Einschluss und nach 12 Monaten**

SF-36 Kategorie	Einschluss	12 Monate	P
Physical functioning	58,1±20,6	62,4±14,8	0,03
Role physical	49,5±23,9	54,9±21,0	0,045
Bodily pain	65,9±22,9	72,0±16,6	<0,01
General health	51,1±15,6	53,4±11,5	0,11
Vitality	46,4±16,8	49,4±12,5	0,06
Social functioning	74,2±20,4	78,9±13,2	0,04
Role emotional	72,3±22,4	75,5±17,5	0,25
Mental health	62,9±15,7	68,5±10,1	<0,001

### 3.3 Vergleich der Ergebnisse zum Zeitpunkt des Einschlusses mit dem 12-Monats Follow-up

Bei Patienten mit weiterbestehendem oder rezidivierendem Vorhofflimmern zeigte sich in 7 von 8 Kategorien ein angestiegener Punktwert, mit Ausnahme der Kategorie „emotionale Rollenfunktion“ (RE). Dabei bestanden signifikante Verbesserungen in 4 Kategorien der SF-36 Subskalen: körperliche Rollenfunktion, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden. Bei Patienten mit Sinusrhythmus bestand in 5 von 8 Kategorien nach 12 Monaten ein angestiegener Punktwert. Lediglich in den Kategorien: allgemeine Gesundheitswahrnehmung, soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion war der Punktwert gering, d.h. nicht signifikant, abgefallen. Allerdings lag auch nur in 2 der 5 Subskalen des SF-36 eine eindeutige Verbesserung des Punktwertes vor: körperliche Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Die Betrachtung der Veränderungen aller Patienten im Studienverlauf nach Stratifizierung nach dem Rhythmus bei dem 12-Monats Follow-up zeigte Verbesserungen sowohl bei Patienten mit Sinusrhythmus als auch bei Patienten mit fortbestehendem oder wiederingetretenem Vorhofflimmern (*Abb.13,14 und Tab.11,12*).

Im Gegensatz zu Sinusrhythmus-Patienten wurde bei Patienten mit Vorhofflimmern beim 12-Monats Follow-up zusätzlich eine signifikante Verbesserung in 2 Kategorien (Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit) gefunden (*Abb.13,14 und Tab.11,12*).

Auch wenn man nur Patienten der Strategie Rhythmuskontrolle getrennt nach erreichtem Herzrhythmus nach einem Jahr betrachtet, zeigten sich im Vergleich zur Gesamtpopulation ähnliche Ergebnisse (*Abb.15,16 und Tab.13,14*).

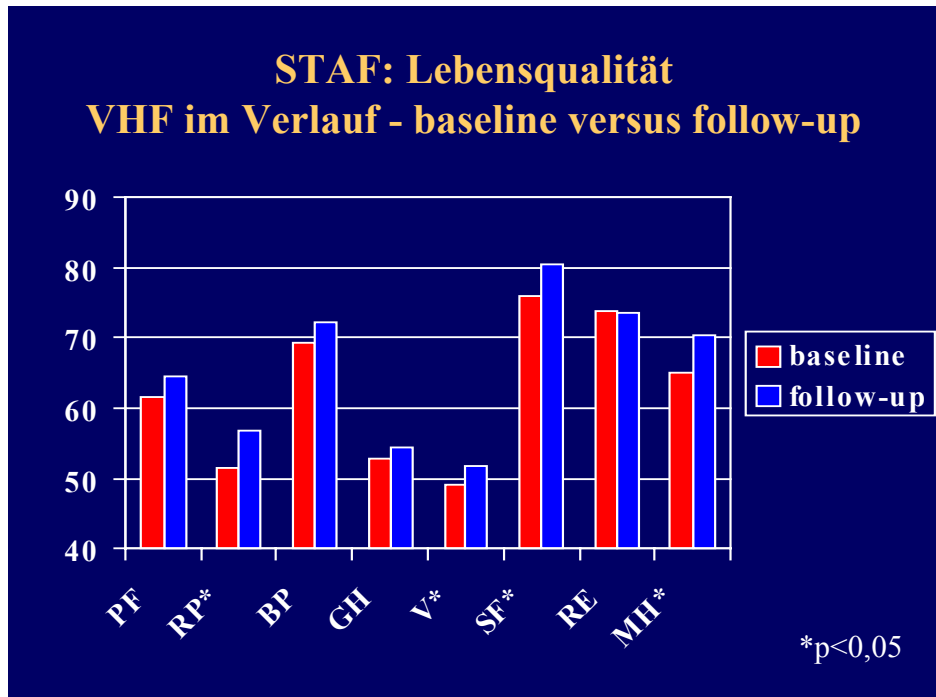
**Tab. 11: Lebensqualität im Verlauf: alle Patienten mit VHF**

SF-36 Kategorie	Einschluss	12 Monate	P
Physical functioning	61,7±21,5	64,4±13,9	0,09
Role physical	51,6±23,1	56,7±19,8	0,01
Bodily pain	69,2±22,9	72,3±15,5	0,09
General health	52,9±15,8	54,5±10,1	0,20
Vitality	49,1±16,8	51,9±11,6	0,02
Social functioning	75,9±19,1	80,6±11,9	<0,01
Role emotional	73,8±21,6	73,5±17,3	0,92
Mental health	65,1±15,7	70,3±10,2	<0,001

**Tab. 12: Lebensqualität im Verlauf: alle Patienten mit SR**

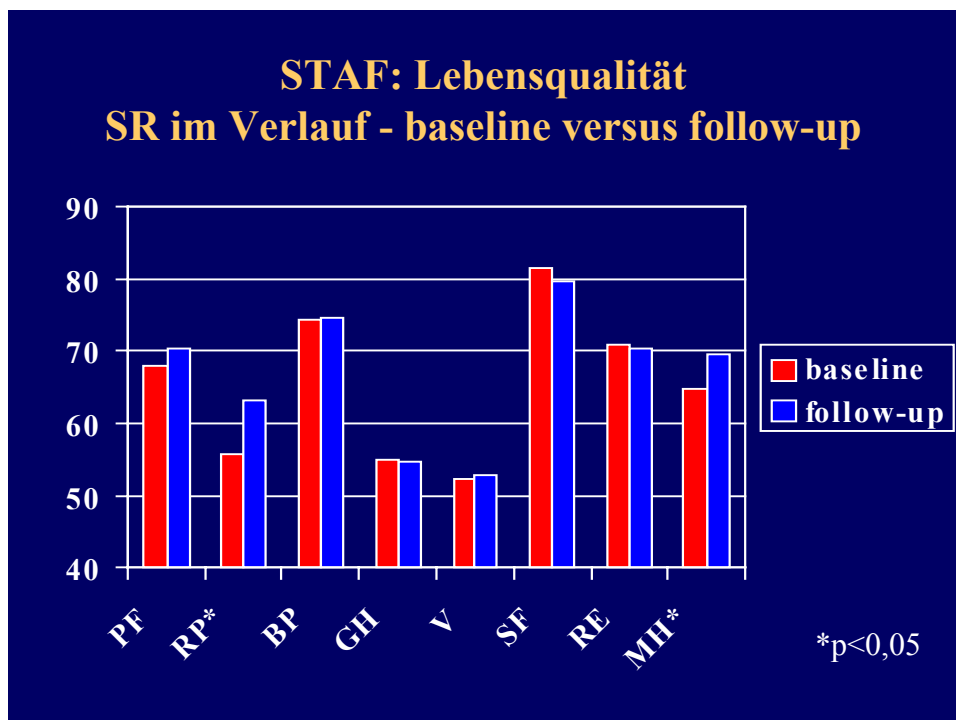
SF-36 Kategorie	Einschluss	12 Monate	p
Physical functioning	67,9±15,6	70,2±12,9	0,36
Role physical	55,7±22,4	63,3±21,7	0,04
Bodily pain	74,3±22,1	74,7±16,2	0,92
General health	55,0±14,6	54,7±10,3	0,89
Vitality	52,3±14,9	52,7±11,9	0,82
Social functioning	81,4±15,7	79,7±15,6	0,54
Role emotional	70,8±22,2	70,4±18,4	0,92
Mental health	64,9±16,1	69,6±10,3	0,02

Abb. 13: LQ – VHF im Verlauf: Einschluss versus 12 Monate



PF= körperl. Funktionsfähigkeit, RP= körperl. Rollenfunktion, BP= körperl. Schmerzen, GH= allg. Gesundheitswahrnehmung, V= Vitalität, SF=soziale Funktionsfähigkeit, RE=emotionale Rollenfunktion, MH=psychisches Wohlbefinden

Abb. 14: LQ – SR im Verlauf: Einschluss versus 12 Monate



PF= körperl. Funktionsfähigkeit, RP= körperl. Rollenfunktion, BP= körperl. Schmerzen, GH= allg. Gesundheitswahrnehmung, V= Vitalität, SF=soziale Funktionsfähigkeit, RE=emotionale Rollenfunktion, MH=psychisches Wohlbefinden

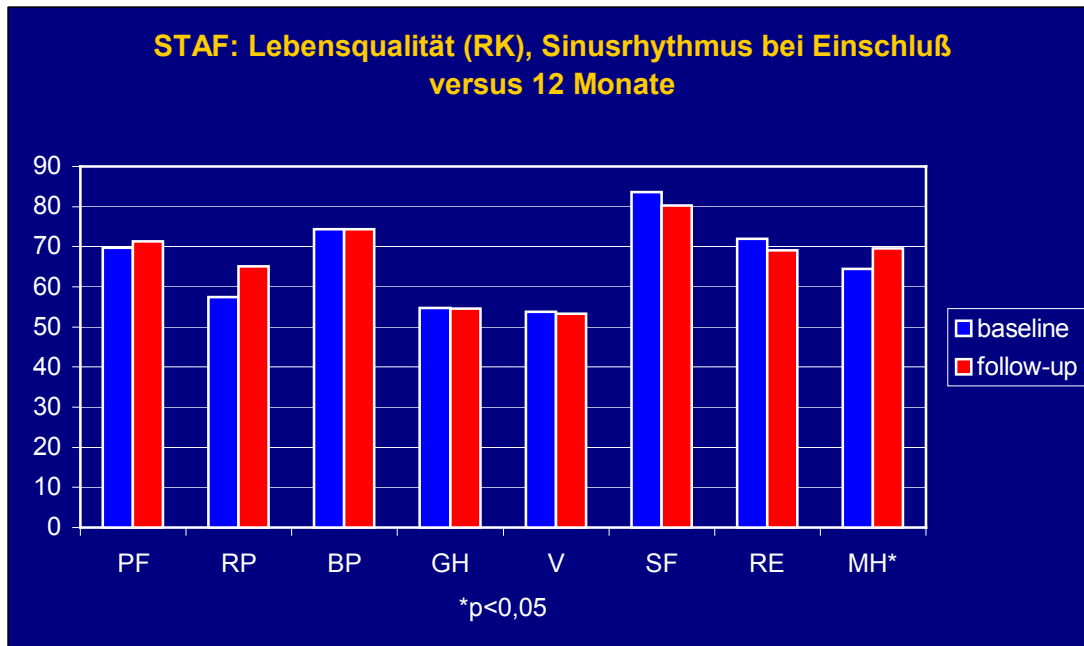
**Tab. 13: Lebensqualität (RK), Sinusrhythmus bei Einschluss versus 12 Monate**

SF-36 Kategorie	Einschluss	12 Monate	P
Physical functioning	69,7±15,3	71,3±12,2	0,59
Role physical	57,5±22,6	65,1±20,2	0,09
Bodily pain	74,4±22,5	74,4±16,1	0,99
General health	54,8±14,1	54,6±8,7	0,93
Vitality	53,8±15,3	53,3±11,6	0,85
Social functioning	83,6±12,9	80,3±15,5	0,27
Role emotional	72,0±22,4	69,1±17,7	0,48
Mental health	64,4±16,9	69,6±11,3	0,03

