

Aus dem Institut / der Klinik für Innere Medizin – CVK
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Relevanz der oralen Antikoagulation nach Katheterablation bei
Vorhofflimmern – ein Langzeit-Follow-up mit implantierbarem Ereignisrekorder**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Manuel Killi

aus Heidelberg

Datum der Promotion: 16.06.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Fragestellung	9
1.2	Vorhofflimmern	10
1.2.1	Definition und Einteilung	10
1.2.2	Epidemiologie	12
1.2.3	Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern	13
1.2.4	Symptomatik	15
1.2.5	Komplikationen von Vorhofflimmern	15
1.2.6	Behandlungsoptionen von Vorhofflimmern	16
1.2.7	Die Upstream-Therapie	23
1.2.8	Die Katheterablation von Vorhofflimmern	24
2	Methoden	29
2.1	Katheterablation von Vorhofflimmern	29
2.2	Follow-up und Antikoagulationsansatz	30
2.3	Der implantierbare Ereignisrekorder	30
2.4	Datenerhebung	32
2.5	Statistische Auswertung	33
3	Ergebnisse	35
3.1	Baseline-Charakteristika	35
3.2	Follow-up	36
3.3	Der CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	38
3.4	Schlaganfall/TIA	40
3.5	Medikamente	41
3.6	Echokardiographische Befunde	42
3.7	Ablationen	43
3.7.1	Katheterablationen von Vorhofflimmern	44
3.7.2	Zusätzliche Ablationen	46
3.8	Outcome der Indexablation	47
3.9	Symptomatik	50
3.10	Orale Antikoagulation	50
4	Diskussion	52

4.1 Überlegungen zum Follow-up	52
4.2 Das Schlaganfallrisiko nach der Ablation von Vorhofflimmern	55
4.3 Outcome der Ablation	57
4.4 Limitationen.....	60
4.5 Zusammenfassung.....	61
5 Tabellenverzeichnis	63
6 Abbildungsverzeichnis.....	64
7 Schriftenverzeichnis	65

Definitionen und Abkürzungen

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ASS	Acetylsalicylsäure
AT-1-Rezeptor	Angiotensin-1-Rezeptor
BMI	Body-Mass-Index
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy (kardiale Resynchronisationstherapie)
CTI	cavotrikuspidaler Isthmus
EKG	Elektrokardiogramm
ER	Ereignisrekorder
ESC	European Society of Cardiology
Frührezidiv	Auftreten eines Rezidivs < 12 Monate nach Indexablation
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
Indexablation	Ablation von Vorhofflimmern, nach welcher der behandelnde Arzt von einem dauerhaften Sinusrhythmus ausging
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile Range (Interquartilsabstand)
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KHK	koronare Herzkrankheit
LA-Diameter	linksatrialer Diameter
lineare Ablationslinien	vordere und/oder hintere LA-Dach-Linie

	und/oder Mitralanuluslinie
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NOAK	Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien
PVI	Pulmonalvenenisolation
SR	Sinusrhythmus
Spätrezidiv	Auftreten eines Rezidivs \geq 12 Monate nach Indexablation
TIA	transitorische ischämische Attacke
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
valvuläres Vorhofflimmern	Vorhofflimmern bei gleichzeitigem Vorliegen einer rheumatischen Mitralstenose, einer mechanischen oder biologischen Mitralklappe oder einer Mitralklappen-Wiederherstellung
VHF	Vorhofflimmern

Abstract (deutsch)

Einleitung: Hintergrund der Arbeit ist die Frage, ob und unter welchen Umständen sich nach einer Katheterablation von Vorhofflimmern die orale Antikoagulation beenden lässt. Aktuelle Leitlinien empfehlen eine individuelle Abwägung anhand des individuellen Embolierisikos. Bisherige Studien zeigten überwiegend ein geringes thrombembolisches Risiko, wiesen jedoch vor allem bezüglich der Dauer des Follow-up-Zeitraums, des thrombembolischen Risikos des Patientenkollektivs sowie der Intensität der Rhythmuskontrolle relevante Einschränkungen auf.

Methoden: In der vorliegenden retrospektiven Arbeit werden die Daten von 62 Patienten ausgewertet. Alle Patienten wurden mindestens einer Katheterablation von Vorhofflimmern unterzogen. Sofern der behandelnde Arzt, bei einem intermittierenden Follow-up, im Verlauf von einer erfolgreichen Ablation ausging und wenn beim Patienten der Wunsch bestand, die orale Antikoagulation abzusetzen, wurde dem Patienten die Implantation eines Ereignisrekorders angeboten. Durch den implantierbaren Ereignisrekorder sollten mögliche asymptotische Rezidive entdeckt werden, um ein sicheres Absetzen der Antikoagulation zu ermöglichen. Beim Auftreten von Rezidiven wurde die orale Antikoagulation wieder eingeleitet bzw. fortgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt konnte bei 18 der 62 Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASC-Score von im Mittel 2,6 Punkten nach der Indexablation ein dauerhafter Sinusrhythmus erreicht werden. Bei weiteren 3 Patienten konnte nach einem initialen Rezidiv durch eine Re-Ablation ein dauerhafter Sinusrhythmus etabliert werden. Die Antikoagulation wurde bei insgesamt 25 Patienten beendet. Bei 6 Patienten musste sie jedoch, aufgrund eines Arrhythmie-Rezidivs, wieder initiiert werden. Somit konnte die Antikoagulation bei insgesamt 19 Patienten erfolgreich abgesetzt werden. Bei 8 dieser Patienten wurde die Antikoagulation jedoch aus unterschiedlichen Gründen, trotz eines Rezidivs, beendet bzw. nicht wieder initiiert.

Die aufgetretenen Rezidive traten im Mittel 17,2 Monate nach der Indexablation auf und waren zu 38,5% asymptomatisch. Insgesamt 19 Rezidive ereigneten sich innerhalb der ersten 12 Monate. Weitere 25 Rezidive traten später als 12 Monate nach der Indexablation auf. Ein Schlaganfall wurde bei keinem Patienten beobachtet, eine TIA bei 2 Patienten. Das durchschnittliche Follow-up betrug $42,2 \pm 20,7$ Monate.

Schlussfolgerung: Die hohe Anzahl an asymptomatischen Rezidiven sowie das häufige Auftreten von Spätrezidiven legen nahe, dass ein Absetzen der Antikoagulation, ohne intensives Monitoring, nicht sinnvoll ist. Insbesondere asymptomatische Rezidive können leicht übersehen werden. Unter einer kontinuierlichen, zeitlich unbegrenzten Rhythmuskontrolle mittels Ereignisrekorder erscheint ein Absetzen der Antikoagulation als sicher. Aufgrund des hohen Aufwands bleibt ein solches Vorgehen jedoch auf eine limitierte Patientenzahl beschränkt. Zur besseren Einschätzung des thromboembolischen Risikos nach der Katheterablation von Vorhofflimmern werden weitere prospektive Studien benötigt.

Abstract (englisch)

Background: It is still unclear, if and under which circumstances it is possible to discontinue oral anticoagulation after catheter ablation of atrial fibrillation. Current guidelines recommend guiding anticoagulation according to the individual risk. Studies have shown a low risk for thromboembolic events after successful catheter ablation. These studies, however, have significant limitation regarding the duration and intensity of the Follow-up as well as regarding the thromboembolic risk of the patient population.

Methods: This retrospective study analyses the data of 62 patients. All of the 62 patients underwent at least one catheter ablation for atrial fibrillation. If the attending physician regarded the ablation as successful and if the patient wished to discontinue anticoagulation, implantation of an implantable cardiac monitor was offered to the patient. Using the implantable cardiac monitor allowed to constantly screen for arrhythmias and, therefore, detect possible asymptomatic episodes of atrial fibrillation, atrial flutter or atrial tachycardia. In case of atrial fibrillation, atrial flutter or atrial tachycardia oral anticoagulation was not discontinued respectively reinitialized.

Results: It was possible to achieve sinus rhythm in 18 of the 62 patients with a mean CHA₂DS₂-VASc-Score of 2,6. After re-ablation regular sinus rhythm could be established in 3 more patients. The oral anticoagulation was discontinued in 25 patients but 6 patients had to reinitialize oral anticoagulation due to atrial fibrillation, atrial flutter or atrial tachycardia. Therefore, it was possible to successfully discontinue oral anticoagulation in 19 patients of which 8 discontinued oral anticoagulation in spite of detected atrial fibrillation, atrial flutter or atrial tachycardia due to several different reasons.

The detected atrial fibrillation, atrial flutter or atrial tachycardia occurred after a mean time of 17,2 months after the Index-procedure and was asymptomatic in 38,5% of the patients. A total of 19 patients suffered of arrhythmias during the first 12 months. Another 25 patients suffered from arrhythmia 12 months later after the indexablation. During Follow-up, 2 transitory ischemic attacks and no strokes or other thromboembolic events were observed. The mean Follow-up was 42,2 ± 20,7 months.

Conclusion: The high number asymptomatic and late atrial fibrillation, atrial flutter and atrial tachycardia observed after catheter ablation suggest that discontinuation of oral

anticoagulation should only be considered with close Follow-up in order to detect possible asymptomatic episodes. Using implantable cardiac monitors seems to be a valid approach, but remains limited to a small number of patients due to high requirements regarding resources and patient compliance. Further prospective studies are required in order to better evaluate the thromboembolic risk after catheter ablation of atrial fibrillation.

1 Einleitung

1.1 Fragestellung

Vorhofflimmern, mit seiner hohen und weiter steigenden Prävalenz, stellt eine große medizinische und ökonomische Herausforderung für die Gesellschaft dar. Neben medikamentösen Therapieansätzen besteht auch die Möglichkeit einer Intervention in Form einer Katheterablation. Das technische Vorgehen sowie das postinterventionelle Management der Patienten, insbesondere in Bezug auf die Antikoagulation, sind Ziel klinischer Forschung und unterliegen einem ständigen Wandel.

Aktuelle Leitlinien empfehlen die orale Antikoagulation nach der Katheterablation von Vorhofflimmern, unabhängig vom Erfolg der Ablation, anhand des individuellen Schlaganfallrisikos zu steuern. [1, 2] Aus einer theoretischen Überlegung erscheint es jedoch denkbar, dass sich mit der Beseitigung des Vorhofflimmerns auch das mit Vorhofflimmern assoziierte und erhöhte Schlaganfallrisiko normalisieren sollte.

Um das Schlaganfallrisiko nach der Ablation beurteilen zu können, muss der Erfolg der Intervention mit ausreichender Sicherheit erfasst werden. Es ist bekannt, dass bei einer nicht kontinuierlichen Überwachung, beispielsweise mittels punktueller 12-Kanal-EKG-Aufzeichnungen, Episoden von Vorhofflimmern übersehen werden können. Da auch die Symptome individuell sehr unterschiedlich sind und häufig nicht mit dem Herzrhythmus korrelieren, bleibt die Erfolgskontrolle einer Vorhofflimmerablation schwierig. [3]

In der vorliegenden Arbeit soll die Möglichkeit eines Absetzens der oralen Antikoagulation, nach der Katheterablation von Vorhofflimmern, geprüft werden. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem Auftreten von Spätrezidiven (≥ 12 Monate nach Ablation).

Zu diesem Zweck wurde ein Langzeit-Follow-up mit implantierbaren Ereignisrekordern durchgeführt. Durch die Ereignisrekorder sollten auch asymptomatische Vorhofflimmer-Rezidive erfasst werden. Bisherige Studien zeigten überwiegend ein geringes thrombembolisches Risiko nach der Ablation, haben jedoch vor allem bezüglich der Intensität des Monitorings, des thrombembolischen Risikos des untersuchten Patientenkollektivs sowie der Follow-up-Dauer Einschränkungen.

Folgende Fragen sollten untersucht werden:

- Gibt es Spätrezidive? Wann treten die meisten Rezidive auf?
- Wie unterscheiden sich die Patienten ohne Rezidiv, mit einem Frührezidiv und mit einem Spätrezidiv untereinander?
- Gibt es einen Zeitpunkt, ab welchem keine Vorhofflimmer-Rezidive mehr auftreten?
- Wie stark ist der Zusammenhang von Symptomen und Rhythmus ausgeprägt?
- Ist ein Follow-up mittels Ereignisrekorder erfolgversprechend, um die orale Antikoagulation zu beenden?

1.2 Vorhofflimmern

1.2.1 Definition und Einteilung

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit unkoordinierten Vorhoferregungen und daraus folgenden ineffektiven Vorhofkontraktionen.

Gekennzeichnet ist Vorhofflimmern im EKG durch folgende Eigenschaften:

1. Das Oberflächen-EKG zeigt absolut irreguläre RR-Intervalle.
2. P-Wellen lassen sich im EKG nicht eindeutig abgrenzen.

Zur Diagnosesicherung ist eine Dokumentation, mittels EKG oder eines implantierbaren kardialen Geräts mit entsprechender Funktion, erforderlich. Zur Diagnosestellung sollte eine Episode mindestens 30 s andauern. Vorhofflimmern lässt sich in „Erstmals diagnostiziertes Vorhofflimmern“, „Paroxysmales Vorhofflimmern“, „Persistierendes Vorhofflimmern“, „Lang anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern“ und „Permanentes Vorhofflimmern“ einteilen. Siehe Tabelle 1. [1]

Tabelle 1: Klassifikation von Vorhofflimmern

Bezeichnung	Definition
Erstmals diagnostiziertes Vorhofflimmern	Erstmals diagnostiziertes Vorhofflimmern beschreibt bisher nicht diagnostiziertes Vorhofflimmern, unabhängig von der Dauer oder Symptomatik.
Paroxysmales Vorhofflimmern	Paroxysmales Vorhofflimmern bezeichnet Vorhofflimmern, welches innerhalb von 7 Tagen selbstständig oder durch Kardioversion in einen Sinusrhythmus übergeht.
Persistierendes Vorhofflimmern	Bei einer Dauer von über 7 Tagen oder Terminierung durch Kardioversion 7 Tage nach Einsetzen spricht man von persistierendem Vorhofflimmern.
Lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern	Vorhofflimmern, welches länger als 12 Monate besteht, bevor sich für eine Rhythmus-erhaltende Therapie entschieden wird.
Permanentes Vorhofflimmern	Die Herzrhythmusstörung wird vom Patienten sowie dem behandelnden Arzt akzeptiert. Es werden folglich keine Sinusrhythmus herstellenden Maßnahmen unternommen. Wird im Verlauf eine Behandlung angestrebt, so wird die Herzrhythmusstörung neu als lang anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern klassifiziert.

Kirchhof et al. [1]

1.2.2 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist eine sehr häufige supraventrikuläre Arrhythmie. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter. Zoni-Berisso et al. geben für Personen unter 49 Jahren eine Prävalenz von 0,12%-0,16% an. Für ein Alter zwischen 60 und 70 Jahren wird eine Prävalenz von 3,7%-4,2% beschrieben. Bei Menschen über 80 Jahren steigt die Prävalenz auf 10%-17%. [4]

Tabelle 2: Alter und Prävalenz von Vorhofflimmern

Alter	Prävalenz
< 49 Jahre	0,12%-0,16%
60-70 Jahre	3,7%-4,2%
> 80 Jahre	10,0%-17,0%

Verändert nach Zonie-Berisso et al. [4]

Wilke et al. fanden für Deutschland eine Prävalenz von 2,132%. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 73,1 Jahre. Mit 55,5% war der Anteil an Männern größer als der Anteil an Frauen. [5] Lloyd-Jones et al. berichten für Männer im Alter von 40 oder mehr Jahren ein Lebenszeitrisiko von 26% für das Entwickeln von Vorhofflimmern (einschließlich Vorhofflattern). Für Frauen geben Lloyd-Jones et al. ein Lebenszeitrisiko von 23% an. [6] Ein erheblicher Anteil der Bevölkerung wird also im Laufe seines Lebens mit Vorhofflimmern konfrontiert sein. Männer sind dabei häufiger von Vorhofflimmern betroffen als Frauen. [5, 7]

Aktuelle Schätzungen gehen von einer bis 2050 stark ansteigenden Anzahl von an Vorhofflimmern leidenden Menschen aus. [8-10] Diese Entwicklung lässt sich zumindest teilweise durch die Bevölkerungsentwicklung und den bekannten Zusammenhang zwischen Alter und Prävalenz von Vorhofflimmern erklären, da die Prävalenz mit zunehmendem Alter stark ansteigt. Ein weiterer Grund für die steigende Prävalenz ist sicherlich in der immer besser werdenden Versorgung von chronisch Kranken und den verbesserten diagnostischen Möglichkeiten zu sehen.

1.2.3 Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern

Es konnte bereits eine Vielzahl an Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern identifiziert werden. Männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz sowie Erkrankungen der Herzklappen gehen mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Entwickeln von Vorhofflimmern einher. [11]

Als weitere Risikofaktoren konnten zudem das Alter, stattgehabter Myokardinfarkt, Alkoholkonsum, Schilddrüsenüberfunktion, erhöhter Pulsdruck, positive Familienanamnese, Übergewicht, obstruktive Schlaf-Apnoe, diverse genetische Faktoren, intensive sportliche Betätigung, die Körpergröße sowie die Größe des linken Vorhofs identifiziert werden. [5, 7, 11-33] Bluthochdruck nimmt dabei, aufgrund seiner großen Prävalenz in der Bevölkerung, eine besonders prominente Stellung als potentiell beeinflussbarer Risikofaktor ein. [34] Tabelle 3 gibt einen Überblick über bereits identifizierte Risikofaktoren.

Tabelle 3: Risikofaktoren für das Entwickeln von Vorhofflimmern

Risikofaktoren	Erklärung	Quelle
Alter	Alter stellt einen wichtigen Risikofaktor für das Entwickeln von Vorhofflimmern dar. Die Prävalenz von VHF steigt mit zunehmendem Alter stark an.	[5, 7]
Geschlecht	Männer haben gegenüber Frauen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Vorhofflimmern.	[11]
Bluthochdruck	Odds Ratio: 1,5 für Männer und 1,4 für Frauen	[11]
Diabetes mellitus	Odds Ratio: 1,4 für Männer und 1,6 für Frauen	[11]
Herzinsuffizienz	Odds Ratio: 4,5 für Männer und 5,6 für Frauen	[11]
Myokardinfarkt	Odds Ratio: 1,4 für Männer	[11]
Alkoholkonsum	Alkoholkonsum stellt vor allem für Männer einen Risikofaktor dar. Für Frauen scheint die Assoziation, abhängig von der Alkoholmenge, geringer ausgeprägt zu sein.	[12-14]
Schilddrüsen- überfunktion	Ein niedriges Serum TSH ist assoziiert mit der Entwicklung von VHF.	[15, 16]
Pulsdruck	Erhöhter Pulsdruck ist assoziiert mit dem Auftreten von VHF.	[17]
Familienanamnese	Eine positive Familienanamnese geht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von VHF einher.	[18]
Übergewicht	Übergewicht geht mit einem erhöhten Risiko für die Diagnose VHF einher, möglicherweise vermittelt durch eine Dilatation des linken Vorhofs.	[19-21]
Obstruktive Schlaf- Apnoe	Es besteht eine deutliche Assoziation zwischen dem Vorliegen einer obstruktiven Schlaf-Apnoe und dem Entstehen von VHF.	[21]
Erkrankungen der Herzklappen	Erkrankungen der Herzklappen stellen einen Risikofaktor für das Auftreten von VHF dar.	[11]
Genetische Faktoren	Es konnten bereits mehrere Mutationen identifiziert werden, welche die Entstehung von VHF begünstigen.	[22-26]
Intensive sportliche Betätigung	Intensives Ausdauertraining begünstigt VHF. Vermutlich beruht dieser Effekt auf die durch (Ausdauer-)Training hervorgerufenen Effekte: Bradykardie, vergrößerter linker Vorhof	[27-29]
Körpergröße	Männer mit großer Statur in der Jugend haben ein erhöhtes Risiko für VHF, möglicherweise aufgrund eines größeren linken Vorhofs.	[30, 31]
Größe des linken Vorhofs (Messung mittels Echokardio- grafie)	Die Größe des linken Vorhofs zeigt eine signifikante Assoziation mit der Entstehung von Vorhofflimmern. Vaziri et al. fanden eine Zunahme der Hazard Ratio von 1,39 pro 5 mm Größenzunahme.	[32, 33]

VHF, Vorhofflimmern; TSH, Thyroidea-stimulierendes Hormon

1.2.4 Symptomatik

Mögliche Symptome umfassen Palpitationen, Dyspnoe, Brustschmerzen, Schwindel und Müdigkeit. Palpitationen stellen das häufigste von Patienten beschriebene Symptom dar. [35] Die EHRA-Klassifikation der Symptome beschreibt eine mögliche Einteilung der Symptomstärke anhand der Beeinträchtigung des Tagesablaufs der betroffenen Patienten. [1]

Tabelle 4: Symptomatik Vorhofflimmern, modifizierte EHRA-Klassifikation

EHRA-Score	Erklärung
I	„keine Symptome“
IIa	„leichte Symptome“, Alltagstätigkeit nicht beeinträchtigt
IIb	„mittelschwere Symptome“; normale Alltagstätigkeit nicht beeinträchtigt, Patient durch Symptome beunruhigt
III	„schwere Symptome“, normale Alltagstätigkeit beeinträchtigt
IV	„Symptome hindernd“, normale Alltagstätigkeit nicht möglich

EHRA, European Heart Rhythm Association; verändert nach Kirchhof et al. [1]

1.2.5 Komplikationen von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist mit einer Vielzahl an Komplikationen assoziiert. Unter anderem einer erhöhten Mortalität, einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle und anderen thrombembolischen Ereignissen, Herzversagen, Krankenhauseinweisungen, verminderter Lebensqualität, verminderter Leistungsfähigkeit und linksventrikulärer Dysfunktion. [36, 37]

Die aufgrund ihrer Häufigkeit und Schwere dominante Komplikation stellt der ischämische Schlaganfall dar. Insbesondere asymptomatisches Vorhofflimmern ist in diesem Zusammenhang problematisch, da durch die fehlenden Symptome eine protektive Antikoagulation verpasst werden kann. [38] Das Vorliegen von Vorhofflimmern erhöht das Schlaganfallrisiko um das Fünffache. [39] Vorhofflimmern stellt dabei nicht nur einen erheblichen Risikofaktor für das Eintreten eines

Schlaganfalls dar, auch zeigen mit Vorhofflimmern assoziierte Schlaganfälle einen ungünstigeren Verlauf. [40-42]

Weiterhin gibt es auch Hinweise, dass Vorhofflimmern, vermittelt durch zerebrale Mikroembolien, im Zusammenhang mit kognitiven Beeinträchtigungen und Demenz steht. [43, 44]

1.2.5.1 Schlaganfallrisiko: Virchow-Trias

Aus pathophysiologischer Sicht spielt für die Entstehung von Schlaganfällen durch Vorhofflimmern die von dem deutschen Pathologen Rudolf Virchow vor über 150 Jahren geprägte Virchow-Trias eine entscheidende Rolle. Die Virchow-Trias besteht aus einer Kombination von abnormem Blutfluss, Veränderungen in der Gefäßwand sowie einer veränderten Zusammensetzung der Blutbestandteile. Die Erfüllung dieser Trias führt zu einem erhöhtem thrombembolischen Risiko. [45]

In Hinblick auf Vorhofflimmern kommt es durch ein Zusammenspiel von fehlender atrialer Systole, Vergrößerung des linken Vorhofs sowie ineffektiver Füllung des linken Ventrikels, bedingt durch eine erhöhte Schlagfrequenz, zu einer Blut-Stase im linken Vorhof. Als Veränderung der Gefäßwand können eine bei Vorhofflimmern häufig beobachtete Volumenzunahme des linken Vorhofs sowie Veränderungen der Struktur in Form von ödematösen und fibrotischen Veränderungen aufgefasst werden. Komplettiert wird die Virchow-Trias durch Veränderungen der Blutzusammensetzung, wie sie vielfach, beispielsweise in Form eines erhöhten Fibrinumsatzes, bei Vorhofflimmern beschrieben wurden. [45, 46] Eine Kombination dieser Faktoren bedingt das erhöhte thrombembolische Risiko. Besonders das linke Vorhofrohr scheint aus anatomischen Gründen für die Entstehung von Thromben prädisponiert zu sein. [47]

1.2.6 Behandlungsoptionen von Vorhofflimmern

Bei der Behandlung von Vorhofflimmern gibt es zwei Therapiesäulen. Zum einen die Behandlung der Rhythmusstörung als solche, d.h. das Anstreben eines Sinusrhythmus beziehungsweise eine Frequenzlimitierung. Zum anderen das Verhindern von mit Vorhofflimmern assoziierten Komplikationen. Der Verhinderung thrombembolischer Ereignisse kommt aufgrund der Schwere und der Häufigkeit der Komplikation eine entscheidende Bedeutung zu.

