

Aus der Klinik für Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Therapie von Vorhofflimmern
in Deutschland
- Morbiditäts- und Mortalitätsanalyse -**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Claudia Sprenger

aus Bernkastel-Kues

Datum der Promotion: 26.Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
Zusammenfassung / Abstract	11
1. Einleitung	12
1.1 Hintergrund	12
1.2 Das BMBF und die Kompetenznetze in der Medizin	14
1.3 Kompetenznetz Vorhofflimmern	14
1.3.1 Struktur	14
1.3.2 Vorstand.....	16
1.3.3 Laufzeiten	16
1.3.4 Konzept, Studien, Ziele.....	17
2. Methodik	18
2.1 Aufgabe des Critical Event Committee (CEC)	18
2.2 Datenmanagement und Statistik	18
2.3 CEC-Struktur und Arbeitsabläufe: Das Projekt A7	18
2.3.1 Erfassung von Komplikationen innerhalb des AFNET und die Arbeit des SAE-Zentrums Brandenburg	18
2.3.2 Personelle Struktur des Critical Event Committee (CEC)	19
2.3.3 Bewertungsgrundlagen	20
2.3.3.1 Bewertungsgrundlagen für das SAE Zerebrovaskuläre Komplikationen	20
2.3.3.2 Bewertungsgrundlagen für das SAE Akute Herzinsuffizienz (AHF)	22
2.3.3.3 Bewertungsgrundlagen für das SAE Periphere Embolien	22
2.3.3.4 Bewertungsgrundlagen für das SAE Peripheren Blutungen.....	22
2.3.3.5 Bewertungsgrundlagen für das SAE Reanimationen	23
2.3.3.6 Bewertungsgrundlagen für das SAE Synkopen.....	24
2.3.3.7 Bewertungsgrundlagen für das SAE Todesfälle	24
2.3.3.8 Bewertungsgrundlagen für das SAE Sonstigen Komplikationen	25
2.3.4 Rekrutierungszeiträume der Studien	25
2.3.5 Zielsetzung der Arbeit.....	25
3. Ergebnisse	27
3.1 Übersicht der SAE der in das AFNET-Register AB1 eingeschlossenen Patienten zum Stichtag 16.10.2009	27
3.1.1 Inzidenz SAE in der Registerpopulation	27
3.1.2 Art des Vorhofflimmerns bei SAE Fällen zum Zeitpunkt Registereinschluss	28
3.1.3 Ort des SAE Auftretens	29
3.1.4 Letalität	29
3.2 Charakteristika der einzelnen SAE der in das AFNET-Register AB1 eingeschlossenen Patienten zum Stichtag 16.10.2009	31
3.2.1 Akute Herzinsuffizienz	31
3.2.2 Zerebrovaskuläre Komplikationen	33
3.2.3 Periphere Blutungen	35
3.2.4 Periphere Embolien	37
3.2.5 Reanimation.....	39

3.2.6	Synkopen	40
3.2.7	Tod (primäres SAE)	42
3.2.8	Sonstige SAE	44
3.3	Zusammenfassung: Kausale Assoziation aller SAE-Arten zu Vorhofflimmern (AB1 Registerpatienten).....	45
3.3.1	Kausaler Zusammenhang SAE und Vorhofflimmern	45
3.3.2	Zusammenhang SAE und Behandlung von Vorhofflimmern	46
3.4	Zwischenanalyse der SAE aller Patienten (Register- und Studienpatienten) bis 16.10.2009	47
3.4.1	Relative Verteilung aller SAE (Register-/Studienpatienten) bis 16.10.2009	47
3.4.2	Typ des Vorhofflimmerns zum Zeitpunkt Registereinschluss aller SAE-Typen (Register-/Studienpatienten).....	47
3.4.3	Ort des SAE-Auftretens für alle SAE-Typen (Register-/Studienpatienten).....	48
3.4.4	SAE-Ausgang: Morbidität/Letalität aller SAE (Register-/Studienpatienten)	48
3.5	CEC-Analyse: Kausale Assoziation der SAE-Arten zu Vorhofflimmern (Register- und Studienpatienten).....	50
3.6	Charakteristika der einzelnen SAE aller in das Register sowie Studien eingeschlossenen Patienten zum Stichtag 16.10.2009	51
3.6.1	Akute Herzinsuffizienz (AHF).....	51
3.6.1.1	Allgemeine Charakteristika	51
3.6.1.2	Spezifische Aspekte und CEC-Beurteilung	53
3.6.2	Zerebrovaskuläre Komplikationen	57
3.6.2.1	Allgemeine Charakteristika	57
3.6.2.2	Spezifische Aspekte und CEC Auswertung.....	58
3.6.3	Periphere Blutungen	60
3.6.3.1	Allgemeine Charakteristika	60
3.6.3.2	Spezifische Aspekte und CEC Auswertung.....	60
3.6.4	Periphere Embolien	64
3.6.4.1	Allgemeine Charakteristika	64
3.6.4.2	Spezifische Aspekte und CEC Auswertung.....	64
3.6.5	Reanimationen.....	67
3.6.5.1	Allgemeine Charakteristika	67
3.6.5.2	Spezifische Aspekte und CEC Auswertung.....	68
3.6.6	Synkopen.....	70
3.6.6.1	Allgemeine Charakteristika	70
3.6.6.2	Spezifische Aspekte und CEC Auswertung.....	71
3.6.7	Tod (primär)	74
3.6.7.1	Allgemeine Charakteristika	74
3.6.7.2	Spezifische Aspekte und CEC Auswertung.....	74
3.6.8	Sonstige Komplikationen	77
3.6.8.1	Ventrikuläre Tachykardien	77
3.6.8.1.1	Allgemeine Charakteristika	77
3.6.8.1.2	Spezifische Aspekte und CEC Auswertung.....	78
3.6.8.2	Pulmonalvenenstenose	80
3.6.8.3	Akuter Myokardinfarkt.....	80
3.6.8.4	Perikardtamponaden und -perforationen.....	81
3.6.8.5	Endokarditis	82
3.6.8.6	Pneumothorax	82
3.6.8.7	AV-Block	83
3.6.8.7.1	Allgemeine Charakteristika	83
3.6.8.7.2	Spezifische Aspekte und CEC Auswertung.....	83
3.6.8.8	Gesamtletalität (Tod als primäres SAE und SAE mit sekundärem Ausgang Tod bei Register- und Studienpatienten)	84

3.7	Zusammenfassung: Kausale Assoziation aller SAE-Arten zu Vorhofflimmern und der Behandlung von Vorhofflimmern	86
4.	<i>Diskussion</i>	87
4.1	Wachsende Prävalenz von Vorhofflimmern: Auswirkungen auf Diagnose, Therapie und Komplikationen	87
4.2	Inzidenz der SAE und Sterblichkeit.....	89
4.3	Akute Herzinsuffizienz.....	91
4.4	Zerebrovaskuläre Komplikationen	94
4.5	Periphere Blutungen.....	96
4.6	Periphere Embolien	97
4.7	Reanimationen	98
4.8	Synkopen	99
4.9	Sonstige Komplikationen	100
4.10	SAE Management als Mittel zur Verbesserung der Therapiesicherheit und Mortalitätssenkung	101
4.11	Limitationen	103
4.12	Schlussfolgerungen.....	103
5.	<i>Literaturverzeichnis</i>	104
	<i>Eidesstattliche Versicherung</i>	112
	<i>Lebenslauf</i>	113
	<i>Publikationsliste</i>	115
	<i>Danksagung</i>	117

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bewertungsgrundlage für ischämische zerebrovaskuläre Komplikationen	21
Tabelle 2: Bewertungsgrundlage für hämorrhagische zerebrovaskuläre Komplikationen	21
Tabelle 3: Bewertungsgrundlagen für Akute Herzinsuffizienz.....	22
Tabelle 4: Bewertungsgrundlagen für Periphere Embolie.....	22
Tabelle 5: Bewertungsgrundlagen für Periphere Blutungen	23
Tabelle 6: Bewertungsgrundlagen Reanimation	24
Tabelle 7: Bewertungsgrundlagen für Synkopen	24
Tabelle 8: Anzahl der SAE der Registerpopulation (n= 9582 Patienten)	27
Tabelle 9: Relative Verteilung der SAE der Registerpatienten.....	28
Tabelle 10: Art des Vorhofflimmerns zum Zeitpunkt Registereinschluss bei SAE Patienten (Registerpatienten)*	29
Tabelle 11: Ort des SAE-Auftretens (Registerpatienten)*	29
Tabelle 12: Letalität (Registerpatienten)	29
Tabelle 13: Letalität als Folge eines SAE (Registerpatienten).....	30
Tabelle 14: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚AHF‘ zu VHF (Registerpatienten)	32
Tabelle 15: Diagnose des Zentrums bei SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ (Registerpatienten)	33
Tabelle 16: Befunde Bildgebung bei SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ (Registerpatienten).....	33
Tabelle 17: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚zerebrovaskuläre Komplikationen‘ zu VHF (Registerpatienten)	34
Tabelle 18: Lokalisation der Blutung (Registerpatienten)	35
Tabelle 19: CEC-Beurteilung und kausale Zusammenhänge des SAE ‚periphere Blutung‘ (alle Registerpatienten)	36
Tabelle 20: Lokalisation der Embolie (Registerpatienten).....	37
Tabelle 21: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚periphere Embolie‘ zu VHF (Registerpatienten)	38
Tabelle 22: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚Reanimation‘ zu VHF (Registerpatienten)	39
Tabelle 23: Ursache der Synkope nach Zentrumsangaben (Registerpatienten)	41
Tabelle 24: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚Synkope‘ zu VHF (Registerpatienten)....	41
Tabelle 25: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚Tod‘ zu VHF (Registerpatienten)	43
Tabelle 26: SAE-Arten ‚Sonstige Komplikationen‘ (Registerpatienten)	44
Tabelle 27: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs der ‚sonstigen SAE‘ zu VHF (Registerpatienten)	44
Tabelle 28: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs aller SAE zu VHF (Registerpatienten)	45
Tabelle 29: kumulativer Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs aller SAE zu VHF (Registerpatienten)	46
Tabelle 30: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs aller SAE zur Behandlung von VHF (Registerpatienten)	46
Tabelle 31: Relative Verteilung aller SAE-Typen (Register-/Studienpatienten).....	47
Tabelle 32: VHF-Typ bei Einschluss in das Register/Studie für alle SAE-Typen (Register- /Studienpatienten)*	48
Tabelle 33: Ort des SAE-Auftretens für alle SAE-Typen.....	48
Tabelle 34: SAE-Ausgang aller SAE-Arten (Register-/Studienpatienten).....	49
Tabelle 35: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs aller SAE zu VHF (Register-/Studienpatienten)	50
Tabelle 36: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs aller SAE zur Behandlung von VHF (Register- /Studienpatienten)	50
Tabelle 37: CHADS2-Score aller SAE Patienten (Register-/Studienpatienten).....	51
Tabelle 38 Klinische/radiologische Zeichen der Dekompensation (Register-/Studienpatienten)	51
Tabelle 39 Vermutete Ursache der Dekompensation laut Zentren (Register-/Studienpatienten).....	52
Tabelle 40: Entlassungsort bei SAE ‚akute Herzinsuffizienz‘ (Register-/Studienpatienten)	52
Tabelle 41: Verfügbare EF zum Zeitpunkt des Register-/Studieneinschlusses des SAE ‚AHF‘ (n=363) ..	53
Tabelle 42: EF zum Zeitpunkt des Auftretens des SAE ‚AHF‘ (n=456).....	53

Tabelle 43: Vergleich EF zum Zeitpunkt des Register-/Studieneinschlusses vs. zum Zeitpunkt des SAE ‚AHF‘ (n=312)	53
Tabelle 44: Medikation bei SAE ‚AHF‘	55
Tabelle 45: Medikation bei SAE ‚AHF‘, bei denen eine EF zum Zeitpunkt des SAE verfügbar war (n=456)	55
Tabelle 46: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚AHF‘ zur Behandlung von VHF (Register-/Studienpatienten)	56
Tabelle 47: SAE ‚zerebrovaskuläre Komplikationen‘ Basischarakteristika	57
Tabelle 48: EF zum Zeitpunkt SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ (Register-/Studienpatienten)	57
Tabelle 49: Bildgebung bei SAE ‚zerebrovaskuläre Komplikationen‘ (Register-/Studienpatienten)	58
Tabelle 50: Befund der Bildgebung bei SAE ‚zerebrovaskuläre Komplikationen‘ (Register-/Studienpatienten)	58
Tabelle 51: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚zerebrovaskuläre Komplikationen‘ zur Behandlung von VHF (Register-/Studienpatienten)	59
Tabelle 52: LV-Funktion bei Register-/Studienabschluss SAE ‚periphere Embolien‘ (Register-/Studienpatienten)	60
Tabelle 53: Basismerkmale SAE ‚Periphere Blutungen‘ (Register-/Studienpatienten)	60
Tabelle 54: Lokalisation der Blutung ‚SAE‘ periphere Blutungen (Register-/Studienpatienten)	61
Tabelle 55: Blutungslokalisierung nach Ort des Auftretens SAE ‚Periphere Blutungen‘ (Register-/Studienpatienten)	62
Tabelle 56: Stärke der Blutung (TIMI) SAE ‚periphere Blutungen‘ (Register-/Studienpatienten)	62
Tabelle 57: Antithrombotische Therapie SAE ‚periphere Blutungen‘ (Register-/Studienpatienten)	62
Tabelle 58: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚periphere Blutungen‘ zur Behandlung von VHF (Register-/Studienpatienten)	63
Tabelle 59: Basismerkmale SAE ‚periphere Embolien‘ (Register-/Studienpatienten)	64
Tabelle 60: Antithrombotische Therapie bei SAE ‚periphere Embolien‘ (Register-/Studienpatienten)	65
Tabelle 61: Organmanifestation der Embolien bei SAE ‚periphere Embolien‘ (Register-/Studienpatienten)	65
Tabelle 62: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚Periphere Embolien‘ (Register-/Studienpatienten)	66
Tabelle 63: Basismerkmale bei SAE ‚Reanimation‘ (Register-/Studienpatienten)	67
Tabelle 64: Anzahl der Tage im KH zur SAE Behandlung bei SAE ‚Reanimation‘ (Register-/Studienpatienten)	67
Tabelle 65: Medikation bei SAE ‚Reanimation‘ (Register-/Studienpatienten)	68
Tabelle 66: EF zum Zeitpunkt Registereinschluss bei SAE ‚Reanimation‘ (Register-/Studienpatienten) ..	69
Tabelle 67: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚Reanimation‘ (Register-/Studienpatienten)	69
Tabelle 68: Basismerkmale bei SAE ‚Synkopen‘ (Register-/Studienpatienten)	70
Tabelle 69: EF zum Zeitpunkt Register-/Studieneinschluss bei SAE ‚Synkopen‘ (Register-/Studienpatienten)	70
Tabelle 70: Medikation bei SAE ‚Synkopen‘ (Register-/Studienpatienten)	72
Tabelle 71: Ursachen des SAE ‚Synkopen‘ (Register-/Studienpatienten) laut Zentrum	72
Tabelle 72: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚Synkopen‘ (Register-/Studienpatienten)	73
Tabelle 73: Basismerkmale bei SAE ‚Tod‘ (Register-/Studienpatienten)	74
Tabelle 74: EF bei Einschluss bei SAE ‚Tod‘ (Register-/Studienpatienten)	75
Tabelle 75: Todesursachen lt. Studienzentren bei SAE ‚Tod‘ (Register-/Studienpatienten)	75
Tabelle 76: Weitere Todesumstände laut Zentrum bei SAE ‚Tod‘ (Register-/Studienpatienten)	76
Tabelle 77: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚Tod‘ (Register-/Studienpatienten)	76
Tabelle 78: Basismerkmale bei SAE ‚ventrikuläre Tachykardien‘ (Register-/Studienpatienten)	77
Tabelle 79: LV-Funktion bei Registereinschluss bei SAE ‚ventrikuläre Tachykardien‘ (Register-/Studienpatienten)	78
Tabelle 80: Begleitmedikation bei SAE ‚ventrikuläre Tachykardien‘ (Register-/Studienpatienten)	79
Tabelle 81: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚ventrikuläre Tachykardien‘ (Register-/Studienpatienten)	79

Tabelle 82: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚Pulmonalvenenstenosen‘ (Register-/Studienpatienten)	80
Tabelle 83: Art des Myokardinfarkts Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚akuter Myokardinfarkt‘ (Register-/Studienpatienten)	80
Tabelle 84: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚akuter Myokardinfarkt‘ (Register-/Studienpatienten)	81
Tabelle 85: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚Perikardtamponade/-perforation‘ (Register-/Studienpatienten).....	82
Tabelle 86: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚AVB‘ (Register-/Studienpatienten) ...	83
Tabelle 87: Anteil der Todesfälle als Folge des SAE-Typs	84
Tabelle 88: Relative Verteilung des SAE Tod (primär) und Ausgang Tod (sekundär)	84
Tabelle 89: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚Tod‘ sowie Tod als Folge eines anderen SAE (Register-/Studienpatienten)	85
Tabelle 90: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs der SAE aller Registerpatienten vs. Registerpatienten + Studienpatienten (Synopsis Tabellen 28, 29, 35 und 36)	86
Tabelle 91: Ansätze für prospektives Komplikationsmanagement	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur des AFNET (Quelle: AFNET)	15
Abbildung 2: Verteilung der Studienzentren: die blauen Kreise markieren die Anzahl der rekrutierten Patienten der Zentren (Quelle: AFNET)	16
Abbildung 3: Verteilung der verschiedenen SAE-Arten der Registerpatienten	28
Abbildung 4: NYHA-Klasse bei SAE	31
Abbildung 5: Diagnose bei SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ (Registerpatienten)	33
Abbildung 6: Lokalisation der Blutung (alle Registerpatienten)	35
Abbildung 7: Stärke der peripheren Blutung (TIMI) bei Registerpatienten	36
Abbildung 8: Lokalisation der Embolie (alle Registerpatienten)	37
Abbildung 9: Ursache des SAE Synkope laut Zentrum (Registerpatienten)	40
Abbildung 10: Todesursache laut Zentrum (Registerpatienten)	42
Abbildung 11: Umstände des Todes (Registerpatienten)	43
Abbildung 12: Lokalisation der Blutung bei SAE ‚periphere Blutungen‘ (Register-/Studienpatienten)	61
Abbildung 13: Lokalisation der Embolie bei SAE ‚periphere Embolien‘ (Register-/Studienpatienten)	65
Abbildung 14: SAE-Ausgang bei ‚sonstigen SAE‘ (Register-/Studienpatienten)	77
Abbildung 15: Art der VT bei SAE ‚ventrikuläre Tachykardien‘ (Register-/Studienpatienten)	78

Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
ACS	<i>Akutes Coronarsyndrom</i>
ACT	<i>Activated clotting time</i>
AE	<i>Adverse Event</i>
AFNET	<i>Kompetenznetz Vorhofflimmern</i>
AHF	<i>Akute Herzinsuffizienz (Acute Heart Failure)</i>
ARB	<i>Angiotensin-Rezeptorblocker</i>
ASS	<i>Acetylsalicylsäure</i>
ATT	<i>Antithrombozytäre Therapie</i>
AVB	<i>AV-Block</i>
BAA	<i>Bradyarrhythmia absoluta</i>
BMBF	<i>Bundesministerium für Bildung und Forschung</i>
cCT	<i>Cerebrales Computertomogramm</i>
CEC	<i>Critical Event Committee</i>
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRO	<i>Clinical Research Organization</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
DOAK/DOAC	<i>Direkte orale Antikoagulantien</i>
DZHK	<i>Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung</i>
EF	<i>Ejektionsfraktion</i>
EKG	<i>Elektrokardiogramm</i>
EPU	<i>Elektrophysiologische Untersuchung</i>
FU	<i>Follow-Up</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
HFpEF	<i>Heart Failure with preserved Ejection Fraction</i>
HFrfEF	<i>Heart Failure with reduced Ejection Fraction</i>
HKT	<i>Hämatokrit</i>
ICB	<i>Intracranielle Blutung</i>
ICD	<i>Implantierter Cardioverter-Defibrillator</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation</i>
IHF	<i>Institut für Herzinfarktforschung</i>
INR	<i>International normalized ratio</i>
KHK	<i>Koronare Herzkrankheit</i>
LAA	<i>Linksatriales Vorhofohr (left atrial appendage)</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LMWH	<i>Niedermolekulares Heparin (Low molecular weight heparin)</i>
LV	<i>linksventrikulär</i>
LVEF	<i>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NOAK/NOAC	<i>Neue bzw. Nicht-VKA orale Antikoagulantien</i>
NSTEMI	<i>Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

OAK	<i>Orale Antikoagulation</i>
OP	<i>Operation</i>
PHT	<i>Plötzlicher Herztod</i>
PRIND	<i>Prolongiertes ischämisches neurologisches Defizit</i>
PTT	<i>Patielle Thromboplastinzeit</i>
PV	<i>Pulmonalvene</i>
RCT	<i>Randomized clinical trial</i>
SAE	<i>Serious Adverse Events</i>
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
SR	<i>Sinusrhythmus</i>
STEMI	<i>ST-Hebungs-Myokardinfarkt</i>
TAA	<i>Tachyarrhythmia absoluta</i>
TEE	<i>Transösophageale Echokardiographie</i>
TIMI	<i>thrombolysis in myocardial infarction</i>
TTE	<i>Transthorakale Echokardiographie</i>
UAW	<i>Unerwünschte Arzneimittelwirkung</i>
UFH	<i>Unfraktioniertes Heparin</i>
USA	<i>United States of America</i>
VKA	<i>Vitamin-K-Antagonist</i>
VT	<i>Ventrikuläre Tachykardie</i>

Zusammenfassung / Abstract

Die vorliegende Zwischenanalyse gibt anhand einer Stichprobe von 9582 Patienten mit Vorhofflimmern einen Überblick über durch ein „Critical Event Committee“ (CEC) validierte „Serious Adverse Events“ (SAE), die in Deutschland zwischen 2004-2009 bei Patienten mit Vorhofflimmern auftraten, welche in das Register des Kompetenznetzes Vorhofflimmern (AFNET) eingeschlossen wurden.

Jeder sechste Patient (16,5 %) mit Vorhofflimmern erlebte eine schwerwiegende Komplikation. Bei 26,8 % war ein Zusammenhang mit der Arrhythmie zumindest möglich. Ein nicht unbeträchtlicher Anteil (5,2 %) der Vorhofflimmer-assoziierten SAE waren der medikamentösen Rezidivprophylaxe bzw. interventionell-operativen Therapie zuzuordnen (1,9/3,3 %). Synkopen traten häufiger bei paroxysmalem Vorhofflimmern auf und waren in ca. 30 % kausal auf die Arrhythmie oder deren Behandlung zurückzuführen. 50 % der Todesfälle als Folge eines SAE traten bei zerebrovaskulären Komplikationen und akuter Herzinsuffizienz auf.

Die durch das Projekt A7 bzw. das CEC innerhalb des AFNET herausgearbeiteten Mechanismen der SAE bieten zahlreiche Ansätze, prospektiv die Therapiesicherheit zu erhöhen und möglicherweise die Mortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern zu senken. Insofern ist die Durchführung von Registern unter Verstärkung von CEC-Strukturen auch jenseits von randomisierten Studien medizinisch sinnvoll.

The present interim analysis, based on a sample of 9582 patients with atrial fibrillation, provides an overview of the “serious adverse events” (SAE) validated by a “critical event committee” (CEC) that occurred in Germany between 2004 and 2009 in patients with atrial fibrillation who were enrolled into the registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET).

Every 6th patient (16.5 %) with atrial fibrillation experienced a serious complication. In 26.8 %, a relation with the arrhythmia was at least possible. A considerable proportion (5.2 %) of SAEs associated with atrial fibrillation could be assigned to drug-based recurrence prophylaxis or interventional-surgical therapy (1.9 / 3.3 %). Syncope occurred more frequently in paroxysmal atrial fibrillation and was causally attributable to the arrhythmia or its treatment in about 30 %. 50 % of deaths as a result of SAE occurred in patients with cerebrovascular complications and acute heart failure.

The mechanisms of the SAE, pointed out by the A7 project and the CEC as part of the AFNET, offer numerous approaches to prospectively increase the safety of therapy and possibly reduce mortality in patients with atrial fibrillation. In this respect, the implementation of registries with the continuation of CEC structures are reasonable from a medical point of view beyond randomized clinical trials.

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung, von der in Deutschland etwa zwei Millionen Menschen betroffen sind (1).

Das Auftreten von Vorhofflimmern ist altersassoziiert und steigt von 0,5 % im Alter von 40 Jahren auf ca. 20-30 % im Alter > 80 Jahren (2). Dies ist pathophysiologisch z.T. darin begründet, dass altersabhängige Veränderungen des Vorhofgewebes wie z.B. Ersatz der Vorhofmuskulatur durch Fibrose das Auftreten der Arrhythmie begünstigen kann (3-5).

Auf der anderen Seite führt die durch eine bessere Gesundheitsversorgung, Ernährung und weniger Kriege verlängerte Lebenszeit aber auch zur Entwicklung anderer Erkrankungen, die wiederum das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen können, wie z.B. eine arterielle Hypertonie oder eine Koronare Herzerkrankung (KHK).

Vorhofflimmern erhöht die Mortalität, vor allem durch das assoziierte erhöhte Schlaganfallrisiko (6). Durch die Identifikation von Risikofaktoren für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko und die Entwicklung abgeleiteter Scores zur Risikostratifikation thromboembolischer Komplikationen bei Vorhofflimmern können zunehmend Menschen mit deutlich erhöhtem Schlaganfallrisiko identifiziert und mit einer Antikoagulation behandelt werden. Eine deutliche Senkung der Sterblichkeit konnte daher in den letzten 20 Jahren durch die wachsende Nutzung einer Antikoagulation bei Vorhofflimmern und Verbesserung der Therapiestrategien erzielt werden (7).

Andererseits erhöht die Einnahme einer oralen Antikoagulation das Blutungsrisiko, insbesondere auch durch schlecht eingestellte INR-Werte. Dies hat zur Entwicklung einer Reihe neuer Antikoagulantien und Therapieansätze zur Erhöhung der Sicherheit bei Antikoagulation geführt, u.a. auch zur Entwicklung der Faktor-Xa- und direkten Thrombin-Inhibitoren, die sukzessiv eingeführt und evaluiert wurden (8-11).

Die Identifikation und Behandlung der Komorbiditäten, die Vorhofflimmern begünstigen, stellte einen weiteren kontinuierlichen Entwicklungspfad dar in dem Bemühen, die Morbidität und Mortalität bei Vorhofflimmern zu verringern. Hierzu zählen u.a. die Koronare Herzerkrankung, arterielle Hypertonie, Schlafapnoe, Übergewicht und Alkoholkonsum (12).

Die Frage schließlich, ob Vorhofflimmern nach Auftreten belassen und lediglich die Herzfrequenz kontrolliert werden oder ob eine Rhythmisierung von Vorhofflimmern angestrebt werden sollte, wird klinisch-wissenschaftlich seit Jahrzehnten untersucht, ohne dass bisher eine abschließende einheitliche Schlussfolgerung gezogen werden konnte. Aus klinischer Sicht wird bei symptomatischen Patienten eine Rhythmisierung zunächst häufig als erster Ansatz gewählt, auch, da nicht vorhergesagt werden kann, wie lange ein rezidivfreies Intervall, insbesondere bei erstmaligem Auftreten der Arrhythmie, anhält. Aus prognostischer Sicht, aber auch unter Aspekten der kardiopulmonalen

Belastbarkeit und Lebensqualität, konnten allerdings zahlreiche Studien keinen Unterschied zwischen Rhythmusergleichhaltung und Herzfrequenzkontrolle feststellen (13-15).

Diese Sicht wurde kürzlich durch die Ergebnisse der EAST-Studie hinterfragt, die unter frühem Rhythmusergleichhaltung eine Senkung des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall, Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz oder akutem Koronarsyndrom von 5 auf 3,9 %/ 100 Patientenjahren bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten beobachtete (16).

Daher wird in Zukunft die Identifikation von Subgruppen wichtig, welche von einer Rhythmuskontrolle profitieren. Antiarrhythmika, insbesondere der Klasse I zur Rhythmuskontrolle, treten durch begrenzte Effektivität und ihre Proarrhythmie bei struktureller Herzerkrankung und begrenzter Effizienz zunehmend in den Hintergrund, während ablativ Verfahren an Sicherheit und Effizienz gewinnen, ohne derzeit die Arrhythmie heilen zu können oder die Prognose zu verbessern (17-20).

Inzwischen gibt es aber Hinweise, dass bei Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern eine Ablation auch die Prognose verbessern kann (21).

Diese Dynamik verdeutlicht, wie wichtig es ist, neue Therapieverfahren zu entwickeln und in Studien klinisch zu prüfen, gewonnene Evidenz in der Breite umzusetzen und die Sicherheit des therapeutischen Vorgehens langfristig zu überprüfen. Dieser Prämisse hat sich das Kompetenznetz Vorhofflimmern (AFNET) gewidmet, welches translational und transsektoral angelegt wurde: Gleichermaßen wurden Grundlagenerkenntnisse (Teilbereich C) erarbeitet, in klinischen Prüfungen (Teilbereich B) umgesetzt und evaluiert und fortwährend in einem großen deutschlandweiten Register begleitet.

Hierbei spielten die Erkennung und Erfassung der Morbidität und Mortalität von Patienten mit Vorhofflimmern eine wichtige Rolle, um einerseits die Sicherheit der z.T. neu entwickelten Therapien zu beurteilen, andererseits auch zu evaluieren, wie sich die Implementierung der dynamischen Änderungen der Therapie von Vorhofflimmern in der Breite der Bevölkerung auswirkt.

Zur Auswertung und Beurteilung dieser Morbidität und Mortalität anhand von Komplikationen, den „Serious Adverse Events“ (SAE), wurde ein interdisziplinär angelegtes Critical Event Committee (CEC) eingeführt, dessen Arbeit und Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit beschrieben werden.

Hierzu wird zunächst ein Überblick über das Auftreten und die relative Verteilung von SAE in der Registerpopulation gegeben. Das Register erfasste zwischen 2004 und 2006 Patienten mit Vorhofflimmern, die im Rahmen der Regelversorgung in Praxen und Krankenhäusern behandelt wurden.

In einem zweiten Schritt werden alle SAE der Registerpatienten aber auch der Patienten, die in Studien des Netzwerks eingeschlossen wurden, hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs eines SAE mit der Arrhythmie Vorhofflimmern oder deren Therapie untersucht.

Zum Schluss werden aus den epidemiologischen Daten abgeleitete Vorschläge zur Vermeidung von SAEs vorgestellt.

1.2 Das BMBF und die Kompetenznetze in der Medizin

Um eine schnellere Umsetzung von Forschungsergebnissen in die Praxis zu erzielen, rief das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Jahr 1999 eine Fördermaßnahme ins Leben - die Kompetenznetze in der Medizin. Diese zielten darauf ab, überregional den Wissenstransfer aus der Forschung in die praktische Anwendung zu befördern. Es wurden Netzwerke zu definierten Krankheitsbildern aufgebaut, die durch eine hohe Morbidität oder Mortalität gekennzeichnet waren.

Es entstanden 17 „Kompetenznetze in der Medizin“, von der Grundlagenforschung über die klinische und epidemiologische Forschung bis zur Einrichtung von Registern und Biomaterialbanken reichend und unter Beteiligung aller 36 Universitätskliniken in Deutschland. Zudem entstanden auch zahlreiche Praxisnetzwerke.

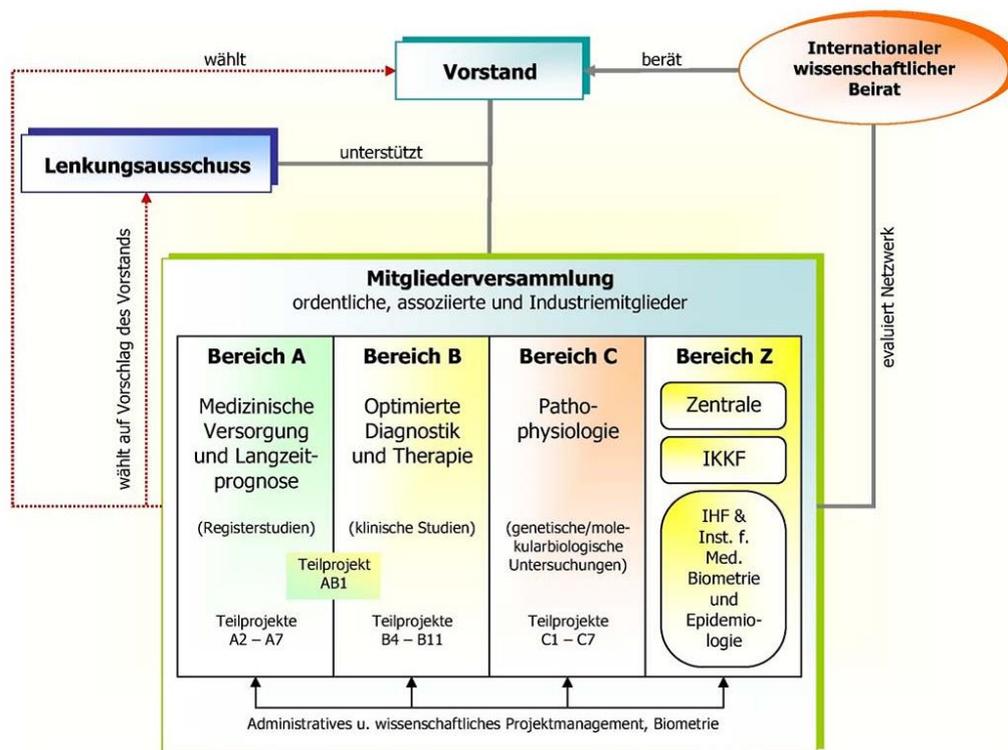
Die initial 17 Kompetenznetze erhielten in drei Förderphasen Fördermittel von rund 225 Mio. € (1999-2007). Je Netz waren zwischen 20 und über 100 Standorte bzw. Einrichtungen beteiligt. In allen Netzen gemeinsam gab es 250 Forschungsprojekte und 500 Personalstellen aus Fördermitteln (22, 23).

1.3 Kompetenznetz Vorhofflimmern

1.3.1 Struktur

Das Kompetenznetz Vorhofflimmern (AFNET) ist ein bundesweiter Forschungsverbund aus Ärzten, Wissenschaftlern und Betroffenen, die mit dem Ziel zusammenarbeiten, die Behandlung und Versorgung von Vorhofflimmerpatienten zu verbessern. Das Netzwerk besteht seit 2003 und wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Inzwischen ist es nach Ende der Förderungsdauer im Jahr 2010 als eingetragener Verein ‚Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V.‘ verstetigt (24). Die Netzwerkzentrale befindet sich am Universitätsklinikum Münster.