**Tab. 14: Lebensqualität (RK), Vorhofflimmern bei Einschluss versus 12 Monate**

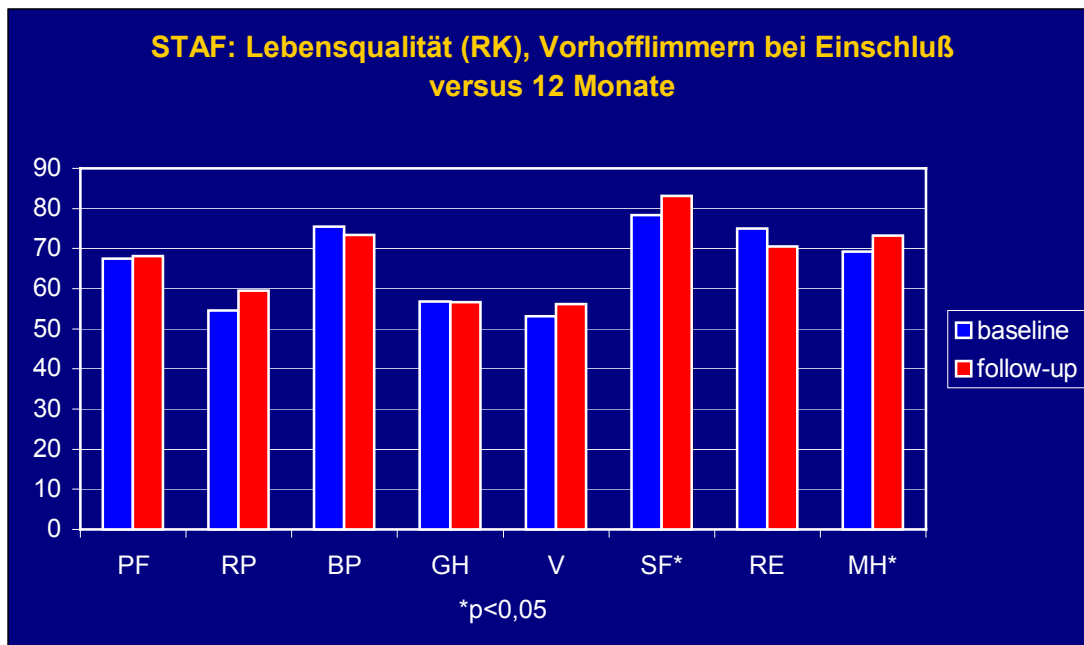
SF-36 Kategorie	Einschluss	12 Monate	P
Physical functioning	67,5±20,9	68,1±11,6	0,82
Role physical	54,6±22,5	59,5±18,5	0,08
Bodily pain	75,4±21,4	73,4±13,8	0,46
General health	56,8±15,7	56,6±8,2	0,91
Vitality	53,2±15,3	56,1±9,0	0,11
Social functioning	78,4±17,1	83,1±10,1	0,04
Role emotional	75,0±20,4	70,6±17,4	0,18
Mental health	69,2±14,4	73,3±9,2	0,02

Abb. 15: LQ – RK: SR bei Einschluss versus 12 Monate



PF= körperl. Funktionsfähigkeit, RP= körperl. Rollenfunktion, BP= körperl. Schmerzen, GH= allg. Gesundheitswahrnehmung, V= Vitalität, SF=soziale Funktionsfähigkeit, RE=emotionale Rollenfunktion, MH=psychisches Wohlbefinden

Abb. 16: LQ – RK: VHF bei Einschluss versus 12 Monate



PF= körperl. Funktionsfähigkeit, RP= körperl. Rollenfunktion, BP= körperl. Schmerzen, GH= allg. Gesundheitswahrnehmung, V= Vitalität, SF=soziale Funktionsfähigkeit, RE=emotionale Rollenfunktion, MH=psychisches Wohlbefinden

### 4. Diskussion

#### 4.1 Patientenkollektiv

Die STAF-Studie zielte mit ihren Einschlusskriterien (siehe 2.4) auf Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach Kardioversion von Vorhofflimmern. Bei einer Einteilung aller Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach ihrem Rezidivrisiko können folgende Gruppen unterschieden werden: 1. Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko und somit nicht zweifelhafter Indikation zur Rhythmuskontrolle, 2. Gruppe mit hohem Rezidivrisiko und aus diesem Grunde fraglicher Indikation zur Rhythmuskontrolle und 3. Gruppe mit sehr hohem Rezidivrisiko zum VHF und diesbezüglich eindeutiger Indikation zur Frequenzkontrolle. Dabei definieren sich die unterschiedlichen Gruppen der Patienten auf Grund klinischer Parameter, wie z.B. Dauer der Arrhythmie, Ausprägung der Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium) und Vorhofgröße. Es lässt sich abschätzend festhalten, dass circa zwei Drittel der Patienten mit Vorhofflimmern der 2. Gruppe zugeordnet werden können, während die 1. und 3. Gruppe zu jeweils gleichen Anteilen auf das letzte Drittel der Patienten mit Vorhofflimmern fallen. Die 2. Gruppe (hohes Rezidivrisiko bei persistierendem Vorhofflimmern nach Kardioversion) stellt demnach epidemiologisch die wesentliche Gruppe dar, diesbezüglich war die Gestaltung der Einschlusskriterien an diesem Schema orientiert. Aus diesem Grunde ergab sich bereits vor Randomisierung eine Vorselektion der einzuschließenden Patienten. Dies ist bei der Bewertung der Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern zu berücksichtigen. Bei der Betrachtung der Einschlusskriterien fällt auf, dass die beiden Patientenkollektive in bestimmten Charakteristika eine ungleiche Verteilung aufwiesen. Bei korrekt durchgeführter Randomisierung beruht dieses Phänomen auf Zufälligkeit bei relativ kleiner Patientenzahl. Dieses Ungleichgewicht zwischen Rhythmus- und Frequenzkontrolle muss formal zwar als Limitation der STAF-Studie aufgeführt werden, kann medizinisch jedoch nicht als Nachteil angesehen werden, da die prinzipiell als „schlechter“ betrachtete Therapie der Frequenzkontrolle (FK) einen Selektionsnachteil in der STAF-Studie hat, der nicht zu einer Überlegenheit der Rhythmuskontrolle (RK) geführt hat. Das Patientenkollektiv bei der STAF-Studie ist zudem vergleichbar mit denen aus anderen Studien (RACE,



PIAF, AFFIRM), die die Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht haben (Tab. 15).

**Tab. 15: Basisdaten der Patientenkollektive klinischer Studien - Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern**

Studie	STAF		RACE		AFFIRM		PIAF	
	RK	FK	RK	FK	RK	FK	RK	FK
Therapie- strategie								
Durchschnitts- alter (Jahre)	65	66	68	68	69	69	60	61
Anzahl der Pat.	100	100	266	256	2033	2027	127	125
weibl./männl.	41/59	32/68	96/170	95/161	771/1262	823/1204	35/92	33/92
Art. Hypertonie (%)	63	62	55	43	50,1	51,6	46	54
KHK (%)	13	27	26	29	27,6	24,5	20	26
Kardiomyo- pathie (%)	9	16	7	11	4,7	4,9	18	15
Herzklappen- störung (%)	10	16	16	18	4,9	4,8	17	15

### 4.2 Messmethode

Bisher galten sogenannte klassische Kriterien wie Mortalität, Morbidität und das Wiederauftreten von Krankheitssymptomen als wichtigste Entscheidungsparameter zur Beurteilung einer therapeutischen Vorgehensweise. In den letzten Jahren rückte dabei jedoch zunehmend die Lebensqualität (LQ) des einzelnen Patienten in den Vordergrund. Die Schwierigkeiten liegen grundsätzlich darin, dass die Bestimmung der Lebensqualität subjektiv ist (92,93). Zur Bestimmung der Lebensqualität stehen bestimmte generell akzeptierte Verfahren zur Verfügung, mit deren Hilfe die LQ definiert werden kann, wie z. B. mit dem gesundheitsbezogenen Lebensqualitäts-Fragebogen „Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)“ (94). Dieser gliedert sich in 8 verschiedene Subskalen, die 2 Kategorien zugeordnet werden können. Zum einen der körperlichen Gesundheit: körperl. Funktionsfähigkeit (PF), körperl. Rollenfunktion (RP), körperl. Schmerzen (BP), allgem. Gesundheitswahrnehmung (GH). Zum anderen der psychischen Gesundheit: Vitalität (V), soziale Funktionsfähigkeit (SF), emotionale Rollenfunktion (RE), psychisches Wohlbefinden (MH).

Trotz Kritik an den bestehenden Möglichkeiten, die Lebensqualität zu erheben (39,94,99) hat die STAF-Studie den SF-36-Fragebogen verwendet. Der „MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)“ ist dabei das Ergebnis einer Weiterentwicklung des ursprünglich entwickelten SF-18 und SF-20-Fragebogen und berücksichtigt alle wichtigen Parameter zur Evaluierung der Lebensqualität (71,104).

Es stehen grundsätzlich zwei verschiedene Messverfahren zur Beurteilung der Lebensqualität zur Verfügung (55). Zum einen die sog. „generic instruments“, diese finden Verwendung im Rahmen der Beurteilung einer Patientenpopulation, sie können dabei auf eine Vielzahl von Erkrankungen bzw. Gesundheitszustände angewendet werden (66,67). Sie sind unspezifisch hinsichtlich der Erkrankung bzw. der Patientengruppe und verschaffen dem Untersucher einen Überblick über die bestehenden Gesundheits- bzw. Krankheitszustände (55). Diese „generic instruments“ lassen Vergleiche zwischen den Krankheitszuständen der verschiedenen Patientenpopulationen zu. Es kann jedoch durch diese allgemeingültigen Messverfahren zur Einschränkung bis hin zur Nichtberücksichtigung einzelner

Faktoren innerhalb der Beurteilung der Lebensqualität kommen (82). Gegenwärtig ist der SF-36-Fragebogen der am besten geeignete unter den gültigen „generic instruments“. Die Basisanforderungen an die Messverfahren zur Lebensqualitätsbeurteilung, wie z.B. multidimensionale Ausrichtung des Messverfahrens, Zuverlässigkeit, Gültigkeit, Empfindlichkeit und einfache Durchführbarkeit des Verfahrens, werden vom SF-36 allesamt erfüllt (27,38,49).

Demgegenüber stehen zum anderen die krankheitsspezifischen Instrumente „disease-specific instruments“. Sie sind auf spezielle Faktoren einer Erkrankung, sowie auf gezielte Eigenschaften der Patientenkollektive oder spezielle Studienbedingungen gerichtet. Diese Verfahren sind besonders geeignet für klinische Studien, in denen therapeutische Interventionen zu beurteilen sind (82). Sie haben dabei gegenüber den „generic instruments“ Vorteile. Sie reduzieren erstens die Belastungen für den Patienten durch eine gezielte Berücksichtigung nur der relevanten Bereiche und erhöhen dadurch zweitens die Akzeptanz durch den Patienten (66). Nachteile entstehen aus der fehlenden Vergleichbarkeit mit Ergebnissen ähnlicher Patientenpopulationen anderer klinischer Studien, wie auch aus dem Fehlen von begleitenden Faktoren aus Bereichen, die durch das Messverfahren nicht miterfasst wurden (55). Die „Symptom-Checkliste: Häufigkeit und Stärke“ und der modifizierte „Karolinska Questionnaire (KQ)“ sind beides gültige Messverfahren, die dieser Gruppe der „disease-specific instruments“ zuzuordnen sind (27).

### 4.3 Studienergebnisse

Bei einer grundsätzlich nicht lebensbedrohlichen Erkrankung wie dem Vorhofflimmern sollte die besondere Berücksichtigung der Symptomatik und vor allem auch der Lebensqualität des Patienten selbstverständlich sein (18).

Das bestehende Ungleichgewicht in den Basisdaten zur Lebensqualität zwischen den beiden Therapiestrategien Rhythmuskontrolle (RK) versus Frequenzkontrolle (FK) lässt sich auf ein bestehendes Ungleichgewicht innerhalb der NYHA-Klassifizierung zurückführen. Betrachtet man lediglich die Patienten mit einem NYHA-Stadium II/III, so waren 57 Patienten mit einem NYHA-Stadium II/III in der Gruppe Frequenzkontrolle (FK) gegenüber 34 Patienten mit einem NYHA-Stadium II/III in der Gruppe Rhythmuskontrolle (RK) randomisiert (Abb.17,18 und Tab.16,17).

Diesbezüglich werden, zur Beurteilung der gewonnenen Studienergebnisse, somit die beobachteten Veränderungen der Patienten innerhalb der beiden Therapiestrategien bedeutender. Hier zeigten sich signifikante Verbesserungen in 5 von 8 Subskalen in der Gruppe der Frequenzkontrolle (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden;  $p < 0,05$ ) (s. Abb.10, Tab.10), verglichen mit Verbesserungen in 2 Subskalen in der Gruppe der Rhythmuskontrolle (körperliche Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden,  $p < 0,05$ ) (s. Abb.9, Tab.9). Hinsichtlich des Herzrhythmus beim 12-Monats Follow-up zeigten sich auch deutliche Veränderungen bei Patienten mit weiterbestehendem oder rezidivierendem Vorhofflimmern in 4 Subskalen des SF-36 (Abb.13). Dieses ist u. a. darauf zurückzuführen, dass im Rahmen der Studie eine intensive und gute ärztliche Betreuung und somit eine verbesserte Patientenführung unabhängig von objektiven Veränderungen zu einer Besserung der Lebensqualität der einzelnen Patienten führte. Die Lebensqualität bei den randomisierten Patienten in die STAF-Studie verbesserte sich demzufolge in beiden der untersuchten Therapiestrategien: Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle (11,14,15,73,74).

Es bleibt daher festzuhalten, dass weder eine der beiden Therapiestrategien: Rhythmuskontrolle versus Frequenzkontrolle, noch der vorliegende Herzrhythmus: Sinusrhythmus versus Vorhofflimmern, im Hinblick auf die Beurteilung der

Lebensqualität der Patienten im Rahmen der durchgeführten STAF-Studie entscheidend ist (73,74).

Die bisherigen wissenschaftlichen Daten lassen aus diesem Grund eine allgemeingültige Empfehlung einer Therapiestrategie hinsichtlich der untersuchten Lebensqualität bei Vorhofflimmern nicht zu (1,2,57). Bei der Wahl einer der Therapiestrategien für jeden einzelnen Patienten muss die Gefahrlosigkeit der entsprechenden Behandlung, sowie das zu erreichende Therapieziel bei dem jeweiligen Patienten im Vordergrund stehen, da bestehendes Vorhofflimmern nicht grundsätzlich ein Sterblichkeitsfaktor ist. Die Wahl der Therapiestrategie hat sich also an der kurz- und langfristigen Erfolgsaussicht der Kardioversion, den Risikofaktoren für begleitende unerwünschte Therapiewirkungen, sowie an den Symptomen des jeweiligen Patienten zu orientieren.