1.2.6.1 Prävention thrombembolischer Ereignisse

Zu den eingesetzten Substanzen gehören verschiedene Antikoagulantien (unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin, Vitamin-K-Antagonisten, direkte Thrombin-Inhibitoren, Faktor-10a-Inhibitoren). Beim Einsatz dieser Medikamente muss eine individuelle Abwägung zwischen dem Embolierisiko einerseits und dem Blutungsrisiko andererseits stattfinden. Als Entscheidungshilfe, ob eine orale Antikoagulation erfolgen sollte oder nicht, stehen verschiedene Scores zur Risikoabschätzung zur Verfügung. Die beiden gängigsten Scores zur Einschätzung des thrombembolischen Risikos sind der CHADS₂-Score und der CHA₂DS₂-VASc-Score. Der CHA₂DS₂-VASc-Score stellt dabei eine Erweiterung des CHADS₂-Scores dar.

Tabelle 5: Der CHADS₂-Score

Risikofaktor	Punkte
Herzinsuffizienz (C ongestive heart failure)	1
Arterielle Hypertonie (H ypertension)	1
Alter ≥ 75 Jahre (A ge ≥ 75 Years)	1
Diabetes mellitus (D abetes mellitus)	1
Schlaganfall/TIA/Thrombembolie (S troke/TIA/thrombo-embolism)	2

Verändert nach Camm et al. [48]; TIA, transitorische ischämische Attacke

Der CHADS₂-Score umfasst 5 Risikofaktoren (siehe Tabelle 5). Für die 4 Risikofaktoren Herzinsuffizienz (**C**ongestive heart failure), Arterielle Hypertonie (**H**ypertension), Alter ≥ 75 (**A**ge ≥ 75) sowie Diabetes mellitus (**D**abetes mellitus) wird jeweils 1 Punkt vergeben. Für einen stattgehabten Schlaganfall (**S**troke) oder eine transitorische ischämische Attacke (**T**IA) bzw. für ein stattgehabtes thrombembolisches Ereignis werden 2 Punkte vergeben. Die erreichte Gesamtsumme gibt Aufschluss über das thrombembolische Risiko.

Ein Score von 1 gilt als „intermediate“ Risiko. In den Leitlinien zum Umgang mit Vorhofflimmern der ESC (European Society of Cardiology) von 2010 wird hier noch zwischen einer Hemmung der Plättchenaggregation, mittels ASS, und einer oralen

Antikoagulation abgewogen. Ab einem Score ≥ 2 sollte, in Abwägung möglicher Kontraindikationen, eine orale Antikoagulation eingeleitet werden. Bei einem Score von 0 sollte weder eine orale Antikoagulation noch eine Hemmung der Plättchenaggregation erfolgen. [1, 48-50]

In den aktuellen Leitlinien zum Umgang mit Vorhofflimmern der ESC von 2016 wird eine Schlaganfallprophylaxe mit ASS nicht mehr empfohlen. Auch der CHADS₂-Score findet keine Verwendung mehr. An seiner Stelle wird der Einsatz des CHA₂DS₂-VASc-Scores empfohlen. Dieser berücksichtigt mit maximal 9 erreichbaren Punkten, im Vergleich zum CHADS₂-Score mit maximal 6 erreichbaren Punkten, zusätzliche Faktoren. [49, 50]

Tabelle 6: Der CHAD₂DS₂-VASc-Score

Risikofaktor	Punkte
Herzinsuffizienz (C ongestive heart failure)	1
Arterielle Hypertonie (H ypertension)	1
Alter ≥ 75 Jahre (A ge ≥ 75 Years)	2
Diabetes mellitus (D ialabetes mellitus)	1
Schlaganfall/TIA/Thrombembolie (S troke/TIA/thrombo-embolism)	2
KHK/Arteriosklerose (V ascular disease)	1
Alter 65-74 Jahre (A ge 65-74 Years)	1
Weibliches Geschlecht (S ex category, female sex)	1

Verändert nach Camm et al. [48]; TIA, transitorische ischämische Attacke; KHK, koronare Herzkrankheit

Tabelle 6 gibt einen Überblick über den CHA₂DS₂-VASc-Score. Für die 7 Risikofaktoren Herzinsuffizienz (**C**ongestive heart failure/LV dysfunktion), Bluthochdruck (**H**ypertension), Alter (**A**ge), Diabetes mellitus (**D**ialabetes mellitus), stattgehabtes thrombembolisches Ereignis (**S**troke/TIA/thrombo-embolism), Gefäßerkrankung (**V**ascular disease) und Geschlecht (**S**ex category) werden Punkte vergeben. Jeweils 1 Punkt gibt es für das Vorliegen von Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Gefäßerkrankung, Alter von 65 bis 74 Jahren sowie weibliches Geschlecht. Für ein

Alter ≥ 75 Jahre und für ein stattgehabtes thrombembolisches Ereignis werden jeweils 2 Punkte vergeben. [1, 48]

Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen empfiehlt es sich, bei Frauen ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 und bei Männern ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 eine orale Antikoagulation zu erwägen. Im Vergleich zu den Leitlinien zum Umgang mit Vorhofflimmern der ESC von 2010 kam es somit zu einer Abwertung des weiblichen Geschlechts als unabhängigen Risikofaktor. [1, 48]

Tabelle 7: Jährliche Schlaganfallrate nach CHA₂DS₂-VASc-Score

CHA₂DS₂-VASc-Score	Schlaganfallrate/Jahr	Therapie
0	0%	Keine Therapie empfohlen
1	1,3%	Orale Antikoagulation bei Männern erwägen
2	2,2%	
3	3,2%	
4	4,0%	
5	6,7%	Orale Antikoagulation bei Männern und Frauen erwägen
6	9,8%	
7	9,6%	
8	6,7%	
9	15,2%	

Verändert nach Camm et al. [1, 48, 51]

Eine Abschätzung des Blutungsrisikos kann mit Hilfe des HAS-BLED bleeding risk Scores erfolgen. (Siehe Tabelle 8) Zur Erhebung des Scores werden jeweils 1 Punkt vergeben für Bluthochdruck (**H**ypertension), Schlaganfall (**S**troke), Blutung (**B**leeding), schwankende INR-Werte (**L**abile INRs) sowie für ein Alter > 65 Jahre (**E**lderly). Weiterhin werden 1 bis 2 Punkte vergeben für eingeschränkte Leber- und/oder Nierenfunktion (**A**bnormal liver and renal function, jeweils 1 Punkt) sowie für die

Einnahme von gerinnungsverändernden Substanzen (**D**rugs or alcohol, jeweils 1 Punkt). Eine Gesamtsumme von ≥ 3 ist dabei ein Hinweis für ein sehr hohes Blutungsrisiko und sollte zu einer engmaschigen Überwachung der Antikoagulation sowie zur Beseitigung möglicher Ursachen des Blutungsrisikos führen. [1, 48]

Tabelle 8: Der HAS-BLED bleeding risk Score

Klinik	Punkte
Bluthochdruck (H ypertension)	1
Eingeschränkte Leber- und/oder Nierenfunktion (A bnormal liver and renal function)	1 oder 2 (jeweils 1 Punkt)
Schlaganfall (S troke)	1
Blutung (B leeding)	1
Schwankende INR-Werte (L abile INRs)	1
Alter > 65 Jahre (E lderly)	1
Gerinnungsverändernde Substanzen (D rugs or alcohol)	1 oder 2 (jeweils 1 Punkt)

INR, International Normalized Ratio

1.2.6.2 Vitamin-K-Antagonisten versus NOAK

Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) stellen eine effektive Methode der Schlaganfallprophylaxe dar und werden bereits seit einigen Jahren effektiv eingesetzt. [52] Neben den klassischen Vitamin-K-Antagonisten stehen heute mit den direkten Thrombininhibitoren und den Faktor-10a-Antagonisten zwei weitere Medikamentenklassen zur oralen Antikoagulation zur Verfügung. Diese Substanzen werden unter dem Akronym NOAK (Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien) zusammengefasst.

Dabigatran, aus der Gruppe der direkten Thrombininhibitoren, zeigt eine mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin vergleichbare Risikoreduktion für thrombembolische Ereignisse bei einem dosisabhängig geringeren Risiko für schwere Blutungen. [53]

Apixaban, aus der Gruppe der Faktor-10a-Antagonisten, zeigt gegenüber Warfarin eine größere Risikoreduktion für thrombembolische Ereignisse, ein geringeres Blutungsrisiko sowie eine verminderte Mortalität. [54]

Rivaroxaban, aus der Gruppe der Faktor-10a-Antagonisten, zeigt bei einem vergleichbaren Blutungsrisiko eine mit Warfarin vergleichbare Risikoreduktion für thrombembolische Ereignisse. [55]

Metaanalysen der verfügbaren Literatur sehen in den neuen oralen Antikoagulantien eine gute Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten – mit einer vergleichbaren Risikoreduktion und leichten Vorteilen bezüglich des Blutungsrisikos bei den neuen oralen Antikoagulantien. [56-58] Eine einfachere klinische Handhabung der neuen oralen Antikoagulantien lässt sie daher zu einer attraktiven Alternative werden.

Eine Alternative zur medikamentösen Schlaganfallsprophylaxe besteht im Verschluss des linken Vorhofohrs. Interventionell lässt sich ein Occluder-System in das linke Vorhofohr einbringen. Die Überlegung hinter diesem System stellt die Beobachtung dar, dass Vorhofflimmern, vermutlich bedingt durch eine verringerte Flussgeschwindigkeit, die Wahrscheinlichkeit der Thrombus-Bildung im linken Vorhofohr erhöht. [59-61] Durch den Verschluss des Vorhofohrs soll diesem Mechanismus entgegengewirkt werden und die Ausbildung von Thromben verhindert werden. In der „PROTECT AF“-Studie konnte die Wirksamkeit eines lokalen Verschlusses des linken Vorhofs gezeigt werden. Bei Patienten, bei welchen eine orale Antikoagulation kontraindiziert ist, kann ein Verschluss des Vorhofs erwogen werden. Es werden jedoch weitere Studien benötigt, um die Sicherheit und Wirksamkeit des Vorhofverschlusses weiter zu evaluieren. [1, 62, 63]

1.2.6.3 Frequenzkontrolle versus Rhythmuskontrolle

Während das primäre Ziel einer Antikoagulation die Schlaganfallprophylaxe und somit die Vermeidung von Komplikationen des Vorhofflimmerns ist, stellt die Frequenz- bzw. Rhythmuskontrolle die Modifikation der Rhythmusstörung selbst in den Vordergrund.

Frequenzkontrolle bezeichnet den Versuch, durch geeignete Maßnahmen eine normofrequente Überleitung des Vorhofflimmerns zu erreichen. Ziel ist es also, eine adäquate Ventrikelfrequenz zu erreichen und somit die Symptomatik zu kontrollieren. Zum Einsatz kommen Betablocker, Calciumkanalblocker aus der Gruppe der Non-

Dihydropyridine, Digitoxin sowie einige Antiarrhythmika wie beispielsweise Amiodaron. Eine Kombination dieser Medikamente sowie eine individuelle Dosisanpassung müssen für jeden Patienten individuell abgewogen werden. Eine optimale Ventrikelfrequenz konnte bisher nicht abschließend ermittelt werden. Empfohlen wird zunächst eine Ventrikelfrequenz von < 110 Schlägen pro Minute anzustreben. Bei einem Fortbestehen der Symptomatik kann individuell eine strengere Frequenzkontrolle eingeleitet werden. Gelingt es nicht mittels medikamentöser Maßnahmen eine ausreichende Kontrolle der Frequenz sowie der Symptomatik zu gewährleisten, so besteht die Möglichkeit einer Ablation des Atrioventrikularknotens. Durch eine kathetergestützte Verödung des Atrioventrikularknotens kommt es zu einer irreversiblen Hemmung der Überleitung der Vorhoferregung auf den Ventrikel. Da die Patienten nach einem erfolgten Eingriff zwangsläufig zeitlebens auf einen Herzschrittmacher angewiesen sein werden, bleibt diese Möglichkeit jedoch einem eingeschränkten Patientenkollektiv vorbehalten. [1, 50]

Der Ansatz der Rhythmuskontrolle bezeichnet den Versuch, das Vorhofflimmern durch geeignete Maßnahmen in einen Sinusrhythmus zu überführen und diesen zu erhalten. Dieser Ansatz besitzt zumindest theoretisch den Vorteil, dass zusätzlich zu den Symptomen durch den regelmäßigen Rhythmus auch das thrombembolische Risiko reduziert wird. Gegebenenfalls muss zunächst mittels Kardioversion ein Sinusrhythmus hergestellt werden. Kardioversion bezeichnet die Überführung des Vorhofflimmerns in einen Sinusrhythmus mittels elektrischer oder medikamentöser Intervention. Auch wenn die medikamentöse Kardioversion mittels antiarrhythmischer Substanzen eine geringere Erfolgsrate als die elektrische Kardioversion hat, gibt es Vorteile, welche eine medikamentöse Kardioversion rechtfertigen können, da im Unterschied zur elektrischen Kardioversion keine Sedierung und Anästhesie des Patienten benötigt wird. Mögliche Substanzen sind beispielsweise Amiodaron oder Flecainid. [1] Für ausgewählte Patienten stellt das „Pill-in-the-pocket“-Prinzip ein erfolgversprechendes Konzept dar. Bei diesem Ansatz wird versucht ein akut eingesetztes Vorhofflimmern mittels einer einmaligen oralen Einnahme eines antiarrhythmisch wirksamen Medikaments möglichst zeitnah wieder zu terminieren. [64] Bei der elektrischen Kardioversion wird durch die Abgabe eines elektrischen Stroms versucht den Herzrhythmus in einen Sinusrhythmus zu überführen. Aufgrund der besseren Erfolgsrate sollten biphasische Defibrillatoren eingesetzt werden. Gleichzeitig werden beim Einsatz von Wechselstrom geringere Energiemengen benötigt. [65, 66] Die Risiken der Kardioversion bestehen primär aus

dem Auftreten thrombembolischer Ereignisse. Um die Erfolgsrate zu steigern, kann eine antiarrhythmische Vormedikation erwogen werden. Geeignete Medikamente sind beispielsweise Amiodaron oder Diltiazem. [67, 68]

Zur Rhythmuserhaltung stehen mehrere mögliche Substanzen zur Auswahl. Einige mögliche eingesetzte Antiarrhythmika sind Flecainid, Propafenon, Amiodaron, Sotalol und Dronedaron. Flecainid und Propafenon eignen sich vor allem für Patienten ohne relevante strukturelle Herzerkrankung und sollten beim Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit oder einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion vermieden werden. Demgegenüber kann Amiodaron auch beim Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung eingesetzt werden. Betablocker zeigen nur eine mäßige antiarrhythmogene Wirkung, kommen jedoch aufgrund ihrer zusätzlichen frequenzkontrollierenden Eigenschaften häufig zum Einsatz. Bei der Wahl einer geeigneten Substanz sollte unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen die Sicherheit im Vordergrund stehen, da bei der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie primär eine Symptomkontrolle erreicht werden soll.

Eine nichtmedikamentöse Möglichkeit der Rhythmuskontrolle ist die Katheterablation, welche primär beim Versagen einer medikamentösen Therapie bei symptomatischen Patienten erwogen werden sollte. [1]

Bisher konnte keine eindeutige Überlegenheit einer Rhythmuskontrolle oder einer Frequenzkontrolle gezeigt werden. Die beiden Ansätze scheinen in Bezug auf Mortalität, Schlaganfallrisiko sowie Blutungsrisiko vergleichbar zu sein. [69] Möglicherweise werden Vorteile, welche durch das Herstellen des Sinusrhythmus erreicht werden, durch vermehrte Nebenwirkungen der antiarrhythmischen Medikamente aufgewogen. [70]

1.2.7 Die Upstream-Therapie

Upstream-Therapie bezeichnet den Versuch eine Vorhofflimmern begünstigende Veränderung des Myokards mittels nicht antiarrhythmogener Medikamente zu verhindern. Nach Wijffels et al. begünstigt Vorhofflimmern durch eine Modifikation des Vorhofmyokards die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern. [71] Somit könnte eine Upstream-Therapie prinzipiell sowohl in der primären als auch in der sekundären Prävention zum Einsatz kommen. Mögliche Substanzen, welche in diesem

Zusammenhang zum Einsatz kommen könnten, sind ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Aldosteron-Antagonisten, Statine, Kortikosteroide sowie Omega-3-mehrfach-ungesättigte Fettsäuren. [48, 72]

Die Verhinderung von elektrophysiologischen und strukturellen Veränderungen scheint somit, zumindest in der Theorie, ein erfolgversprechender Ansatz zu sein. Dabei kommt der Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eine besondere Bedeutung zu. [73, 74] Bei Patienten mit einer signifikanten Herzerkrankung, wie beispielsweise einer linksventrikulären Dysfunktion oder einer Hypertrophie, scheinen ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker in der Primärprävention von Vorhofflimmern wirkungsvoll zu sein. [75] Bisher lässt sich, bei unzureichender Evidenz, jedoch keine generelle Empfehlung einzelner Substanzen zur Primärprävention aussprechen. [76]

Die Datenlage zur sekundären Prävention bleibt widersprüchlich. Möglicherweise ist in einer Vielzahl der Fälle das „remodelling“, also der strukturelle Umbau, für eine sinnvolle Upstream-Therapie bereits zu weit fortgeschritten. [72]

Für Patienten ohne anderweitige Indikation erscheint eine Upstream-Therapie derzeit also nicht sinnvoll. Bei bereits bestehender Indikation kann ein Einsatz von in Zusammenhang mit der Upstream-Therapie diskutierten Substanzen zusätzliche positive Effekte haben.

1.2.8 Die Katheterablation von Vorhofflimmern

Die Katheterablation von Vorhofflimmern ist eine vielversprechende und potentiell kurative Therapiealternative. Aktuell stehen verschiedene Ablationsansätze und Techniken zur Verfügung. Grundlage der Ablation ist jedoch in den meisten Fällen die Pulmonalvenenisolation. [2]

Speziell für symptomatische, therapierefraktäre Patienten stellt die Katheterablation eine Alternative zur medikamentösen Therapie dar. Unter Abwägung der individuellen Risiken kann eine Ablation auch als Erstlinientherapie in Erwägung gezogen werden. Calkins et al. sehen in einer Metaanalyse im Vergleich zwischen Katheterablation und antiarrhythmischer Medikation sowohl bei der Effektivität als auch bei der Komplikationsrate Vorteile bei der Katheterablation. [77]

1.2.8.1 Die Pulmonalvenenisolation

Die Pulmonalvenenablation stellt den fundamentalen Grundpfeiler der interventionellen Behandlung von Vorhofflimmern dar. Auf Grundlage der Beobachtung, dass durch gezielte Läsionen im Bereich des Eingangs der Pulmonalvenen eine Beseitigung des Vorhofflimmerns erreicht werden kann, wurde ein Ansatz entwickelt, bei dem mittels zirkumferentieller Läsionen versucht wird eine elektrische Isolation der Pulmonalvenen vom Rest des linken Vorhofs zu erreichen. [78, 79] Endpunkt der meisten Ablationen ist eine Eliminierung von Pulmonalvenenpotentialen, gemessen mittels eines mehrpoligen zirkulären Katheters. Ablationsort ist primär das Gewebe im atrialen Bereich der Pulmonalvenenöffnung und weniger die Pulmonalvenen selbst. Der Grund hierfür ist, dass in diesem Bereich häufig ein Fokus für die Initiierung und Unterhaltung des Vorhofflimmerns gefunden wurde. Weiterhin soll dieses Vorgehen das Risiko einer Pulmonalvenenstenose als mögliche Komplikation der Ablation minimieren. [2]

1.2.8.2 Weitere Ablationsansätze

Aufgrund der hohen Rezidivraten, vor allem bei Patienten mit persistierendem und langanhaltendem persistierendem Vorhofflimmern, werden zusätzliche Ablationsansätze diskutiert. Es kommen verschiedene lineare Läsionen zum Einsatz. Die häufigsten sind die linksatriale Dachlinie und die Mithralisthmuslinie. Die linksatriale Dachlinie ist eine Verbindung der Läsionen um die obere rechte und linke Pulmonalvene. [2] Bei der Mithralisthmuslinie handelt es sich um eine Verbindung zwischen hinterem Mitralanulus und linker unterer Pulmonalvene. Für die Erstellung der Mithralisthmuslinie sind zwei Ansätze bekannt. Zum einen die posteriore Mithralisthmuslinie, eine Verbindung zwischen linker unterer Pulmonalvene mit dem Mitralanulus hinter dem linken Vorhofohr. [80] Zum anderen die anteriore Mitralanuluslinie zwischen linker oberer Pulmonalvene und Mithralisthmus, verlaufend anterior des linken Vorhofohrs. [81]

Insbesondere für Patienten mit nicht-paroxysmale Vorhofflimmern scheint eine lineare Ablation, zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation, möglicherweise ein Ansatz zur Verbesserung des Outcome zu sein. [82] Bei einem inkompletten Leitungsblock, entlang der Linien, besteht jedoch die Gefahr des Auftretens atrialer Reentrytachykardien. [83] Der Einsatz linearer Ablationslinien in der Routinepraxis ist aktuell wenig verbreitet und kann vor allem bei der Ablation von nicht-paroxysmale Vorhofflimmern in Erwägung gezogen werden. [2]

Eine weitere Möglichkeit stellt die Ablation von komplex fraktionierten Elektrogrammen (CFAE) dar. Als CFAE bezeichnet man Elektrogramme, welche hoch fraktioniert sind oder eine sehr kurze Zykluslänge aufweisen und typischerweise an verschiedenen Stellen des linken Vorhofs zu finden sind. Die Ablation dieser CFAEs ist umstritten, stellt jedoch ein mögliches Ablationsziel da. [84] Die Autoren der BOCA-Studie konnten keinen Vorteil einer Ablation komplex fraktionierter Elektrogramme zusätzlich zur Pulmonalvenenablation und der Ablation linearer Läsionen bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zeigen. [85] Bezüglich der Rezidivrate fanden Verma et al. keinen Vorteil einer Ablation linearer Läsionen oder CFAEs zusätzlich zur Pulmonalvenenablation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. [86] Der optimale Ablationsansatz für einzelne Patientengruppen bleibt Gegenstand aktueller Forschung.