Abbildung 1: Struktur des AFNET (Quelle: AFNET)

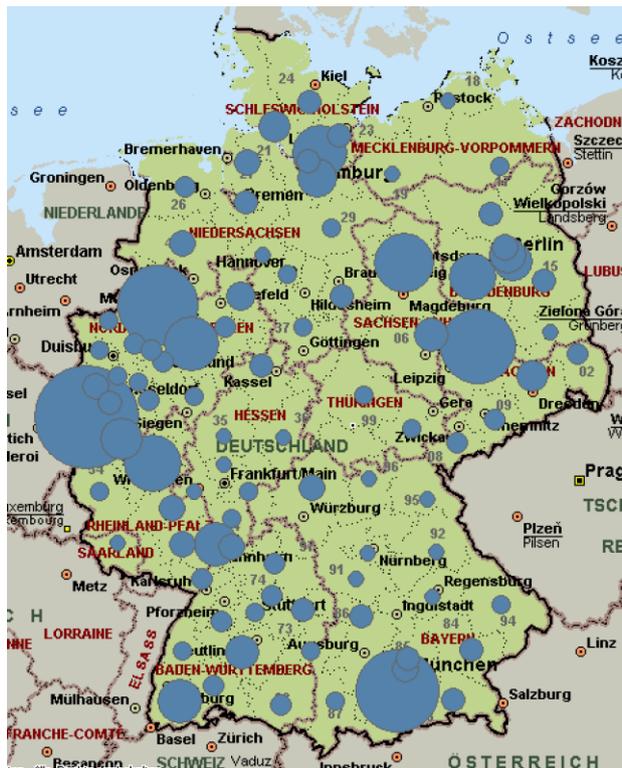


Die Wissenschaftler und Ärzte arbeiteten an der Entwicklung neuer Methoden zur Diagnostik und Therapie der häufigsten Herzrhythmusstörung Vorhofflimmern. Dazu wurden multiple Unterprojekte ins Leben gerufen. Dabei handelt es sich Projekte sowohl in der Grundlagen- als auch in der klinischen Forschung (Abbildung 1).

Zur Erleichterung der Zusammenarbeit wurde Deutschland in 13 Regionen aufgeteilt. In diesen Regionen übernahm jeweils eine Uniklinik oder ein regionales Krankenhaus die Aufgaben eines Regionalen Koordinierungszentrums. Es diente als Ansprechpartner und Vermittler zwischen den einzelnen Zentren und der Netzwerkzentrale (Abbildung 2).

Das Kompetenznetz Vorhofflimmern baute ein bundesweites Register mit insgesamt mehr als 10.000 Patienten auf, die bis zu 5 Jahre nachbeobachtet wurden. Die Rekrutierung des Basisregisters AB1 mit 9582 Patienten erfolgte von Februar 2004 bis Ende März 2006 (25).

Abbildung 2: Verteilung der Studienzentren: die blauen Kreise markieren die Anzahl der rekrutierten Patienten der Zentren (Quelle: AFNET)



Einschluss ins Register AB1:

16.02.2004 - 31.03.2006

194 Zentren

- 13 Universitäten/Koordinierungszentren
- 59 Regionale Krankenhäuser
- 63 niedergelassene Kardiologen
- 59 Internisten/Allgemeinärzte

Einschluss von 9582 Patienten

Darüber hinaus führte das Kompetenznetz Vorhofflimmern mehrere multizentrische klinische Studien durch, in denen neue Behandlungsmethoden evaluiert wurden. Es handelte sich dabei sowohl um Medikamentenstudien als auch um Studien, die neue operative oder technische Therapieansätze untersuchten.

1.3.2 Vorstand

Der Vorstand des Kompetenznetzes setzte sich zum Zeitpunkt der Gründung und Durchführung des Registers aus vier Personen zusammen: Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Breithardt (Münster), der auch als Sprecher des Netzwerks fungierte, Prof. Dr. med. G. Steinbeck (München), Prof. Dr. med. T. Meinertz (Hamburg) und Prof. Dr. med. P. Hanrath (Aachen). Von 2005 bis 2012 war Frau Prof. Dr. med. U. Ravens (Dresden) Mitglied des Vorstands.

Der aktuelle Vorstand besteht aus Prof. Dr. med. Andreas Götte (Paderborn), Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof (Hamburg), Prof. Dr. Dr. Ulrich Schotten (Maastricht) und Prof. Dr. med. Stephan Willems (Hamburg).

1.3.3 Laufzeiten

Folgende Laufzeiten wurden durch das BMBF gefördert:

1. Förderphase	Laufzeit: 01.03.2003 - 31.05.2006	Fördersumme: 7,6 Mio. €
2. Förderphase	Laufzeit: 01.06.2006 - 31.05.2008	Fördersumme: 5,7 Mio. €
3. Förderphase	Laufzeit: 01.06.2008 - 31.12.2014	Fördersumme: 5,1 Mio. €

Eine Anschlussförderung/-kooperation erfolgt seit 2015 durch das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK)

1.3.4 Konzept, Studien, Ziele

Ziele des Netzwerks und der Verstetigung waren die Durchführung sowohl eigener Projekte als auch das Vorhalten einer Infrastruktur wie auch das Verfügbarmachen von Vorhofflimmer-bezogener Daten für weitere wissenschaftliche und industrielle/kommerzielle Nutzungen. Dies mündete u.a. in zahlreiche, durch Wissenschaftler des Netzwerks initiierte Studien in Zusammenarbeit mit der forschenden Pharma-/Medizintechnik-Industrie (26). Dabei wurde u.a. auf den Patientenpool des AFNET-Registers zurückgegriffen.

2. Methodik

2.1 Aufgabe des Critical Event Committee (CEC)

Die Arbeitsstruktur des CEC wurde, federführend durch Prof. Dr. med. Oeff, etabliert, um alle Serious Adverse Events (SAE) der zwischen Februar 2004 und März 2006 im AB1-Register des AFNET eingeschlossenen Patienten sowie der nachfolgend in Studien und Unterregister des AFNET rekrutierten Patienten zeitnah zu analysieren und auf ihren kausalen Zusammenhang zu Vorhofflimmern hin zu bewerten. Zur Entscheidungsgrundlage lagen dem CEC die anonymisierten demographischen und medizinischen Daten der SAE-Patienten vor, welche zuvor vom SAE-Zentrum Brandenburg von den Studienzentren angefordert worden waren.

2.2 Datenmanagement und Statistik

Die Patienten wurden im Rahmen des AFNET-Registers alle 6 Monate kontaktiert und strukturiert nach dem Verlauf der Arrhythmie sowie deren Therapie befragt und eine erweiterte kardiale Anamnese erhoben. Diese Follow-Ups erfolgten durch einen persönlichen Besuch, telefonisch oder schriftlich. Die erhobenen Daten wurden in die Datenbank des AFNET (MARVIN) eingegeben. Diese Datenbank wurde durch das IKKF als ausführende CRO in München verwaltet. Die Datenauswertung erfolgte durch das Institut für Herzinfarktforschung (IHF) in Ludwigshafen und durch Prof. Wegscheider, Universitäres Herzzentrum Hamburg.

Die vorliegende Arbeit beruht auf Auswertungen des IHF, welche mittels SAS erstellt wurden, sowie auf durch das IHF aufbereiteten Datenbankauszügen. Angegeben wurden Prozentsätze und Anzahlen, Median und Quartile oder Mittelwert und Standardabweichung. Die Signifikanzen wurden mittels χ^2 (Unterschiede in Proportionen für dichotome Charakteristika) oder Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (Unterschiede in der Verteilung metrischer Variablen) ermittelt.

2.3 CEC-Struktur und Arbeitsabläufe: Das Projekt A7

2.3.1 Erfassung von Komplikationen innerhalb des AFNET und die Arbeit des SAE-Zentrums Brandenburg (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01678456)

Inhalt des Projektes war die detaillierte Erfassung der Komplikationen (SAE) von im Rahmen des Kompetenznetzes Vorhofflimmern eingeschlossenen Patienten. Hierzu zählte die Erfassung der SAE-Umstände, der klinischen Einordnung der SAE sowie die kausale Zuordnung der SAE zu Vorhofflimmern und dessen Therapien.

Die Auswertung der Komplikationen und ihrem kausalen Zusammenhang mit Vorhofflimmern sollte einen Überblick über den aktuellen Stand von Epidemiologie und

Therapieformen geben und der Verbesserung der Therapie in der täglichen Praxis dienen.

Folgende Ereignisse wurden systematisch erfasst: Kardioembolische Komplikationen (zum Beispiel Schlaganfall, periphere Embolien), Komplikationen der Therapie von Antiarrhythmika oder Antikoagulantien (z.B. Blutungen, Herzrhythmusstörungen), akute kardiale Dekompensation, Komplikationen interventioneller diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen (z. B. durch eine Katheterablation) sowie andere Komplikationen (z. B. Myokardinfarkt, Kammertachykardie). Bei Letzteren war die Datenbankeingabe frei, d.h. auch seltene Komplikationen wurden aufgenommen und gingen in die Bewertung ein. Weiterhin wurde jeder Todesfall auf einen Zusammenhang mit Vorhofflimmern überprüft.

Zu den Aufgaben des SAE-Zentrums Brandenburg gehörten u.a.:

- Anforderung von Befunden bei den Studienzentren
- Kontaktieren von Hausärzten zum Erhalt von Informationen
- Überprüfung der erhaltenen Berichte auf Vollständigkeit und Abgleich mit den Datenbankeinträgen
- Nachforderung fehlender Befunde (Mail, Fax, Telefonat)
- Telefonate mit Patienten und Angehörigen zum Erhalt weiterer Information
- Anforderung von Berichten bei Ärzten, Krankenhäusern und Gesundheitsämtern
- Korrektur und Vervollständigung von Datenbankeinträgen
- Verblindung der Berichte und Vorbereitung der CEC-Sitzungen
- Durchführung der CEC-Sitzungen
- Eingabe der CEC-Beurteilung in die Datenbank
- Zusammenarbeit mit IKKF und Zentralem Follow-up in Münster
- Nachverfolgung der unklaren Todesfälle
- Hilfestellung für Studienzentren bei der Bearbeitung und Eingabe der SAE
- Teilnahme an den DSMB-Sitzungen der AFNET-Studien

2.3.2 Personelle Struktur des Critical Event Committee (CEC)

Das CEC bestand aus drei Mitgliedern, zwei Kardiologen und einem Neurologen. Diese tagten in regelmäßigen Abständen und bewerteten die SAE auf ihren Zusammenhang mit Vorhofflimmern. Die CEC-Mitglieder waren im Einzelnen: Professor Dr. med. M. Oeff, (Städt. Klinikum Brandenburg, Hochschulklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg), als Vorsitzender, Professor Dr. med. U. Tebbe (Klinikum Lippe-Detmold, Detmold) sowie Prof. Dr. med. K.G. Häusler, Charité (Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin). Diese wurden unterstützt durch ein CEC-Team aus ärztlichen und nichtärztlichen Mitarbeitern.

Durch die aktive Mitarbeit bei den sieben EHRA/AFNET Consensus Conferences 2007-2019 flossen die Ergebnisse der Teilprojektarbeit u.a. in die Beschlüsse und Guidelines der europäischen Fachgesellschaften ein.

2.3.3 Bewertungsgrundlagen

Die Bewertung der SAE erfolgte nach zuvor festgelegten Kriterien. Es wurden in der Registerprozedur u.a. erwartbare Komplikationen festgelegt, welche besonders begutachtet werden sollten. Bei diesen handelte es sich um Komplikationen des Vorhofflimmerns sowie dessen Behandlung. Zudem wurden weitere kardiale Komplikationen zur Begutachtung vordefiniert. Unabhängig davon wurden alle sonstigen SAE auf SAE-Kriterien entsprechend ICH/GCP (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use/Good clinical practice) untersucht und eingeordnet.

Es erfolgte eine Bewertung nach Evidenzgraden auf einen definitiven, wahrscheinlichen, möglichen, unwahrscheinlichen und keinen kausalen Zusammenhang mit Vorhofflimmern. Dazu wurden die zuvor festgelegten Kriterien genutzt. Hinzu kam die persönliche Einschätzung der Experten ('expert's opinion'). Bei unzureichend vorliegenden Informationen erfolgte die Einteilung in ‚nicht zu klassifizieren‘, was aber nach Möglichkeit vermieden wurde.

Zur Vereinfachung wird in der vorliegenden Analyse ein definitiver Zusammenhang als Evidenzgrad I, ein wahrscheinlicher Zusammenhang als Evidenzgrad II und ein möglicher Zusammenhang als Evidenzgrad III bezeichnet.

2.3.3.1 Bewertungsgrundlagen für das SAE Zerebrovaskuläre Komplikationen

Die Zerebrovaskulären Komplikationen beinhalteten sowohl ischämische (zerebrale Ischämie, TIA: transitorische ischämische Attacke, PRIND: prolongiertes ischämisches neurologisches Defizit) als auch hämorrhagische zerebrovaskuläre Ereignisse.

Es wurden nach Möglichkeit CT- oder MRT-Bilder als Bewertungsgrundlage herangezogen. Anhand der MRT- bzw. CT-Morphologie erfolgte die Klassifikation in territoriale oder lakunäre Infarkte. Zusätzlich flossen die klinischen Symptome sowie Befunde von EKG, TTE/TEE (transthorakale Echokardiographie/transösophageale Echokardiographie) und Gefäßultraschall in die Bewertung ein. Bei unklarem Befund wurden die Zentren kontaktiert und ggf. weitere Befunde nachgefordert.

Die Bewertung der Zerebrovaskulären Komplikationen erfolgte im CEC federführend durch den erfahrenen Neurologen.

Bewertung der Ischämischen Schlaganfälle

- Berücksichtigung der Dopplerbefunde der Carotiden und ggf. auch anderer Gefäßsysteme unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Arteriosklerose (Stenosen, Plaques, Verschlüsse) anhand vorliegender Ultraschallbefunde
- CCT- bzw. MRT: es wurde stets versucht, eine CD-Kopie der Bilder zu beschaffen. Ansonsten wurde anhand des schriftlichen Befundes beurteilt, der vorliegen musste.
- die Morphologie sollte für den Nachweis einer embolischen Genese *territorial sein*, im Gegensatz zu *lakunär* als Ausdruck einer generellen Angiopathie

- Nachweis eines LAA-Thrombus im TEE als sicherer Hinweis für eine embolische Genese
- Beurteilung des EKG vom Zeitpunkt des SAE: Wenn Vorhofflimmern vorlag, steigerte das die Wahrscheinlichkeit
- Je nach vorliegenden Befunden Beurteilung des Zusammenhangs in definitiv, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich und kein Zusammenhang

Detallierte cCT Analyse:

Ischämischer Territorialinfarkt: in multiplen Gefäßarealen, auch kontralateral, kardioembolischer Genese

Lakunärer Mikroinfarkt: durch Angiopathie, kausaler Zusammenhang mit Vorhofflimmern unwahrscheinlich

Tabelle 1: Bewertungsgrundlage für SAE Ischämische zerebrovaskuläre Komplikationen

CEC-Beurteilung	Herz	Makroangiopathie	OAK	cCT
Kein Zusammenhang	SR	+++	INR 3	Lakunärer Infarkt
Möglich	VHF	++	INR 2	Territorialinfarkt
Wahrscheinlich	VHF + Herzerkrankung	+	INR < 2	Territorialinfarkte mehrere, auch kontralateral
Definitiv	VHF + Vorhof-Thrombus	-	-	Territorialinfarkt mit sekundärer Einblutung

SR: Sinusrhythmus; VHF: Vorhofflimmern; OAK: orale Antikoagulation; cCT: cerebrale Computertomographie; INR: internationalized normalized ratio, CEC: critical event committee

Bewertung der intrakraniellen Blutungen

- Quantitative Berücksichtigung der oralen Antikoagulation nach INR-Wert.

Tabelle 2: Bewertungsgrundlage für SAE Hämorrhagische zerebrovaskuläre Komplikationen

CEC-Beurteilung	OAK	ATT	LMWH / UFH	andere Ätiologie
Kein Zusammenhang	INR < 1.5	-	-	++
Möglich	INR 1.5 - 2.5	+	-	+
Wahrscheinlich	INR 2.5 - 3.5	+	+	-
Definitiv	INR > 3.5	++	+	-

OAK: orale Antikoagulation; der dem Ereignis nächstliegende INR-Wert wurde für die Bewertung herangezogen; LMWH: low molecular weight heparin; UFH unfractionated heparin; ATT: antithrombozytäre Therapie

Bewertung der traumatischen Hirnblutungen

- Trauma nicht als ursächlicher Zusammenhang von Vorhofflimmern zu ICB, es wird aber bei geringem Trauma und bei vorliegender therapeutischer OAK ein Zusammenhang zum Vorhofflimmern angenommen.
- Bei Spontanblutungen unter OAK ohne Trauma besteht mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Zusammenhang zum Vorhofflimmern

2.3.3.2 **Bewertungsgrundlagen für das SAE Akute Herzinsuffizienz (AHF)**

Das Auftreten des Ereignisses akute Herzinsuffizienz (AHF) wurde als SAE definiert bei Auftreten einer akuten Herzinsuffizienz mit Anstieg von mindestens einem der Faktoren Gewicht oder Verschlechterung der NYHA Klasse um mind. eine Klasse. Als Vergleichszeitpunkt wurde das letzte verfügbare Follow-Up vor Dekompensation verwendet.

Ein (definitiver, wahrscheinlicher, möglicher) Zusammenhang mit Vorhofflimmern wurde gesehen, wenn beim Ereignis entweder neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder eine Verschlechterung der Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern (z.B. TAA oder BAA) vorlagen. Es wurden zugrundeliegende kardialen Vorerkrankungen, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion sowie Herzrhythmus und –frequenz zum Zeitpunkt des Ereignisses als Kriterien der Bewertung herangezogen. Falls kein Zusammenhang zwischen AHF und Vorhofflimmern ersichtlich war, wurden weitere im Zusammenhang mit dem Auftreten von AHF vorliegende, die Dekompensation begünstigende Faktoren wie KHK, Vitien, hypertensive Entgleisung, exazerbierte COPD (chronic obstructive pulmonary disease), Infekte, Anämie etc. analysiert.