Die Tatsache, dass der Sinusrhythmus innerhalb der STAF-Studie zu keiner signifikant besseren Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern führt, verdeutlicht folgende Problematik. Bei der durchgeführten Untersuchung in der STAF-Studie fehlte ein krankheitsspezifisches Instrument (disease-specific instrument), dessen Sensitivität für Verbesserungen durch bestehenden Sinusrhythmus höher gewesen wäre, als die Ergebnisse der STAF-Studie, die mit Hilfe des SF-36 („generic instrument“) erzielt wurden, es verdeutlichen. Bei den in die STAF-Studie randomisierten Patienten handelte es sich zumeist um herzkranken Patienten, bei denen der vorliegende Herzrhythmus meist nur einen geringen Anteil des gesamten kardialen Problems darstellte (s. 4.1). Demgegenüber erwartet man bei Patienten mit idiopathisch aufgetretenen Vorhofflimmern durch einen Sinusrhythmus erhalten eine deutliche Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität. Dieser Anteil der Patienten war aber in der STAF-Studie zu gering (RK: 12 Patienten, FK: 9 Patienten), um eine vernünftige statistisch verwertbare Aussage zu erhalten.

Interessant ist noch die Tatsache, dass sich im Vergleich der beiden Therapiestrategien, Rhythmuskontrolle (RK) versus Frequenzkontrolle (FK), eine Verschlechterung des Lebensqualitäts-Scores in der Kategorie: emotionale Rollenfunktion (role emotional, RE), bei den Patienten der RK-Gruppe zeigte - sowohl im Verlauf (Einschluss versus 12-Monats Follow-up) als auch im Vergleich zu den

Patienten der FK-Gruppe. Dieses kann mit der Tatsache des möglichen Therapieversagens in dieser Gruppe zusammenhängen. In vergleichbaren Studien, die die Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht haben (PIAF, RACE) konnte eine ähnliche Beobachtung gemacht werden (42,43,44,48,103). So kam es bei den Patienten der PIAF-Studie in der Gruppe der Rhythmuskontrolle (Einschluss: 62 versus 12-Monats follow-up: 62), verglichen mit dem Patientenkollektiv Frequenzkontrolle (Einschluss: 62 versus 12-Monats follow-up: 65) in der Kategorie: emotionale Rollenfunktion (RE) zu keinem Anstieg des Lebensqualitäts-Scores (42,48). In der RACE-Studie kam es zwar zu keinem Abfall des Lebensqualitäts-Scores in dieser Kategorie: emotionale Rollenfunktion (RE) nach 12 Monaten im Vergleich zum Einschlusszeitpunkt in der RK-Gruppe, jedoch zeigte sich auch hier ein signifikanter Anstieg des Punktwertes nur in der FK-Gruppe nach 12 Monaten (43,44,103).

Dieses ist am ehesten zurückzuführen auf die emotionale Belastung, mit der die Patienten täglich leben. Der Gedanke allein an ein eventuelles Therapieversagen und eine damit verbundene erneute Kardioversion, bzw. Wechsel der Therapiestrategie, scheint häufig doch zu einer nicht unerheblichen psychischen Belastung der Patienten zu führen. Teilweise resultiert das bei einzelnen Patienten in einer gesellschaftlichen Isolierung, da die Patienten versuchen, sämtlichen Belastungssituationen auszuweichen.

Das Erreichen einer hohen Lebensqualität ist immer ein wichtiges Therapieziel (41). Die systematische und standardisierte Evaluierung von Lebensqualität erfüllt in diesem Zusammenhang den Zweck, mögliche Unterschiede zwischen verschiedenen Therapien hinsichtlich des subjektiven Befindens der behandelten Patienten aufzudecken, die dann zusammen mit den Ergebnissen bezüglich der klinischen Parameter in konkrete Therapieempfehlungen einmünden können (47). Ist bei dieser Evaluierung der multidimensionale Charakter der Lebensqualität adäquat berücksichtigt, wird man auch eine Ursachenforschung dahingehend betreiben können, welche Bereiche für eine schlechtere oder bessere Lebensqualität verantwortlich sind (45). Die Ergebnisse können dann unter Umständen auch prophylaktisch eingesetzt werden. Welchen Stellenwert das Erreichen einer guten Lebensqualität für die Bewertung einer Behandlung erhalten soll, hängt natürlich

stark von der Therapieintention ab. Bei primär kurativen Therapien kann eine kurzzeitige, eventuell sogar bleibende, Einschränkung von Lebensqualität durchaus akzeptabel sein. Für die Bewertung von Therapien, die hingegen als palliativ einzustufen sind, erhalten Argumente der Lebensqualität eine entschieden bedeutendere Gewichtigkeit. Im Falle rein palliativer Behandlungsmaßnahmen kann dabei die subjektive Befindlichkeit des Patienten durchaus das primäre Kriterium sein.

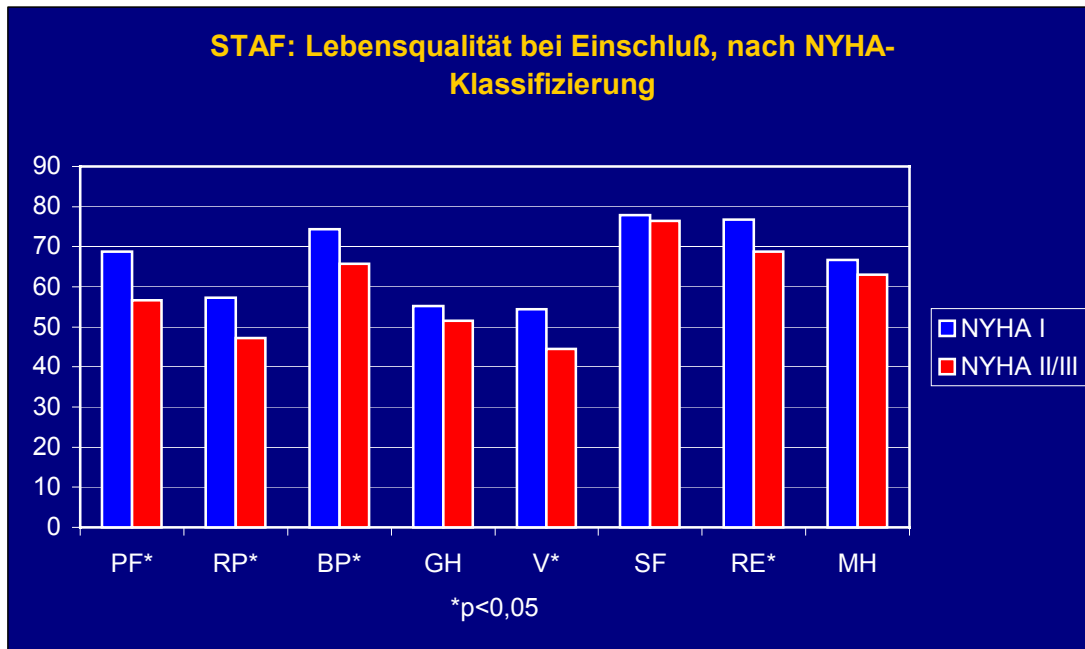
**Tab. 16: Lebensqualität bei Einschluß, stratifiziert nach NYHA-Klassifizierung**

SF-36 Kategorie	NYHA I	NYHA II/III	P
Physical functioning	68,8±19,8	56,6±19,0	<0,001
Role physical	57,3±25,1	47,2±18,9	<0,01
Bodily pain	74,4±22,8	65,8±22,1	<0,01
General health	55,2±16,8	51,5±13,7	0,09
Vitality	54,4±15,7	44,6±15,8	<0,001
Social functioning	77,9±17,0	76,5±20,1	0,59
Role emotional	76,8±21,5	68,7±21,4	<0,01
Mental health	66,7±16,8	63,1±14,4	0,11

**Tab. 17: Lebensqualität nach 12 Monaten, stratifiziert nach NYHA-Klassifizierung**

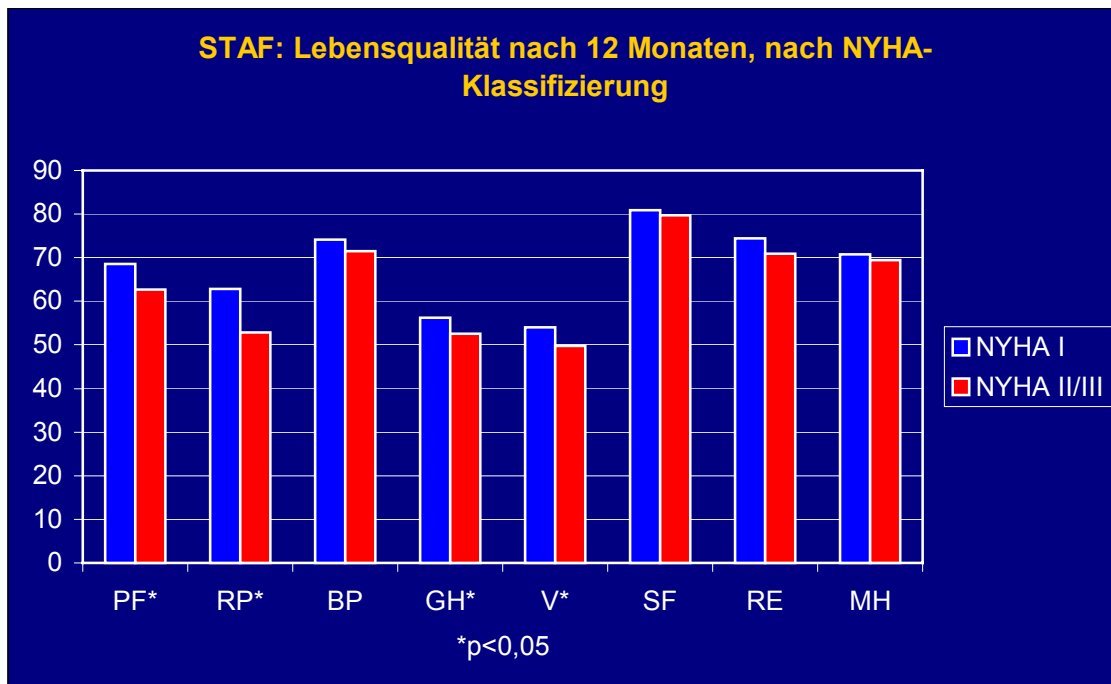
SF-36 Kategorie	NYHA I	NYHA II/III	p
Physical functioning	68,5±13,9	62,7±13,2	<0,01
Role physical	62,9±21,7	52,9±17,5	<0,001
Bodily pain	74,1±17,1	71,5±13,9	0,27
General health	56,3±9,5	52,6±10,6	0,01
Vitality	54,1±12,2	49,8±10,7	0,01
Social functioning	80,9±14,3	79,7±11,3	0,51
Role emotional	74,4±20,0	70,9±14,3	0,17
Mental health	70,8±10,7	69,4±9,7	0,35

Abb. 17: LQ – bei Einschluß nach NYHA-Stadium



PF= körperl. Funktionsfähigkeit, RP= körperl. Rollenfunktion, BP= körperl. Schmerzen, GH= allg. Gesundheitswahrnehmung, V= Vitalität, SF=soziale Funktionsfähigkeit, RE=emotionale Rollenfunktion, MH=psychisches Wohlbefinden

Abb. 18: LQ – nach 12 Monaten nach NYHA-Stadium



PF= körperl. Funktionsfähigkeit, RP= körperl. Rollenfunktion, BP= körperl. Schmerzen, GH= allg. Gesundheitswahrnehmung, V= Vitalität, SF=soziale Funktionsfähigkeit, RE=emotionale Rollenfunktion, MH=psychisches Wohlbefinden