1.2.8.3 Outcome der Katheterablation

Calkins et al. haben in einer großen Metaanalyse eine Erfolgsrate für Vorhofflimmerfreiheit ohne antiarrhythmische Medikamente zwischen 50% und 64% nach der Erstablation beschrieben. Nach wiederholter Ablation nennen sie Erfolgsraten zwischen 65% und 77% ohne die Einnahme von antiarrhythmischen Medikamenten nach einem mittleren Follow-up von 14 Monaten. [77]

Um den Langzeiterfolg zu evaluieren, haben Ganesan et al. in einer Metaanalyse die Daten von 19 Studien mit einem Follow-up von mindestens 3 Jahren untersucht. Insgesamt wurden in diesen 19 Studien 6167 Patienten einer Katheterablation bei Vorhofflimmern unterzogen. Die Erfolgsrate nach einmaliger Ablation betrug 53,1% (46,2%-60%). Die Erfolgsrate nach mehreren Ablationen lag bei 79,8% (75,0%-83,8%). [87]

In einem systematischen Review haben D'Ascenzo et al. prädiktive Faktoren für das Outcome nach einer Katheterablation untersucht. Ausgewertet wurden die Daten von 19 Studien. Patienten mit permanentem Vorhofflimmern zeigten ein schlechteres Abschneiden nach der Erstablation. Dieser Unterschied schwand jedoch nach mehreren Ablationen. Insgesamt 9 Studien fanden einen vergrößerten linken Vorhof als prädiktiv für ein Vorhofflimmer-Rezidiv. Weitere 8 Studien fanden persistierendes Vorhofflimmern, 5 Studien nicht paroxysmales Vorhofflimmer als prädiktiv für ein Rezidiv. Vorhofflimmer-Episoden, welche länger als 7 Tage dauern oder durch

Kardioversion beendet werden mussten, wurden von 2 Studien als prädiktiv für das Auftreten eines Rezidivs beschrieben. Nur 1 Studie nannte wiederkehrende Episoden von einer Dauer länger als 3 Monate als Risikofaktor für ein Rezidiv. Weitere Risikofaktoren für ein Rezidiv waren valvuläres Vorhofflimmern (2 Studien), Diabetes mellitus (2 Studien), ein Frührezidiv innerhalb von 30 Tagen (2 Studien), arterielle Hypertonie (3 Studien), hohe Spiegel von Brain Natriuretic Peptide (500 pg/ml) (2 Studien) sowie Plasma-CRP-Spiegel von > 2,9 mg/l (2 Studien).

Als prädiktive Faktoren, welche möglicherweise zur Auswahl von Patienten zur Katheterablation von Vorhofflimmern genutzt werden könnten, beschreiben D'Ascenzo et al. ein frühes Rezidiv innerhalb von 30 Tagen, das Vorliegen von valvulärem Vorhofflimmern sowie einen Durchmesser des linken Vorhofs von über 50 mm. [88]

1.2.8.4 Orale Antikoagulation nach der Ablation

Calkins et al. empfehlen die Fortführung der Antikoagulation für mindesten 2 Monate nach der Ablation unabhängig vom individuellen Rhythmus oder Schlaganfallrisiko. Anschließend sollte die Entscheidung unabhängig vom Ablationserfolg anhand des individuellen Schlaganfallrisikos getroffen werden. [2]

Nührich et al. haben die Daten eines deutschen Ablationsregisters ausgewertet. Betrachtet wurden insgesamt 460 Patienten, welche in 29 verschiedenen Zentren in Deutschland mittels Ablation behandelt wurden. Die Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt: Gruppe 1 bestand aus 83 Patienten und bildete die Hochrisikogruppe mit Patienten, welche bereits einen Schlaganfall erlitten hatten; Gruppe 2 bestand aus 377 Patienten und stellt eine Gruppe mit geringem Schlaganfallrisiko dar. Patienten aus der Gruppe 2 hatten bisher keinen Schlaganfall erlitten. Im Median betrug das Follow-up 489 Tage. Ein Arrhythmie-Rezidiv zeigte sich bei 47,4% der Patienten in Gruppe 1 und bei 48,4% der Patienten der Gruppe 2. Trotzdem wurde bei 38,6% der Patienten der Gruppe 1 und bei 66,3% der Patienten der Gruppe 2 die orale Antikoagulation im Verlauf des Follow-ups beendet. Ein thrombembolisches Ereignis trat in Gruppe 1 bei 4,3% der Patienten auf. Im Vergleich dazu wurde ein thrombembolisches Ereignis bei 0,3% der Patienten der Gruppe 2 beobachtet. [89]

In einer weiteren Arbeit von Moser et al. wurde der Status der Antikoagulation ein Jahr nach Katheterablation von Vorhofflimmern in 52 deutschen Zentren untersucht. Das

Patientenkollektiv bestand aus 1300 Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von mindestens 2. Ein Jahr nach der Ablation waren nur noch 51,8% der Patienten trotz CHA₂DS₂-VASc-Scores ≥ 2 oral antikoaguliert. [90]

Diese Arbeiten zeigen speziell für Deutschland, dass die Antikoagulation trotz unklarer Datenlage auch bei Hochrisikopatienten häufig beendet wird. Dies mag zumindest zum Teil durch den in der Praxis häufig beobachteten Patientenwunsch, eine orale Antikoagulation zu beenden, begründet sein. Weiterhin spiegeln die Ergebnisse das gesteigerte Schlaganfallrisiko bei Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall wider.

2 Methoden

Es wurden insgesamt 62 Patienten betrachtet. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 19.07.2005 bis zum 04.09.2015. Der Ethikausschuss der Charité, Universitätsmedizin Berlin, stimmte einer Veröffentlichung der Daten zu.

Alle 62 Patienten wurden mittels einer Katheterablation von Vorhofflimmern behandelt und haben im Follow-up-Verlauf einen Ereignisrekorder erhalten, da der Wunsch bestand, die orale Antikoagulation zu beenden. Ziel der Ereignisrekorder-Implantation sollte es sein, den Erfolg der Ablation, in Hinblick auf ein mögliches Absetzen der oralen Antikoagulation nach der Ablation, zu beurteilen.

2.1 Katheterablation von Vorhofflimmern

Um einen intrakardialen Thrombus auszuschließen, erhielt jeder Patient vor der Ablation eine transösophageale Echokardiographie. Die Ablation fand unter kontinuierlicher intravenöser Sedierung mittels Propofol statt. Zunächst wurde ein zehnpoliger Mappingkatheter im Koronarvenensinus platziert. Nach einer doppelten transseptalen Punktion wurden zwei Schleusen eingebracht und es wurde eine intravenöse Antikoagulation mittels Heparin eingeleitet. Die angestrebte aktivierte Koagulationszeit (Activated Clotting Time) betrug > 300 s. Die Ablation wurde mittels eines Mapping- und Ablationskatheters mit einer flussgekühlten 4-mm-Spitze durchgeführt. Weiterhin wurde die Ablation mit einer Leistung von 35 Watt und einer maximalen Temperatur von 42° C bei einem Spülfluss von 20 ml/min vorgenommen. Der Eingriff erfolgte unter Zuhilfenahme eines dreidimensionalen Kartierungssystems (NavX, St. Jude Medical, Connecticut, USA oder CARTO, Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, California).

Grundlage aller Indexablationen war eine Pulmonalvenenisolation. In einzelnen Fällen wurde zusätzlich eine Ablation von komplex fraktionierten Elektrogrammen (CFAE) mit einer Zykluslänge von ≤ 120 ms und/oder linearen Ablationslinien durchgeführt.

Die eingesetzten linearen Ablationen waren die LA-Dach-Linie als Verbindung von linker und rechter oberer Pulmonalvene sowie die Mithralisthmuslinie als Verbindung von Mitralanulus und der linken unteren oder oberen Pulmonalvene.

2.2 Follow-up und Antikoagulationsansatz

Zunächst wurde nach der Ablation ein punktuell Follow-up mittels EKG und Holter-EKG durchgeführt. Ein Follow-up fand in der Regel nach 3, 6 und 12 Monaten statt. War der behandelnde Arzt der Meinung, dass die Ablation erfolgreich war, und bestand beim Patienten der Wunsch, die Antikoagulation abzusetzen, so wurde dem Patienten die Implantation eines Ereignisrekorders angeboten. Durch den Ereignisrekorder sollte eine durchgängige Überwachung zur Erfassung auch möglicher asymptomatischer Vorhofflimmer-Rezidive gewährleistet sein. Bei einem im Ereignisrekorder oder auch im EKG oder Holter-EKG registrierten Rezidiv wurde eine Antikoagulation wieder eingeleitet bzw. nicht beendet. Bei Patienten mit mehr als einer Ablation wurde die entsprechende Ablation, bei welcher man von einem Erfolg ausgegangen ist, als Indexablation definiert.

Als Rezidiv gewertet wurden alle VHF-Episoden, Episoden von Vorhofflattern sowie Episoden atrialer Tachykardien, welche im Ereignisrekorder, im EKG oder im Langzeit-EKG detektiert wurden. Zu beachten sind die Episodendauern, ab welchen die verschiedenen Ereignisrekorder in der Lage sind, einzelne Episoden zu detektieren (siehe 6.3). Die ersten drei Monate wurden als „blanking period“ ausgenommen, d.h. ein Rezidiv in diesem Zeitraum wurde nicht als Misserfolg der Ablation gewertet. Ein Frührezidiv wurde definiert als das Auftreten eines Rezidivs < 12 Monate nach Indexablation. Ein Spätrezidiv wurde definiert als das Auftreten eines Rezidivs \geq 12 Monate nach Indexablation.

2.3 Der implantierbare Ereignisrekorder

Um eine durchgehende Rhythmuskontrolle zu gewährleisten, kamen drei verschiedene Ereignisrekorder zum Einsatz. Die Ereignisrekorder wurden in Lokalanästhesie subkutan linksthorakal implantiert. Zur kontinuierlichen Überwachung fanden folgende Ereignisrekordermodelle Verwendung:

1. Reveal XT, Medtronic
2. Confirm, St. Jude Medical
3. Biomonitor 1, Biotronik

Der in der vorliegenden Arbeit am häufigsten verwendete Ereignisrekorder „Reveal XT“ von der Firma Medtronic konnte im XPECT-Trial in Sachen Spezifität und Sensitivität

validiert werden. Die erreichte Sensitivität betrug 96,1% bei einer Spezifität von 85,4%. Anders als Herzschrittmacher oder ICDs (implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren), welche durch eine Elektrode im Vorhof in der Lage sind P-Wellen zu nutzen, ist der subkutan implantierte Rekorder auf die Analyse von R-Zacken angewiesen. Der Reveal XT Ereignisrekorder analysiert jeweils in 2-Minuten-Intervallen mittels Lorenz-Verteilung den Unterschied in der Dauer der RR-Intervalle. Zeigt dieses Intervall eine gewisse Unregelmäßigkeit, so wird es vom Ereignisrekorder als Vorhofflimmern klassifiziert. Durch die automatische Arrhythmie-Erkennung ist der Ereignisrekorder in der Lage, Vorhofflimmer-Episoden ab einer Länge von 2 Minuten zu erfassen. Neben einer automatischen Arrhythmie-Erkennung bietet das Gerät dem Patienten auch die Möglichkeit, beim Auftreten von Symptomen manuell eine EKG-Aufzeichnung auszulösen. Der Reveal XT Ereignisrekorder speichert bis zu 27 Minuten EKG-Aufzeichnung für automatisch erkannte Episoden und 22,5 Minuten durch den Patienten ausgelöste EKG-Aufzeichnung. Bei einem Überschreiten der maximalen Speicherkapazität kommt es zu einem Überschreiben älterer Aufzeichnungen. [91, 92]

Der „Confirm“ Ereignisrekorder von St. Jude Medical ist in der Lage, Vorhofflimmer-Episoden von einer Länge > 30 s zu erfassen. Die automatische Arrhythmie-Erkennung basiert auf einem Erkennen von unregelmäßigen RR-Intervallen. Jeder Schlag wird mit den vorherigen 64 Schlägen verglichen und es wird eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Vorhofflimmern errechnet. Überschreitet diese Wahrscheinlichkeit einen bestimmten Grenzwert, so wird die Episode als Vorhofflimmern klassifiziert. Insgesamt können 48 Minuten EKG-Aufzeichnung gespeichert werden. Bei einem Überschreiten der maximalen Speicherkapazität kommt es zu einem Überschreiben älterer Aufzeichnungen. Ein Auslösen der Aufzeichnung durch den Patienten ist ebenfalls möglich. [93]

Die automatische Vorhofflimmer-Erkennung des „Biomonitor 1“ von Biotronik verläuft in 2 Phasen anhand der Abfolge der RR-Intervalle. Werden in der Detektionsphase in 2 aufeinanderfolgenden Fenstern, bestehend aus 8 RR-Intervallen, bei mindestens 5 RR-Intervallen eine Abweichung von mindestens 12,5% um den Mittelwert festgestellt, so wird die Verdachtsphase gestartet. In der Verdachtsphase überprüft der Ereignisrekorder, ob weiterhin Vorhofflimmern vorliegt. Stabilisiert sich in dieser Phase der Rhythmus, so gilt die Episode als spontan terminiert und wird verworfen. Andernfalls gilt die Episode als bestätigt und es erfolgt eine EKG-Aufzeichnung. In der

Verdachtsphase gilt der Rhythmus als stabilisiert, wenn innerhalb von zwei Fenstern bestehend aus 16 RR-Intervallen maximal ein Intervall das Variabilitätslimit von 12,5% überschreitet. Mit den verwendeten Standardeinstellungen können Vorhofflimmer-Episoden ab einer Dauer von 6 Minuten + 2 x 8 RR-Intervallen (entspricht ca. 6 Minuten und 16 Sekunden) erfasst werden. Neben dieser automatischen Arrhythmie-Erkennung verfügt auch der Biomonitor 1 über die Möglichkeit der Patientenaktivierung. Es können insgesamt 35,8 Minuten EKG-Aufzeichnung gespeichert werden. Die angegebenen Werte entsprechen den verwendeten Standardeinstellungen (AF-Sensibilität mittel). [94]

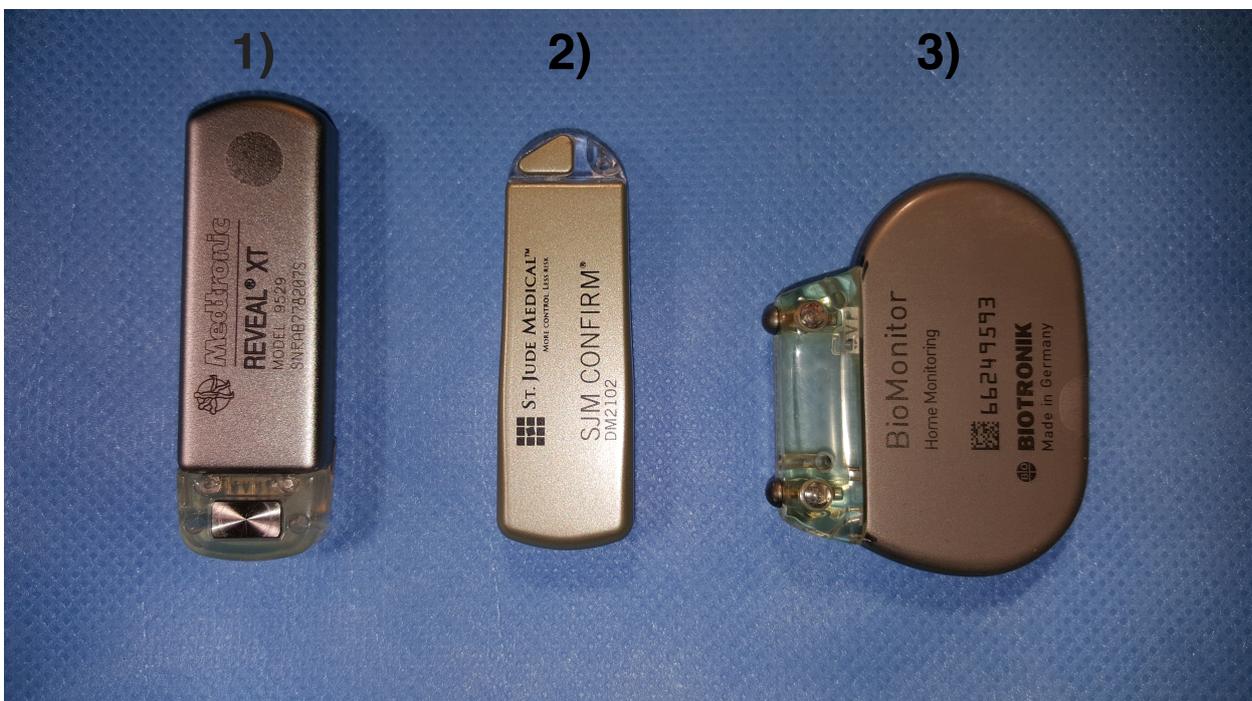


Abbildung 1: Implantierbare Ereignisrekorder
 1) Reveal XT, Medtronic, Demonstrationsmodell
 2) SJM Confirm, St. Jude Medical
 3) Biomonitor 1, Biotronik

2.4 Datenerhebung

In einer retrospektiven Auswertung wurden anhand der ärztlichen Dokumentation verschiedene Daten erhoben. Erfasst wurden Vorerkrankungen und Risikofaktoren kardiologischer Erkrankungen (Hyperlipoproteinämie, arterielle Hypertonie, Arteriosklerose, KHK, stattgehabte TIA, stattgehabter Schlaganfall, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz) zum Zeitpunkt der Indexablation sowie zum Zeitpunkt des letzten kardiologischen Follow-ups. Außerdem wurde zu den gleichen Zeitpunkten die

Medikation erfasst (OAK, ASS, Diuretikum, Clopidogrel, Betablocker, Ivabradin, Antiarrhythmika, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten, Digitoxin).

Weiterhin wurden zum Zeitpunkt der Indexablation Daten einer transösophagealen Echokardiographie erhoben: die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF), der linksatriale Diameter (LA-Diameter), die Septumdicke, Vorliegen einer Mitralinsuffizienz und Vorliegen einer Mitralstenose.

Zudem wurden zum Zeitpunkt der Indexablation das Gewicht, die Größe sowie das Vorliegen einer künstlichen Herzklappe erfasst.

Ausgewertet wurde die Zeit zwischen der Indexablation und dem letzten kardiologischen Follow-up. Anhand der ärztlichen Dokumentation wurde geprüft, ob es nach der Indexablation zu einem Rezidiv des Vorhofflimmerns kam. Falls möglich, wurde das genaue Auftrittsdatum der Rhythmusstörung notiert. Wenn dies nicht machbar war, wurde das Datum der Dokumentation dokumentiert. Falls möglich, wurde auch erfasst, ob dieses Rezidiv symptomatisch war oder ob es vom Patienten nicht wahrgenommen wurde. Sollte es zu keinem Rezidiv gekommen sein, so wurde erfasst, ob der Patient nach der Ablation noch Vorhofflimmern-typische (Palpitationen) Symptome aufwies. Weiterhin wurde erhoben, ob es im beobachteten Zeitraum zu einer weiteren Ablation kam und ob diese erfolgreich im Sinne einer Rezidivfreiheit war. Neben der Art der Katheterablation von Vorhofflimmern wurden auch weitere Ablationen wie Katheterablationen von Vorhofflattern oder atrialen Tachykardien erfasst.

Wenn es nicht möglich war, alle Daten am Tag der Indexablation sowie des letzten Follow-ups zu erheben, wurden die zeitlich am nächsten liegenden verfügbaren Daten verwendet.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden mittels SPSS Version 23 (SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt. Zur Beschreibung der Stichprobe wurden Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Minima und Maxima oder bei nominalskalierten Variablen absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Bei einem p-Wert von $\alpha < 0,05$ wurde von statistisch signifikanten Gruppenunterschieden ausgegangen. Im

Rahmen statistischer Testverfahren wurden zudem bei metrisch skalierten, nicht normalverteilten Variablen der Median sowie der Interquartilsabstand (IQR) angegeben.