Tabelle 3: Bewertungsgrundlagen für SAE Akute Herzinsuffizienz

CEC-Beurteilung	Herzfrequenz bei Ereignis	Herzrhythmus bei Ereignis	Schwerwiegende kongestive Erkrankungen
Unwahrscheinlich	Normfrequent	SR	+++
Möglich	100-120	VHF	++
Wahrscheinlich	120-140	VHF	+
Definitiv	> 140	VHF	-

2.3.3.3 **Bewertungsgrundlagen für das SAE Periphere Embolien**

Bei peripheren Embolien wurden Verschlüsse der unteren Extremitäten, aber auch der Abdominalorgane und Retina beurteilt. Besonderes Augenmerk erfuhr die begleitende antithrombozytäre bzw. Antikoagulantien-Therapie.

Tabelle 4: Bewertungsgrundlagen für SAE Periphere Embolie

CEC-Beurteilung	INR	Kombination OAK/ ATT	Herzrhythmus bei Ereignis
Unwahrscheinlich	2-3	+++	SR
Möglich	1-2	++	VHF
Wahrscheinlich	<1	+	VHF + Herzerkrankung
Definitiv	Keine OAK	-	VHF + VH-Thrombus

2.3.3.4 **Bewertungsgrundlagen für das SAE Peripheren Blutungen**

Vordefinierte, zu beurteilende Szenarien betrafen obere und untere gastrointestinale Blutungen, Epistaxis und Gelenkeinblutungen. Ein weiterer Fokus waren interventionsassoziierte Blutungen wie Hämatome in der Leiste nach Herzkatheter und

elektrophysiologischer Untersuchung (EPU), Einblutungen in die Schrittmachertasche nach Schrittmacherimplantation sowie thorakale Blutungen mit Rethorakotomie nach herzchirurgischen Eingriffen. Hierbei wurde sorgfältig die Umstände einer evtl. Antikoagulationstherapie herausgearbeitet.

Blutungen wurden durch das TIMI-Blutungs-Klassifizierungs-Schema klassifiziert:

Minimal: Jedes klinisch offenkundige Zeichen einer Blutung (einschließlich bildgebender Diagnostik), welche mit einem Abfall des Hämoglobinwertes von < 3 g/dl verbunden ist oder, falls der Hämoglobinwert nicht vorliegt, einem Abfall des Hämatokritwertes (HKT) von < 9 %.

Geringfügig: Jedes klinisch offenkundige Zeichen einer Blutung (einschließlich bildgebender Diagnostik) welche mit einem Abfall des Hämoglobinwertes von 3 bis ≤ 5 g/dl verbunden ist (oder, falls der Hämoglobinwert nicht vorliegt, einem Abfall des HKT von 9 bis ≤ 15 %).

Stark: Jede intrakranielle Blutung oder jedes klinisch signifikante, offenkundige Zeichen einer Blutung in Verbindung mit einem Abfall des Hämoglobinwertes von > 5 g/dl oder, falls der Hämoglobinwert nicht vorliegt, einem Abfall des HKT > 15 %).

Signifikant: Die Kombination von „starken“ und „geringfügigen“ Blutungen.

Fremdeinwirkung: Jede Blutung, die infolge einer invasiven Prozedur auftritt.

Spontan: Jede Blutung, die nicht unmittelbares Ergebnis einer invasiven Prozedur ist (z.B. Zahnfleischbluten, Nasenbluten, Magen-Darm-Blutungen).

Tabelle 5: Bewertungsgrundlagen für SAE Periphere Blutungen

CEC-Beurteilung	INR	Kombination OAK/ ATT Hemmer	Spontanblutung	Heparin	Umstände
Unwahrscheinlich	< 1	-	-	+ / -	Bei diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen
Möglich	1-2	+	+	+ / -	
Wahrscheinlich	2-3	++	++	+ / -	
Definitiv	>3	+++	+++	+ / -	

2.3.3.5 Bewertungsgrundlagen für das SAE Reanimationen

Beim SAE Reanimation war fester Bestandteil des Vorgehens, Kontakt mit den Studienzentren aufzunehmen und auch vorklinische Befunde zu eruieren, die im Rahmen der Beurteilung des SAE Reanimation wichtig waren. Aufgrund der Rettungsketten war dies gleichermaßen notwendig wie schwierig. Besonderes wurde bei der Bewertung durch das CEC auf das Vorliegen einer antiarrhythmischen Medikation und deren Begleitumstände (z.B. strukturelle Herzerkrankung) geachtet, die evtl. als Auslöser einer malignen Herzrhythmusstörung in Frage kam.

Tabelle 6: Bewertungsgrundlagen für SAE Reanimation

CEC-Beurteilung	Proarrhythmien/UAW/Long QT
Unwahrscheinlich	-
Möglich	+
Wahrscheinlich	++
Definitiv	+++

UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen

2.3.3.6 Bewertungsgrundlagen für das SAE Synkopen

Eine Abgrenzung von Synkope, Präsynkope und Kollaps (zentrales Kriterium Bewusstseinsverlust) sowie Erfassung der Umstände, Begleitmedikation und Prodromi waren Kern der Bewertung dieses SAE. Wurden diese Ereignisse von Patienten retrospektiv geschildert, so dass keine Dokumentation vorlag und das Ereignis auch nicht von Zeugen beobachtet wurde, war eine Herabstufung auf ein AE (Adverse Event) vorgesehen, soweit keine ärztliche Untersuchung oder Behandlung erfolgt war, die eine Synkope diagnostiziert hatte. Zur Bewertung dieses SAE wurde akribisch nach begleitenden oder nachfolgenden EKG-Dokumentationen von Arrhythmien gesucht.

Tabelle 7: Bewertungsgrundlagen für SAE Synkopen

CEC-Beurteilung	VHF bei Ereignis	Andere Ursachen	unter AAD
Unwahrscheinlich	kein	+++	-
Möglich	+	++	+
Wahrscheinlich	Tachykard/bradykard	+	++
Definitiv	>160/min, <30/min, Pausen	-	+++

AAD: antiarrhythmic drug therapy

2.3.3.7 Bewertungsgrundlagen für das SAE Todesfälle

Die Bewertung der Todesfälle wurde wie folgt strukturiert: Aufgrund erwartbar lückenhafter medizinischer Dokumentation wurden Angaben auf den Totenscheinen eingeholt, von denen man im Vorfeld allerdings ausging, dass sie in vielen Fällen unvollständig bezüglich eines Zusammenhangs mit der Arrhythmie sein würden. Daher waren die Mitarbeiter des SAE-Zentrum Brandenburg instruiert, in vielen Fällen über Telefonate mit Angehörigen oder den Hausärzten die Todesursache und den Verlauf vor dem Tod in Erfahrung zu bringen.

2.3.3.8 Bewertungsgrundlagen für das SAE Sonstigen Komplikationen

Die Gruppe der sonstigen Komplikationen war ereignisoffen, d.h. alle Komplikationen, die der Definition eines SAE entsprechend von den Studienzentren gemeldet wurden, wurden bewertet und auf einen möglichen Zusammenhang mit Vorhofflimmern analysiert. Hierzu wurde eine Freitexteingabe vorgehalten, in die alle weiteren Komplikationen von den einzelnen Zentren eingegeben werden konnten. Dies sollte gewährleisten, dass auch seltene oder bislang unbekannt/nicht erwartete SAE erkannt wurden.

Vordefinierte SAE in dieser Gruppe waren z.B. Komplikationen wie akuter Myokardinfarkt, Perikardtamponade, Perikardperforation, Endokarditis, Pulmonalvenenstenose, ventrikuläre Tachykardie. Erfasst werden sollten sowohl kardiovaskuläre Komplikationen als auch weitere Komplikationen, die im Sinne von GCP/ICH als SAE definiert wurden, z.B. Pneumonien oder alle weiteren notfallmäßigen stationären Aufnahmen. Eine elektive stationäre Aufnahme, wie z.B. geplante Koronarintervention, wurde nicht als SAE gewertet.

2.3.4 Rekrutierungszeiträume der Studien

Während der Rekrutierungszeit wurden Patienten, die bereits im Register aufgenommen waren, auch in Studien eingeschlossen. Nach Ende der Rekrutierung für das Register erfolgte eine weitere Studienrekrutierung, diese Patienten waren dann aber nicht mehr Teil der Analyse der Registerpopulation.

Das CEC beurteilte sowohl SAE der Registerpopulation wie auch aller Studienpatienten unabhängig vom Einschluss in das Register.

SAE folgender Studien wurden vom CEC bewertet:

Flec-SL	242 Patienten, Rekrutierung Mai 2007 - März 2010
BACE-PACE	263 Patienten, Rekrutierung Januar 2005 - Oktober 2008
ANTIPAF	422 Patienten, Rekrutierung Januar 2005 - Mai 2009
GAP-AF	233 Patienten, Rekrutierung Februar 2006 - März 2010
CATH-AF	1170 Patienten, Rekrutierung Januar 2006 - November 2007
CAR-AF	1100 Patienten, Rekrutierung 2005-2008

2.3.5 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit bietet im ersten Schritt eine Übersicht über die Häufigkeit und Verteilung von SAE aller im Netzwerkregister (AB1) eingeschlossenen Patienten zum Stichtag der Zwischenauswertung am 16.10.2009.

Im zweiten Schritt erfolgt eine Analyse aller berichteten SAE (Registerpatienten sowie während und nach Beendigung der Registerrekrutierung eingeschlossener

Studienpatienten) bis zum Tag der Zwischenanalyse 16.10.2009, bei denen in einem interdisziplinären Gremium aus Neurologen und Kardiologen herausgearbeitet wurde, welche SAE eine kausale Verbindung zu Vorhofflimmern aufwiesen und dieser Evidenzgrad semiquantitativ festgelegt wurde.

In einem dritten Schritt werden aus den SAE Daten abgeleitete Vorschläge zur zukünftigen Vermeidung von SAEs vorgestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Übersicht der SAE der in das AFNET-Register AB1 eingeschlossenen Patienten zum Stichtag 16.10.2009

3.1.1 Inzidenz SAE in der Registerpopulation

Bei 9582 Registerpatienten wurden zwischen Einschluss und dem Datum der Zwischenanalyse 2564 gemeldete SAE durch das CEC beurteilt. Von diesen wurden 2190 als SAE bestätigt, 373 hingegen als AE klassifiziert.

Diese 2190 SAE traten bei 1576 Patienten auf, somit kam es bei 16,5 % der Registerpatienten zum Auftreten eines SAE. 614 Patienten wiesen mehrere SAE auf, im Mittel traten 1,4 SAE pro Patienten auf (range: 1-10 Ereignisse pro Patienten).

Das häufigste primäre SAE war das SAE ‚Tod‘, gefolgt von ‚Akuter Herzinsuffizienz‘.

Tabelle 8 gibt die Inzidenz der verschiedenen SAE bei den Registerpatienten wieder.

Zur perspektivischen Einordnung und Vergleichbarkeit der Häufigkeit der SAE wurde die Follow-Up-Dauer der SAE Patienten, die an das CEC übermittelt wurde, in der folgenden Tabelle auf 1000 Patientenjahre hochgerechnet. Nimmt man an, dass alle Patienten 2004 rekrutiert worden wären, ergäbe sich eine maximale mögliche Follow-Up-Dauer von 5 Jahren (für alle SAE Patienten), bei Einschluss aller Patienten 2006 eine hypothetische minimale Follow-Up-Dauer von 3 Jahren (für alle SAE Patienten).

Beispiel SAE Tod und min. FU-Dauer 3 Jahre: 538 Todesfälle / (9582 Patienten x 3 Jahre) 28746 Jahre x 1000 = 18,7 SAE Tod auf 1000 Patientenjahre.

Tabelle 8: Anzahl der SAE der Registerpopulation bis 16.10.2009 (n= 9582 Patienten)

Art des SAE	n	Inzidenz (%)	Inzidenz/ 1000 Patientenjahre (min. FU 3 Jahre) n	Inzidenz/ 1000 Patientenjahre (max. FU 5 Jahre) n
Tod (primär)	538	5,6	18,7	11,2
Tod (sekundär Folge anderer SAE)	232			
Tod (gesamt)	770	8,0	26,8	16,1
Akute Herzinsuffizienz	518	5,4	18,0	10,8
Zerebrovaskuläre Komplikationen	234 [#]	2,4	8,1	4,9
- Hirninfarkt, TIA, PRIND	190	2,0	6,6	4,0
- Hirnblutung	42	0,4	1,5	0,9
Periphere Blutungen	221	2,3	7,7	4,6
Reanimation	43	0,4	1,5	0,9
Synkopen	132	1,4	4,6	2,8
Periphere Embolien	29	0,3	1,0	0,6
Sonstige Komplikationen*	475	5,0	16,5	9,9
Gesamt	2190	16,5	76,2	45,7

*Sonstige Komplikationen: Akuter Myokardinfarkt, Perikardtamponade, Perikardperforation, Endokarditis, ventrikuläre Tachykardien, Pulmonalvenenstenose, AV-Block II/III, Pneumothorax sowie seltene Einzelkomplikationen, die per Freitext in die Datenbank eingegeben wurden. ^{#2} Patienten fehlende Angaben

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum von Registereinschluss bis zum Auftreten der SAE lag bei 18 ± 15 (0-62) Monaten.

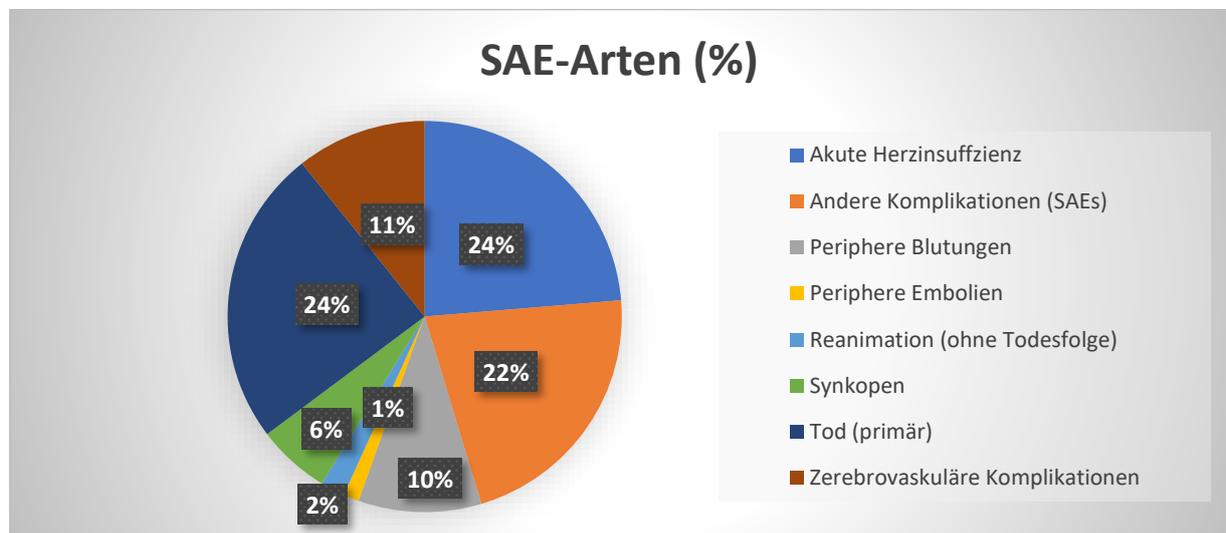
Die relative Verteilung der SAE ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Relative Verteilung der SAE der Registerpatienten

	n	% aller SAE
SAE TOD (primär)	538	24,6
Tod (sekundär Folge anderes SAE)	232	10,6
Tod (gesamt)	770	35,2
Akute Herzinsuffizienz	518	23,7
Zerebrovaskuläre Komplikationen*	234	10,7
- Hirninfarkt, TIA, PRIND	190	8,7
- Hirnblutung	42	1,9
Periphere Blutungen	221	10,1
Synkopen	132	6,0
Reanimation	43	1,9
Periphere Embolien	29	1,3
Andere Komplikationen (SAEs)	475	21,7
Gesamt	2190	100,0

*2 fehlende Angaben

Abbildung 3: Verteilung der verschiedenen SAE-Arten der Registerpatienten



3.1.2 Art des Vorhofflimmerns bei SAE Fällen zum Zeitpunkt Registereinschluss

Bei Einschluss in das Register lag bei den meisten Registerpatienten mit SAE permanentes Vorhofflimmern vor (Tabelle 10). Lediglich bei den SAE Synkope, periphere

Embolien und sonstige SAE zeigte sich ein höherer Anteil von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern.