### 4.4 Vergleich der Ergebnisse mit der Normalbevölkerung

Beim Vergleich der Gesamtergebnisse mit einem Kontinuitätskollektiv (entspr. Normalbevölkerung) und dem Kollektiv der Patienten mit Vorhofflimmern, die in die STAF-Studie eingeschlossen wurden, zeigt sich in 7 der 8 verschiedenen Kategorien des SF-36 ein deutlich niedriger Lebensqualitäts-Score bei den Patienten mit Vorhofflimmern, als bei der deutschen Normalbevölkerung. Lediglich in der Kategorie „körperliche Schmerzen“ gab es keinen signifikanten Unterschied (*s. 3.1.2*). Es ist jedoch nochmals darauf aufmerksam zu machen, dass bei diesem Vergleich der Punktwert, den die randomisierten Patienten mit Vorhofflimmern zum Zeitpunkt des Einschlusses in die STAF-Studie erreichten, erhoben wurde noch bevor die Einteilung zu einer der beiden Therapiestrategien erfolgte. Bei dem Vergleich mit der deutschen Normalbevölkerung und dem Kollektiv der Patienten mit Vorhofflimmern ist zu berücksichtigen, dass Herzrhythmusstörungen für den Betroffenen erhebliche Konsequenzen im seelischen und sozialen Bereich bedeuten. Die Perzeption von Arrhythmie und Herzstolpern wird von den meisten Patienten als angstvoll empfunden, da das Herz in psychischer Hinsicht weitgehend als Grundlage menschlichen Lebens verstanden wird. Der gestörte Takt des Herzens wird häufig als Symptom einer gestörten seelischen Situation und einer bedrohten Gesundheit angesehen. Vorhofflimmern steht in einem engen Beziehungsmuster zwischen Herzerkrankung und seelischer Imbalance. Die Herzrhythmusstörung selbst beeinträchtigt das Befinden etwa über eine Verminderung des Herzzeitvolumens durch die Arrhythmie oder eine überschießende Tachyarrhythmie unter Belastung. Mit der Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit entsteht Angst, solche, doch gravierender herzkrank zu sein, als es vom Arzt bezeichnet wird. Diese Angst wiederum führt zu einer körperlichen Anspannung, zur Freisetzung von Stresshormonen und einer negativen Beeinflussung der Arrhythmie. Dieser Angstkreis, der über die körperliche Anspannung zu mehr Angst und zu einer Verstärkung des Vorhofflimmerns führt, wird noch innerlich verstärkt durch die Erwartungsangst und ein Vermeidungsverhalten, das zu einem sozialen Rückzug aus der menschlichen Gemeinschaft führen kann. Er endet vielfach in einer beruflichen und sozialen Isolierung. Die Angst berührt zentral einen weiteren Regelkreis, der unter dem Begriff der Lebensqualität wesentliche Einflüsse auf das seelische

Befinden des Patienten hat. Er umfaßt das familiäre und berufliche Umfeld, das unter den Herzrhythmusstörungen und der damit verbundenen Angst qualitativ und quantitativ anders empfunden wird. So erfährt auch das Freizeitverhalten eine starke bis sehr starke Beeinträchtigung. Mit Blick auf diese Problematik, mit der Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu der Normalbevölkerung (entsprechend dem Kontinuitätskollektiv) zu leben haben, ist das Ergebnis in der STAF-Studie zum Zeitpunkt des Einschusses zu bewerten. So ergibt sich hieraus als logische Konsequenz auch ein geringer Punktwert in der Kategorien: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, psychisches Wohlbefinden und emotionale Rollenfunktion.

### 4.5 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur

Im Vergleich mit vorangegangenen Veröffentlichungen zum Thema Lebensqualität von Dorian et al. (23,24,25) und Hohnloser et al. (48), zeigen sich keine großen Unterscheidungen in der Punkteverteilung innerhalb der 8 verschiedenen Kategorien. In der Kategorie „körperliche Rollenfunktion“ sind hierbei die Unterschiede noch am deutlichsten, verglichen mit den 7 anderen Unterscheidungen in denen annähernd die gleichen Werte erzielt wurden.

Die PIAF-Studie randomisierte 125 Patienten zur Funktionskontrolle mit Diltiazem und 127 Patienten zur Rhythmuskontrolle mit Amiodaron. Der primäre Endpunkt der Studie war der Vergleich der Symptomverbesserung durch die beiden Therapiestrategien (48). Als Leitsymptome waren dabei die Palpitationen, Dyspnoe und der Schwindel definiert. Erwähnenswert ist hierbei, dass die Symptomatik nicht mit einer graduierten Skala, sondern im Rahmen eines Interview mit „ja“ oder „nein“ erfasst wurde. Sekundäre Endpunkte waren die Belastungsfähigkeit (6-Minuten-Gehtest), Sinusrhythmuserhalt in der Gruppe der Rhythmuskontrolle, Veränderung der Herzfrequenz bei Vorhofflimmern in der Gruppe der Frequenzkontrolle, Hospitalisationen und die Lebensqualität des jeweiligen Patienten. Hinsichtlich des primären Endpunkt fanden sich zu keinem Zeitpunkt (3-52 Wochen) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiestrategien. Verbesserungen bezüglich der bestehenden Symptomatik wurden in 55-60% der Patienten anhaltend beobachtet. Auch im Bereich der Lebensqualität, ermittelt mit dem SF-36, ergaben sich Verbesserungen in beiden Therapiegruppen. Festzuhalten ist, dass sich am Ende der Beobachtungszeit eine Verbesserung in allen Kategorien zeigte, signifikante Unterschiede zwischen den Patienten der Rhythmuskontrolle und Frequenzkontrolle aber nicht bestanden (42,48).

Im Rahmen der CTAF-Studie (Canadian Trial of Atrial Fibrillation) wurde die Lebensqualität bei Patienten mit symptomatischen Vorhofflimmern untersucht. Hierbei wurden 132 Patienten randomisiert in eine Gruppe, die mit Amiodaron behandelt wurden, 66 Patienten in die Gruppe mit einer Sotalol-Behandlung und ebenfalls 66 Patienten wurden einer Therapie mit Propafenon unterzogen. Es zeigten sich signifikante Verbesserungen in den Kategorien: körperliche Rollenfunktion (RP)

(41,9–43,7) und psychisches Wohlbefinden (MH) (47,5–49,0) beim Vergleich Einschluss gegenüber dem 3-Monats Follow-up. Auch in der CTAF-Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lebensqualität zwischen den randomisierten Patientengruppen mit Amiodaron-, Sotalol- und Propafenon-Behandlung (25).

Aus der Literatur liegen hauptsächlich Angaben zur Lebensqualität vor bzw. nach AV-Knotenablation vor (26,28,29,33,37,59,65,87,91). Zum Teil wurde dabei die Lebensqualität mit selbst konstruierten und unzureichend validierten Instrumenten erfasst. Ferner handelte es sich meistens um sehr kleine Patientenzahlen. Eine neuere, multizentrische Arbeit von Dorian et al. verwendete u.a. die SF-36 bei 152 Patienten mit zumeist paroxysmale Vorhofflimmern. Obwohl die dort eingeschlossenen Patienten mit  $58 \pm 12$  Jahren etwa ein Jahrzehnt jünger waren als die Patienten, die in die STAF-Studie eingeschlossen wurden, ergaben sich in den meisten Subskalen vergleichbare Scores. Allerdings waren in den Kategorien: soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion die Patienten von Dorian et al. noch ausgeprägter eingeschränkt als die STAF-Patienten (23). Dieses entspricht der Tatsache, dass paroxysmales Vorhofflimmern die Lebensqualität deutlicher einschränkt als persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern (23,28,66). Es zeigte sich in dieser Arbeit von Dorian et al., dass zwar eine Korrelation zwischen NYHA-Stadium und Parametern der Lebensqualität der untersuchten Patienten bestand, diese aber nur einen geringen Anteil der Variation der Lebensqualität ausmachte. Andere objektive Parameter der Erkrankung Vorhofflimmern korrelierten nicht mit der Lebensqualität (23). Dieses zeigt, dass die subjektive Einschätzung der Patienten nicht gleichbedeutend mit objektiven Parametern sein muss. Dieses kann auch zum Teil erklären, dass in der STAF-Studie der wiedergewonnene Sinusrhythmus durchaus nicht zu einer verbesserten subjektiven Lebensqualität eines jeden Patienten geführt hat, als weiterbestehendes Vorhofflimmern (s. Tab. 10,11).

Die PIAF-Studie hat in diesem Zusammenhang eine ähnliche Diskrepanz gezeigt. So nahm hierbei die Belastungsfähigkeit im 6-Minuten Gehstest in der Gruppe der Rhythmuskontrolle signifikant zu, jedoch spiegelte sich dies nicht in einer entsprechenden Veränderung der Lebensqualität (ebenfalls mit SF-36 evaluiert) wieder (42,48).

In die AFFIRM-Studie wurden 4060 Patienten mit chronisch oder rezidivierenden Vorhofflimmern aufgenommen (50,51,100,101), die entweder älter als 65 Jahre waren, oder mindestens einen weiteren Risikofaktor für Insulte wie frühere Insulte, arterielle Hypertonie, oder Herzinsuffizienz hatten. In den 6 Monaten vor Aufnahme muss mindestens ein 6-stündiges Vorhofflimmern nachgewiesen sein, die letzte Episode darf nicht länger als 6 Wochen zurückliegen und es muss hohe Rezidivgefahr mit Behandlungsbedarf bestehen. Die Patienten wurden in 2 Therapiestrategien randomisiert. Zum einen in die Rhythmuskontrolle, zum anderen in die Frequenzkontrolle. Anders als in den in der AFFIRM-Studie erhobenen Basiswerten zeigte sich in der STAF-Studie kein wesentlicher Unterschied in der Lebensqualität zwischen Frauen und Männern, weder zu Beginn noch nach dem 12-Monats Follow-up. Die AFFIRM-Studie berichtet für Frauen über niedrigere Scores in allen 8 Kategorien im Vergleich zu den Männern (100,101). In der STAF-Studie fand sich bei der Basisuntersuchung nur ein Unterschied in der Kategorie „körperliche Rollenfunktion“ ( $55,1 \pm 24,1$  für Männer versus  $48,2 \pm 19,7$  für Frauen;  $p=0,04$ ). In dem 12-Monats Follow-up zeigte sich weder bei Patienten mit Sinusrhythmus noch mit Vorhofflimmern ein signifikanter Geschlechtsunterschied. Im Rahmen der klinischen Studie: Canadian Trial of Atrial Fibrillation, sind demgegenüber ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede der Lebensqualität mitgeteilt worden (81).

Wichtig festzuhalten ist, dass in allen bisher durchgeführten Studien (STAF, AFFIRM, RACE, CTAF und PIAF) doch deutlich mehr Männer als Frauen eingeschlossen wurden (STAF: 63,5%, AFFIRM: 61%, CTAF: 59%, RACE: 63%, PIAF: 73%), obwohl Vorhofflimmern insgesamt rein altersbedingt häufiger bei Frauen als bei Männern sein dürfte. Inwieweit dies zu einer „Negativselektion“ bei den eingeschlossenen weiblichen Patienten führt (AFFIRM, CTAF), bleibt derzeit noch unklar, scheint jedoch die bessere Erklärung für das berichtete Phänomen zu sein, dass die Frauen einen niedrigeren Lebensqualitäts-Score erreichten als die Männer, als dass die Frauen durch die Rhythmusstörung grundsätzlich mehr eingeschränkt sind als die Männer.

Derzeit gewinnt die Lebensqualität zunehmend an Bedeutung, besonders im Rahmen klinischer Studien und somit erhält die Lebensqualität eine „Schlüsselfunktion“ (79). Obwohl das Vorhofflimmern die häufigste Herzrhythmusstörung darstellt mit großen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität, sind die aktuell verfügbaren Daten eher

spärlich (80). Aus den bisherigen Studien kann festgehalten werden, dass die Lebensqualität deutlich beeinträchtigt ist bei Patienten mit Vorhofflimmern und dass der Großteil der Patienten, die sich einer nichtpharmakologischen Behandlung unterzogen haben, anschließend eine Verbesserung der Lebensqualität zeigten (3,28,29,33,59,64,91). Dieses basiert auf folgenden Ursachen. Erstens waren alle Patienten beeinträchtigt durch die Symptome, die das Vorhofflimmern verursacht, als auch durch die Nebenwirkungen der antiarrhythmischen Medikation. Verbesserungen der Lebensqualität sind daher zu erwarten. Ähnliche Verbesserungen treten in weniger symptomatischen Patientenpopulationen nicht auf. Zweitens wurde in den meisten Studien die antiarrhythmische Medikation diskontinuierlich verabreicht ab dem Interventionszeitpunkt, somit ist es unklar in welchem Ausmaß die Lebensqualitäts-Verbesserung durch die nichtpharmakologische bzw. die pharmakologische Behandlung hervorgerufen wurde. Drittens berichteten Patienten, die eine invasive Prozedur erhielten, über Lebensqualitäts-Verbesserungen bloß aufgrund dessen, da sie im Rahmen einer Studie einer der Behandlungsgruppen angehörten (27).

Die bestehende Problematik bei der Lebensqualitäts-Bewertung, ist schon häufig in den unterschiedlichen Studien diskutiert worden (27,55,63,69), es können dabei einige wichtige Punkte hervorgehoben werden. Eine bestehende Heterogenität der Studiengruppen. Dies beinhaltet, dass sowohl Patienten mit unterschiedlicher Manifestation von Vorhofflimmern, als auch Patienten mit unterschiedlichen Verhaltensstörungen zusammen analysiert werden (27). Der Einfluss des Vorhofflimmerns auf die Lebensqualität kommt besonders auf die vorliegende Art des Vorhofflimmerns (paroxysmal, persistierend, permanent) an, diese Unterscheidung ist dabei eine wichtige Limitation bei der Interpretation der Ergebnisse. Viele der durchgeführten Studien beinhalten zudem keine „Kontrollgruppe“ bzw. es erfolgt keine „Blind-Randomisierung“, dieses kann dann folglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse durch voreingenommene Untersucher führen. Einige Untersucher scheinen den Begriff der Lebensqualität auch gleichzusetzen mit Begriffen wie „Gesundheitsstatus“ oder „Funktionsstatus“. Die Untersucher definieren dabei selten, was sie sich unter der Lebensqualität vorstellen.