Bei metrisch skalierten abhängigen Variablen war das anvisierte Testverfahren eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Gruppe als Faktor (3 Stufen: kein Rezidiv, Spätrezidiv, Frührezidiv). Im Vorfeld dieser Berechnungen wurden die Voraussetzungen zur Umsetzung einer ANOVA kontrolliert. Zur Überprüfung der Annahme der Normalverteilung wurden Tests nach Kolmogorow/Smirnow und Shapiro/Wilk durchgeführt. In Bezug auf die Mehrheit der abhängigen Variablen erfüllten eine oder zwei, in einem einzelnen Fall auch alle drei Gruppen die Anforderungen der Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test, $p > 0,05$). Aufgrund der geringen Gruppengrößen (zwischen $n = 18$ und $n = 25$) wurde jedoch selbst bei vorhandener Normalverteilung keine einfaktorielle Varianzanalyse, sondern das nichtparametrische Äquivalent, der Kruskal-Wallis-Test, durchgeführt. In Fällen, bei welchen ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied vorlag, wurden im Anschluss an den Kruskal-Wallis-Test Mann-Whitney-U-Tests als Post-hoc-Tests eingesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Charakteristika

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Baseline-Charakteristika. Das Kollektiv bestand aus 34 Männern (54,8%) und 28 Frauen (45,2%). Das durchschnittliche Alter bei der Indexablation betrug 63,6 Jahre. Der jüngste Patient hatte bei der Indexablation ein Alter von 43 Jahren, der älteste von 80 Jahren. Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) der Patienten betrug 27,2 kg/m². Zum Zeitpunkt der Indexablation bestand bei 40 Patienten (64,5%) ein paroxysmales Vorhofflimmern, bei 22 Patienten (35,5%) lag persistierendes Vorhofflimmern vor. Bei 8 Patienten (13,1%) bestand zum Zeitpunkt der Indexablation eine LV-EF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) von unter 55%. Die GFR (glomeruläre Filtrationsrate) wurde mittels MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) berechnet und orientierend an der KDOQI-Klassifikation (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) für chronische Niereninsuffizienz in 5 Kategorien unterteilt. Bei der Indexablation lag bei 18 Patienten (30,5%) eine GFR \geq 90 ml/min, bei 34 Patienten (57,6%) eine GFR zwischen 89 und 60 ml/min und bei 7 Patienten (11,9%) eine GFR zwischen 59 und 44 ml/min vor. Bei 52 Patienten (83,9%) bestand eine arterielle Hypertonie. Eine KHK (koronare Herzkrankheit) hatten zum Zeitpunkt der Indexablation 10 Patienten (16,1%). Einen Diabetes mellitus Typ II wiesen 12 Patienten (19,4%) auf. Eine Hyperlipoproteinämie lag bei 30 Patienten (48,4%) vor. Jeweils 2 Patienten (3,3%) litten an einer Hypo- bzw. Hyperthyreose. Das Vorliegen einer Hypothyreose war definiert als Serum-TSH $>$ 4,2 mU/l und das Vorliegen einer Hyperthyreose als Serum-TSH $<$ 0,27 mU/l.

Tabelle 9: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Indexablation

Parameter	Patientenzahl (n = 62)
Alter (Jahre)	63,6 ± 8,6 (43-80)
Weibliches Geschlecht, n (%)	28 (45,2)
Body-Mass-Index in kg/m ² (IQR)	28,2 ± 4,9 (16,4-43,0)
Paroxysmales VHF, n (%)	40 (64,5)
Persistierendes VHF, n (%)	22 (35,5)
LV-EF < 55%, n (%)	8 (13,1) *
GFR ≥ 90 ml/min, n (%)	18 (30,5) **
GFR 89-60 in ml/min, n (%)	34 (57,6) **
GFR 59-30 in ml/min, n (%)	7 (11,9) **
GFR 29-15 in ml/min, n (%)	0 (0,0) **
GFR < 15 in ml/min, n (%)	0 (0,0) **
Arterielle Hypertonie, n (%)	52 (83,9)
KHK, n (%)	10 (16,1)
DM Typ I, n (%)	0 (0)
DM Typ II, n (%)	12 (19,4)
Hyperlipoproteinämie, n (%)	30 (48,4)
Hypothyreose, n (%)	2 (3,3) *
Hyperthyreose, n (%)	2 (3,3) *

*Daten bei 61 Patienten vorhanden; **Daten bei 59 Patienten vorhanden; IQR, Interquartile Range; VHF, Vorhofflimmern; LV-EF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; KHK, koronare Herzkrankheit; DM, Diabetes mellitus

3.2 Follow-up

Tabelle 10 gibt einen Überblick über das Follow-up. Die Implantation des Ereignisrekorders erfolgte durchschnittlich 10,5 ± 11,5 Monate nach der Indexablation. Die Bandbreite erstreckte sich von einer Implantation 4 Monate vor der Indexablation

bis zu einer Implantation des Ereignisrekorders 47 Monate nach der Indexablation. Insgesamt wurden 62 Patienten über einen Zeitraum von durchschnittlich $43,2 \pm 20,7$ Monaten verfolgt. Das kürzeste Follow-up betrug 6 Monate, das längste 105 Monate. Als Follow-up-Zeitraum definiert war die Zeit zwischen Indexablation und letztem kardiologischem Follow-up. Abbildung 2 zeigt den zeitlichen Verlauf der im Follow-up verbliebenen Patienten.

Bei den 62 initial implantierten Ereignisrekordern wurden Geräte verschiedener Hersteller verwendet: 52 Geräte (83,9%) des Typs „Reveal XT“ von der Firma Medtronic, 6 Geräte (9,7%) des Typs „Confirm“ der Firma St. Jude Medical und 4 Geräte (6,5%) des Typs „Biomonitor 1“ der Firma Biotronik.

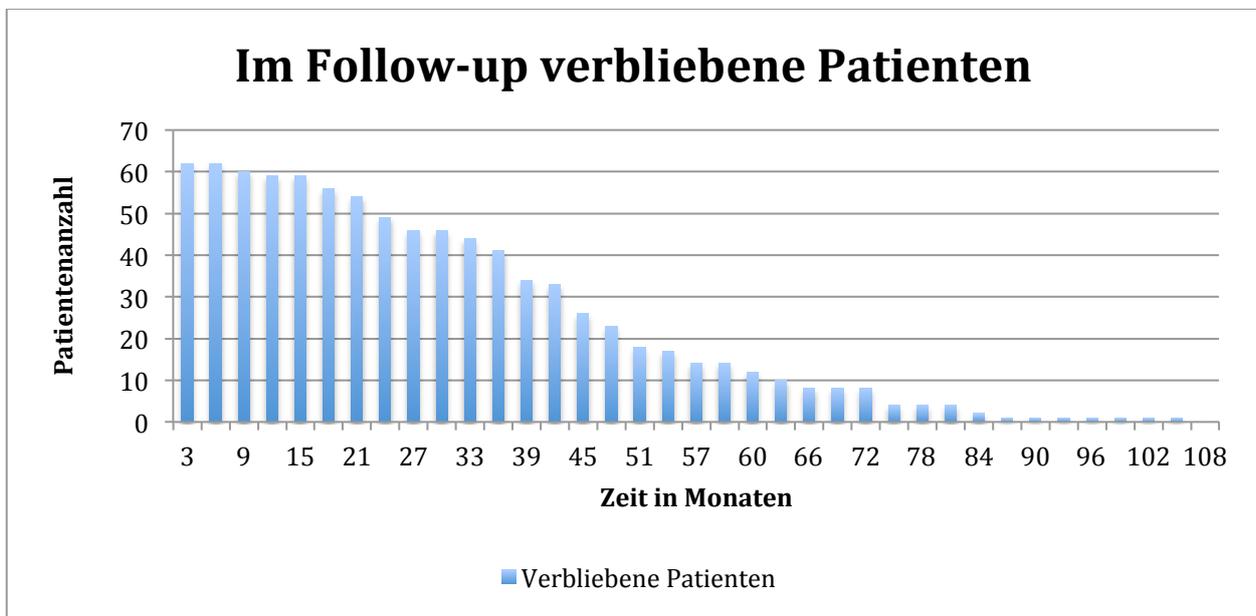


Abbildung 2: Anzahl der im Follow-up verbliebenen Patienten

Bei 5 Patienten wurde der Ereignisrekorder im Verlauf gewechselt. Dabei fanden bei allen Patienten „Reveal XT“ von der Firma Medtronic Verwendung.

Tabelle 10: Kenndaten zum Follow-up

Abstand zwischen Indexablation und Implantation des ER, in Monaten	10,5 ± 11,5 (4 Monate vor bis 47 Monate nach Indexablation)
Dauer des Follow-ups, in Monaten	43,2 ± 20,7 (6-105)
Reveal XT, Medtronic, n (%)	52 (83,9)
Confirm, St. Jude Medical, n (%)	6 (9,7)
Biomonitor 1, Biotronik, n (%)	4 (6,5)

ER, Ereignisrekorder

3.3 Der CHA₂DS₂-VASc-Score

Der CHA₂DS₂-VASc-Score zu Beginn der Untersuchung betrug 2,6 ± 1,3. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups 3,1 ± 1,4. Der CHADS₂-Score lag bei 1,4 ± 7,4 zum Zeitpunkt der Indexablation und 1,7 ± 8,7 zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups. (Siehe Tabelle 11) Abbildung 3 und 4 zeigen die Patientenzahlen aufgeschlüsselt nach CHA₂DS₂-VASc-Score und CHADS₂-Score.

Zu Beginn der Untersuchung litten 12 Patienten (19,4%) an einer Herzinsuffizienz. Im Verlauf wurde bei 2 weiteren Patienten eine Herzinsuffizienz diagnostiziert. Somit litten zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups 14 Patienten (23,0%) an einer Herzinsuffizienz. Zum Zeitpunkt der Indexablation lag bei 52 Patienten (83,9%) eine arterielle Hypertonie vor. Am Ende der Untersuchung wiesen 55 Patienten (90,2%) eine arterielle Hypertonie auf. Bei 12 Patienten (19,4%) bestand bei der Indexablation ein Diabetes mellitus Typ II. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups hatten 14 Patienten (22,6%) Diabetes mellitus Typ II. Eine Arteriosklerose lag zu Beginn der Untersuchung bei 15 Patienten (24,1%) vor. Am Ende der Untersuchung bestand bei 21 Patienten (34,4%) eine Arteriosklerose. Bei der Indexablation befanden sich 6 Patienten (9,7%) in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre und 27 Patienten (43,5%) in der Altersgruppe zwischen 65 und 74 Jahren. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups waren 13 Patienten (21,0%) in der Gruppe ≥ 75 Jahre und 25 Patienten (40,3%) in der Altersgruppe zwischen 65 und 74 Jahren. Mit 28 Patienten (45,2%) war etwas weniger als die Hälfte der Patienten weiblich. Abbildung 3 und Abbildung 4 zeigen die Aufteilung der Patienten anhand des CHA₂DS₂-VASc-Scores sowie des CHADS₂-Scores zum Zeitpunkt der Indexablation sowie zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups.

Tabelle 11: Patientencharakteristika, CHA₂DS₂-VASc-Score und CHADS₂-Score

Parameter	Bei Indexablation	Beim letzten Follow-up
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	2,6 ± 1,3 (0-5)	3,1 ± 1,4 (0-6) *
CHADS ₂ -Score	1,4 ± 7,4 (0-3)	1,7 ± 8,7 (0-4) **
Herzinsuffizienz, n (%)	12 (19,4)	14 (23,0)
Arterielle Hypertonie, n (%)	52 (83,9)	55 (90,2) *
Altersgruppe 65-74, n (%)	27 (43,5)	25 (40,3)
Altersgruppe ≥ 75, n (%)	6 (9,7)	13 (21,0)
DM Typ I, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
DM Typ II, n (%)	12 (19,4)	13 (21,0)
Schlaganfall/TIA/TE, n (%)	2 (3,2)	4 (6,6)
Schlaganfall, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6) *
TIA, n (%)	0 (0)	2 (3,2) *
Thrombembolisches Ereignis, n (%)	1 (1,6)	1(1,6) *
KHK/Arteriosklerose, n (%)	15 (24,1)	21 (34,4) *
Weibliches Geschlecht , n (%)	28 (45,2)	28 (45,2)

*Daten bei 61 Patienten vorhanden; **Daten bei 60 Patienten vorhanden; DM, Diabetes mellitus; TE, Thromboembolie; TIA, transitorische ischämische Attacke; KHK, koronare Herzkrankheit

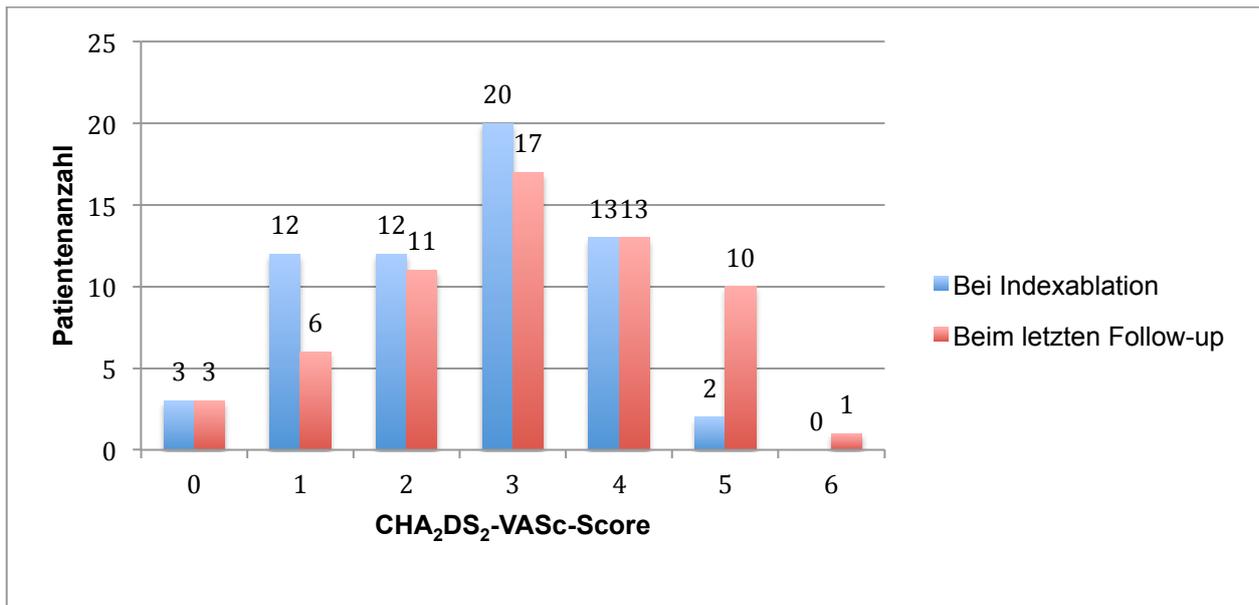


Abbildung 3: Patientenzahlen, aufgeschlüsselt nach CHA₂DS₂-VASc-Score

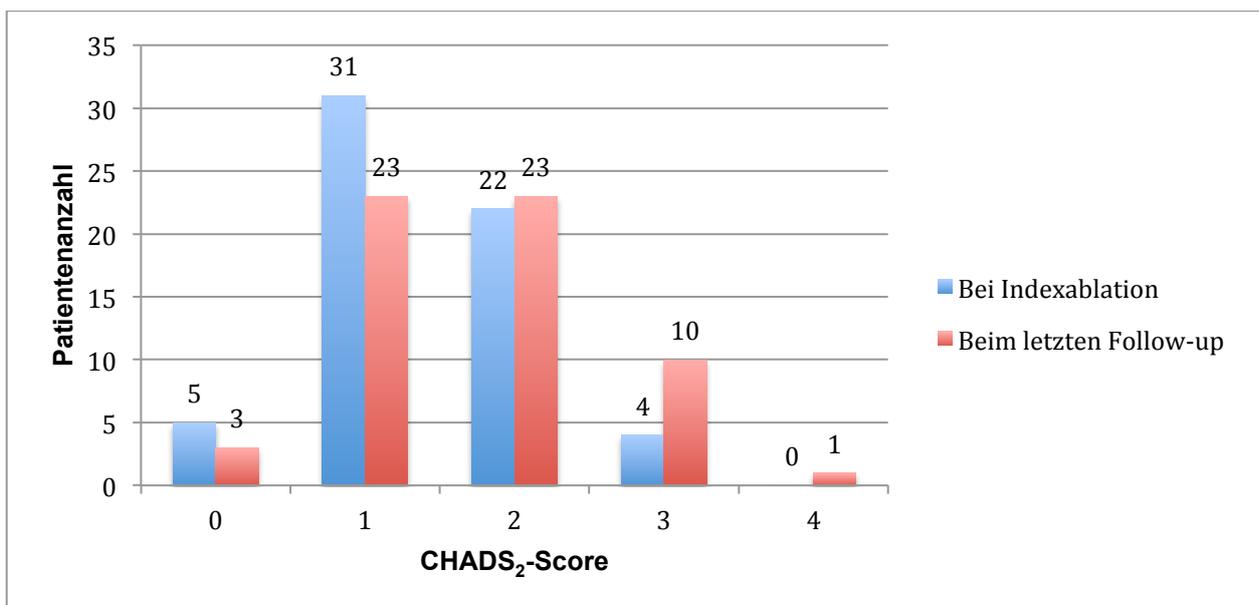


Abbildung 4: Patientenzahlen, aufgeschlüsselt nach CHADS₂-Score

3.4 Schlaganfall/TIA

Zum Zeitpunkt der Indexablation hatte 1 Patient (1,6%) bereits einen Schlaganfall erlitten, zudem hatte 1 weiterer Patient (1,6%) schon ein thrombembolisches Ereignis gehabt. Im Verlauf des Follow-ups kam es bei 2 Patienten (3,2%) zu einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA). Einer dieser Patienten war zum Zeitpunkt der TIA mit Dabigatran antikoaguliert, befand sich jedoch bereits im Vorhofflimmer-Rezidiv. Die andere Person war weiblich und mit Apixaban antikoaguliert. Bei ihr lag zum Zeitpunkt der TIA kein Vorhofflimmer-Rezidiv vor.

3.5 Medikamente

Einen Überblick über die Medikation zum Zeitpunkt der Indexablation sowie zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups gibt Tabelle 12. Zum Zeitpunkt der Indexablation nahmen 12 Patienten (21,0%) ASS ein. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups war dies bei 13 Patienten (21,7%) der Fall. Die Einnahme von Clopidogrel war mit 1 Patienten (1,6%) bei der Indexablation und 2 Patienten (3,3%) zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups weit weniger verbreitet. Zum Zeitpunkt der Indexablation waren insgesamt 31 Patienten (50,0%) frei von einer antiarrhythmischen Medikation. Flecainid war mit 22,6% (14 Patienten) das am häufigsten eingenommene Antiarrhythmikum. Weitere eingesetzte Substanzen waren Amiodaron (5 Patienten, 8,1%) und Dronedaron (11 Patienten, 17,7%). Demgegenüber waren zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups 48 Patienten (77,4%) ohne eine antiarrhythmische Medikation. Im Einzelnen nahm 1 Patient (1,7%) Flecainid, 8 Patienten (13,3%) nahmen Amiodaron und 2 Patienten (3,3%) Dronedaron. Einen Calciumantagonisten nahmen zu Beginn der Untersuchung 12 Patienten (19,4%), am Ende der Untersuchung 16 Patienten (26,7%). Die Einnahme eines ACE-Hemmers (ACE, Angiotensin-Converting-Enzyme) bzw. eines AT1-Rezeptorblockers (AT, Angiotensin) war mit initial 41 Patienten (66,1%) und zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups mit 45 Patienten (75,0%) sehr verbreitet. Ein Diuretikum nahmen initial 22 Patienten (35,5%) ein. Am Ende des Untersuchungszeitraums waren es 27 Patienten (45,0%). Die Einnahme von Betablockern war mit 56 Patienten (90,3%) bei der Indexablation sehr verbreitet. Im Verlauf kam es zu einer leichten Abnahme der Betablockermedikation, so dass zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups 52 Patienten (86,6%) einen Betablocker einnahmen. Digitoxin wurde sowohl beim ersten als auch beim letzten Follow-up von einem Patienten (1,7% bzw. 1,6%) eingenommen. Sowohl initial als auch am Ende nahm 1 Patient (1,7%) Ivabradin ein. Bei der Indexablation nahmen 28 Patienten (46,7%) ein Statin ein. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups waren dies 30 Patienten (48,4%).

Tabelle 12: Medikation

Medikation	Bei Indexablation	Beim letzten Follow-up
<i>Thrombozytenaggregationshemmer</i>		
ASS, n (%)	13 (21,0)	13 (21,7) *
Clopidogrel, n (%)	1 (1,6)	2 (3,3)*
<i>Antiarrhythmika</i>		
Flecainid, n (%)	14 (22,6)	1 (1,7) *
Amiodaron, n (%)	5 (8,1)	8 (13,3) *
Dronedaron, n (%)	11 (17,7)	2 (3,3) *
<i>Antihypertensiva</i>		
Calciumantagonist, n (%)	12 (19,4)	16 (26,7) *
ACE-Hemmer/ AT1-Rezeptorblocker, n (%)	41 (66,1)	45 (75,0) *
Diuretikum, n (%)	22 (35,5)	27 (45,0)*
Betablocker, n (%)	56 (90,3)	52 (86,7)*
Digitoxin, n (%)	1 (1,7)	1 (1,6)
Ivabradin, n (%)	1 (1,6)	1 (1,7)*
Statin, n (%)	28 (46,7)	30 (48,4)

ASS, Acetylsalicylsäure; *Daten bei 60 Patienten vorhanden; ACE, Angiotensin-Converting-Enzyme; AT, Angiotensin

3.6 Echokardiographische Befunde

Eine Übersicht über ausgewählte Echobefunde zum Zeitpunkt der Indexablation gibt Tabelle 13. Der Mittelwert der linksventrikulären Ejektionsfraktion lag bei der Indexablation bei $56,7 \pm 5,0$ (%) mit einer Bandbreite von 35% bis 65%. Insgesamt 8 Patienten (13,1%) hatten eine LV-EF von unter 55%. Der durchschnittliche LA-Diameter betrug 42,1 mm mit einer Spannbreite von 29 mm bis 60 mm. Die Septumdicke war im Mittel $12,2 \pm 2,2$ mm mit einer Spannbreite von 9 mm bis 19 mm. Bei 49 Patienten (80,3%) lag eine Mitralinsuffizienz Grad 1 vor, bei 7 Patienten (11,5%) eine Mitralinsuffizienz Grad 2.

Tabelle 13: Echokardiographiebefund bei Indexablation

LV-EF, in %	56,7 ± 5,0 (35-65) *
LV-EF < 55%, n (%)	8 (13,1) *
LA-Diameter, in mm	42,1 ± 5,1 (29-60) **
Septumdicke, in mm	12,2 ± 2,2 ***
Mitralinsuffizienz Grad 1, n (%)	49 (80,3) *
Mitralinsuffizienz Grad 2, n (%)	7 (11,5) *

LV-EF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; *Daten bei 61 Patienten vorhanden; **Daten bei 55 Patienten vorhanden; ***Daten bei 53 Patienten vorhanden; LA-Diameter, linksatrialer Diameter

3.7 Ablationen

Abbildung 5 zeigt, ausgehend von der Indexablation, die Katheterablationen von Vorhofflimmern. Nach der Indexablation erhielten 19 Patienten eine Re-Ablation. Nach dieser Re-Ablation zeigte sich bei 15 Patienten ein Rezidiv, weshalb bei 7 Patienten eine zweite Re-Ablation durchgeführt wurde. Alle 7 Patienten zeigten ein Rezidiv. Einer dieser Patienten erhielt eine dritte Re-Ablation. Es gelang jedoch nicht, einen Sinusrhythmus zu etablieren.