Tabelle 10: Art des Vorhofflimmerns zum Zeitpunkt Registereinschluss bei SAE-Patienten (Registerpatienten)*

VHF-TYP	Akute Herz- insuffizienz	Sonstige SAEs	Periphere Blutungen	Periphere Embolien	Reanimation	Synkopen	Tod (primär)	Zerebrovaskuläre Komplikationen	Gesamt
Erste Episode	5,8%	11,6%	12,7%	10,3%	14,0%	10,6%	7,2%	10,3%	9,1%
Paroxysmal	24,3%	33,3%	27,1%	34,5%	18,6%	40,9%	20,8%	28,2%	27,1%
Persistierend	21,8%	18,3%	18,1%	24,1%	20,9%	14,4%	19,3%	17,5%	19,2%
Permanent	42,5%	33,1%	39,4%	27,6%	34,9%	31,1%	44,8%	38,5%	39,2%
Unbekannt	5,2%	3,2%	6,0%	3,4%	11,6%	3,0%	7,8%	5,6%	5,2%
keine Angaben	0,4%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%
Gesamt	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

*häufigste Art für jedes SAE fett markiert

3.1.3 Ort des SAE Auftretens

Die überwiegende Zahl der SAE trat zuhause auf, lediglich bei Blutungen und Embolien war ein höherer Anteil von Ereignissen im Krankenhaus zu verzeichnen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Ort des SAE-Auftretens (Registerpatienten)*

ORT	Akute Herz- insuffizienz	Sonstige SAE	Blutung peripher	Embolie peripher	Reanimation	Synkope	Tod primär	Zerebrovask. Komplikationen	Gesamt
Krankenhaus	13,9%	27,2%	38,9%	51,7%	62,8%	14,4%	49,8%	22,6%	30,5%
Zu Hause	83,8%	70,3%	56,6%	44,8%	20,9%	62,1%	40,5%	73,5%	63,3%
Praxis	0,8%	0,8%	2,3%	0,0%	2,3%	0,8%	1,1%	0,4%	1,0%
Anderer Ort	1,5%	1,7%	2,3%	3,4%	14,0%	22,7%	8,6%	3,4%	5,1%
Gesamt	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

*häufigste Art für jedes SAE fett markiert

3.1.4 Letalität

Das primäre SAE Tod trat bei 538 Patienten ein, 232 Patienten starben als Folge eines anderen SAE (SAE mit Ausgang Tod). Somit betrug die Sterblichkeit der Registerpatienten im Nachbeobachtungszeitraum 8,0%. 1/3 aller SAE war somit primär (SAE primärer Tod) sowie sekundär (nach einem anderen SAE) tödlich.

Tabelle 12: Letalität (Registerpatienten)

Letalität	Gesamt	Primäres SAE Tod	Tod als Folge anderer SAE (sekundär)
(%)	8,0	5,6	2,4
n	770	538	232

Die Letalität als Folge eines SAE ist in Tabelle 13 wiedergegeben. Die beiden SAE mit der größten sekundären Sterblichkeit sind ‚Akute Herzinsuffizienz‘ und ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘. Zusammen machen sie 49,5 % der sekundären Letalität nach Auftreten eines SAE aus.

Tabelle 13: Letalität als Folge eines SAE (Registerpatienten)

SAE TYP	Ausgang Tod (n)	Gesamt (n)	Anteil (%)
Reanimation	22	43	51,2
Periphere Embolien	8	29	27,6
Zerebrovaskuläre Komplikationen	45	234	19,2
Akute Herzinsuffizienz	93	518	17,9
Periphere Blutungen	11	221	5,0
Synkopen	0	132	0,0
Andere Komplikationen	53	475	11,2
Gesamt	232	2190	10,5

3.2 Charakteristika der einzelnen SAE der in das AFNET-Register AB1 eingeschlossenen Patienten zum Stichtag 16.10.2009

3.2.1 Akute Herzinsuffizienz

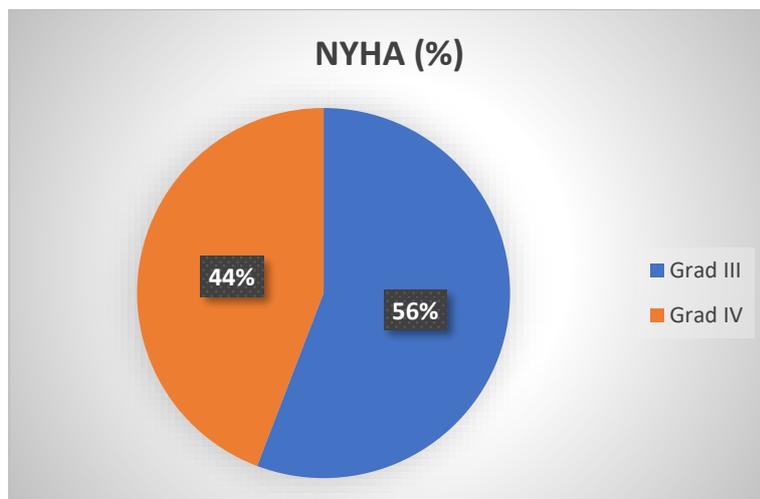
Es wurden bis zum 16.10.2009 518 Ereignisse einer akuten Herzinsuffizienz vom CEC als SAE bestätigt. Diese Ereignisse traten bei 388 Patienten auf, was einer Inzidenz von 4,0 % bei den Registerpatienten entspricht, mit einer Spannweite von 1-9 SAE pro Patienten.

Die Mehrzahl der Ereignisse (84 %) trat zu Hause auf, 14 % ereigneten sich im Krankenhaus (Tabelle 11). Bei fast allen Patienten (99,4 %) erfolgte eine stationäre Behandlung.

Die Art des Vorhofflimmerns bei Einschluss in das Register wurde in 43 % der Fälle als permanent, in 22 % als persistierend und in 24 % als paroxysmal angegeben (Tabelle 10).

Die Herzinsuffizienz war symptomatisch im Sinne NYHA III bei 56 % der betroffenen Patienten, Ruhedyspnoe/NYHA IV lag bei 44 % vor (Abbildung 4).

Abbildung 4: NYHA-Klasse bei SAE



33 % der Patienten wurden wieder vollständig wiederhergestellt, 18 % der Patienten verstarben im Rahmen des Ereignisses (Tabelle 13).

72,8 % der Patienten konnten nach Hause entlassen werden, die übrigen wurden weiterverlegt.

Tabelle 14 stellt die Beurteilungen des CEC hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs des SAE zu Vorhofflimmern dar. 16,8 % (n=87) aller SAE ‚Akute Herzinsuffizienz‘ wurden als zumindest mögliche Folge (Evidenzgrad I-III) von Vorhofflimmern bewertet.

Tabelle 14: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚AHF‘ zu VHF (Registerpatienten)

Akute Herzinsuffizienz	Definitiv (I)	Wahrscheinlich (II)	Möglich (III)	Unwahrscheinlich	Kein Zusammenhang	Fehlende Information	Gesamt
VHF-FOLGE	11	29	47	38	393	0	518
FOLGE OAK/ATT	0	0	0	0	518	0	518
REZIDIVPROPHYLAXE	0	1	0	0	517	0	518
THERAP. INTERV	0	0	1	0	517	0	518
DIAG. INTERV	0	0	0	0	517	1	518

*Doppelnennungen möglich; Evidenzgrad I: definitiver Zusammenhang; Evidenzgrad II wahrscheinlicher Zusammenhang; Evidenzgrad III: möglicher Zusammenhang; OAK: orale Antikoagulation (Vitamin-K Antagonisten oder Heparin); ATT: antithrombozytäre Therapie (ASS oder Clopidogrel)

3.2.2 Zerebrovaskuläre Komplikationen

Es wurden 234 zerebrovaskuläre Komplikationen als SAE gemeldet (Inzidenz 2,4 %).

Nach Angaben der Studienzentren handelte es sich unter Berücksichtigung klinischer und bildgebender Faktoren in 54 % (n=127) um einen ischämischen Hirninfarkt, in 23 % (n=54) um eine TIA, in 4 % (n=9) um eine PRIND und in 18 % (n=42) um eine Hirnblutung. Bei 0,8 % (n=2) fehlten Angaben (Abbildung 5).

Abbildung 5: Diagnose bei SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ (Registerpatienten)

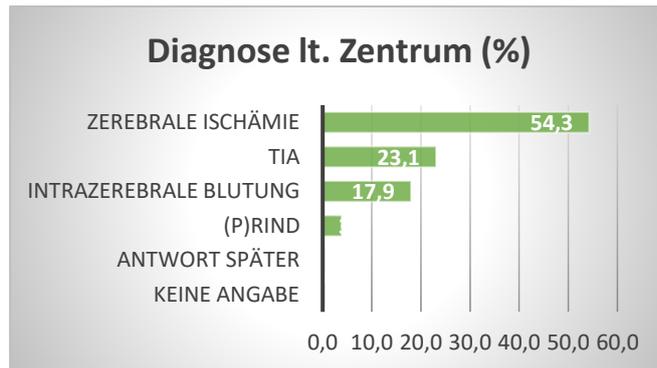


Tabelle 15: Diagnose des Zentrums bei SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ (Registerpatienten)

	Häufigkeit	%
Zerebrale Ischämie	127	54,3
TIA	54	23,1
Intrazerebrale Blutung	42	17,9
(P)RIND	9	3,8
Keine Angaben	1	0,4
Antwort später	1	0,4
Gesamt	234	100,0

Bei 92 % (n=214) erfolgte eine zerebrale Bildgebung (86,5 % CT, 13,5 % MRT). Bei 8 % erfolgte keine Bildgebung bzw. waren keine Informationen verfügbar. Bei 55,6 % (n=119) wurde ein ischämischer Hirninfarkt, bei 21,0 % (n=45) eine intrazerebrale Blutung nachgewiesen (Tabelle 16). Zerebrale Blutungen stellten somit einen Anteil von 16 % aller Blutungen (peripher und zerebral) im Register dar.

Tabelle 16: Befunde Bildgebung bei SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ (Registerpatienten)

	Hirninfarkt		Hirnblutung	
	n	%	n	%
Ja	119	55,6	45	21,0
Nein	85	39,7	162	75,7
Unbekannt	10	4,7	7	3,3
Gesamt	214	100	214	100,0

Die Ereignisse traten überwiegend (74 %) zu Hause auf und in 23 % im Krankenhaus (Tabelle 11). In 96 % der Fälle erfolgte eine stationäre Behandlung.

47 % der Patienten konnten wieder nach Hause entlassen werden. Bei 22 % erfolgte eine Verlegung in die Reha-Klinik, 6 % wurden in ein anderes Krankenhaus verlegt.

Eine vollständige Wiederherstellung gelang in 27 % der Patienten, 19 % verblieben mit temporärer und 15 % mit bleibender neurologischer Beeinträchtigung. 19 % der Patienten verstarben an dem SAE (Tabelle 13).

Zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register bestand bei 38,5 % dieser SAE Patienten permanentes, bei 17,5 % persistierendes und bei 28,2 % paroxysmales Vorhofflimmern (Tabelle 10).

Bei 63,7 % (n=149) der Patienten wurden zum Zeitpunkt des Ereignisses Angaben zum EKG gemacht. In diesem war in 60,4 % Vorhofflimmern und in 24,8 % Sinusrhythmus nachweisbar.

Tabelle 17 fasst die Beurteilungen des CEC hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs des SAE zu Vorhofflimmern zusammen. 11 (4,7 %) der zerebrovaskulären Komplikationen wurden vom CEC als definitive oder wahrscheinliche Folge (Evidenzgrad I-II) von diagnostischen oder therapeutischen Interventionen zur Behandlung von Vorhofflimmern bewertet.

Tabelle 17: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚zerebrovaskuläre Komplikationen‘ zu VHF (Registerpatienten)

Zerebrovaskuläre Komplikationen	Definitiv (I)	Wahrscheinlich (II)	Möglich (III)	Unwahrscheinlich	Kein Zusammenhang	Nicht zu klassifizieren	Gesamt
VHF-FOLGE	15	102	82	24	10	1	234
OAK-FOLGE	4	15	13	3	199	0	234
AAD-FOLGE	0	0	0	0	0	0	234
THERAP. INTERV	9	1	1	0	223	0	234
DIAG. INTERV	1	0	0	0	233	0	234

*Doppelnennungen möglich; Evidenzgrad I: definitiver Zusammenhang; Evidenzgrad II wahrscheinlicher Zusammenhang; Evidenzgrad III: möglicher Zusammenhang

3.2.3 Periphere Blutungen

Es wurden 221 Blutungen als SAE gemeldet. Somit erlitten 2,3 % der Registerpatienten bis zum Zeitpunkt der Auswertung eine periphere Blutung. Dies entspricht einem Anteil von 84 % aller Blutungen im Register (zerebral und peripher).

Es handelte sich in 41 % um Blutungen in Weichteile, Muskeln oder Haut. Bei 42 % wurde eine gastrointestinale Blutungsquelle angegeben (Abbildung 6, Tabelle 18).

Abbildung 6: Lokalisation der Blutung (Registerpatienten)

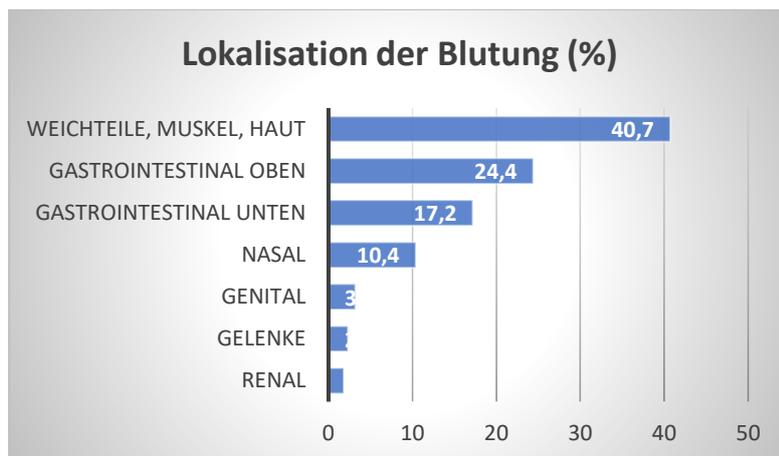
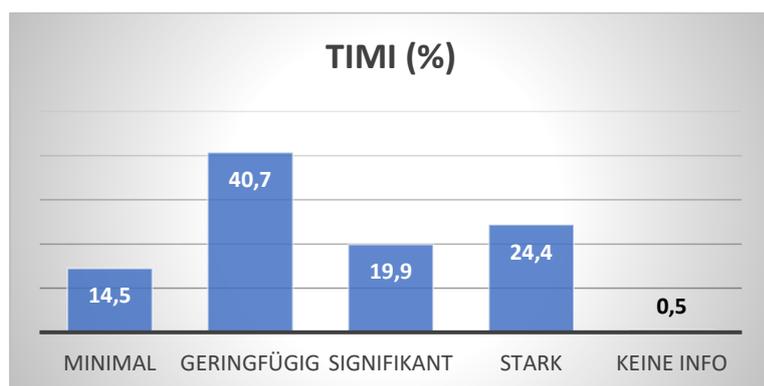


Tabelle 18: Lokalisation der Blutung (Registerpatienten)

Ort der Blutung	Häufigkeit	%
Gastrointestinal oben	54	24,4
Gastrointestinal unten	38	17,2
Gelenke	5	2,3
Genital	7	3,2
Nasal	23	10,4
Renal	4	1,8
Weichteile, Muskel, Haut	90	40,7
Gesamt	221	100,0

In 55 % der Fälle wurde die Stärke der Blutung als geringfügig oder minimal angegeben, bei 45 % als signifikant oder stark (Abbildung 7).

Abbildung 7: Stärke der peripheren Blutung (TIMI) bei Registerpatienten



Der VHF-Typ bei Einschluss in das Register wurde bei diesen SAE Patienten in 27 % der Fälle als paroxysmal, 18 % als persistierend und 39 % als permanent angegeben (Tabelle 10). Zum Zeitpunkt des SAE wurde der Herzrhythmus in 45 % als arrhythmisch, zu 30 % als rhythmisch dokumentiert, bei 25 % war er unbekannt.

In 57 % trat die Komplikation zu Hause auf, in 39 % im Krankenhaus, in 2 % in der Arztpraxis sowie anderenorts in 2 % (Tabelle 11).

Bei 94 % der Patienten erfolgte eine stationäre, bei 4 % eine ambulante und bei 2 % keine ärztliche Behandlung. 57 % der Patienten wurden vollständig wiederhergestellt, 5 % der Patienten verstarben an den Folgen des SAE (Tabelle 13).

Bei 10,4 % aller Blutungen (n=23) wurde vom CEC ein definitiver oder wahrscheinlicher Zusammenhang (Evidenzgrad I-II) mit einem therapeutischen/diagnostischen Eingriff zur Diagnose/ Behandlung von Vorhofflimmern gesehen (Tabelle 19).

Tabelle 19: CEC-Beurteilung und kausale Zusammenhänge des SAE ‚Periphere Blutung‘ (alle Registerpatienten)

BLUTUNGEN	Definitiv (I)	Wahrscheinlich (II)	Möglich (III)	Unwahrscheinlich	Kein Zusammenhang	Nicht zu klassifizieren	Gesamt
VHF-FOLGE	73	48	33	9	58	1	221
FOLGE OAK/ATT	59	48	34	9	70	0	221
THERAP. INTERV	18	1	0	0	202	0	221
DIAG. INTERV	3	1	0	0	217	0	221

* Evidenzgrad I: definitiver Zusammenhang; Evidenzgrad II wahrscheinlicher Zusammenhang; Evidenzgrad III: möglicher Zusammenhang

3.2.4 Periphere Embolien

Es wurden 29 Fälle einer peripheren Embolie dokumentiert (Inzidenz 0,3 %, Tabelle 8). Die Mehrzahl (55 %/ n= 16) betraf die unteren Extremitäten. In 24 % (n=7) der Ereignisse kam es zu einer Darmischämie, in jeweils einem Fall wurde eine Embolie in Auge, Niere und Milz nachgewiesen (Abbildung 8, Tabelle 20).