Die Studien (STAF, AFFIRM, RACE und PIAF) zeigen, dass die Therapie der Frequenzkontrolle vergleichbar ist von der Effizienz, die Lebensqualität zu

verbessern, wie die Rhythmuskontrolle. Es kommt somit zu einer Änderung der bisherigen Ansicht, dass die grundsätzliche Wiederherstellung des Sinusrhythmus ein entscheidender Faktor ist, um eine „hohe“ Lebensqualität zu erreichen. Patienten der AFFIRM- und PIAF-Studie sind dabei repräsentativ für die Mehrzahl der Patienten mit Vorhofflimmern, die älter sind und eine geringe Symptomatik haben. Wohingegen Patienten, die eine nichtpharmakologische Behandlung erhalten, häufig jünger sind und eine begleitende stärkere Beschwerdesymptomatik vorliegen haben.

All die Ergebnisse der bisherigen Studien unterstreichen die Notwendigkeit einer jeweils individuell angepassten Behandlungsstrategie mit vorsichtiger Bewertung der vorliegenden Symptome und der bestehenden Herzkrankheit. Es zeigt sich, dass die Lebensqualität und die Symptomatik entscheidend vom NYHA-Stadium abhängig waren, nicht jedoch vom vorliegenden Rhythmus oder der angewendeten Therapiestrategie (7,11,14,15,73,74).

**Tab. 18: Zusammenstellung der SF-36 Ergebnisse der 4 Studien, die Frequenz- und Rhythmuskontrolle vergleichen**

Studie	Strategie	Baseline Follow-up	PF	RP	BP	GH	MH	V	SF	RE
<b>STAF</b>	RK	BL	68±19	56±22	75±22	56±15	67±16	53±15	81±16	74±21
		FU	69±12	62±19*	74±15	56±8	72±10*	55±10	82±13	70±17
	FK	BL	58±21	50±24	66±23	51±16	63±16	46±17	74±20	72±22
		FU	62±15*	55±21*	72±17*	53±13	69±10*	49±13	79±13*	76±18
<b>AFFIRM</b>	RK	BL		39,5				48,1		
		FU		40,7				50,4		
	FK	BL		38,6				49		
		FU		39,3				50,7		
<b>RACE</b>	RK	BL	64±24	50±45	81±21	54±18	74±18	60±21	78±22	70±42
		FU	64±27	55±45	80±22	54±20	76±18	62±21	80±23	74±38
	FK	BL	62±24	45±46	80±22	54±19	73±18	60±22	76±24	73±41
		FU	59±25	53±44*	79±23	57±18	76±17*	59±21	81±21*	73±39
<b>PIAF</b>	RK	BL	63±28	41±41	69±31	52±19	67±19	50±22	74±25	62±45
		FU	71±26*	58±51*	77±36	55±20	71±17	57±21*	84±29*	62±45
	FK	BL	60±25	32±38	67±30	47±17	63±20	45±20	72±25	62±45
		FU	67±26*	52±57*	77±31*	50±17	68±20*	55±19*	80±28*	65±51

\*  $p < 0,05$  für den Vergleich Baseline (BL) versus Follow-up (FU)

Die AFFIRM-Daten sind bisher nicht publiziert. Die angegebenen Werte sind „summary-scores“. Die linken Werte jeweils „physical summary scores“ gebildet aus den 4 Einzelwerten (PF, RP, BP, GH), die rechten Werte jeweils „mental summary scores“ gebildet aus den 4 Einzelwerten (MH, V, SF, RE). Die Werte wurden von Dr. Louise Jenkins, der Leiterin der QL-Substudie in AFFIRM, Herrn PD Dr. Carlsson zur Verfügung gestellt. Angegeben sind für AFFIRM die 1-Jahres-Daten. Jedoch fanden sich auch im bis zu 4-Jahresverlauf keine signifikanten Veränderungen.

PF= körperliche Funktionsfähigkeit, RP= körperliche Rollenfunktion, BP= körperliche Schmerzen, GH= allgemeine Gesundheitswahrnehmung, V= Vitalität, SF= soziale Funktionsfähigkeit, RE= emotionale Rollenfunktion, MH= psychisches Wohlbefinden



### 4.6 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Die Aussagekraft der mit dem „MOS 36-Item Short-Form-Health Survey (SF-36)“ bei Patienten mit Vorhofflimmern im Rahmen der klinischen Studie: Strategies of Treatment of atrial Fibrillation (STAF), erhobenen Ergebnisse der Lebensqualität (LQ), ist hinsichtlich der Unterscheidung zweier Therapiestrategien: Rhythmuskontrolle (RK) versus Frequenzkontrolle (FK), im Sinne einer allgemeingültigen Aussage eingeschränkt (*s. 4.2*).

Dieses ist zurückzuführen auf eine kleine Patientenzahl - je 100 Patienten in der jeweiligen Therapiestrategie - in der STAF-Studie. Jedoch zeigen klinische Studien mit weitaus größeren Patientenzahlen (AFFIRM, RACE, PIAF) bei der Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer Datenerhebung mit Hilfe des SF-36 ähnlich vergleichbare Ergebnisse.

Als weiteres einschränkendes Merkmal ist der relativ kurze Beobachtungszeitraum von 12 Monaten anzusehen, der in die STAF-Studie randomisierten Patienten. Aber auch dieses braucht den Vergleich zu anderen Studien, die ebenfalls eine Beurteilung der Lebensqualität vornahmen, nicht zu scheuen (AFFIRM, RACE, PIAF, CTAF). Mit einem 12-Monats Follow-up umfasste die STAF-Studie zwar im Vergleich zu AFFIRM (3,5 Jahre) und RACE (2 bis 3 Jahre) einen kürzeren Zeitraum, aber auch die PIAF- und CTAF- Studie hatten nur einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten (*s. 4.5*).

Die Auswertung der Ergebnisse, hinsichtlich der Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern, erfolgte nach einem 12-Monats Follow-up. Es besteht die Möglichkeit von Veränderungen der Ergebnisse im Rahmen des maximal vorgesehenen 36-Monats Follow-up. Jedoch zeigen die erhobenen Ergebnisse der Lebensqualität, der in die STAF-Studie randomisierten Patienten, eine sehr gute Übereinstimmung mit der bisher erschienenen Literatur.

### 4.7 Schlußfolgerung

In Bezug auf die Bedingungen in dieser Studie und mit den statistischen Einschränkungen war kein eindeutiger Vorteil der Strategie Rhythmuskontrolle (RK) gegenüber der Frequenzkontrolle (FK) hinsichtlich der Lebensqualität bei den eingeschlossenen Patienten feststellbar. Grundsätzlich ist jedoch anzumerken, dass der Sinusrhythmus prinzipiell den geeigneteren Rhythmus darstellt. Aber sowohl die Ergebnisse der STAF-Studie, als auch die Literaturdaten zeigen, dass langfristig der Sinusrhythmus in diesem Patientenkollektiv nicht in ausreichendem Maße aufrechtzuerhalten ist. Die Lebensqualität bei den in der STAF-Studie eingeschlossenen Patienten mit Vorhofflimmern wurde von beiden Therapiestrategien (Rhythmuskontrolle und Frequenzkontrolle) verbessert. Dieses ist zurückzuführen auf eine optimierte Therapie in beiden Strategien und eine verbesserte Patientenführung innerhalb der STAF-Studie.

### 5. Zusammenfassung

Auf die Frage nach der geeigneteren Therapiestrategie für Patienten mit Vorhofflimmern hinsichtlich der Lebensqualität ist eine allgemeingültige Antwort nicht möglich. Die STAF-Studie ergab vielmehr, dass die Lebensqualität der eingeschlossenen Patienten sowohl von der Rhythmuskontrolle als auch von der Frequenzkontrolle verbessert wurde. Somit konnte sich weder die Rhythmuskontrolle noch die Frequenzkontrolle entscheidend gegenüber der jeweils anderen Therapiestrategie durchsetzen. Dieses ist in erster Linie zurückzuführen auf eine optimierte Therapie in beiden Strategien und eine verbesserte Patientenführung innerhalb der STAF-Studie. Die Wahl der „richtigen“ Therapiestrategie beim einzelnen Patienten bezüglich einer verbesserten Lebensqualität muss sich demnach nach folgenden Kriterien richten: der subjektiven Symptomatik des Patienten bezüglich seines Krankheitsleidens, dem kurz- und langfristigen Erfolg der Therapiestrategie und dem damit verbundenen Risiko der Therapie. Die wissenschaftlichen Daten lassen die allgemeine Empfehlung einer Therapiestrategie bei Vorhofflimmern bisher nicht zu. Es ist jedoch unbedingt zu beachten, dass bei der Wahl der Therapiestrategie für den einzelnen Patienten die Gefahrlosigkeit der Behandlung im Vordergrund stehen muss, da Vorhofflimmern nicht grundsätzlich ein Sterblichkeitsfaktor ist. Bisher ist eine prognostische Indikation der Rhythmuskontrolle unbewiesen. Daher sollten symptomfreie Patienten eher eine frequenzkontrollierende Therapie mit einer Antikoagulation erhalten. Vor einer Entscheidung über die „richtige“ Therapie ist zunächst immer eine symptomatische Therapie indiziert, so zum Beispiel eine antikongestive Therapie einer Herzinsuffizienz, eine Blutdruckregulierung oder eine Frequenzsenkung. In bis zu 50% der Fälle ergibt sich bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern eine spontane Rhythmisierung (7,75,83). Danach muss vor der Entscheidung über das weitere Vorgehen eine kardiologische Diagnostik angeschlossen werden, die den klinischen und subjektiven Symptomen des einzelnen Patienten angemessen ist. Die STAF-Studie zielte in erster Linie auf die Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Arrhythmie rezidiv. Da beide Therapiestrategien jedoch im Rahmen der STAF-Studie keine offensichtlichen Vorteile hinsichtlich der Symptomatik und Überleben bieten, sollte der Punkt Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern bei der Behandlung der

Patienten nicht im Vordergrund stehen. Vielmehr sollte eine Optimierung der gewählten Strategie gewährleistet sein. Die Lebensqualität des Patienten und ihr Erhalt gewinnt in der heutigen Zeit zunehmend an Bedeutung. Die bisherigen klassischen Kriterien für den Erfolg einer Behandlung wie Letalität, Morbidität oder das Wiederauftreten von Symptomen können nunmehr nicht mehr als alleinige Entscheidungsparameter herangezogen werden, um den Erfolg einer Behandlung zu beurteilen. Dabei gilt grundsätzlich das Erreichen einer hohen Lebensqualität als ein wichtiges Therapieziel. Um diese beurteilen zu können erfüllt die systematische und standardisierte Evaluierung der Lebensqualität den Zweck, mögliche Unterschiede zwischen verschiedenen Therapiestrategien bezüglich des subjektiven Wohlbefindens des behandelten Patienten aufzudecken. Zusammen mit den klinischen Parametern kann sich daraus eine konkrete Therapieempfehlung entwickeln. Die Lebensqualität–Erhebung bei Patienten mit Vorhofflimmern sollte ermitteln, ob sich die zwei verschiedenen Patientenkollektive signifikant unterscheiden und sich somit eine der beiden Strategien besonders zur Therapie von Vorhofflimmern eignet. Es zeigte sich dabei jedoch, dass die Lebensqualität und die Symptomatik der einzelnen Patienten nicht vom Rhythmus oder der jeweils gewählten Therapiestrategie abhängig waren, sondern vielmehr vom NYHA-Stadium. Es fällt dabei auf, dass Patienten mit Vorhofflimmern und NYHA I durchweg höhere Punktwerte erzielten, als diejenigen Patienten mit Vorhofflimmern und NYHA II/III (*siehe 3.1.2, Abb. 8*). Demgegenüber zeigten sogar Patienten mit weiterbestehendem oder rezidivierendem Vorhofflimmern im Verlauf eines 12-Monats Follow-up signifikante Verbesserungen in 4 Kategorien der 8 SF-36 Subskalen. Patienten, die sich im Sinusrhythmus befanden, zeigten dagegen nur in 2 Kategorien signifikante Verbesserungen. Zu bemerken ist aber auch, dass der Punktwert bei Patienten mit Sinusrhythmus verglichen mit den Werten der Patienten mit Vorhofflimmern durchweg höher war. Abschließend ist festzuhalten, dass die STAF–Studie gezeigt hat, dass für ein Kollektiv mit hohem Rezidivrisiko beide Therapiestrategien zu vergleichbaren Resultaten im Rahmen der Lebensqualität führen, so dass die Entscheidung der Therapie individuell getroffen werden muss. Die ärztliche Haltung, unbedingt einen Sinusrhythmus zu erreichen und zu erhalten ist unsachgemäß. Die Selbsteinschätzung des Patienten bezüglich seines Wohlbefindens und seine Krankheitsverarbeitung sollten demgegenüber eine wichtigere Rolle als bisher spielen.

## 6. Summary

**Background:** Quality of life (QoL) is reduced in patients with atrial fibrillation (AF). It is unknown whether a strategy of rhythm control improves QoL as compared with rate control.

**Methods:** In STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) patients with AF were randomized to either rhythm control (cardioversion and antiarrhythmic therapy) or rate control and anticoagulation. Symptoms (dyspnea, palpitations, angina pectoris, dizziness, peripheral edema) and QoL (using MOS 36-Item Short-Form Health Survey, SF-36) were assessed at baseline and during 12-months of follow-up.