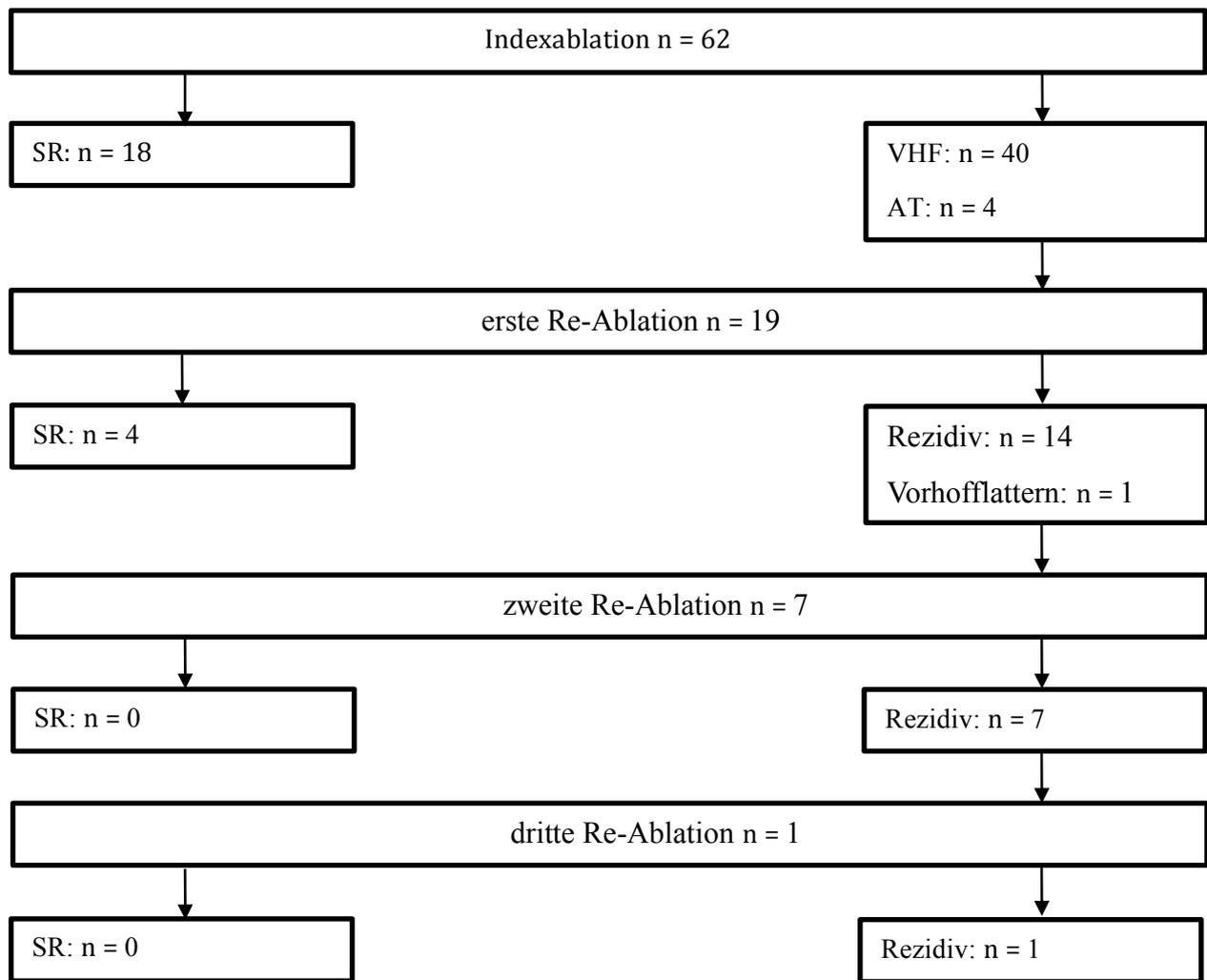


Abbildung 5: Rezidive und Re-Ablationen nach der Indexablation
 SR, Sinusrhythmus; VHF, Vorhofflimmern; AT, atriale Tachykardie; Rezidiv, Auftreten von Vorhofflimmern oder atriale Tachykardie oder Vorhofflattern

3.7.1 Katheterablationen von Vorhofflimmern

Die Patienten erhielten durchschnittlich 1,76 Katheterablationen von Vorhofflimmern (1-4 Ablationen). Insgesamt 31 Patienten (50,0%) erhielten lediglich eine Katheterablation von Vorhofflimmern. Weitere 16 Patienten (25,8%) erhielten 2 Katheterablationen von Vorhofflimmern und 14 Patienten (22,5%) 3 Katheterablationen von Vorhofflimmern. Nur 1 Patient (1,6%) erhielt 4 Katheterablationen von Vorhofflimmern.

Bei 49 Patienten (79,0%) war die Indexablation auch gleichzeitig die erste Katheterablation von Vorhofflimmern. Insgesamt 12 Patienten (19,4%) hatten vor der Indexablation bereits eine Katheterablation von Vorhofflimmern erhalten, bei ihnen stellte die Indexablation somit die zweite Ablation von Vorhofflimmern dar. Bei einem

Patienten (1,6%) handelte es sich bei der Indexablation bereits um die dritte Katheterablation von Vorhofflimmern.

Bei einem Teil der Patienten fand zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation ein weiterer Ablationsansatz Verwendung. Insgesamt 50 Patienten (80,6%) erhielten bei ihrer ersten Katheterablation von Vorhofflimmern ausschließlich eine Pulmonalvenenablation. 9 Patienten (14,5%) erhielten zusätzlich lineare Ablationslinien. Jeweils 1 Patient (1,6%) erhielt zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation eine Ablation komplex fraktionierter Elektrogramme (CFAE), lineare Ablationslinien und eine Ablation komplex fraktionierter Elektrogramme (CFAE) oder die zusätzliche Ablation einer fokalen rechtsatrialen Tachykardie.

Von den 62 erstabladierten Patienten erhielten 31 (50,0%) eine zweite Ablation. Der mit 25 Patienten (80,6%) am weitesten verbreitete Ansatz bei der Zweitablation war die alleinige Pulmonalvenenisolation. Bei 4 Patienten (12,9%) wurde zusätzlich eine Ablation von linearen Ablationslinien durchgeführt. Lediglich 1 Patient (3,2%) erhielt außer der Pulmonalvenenisolation eine Ablation komplexfraktionierter Elektrogramme (CFAE) und 1 weiterer Patient (3,2%) zusätzlich zur PVI eine Ablation von linearen Ablationslinien und komplex fraktionierten Elektrogrammen (CFAE). Von den 31 zweitabladierten Patienten erhielten 15 eine dritte Ablation von Vorhofflimmern. Bei 7 Patienten (46,7%) wurde eine alleinige PVI durchgeführt, bei 5 Patienten (33,3%) zusätzlich zur PVI eine Ablation linearer Ablationslinien und bei 3 Patienten (20,%) eine Kombination aus PVI, Ablation linearer Ablationslinien und Ablation von komplex fraktionierten Elektrogrammen (CFAE). Nur 1 Patient erhielt mittels Ablation linearer Ablationslinien eine vierte Katheterablation von Vorhofflimmern. Tabelle 14 gibt einen Überblick über die in den einzelnen Ablationen verwendeten Ablationsansätze.

Tabelle 14: Ablationsansätze

Ansatz bei Erstablation		n = 62
PVI	N (%)	50 (80,6)
PVI + lineare Ablationslinien	N (%)	9 (14,5)
PVI + CFAE	N (%)	1 (1,6)
PVI + lineare Ablationslinien + CFAE	N (%)	1 (1,6)
PVI + fokale rechtsatriale Tachykardie	N (%)	1 (1,6)
Ansatz bei Zweitablation		n = 31
PVI	N (%)	25 (80,6)
PVI + lineare Ablationslinien	N (%)	4 (12,9)
PVI + CFAE	N (%)	1 (3,6)
PVI + lineare Ablationslinien + CFAE	N (%)	1 (3,6)
Ansatz bei Drittablation		n = 15
PVI	N (%)	7 (46,7)
PVI + lineare Ablationslinien	N (%)	5 (33,3)
PVI + lineare Ablationslinien + CFAE	N (%)	3 (20,0)
Ansatz bei Viertablation		n = 1
lineare Ablationslinien	N (%)	1 (100,0)

PVI, Pulmonalvenenisolation; CFAE, Complex Fraction Atrial Electrogram (komplex fraktionierte atriale Elektrogramme); lineare Ablationslinien, vordere und/oder hintere LA-Dach-Linie und/oder Mitralanuluslinie

3.7.2 Zusätzliche Ablationen

Außer den Katheterablationen von Vorhofflimmern erhielten insgesamt 24 Patienten mindestens eine Ablation von Vorhofflattern in Form einer Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus (CTI). So bekamen 20 Patienten eine Ablation von Vorhofflattern und 4 Patienten 2 Ablationen von Vorhofflattern. Die 24 Patienten

erhielten insgesamt 28 zusätzliche Ablationen. Davon fanden 7 Ablationen vor der Indexablation, 10 Ablationen zeitgleich mit der Indexablation und 8 Ablationen nach der Indexablation statt. Bei Patienten, welche aufgrund von Vorhofflattern eine CTI-Ablation erhielten, traten im Follow-up-Zeitraum keine Vorhofflatter-Rezidive auf.

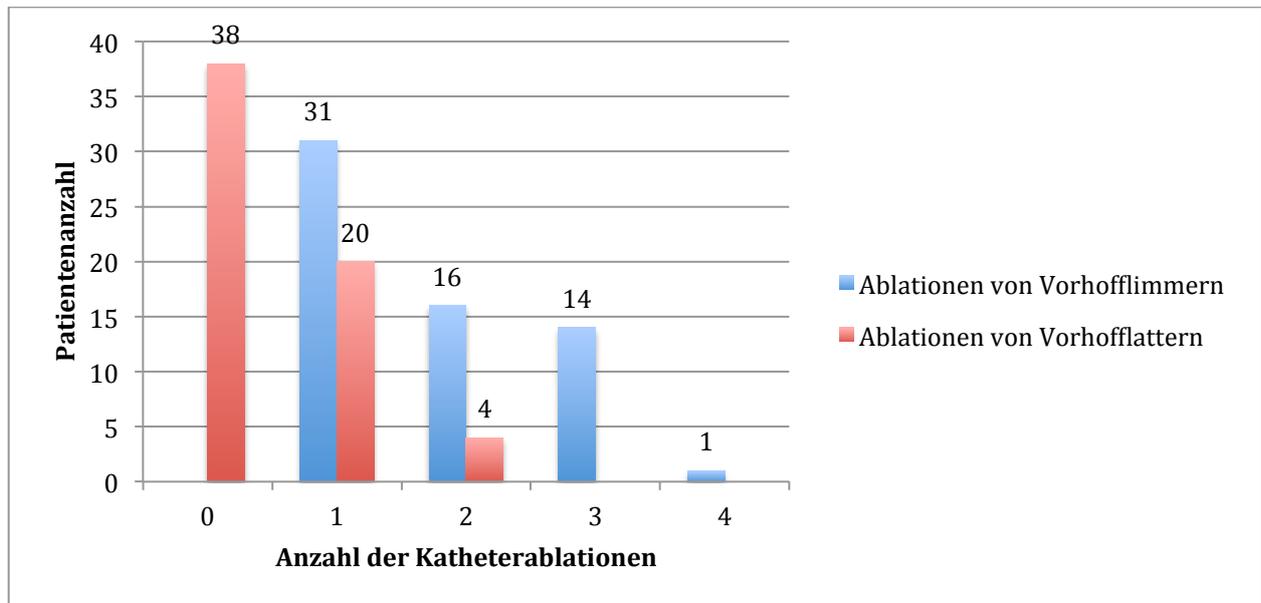


Abbildung 6: Patienten mit Katheterablationen von Vorhofflimmern und Vorhofflattern

3.8 Outcome der Indexablation

Nach der Indexablation waren 18 (29,0%) der 62 Patienten durchgängig frei von Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder atrialen Tachykardien. Von diesen 18 Patienten stand 1 Patient unter einer antiarrhythmischen Therapie mit Dronedaron. Insgesamt 44 Patienten (71,0%) erlitten ein Rezidiv. Davon präsentierten sich 90,9% als Vorhofflimmern und 9,1% als atriale Tachykardie. Die Zeit bis zum Rezidiv betrug im Mittelwert $17,2 \pm 12,7$ Monate. Ein Frührezidiv, definiert als ein Auftreten von Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder einer atrialen Tachykardie weniger als 12 Monate nach der Indexablation, fand sich bei 19 Patienten. Demgegenüber fand sich ein Spätrezidiv, definiert als ein Auftreten von Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder einer atrialen Tachykardie 12 oder mehr Monate nach der Indexablation, bei 25 Patienten. Tabelle 15 gibt einen Überblick über das Outcome der Indexablation.

Tabelle 15: Übersicht über das Outcome der Indexablation

Sinusrhythmus nach Indexablation, n (%)	18 (29,0)
Rezidiv nach der Indexablation, n (%)	44 (71,0)
Vorhofflimmern, n (%)	40 (90,9)
atriale Tachykardie, n (%)	4 (9,1)
Zeit bis zum Rezidiv, in Monaten	17,2 ± 12,7 (3-57)
Frührezidiv, n (%)	19 (43,2)
Spätrezidiv, n (%)	25 (56,8)

Indexablation, Ablation von Vorhofflimmern, nach welcher der behandelnde Arzt von einem dauerhaften Sinusrhythmus ausging; Rezidiv, Auftreten von Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder atrialer Tachykardie; Frührezidiv, Rezidiv weniger als 12 Monate nach der Indexablation; Spätrezidiv, Rezidiv mindestens 12 Monate nach der Indexablation

Von den insgesamt 62 Patienten waren ein Jahr nach der Indexablation 42 (67,7%) im Sinusrhythmus. Betrachtet man die 49 Patienten, bei welchen die Indexablation auch die erste Ablation von Vorhofflimmern war, so zeigte sich bei 33 Patienten (67,3%) nach einem Jahr ein Sinusrhythmus. Bezogen auf den gesamten Follow-up-Zeitraum zeigte sich bei dieser Patientengruppe bei 15 Patienten (30,6%) ein dauerhafter Sinusrhythmus.

Tabelle 16 stellt eine Übersicht der Gruppen „Kein Rezidiv“, „Frührezidiv“ und „Spätrezidiv“ dar. Ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,021$) zeigt sich für den Faktor „linksatrialer Durchmesser (LA-Diameter)“. In folgenden Post-hoc-Analysen wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „Kein Rezidiv“ und „Spätrezidiv“ ($p = 0,015$) sowie zwischen den Gruppen „Frührezidiv“ und „Spätrezidiv“ ($p = 0,023$) identifiziert. Zwischen den Gruppen „Kein Rezidiv“ und „Frührezidiv“ besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,703$).

Weiterhin wurde für den Faktor „Mitralsuffizienz“ ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,041$) zwischen den Gruppen identifiziert. In den Post-hoc-Analysen offenbarte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „Spätrezidiv“ – „Frührezidiv“ ($p = 0,024$), nicht jedoch zwischen den Gruppen „Kein Rezidiv“ und „Frührezidiv“ ($p = 0,701$) sowie „kein Rezidiv“ und „Spätrezidiv“ ($p = 0,078$).

Tabelle 16: Vergleich der Patientengruppen ohne Rezidiv, mit einem Frührezidiv und mit einem Spätrezidiv zum Zeitpunkt der Indexablation

Variable	Fallzahl	Kein Rezidiv n = 18	Spätrezidiv = 25	n	Frührezidiv n = 19	p-Wert
Mittleres Alter, in Jahren	62	62,33 ± 7,9	64,40 ± 8,2		63,84 ± 9,9	0,654
Weibliches Geschlecht, n (%)	62	6 (33,3)	11 (44,0)		11 (57,9)	0,345
Median Body-Mass-Index, in kg/m ² (IQR)	62	25,5 (23,5-31,3)	29,9 (25,7-32,9)		26,8 (24,9-28,7)	0,085
Paroxysmales Vorhofflimmer, n (%)	62	11 (61,1)	19 (76,0)		10 (52,6)	0,251
Hyperlipoproteinämie, n (%)	62	10 (55,6)	12 (48,0)		8 (42,1)	0,728
Median CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score (IQR)	62	3,0 (1,8-3,0)	3,0 (1,0-3,0)		3,0 (2,0-4,0)	0,395
Median CHADS ₂ -Score (IQR)	62	1,5 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)		1,0 (1,0-2,0)	0,791
Arterielle Hypertonie, n (%)	62	14 (77,8)	24 (96,0)		14 (73,7)	0,088
Betablocker, n (%)	62	16 (88,9)	23 (92,0)		17 (89,5)	1,000
Antiarrhythmikum, n (%)	62	5 (27,8)	14 (56,0)		11 (57,9)	0,138
ACE-Hemmer/AT1-Blocker, n (%)	62	12 (66,7)	15 (60,0)		14 (73,7)	0,666
Statin, n (%)	62	6 (33,3)	12 (48,0)		10 (52,6)	0,501
Septumdicke, Median (IQR)	53	12,0 (10,0-13,0)	12,0 (12,0–4,0)		12,0 (10,0–13,0)	0,256
LV-EF, Median (IQR)	61	60,0 (55,0–60,0)	55,0 (55,0-60,0)		55,0 (55,0–60,0)	0,580
LA-Diameter, Median (IQR)	55	41,0 (37,5–43,8)	44,0 (42,5–46,5)		39,0 (36,8-45,0)	0,021*
Keine Mitralinsuffizienz, n (%)	61	2 (10,5)	4 (4,2)		2 (11,1)	0,042*
Mitralinsuffizienz Grad 1, n (%)	61	16 (85,2)	17 (70,8)		16 (88,9)	0,042*
Mitralinsuffizienz Grad 2, n (%)	61	1 (5,3)	6 (25,0)		0 (0,0)	0,042*

GFR, glomeruläre Filtrationsrate; Frührezidiv, Rezidiv weniger als 12 Monate nach der Indexablation; Spätrezidiv, Rezidiv mindestens 12 Monate nach der Indexablation; LV-EF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LA-Diameter, linksatrialer Diameter; ACE, Angiotensin-Converting-Enzyme; AT, Angiotensin; *signifikant

3.9 Symptomatik

Bei 5 Patienten mit einem Rezidiv konnte die Symptomatik nicht erfasst werden. Bei 24 (61,5%) der 44 Patienten mit Rezidiv war das nach der Indexablation aufgetretene Rezidiv symptomatisch, d.h., es wurde vom Patienten wahrgenommen. Bei 15 Patienten (38,5%) war dies nicht der Fall. Insgesamt gab mit 43 Patienten (71,7%) ein großer Teil der Patienten auch nach der Indexablation Symptome an, welche mit Vorhofflimmern zu vereinbaren sind. Insgesamt 17 Patienten (28,3%) waren nach der Ablation vollkommen beschwerdefrei. Bei 8 Patienten bestanden nach der Indexablation, trotz durchgehendem Sinusrhythmus, weiterhin Symptome.

3.10 Orale Antikoagulation

Einen Überblick über die orale Antikoagulation gibt Tabelle 17. Zum Zeitpunkt der Indexablation hatten 60 (96,8%) Patienten eine orale Antikoagulation. Mit 50 Patienten (83,3%) war der größte Teil mittels Phenprocoumon antikoaguliert. Insgesamt 4 Patienten (6,7%) nahmen Dabigatran, weitere 2 Patienten (3,3%) Apixaban und 4 Patienten (6,7%) Rivaroxaban. Eine Patientin nahm initial aufgrund einer Marcumarunverträglichkeit bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 3 keine orale Antikoagulation ein. Bei einem weiteren Patienten ist bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 der Grund für das Fehlen der Antikoagulation unbekannt.

Bei 25 Patienten (40,3%) wurde die Antikoagulation im Verlauf abgesetzt. Bei 6 dieser Patienten musste die Antikoagulation aufgrund eines Vorhofflimmer-Rezidivs jedoch wieder initiiert werden. Somit war das Absetzen mit 19 Patienten, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv, bei 30,6% der Patienten dauerhaft. Bei insgesamt 8 Patienten wurde die orale Antikoagulation jedoch trotz eines Rezidivs abgesetzt bzw. nicht wieder initiiert. Bei einer Patientin wurde die Antikoagulation trotz Rezidivs aufgrund eines Verschlusses des linken Vorhofs mittels Watchman occluder (Boston Scientific, Natick, Massachusetts) nicht wieder initiiert. Bei einem Patienten wurde die orale Antikoagulation aufgrund erhöhter Leberwerte abgesetzt. Bei einer Patientin wurde wegen einer Marcumarunverträglichkeit auf eine Antikoagulation verzichtet. Bei einem Patienten wurde die Antikoagulation trotz vorherigem Rezidiv nach Ausbleiben weiterer Vorhofflimmer-Episoden für 32 Monate abgesetzt. Bei einem Patienten wurde die orale Antikoagulation nach einer Rezidivfreiheit von 19 Monaten abgesetzt. Bei einem Patienten wurde die Antikoagulation nach einer Rezidivfreiheit von über 6

Monaten beendet. Eine Patientin setzte die orale Antikoagulation eigenständig ab. Ein weiterer Patient lehnte die Behandlung durch eine orale Antikoagulation trotz bestehender Indikation ab.

Von 18 Patienten mit durchgehendem Sinusrhythmus nach der Indexablation wurde die orale Antikoagulation bei 11 Patienten beendet. Bei 7 Patienten wurde die orale Antikoagulation trotz eines vorliegenden Sinusrhythmus nicht abgesetzt. Bei einem Patienten, bei welchem initial der Grund für das Fehlen einer oralen Antikoagulation unbekannt ist, wurde im Verlauf des Follow-ups bei einem Vorhofflimmer-Rezidiv eine Antikoagulation mit Rivaroxaban eingeleitet.

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups hatten 42 Patienten (67,7%) eine orale Antikoagulation als Dauermedikation. Davon waren 25 Patienten (59,5%) mittels Phenprocoumon, 4 Patienten (9,5%) mittels Dabigatran, 3 Patienten (7,1%) mittels Apixaban und 10 Patienten (23,8%) mittels Rivaroxaban antikoaguliert. Es wurde bei einem Patienten, welcher initial nicht oral antikoaguliert war, im Verlauf des Follow-ups eine orale Antikoagulation eingeleitet.