Abbildung 8: Lokalisation der Embolie (alle Registerpatienten)

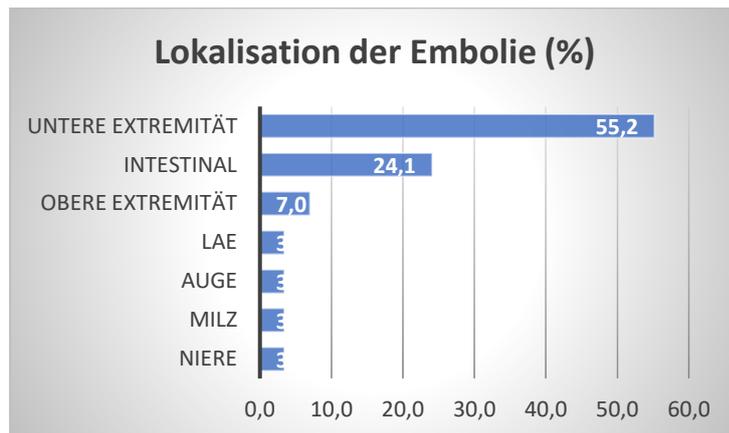


Tabelle 20: Lokalisation der Embolie (alle Registerpatienten)

Embolieort	n	%
Oberer Extremität	2	7,0
Untere Extremität	16	55,2
Niere	1	3,4
Milz	1	3,4
Intestinal	7	24,1
Auge	1	3,4
Lunge	1	3,4
Gesamt	29	99,9

Der Typ des Vorhofflimmerns wurde bei diesen SAE-Fällen zum Einschluss in das Register in 34,5 % als paroxysmal, in 27,6 % als persistierend und in 24,1 % als permanent beschrieben. Zum Zeitpunkt des SAE war der Herzrhythmus in 45 % arrhythmisch, in 10 % regelmäßig und bei 45 % nicht bekannt.

In 52 % der Fälle trat die Embolie im Krankenhaus auf, in 45 % zu Hause und in 3 % an anderem Ort (Tabelle 11). Eine stationäre Behandlung erfolgte in 97 % der Ereignisse, 3 % wurden ambulant behandelt.

Vollständig wiederhergestellt wurden 31 %; 28 % der Patienten verstarben, 27 % waren temporär eingeschränkt, in 7 % bestand das SAE weiter oder es verblieb ein dauerhafter Schaden. 41 % der Patienten wurden nach Hause entlassen, 17 % in ein anderes Krankenhaus und 3,4 % in ein Pflegeheim verlegt.

Das CEC sah in 79,3 % (n=23) der Ereignisse einen definitiven oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit Vorhofflimmern (Tabelle 21).

Tabelle 21: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚Periphere Embolie‘ zu VHF (Registerpatienten)

EMBOLIEN	Definitiv (I)	Wahrscheinlich (II)	Möglich (III)	Unwahrscheinlich	Kein Zusammenhang	Nicht zu klassifizieren
VHF-FOLGE	12	11	3	1	2	29
FOLGE OAK/ATT	0	0	1	0	28	29
THERAP. INTERV	0	1	0	1	27	29
DIAG. INTERV	0	0	0	0	0	29

*Doppelnennungen möglich; Evidenzgrad I: definitiver Zusammenhang; Evidenzgrad II wahrscheinlicher Zusammenhang; Evidenzgrad III: möglicher Zusammenhang

3.2.5 Reanimation

Es wurden 43 Reanimationen als SAE dokumentiert (Inzidenz 0,4 %, Tabelle 8).

Bei den meisten dieser Fälle trat primär Kammerflimmern (n=10) auf, bei vier Patienten lag ein ACS oder (N)STEMI vor, zwei Patienten wurden im Rahmen eines Vitiums (Aortenstenose bzw. nach Mitralklappenersatz-Operation) reanimiert. Der Rest war unbekannt oder lückenhaft dokumentiert/heterogen).

Bei Einschluss in das Register bestand in 19 % paroxysmales Vorhofflimmern, in 21 % persistierendes, in 35 % der Fälle permanentes Vorhofflimmern. Beim Ereignis wurde der Rhythmus in 46 % als arrhythmisch, in 7 % als regelmäßig und in 46 % als unbekannt dokumentiert.

Das Ereignis trat in 63 % im Krankenhaus auf, in 21 % zu Hause und in 2,3 % in der Arztpraxis (14 % anderer Ort) (Tabelle 11). Alle Patienten wurden stationär behandelt.

51 % der Patienten verstarben während 16 % gesundeten, bei 12 % verblieb ein Schaden, bei 21 % war der Ausgang unbekannt). 14 % der Patienten wurden nach Hause entlassen, 16,3 % in eine Reha-Klinik verlegt, 7,0 % in ein anderes Krankenhaus.

Bei 9,3 % (n=4) wurde ein wahrscheinlicher oder möglicher Zusammenhang (Evidenzgrad I-II) mit der Therapie von Vorhofflimmern seitens des CEC gesehen (bei 3 von 4 Ereignissen aufgrund von Antiarrhythmika). In 39 Fällen wurde kein Zusammenhang mit Vorhofflimmern gesehen (Tabelle 22).

Tabelle 22: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚Reanimation‘ zu VHF (Registerpatienten)

Reanimation	Definitiv (I)	Wahrscheinlich (II)	Möglich (III)	Unwahrscheinlich	Kein Zusammenhang	Nicht zu klassifizieren
VHF-FOLGE	0	1	3	0	39	43
FOLGE OAK/ATT	0	0	0	0	43	43
REZIDIVPROPHYLAXE	0	1	2	0	40	43
THERAP. INTERV	0	0	0	0	43	43
DIAGN. INTERV	0	0	0	0	43	43

*Doppelnennungen möglich; Evidenzgrad I: definitiver Zusammenhang; Evidenzgrad II wahrscheinlicher Zusammenhang; Evidenzgrad III: möglicher Zusammenhang

3.2.6 Synkopen

Es wurden 132 Synkopen dokumentiert und vom CEC bewertet. Diese traten bei 128 Patienten auf. 4 Patienten erlitten je 2 Synkopen.

Synkopen traten am häufigsten (62,1 %) zu Hause auf, häufiger (22,7 %) auch außer Haus und gelegentlich (14,4 %) im Krankenhaus (Tabelle 11). In 92 % der Fälle erfolgte eine stationäre, in 4 % eine ambulante und in 4 % keine Behandlung.

Zum Registereinschluss lag bei 41 % paroxysmales, bei 14 % persistierendes und bei 31 % permanentes Vorhofflimmern vor (Tabelle 10).

Die von den Zentren festgestellten Ursachen sind in Abbildung 9 dargestellt. Die häufigste Ursache waren Arrhythmien (46,9 %) davon 28,0 % Bradykardien, 10,6 % Tachyarrhythmie und 8,3 % ventrikuläre Tachykardien. Zerebrovaskuläre Ursachen wurden bei 3,8 %, Reflexsynkopen bei 3,0 %, metabolische Gründe bei 3 % diagnostiziert. 25 % der SAE hatten andere Ursachen (Hypotonie, Orthostase, Aortenstenose, vasovagal), in 18 % der SAE war die Ursache unklar bzw. wurde von den Zentren nicht präzise benannt.

Abbildung 9: Ursache des SAE Synkope laut Zentrum (Registerpatienten)

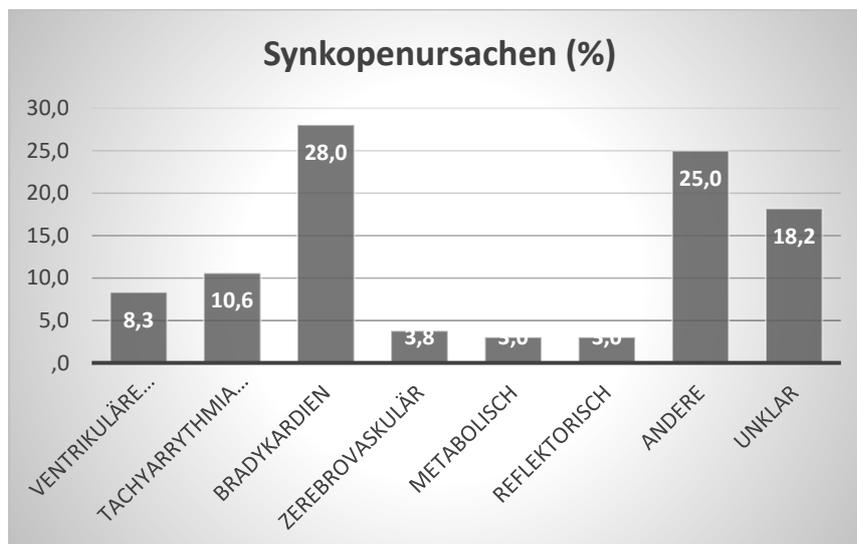


Tabelle 23: Ursache der Synkope nach Zentrumsangaben (Registerpatienten)

	%	Häufigkeit
Bradykardien	28,0	37
Tachyarrhythmia absoluta	10,6	14
Ventrikuläre Tachykardien	8,3	11
Zerebrovaskulär	3,8	5
Metabolisch	3,0	4
Reflektorisch	3,0	4
Andere	25,0	33
Unklar	18,2	24
Gesamt	100,0	132

In 81,8 % erfolgte eine Entlassung nach Hause, in 4,5 % eine Verlegung in ein anderes Krankenhaus, in 2,3 % eine Verlegung in ein Pflegeheim oder in eine Rehaklinik (0,8 %). In 58 % kam es zur vollständigen Wiederherstellung, in 18 % zu einer temporären Einschränkung, in 7 % verblieben Schäden, keiner verstarb (Tabelle 13).

Das CEC stufte 21,2 % aller Synkopen als definitive (n=13) oder wahrscheinliche (n=15) Folge von Vorhofflimmern ein. In 6 % (n=8) wurde ein Zusammenhang mit der medikamentösen oder interventionellen Therapie/Diagnostik von Vorhofflimmern gesehen (Tabelle 24).

Tabelle 24: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚Synkope‘ zu VHF (Registerpatienten)

Synkopen	Definitiv (I)	Wahrscheinlich (II)	Möglich (III)	Unwahrscheinlich	Kein Zusammenhang	Nicht zu klassifizieren	Gesamt
VHF-FOLGE	13	15	19	11	72	2	132
FOLGE OAK/ATT	0	0	0	0	131	1	132
REZIDIVPROPHYLAXE	2	4	5	4	116	1	132
THERAP. INTERV	1	1	0	0	129	1	132
DIAG. INTERV	0	0	0	0	131	1	132

* Evidenzgrad I: definitiver Zusammenhang; Evidenzgrad II wahrscheinlicher Zusammenhang; Evidenzgrad III: möglicher Zusammenhang

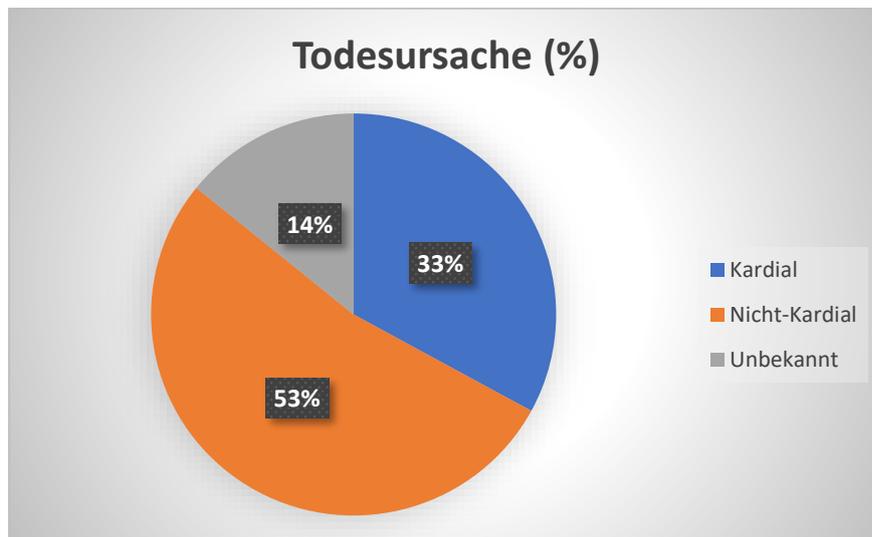
3.2.7 Tod (primäres SAE)

Es wurden bis zum Tag der Zwischenauswertung 538 SAE Todesfälle als primäres SAE bei den Registerpatienten beurteilt. 49,9 % der Patienten starben im Krankenhaus, 40,4 % zu Hause, 1,1 % in der Praxis und 8,6 % an einem anderen Ort. Bei einem Fall fehlen alle Angaben, so dass dieser nicht in die Analyse eingeht.

Es lagen meist nur wenige Daten vor, manchmal nur die Meldung über den Tod des Patienten ohne weitere Angaben. Es wurde durch das SAE-Zentrum Brandenburg versucht, an den Leichenschauchein oder, bei Tod im Krankenhaus, die Arztbriefe einzusehen, was in den meisten Fällen gelang.

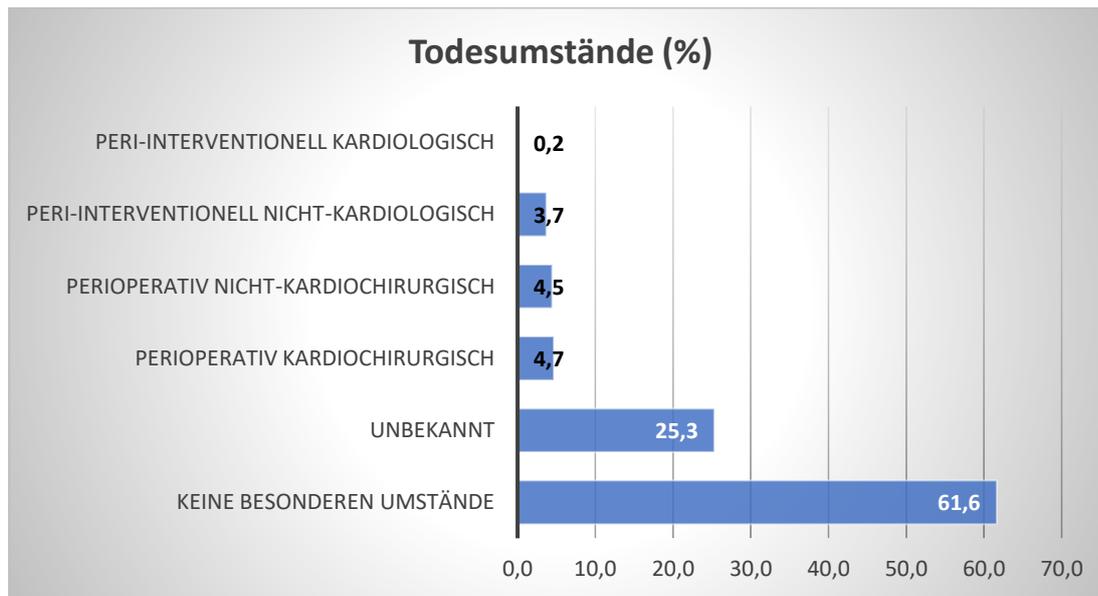
Die Todesursache wurde von den Zentren in 53 % als nicht-kardial, in 33 % als kardial und in 14 % als unbekannt angegeben (Abbildung 10).

Abbildung 10: Todesursache laut Zentrum (Registerpatienten)



Die Angaben zu den Umständen des Ereignisses waren unvollständig: Keine besonderen Umstände des Todes wurden bei 62 % angegeben, bei 26 % waren die Umstände nicht bekannt. In 9 % wurde ein perioperativer und in ca. 4 % eine periinterventioneller (kardialer und nicht-kardialer) Umstand angegeben (Abbildung 11).

Abbildung 11: Umstände des Todes (Registerpatienten)



Bei 45 % der Patienten lag bei Einschluss in das Register permanentes Vorhofflimmern vor. Der Herzrhythmus zum Zeitpunkt des Todes war in 75 % der Fälle nicht bekannt. Eine Autopsie wurde, soweit bekannt, lediglich bei ca. 3 % der Fälle durchgeführt.

Die Daten zum SAE Tod waren, der Art des SAE geschuldet, lückenhaft, so dass eine kausale Zuordnung durch das CEC erschwert wurde. Insofern war in vielen Fällen eine Zuordnung nicht möglich. Ein definitiver Zusammenhang wurde nur in zwei Fällen gesehen. Bei 501 wurde kein Zusammenhang festgestellt, bei 20 Fällen war keine Aussage möglich (Tabelle 25).

Tabelle 25: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ,Tod' zu VHF (Registerpatienten)

Tod (primär)	Definitiv (I)	Wahrscheinlich (II)	Möglich (III)	Unwahrscheinlich	Kein Zusammenhang	Nicht zu klassifizieren	Gesamt
VHF-FOLGE	2	2	8	4	501	20	537
FOLGE OAK/ATT	0	0	0	2	516	19	537
REZIDIVPROPHYLAXE	0	0	0	0	517	20	537
THERAPEUT. INTERV	1	1	1	0	519	13	537
DIAGN. INTERV	0	0	0	0	525	12	537

* Evidenzgrad I: definitiver Zusammenhang; Evidenzgrad II wahrscheinlicher Zusammenhang; Evidenzgrad III: möglicher Zusammenhang

3.2.8 Sonstige SAE

Es wurden 475 SAE als sonstige Komplikationen beurteilt. Diese umfassten eine sehr heterogene Gruppe. Unter anderem traten folgende SAE auf (Tabelle 26):

Tabelle 26: SAE-Arten ‚Sonstige Komplikationen‘ (Registerpatienten)

ART DES SAE	n	%
AMI (Akuter Myokardinfarkt)	81	17,1
VT	54	11,4
ENDOKARDITIS	13	2,7
AV-BLOCK	9	1,9
PERIKARDTAMPONADE	6	1,3
PERIKARDPERFORATION	3	0,6
PULMONALVENENSTENOSE	3	0,6
PNEUMOTHORAX	5	1,1

Bei Einschluss in das Register bestand zu einem Drittel paroxysmales und einem Drittel permanentes Vorhofflimmern.