**Results:** 200 patients (100 per group: rhythm versus rate control) were analyzed. The mean age did not differ between the two groups ( $65,3 \pm 9,4$  versus  $66,2 \pm 7,6$  years, range 37-88 years). Compared to published, age-matched norm values patients with AF scored significantly lower in all SF-36 subscales except bodily pain ( $p < 0,05$ ). While patients randomized to rhythm control significantly improved in two SF-36 subscales (role physical (RP) and mental health (MH),  $p < 0,05$ ) during 12-months of follow-up. Patients randomized to rate control showed significant improvement in five SF-36 subscales (physical functioning (PF), role physical (RP), bodily pain (BP), social functioning (SF), mental health (MH),  $p < 0,05$ ). When analyzing QoL based on actual rhythm, as opposed to treatment strategy, it was found that patients with ongoing or recurrent AF showed significant improvement in four SF-36 subscales as compared to just two subscales in patients in sinus rhythm at 12-months of follow-up. The frequency of reported symptoms was neither affected by the randomized treatment strategy nor by the actual heart rhythm at 12-months of follow-up. It appeared that both QoL and symptoms were rather dependent on NYHA functional class than on treatment strategy or actual rhythm.

**Conclusion:** Quality of Life (QoL) in patients with Atrial Fibrillation (AF) can be significantly improved by either treatment strategy, rhythm control and rate control. This is probably due to more intensive treatment and better patient guidance and seems to be unrelated to actual heart rhythm.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1) Boos CJ, Carlsson J, More RS. *Rate or rhythm control in persistent atrial fibrillation?* Q J M 2003; 96: 881-892
- 2) Boos CJ, More RS, Carlsson J. *Persistent atrial fibrillation: rate control or rhythm control. Rate control not inferior to rhythm control.* BMJ 2003; 326: 1411-1412
- 3) Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Bottoni N, Bollini R, Lolli G, Oddone D and Gaggioli G. *Influence of atrioventricular junction radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and flutter on quality of life and cardiac performance.* Am J Cardiol 1994; 74: 242-246
- 4) Brodsky MA, Allen BJ, Capparelli EV, Lockett CR, Morton R, Henry WL. *Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation.* Am J Cardiol 1989; 63: 1065-1068
- 5) Bubien RS, Knotts-Dolson SM, Plumb VJ, Neal Kay G. *Effect of radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias.* Circulation 1996; 94: 1585-1591
- 6) Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. *Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation.* Eur Heart J 2000; 21: 66-73
- 7) Carlsson J. *Therapie des Vorhofflimmern: Rhythmus- versus Frequenzkontrolle.* Habilitationsschrift zur Erlangung der venia legendi des Fachbereichs Humanmedizin der Justus - Liebig – Universität Gießen, Gießen 2000

- 8) Carlsson J, Boos CJ. *Confounding factors in rate versus rhythm control trials in patients with atrial fibrillation: lessons from the strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) pilot study.* Card Electrophysiol Rev 2003; 7: 122-126
- 9) Carlsson J, Neuzner J, Rosenberg YD. *Therapy of atrial fibrillation: rhythm control versus rate control.* PACE 2000; 23: 891-903
- 10) Carlsson J, Miketic S, Meierhenrich R und Tebbe U. *Therapie des Vorhofflimmerns.* Dtsch Med Wschr 1997; 122: 97-103
- 11) Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. *Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study.* J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1690-1696
- 12) Carlsson J, Miketic S, Flicker E, Erdogan A, Haun S, Cuneo A, Tebbe U. *Neurologische Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern: Outcome und Präventionspraxis.* Z Kardiol 2000; 89: 1090-1097
- 13) Carlsson J, Neuzner J. *Vorhofflimmern/Vorhofflattern: aktuelle Diagnostik und Therapie, Pathophysiologie und klinische Klassifikation.* Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2000; S.21-35
- 14) Carlsson J, Micus S, Haun S, Tebbe U. *Quality of Life in patients with atrial fibrillation: results from STAF.* Europace 2002; 3: A19
- 15) Carlsson J, Micus S, Haun S, Cuneo A, Tebbe U. *Quality of Life in patients with atrial fibrillation: rate versus rhythm control.* PACE 2002; 24: 565
- 16) Cella DF, Tulsky DS. *Measuring quality of life today: methodological aspects.* Oncology 1990; 4: 29-38

- 17) Cioffi G, Pozzoli M, Forni G, Franchini M, Opasich C, Cobelli F, Tavazzi L, Rossi D. Systemic thromboembolism in chronic heart failure. A prospective study in 406 patients. *Eur Heart J* 1996; 17: 1381-1389
- 18) Conolly SJ. *Appropriate outcome measures in trials evaluating treatment of atrial fibrillation*. *Am Heart J* 2000; 139: 752-760
- 19) Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB and Boineau JP. *The surgical treatment of atrial fibrillation*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 569-583
- 20) Crijns HJGM, Van Gelder IC, Van Gilst WH, Hillege H, Gosselink AM, Lie KI. *Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter*. *Am J Cardiol* 1991; 68: 335-341
- 21) Crijns HJGM, De Tjeerdsma GKPJ, Van Boomsma FGIC. *Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure*. *Eur Heart J* 2000; 21: 1238-1245
- 22) Dell'Orfano JT, Patel H, Wolbrette DL, Luck JC, Naccarelli GV. *Acute treatment of atrial fibrillation: Spontaneous conversion rates and cost of care*. *Am J Cardiol* 1999; 83: 788-790
- 23) Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, Camm J, Akhtar M, Lüderitz B. *The Impairment of health-related Quality of Life in patients with intermittent atrial fibrillation: Implications for the assessment of investigational therapy*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1303-1309
- 24) Dorian P, Paquette M, Newman D, Ayers G, Wood K, Jung W, Lüderitz B, Camm J. *Quality of Life impairment in patients with atrial fibrillation is unrelated to objective clinical measures of disease severity*. *PACE* 1998; 21: 918



- 25) Dorian P, Paquette M, Newman D, Green M, Connolly SJ, Talajic M, Roy D. *Quality of Life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation*. Am Heart J 2002; 143: 984-990
- 26) Edner M, Caidahl K, Bergfeldt L, Darpö B, Edvardsson N, Rosenqvist N. *Prospective study of left ventricular function after radiofrequency ablation of atrioventricular junction in patients with atrial fibrillation*. Br Heart J 1995; 74: 261-267
- 27) Engelmann MDM, Pehrson S. *Quality of life in nonpharmacologic treatment of atrial fibrillation*. Eur Heart J 2003; 24: 1387-1400
- 28) Erdogan A, Carlsson J, Neuzner J. *Atrial fibrillation, catheter ablation, and quality of life*. Europace 2000; 1 (suppl.B): B13
- 29) Erdogan A, Carlsson J, Neumann T, Berkowitsch A, Neuzner J, Hamm CW, Pitschner HF. *Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation after catheter ablation : results of long-term follow-up*. PACE 2003; 26: 678-684
- 30) Falk RR. *Atrial fibrillation*. N Engl J Med 2001; 344: 1067-1078
- 31) Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. *Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation*. Arch Intern Med 1995; 155: 469-473
- 32) Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. *Tachycardiomyopathy: Mechanism and clinical implications*. PACE 1996; 19: 95-106
- 33) Fitzpatrick AP, Kourouyan HD, Siu A, Lee RJ, Lesh MD, Epstein LM, Griffin JC, Scheinman MM. *Quality of life and outcomes after radiofrequency his-bundle catheter ablation and permanent pacemaker implantation: Impact of*

- treatment in paroxysmal and established atrial fibrillation. Am Heart J 1996; 131: 499-507*
- 34) Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S, Jones D, Spiegelhalter D, Cox D. *Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. Br Med J 1992; 305: 1074-1077*
- 35) Fletcher A, Gore S, Jones D, Fitzpatrick R, Spiegelhalter D, Cox D. *Quality of life measures in health care. II: Design, analysis and interpretation. Br Med J 1992; 305: 1145-1148*
- 36) Fuster V, Ryden LE, Ansinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, et al. *ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines and policy conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J 2001; 22: 1852-1923*
- 37) Gallagher RD, McKinley S, Mangan B, Pelletier D. *The impact of the implantable cardioverter defibrillator on Quality of Life. Am J Critical Care 1997; 6: 16-24*
- 38) Gandek B, Ware JE Jr., Aaronson NK, Alonso J. *Tests of data quality, scaling assumptions and reliability of the SF-36 in eleven countries: Results from the IQOLA Project. J Clin Epidemiol 1998; 11: 1149-1158*
- 39) Gill TM, Feinstein AR. *A critical appraisal of the Quality of Life measurements. J Am Med Ass 1994; 272: 619-626*

- 40) Goldstein RL, Campion EW, Thibault GE, Mulley AG, Skinner E. *Functional outcomes following medical intensive care*. Critical Care Medicine 1986; 14: 783-788
- 41) Grönefeld GC, Hohnloser SH. *Quality of life in atrial fibrillation: an increasingly important issue*. Eur Heart J 2003; 5(suppl.H): H25-H33
- 42) Grönefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH. *Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation*. Eur Heart J 2003; 24: 1430-1436
- 43) Hagens VE, Ranchor AV, van Sonderen E. *Quality of life in persistent atrial fibrillation in the RACE study*. Circulation 2002; 106(suppl.II): II-634
- 44) Hagens VE, Ranchor AV, van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JGP, Herre Kingma J, Crijns HJGM, Van Gelder IC. *Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control versus Electrical Cardioversion (RACE) Study*. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 241-247
- 45) Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, Phillips BG, Pritchett ELC. *Quality of life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia*. Am J Cardiol 1994; 74: 826-829
- 46) Hennersdorf MG, Perings C, Kelm M, Strauer BE. *Vorhofflimmern*. Internist 2001; 42: 1631-1640
- 47) Herbst JH, Goodman M, Feldstein S, Reilly JM. *Health-related Quality of Life assessment of patients with life-threatening ventricular arrhythmias*. PACE 1999; 22: 915-926

- 48) Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. *Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): A randomised trial.* Lancet 2000; 356: 1789-1794
- 49) Jenkins LS, Bubien RS. *Quality of life in patients with atrial fibrillation.* Cardiology Clinics 1996; 14: 597-606
- 50) Jenkins LS, Schron E, Brodsky M. *Quality of Life in patients with atrial fibrillation: baseline data from AFFIRM.* Circulation 2000; 102 (suppl.): II-512
- 51) Jenkins LS. *AFFIRM functional status and quality of life substudy.* Presentation during NASPE 2002; Boston, 2002-05-11
- 52) Jörgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen T. *Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study.* Stroke 1996; 10: 1765-1769
- 53) Jung W, Lüderitz B. *Implantation of an arrhythmia management system for ventricular and supraventricular tachyarrhythmias.* Lancet 1997; 349: 853-854
- 54) Jung W, Lüderitz B. *Intraatriale Defibrillation – Grenzen und Möglichkeiten.* Z Kardiol 1996; 85(suppl.VI): 75-81
- 55) Jung W, Lüderitz B. *Quality of life in patients with atrial fibrillation.* J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9: 177-186
- 56) Jung W, Herwig S, Camm J, Dorian P. *Are there differences in Quality of Life measures depending on clinical type of atrial fibrillation?.* PACE 1998; 21: 890
- 57) Jung W, Herwig S, Camm AJ, Dorian P. *Impact of atrial fibrillation on Quality of Life: A prospective, multicenter study.* PACE 1998; 21: 981

- 58) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. *Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation, the Framingham Study*. N Engl J Med 1982; 306: 1018-1022
- 59) Kay GN, Bubien RS, Epstein AE, Plumb VJ. *Effect of catheter ablation of the atrioventricular junction on quality of life and exercise tolerance in paroxysmal atrial fibrillation*. Am J Cardiol 1988; 62: 741-744
- 60) Lane DA, Lip GY, Millane TA. *Quality of Life in adults with congenital heart disease*. Heart 2002; 88: 71-75
- 61) Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn MI, Jacobson AK, Singer DE. *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation*. Chest 1998; 114: 579-589
- 62) Levy S, Lauribe P, Dolla E, Kou W, Kadish A, Calkins H. *A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial fibrillation*. Circulation 1992; 86: 1415-1420
- 63) Lewalter T, Lüderitz B. *Quality of life in atrial fibrillation: relevance of the autonomic nervous system*. Eur Heart J 2001; 22: 196-197
- 64) Lönnerholm S, Blomström P, Nilsson L, Oxelbark S, Jideus L, Blomström-Lundqvist C. *Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation*. Circulation 2000; 101: 2607-2611
- 65) Lüderitz B, Jung W, Deister A, Manz M. *Patient acceptance of implantable cardioverter defibrillator devices: changing attitudes*. Am Heart J 1994; 127: 1179-1184
- 66) Lüderitz B, Jung W. *Quality of life in patients with atrial fibrillation*. Arch Intern Med 2000; 160: 1749-1757