Tabelle 17: Die orale Antikoagulation im Verlauf des Follow-ups

Orale Antikoagulation	Bei Indexablation	Beim letzten Follow-up
Nein, n (%)	2 (3,2)	20 (32,3)
Ja, n (%)	60 (96,8)	42 (67,7)
Phenprocoumon, n (%)	50 (83,3)	25 (59,5)
Dabigatran, n (%)	4 (6,7)	4 (9,5)
Apixaban, n (%)	2 (3,3)	3 (7,1)
Rivaroxaban, n (%)	4 (6,7)	10 (23,8)
OAK abgesetzt, n (%)		25 (40,3)
OAK dauerhaft abgesetzt, n (%)		19 (30,6)
OAK trotz Rezidiv abgesetzt, n (%)		8 (12,9)
OAK, orale Antikoagulation		

4 Diskussion

4.1 Überlegungen zum Follow-up

Mit dem Begriff „silent atrial fibrillation“ werden Vorhofflimmer-Episoden bezeichnet, welche aufgrund fehlender Symptome nicht durch den Patienten wahrgenommen werden. Das vorliegende Vorhofflimmern führt also nicht zu einer ärztlichen Vorstellung, vielmehr wird es zufällig entdeckt. Des Öfteren wird der Begriff speziell im Zusammenhang mit einem durch ein implantierbares kardiales Device (z.B. Herzschrittmacher) zufällig entdeckten Vorhofflimmern verwendet. Es ist bekannt, dass sowohl vor der Ablation als auch danach asymptomatische, d.h. vom Patienten nicht wahrgenommene Episoden von Vorhofflimmern auftreten. [3, 95] Häufig besteht ein Nebeneinander von symptomatischen und asymptomatischen Vorhofflimmer-Episoden. Es gibt jedoch auch Patienten, bei welchen nur asymptomatische Vorhofflimmer-Episoden auftreten. [96] Hindricks et al. fanden sogar eine Zunahme von asymptomatischen Vorhofflimmer-Episoden nach der Katheterablation von Vorhofflimmern. [3] Verma et al. beobachteten im Verhältnis von asymptomatischen zu symptomatischen Vorhofflimmer-Episoden eine Zunahme von 1,1 zu 3,7 nach der Ablation von Vorhofflimmern. Zudem berichten Verma et al. bei 12% der Patienten ausschließlich asymptomatische Vorhofflimmer-Episoden nach der Ablation. [97]

Von 44 Patienten mit Rezidiv präsentierte sich das aufgetretene Rezidiv in der vorliegenden Arbeit bei 24 Patienten symptomatisch und bei 15 Patienten asymptomatisch. Somit präsentierten sich 38,5% der Rezidive asymptomatisch. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv zeigten 24,1% der Patienten ein ausschließlich asymptomatisches Rezidiv. Das Verhältnis der asymptomatischen mit symptomatischen Vorhofflimmer-Episoden ist nur eingeschränkt mit der Arbeit von Verma et al. zu vergleichen. So wurden in der vorliegenden Arbeit nicht alle Vorhofflimmer-Episoden in Bezug auf die Symptomatik erfasst, sondern es wurde erhoben, ob ein vorliegendes Vorhofflimmer-Rezidiv symptomatisch oder asymptomatisch auftrat. Nicht erfasst wurde, ob bei den entsprechenden Patienten nach Auftreten eines asymptomatischen Rezidivs im weiteren Verlauf entsprechende Symptome auftraten. Die Patientengruppen waren in Bezug auf das Schlaganfallrisiko mit einem CHADS₂-Score von im Mittel 1,4 in beiden Kollektiven vergleichbar. Mit einem durchschnittlichen Alter von 63,3 Jahren waren die Patienten in der vorliegenden

Arbeit im Vergleich zu den von Verma et al. untersuchten Patienten (durchschnittliches Alter 57 Jahre), deutlich älter. Zudem litten in der vorliegenden Abhandlung mit 19,4% im Vergleich zu 10% bei Verma et al. mehr Patienten an einem Diabetes mellitus. Diese beiden Punkte können als mögliche Ursache für die in der vorliegenden Arbeit höhere Anzahl an asymptomatischen Rezidiven diskutiert werden. Weiterhin handelt es sich bei Verma et al. mit einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten nach der Ablation um einen verglichen mit der vorliegenden Studie (durchschnittliches Follow-up: 43,2 Monate) kurzes Follow-up. [97]

Eine Follow-up-Strategie, welche sich ausschließlich auf die Symptomatik der Patienten konzentriert, erscheint somit, um den bestehenden Rhythmus nach der Katheterablation zu beurteilen, nicht sinnvoll. Bei einer nicht unerheblichen Anzahl an Patienten würde man fälschlicherweise von einem Sinusrhythmus ausgehen. [3, 98] Für die Frage, ob man die orale Antikoagulation nach einer Ablation sicher absetzen kann, sollte die Symptomatik daher nur eine untergeordnete Rolle spielen. Zu groß ist das Risiko, die Antikoagulation fälschlicherweise abzusetzen und den Patienten somit einem erhöhten Schlaganfallrisiko auszusetzen.

Charitos et al. evaluierten mittels eines Rechenmodells die benötigten Dauern und Häufigkeiten einer intermittierenden Rhythmuskontrolle (IRM). Um eine Sensitivität > 95% für das Entdecken eines Rezidivs zu erreichen, wird bei einer Überwachungsdauer von 24 Stunden eine Überwachungsfrequenz von > 12/Jahr benötigt. Für eine Überwachungsdauer von 7 Tagen ist eine Überwachungsfrequenz von 6/Jahr erforderlich. Bei einer Überwachungsdauer von 30 Tagen beträgt die benötigte Überwachungsfrequenz > 3/Jahr für eine Sensitivität > 95%. [99]

Sinnvollerweise sollte sich die Intensität des Follow-ups nach der möglichen klinischen Konsequenz richten. Die klinische Relevanz ergibt sich zum einen aus der fraglichen Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation und zum anderen aus der weiteren antiarrhythmischen Behandlung. Eine rhythmuserhaltende Therapie, speziell mittels Re-Ablation, wird aktuell primär in Bezug auf die Symptomatik als sinnvoll erachtet. Folgend daraus kann ein Follow-up, welches die Symptomatik in den Vordergrund stellt, je nach Fragestellung durchaus gerechtfertigt sein. Um jedoch ein Absetzen der Antikoagulation zu evaluieren, ist eine sichere Rhythmuskontrolle zwingend erforderlich. Wie bereits dargelegt, ist das Auftreten von asymptomatischem Vorhofflimmern sowohl

vor als auch nach der Ablation häufig. Auch wenn der zeitliche Zusammenhang vom Auftreten und der Dauer einzelner Vorhofflimmer-Episoden mit dem Schlaganfallrisiko bisher nicht abschließend geklärt ist, gibt es mehrere Studien, welche einen Zusammenhang nahelegen. So fanden Glotzer et al. eine Verdopplung des thrombembolischen Risikos bei einer Episodenlast von $\geq 5,5$ Stunden an einem der 30 vorangegangenen Tage. Bei der zugrundeliegenden TRENDS-Studie handelt es sich um eine prospektive Untersuchung mit 2486 Patienten. Anhand der von implantierbaren kardialen Devices (Herzschrittmacher; ICD; CRT) aufgezeichneten Daten sollte die Beziehung der Episodenlast von Vorhofflimmern/Vorhofflattern oder atrialer Tachykardie und dem Schlaganfallrisiko ermittelt werden. Erfasst wurde also die gesammelte Dauer der Episoden pro Zeiteinheit. Unbeantwortet bleibt die Frage, ob auch die Anzahl der Episoden und die Dauer einzelner Episoden einen Einfluss auf das Entwickeln eines thrombembolischen Ereignisses haben. Anders als in der vorliegenden Arbeit handelte es sich bei den implantierbaren kardialen Devices nicht um Ereignisrekorder, sondern um Devices, welche mit einer intrakardialen Elektrode den Herzrhythmus erfassen können. [100] Boriani et al. untersuchten in einer Metaanalyse die Daten von 3 prospektiven Studien, darunter auch Daten der TRENDS-Studie. Insgesamt 10.016 Patienten wurden eingeschlossen. Alle diese Patienten hatten zuvor ein implantierbares kardiales Device, welches zur Erkennung von Vorhofflimmern befähigt ist, erhalten. Für das Vorliegen von Vorhofflimmern für mindestens eine Stunde am Tag fanden sie die höchste Hazard Ratio (HR = 2,1) für einen ischämischen Schlaganfall oder das Auftreten einer TIA. [101] Die Daten der genannten Studien lassen sich nur eingeschränkt auf die vorliegende Arbeit übertragen, da es sich bei keiner der Studienpopulationen um eine Gruppe von Patienten nach der Katheterablation von Vorhofflimmern handelt.

Da das Schlaganfallrisiko also nicht nur mit dem Auftreten, sondern auch mit der Dauer der Vorhofflimmer-Episoden zusammenhängt, ist eine Bestimmung der Vorhofflimmerlast (Burden) durchaus für die individuelle Einschätzung von Risiko und Nutzen einer oralen Antikoagulation interessant. Mit Hilfe eines implantierbaren Ereignisrekorders lässt sich sowohl eine Rezidivfreiheit als auch gegebenenfalls die Vorhofflimmerlast lückenfrei erfassen. Die Dauern der einzelnen Vorhofflimmer-Episoden wurden jedoch trotz der technischen Möglichkeit in der vorliegenden Studie nicht erhoben.

4.2 Das Schlaganfallrisiko nach der Ablation von Vorhofflimmern

Während des Beobachtungszeitraums trat kein Schlaganfall und bei 2 der untersuchten Patienten eine transitorische ischämische Attacke auf. Einer der Patienten war zum Zeitpunkt der TIA mit Dabigatran antikoaguliert und befand sich bereits im Vorhofflimmer-Rezidiv. Die andere Patientin war mittels Apixaban antikoaguliert und befand sich im Sinusrhythmus. Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von $2,6 \pm 1,3$ würde man im vorliegenden Patientenkollektiv eine jährliche Schlaganfallrate zwischen 2,2% und 3,2% erwarten. [51] Das in dieser Abhandlung untersuchte Patientenkollektiv ist mit 62 Patienten jedoch zu klein, um eine Aussage über das Schlaganfallrisiko treffen zu können.

Die grundsätzliche Frage, ob eine Katheterablation von Vorhofflimmern zu einer signifikanten Senkung des Schlaganfallrisikos führt, ist weiterhin ungeklärt. Arbeitsgruppen um Themistoclakis et al., Bunch et al., Yagishita et al., Hunter et al., Gaita et al. sowie Karasoy et al. fanden ein geringes Risiko für thrombembolische Ereignisse, insbesondere für Patienten mit niedrigem Schlaganfallrisiko, nach der Ablation von Vorhofflimmern. [102-107] Nüchrich et al. berichten für Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko (mittlerer CHA₂DS₂-VASc-Score $4,2 \pm 1,4$) nach einem Follow-up von im Mittel 489 Tagen bei 4,3% der Patienten vom Auftreten eines thrombembolischen Ereignisses. Es werden somit weitere Untersuchungen benötigt, um das Schlaganfallrisiko nach der Ablation, insbesondere für Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil, abzuschätzen.

Um ein sicheres Absetzen der Antikoagulation nach der Ablation zu gewährleisten, nutzten Zuern et al. in einer prospektiven Studie einen implantierbaren Ereignisrekorder. Insgesamt 65 Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von $2,8 \pm 1,5$, welche sich 3 Monate nach der Ablation arrhythmiefrei zeigten, wurde ein implantierbarer Ereignisrekorder eingesetzt. Am Tag nach der Implantation des Ereignisrekorders wurde die orale Antikoagulation beendet. Die Follow-up-Dauer betrug 32 ± 12 Monate. Das Studienprotokoll sah vor, dass jeder Patient täglich eine Selbstabfrage des Ereignisrekorders durchführen sollte. Bei einer Vorhofflimmerlast von ≥ 1 h/Tag wurde umgehend eine Antikoagulation eingeleitet. Insgesamt 21 der 65 Patienten (32%) mussten die Antikoagulation aufgrund einer Vorhofflimmerlast ≥ 1 h/Tag einleiten; 3 weitere Patienten begannen eine Antikoagulation aufgrund einer

tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie. Während des gesamten Follow-up-Zeitraums kam es in dem von Zuern et al. untersuchten Patientenkollektiv zu keinem Schlaganfall, keiner TIA oder einem sonstigen thrombembolischen Ereignis. [108]

Der von Zuern et al. angewandte Ansatz ist ähnlich dem in der vorliegenden Arbeit gewählt. Im Unterschied zu Zuern et al. wurde jede detektierte Episode von Vorhofflimmern/Vorhofflattern/atrialer Tachykardie unabhängig von der Dauer als Rezidiv gewertet. Zuern et al. stützen sich bei der Wahl ihres Grenzwertes von einer Stunde am Tag auf eine Arbeit von Boriani et al. [101]. Wie bereits erläutert, ist die Bestimmung eines Grenzwertes für die akzeptable Vorhofflimmerlast ein ungeklärtes Problem. Für eine individuelle Nutzen-Risiko- Abwägung zwischen Blutungsrisiko und Schlaganfallrisiko erscheint eine flexible Grenze sinnvoll. Ein erhöhtes Blutungsrisiko lässt logischerweise ein höheres Schlaganfallsrisiko und damit eine größere Vorhofflimmerlast akzeptabel erscheinen. Der genaue Zusammenhang zwischen Vorhofflimmerlast und Dauer einzelner Episoden sowie dem Risiko thrombembolischer Ereignisse ist jedoch bisher für eine individuelle Risikoabwägung nicht ausreichend geklärt.

Ein weiteres Problem dieses Ansatzes bleibt der Langzeitverlauf. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sehr späte Rezidive, auch 5 Jahre nach einem bis dato durchgängigen Sinusrhythmus, nicht auszuschließen sind. Eine lebenslange Überwachung mittels Ereignisrekorder ist jedoch sehr aufwändig, da dies eine regelmäßige Kontrolle sowie bei Batterieerschöpfung einen Wechsel des Ereignisrekorders erfordert. Aufgrund der großen Anzahl der Vorhofflimmerpatienten, des hohen Anspruchs an die Compliance des Patienten sowie des großen personellen und finanziellen Aufwands ist ein derart aufwändiges Procedere zudem in der breiten Masse kaum praktikabel.

Die Hürden für einen weitreichenderen Einsatz von implantierbaren Ereignisrekordern können möglicherweise durch die technische Weiterentwicklung der Geräte in Zukunft gesenkt werden. Durch die Entwicklung kleinerer Geräte werden die Implantation und der Wechsel des Ereignisrekorders weniger aufwändig und weniger traumatisch. Weiterhin kann durch eine telemetrische Übertragung der Daten eine engmaschigere Kontrolle erreicht werden. Auch vergrößern sich dadurch für den Patienten bei gleichzeitig engmaschiger Überwachung die Kontrollabstände, was sicherlich der

Compliance zuträglich sein dürfte. Hierzu müssten jedoch neben den technischen Voraussetzungen zunächst die entsprechenden personellen und strukturellen Voraussetzungen geschaffen werden.

4.3 Outcome der Ablation

Betrachtet man ausschließlich den zugrundeliegenden Rhythmus, so zeigt sich unter der kontinuierlichen Überwachung mittels Ereignisrekorder mit 71% Rezidiven über die gesamte Follow-up-Dauer eine vergleichsweise geringe Erfolgsrate der Ablation. Nach 12 Monaten waren noch 69,4% der Patienten im Sinusrhythmus. Calkins et al. berichten in einer Metaanalyse von einer Erfolgsrate von 71% nach einer oder mehrerer Ablationen bei einem mittleren Follow-up von 14 Monaten. Definiert war ein Erfolg als ausbleibende Rückkehr der Arrhythmie ohne Einnahme von Antiarrhythmika. Betrachtet man also den kurzfristigen Erfolg bezogen auf den zugrundeliegenden Rhythmus nach der Ablation, so sind die Erfolgsraten vergleichbar. [77]

Bemerkenswert ist in der vorliegenden Arbeit das Auftreten von 56,8% der Rezidive mehr als 12 Monate nach der Ablation. Tagikawa et al. untersuchten 1220 Patienten für eine mediane Follow-up-Dauer von 47,9 Monaten und berichten ein vorhofflimmerfreies 5-Jahres-Überleben von 81,1% nach bis zu 5 Ablationen. Mehrere Unterschiede sind im Rahmen dieser unterschiedlichen Ergebnisse zu diskutieren. Ein entscheidender Unterschied ist sicherlich in der Art und Intensität des Follow-ups zu sehen. So wählten Tagikawa et al. eine intermittierende Rhythmuskontrolle in Form von 12-Kanal-EKGs nach 2, 6, 10, 14, 24, 36, 48 Wochen und Langzeit-EKGs im dreimonatigen Rhythmus. Anschließend erfolgte ein Follow-up alle 1-3 Monate. Es ist somit wahrscheinlich, dass asymptotische Rezidive nicht als solche erkannt wurden. Weiterhin bestand das Patientenkollektiv bei der initialen Ablation ausschließlich aus Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, während in der vorliegenden Studie 34,5% der Patienten bei der Indexablation nicht-paroxysmales Vorhofflimmern aufwiesen. Es ist bekannt, dass Ablationen von nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern höhere Rezidivraten aufweisen. [2] Auch handelte es sich bei dem von Tagikawa et al. untersuchten Patientenkollektiv mit einem durchschnittlichen CHADS₂-Score von 0,9 im Vergleich zu 1,4 in der vorliegenden Arbeit um Patienten mit weniger Nebenerkrankungen, welche potentiell einen Einfluss auf das Ablationsergebnis haben könnten. [109]

Pokushalov et al. untersuchten in einer prospektiven Studie über einen Zeitraum von 12 Monaten insgesamt 129 Patienten nach einer Ablation von Vorhofflimmern mittels eines implantierbaren Ereignisrekorders. Es wird eine Erfolgsrate nach einmaliger Ablation von 59% nach einem Jahr berichtet. In der vorliegenden Arbeit sahen wir bei 69,4% der Patienten nach 12 Monaten einen durchgehenden Sinusrhythmus. Es bestehen jedoch einige Unterschiede der beiden Untersuchungen, welche als mögliche Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse diskutiert werden können. Zunächst unterscheiden sich die Definitionen eines Rezidivs. Während in der vorliegenden Studie jede dokumentierte Episode von Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder einer atrialen Tachykardie als Rezidiv gewertet wurde, definieren Pokushalov et al. ein Rezidiv als das Vorliegen von Vorhofflimmern bei mindestens 0,5% der Zeit (entsprechend 3,6 Stunden pro Monat). Weiterhin waren die Patienten bei Pokushalov et al. im Durchschnitt jünger (56 Jahre im Vergleich zu 63,6 Jahren), litten seltener an arterieller Hypertonie (20,2% im Vergleich zu 83,9%) und waren seltener an einem Diabetes mellitus erkrankt (6,2% im Vergleich zu 19,4%). Aufgrund der bisher genannten Unterschiede hätte man eine höhere Erfolgsrate der Ablation bei Pokushalov et al. vermuten können. [2] Jedoch hatten in der Studie von Pokushalov et al. mehr Patienten in der Vorgeschichte einen Schlaganfall, eine TIA oder ein thrombembolisches Ereignis erlitten (3,9% im Vergleich zu 1,6%). Ein entscheidender Unterschied besteht zudem bei der zugrundeliegenden Art des Vorhofflimmerns. So war der Anteil der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern in der vorliegenden Arbeit mit 64,5% (55,0% in der Studie von Pokushalov et al.) deutlich höher. Weiterhin ist zu erwähnen, dass Pokushalov et al. die Erfolgsrate nach einer einzelnen Ablation berichten, während in der vorliegenden Arbeit die Indexablation bei nur 79% der Patienten die erste Ablation von Vorhofflimmern war, während 19,4% bereits eine und 1,6% schon zwei Ablationen von Vorhofflimmern im Vorfeld erhalten hatten. Es ist bekannt, dass in einigen Fällen mehrere Ablationen benötigt werden, um einen dauerhaften Sinusrhythmus zu erreichen. [2]

Die Daten der vorliegenden Abhandlung eignen sich nicht zu einer generellen Beurteilung der Effektivität einer Katheterablation von Vorhofflimmern. Aufgrund der Fragestellung wurden nur Patienten eingeschlossen, bei welchen ein mögliches Absetzen der Antikoagulation evaluiert werden sollte. Das betrachtete Patientenkollektiv ist also bereits vorselektiert, da nur Patienten, bei welchen man von einer erfolgreichen Ablation ausging und bei welchen man das Absetzen der oralen Antikoagulation für

möglich hielt, die Implantation eines Ereignisrekorders angeboten wurde. Zudem wurde jede detektierte Episode von Vorhofflimmern/Vorhofflattern/atrialer Tachykardie, unabhängig von der Dauer, als Rezidiv gewertet. Zu beachten sind dabei die technischen Einschränkungen der verwendeten Ereignisrekorder. Der hier am häufigsten eingesetzte Ereignisrekorder „Reveal XT“ der Firma Medtronic erkennt Vorhofflimmer-Episoden ab einer Länge von 2 Minuten. Der „Confirm“ Ereignisrekorder von St. Jude Medical kann Vorhofflimmer-Episoden ab einer Dauer von 30 Sekunden registrieren. Der ebenfalls verwendete „Biomonitor 1“ von Biotronik erkennt Vorhofflimmer-Episoden erst ab einer Dauer von 6 Minuten und 16 Sekunden. Calkins et al. empfehlen als Definition eines Rezidivs ein durch ein EKG oder ein geeignetes Gerät dokumentiertes Vorliegen von Vorhofflimmern, Vorhofflattern oder einer atrialen Tachykardie von mindestens 30 Sekunden Dauer. [2] Bei den mittels „Reveal XT“ und „Biomonitor 1“ überwachten Patienten kann somit alleine durch die technischen Voraussetzungen nicht ausgeschlossen werden, dass trotz fehlender Erfassung ein Rezidiv vorlag. Auch soll an dieser Stelle erneut erwähnt werden, dass es sich bei der Rhythmuskontrolle mittels Ereignisrekorder nicht um eine kontinuierliche EKG-Aufzeichnung handelt. Die Funktionsweise der einzelnen Ereignisrekorder wurde unter 6.3 beschrieben.