Das Ereignis trat zu 70 % zu Hause und zu 27 % im Krankenhaus auf (Tabelle 11). In 97 % erfolgte eine stationäre Behandlung. 72 % der Patienten konnten nach Hause entlassen werden, bei 10 % erfolgte eine Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder zur Reha. Etwa 40 % gesundeten vollständig, 27 % waren temporär behindert, 11 % verstarben (Tabelle 13).

Aufgrund der Heterogenität erfolgt in diesem Abschnitt nur eine kumulative Darstellung der Bewertungen hinsichtlich des Zusammenhangs der sonstigen SAE mit Vorhofflimmern. Eine detaillierte Aufschlüsselung erfolgt im weiteren Verlauf für das SAE ‚Sonstige Komplikationen‘ für aller Register-/Studienpatienten (Kapitel 3.6.8 ff).

Das CEC sah in 8,8 % einen definitiven, in 1,9 % einen wahrscheinlichen und in 1,7 % einen möglichen Zusammenhang mit Vorhofflimmern, das entspricht 12,4 % mit Evidenzgrad I-III (Tabelle 27).

Tabelle 27: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs der ‚Sonstigen SAE‘ zu VHF (Registerpatienten)

	VHF-FOLGE		FOLGE OAK/ATT		REZIDIVPROPHYLAXE		THERAP. INTERV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Definitiv	42	8,8	0	0,0	17	3,6	20	4,2
Wahrscheinlich	9	1,9	0	0,0	5	1,1	2	0,4
Möglich	8	1,7	1	0,2	4	0,8	2	0,4
Unwahrscheinlich	4	0,8	1	0,2	0	0,0	2	0,4
Kein Zusammenhang	411	86,5	473	99,6	448	94,3	445	93,7
Nicht zu klassifizieren	1	0,2	0	0,0	1	0,2	0	0,0
Nicht zutreffend	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	0,8
Gesamt	475	100,0	475	100,0	475	100,0	475	100,0

* Evidenzgrad I: definitiver Zusammenhang; Evidenzgrad II wahrscheinlicher Zusammenhang; Evidenzgrad III: möglicher Zusammenhang

3.3 Zusammenfassung: Kausale Assoziation aller SAE-Arten zu Vorhofflimmern (AB1 Registerpatienten)

3.3.1 Kausaler Zusammenhang SAE und Vorhofflimmern

Die Bewertungen der kausalen Zusammenhänge aller SAE sind in Tabelle 28 nochmals zusammengefasst.

Tabelle 28: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs aller SAE zu VHF (Registerpatienten)

SAE Typ	Gesamt	VHF-FOLGE						
		Definitiv (I)	Wahrscheinlich (II)	Möglich (III)	Unwahrscheinlich	Kein Zusammenhang	Nicht zu klassifizieren	Keine Information
Tod (primär)	538	2	2	8	4	501	20	1
Akute Herzinsuffizienz	518	11	29	47	38	393	0	0
Andere Komplikationen	475	42	9	8	4	411	1	0
Periphere Embolien / Blutungen	250	85	59	36	10	60	0	0
- Periphere Embolien	29	12	11	3	1	2	0	0
- Periphere Blutungen	221	73	48	33	9	58	0	0
Zerebrovaskuläre Komplikationen	234	15	102	82	24	10	1	0
- TIA/PRIND/Hirnfarkt	190	11	89	67	20	2	1	0
- Hirnfarkt	127	7	73	39	15	2	1	0
- TIA/PRIND	63	4	26	28	5	0	0	0
Intrakranielle Blutungen	42	42	42	42	42	42	42	42
Synkopen	132	13	15	19	11	72	2	0
Reanimation	43	0	1	3	0	39	0	0
Gesamt	2190	168	217	203	91	1486	24	1

* Evidenzgrad I: definitiver Zusammenhang; Evidenzgrad II wahrscheinlicher Zusammenhang; Evidenzgrad III: möglicher Zusammenhang

17,6 % aller SAE (n=385) waren definitiv oder wahrscheinlich (Evidenzgrad I-II), 26,8 % (n=588) definitiv, wahrscheinlich oder möglich (Evidenzgrad I-III) Folge von Vorhofflimmern oder der Behandlung von Vorhofflimmern. Bei 72 % (n=1577) war kein Zusammenhang bzw. ein unwahrscheinlicher Zusammenhang vorhanden (Tabelle 28 und 29).

Tabelle 29: Kumulativer Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs aller SAE zu VHF (Registerpatienten)

VHF-FOLGE						
SAE Typ	Gesamt	Definitiv (I)	Wahrscheinlich (II)	Evidenzgrad I-II (%)	Möglich (III)	Evidenzgrad I-III (%)
Tod (primär)	538	2	2	0,7	8	2,2
Akute Herzinsuffizienz	518	11	29	7,7	47	16,8
Andere Komplikationen	475	42	9	10,7	8	12,4
Periphere Embolien / Blutungen	250	85	59	57,6	36	72
- Periphere Embolien	29	12	11	79,3	3	89,7
- Periphere Blutungen	221	73	48	54,8	33	69,7
Zerebrovaskuläre Komplikationen	234	15	102	50	82	85
- TIA/PRIND/Hirnfarkt	190	11	89	52,6	67	87,9
- Hirnfarkt	127	7	73	62,9	39	93,7
- TIA/PRIND	63	4	26	47,6	28	92
Intrakranielle Blutungen	42	4	13	40,5	13	71,4
Synkopen	132	13	15	21,2	19	35,6
Reanimation	43	0	1	2,3	3	9,3
Gesamt	2190	168	217	17,6	203	26,8

* Evidenzgrad I: definitiver Zusammenhang; Evidenzgrad II wahrscheinlicher Zusammenhang; Evidenzgrad III: möglicher Zusammenhang

3.3.2 Zusammenhang SAE und Behandlung von Vorhofflimmern

10,2 % aller SAE waren definitiv oder wahrscheinlich (Evidenzgrad I-II) durch eine Behandlung des Vorhofflimmerns bedingt (5,8 % Blutungen bei OAK, 1,4 % Rezidivprophylaxe (AAD), 3 % Interventionen), 12,7 % waren definitiv, wahrscheinlich oder möglich (Evidenzgrad I-III) kausal mit Vorhofflimmern assoziiert (Tabelle 30).

Tabelle 30: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs aller SAE zur Behandlung von VHF (Registerpatienten)

	VHF-Folge		Folge OAK/ATT		REZIDIV PROPHYLAXE		THERAP. INTERV		DIAGN. INTERV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Definitiv (I)	168	7,7	63	2,9	19	0,9	49	2,2	10	0,5
Wahrscheinlich (II)	217	9,9	63	2,9	11	0,5	6	0,3	1	0
Evidenzgrad I-II	385	17,6	126	5,8	30	1,4	55	2,5	11	0,5
Möglich (III)	203	9,3	49	2,2	11	0,5	6	0,3	0	0
Evidenzgrad I-III	588	26,9	175	8	41	1,9	61	2,8	11	0,5
Unwahrscheinlich	91	4,2	15	0,7	4	0,2	3	0,1	0	
Kein Zusammenhang	1486	67,9	1978	90,3	2122	96,9	2105	96,1	2163	98,8
Nicht klassifizierbar	24	1,1	21	1	22	1	14	0,6	14	0,6
Nichtzutreffend	0	0	0	0	0	0	6	0,3	0	0
SAE unvollst.	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0,1
Gesamt	2190	100	2190	100	2190	100	2190	100	2190	100

* Evidenzgrad I: definitiver Zusammenhang; Evidenzgrad II wahrscheinlicher Zusammenhang; Evidenzgrad III: möglicher Zusammenhang

3.4 Zwischenanalyse der SAE aller Patienten (Register- und Studienpatienten) bis 16.10.2009

Im zweiten Schritt wurde anhand aller bis zum Datum der Zwischenanalyse (16.10.2009) berichteten SAE (Registerpatienten und nach Beendigung der Registerrekrutierung eingeschlossener Unterregister- und Studienpatienten) in einem interdisziplinären Gremium aus Neurologen und Kardiologen herausgearbeitet, welche SAE eine kausale Verbindung zu Vorhofflimmern aufwiesen und der Evidenzgrad semiquantitativ festgelegt.

3.4.1 Relative Verteilung aller SAE (Register-/Studienpatienten) bis 16.10.2009

Es liegen für diese Zwischenauswertung Daten von 2509 beurteilten SAE vor. Die relative Verteilung der SAE ist in Tabelle 31 dargestellt. Das häufigste SAE war der Tod, gefolgt von akuter Herzinsuffizienz.

Tabelle 31: Relative Verteilung aller SAE-Typen (Register-/Studienpatienten)

SAETYP	Häufigkeit	%
Tod (primär)	563	22,4
Akute Herzinsuffizienz	543	21,6
Periphere Blutungen	281	11,2
Periphere Embolien	31	1,2
Zerebrovaskuläre Komplikationen#	268	10,7
- Hirninfarkt	145	5,8
- PRIND/TIA	71	2,8
- Intrakranielle Blutungen	49	2
Synkopen	147	5,9
Reanimation (ohne Todesfolge)	52	2,1
Andere Komplikationen (SAEs)	624	24,9
Gesamt	2509	100

#2 Patienten unklare Differenzierung

3.4.2 Typ des Vorhofflimmerns zum Zeitpunkt Registereinschluss aller SAE-Typen (Register-/Studienpatienten)

Die Tabelle 32 zeigt den Typ des Vorhofflimmerns bei Register-/Studieneinschluss, wobei der häufigste Typ fett markiert ist. Bei den meisten SAE lag bei Einschluss der Patienten permanentes Vorhofflimmern vor. Lediglich Patienten mit dem SAE Synkopen oder sonstige SAE wiesen bei Einschluss häufiger paroxysmales oder erstmaliges Vorhofflimmern auf.

Tabelle 32: VHF-Typ bei Einschluss in das Register/Studie für alle SAE-Typen (Register-/Studienpatienten)*

VHFTYP	Akute Herzinsuffizienz	Andere Komplikationen	Blutung	Embolie	Reanimation	Synkopen	Tod (primär)	Zerebrovaskuläre Komplikationen	Gesamt
Erste Episode	5,7%	9,1%	10,3%	9,7%	11,5%	10,2%	6,9%	9,0%	8,1%
Paroxysmal	24,7%	38,0%	30,2%	38,7%	19,2%	41,5%	21,5%	29,1%	29,4%
Persistierend	22,5%	16,5%	18,9%	22,6%	17,3%	17,0%	19,0%	19,4%	19,1%
Permanent	41,8%	33,2%	38,1%	25,8%	42,3%	28,6%	44,9%	36,9%	38,5%
Unbekannt	5,0%	2,7%	2,5%	3,2%	9,6%	2,7%	7,6%	5,6%	4,7%
fehlende Info	0,4%	0,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%
Gesamt	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

*häufigster Typ fett markiert

3.4.3 Ort des SAE-Auftretens für alle SAE-Typen (Register-/Studienpatienten)

Tabelle 33 zeigt den Ort des Auftretens des SAE bei Register-/Studieneinschluss, wobei der häufigste Ort fett markiert ist.

Tabelle 33: Ort des SAE-Auftretens für alle SAE-Typen

SAEORT	Akute Herzinsuffizienz	Andere Komplikationen	Periphere Blutungen	Periphere Embolien	Reanimation	Synkope	Tod (primär)	Zerebrovaskuläre Komplikation	Gesamt
Zu Hause	84,0%	58,8%	50,9%	45,2%	17,3%	61,2%	39,6%	70,5%	59,4%
Krankenhaus	13,6%	38,1%	44,8%	51,6%	69,2%	14,3%	50,1%	25,7%	34,4%
Anderer Ort	1,7%	2,1%	2,5%	3,2%	11,5%	23,8%	9,2%	3,4%	5,3%
Praxis	0,7%	1,0%	1,8%	0%	1,9%	0,7%	1,1%	0,4%	1,0%
Gesamt	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

3.4.4 SAE-Ausgang: Morbidität/Letalität aller SAE (Register-/Studienpatienten)

Der Ausgang des SAE, die verbleibende SAE-assoziierte Morbidität und die Letalität sind in Tabelle 34 wiedergegeben. Die Sterblichkeit aller SAE betrug 9,6 %. Hierbei wurde die höchste Letalität für das SAE Reanimation nachgewiesen. Eine hohe Letalität von 25 % wies auch das SAE ‚periphere Embolien‘ auf.

Fast jeder sechste Patient mit dem SAE ‚Akute Herzinsuffizienz‘ sowie ‚Zerebrovaskuläre Komplikation‘ verstarb.

Tabelle 34: SAE-Ausgang aller SAE-Arten (Register-/Studienpatienten)

SAEAUSGANG	Akute Herz- insuffizienz	Andere Komplikationen	Periphere Blutungen	Periphere Embolien	Reanimation	Synkopen	Tod primär	Zerebrovask. Komplikation	Gesamt
fehlende Info	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0 %	0,0%	22,4%
Antwort später	0,0%	0,2%	0,4%	0,0%	0,0%	0,7%	0,0%	0,0%	0,1%
Bleibende Behinderung	7,4%	4,0%	2,1%	3,2%	9,6%	1,4%	0,0%	16,8%	4,9%
Organische Schäden ohne Behinderung	3,7%	4,3%	2,8%	0,0%	1,9%	3,4%	0,0%	3,7%	2,8%
Restitutio ad integrum	35,4%	46,8%	60,5%	32,3%	25,0%	60,5%	0,0%	28,4%	33,6%
SAE besteht weiter	4,2%	4,8%	4,3%	3,2%	1,9%	1,4%	0,0%	1,9%	2,9%
Temporäre Behinderung	21,9%	22,0%	18,9%	25,8%	15,4%	17,7%	0,0%	17,9%	15,9%
Tod	17,3%	9,1%	3,9%	25,8%	42,3%	0,0%	0,0%	18,7%	9,6%
Unklar	10,1%	8,8%	7,1%	9,7%	3,8%	15,0%	0,0%	12,7%	7,6%
Gesamt	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0 %	100,0%	100,0%

3.5 CEC-Analyse: Kausale Assoziation der SAE-Arten zu Vorhofflimmern (Register- und Studienpatienten)

Die SAE, bei denen vom CEC der häufigste kausale Zusammenhang zum Vorhofflimmern gesehen wurde, waren periphere Embolien (80 %: Evidenzgrad I-II/ 90 %: I-III), gefolgt von peripheren Blutungen (53 %: Evidenzgrad I-II/ 66 %: I-III) und zerebrovaskulären Komplikationen (52 %: Evidenzgrad I-II/ 85 %: I-III; Tabelle 35).

Tabelle 35: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs aller SAE zu VHF (Register-/Studienpatienten)

SAE Typ	VHF-FOLGE					
	Gesamt	Definitiv (I) (n)	Wahrscheinlich (II) (n)	Evidenzgrad I-II (%)	Möglich (III) (n)	Evidenzgrad I-III (%)
Periphere Embolien	31	13	11	80,0	3	90,0
Periphere Blutungen	281	99	51	53,4	35	65,8
Zerebrovaskuläre Komplikationen	268	24	115	51,9	88	84,7
- Hirninfarkt	145	10	74	57,9	42	86,9
- PRIND/TIA	71	6	27	46,5	29	87,3
- Intrazerebrale Blutungen	49	7	15	44,9	15	75,5
- Unklar	3	1	0	33,3	2	10
Synkopen	147	13	17	20,4	21	34,7
Akute Herzinsuffizienz	543	12	31	7,9	51	17,3
Reanimation	52	2	1	5,8	3	11,5
Tod (primär)	563	2	2	0,7	8	2,1
Andere Komplikationen	624	91	13	16,7	16	19,2
Gesamt	2509	256	241	19,8	225	28,8

28,8 % der SAE wurden zumindest möglicherweise (Evidenzgrad I-III) durch Vorhofflimmern verursacht. 12,9 % aller SAE waren definitiv oder wahrscheinlich (Evidenzgrad I-II) durch eine **Behandlung** des Vorhofflimmerns bedingt (5,6 % Folge OAK/ATT; 1,4 % Rezidivprophylaxe mit Antiarrhythmika; 5,9 % Interventionen; Tabelle 36).

Tabelle 36: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs aller SAE zur Behandlung von VHF (Register-/Studienpatienten)

	VHF-FOLGE		FOLGE v. OAK/ATT		REZIDIVPROPHYLAXE		THERAP. INTERV.		DIAG. INTERV.	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Definitiv (I)	256	10,2	73	2,9	23	0,9	122	4,9	14	0,6
Wahrscheinlich (II)	241	9,6	68	2,7	13	0,5	9	0,4	0	0,0
Evidenzgrad I-II	497	19,8	141	5,6	36	1,4	131	5,3	14	0,6
Möglich (III)	225	9,0	53	2,1	17	0,7	15	0,6	1	0,0
Evidenzgrad I-III	722	28,8	194	7,7	53	2,1	146	5,9	15	0,6
Unwahrscheinlich	104	4,1	15	0,6	6	0,2	8	0,3	0	0,0
Kein Zusammenhang	1657	66,0	2277	90,8	2426	96,7	2333	93,0	2476	98,7
Nicht zu klassifizieren	25	1,0	22	0,9	23	0,9	15	0,6	15	0,6
Nichtzutreffend	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	0,2	0	0,0
Keine Angaben	1	0,0	1	0,0	1	0,0	1	0,0	2	0,1
Gesamt	2509	100	2509	100	2509	100	2509	100	2509	100

3.6 Charakteristika der einzelnen SAE aller in das Register sowie Studien eingeschlossenen Patienten zum Stichtag 16.10.2009

3.6.1 Akute Herzinsuffizienz (AHF)

Von den bis zum Stichtag 16.10.2009 beurteilten SAE handelt es sich in 543 Fällen um das SAE ‚Akute Herzinsuffizienz‘. Diese SAE traten bei 408 Patienten auf mit einer Häufigkeit von 1-9 SAE pro Patienten.