- 67) Lüderitz B, Jung W. *Quality of life in atrial fibrillation*. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiol 2000; 4: 201-209
- 68) Lüderitz B, Jung W, Deister A, Marneros A, Manz M. *Patient acceptance of the implantable cardioverter defibrillator in ventricular tachyarrhythmias*. PACE 1993; 16: 1815-1821
- 69) Marquis P, Fayol C, Joire JE. *Clinical validation of a quality of life questionnaire in angina pectoris patients*. Eur Heart J 1995; 16: 1554-1560
- 70) McHorney CA, Haley SM, Ware JE. *Evaluation of the MOS SF-36 physical functioning scale (PF-10): I. Unidimensionality and reproducibility of the rasch item scale*. J Clin Epidemiol 1994; 47: 671-684
- 71) McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Med Care 1993; 31: 247-263
- 72) McHorney CA, Ware JE, Lu JF, Sherbourne CD. *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups*. Med Care 1994; 32: 40-66
- 73) Micus S, Haun S, Cuneo A, Miketic S, Tebbe U, Carlsson J. *Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern: Resultate der STAF-Studie*. Z Kardiol 2002; 91(suppl.I): V848
- 74) Micus S, Haun S, Cuneo A, Miketic S, Erdogan A, Tebbe U, Carlsson J. *Quality of Life in patients with atrial fibrillation*. Europace 2001; 3(suppl.B): B30
- 75) Moe GK. *A conceptual model of atrial fibrillation*. J Electrocardiol 1968; 1: 145-146

- 76) Nattel S, Li D, Yue L. *Basic mechanisms of atrial fibrillation – very new insights into very old ideas*. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 51-77
- 77) Nattel S. *New ideas about atrial fibrillation 50 years on*. *Nature* 2002; 415: 219-226
- 78) Olschewski M, Schumacher M. *Lebensqualität als Kriterium in der Therapieforschung*. *Intensivmed* 1993; 30: 522-527
- 79) Packa DR. *Quality of Life of cardiac patients: A review*. *J Cardiovasc Nursing* 1989; 3: 1-11
- 80) Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, Gulletta S, Gugliotta F, Pappone A, Santinelli V, Tortoriello V, Sala S, Zangrillo A, Crescenzi G, Benussi S, Alfieri O. *Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study*. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 185-197
- 81) Paquette M, Roy D, Talajic M. *Role of gender and personality on quality of life impairment in intermittent atrial fibrillation*. *Am J Cardiol* 2000; 86: 764-768
- 82) Patrick DL, Deyo RA. *Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life*. *Medical Care* 1989; 27(suppl.III): 217-232
- 83) Perings C, Hennersdorf M, Vester EG, Weirich J, Strauer BE. *Pathophysiologie, Epidemiologie und Komplikationen des Vorhofflimmerns*. *Internist* 1998; 39: 2-11
- 84) Pritchett ELC. *Management of atrial fibrillation*, *N Engl J Med* 1992; 326: 1264-1271

- 85) Prystowsky EN, Woodrow Benson D, Fuster V, Hart RG, Neal Kay G, Myerburg RJ, Naccarelli GV, Wyse G. *AHA Medical/Scientific Statement, Management of patients with atrial fibrillation, a statement for healthcare professionals from the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology. American Heart Association. Circulation* 1996; 93: 1262-1277
- 86) Rawles JM. *What is meant by a „controlled“ ventricular rate in atrial fibrillation?. Br Heart J* 1990; 63: 157-161
- 87) Rodriguez LM, Smeets JLRM, Xie B, de Chillou C, Cheriex E, Pieters F, Metzger J, den Dulk K, Wellens HJJ. *Improvement in left ventricular function by ablation of atrioventricular nodal conduction in selected patients with lone atrial fibrillation. Am J Cardiol* 1993; 72: 1137-1141
- 88) Schmidtke E. *Lebensqualität nach Aortenklappenersatz. Z Kardiol* 2001; 90: 860-866
- 89) Schuchert A, Gulba D, Horstkotte DH, Meinertz T, Tebbe U. *Kommentar zu den ACC/AHA/ESC-Leitlinien 2001 zur Prävention arterieller Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. Z Kardiol* 2003; 92: 694-703
- 90) Schumacher M, Olschewski M, Schulgen G. *Assessment of Quality of Life in clinical trials. Statistics in Medicine* 1991; 10: 1915-1930
- 91) Shih- Huang L, Shih-Ann C, Ching-Tai T, Chern-En C, Zu-Chi W, Jun-Jack C, Yu-an D, Mau-Song C. *Comparisons of quality of life and cardiac performance after complete atrioventricular junction ablation and atrioventricular junction modification in patients with medically refractory atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 637-644
- 92) Slevin ML. *Quality of life: philosophical question or clinical reality?. Br Med J* 1992; 305: 466-469



- 93) Slevin ML, Plant H, Lynch D, Drinkwater J, Gregory WM. *Who should measure Quality of Life, the doctor or the patient?.* Br J Cancer 1988; 57: 109-112
- 94) Smith HJ, Taylor R, Mitchell A. *A comparison of four Quality of Life instruments in cardiac patients: SF-36, QLI, QLMI and SEIQoL.* Heart 2000; 84: 390-394
- 95) Spiegelhalter DJ, Gore SM, Fitzpatrick R, Fletcher AE, Jones DR, Cox DR. *Quality of life measures in health care. III: resource allocation.* Br Med J 1992; 305: 1205-1209
- 96) Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. *Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves.* Chest 2001; 119: 220-227
- 97) Stewart AL, Hays RD, Ware JE. *The MOS Short-form General Health Survey. Reliability and Validity in a patient population.* Medical Care 1988; 26(suppl.VII): 724-732
- 98) Stafford RS, Robson DC, Misra B, Ruskin J, Singer DE. *Rate control and sinus rhythm maintenance in atrial fibrillation. National trends in medication use, 1980-1996.* Arch Intern Med 1998; 158: 2144-2148
- 99) Testa MA, Simonson DC. *Assessment of quality of life outcomes,* N Engl J Med 1996; 334: 835-840
- 100) The AFFIRM investigators. *A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med 2002; 347: 1825-1833

- 101) The AFFIRM first antiarrhythmic drug substudy and investigators. *Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug.* J Am Coll Cardiol 2003; 42: 20-29
- 102) Van den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE, van Sonderen EFLP, Lefrandt JD, de Kam PJ, van Gelder IC, Smit AJ, Sandermann R and Crijns HJGM. *Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and it`s predictors: importance of the autonomic nervous system.* Eur Heart J 2001; 22: 247-253
- 103) Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Herre Kingma J, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJGM. *A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation.* N Engl J Med 2002; 347: 1834-1840
- 104) Ware JE, Sherbourne CD. *The MOS 36-Item Short-form Health Survey (SF 36), I. Conceptual framework and item selection.* Medical Care 1992; 30(suppl.VI): 473-481
- 105) Ware JE, Gandek B, Kosinski M, Aaronson NK, Apolone G, Brazier J, Bullinger M, Kaasa S, Leplege A, Prieto L, Sullivan M, Thunedborg K. *The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country- specific algorithms in 10 countries: Results from the IQOLA Projekt.* J Clin Epidemiol 1998; 51(suppl.XI): 1167-1170
- 106) Ware JE, Kosinski M, Keller SD. *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual.* Boston (MA, USA): The Health Institute, New England Medical Center, 1994
- 107) Ware JE, Kosinski M, Gandek B, Aaronson NK. *The factor structure of the SF-36 health survey in 10 countries: Results from the IQOLA Project.* J Clin Epidemiol 1998; 51(suppl.XI): 1159-1165

- 108) Ware, JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. Boston (MA, USA): The Health Institute, New England Medical Center, 1993
- 109) Wellens HJJ. *Atrial fibrillation – the last big hurdle in treating supraventricular tachycardia*. N Engl J Med 1994; 331: 944-945
- 110) Wolf PA, Abbott RA, Kannel WB. *Atrial fibrillation: A major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study*. Arch Intern Med 1987; 147: 1561-1564

## 8. Anhang

### 8.1 Short- Form Health Survey (SF-36)

#### Abb. 3.1: Fragebogen (Seite 1)

##### FRAGEBOGEN ZUM GESUNDHEITZUSTAND

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ausgezeichnet ..... 1  
Sehr gut ..... 2  
Gut ..... 3  
Weniger gut ..... 4  
Schlecht ..... 5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr ..... 1  
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr ..... 2  
Etwa so wie vor einem Jahr ..... 3  
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr ..... 4  
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr ..... 5

**Abb. 3.2: SF-36 – Fragebogen (Seite 2)**

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

**Abb. 3.3: SF-36 – Fragebogen (Seite 3)**

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht ..... 1
- Etwas ..... 2
- Mäßig ..... 3
- Ziemlich ..... 4
- Sehr ..... 5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ich hatte keine Schmerzen ..... 1
- Sehr leicht ..... 2
- Leicht ..... 3
- Mäßig ..... 4
- Stark ..... 5
- Sehr stark ..... 6

**Abb. 3.4: SF-36 – Fragebogen (Seite 4)**

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht ..... 1
- Ein bißchen ..... 2
- Mäßig ..... 3
- Ziemlich ..... 4
- Sehr ..... 5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN	Immer	Mei- stens	Ziemlich oft	Manch- mal	Selten	Nie
a. ...voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b. ...sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c. ...so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
d. ...ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e. ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ...entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g. ...erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h. ...glücklich?	1	2	3	4	5	6
i. ...müde?	1	2	3	4	5	6

**Abb. 3.5: SF-36 – Fragebogen (Seite 5)**

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Immer ..... 1
- Meistens ..... 2
- Manchmal ..... 3
- Selten ..... 4
- Nie ..... 5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5



8.2 STAF-Einschlussbogen

Abb. 3.6:

## Einschlußbogen

Initialen des Patienten:

Geburtsdatum:

Geschlecht: 
0 = weiblich  
1 = männlich

**Einschlußkriterien**

Vorhofflimmern besteht seit länger als 4 Wochen

Linksatriale Größe >45 mm

Herzinsuffizienz > NYHA I

LV-Funktion eingeschränkt (EF<45%, FS<20%)

Anamnestisch eine oder mehrere Kardioversionen mit Rezidiv

0 = nein  
1 = ja

**Es muß mindestens eines der o.g. Kriterien erfüllt sein!**

**Bei allen Patienten muß eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern bestehen!**

**Ausschlußkriterien**

Vorhofflimmern besteht permanent seit > 2 Jahren

Linksatriale Größe > 70 mm

LV-Funktion höchstgradig eingeschränkt (EF <20%)

WPW-Syndrom

Z. n. AV-Knoten-Ablation/Modifikation

Absolute Kontraindikation gegen Antikoagulation

Erfolgreiche elektrische Kardioversion innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung

0 = nein  
1 = ja

**Patient kann eingeschlossen werden, falls Einverständnis zur Studie vorliegt.**

**Bitte Patientenummer und Behandlungsstrategie unter 05231 / 72-1181 erfragen!**

Patientenummer:  Tag des Einschlusses:

Einschließende Ärztin/Arzt:

Behandlungsstrategie: 
0 = Frequenzkontrolle  
1 = Rhythmuskontrolle

### 8.3 STAF-Basisuntersuchung

Abb. 3.7: (Seite 1)

**Basisuntersuchung**

**Anamnese** Patientennummer:  Behandlungsstrategie:

<input type="checkbox"/> Angiographisch nachgewiesene KHK <input type="checkbox"/> Angina pectoris <input type="checkbox"/> Z. n. Myokardinfarkt <input type="checkbox"/> Hypertonus <input type="checkbox"/> Kardiomyopathie	<input type="checkbox"/> Herzklappenerkrankung <input type="checkbox"/> Angeborener Herzfehler <input type="checkbox"/> Z. n. Reanimation <input type="checkbox"/> Z. n. Schlaganfall / TIA <input type="checkbox"/> Z. n. intracranieller Blutung	<input type="checkbox"/> Z. n. systemischer Embolie <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Niereninsuffizienz <input type="checkbox"/> COLD <input type="checkbox"/> Schilddrüsenerkrankung
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Kardiale Interventionen**

<input type="checkbox"/> Z. n. Bypass-Operation	<input type="checkbox"/> Z. n. PTCA	<input type="checkbox"/> Z. n. SM-Implantation (1-Kammer-System)
<input type="checkbox"/> Z. n. Klappen-Operation		<input type="checkbox"/> Z. n. SM-Implantation (2-Kammer-System)

**Symptomatik**

Angina pectoris  
  Dyspnoe  
  Schwindel  
  periphere Ödeme  
  Herzrasen  
  Synkope

Jetzt erstmalig aufgetretenes/diagnostiziertes Vorhofflimmern?  0 = nein  
1 = ja

Gesamtdauer der Arrhythmieanamnese (in Monaten):

**Vorherige Kardioversionen**

<input type="checkbox"/> spontan	<input type="checkbox"/> elektrisch	<input type="checkbox"/> medikamentös
Anzahl spontan: <input type="text"/>	Anzahl elektrisch: <input type="text"/>	Anzahl medikamentös: <input type="text"/>

**Dauer des derzeit bestehenden Vorhofflimmerns**

0 = unbekannt  
 1 = < 2 Tage  
 2 = 2 Tage - 1 Woche  
 3 = 1 Woche - 1 Monat  
 4 = 1 Monat - 6 Monate  
 5 = 6 Monate - 1 Jahr  
 6 = >1 Jahr

Einnahme von Antiarrhythmika während der letzten 6 Monate  0 = nein  
1 = ja

Amiodaron  
  Sotalol  
  Propafenon  
  Flecainid  
  Disopyramid  
  Chinidin  
  CORDICHIN