Im Vergleich der Gruppen der Patienten ohne Rezidiv, mit Spätrezidiv und mit Frührezidiv zeigt sich, dass der LA-Durchmesser sowie das Vorliegen einer Mitralinsuffizienz einen Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven nach der Katheterablation bei Vorhofflimmern zu haben scheint. Auch D’Ascenzo et al. beschreiben in einer Metaanalyse valvuläres Vorhofflimmern sowie die Größe des linken Vorhofs als mögliche Einflussfaktoren für das Outcome der Katheterablation von Vorhofflimmern. Geht man davon aus, dass ein größerer linker Vorhof mit einer größeren Gefahr eines Rezidivs assoziiert ist, würde man erwarten, dass sich in der Gruppe der Patienten mit Frührezidiv im Mittel die größten Vorhofdurchmesser finden lassen. In der vorliegenden Arbeit fanden sich jedoch in der Gruppe der Patienten mit Spätrezidiv im Mittel die größten Vorhofdurchmesser. Beim Vorhandensein einer Mitralinsuffizienz zum Zeitpunkt der Indexablation verhält es sich ähnlich. So fanden sich in der Gruppe der Patienten mit Spätrezidiv prozentual sowohl die meisten Patienten mit einer Mitralinsuffizienz Grad 1 oder Grad 2 (95,8%) als auch die meisten Patienten mit einer Mitralinsuffizienz Grad 2 (25,0%). [88]

Dies könnte vor allem auf die kleine Stichprobe von 62 Patienten zurückzuführen sein und sollte in weiteren prospektiven Arbeiten mit größerer Fallzahl überprüft werden, um besser abschätzen zu können, bei welchen Patienten eine zeitlich ausgedehnte Erfolgskontrolle benötigt wird.

4.4 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Arbeit mit den damit einhergehenden Einschränkungen. Aufgrund des retrospektiven Charakters waren Daten teilweise nicht verfügbar und konnten auch nachträglich nicht ermittelt werden. Zudem war das untersuchte Patientenkollektiv mit 62 Patienten klein. Die Patienten waren ferner bezüglich der zugrundeliegenden Charakteristiken (Alter, Geschlecht, Art des Vorhofflimmerns, Nebenerkrankungen) sehr inhomogen.

Positiv hervorzuheben sind die mit 43,2 Monaten sehr lange Follow-up-Dauer sowie die kontinuierliche Überwachung mittels Ereignisrekorder. Zu beachten ist jedoch, dass nicht im gesamten Follow-up-Zeitraum eine Überwachung mittels Ereignisrekorders stattfand, da die Patienten erst nach einem intermittierenden Follow-up mittels eines implantierbaren Ereignisrekorders überwacht wurden. Der Abstand zwischen Indexablation und Implantation des Ereignisrekorders betrug im Mittel $10,5 \pm 11,5$ Monate. Vor Implantation des Ereignisrekorders erfolgte die Rhythmuskontrolle uneinheitlich in 3- bis 6-monatigen Abständen mittels EKG, Symptomkontrolle und Langzeit-EKG. Ein Auftreten möglicher asymptomatischer Rezidive im Zeitraum zwischen der Indexablation und der Implantation des Ereignisrekorders kann somit nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Weiterhin sind die technischen Einschränkungen des Ereignisrekorders zu bedenken. Trotz hoher Spezifität und Sensitivität sind Fehlmessungen nicht auszuschließen. Zum Zeitpunkt der Abfrage des Ereignisrekorders wurden fragliche Arrhythmie-Episoden von einem erfahrenen Untersucher überprüft, trotzdem können Fehler in der Rhythmusbeurteilung nicht ausgeschlossen werden. Im Rahmen der Überwachung kamen verschiedene Ereignisrekorder mit unterschiedlichen Funktionsweisen und technischen Spezifikationen zum Einsatz. Die verschiedenen Geräte weisen unterschiedliche Grenzdauern auf, ab welchen Vorhofflimmer-Episoden erkannt werden. Weiterhin gilt es zu bedenken, dass die Ereignisrekorder nur eine begrenzte Speicherkapazität für die EKG-Aufzeichnungen haben. Theoretisch besteht die Möglichkeit, dass der Speicher

des Ereignisrekorders mit falsch detektierten Episoden gefüllt ist und somit echte Vorhofflimmer-Episoden übersehen werden. In der vorliegenden Arbeit kann dies jedoch ausgeschlossen werden, da es in keinem Fall zu einer Füllung des Speichers mit falsch detektierten Episoden kam. Trotz dieser Unterschiede und Einschränkungen kann man davon ausgehen, dass die Überwachung durch die Ereignisrekorder lückenloser und damit genauer ist als bei einem intermittierendem Follow-up mittels EKG-Aufzeichnungen und Holter-EKG-Aufzeichnungen.

Teilweise konnte das genaue Datum des Rezidivs nur näherungsweise bestimmt werden. Die Zeit bis zum Rezidiv ist somit mit Vorsicht zu interpretieren, gibt jedoch einen Hinweis darauf, in welchem zeitlichen Rahmen mögliche Rezidive auftreten. Trotz dieser zeitlichen Unschärfe lässt sich also sagen, dass auch sehr späte Rezidive auftreten und somit ein zeitlich limitiertes Follow-up für die Frage der Antikoagulation nicht ausreichend erscheint.

Obwohl die Erfassung der Episodendauer einzelner Arrhythmie-Episoden technisch durch die Ereignisrekorder möglich gewesen wäre, wurden die Episodendauern einzelner Episoden nicht erfasst.

4.5 Zusammenfassung

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stellt die Katheterablation von Vorhofflimmern für symptomatische Patienten bei fehlendem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie eine effektive Therapieoption dar. Ziel der Ablation ist hierbei primär eine Verbesserung der Symptomatik und dadurch der Lebensqualität.

Die Frage, ob und wann eine orale Antikoagulation nach einer Ablation von Vorhofflimmern beendet werden kann, ist derzeit ungeklärt. Um diese Frage besser beantworten zu können, wurde geprüft, inwieweit eine orale Antikoagulation unter einer kontinuierlichen Überwachung mittels Ereignisrekorder beendet werden kann. Es wurden die Daten von 62 Patienten nach Katheterablation von Vorhofflimmern retrospektiv ausgewertet.

Die vorliegende Abhandlung kann aufgrund ihrer Einschränkungen keine generelle Empfehlung für das die Antikoagulation betreffende Procedere nach einer Ablation treffen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass insbesondere Spätrezidive und asymptomatische Rezidive nicht auszuschließen sind. Es konnte kein Plateau ermittelt

werden, ab welchem keine Rezidive mehr auftreten. Das späteste Rezidiv trat nach 57 Monaten auf. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich noch 14 der ursprünglich 62 Patienten im Follow-up.

Durch die kontinuierliche Überwachung mittels Ereignisrekorder konnten auch asymptomatische Rezidive erfasst werden, welche andernfalls möglicherweise unentdeckt geblieben wären. Die Ergebnisse lassen einen Zusammenhang zwischen der Größe des linken Vorhofs sowie dem Vorliegen einer Insuffizienz der Mitralklappe und dem Auftreten von Rezidiven vermuten.

Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass ein zeitlich begrenztes, intermittierendes Follow-up für die Frage der Notwendigkeit einer Antikoagulation nicht ausreichend ist, da Spätrezidive und asymptomatische Rezidive häufig sind. Insbesondere für Patienten mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko ist ein Absetzen der Antikoagulation aufgrund häufiger, auch spät und asymptomatisch auftretender Rezidive nur unter einer engmaschigen Kontrolle, beispielsweise mittels eines implantierbaren Ereignisrekorders, vertretbar.

Dieser Ansatz scheint praktikabel und ermöglicht ein Absetzen der Antikoagulation, ist jedoch aufgrund seiner Anforderungen an die Patientencompliance sowie aufgrund des materiellen und personellen Aufwands nicht für die breite Masse der Vorhofflimmer-Patienten geeignet. Speziell für Patienten mit erhöhtem thrombembolischem Risiko und dem Wunsch, eine orale Antikoagulation abzusetzen, ist die Überwachung mittels eines implantierbaren Ereignisrekorders jedoch eine zu diskutierende Option.

Um ein Absetzen der oralen Antikoagulation auch in größeren Patientenkollektiven zu rechtfertigen, werden weitere prospektive Studien zum Schlaganfallrisiko nach Katheterablation von Vorhofflimmern benötigt.

5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation von Vorhofflimmern	11
Tabelle 2: Alter und Prävalenz von Vorhofflimmern	12
Tabelle 3: Risikofaktoren für das Entwickeln von Vorhofflimmern	14
Tabelle 4: Symptomatik Vorhofflimmern, modifizierte EHRA-Klassifikation.....	15
Tabelle 5: Der CHADS ₂ -Score	17
Tabelle 6: Der CHAD ₂ DS ₂ -VASc-Score	18
Tabelle 7: Jährliche Schlaganfallrate nach CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	19
Tabelle 8: Der HAS-BLED bleeding risk Score	20
Tabelle 9: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Indexablation.....	36
Tabelle 10: Kenndaten zum Follow-up.....	38
Tabelle 11: Patientencharakteristika, CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score und CHADS ₂ -Score	39
Tabelle 12: Medikation	42
Tabelle 13: Echokardiographiebefund bei Indexablation	43
Tabelle 14: Ablationsansätze	46
Tabelle 15: Übersicht über das Outcome der Indexablation	48
Tabelle 16: Vergleich der Patientengruppen ohne Rezidiv, mit einem Frührezidiv und mit einem Spätrezidiv zum Zeitpunkt der Indexablation	49
Tabelle 17: Übersicht über die orale Antikoagulation im Verlauf des Follow-ups	51

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Implantierbare Ereignisrekorder.....	32
Abbildung 2: Anzahl der im Follow-up verbliebenen Patienten.....	37
Abbildung 3: Patientenzahlen, aufgeschlüsselt nach CHA ₂ DS ₂ -VAsC-Score.....	40
Abbildung 4: Patientenzahlen, aufgeschlüsselt nach CHADS ₂ -Score	40
Abbildung 5: Rezidive und Re-Ablationen nach der Indexablation.	44
Abbildung 6: Patienten mit Katheterablationen.....	47

7 Schriftenverzeichnis

1. Kirchhof, P., S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H.C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A.S. Manolis, J. Oldgren, B.A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte, P. Vardas, S. Agewall, J. Camm, G. Baron Esquivias, W. Budts, S. Carerj, F. Casselman, A. Coca, R. De Caterina, S. Deftereos, D. Dobrev, J.M. Ferro, G. Filippatos, D. Fitzsimons, B. Gorenek, M. Guenoun, S.H. Hohnloser, P. Kolh, G.Y. Lip, A. Manolis, J. McMurray, P. Ponikowski, R. Rosenhek, F. Ruschitzka, I. Savelieva, S. Sharma, P. Suwalski, J.L. Tamargo, C.J. Taylor, I.C. Van Gelder, A.A. Voors, S. Windecker, J.L. Zamorano, and K. Zeppenfeld, *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. *Europace*, 2016. **18**(11): p. 1609-1678.
2. Calkins, H., G. Hindricks, R. Cappato, Y.H. Kim, E.B. Saad, L. Aguinaga, J.G. Akar, V. Badhwar, J. Brugada, J. Camm, P.S. Chen, S.A. Chen, M.K. Chung, J.C. Nielsen, A.B. Curtis, D.W. Davies, J.D. Day, A. d'Avila, N.M.S. Natasja de Groot, L. Di Biase, M. Duytschaever, J.R. Edgerton, K.A. Ellenbogen, P.T. Ellinor, S. Ernst, G. Fenelon, E.P. Gerstenfeld, D.E. Haines, M. Haissaguerre, R.H. Helm, E. Hylek, W.M. Jackman, J. Jalife, J.M. Kalman, J. Kautzner, H. Kottkamp, K.H. Kuck, K. Kumagai, R. Lee, T. Lewalter, B.D. Lindsay, L. Macle, M. Mansour, F.E. Marchlinski, G.F. Michaud, H. Nakagawa, A. Natale, S. Nattel, K. Okumura, D. Packer, E. Pokushalov, M.R. Reynolds, P. Sanders, M. Scanavacca, R. Schilling, C. Tondo, H.M. Tsao, A. Verma, D.J. Wilber, and T. Yamane, *2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation*. *Heart Rhythm*, 2017.
3. Hindricks, G., C. Piorkowski, H. Tanner, R. Kobza, J.H. Gerds-Li, C. Carbucicchio, and H. Kottkamp, *Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence*. *Circulation*, 2005. **112**(3): p. 307-13.
4. Zoni-Berisso, M., F. Lercari, T. Carazza, and S. Domenicucci, *Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective*. *Clin Epidemiol*, 2014. **6**: p. 213-20.
5. Wilke, T., A. Groth, S. Mueller, M. Pfannkuche, F. Verheyen, R. Linder, U. Maywald, R. Bauersachs, and G. Breithardt, *Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients*. *Europace*, 2013. **15**(4): p. 486-93.
6. Lloyd-Jones, D.M., T.J. Wang, E.P. Leip, M.G. Larson, D. Levy, R.S. Vasan, R.B. D'Agostino, J.M. Massaro, A. Beiser, P.A. Wolf, and E.J. Benjamin, *Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2004. **110**(9): p. 1042-6.
7. Heeringa, J., D.A. van der Kuip, A. Hofman, J.A. Kors, G. van Herpen, B.H. Stricker, T. Stijnen, G.Y. Lip, and J.C. Witteman, *Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study*. *Eur Heart J*, 2006. **27**(8): p. 949-53.
8. Stefansdottir, H., T. Aspelund, V. Gudnason, and D.O. Arnar, *Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections*. *Europace*, 2011. **13**(8): p. 1110-7.
9. Miyasaka, Y., M.E. Barnes, B.J. Gersh, S.S. Cha, K.R. Bailey, W.P. Abhayaratna, J.B. Seward, and T.S. Tsang, *Secular trends in incidence of atrial*

- fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence.* *Circulation*, 2006. **114**(2): p. 119-25.
10. Go, A.S., E.M. Hylek, K.A. Phillips, Y. Chang, L.E. Henault, J.V. Selby, and D.E. Singer, *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study.* *JAMA*, 2001. **285**(18): p. 2370-5.
 11. Benjamin, E.J., D. Levy, S.M. Vaziri, R.B. D'Agostino, A.J. Belanger, and P.A. Wolf, *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study.* *JAMA*, 1994. **271**(11): p. 840-4.
 12. Frost, L. and P. Vestergaard, *Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study.* *Arch Intern Med*, 2004. **164**(18): p. 1993-8.
 13. Conen, D., U.B. Tedrow, N.R. Cook, M.V. Moorthy, J.E. Buring, and C.M. Albert, *Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women.* *JAMA*, 2008. **300**(21): p. 2489-96.
 14. Kodama, S., K. Saito, S. Tanaka, C. Horikawa, A. Saito, Y. Heianza, Y. Anasako, Y. Nishigaki, Y. Yachi, K.T. Iida, Y. Ohashi, N. Yamada, and H. Sone, *Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis.* *J Am Coll Cardiol*, 2011. **57**(4): p. 427-36.
 15. Sawin, C.T., A. Geller, P.A. Wolf, A.J. Belanger, E. Baker, P. Bacharach, P.W. Wilson, E.J. Benjamin, and R.B. D'Agostino, *Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons.* *N Engl J Med*, 1994. **331**(19): p. 1249-52.
 16. Cappola, A.R., L.P. Fried, A.M. Arnold, M.D. Danese, L.H. Kuller, G.L. Burke, R.P. Tracy, and P.W. Ladenson, *Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults.* *JAMA*, 2006. **295**(9): p. 1033-41.
 17. Mitchell, G.F., R.S. Vasan, M.J. Keyes, H. Parise, T.J. Wang, M.G. Larson, R.B. D'Agostino, Sr., W.B. Kannel, D. Levy, and E.J. Benjamin, *Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation.* *JAMA*, 2007. **297**(7): p. 709-15.
 18. Lubitz, S.A., X. Yin, J.D. Fontes, J.W. Magnani, M. Rienstra, M. Pai, M.L. Villalon, R.S. Vasan, M.J. Pencina, D. Levy, M.G. Larson, P.T. Ellinor, and E.J. Benjamin, *Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation.* *JAMA*, 2010. **304**(20): p. 2263-9.
 19. Frost, L., L.J. Hune, and P. Vestergaard, *Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study.* *Am J Med*, 2005. **118**(5): p. 489-95.
 20. Wang, T.J., H. Parise, D. Levy, R.B. D'Agostino, Sr., P.A. Wolf, R.S. Vasan, and E.J. Benjamin, *Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation.* *JAMA*, 2004. **292**(20): p. 2471-7.
 21. Gami, A.S., D.O. Hodge, R.M. Herges, E.J. Olson, J. Nykodym, T. Kara, and V.K. Somers, *Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation.* *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(5): p. 565-71.
 22. Ellinor, P.T., K.L. Lunetta, C.M. Albert, N.L. Glazer, M.D. Ritchie, A.V. Smith, D.E. Arking, M. Muller-Nurasyid, B.P. Krijthe, S.A. Lubitz, J.C. Bis, M.K. Chung, M. Dorr, K. Ozaki, J.D. Roberts, J.G. Smith, A. Pfeufer, M.F. Sinner, K. Lohman, J. Ding, N.L. Smith, J.D. Smith, M. Rienstra, K.M. Rice, D.R. Van Wagener, J.W. Magnani, R. Wakili, S. Clauss, J.I. Rotter, G. Steinbeck, L.J. Launer, R.W. Davies, M. Borkovich, T.B. Harris, H. Lin, U. Volker, H. Volzke, D.J. Milan, A. Hofman, E. Boerwinkle, L.Y. Chen, E.Z. Soliman, B.F. Voight, G. Li, A. Chakravarti, M. Kubo, U.B. Tedrow, L.M. Rose, P.M. Ridker, D. Conen, T. Tsunoda, T. Furukawa, N. Sotoodehnia, S. Xu, N. Kamatani, D. Levy, Y.

- Nakamura, B. Parvez, S. Mahida, K.L. Furie, J. Rosand, R. Muhammad, B.M. Psaty, T. Meitinger, S. Perz, H.E. Wichmann, J.C. Witteman, W.H. Kao, S. Kathiresan, D.M. Roden, A.G. Uitterlinden, F. Rivadeneira, B. McKnight, M. Sjogren, A.B. Newman, Y. Liu, M.H. Gollob, O. Melander, T. Tanaka, B.H. Stricker, S.B. Felix, A. Alonso, D. Darbar, J. Barnard, D.I. Chasman, S.R. Heckbert, E.J. Benjamin, V. Gudnason, and S. Kaab, *Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation*. Nat Genet, 2012. **44**(6): p. 670-5.
23. Lubitz, S.A., M.F. Sinner, K.L. Lunetta, S. Makino, A. Pfeufer, R. Rahman, C.E. Veltman, J. Barnard, J.C. Bis, S.P. Danik, A. Sonni, M.A. Shea, F. Del Monte, S. Perz, M. Muller, A. Peters, S.M. Greenberg, K.L. Furie, C. van Noord, E. Boerwinkle, B.H. Stricker, J. Witteman, J.D. Smith, M.K. Chung, S.R. Heckbert, E.J. Benjamin, J. Rosand, D.E. Arking, A. Alonso, S. Kaab, and P.T. Ellinor, *Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25*. Circulation, 2010. **122**(10): p. 976-84.
24. Benjamin, E.J., K.M. Rice, D.E. Arking, A. Pfeufer, C. van Noord, A.V. Smith, R.B. Schnabel, J.C. Bis, E. Boerwinkle, M.F. Sinner, A. Dehghan, S.A. Lubitz, R.B. D'Agostino, Sr., T. Lumley, G.B. Ehret, J. Heeringa, T. Aspelund, C. Newton-Cheh, M.G. Larson, K.D. Marcic, E.Z. Soliman, F. Rivadeneira, T.J. Wang, G. Eiriksdottir, D. Levy, B.M. Psaty, M. Li, A.M. Chamberlain, A. Hofman, R.S. Vasan, T.B. Harris, J.I. Rotter, W.H. Kao, S.K. Agarwal, B.H. Stricker, K. Wang, L.J. Launer, N.L. Smith, A. Chakravarti, A.G. Uitterlinden, P.A. Wolf, N. Sotoodehnia, A. Kottgen, C.M. van Duijn, T. Meitinger, M. Mueller, S. Perz, G. Steinbeck, H.E. Wichmann, K.L. Lunetta, S.R. Heckbert, V. Gudnason, A. Alonso, S. Kaab, P.T. Ellinor, and J.C. Witteman, *Variants in ZFH3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry*. Nat Genet, 2009. **41**(8): p. 879-81.
25. Gudbjartsson, D.F., D.O. Arnar, A. Helgadóttir, S. Gretarsdóttir, H. Holm, A. Sigurdsson, A. Jonasdóttir, A. Baker, G. Thorleifsson, K. Kristjansson, A. Palsson, T. Blondal, P. Sulem, V.M. Backman, G.A. Hardarson, E. Palsdóttir, A. Helgason, R. Sigurjonsdóttir, J.T. Sverrisson, K. Kostulas, M.C. Ng, L. Baum, W.Y. So, K.S. Wong, J.C. Chan, K.L. Furie, S.M. Greenberg, M. Sale, P. Kelly, C.A. MacRae, E.E. Smith, J. Rosand, J. Hillert, R.C. Ma, P.T. Ellinor, G. Thorgeirsson, J.R. Gulcher, A. Kong, U. Thorsteinsdóttir, and K. Stefansson, *Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25*. Nature, 2007. **448**(7151): p. 353-7.
26. Gudbjartsson, D.F., H. Holm, S. Gretarsdóttir, G. Thorleifsson, G.B. Walters, G. Thorgeirsson, J. Gulcher, E.B. Mathiesen, I. Njolstad, A. Nyrnes, T. Wilsgaard, E.M. Hald, K. Hveem, C. Stoltenberg, G. Kucera, T. Stubblefield, S. Carter, D. Roden, M.C. Ng, L. Baum, W.Y. So, K.S. Wong, J.C. Chan, C. Gieger, H.E. Wichmann, A. Gschwendtner, M. Dichgans, G. Kuhlenbaumer, K. Berger, E.B. Ringelstein, S. Bevan, H.S. Markus, K. Kostulas, J. Hillert, S. Sveinbjornsdóttir, E.M. Valdimarsson, M.L. Lochen, R.C. Ma, D. Darbar, A. Kong, D.O. Arnar, U. Thorsteinsdóttir, and K. Stefansson, *A sequence variant in ZFH3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke*. Nat Genet, 2009. **41**(8): p. 876-8.
27. Molina, L., L. Mont, J. Marrugat, A. Berruezo, J. Brugada, J. Bruguera, C. Rebato, and R. Elosua, *Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study*. Europace, 2008. **10**(5): p. 618-23.