**Antikoagulation zum Zeitpunkt des Einschlusses**

ASS  
  Heparin  
  Coumarin-Derivate  
 Zuletzt gemessene INR

**Medikation zum Zeitpunkt des Einschlusses**

<input type="checkbox"/> ACE-Hemmer <input type="checkbox"/> Verapamil / Diltiazem	<input type="checkbox"/> $\beta$ -Blocker <input type="checkbox"/> Diuretika	<input type="checkbox"/> Digitalis <input type="checkbox"/> Antiarrhythmika welche? <input type="text"/>
---------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1 = Amiodaron  
 2 = Disopyramid  
 3 = Flecainid  
 4 = Propafenon  
 5 = Chinidin  
 6 = CORDICHIN  
 7 = Sotalol

Abb. 3.8: STAF-Basisuntersuchung (Seite 2)

Schweregrad der Herzinsuffizienz:  0 = keine Herzinsuffizienz  
1 = NYHA I      3 = NYHA III  
2 = NYHA II     4 = NYHA IV

Schweregrad der Angina pectoris:  0 = keine Angina pectoris  
1 = CCS I        3 = CCS III  
2 = CCS II       4 = CCS IV

Systolischer Blutdruck:  Diastolischer Blutdruck:  Derzeitige Herzfrequenz:

**Echokardiographie**

Linker Ventrikel systolisch (cm):  Linker Ventrikel diastolisch (cm):   
 Interventrikuläres Septum (cm):  Linksventrikuläre Hinterwand (cm):   
 Linker Vorhof (cm):

**Mitralklappe**

normal             Stenose  
 Prolaps            Regurgitation  
 Mitralingverkalkung

**Aortenklappe**

normal             Stenose  
 Regurgitation

LV-Funktion:  0 = normal (EF > 50%)  
1 = leichte Funktionseinschränkung (EF 40-50%)  
2 = mittelgradige Funktionseinschränkung (EF 30-40%)  
3 = schwere Funktionseinschränkung (EF <30%)

TEE durchgeführt  0 = nein  
1 = ja       LA-Thrombus       Spontankontraste

## 8.4 STAF-Therapiebogen

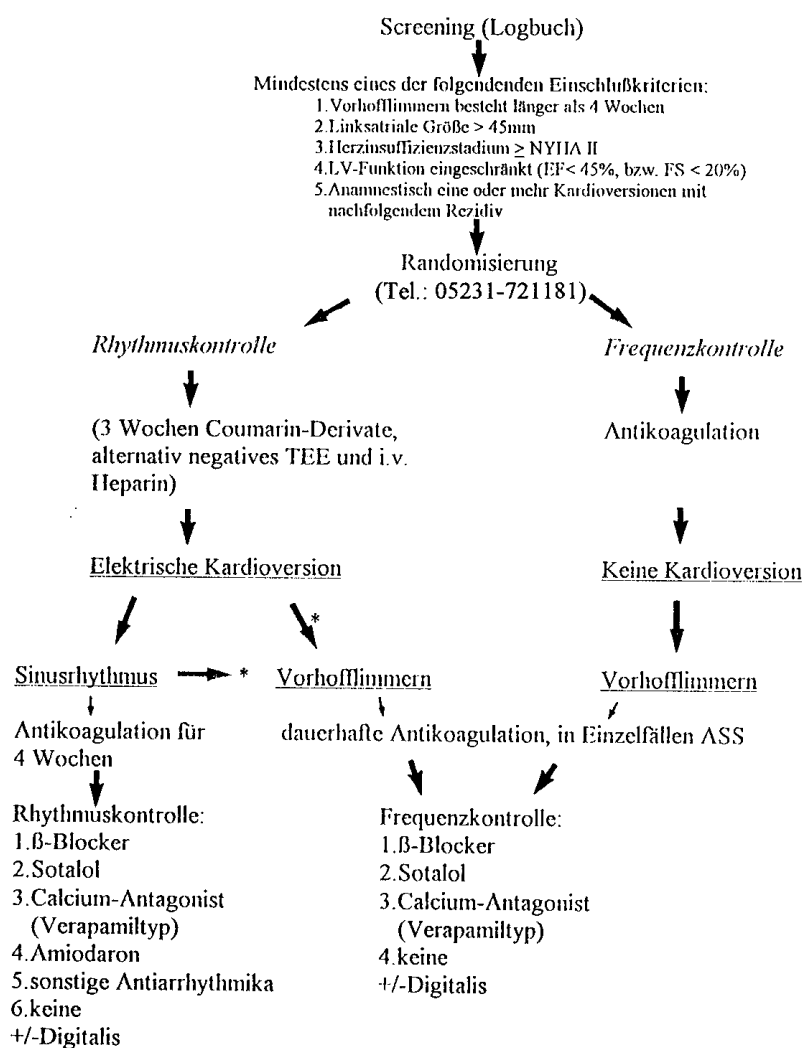
Abb. 3.9:

<b>Therapiebogen</b>		
Patientennummer: <input style="width: 80%;" type="text"/>	Behandlungsstrategie: <input style="width: 80%;" type="text"/>	<b>0 = Frequenzkontrolle</b> <b>1 = Rhythmuskontrolle</b>
<b>Elektrische Kardioversion</b>		
<b>Medikamentöse Begleittherapie</b>		
<input type="checkbox"/> Amiodaron <input type="checkbox"/> Sotalol <input type="checkbox"/> Propafenon <input type="checkbox"/> Flecainid <input type="checkbox"/> Disopyramid	<input type="checkbox"/> Chinidin <input type="checkbox"/> CORDICHIN <input type="checkbox"/> Ca-Antagonisten <input type="checkbox"/> $\beta$ -Blocker <input type="checkbox"/> Digitalis	andere Antiarrhythmika: <input style="width: 100%;" type="text"/>
<b>Antikoagulation</b>		
<input type="checkbox"/> Coumarin <input type="checkbox"/> Heparin <input type="checkbox"/> ASS	INR: <input style="width: 40%;" type="text"/> PTT: <input style="width: 40%;" type="text"/>	Therapiedauer mit Coumarin-Derivaten vor Kardioversion (Tage): <input style="width: 60%;" type="text"/>
<input type="checkbox"/> TEE innerhalb 24 h vor elektrischer Kardioversion durchgeführt		
<b>Elektrische Kardioversion durchgeführt</b>		
falls ja, Datum der Kardioversion: <input style="width: 100%;" type="text"/>		<b>0 = nein</b> <b>1 = ja</b>
<input type="checkbox"/> Externe Kardioversion mit <input style="width: 40%;" type="text"/> Joule.	<input type="checkbox"/> Interne Kardioversion mit <input style="width: 40%;" type="text"/> Joule.	Falls nein, warum wurde die elektrische Kardioversion nicht durchgeführt? <input type="checkbox"/> Spontane Kardioversion vor geplanter elektrischer Kardioversion <input type="checkbox"/> Kardioversion nach Antiarrhythmikagabe vor geplanter elektrischer Kardioversion <input type="checkbox"/> Patient lehnt elektrische Kardioversion ab
<b>Rhythmus nach elektrischer Kardioversion</b>		
<input type="checkbox"/> <input style="width: 100%;" type="text"/>		<b>1 = Sinusrhythmus</b> <b>2 = Vorhofflimmern</b> <b>3 = Vorhofflattern</b>
<b>Medikamente nach Beendigung der Behandlungsphase</b>		
<input type="checkbox"/> Amiodaron <input type="checkbox"/> Sotalol <input type="checkbox"/> Propafenon <input type="checkbox"/> Flecainid <input type="checkbox"/> Disopyramid	<input type="checkbox"/> Chinidin <input type="checkbox"/> CORDICHIN <input type="checkbox"/> Ca-Antagonisten <input type="checkbox"/> $\beta$ -Blocker <input type="checkbox"/> Digitalis	<input type="checkbox"/> Coumarin-Derivate <input type="checkbox"/> ASS andere Antiarrhythmika: <input style="width: 100%;" type="text"/>
<input type="checkbox"/> "Quality of life" - Fragebogen ausgefüllt		
Synkope <input style="width: 80%;" type="text"/>	<b>0 = keine</b> <b>1 = rhythmogen/kardial</b> <b>2 = neurogen</b> <b>3 = vasovagal</b> <b>4 = unbekannter Genese</b>	
Blutung (Transfusion Hospitalisation) <input style="width: 80%;" type="text"/>	<b>0 = keine</b> <b>1 = gastrointestinal</b> <b>2 = urogenital</b> <b>3 = intracerebral</b> <b>4 = sonstige</b>	
<b>Ist während der Therapiephase ein primärer Studienendpunkt aufgetreten?</b> <b>Studienendpunkte: Tod</b> cerebrovaskuläres Ereignis Reanimation systemische Embolie <input style="width: 100%;" type="text"/>		
<input style="width: 40%;" type="text"/> <b>0 = nein</b> <input style="width: 40%;" type="text"/> <b>1 = ja</b>		

## 8.5 Studien Flow-chart (STAF)

Abb. 3.10:

### Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF)



Bei Therapieversagen Überprüfung der Indikation invasiver Therapieverfahren:  
 Rhythmuskontrolle: atrialer Defibrillator/MAZE Prozedur  
 Frequenzkontrolle: Knotenmodifikation/Ablation mit ggf. PM-Implantation

\* Im Falle eines Rezidivs/erfolgloser Kardioversion ggf. Wiederholung, sonst Strategiewechsel

## 9. Lebenslauf

### **Zur Person**

Name	Stefan Micus
Anschrift	Hornsche Strasse 35 32756 Detmold Tel.: 05231/302694
geboren am	13.01.1972 in Hannover
Familienstand	ledig
Eltern	Dr. med. Rüdiger Micus Maria Micus, geb. Bruder

### **Schulbildung**

1978-1981	Besuch der Grundschule in Hannover
1981-1983	Besuch der katholischen Grundschule in Brakel
1983-1987	Besuch des Gymnasiums Brede in Brakel
1987-1992	Besuch des Gymnasiums Landschulheim am Solling in Holzminden

### **Hochschulbildung**

1992-1999	Studium der Medizin, Ernst-Moritz Arndt Universität Greifswald
1999-2000	Studium der Medizin, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

### **Ausbildung**

19.04.1999-19.03.2000	Praktisches Jahr am Klinikum Lippe – Detmold, Lehrkrankenhaus der Universität Münster, Wahlfach Anästhesiologie
01.07.2000-31.12.2001	Arzt im Praktikum am Klinikum Lippe – Detmold, Lehrkrankenhaus der Universität Münster, in der Medizinischen Klinik II

seit 01.01.2002

Assistenzarzt am Klinikum Lippe – Detmold,  
Lehrkrankenhaus der Universität Münster,  
in der Medizinischen Klinik II

**Veröffentlichungen:**

1. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-1696
2. Carlsson J, Micus S, Haun S, Tebbe U. Quality of Life in patients with atrial fibrillation: results from STAF. *Europace* 2002; 3: A19
3. Carlsson J, Micus S, Haun S, Cuneo A, Tebbe U. Quality of Life in patients with atrial fibrillation: rate versus rhythm control. *PACE* 2002; 24: 565
4. Micus S, Haun S, Cuneo A, Miketic S, Tebbe U, Carlsson J. Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern: Resultate der STAF-Studie. *Z Kardiol* 2002; 91(suppl.I): V848
5. Micus S, Haun S, Cuneo A, Miketic S, Erdogan A, Tebbe U, Carlsson J. Quality of Life in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2001; 3(suppl.B): B30

## 10. Danksagung

Vielen Menschen bin ich zu großem Dank verpflichtet, die mich in unterschiedlicher Art und Weise bei dieser Dissertationsarbeit unterstützt haben. Allen vorangestellt möchte ich Herrn PD Dr. J. Carlsson (Universität Giessen) danken für seine stets hilfsbereite und freundliche Unterstützung dieser Arbeit. Während seiner Tätigkeit als leitender Oberarzt der Kardiologie, der Medizinischen Klinik II des Klinikum Lippe-Detmold, hat er mich oft unterstützt, angetrieben und stand mir bei unerwarteten Problemen stets helfend zur Seite.

Die Durchführung der vorliegenden Untersuchungen wurde mir durch die dankenswerte Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik II des Klinikum Lippe-Detmold ermöglicht.

Ganz besonders möchte ich in diesem Zusammenhang meinem derzeitigen Chef, Herrn Professor Dr. U. Tebbe (Klinikum Lippe-Detmold) danken, dass während meiner klinischen Arbeit Freiräume für die wissenschaftliche Arbeit vorhanden waren.

Besonders hervorheben möchte ich noch meinen Freund Alessandro Cuneo, der für mich immer ein wichtiger Ansprechpartner ist und mich stets motiviert hat. Mit seiner Hilfe konnte ich oftmals auftretene Probleme bewältigen. Auch war er maßgeblich an der Durchführung der Untersuchungen beteiligt.

Ferner bedanke ich mich bei meinen Eltern, meinen Geschwistern Claudia, Matthias und Julia, sowie meinem Schwager Ludger, die mich stets unterstützt haben.

Zum Schluß möchte ich noch Thorsten Lachnit und Bettina Tewes danken, die mir unterstützend und ratgebend bei der Berechnung und Anfertigung der Graphiken, sowie der äußeren Gestaltung meiner Arbeit zur Seite standen.



Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.