28. Mont, L., A. Sambola, J. Brugada, M. Vacca, J. Marrugat, R. Elosua, C. Pare, M. Azqueta, and G. Sanz, *Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation*. *Eur Heart J*, 2002. **23**(6): p. 477-82.
29. Grimsmo, J., I. Grundvold, S. Maehlum, and H. Arnesen, *High prevalence of atrial fibrillation in long-term endurance cross-country skiers: echocardiographic findings and possible predictors--a 28-30 years follow-up study*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010. **17**(1): p. 100-5.
30. Rosengren, A., P.J. Hauptman, G. Lappas, L. Olsson, L. Wilhelmsen, and K. Swedberg, *Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men*. *Eur Heart J*, 2009. **30**(9): p. 1113-20.
31. Hanna, I.R., B. Heeke, H. Bush, L. Brosius, D. King-Hageman, J.F. Beshai, and J.J. Langberg, *The relationship between stature and the prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(8): p. 1683-8.
32. Henry, W.L., J. Morganroth, A.S. Pearlman, C.E. Clark, D.R. Redwood, S.B. Itscoitz, and S.E. Epstein, *Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation*. *Circulation*, 1976. **53**(2): p. 273-9.
33. Vaziri, S.M., M.G. Larson, E.J. Benjamin, and D. Levy, *Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study*. *Circulation*, 1994. **89**(2): p. 724-30.
34. Kannel, W.B., P.A. Wolf, E.J. Benjamin, and D. Levy, *Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates*. *Am J Cardiol*, 1998. **82**(8A): p. 2N-9N.
35. Nabauer, M., A. Gerth, T. Limbourg, S. Schneider, M. Oeff, P. Kirchhof, A. Goette, T. Lewalter, U. Ravens, T. Meinertz, G. Breithardt, and G. Steinbeck, *The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management*. *Europace*, 2009. **11**(4): p. 423-34.
36. European Heart Rhythm, A., S. European Association for Cardio-Thoracic, A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I.C. Van Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. De Caterina, J. De Sutter, A. Goette, B. Gorenek, M. Haldal, S.H. Hohloser, P. Kolh, J.Y. Le Heuzey, P. Ponikowski, and F.H. Rutten, *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(19): p. 2369-429.
37. Thrall, G., D. Lane, D. Carroll, and G.Y. Lip, *Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review*. *Am J Med*, 2006. **119**(5): p. 448 e1-19.
38. Healey, J.S., S.J. Connolly, M.R. Gold, C.W. Israel, I.C. Van Gelder, A. Capucci, C.P. Lau, E. Fain, S. Yang, C. Bailleul, C.A. Morillo, M. Carlson, E. Themeles, E.S. Kaufman, S.H. Hohloser, and A. Investigators, *Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(2): p. 120-9.
39. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*. *Stroke*, 1991. **22**(8): p. 983-8.
40. Kaarisalo, M.M., P. Immonen-Raiha, R.J. Marttila, V. Salomaa, E. Kaarsalo, K. Salmi, C. Sarti, J. Sivenius, J. Torppa, and J. Tuomilehto, *Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke*. *Stroke*, 1997. **28**(2): p. 311-5.
41. Lamassa, M., A. Di Carlo, G. Pracucci, A.M. Basile, G. Trefoloni, P. Vanni, S. Spolveri, M.C. Baruffi, G. Landini, A. Ghetti, C.D. Wolfe, and D. Inzitari, *Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in*

- Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project)*. Stroke, 2001. **32**(2): p. 392-8.
42. Lin, H.J., P.A. Wolf, M. Kelly-Hayes, A.S. Beiser, C.S. Kase, E.J. Benjamin, and R.B. D'Agostino, *Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study*. Stroke, 1996. **27**(10): p. 1760-4.
 43. Knecht, S., C. Oelschlager, T. Duning, H. Lohmann, J. Albers, C. Stehling, W. Heindel, G. Breithardt, K. Berger, E.B. Ringelstein, P. Kirchhof, and H. Wersching, *Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy*. Eur Heart J, 2008. **29**(17): p. 2125-32.
 44. de Bruijn, R.F., J. Heeringa, F.J. Wolters, O.H. Franco, B.H. Stricker, A. Hofman, P.J. Koudstaal, and M.A. Ikram, *Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population*. JAMA Neurol, 2015. **72**(11): p. 1288-94.
 45. Choudhury, A. and G.Y. Lip, *Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice*. Pathophysiol Haemost Thromb, 2003. **33**(5-6): p. 282-9.
 46. Watson, T., E. Shantsila, and G.Y. Lip, *Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited*. Lancet, 2009. **373**(9658): p. 155-66.
 47. Stoddard, M.F., P.R. Dawkins, C.R. Prince, and N.M. Ammash, *Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study*. J Am Coll Cardiol, 1995. **25**(2): p. 452-9.
 48. Camm, A.J., P. Kirchhof, G.Y. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I.C. Van Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. De Caterina, J. De Sutter, A. Goette, B. Gorenek, M. Heldal, S.H. Hohloser, P. Kolh, J.Y. Le Heuzey, P. Ponikowski, and F.H. Rutten, *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2010. **31**(19): p. 2369-429.
 49. Mason, P.K., D.E. Lake, J.P. DiMarco, J.D. Ferguson, J.M. Mangrum, K. Bilchick, L.P. Moorman, and J.R. Moorman, *Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation*. Am J Med, 2012. **125**(6): p. 603 e1-6.
 50. January, C.T., L.S. Wann, J.S. Alpert, H. Calkins, J.E. Cigarroa, J.C. Cleveland, Jr., J.B. Conti, P.T. Ellinor, M.D. Ezekowitz, M.E. Field, K.T. Murray, R.L. Sacco, W.G. Stevenson, P.J. Tchou, C.M. Tracy, and C.W. Yancy, *2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(21): p. e1-76.
 51. Lip, G.Y., L. Frison, J.L. Halperin, and D.A. Lane, *Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort*. Stroke, 2010. **41**(12): p. 2731-8.
 52. *The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators*. N Engl J Med, 1990. **323**(22): p. 1505-11.
 53. Connolly, S.J., M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, J. Eikelboom, J. Oldgren, A. Parekh, J. Pogue, P.A. Reilly, E. Themeles, J. Varrone, S. Wang, M. Alings, D. Xavier, J. Zhu, R. Diaz, B.S. Lewis, H. Darius, H.C. Diener, C.D. Joyner, and L. Wallentin,

- Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2009. **361**(12): p. 1139-51.
54. Granger, C.B., J.H. Alexander, J.J. McMurray, R.D. Lopes, E.M. Hylek, M. Hanna, H.R. Al-Khalidi, J. Ansell, D. Atar, A. Avezum, M.C. Bahit, R. Diaz, J.D. Easton, J.A. Ezekowitz, G. Flaker, D. Garcia, M. Ghalib, B.J. Gersh, S. Golitsyn, S. Goto, A.G. Hermosillo, S.H. Hohnloser, J. Horowitz, P. Mohan, P. Jansky, B.S. Lewis, J.L. Lopez-Sendon, P. Pais, A. Parkhomenko, F.W. Verheugt, J. Zhu, and L. Wallentin, *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2011. **365**(11): p. 981-92.
 55. Patel, M.R., K.W. Mahaffey, J. Garg, G. Pan, D.E. Singer, W. Hacke, G. Breithardt, J.L. Halperin, G.J. Hankey, J.P. Piccini, R.C. Becker, C.C. Nessel, J.F. Paolini, S.D. Berkowitz, K.A. Fox, and R.M. Califf, *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2011. **365**(10): p. 883-91.
 56. Gomez-Outes, A., A.I. Terleira-Fernandez, G. Calvo-Rojas, M.L. Suarez-Gea, and E. Vargas-Castrillon, *Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups*. Thrombosis, 2013. **2013**: p. 640723.
 57. Dentali, F., N. Riva, M. Crowther, A.G. Turpie, G.Y. Lip, and W. Ageno, *Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature*. Circulation, 2012. **126**(20): p. 2381-91.
 58. Miller, C.S., S.M. Grandi, A. Shimony, K.B. Filion, and M.J. Eisenberg, *Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 2012. **110**(3): p. 453-60.
 59. Mugge, A., H. Kuhn, P. Nikutta, J. Grote, J.A. Lopez, and W.G. Daniel, *Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk*. J Am Coll Cardiol, 1994. **23**(3): p. 599-607.
 60. Pollick, C. and D. Taylor, *Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus*. Circulation, 1991. **84**(1): p. 223-31.
 61. Zabalgoitia, M., J.L. Halperin, L.A. Pearce, J.L. Blackshear, R.W. Asinger, and R.G. Hart, *Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(7): p. 1622-6.
 62. Reddy, V.Y., S.K. Doshi, H. Sievert, M. Buchbinder, P. Neuzil, K. Huber, J.L. Halperin, and D. Holmes, *Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial*. Circulation, 2013. **127**(6): p. 720-9.
 63. Reddy, V.Y., S. Mobius-Winkler, M.A. Miller, P. Neuzil, G. Schuler, J. Wiebe, P. Sick, and H. Sievert, *Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology)*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(25): p. 2551-6.
 64. Alboni, P., G.L. Botto, N. Baldi, M. Luzi, V. Russo, L. Gianfranchi, P. Marchi, M. Calzolari, A. Solano, R. Baroffio, and G. Gaggioli, *Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach*. N Engl J Med, 2004. **351**(23): p. 2384-91.

65. Gurevitz, O.T., N.M. Ammash, J.F. Malouf, K. Chandrasekaran, A.G. Rosales, K.V. Ballman, S.C. Hammill, R.D. White, B.J. Gersh, and P.A. Friedman, *Comparative efficacy of monophasic and biphasic waveforms for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter*. *Am Heart J*, 2005. **149**(2): p. 316-21.
66. Mittal, S., S. Ayati, K.M. Stein, D. Schwartzman, D. Cavlovich, P.J. Tchou, S.M. Markowitz, D.J. Slotwiner, M.A. Scheiner, and B.B. Lerman, *Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks*. *Circulation*, 2000. **101**(11): p. 1282-7.
67. Manios, E.G., H.E. Mavrakis, E.M. Kanoupakis, E.M. Kallergis, D.N. Dermitzaki, D.C. Kambouraki, and P.E. Vardas, *Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study*. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2003. **17**(1): p. 31-9.
68. Villani, G.Q., M.F. Piepoli, C. Terracciano, and A. Capucci, *Effects of diltiazem pretreatment on direct-current cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: a single-blind, randomized, controlled study*. *Am Heart J*, 2000. **140**(3): p. e12.
69. Caldeira, D., C. David, and C. Sampaio, *Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012. **105**(4): p. 226-38.
70. Corley, S.D., A.E. Epstein, J.P. DiMarco, M.J. Domanski, N. Geller, H.L. Greene, R.A. Josephson, J.C. Kellen, R.C. Klein, A.D. Krahn, M. Mickel, L.B. Mitchell, J.D. Nelson, Y. Rosenberg, E. Schron, L. Shemanski, A.L. Waldo, and D.G. Wyse, *Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study*. *Circulation*, 2004. **109**(12): p. 1509-13.
71. Wijffels, M.C., C.J. Kirchhof, R. Dorland, and M.A. Allessie, *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats*. *Circulation*, 1995. **92**(7): p. 1954-68.
72. Savelieva, I., N. Kakouros, A. Kourliouros, and A.J. Camm, *Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention*. *Europace*, 2011. **13**(5): p. 610-25.
73. Zhang, Y., P. Zhang, Y. Mu, M. Gao, J.R. Wang, Y. Wang, L.Q. Su, and Y.L. Hou, *The role of renin-angiotensin system blockade therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Clin Pharmacol Ther*, 2010. **88**(4): p. 521-31.
74. Goette, A., T. Staack, C. Rocken, M. Arndt, J.C. Geller, C. Huth, S. Ansoerge, H.U. Klein, and U. Lendeckel, *Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **35**(6): p. 1669-77.
75. Healey, J.S., A. Baranchuk, E. Crystal, C.A. Morillo, M. Garfinkle, S. Yusuf, and S.J. Connolly, *Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **45**(11): p. 1832-9.
76. Savelieva, I., N. Kakouros, A. Kourliouros, and A.J. Camm, *Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention*. *Europace*, 2011. **13**(3): p. 308-28.

77. Calkins, H., M.R. Reynolds, P. Spector, M. Sondhi, Y. Xu, A. Martin, C.J. Williams, and I. Sledge, *Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009. **2**(4): p. 349-61.
78. Haissaguerre, M., P. Jais, D.C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Metayer, and J. Clementy, *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(10): p. 659-66.
79. Pappone, C., S. Rosanio, G. Oreto, M. Tocchi, F. Gugliotta, G. Vicedomini, A. Salvati, C. Dicandia, P. Mazzone, V. Santinelli, S. Gulletta, and S. Chierchia, *Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation*. *Circulation*, 2000. **102**(21): p. 2619-28.
80. Jais, P., M. Hocini, L.F. Hsu, P. Sanders, C. Scavee, R. Weerasooriya, L. Macle, F. Raybaud, S. Garrigue, D.C. Shah, P. Le Metayer, J. Clementy, and M. Haissaguerre, *Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus*. *Circulation*, 2004. **110**(19): p. 2996-3002.
81. Tzeis, S., A. Luik, C. Jilek, C. Schmitt, H.L. Estner, J. Wu, T. Reents, S. Fichtner, C. Kolb, M.R. Karch, G. Hessling, and I. Deisenhofer, *The modified anterior line: an alternative linear lesion in perimitral flutter*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010. **21**(6): p. 665-70.
82. Willems, S., H. Klemm, T. Rostock, B. Brandstrup, R. Ventura, D. Steven, T. Risius, B. Lutomsky, and T. Meinertz, *Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison*. *Eur Heart J*, 2006. **27**(23): p. 2871-8.
83. Chae, S., H. Oral, E. Good, S. Dey, A. Wimmer, T. Crawford, D. Wells, J.F. Sarrazin, N. Chalfoun, M. Kuhne, J. Fortino, E. Huether, T. Lemerand, F. Pelosi, F. Bogun, F. Morady, and A. Chugh, *Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **50**(18): p. 1781-7.
84. Nademanee, K., J. McKenzie, E. Kosar, M. Schwab, B. Sunsaneewitayakul, T. Vasavakul, C. Khunnawat, and T. Ngarmukos, *A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(11): p. 2044-53.
85. Wong, K.C., J.R. Paisey, M. Sopher, R. Balasubramaniam, M. Jones, N. Qureshi, C.R. Hayes, M.R. Ginks, K. Rajappan, Y. Bashir, and T.R. Betts, *No Benefit OF Complex Fractionated Atrial Electrogram (CFAE) Ablation in Addition to Circumferential Pulmonary Vein Ablation and Linear Ablation: BOCA Study*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015.
86. Verma, A., C.Y. Jiang, T.R. Betts, J. Chen, I. Deisenhofer, R. Mantovan, L. Macle, C.A. Morillo, W. Haverkamp, R. Weerasooriya, J.P. Albenque, S. Nardi, E. Menardi, P. Novak, and P. Sanders, *Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(19): p. 1812-22.
87. Ganesan, A.N., N.J. Shipp, A.G. Brooks, P. Kuklik, D.H. Lau, H.S. Lim, T. Sullivan, K.C. Roberts-Thomson, and P. Sanders, *Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis*. *J Am Heart Assoc*, 2013. **2**(2): p. e004549.
88. D'Ascenzo, F., A. Corleto, G. Biondi-Zoccai, M. Anselmino, F. Ferraris, L. di Biase, A. Natale, R.J. Hunter, R.J. Schilling, S. Miyazaki, H. Tada, K. Aonuma, L.

- Yenn-Jiang, H. Tao, C. Ma, D. Packer, S. Hammill, and F. Gaita, *Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis*. *Int J Cardiol*, 2013. **167**(5): p. 1984-9.
89. Nuhric, J.M., K.H. Kuck, D. Andresen, D. Steven, S.G. Spitzer, E. Hoffmann, B. Schumacher, L. Eckardt, J. Brachmann, T. Lewalter, M. Hochadel, J. Senges, S. Willems, and B.A. Hoffmann, *Oral anticoagulation is frequently discontinued after ablation of paroxysmal atrial fibrillation despite previous stroke: data from the German Ablation Registry*. *Clin Res Cardiol*, 2015. **104**(6): p. 463-70.
 90. Moser, J., K.H. Kuck, D. Andresen, S.G. Spitzer, E. Hoffmann, B. Schumacher, L. Eckardt, J. Brachmann, T. Lewalter, M. Hochadel, J. Senges, S. Willems, and B.A. Hoffmann, *[Anticoagulation in high thromboembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014. **139**(39): p. 1923-8.
 91. Hindricks, G., E. Pokushalov, L. Urban, M. Taborsky, K.H. Kuck, D. Lebedev, G. Rieger, and H. Purerfellner, *Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010. **3**(2): p. 141-7.
 92. Sarkar, S., D. Ritscher, and R. Mehra, *A detector for a chronic implantable atrial tachyarrhythmia monitor*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2008. **55**(3): p. 1219-24.
 93. Nolker, G., J. Mayer, L.H. Boldt, K. Seidl, V.A.N.D. V, T. Massa, M. Kollum, J. Brachmann, T. Deneke, G. Hindricks, W. Jung, K.J. Brunner, S. Kraus, A. Hummer, and T. Lewalter, *Performance of an Implantable Cardiac Monitor to Detect Atrial Fibrillation: Results of the DETECT AF Study*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016.
 94. Biotronik, *BioMonitor - Funktionshandbuch*. 2014-04-07, Biotronik SE & Co. KG.
 95. Savelieva, I. and A.J. Camm, *Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management*. *J Interv Card Electrophysiol*, 2000. **4**(2): p. 369-82.
 96. Piorkowski, C., H. Kottkamp, H. Tanner, R. Kobza, J.C. Nielsen, A. Arya, and G. Hindricks, *Value of different follow-up strategies to assess the efficacy of circumferential pulmonary vein ablation for the curative treatment of atrial fibrillation*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005. **16**(12): p. 1286-92.
 97. Verma, A., J. Champagne, J. Sapp, V. Essebag, P. Novak, A. Skanes, C.A. Morillo, Y. Khaykin, and D. Birnie, *Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study*. *JAMA Intern Med*, 2013. **173**(2): p. 149-56.
 98. Klemm, H.U., R. Ventura, T. Rostock, B. Brandstrup, T. Risius, T. Meinertz, and S. Willems, *Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006. **17**(2): p. 146-50.
 99. Charitos, E.I., P.D. Ziegler, U. Stierle, D.R. Robinson, B. Graf, H.H. Sievers, and T. Hanke, *How often should we monitor for reliable detection of atrial fibrillation recurrence? Efficiency considerations and implications for study design*. *PLoS One*, 2014. **9**(2): p. e89022.
 100. Glotzer, T.V., E.G. Daoud, D.G. Wyse, D.E. Singer, M.D. Ezekowitz, C. Hilker, C. Miller, D. Qi, and P.D. Ziegler, *The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009. **2**(5): p. 474-80.
 101. Boriani, G., T.V. Glotzer, M. Santini, T.M. West, M. De Melis, M. Sepsi, M. Gasparini, T. Lewalter, J.A. Camm, and D.E. Singer, *Device-detected atrial*

- fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices)*. Eur Heart J, 2014. **35**(8): p. 508-16.
102. Themistoclakis, S., A. Corrado, F.E. Marchlinski, P. Jais, E. Zado, A. Rossillo, L. Di Biase, R.A. Schweikert, W.I. Saliba, R. Horton, P. Mohanty, D. Patel, D.J. Burkhardt, O.M. Wazni, A. Bonso, D.J. Callans, M. Haissaguerre, A. Raviele, and A. Natale, *The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(8): p. 735-43.
 103. Bunch, T.J., B.G. Crandall, J.P. Weiss, H.T. May, T.L. Bair, J.S. Osborn, J.L. Anderson, D.L. Lappe, J.B. Muhlestein, J. Nelson, S. Allison, T. Foley, L. Anderson, and J.D. Day, *Warfarin is not needed in low-risk patients following atrial fibrillation ablation procedures*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009. **20**(9): p. 988-93.
 104. Yagishita, A., Y. Takahashi, A. Takahashi, A. Fujii, S. Kusa, T. Fujino, T. Nozato, T. Kuwahara, K. Hirao, and M. Isobe, *Incidence of late thromboembolic events after catheter ablation of atrial fibrillation*. Circ J, 2011. **75**(10): p. 2343-9.
 105. Hunter, R.J., J. McCreedy, I. Diab, S.P. Page, M. Finlay, L. Richmond, A. French, M.J. Earley, S. Sporton, M. Jones, J.P. Joseph, Y. Bashir, T.R. Betts, G. Thomas, A. Staniforth, G. Lee, P. Kistler, K. Rajappan, A. Chow, and R.J. Schilling, *Maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with a lower risk of stroke and death*. Heart, 2012. **98**(1): p. 48-53.
 106. Gaita, F., D. Sardi, A. Battaglia, C. Gallo, E. Toso, A. Michielon, D. Caponi, L. Garberoglio, D. Castagno, and M. Scaglione, *Incidence of cerebral thromboembolic events during long-term follow-up in patients treated with transcatheter ablation for atrial fibrillation*. Europace, 2014. **16**(7): p. 980-6.
 107. Karasoy, D., G.H. Gislason, J. Hansen, A. Johannessen, L. Kober, M. Hvidtfeldt, C. Ozcan, C. Torp-Pedersen, and M.L. Hansen, *Oral anticoagulation therapy after radiofrequency ablation of atrial fibrillation and the risk of thromboembolism and serious bleeding: long-term follow-up in nationwide cohort of Denmark*. Eur Heart J, 2015. **36**(5): p. 307-14a.
 108. Zuern, C.S., A. Kiliyas, P. Berlitz, P. Seizer, M. Gramlich, K. Muller, M. Duckheim, M. Gawaz, and J. Schreieck, *Anticoagulation after catheter ablation of atrial fibrillation guided by implantable cardiac monitors*. Pacing Clin Electrophysiol, 2015. **38**(6): p. 688-93.
 109. Takigawa, M., A. Takahashi, T. Kuwahara, K. Okubo, Y. Takahashi, Y. Watari, K. Takagi, T. Fujino, S. Kimura, H. Hikita, M. Tomita, K. Hirao, and M. Isobe, *Long-term follow-up after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: the incidence of recurrence and progression of atrial fibrillation*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014. **7**(2): p. 267-73.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexander Manuel Killi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema **„Die Relevanz der oralen Antikoagulation nach Katheterablation bei Vorhofflimmern – ein Langzeit-Follow-up mit implantierbarem Ereignisrekorder“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE – www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. Blaschke sowie bei meinem Betreuer Dr. Huemer bedanken, die mich stets unterstützt haben und immer ein offenes Ohr für meine Fragen und Probleme hatten.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern Priska und Gerhard sowie meinen Schwestern Katharina und Dagmar bedanken, welche mir stets motivierend zur Seite gestanden haben. Insbesondere Katharina möchte ich für ihre fachliche und moralische Unterstützung danken.

Weiterhin danke ich Bettina dafür, dass sie mich stets motivierend unterstützt hat und mir mit produktiven Anregungen weitergeholfen hat.

Auch meiner Freundin Sarah möchte ich für ihre Unterstützung und ihr Verständnis für meine Arbeit danken.