3.6.1.1 Allgemeine Charakteristika

Bei den Patienten handelte es sich in 42 % (n=228) um Frauen und in 58 % (n=315) um Männer. Das Alter betrug $73 \pm 9,1$ Jahre (Frauen: 75 ± 9 Jahre; Männer: 72 ± 9 Jahre).

Der mittlere CHADS2-Score zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register-/Studie betrug $2,6 \pm 1,2$, wobei 53,5 % einen CHADS2-Score ≥ 3 aufwiesen.

Tabelle 37: CHADS2-Score aller SAE Patienten (Register-/Studienpatienten)

	Gesamt (543)		Frauen (228)		Männer (315)		P-Wert
Alter (Jahren)	$73 \pm 9,1$		$75,1 \pm 8,9$		$71,5 \pm 8,9$		< 0,0001
Frauen	42,0%	228	100%	228	0,0%	0	
CHADS2-Score	$2,6 \pm 1,2$		$2,7 \pm 1,3$		$2,5 \pm 1,2$		0,34
CHADS2 ≥ 3	53,5%	(252/471)	54,7%	(104/190)	52,7%	(148/281)	0,66

Bei Einschluss in das Register lag bei den Patienten folgender Rhythmus vor: 42 % permanentes Vorhofflimmern, 22 % persistierendes Vorhofflimmern und 25 % paroxysmales Vorhofflimmern, wohingegen bei 6 % eine erste Episode von Vorhofflimmern dokumentiert wurde und bei 5 % eine Zuordnung nicht möglich war (Tabelle 32).

Der Anteil der klinischen und radiologischen dokumentierten pulmonalen Stauung war signifikant höher bei Frauen (39,5 % klinisch/ 83,3 % radiologisch) als bei Männern (28,9 % klinisch/ 73 % radiologisch, jeweils $p < 0,05$; Tabelle 38). Der Anteil erheblicher peripherer Ödeme wiederum war bei Männern signifikant höher als bei Frauen (48,1 % vs. 36,7 %, $p < 0,05$).

Tabelle 38 Klinische/radiologische Zeichen der Dekompensation (Register-/Studienpatienten)

	Gesamt		Frauen		Männer		P-Wert (w/m)
Lungenödem radiologisch	33,5%	(158/471)	39,5%	(81/205)	28,9%	(77/266)	< 0,05
Beinödeme	74,3%	(312/420)	72,3%	(128/177)	75,7%	(184/243)	0,43
- Leicht	31,0%	(130/420)	35,6%	(63/177)	27,6%	(67/243)	0,08
- Erheblich	43,3%	(182/420)	36,7%	(65/177)	48,1%	(117/243)	< 0,05

Tabelle 39 gibt die von den Zentren übermittelte Ursache der Dekompensation an. Die häufigste singuläre Ursache war Vorhofflimmern, gefolgt von hypertensiver Krise. Eine hypertensive Krise beim SAE trat signifikant häufiger bei Frauen (13,6 %) als bei Männern auf (6,3 %, $p < 0,01$).

Tabelle 39 Vermutete Ursache der Dekompensation laut Zentren (Register-/Studienpatienten)

	Gesamt		Frauen		Männer		P-Wert (w/m)
Vorhofflimmern	20,8%	(113/543)	20,2%	(46/228)	21,3%	(67/315)	0,76
Akuter Myokardinfarkt	1,7%	(9/543)	2,2%	(5/228)	1,3%	(4/315)	0,41
Hypertensive Krise	9,4%	(51/543)	13,6%	(31/228)	6,3%	(20/315)	< 0,01
Andere	68,1%	(370/543)	64,0%	(146/228)	71,1%	(224/315)	0,08

Das Ereignis trat überwiegend (in 84 %) zu Hause auf, in 13,6 % im Krankenhaus und in 0,7 % in der Arztpraxis (anderer Ort: 1,7 %) (Tabelle 33). Der Grund für den Krankenhausaufenthalt der Patienten, die bereits im Krankenhaus waren, wurde nicht systematisch im Register festgehalten.

Es erfolgte in 539 Fällen (99,3 %) eine stationäre Behandlung mit einer mittleren Verweildauer von 14 ± 13 Tagen (Median: 11 Tage). 4 Fälle (0,7 %) konnten ambulant therapiert werden. Die Krankenhausverweildauer betrug im Mittel 13 Tage (Median 11 Tage, Range 1-189 Tage), davon im Mittel 3 Tage auf einer Intensivstation und 3 Tage beatmet.

94 Patienten starben noch während des Krankenhausaufenthaltes (in-hospital Sterblichkeit 17 %). Die Letalität von Männern war höher, wobei das Signifikanzniveau ($p = 0,09$) nicht erreicht wurde.

Während 73,1 % ($n = 397$) aller Patienten nach Hause entlassen wurden, erfolgte bei 3,9 % ($n = 21$) eine Verlegung in ein anderes Krankenhaus (Tabelle 40). Der Anteil von Frauen, die im Anschluss des SAE in einem Pflegeheim untergebracht wurden, war signifikant höher als der Anteil Männer (3,5 % vs. 0,7 %), $p < 0,05$).

Tabelle 40: Entlassungsort bei SAE ‚akute Herzinsuffizienz‘ (Register-/Studienpatienten)

Entlassung/Verlegung	Gesamt		Frauen		Männer		P-Wert (w/m)
Nach Hause	74,3%	(397/534)	75,0%	(171/228)	73,9%	(226/306)	0,76
Anderes Krankenhaus	3,9%	(21/534)	5,3%	(12/228)	2,9%	(9/306)	0,17
Reha-Klinik	1,9%	(10/534)	2,2%	(5/228)	1,6%	(5/306)	0,64
Pflegeheim	1,9%	(10/534)	3,5%	(8/228)	0,7%	(2/306)	< 0,05
Nicht zutreffend	18,0%	(96/534)	14,0%	(32/228)	20,90%	(64/306)	< 0,05

3.6.1.2 Spezifische Aspekte und CEC-Beurteilung

Bei 363 der 543 SAE Fälle waren echokardiographische Daten zur EF zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register/Studien vorhanden (Tabelle 41).

Tabelle 41: Verfügbare EF zum **Zeitpunkt des Register-/Studieneinschlusses** des SAE ‚AHF‘ (n=363)

LV-Funktion bei Einschluss	Gesamt		Frauen		Männer		P-Wert
Normal/leicht eingeschränkt	56,7%	(206/363)	73,4%	(116/158)	43,9%	(90/205)	< 0,0001
Mittelschwer eingeschränkt	21,5%	(78/363)	18,4%	(29/158)	23,9%	(49/205)	0,2
Schwer eingeschränkt	21,8%	(79/363)	8,2%	(13/158)	32,2%	(66/205)	< 0,0001

Zum **Zeitpunkt der Register-/Studieneinschlusses** lag bei Frauen überwiegend (73,4 %) eine normale/leicht reduzierte systolische LV-Funktion vor. Dieser Anteil war signifikant grösser als bei Männern (43,9 %; $p < 0,0001$). Umgekehrt war der Anteil der Männer mit schwer reduzierter systolischer LV-Funktion (32,2 %) signifikant grösser als der prozentuale Anteil der Frauen mit schwer reduzierter LV-Funktion (8,2 %; $p < 0,0001$; Tabelle 41).

Zum **Zeitpunkt des SAE-Auftretens** wurde die linksventrikuläre Funktion in 456 der 543 SAE-Fälle echokardiographisch bestimmt (Tabelle 42).

Tabelle 42: EF zum **Zeitpunkt des Auftretens** des SAE ‚AHF‘ (n=456)

Echo bei SAE	Gesamt (n=456)		Frauen (n=189)		Männer (n=267)		P-Wert*
Normal/ leicht eingeschränkt	42,1%	(192)	48,1%	(91)	37,8%	(101)	< 0,05
Mittelschwer eingeschränkt	30,9%	(141)	36,0%	(68)	27,3%	(73)	0,07
Schwer eingeschränkt	27,0%	(123)	15,9%	(30)	34,8%	(93)	< 0,0001
LVEF-Wert (%)	36	(25,0-45,0)	40	(30,0-50,0)	35	(21,0-44,0)	< 0,05

Zum Zeitpunkt des SAE sank der Anteil der Patienten mit normaler/leicht reduzierter LV-Funktion von 56,7 % auf 42,1 %. Der Anteil mittelgradig reduzierter EF stieg von 21,5 % auf 30,9 % sowie bei schwer reduzierter LV-Funktion von 21,8 auf 27 % (Vergleich Tabelle 41 und 42).

Bei 312 der SAE Patienten lag eine EF zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register/Studie **und** zum Zeitpunkt des SAE vor (Tabelle 43):

Tabelle 43: Vergleich EF zum **Zeitpunkt des Register-/Studieneinschlusses vs. zum Zeitpunkt des SAE** ‚AHF‘ (n=312)

LV-Funktion bei Einschluss (n=312)	LV-Funktion zum Zeitpunkt des SAE akute Herzinsuffizienz (n=312)						P-Wert*
	Normal-leichtgradig reduziert		Mittelgradig reduziert		Schwer reduziert		
Normal/ leicht eingeschränkt	82,7%	(105/127)	54,9%	(56/102)	19,3%	(16/83)	< 0,0001
Mittelschwer eingeschränkt	10,2 %	(13/127)	31,4%	(32/102)	32,5%	(27/83)	< 0,0001
Schwer eingeschränkt	7,1%	(9/127)	13,7%	(14/102)	48,2%	(40/83)	< 0,0001

Eine Verschlechterung der LV-Funktion im Vergleich zum Einschluss lag bei einem Drittel (99/312: 32 %) der SAE Fälle vor, davon bei 56 (16) Fällen von normal-leicht reduzierter LV-Funktion zu mittelschwer (schwer) reduzierter EF und bei 27 Fällen von mittelgradig zu schwer reduzierter LV-Funktion.

Unverändert war die LV-Funktion bei Eintritt des SAE in 177 SAE Fällen (177/312: 57 %), bei 36/312 lag eine bessere LV-Funktion zum SAE Zeitpunkt als bei Einschluss vor.

Die quantitative EF betrug zum Zeitpunkt des SAE 36 %, wobei Frauen eine signifikant höhere EF von 40 % im Vergleich zu Männern aufwiesen ($p < 0,05$, Tabelle 42).

Bei 451 der Patienten mit dem SAE lag ein EKG bei Einschluss in das Register-/Studie vor. Dies zeigte bei 13,5 % Sinusrhythmus wohingegen bei 73,4 % Vorhofflimmern oder Vorhofflattern vorlag (anderer Rhythmus: 11,8 %, unbekannt: 1,3 %). Bei vier Patienten bestand ein AVB III° (1,1 %). Somit lag bei 86,5 % ein pathologischer Rhythmus vor.

Diese Verteilung von Sinusrhythmus zu Vorhofflimmern änderte sich mit dem Auftreten des SAE über alle EF-Klassen nicht signifikant, einzig der Anteil unbekannter Rhythmen stieg signifikant an bei schwer reduzierter LV-Funktion.

Die mittlere Herzfrequenz betrug im Mittel 80/min (Range 69-100/min).

Bei 0,9% (n=4) der Patienten mit SAE ‚AHF‘ lag ein akuter Myokardinfarkt vor.

Bei Aufnahme mit akuter Herzinsuffizienz wurden bereits 66,8 % aller Patienten mit einem Betablocker, 71,7 % mit einem ACE-Inhibitor/ ARB (angiotensin converting enzyme inhibitor/ angiotensin receptor blocker) behandelt. Signifikant mehr Männer (35 %) als Frauen (16,2 %) erhielten einen Aldosteronantagonisten ($p < 0,001$).

Herzfrequenz-senkende Medikamente wie Betablocker oder Digitalis wurden bei 70 %/ 50 % eingesetzt.

67,5 % der Patienten standen unter oraler Antikoagulation, 24,2 % erhielten ASS und/ oder 10,1 % Clopidogrel. Knapp 8 % wurden mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin behandelt. Männer wurden signifikant häufiger als Frauen mit ASS behandelt (29,3 % vs. 17,1 %, $p < 0,05$).

Schilddrüsenhormone wiederum wurden Frauen signifikant häufiger verschrieben (15,8 % vs. 9,8 %, $p < 0,001$).

Eine Amiodarontherapie erhielten signifikant mehr Männer als Frauen (20,4 % vs. 4,8 %, $p < 0,001$).

Tabelle 44 fasst die Begleitmedikation zum Zeitpunkt der kardialen Dekompensation zusammen:

Tabelle 44: Medikation bei SAE ‚Akute Herzinsuffizienz‘

Antiarrhythmische Therapie	Gesamt		Frauen		Männer		P-Wert
Klasse I	%	n (452)	%	n (228)	%	n (314)	
Mexiletin	0,2%	1	0,0%	0	0,3%	1	0,39
Flecainid	1,7%	9	1,8%	4	1,6%	5	0,88
Propafenon	0,4%	2	0,4%	1	0,3%	1	0,82
Betablocker	66,8%	362	66,7%	152	66,9%	210	0,96
Klasse III							
Sotalol	0,4%	2	0,4%	1	0,3%	1	0,82
Amiodaron	13,8%	75	4,8%	11	20,4%	64	< 0,0001
Klasse IV							
Diltiazem	0,7%	4	0,9%	2	0,6%	2	0,75
Verapamil	5,9%	32	7,5%	17	4,8%	15	0,19
Digitalis	50,0%	271	47,8%	109	51,6%	162	0,38
Adjuvante Therapie							
ACE-Hemmer	55,5%	301	58,3%	133	53,5%	168	0,26
AT1-Antagonisten	16,2%	88	16,7%	38	15,9%	50	0,82
Dihydropyridin	14,0%	76	18,9%	43	10,5%	33	< 0,01
Diuretika	88,4%	479	86,0%	196	90,1%	283	0,14
Spirolacton	27,1%	147	16,2%	37	35,0%	110	< 0,0001
Nitrate	12,7%	69	14,0%	32	11,8%	37	0,44
Statine	19,0%	103	16,2%	37	21,0%	66	0,16
Insulin	4,4%	24	5,3%	12	3,8%	12	0,42
Orale Antidiabetika	9,4%	51	8,8%	20	9,9%	31	0,66
Schilddrüsenhormone	12,0%	65	15,8%	36	9,2%	29	< 0,05

Tabelle 45: Medikation bei SAE ‚AHF‘, bei denen eine EF zum Zeitpunkt des SAE verfügbar war (n=456)

Antiarrhythmische Therapie	Normal bis leicht reduzierte EF (n=192)		Mittelgradig reduzierte EF (n=141)		Schwer reduzierte EF (n=123)		P-Wert*
Klasse I	%	n	%	n	%	n	
Mexiletin	100,0	1	0,0	0	0,0	0	0,5
Flecainid	71,4	5	28,6	2	0,0	0	0,18
Propafenon	0,0	0	50,0	1	50,0	1	0,48
Betablocker	38,5	116	32,6	98	28,9	87	0,1
Klasse III							
Sotalol	100,0	2	0,0	0	0,0	0	0,25
Amiodaron	20,3	13	34,4	22	45,3	29	< 0,001
Klasse IV							
Diltiazem	100,0	4	0,0	0	0,0	0	0,06
Verapamil	66,7	18	22,2	6	11,1	3	< 0,05
Digitalis (n=235)	40,0	94	28,5	67	31,5	74	0,08
Adjuvante Therapie							
ACE-Hemmer	38,3	95	31,0	77	30,6	76	0,1
AT1-Antagonisten	52,6	41	20,5	16	26,9	21	0,06
Dihydropyridin	53,3	32	35,0	21	11,7	7	< 0,05
Diuretika	40,3	162	30,6	123	29,1	117	< 0,05
Spirolacton	36,9	48	26,9	35	36,2	47	< 0,05
Nitrate	54,1	33	16,4	10	29,5	18	< 0,05
Statine	34,1	28	36,6	30	29,3	24	0,25
Insulin	58,8	10	23,5	4	17,6	3	0,36
Orale Antidiabetika	48,9	23	34,0	16	17,0	8	0,26
Schilddrüsenhormone	40,7	22	27,8	15	31,5	17	0,71

17,3 % aller akuten kardialen Dekompensationen wurden als Folge von Vorhofflimmern bewertet, wobei Nebenwirkungen der medikamentösen/interventionellen Therapie des Vorhofflimmerns keine Rolle spielten (Tabelle 46).

Tabelle 46: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚AHF‘ zur Behandlung von VHF (Register-/Studienpatienten)

	VHF-Folge		Folge OAK/ATT		Rezidivproph		Therapeut Intervention		Diagnost Intervention	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
	t	t	t	t	t		t		t	
Definitiv (I)	12	2,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Wahrscheinlich (II)	31	5,7	0	0,0	1	0,2	0	0,0	0	0,0
Möglich (III)	51	9,4*	0	0,0	0	0,0	1	0,2	0	0,0
Evidenzgrad I-III	94	17,3	0	0,0	1	0,2	1	0,2	0	0,0
Unwahrscheinlich	40	7,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Kein Zusammenhang	409	75,3	543	100,0	542	99,8	542	99,8	542	99,8
Gesamt	543	100,0	543	100,0	543	100,0	543	100,0	543	100,0

*möglicher Zusammenhang bei Frauen 12,3 % vs. 7,3 % bei Männern, p< 0,05

3.6.2 Zerebrovaskuläre Komplikationen

Es wurden 268 zerebrovaskuläre Komplikationen beurteilt. Diese traten bei 250 Patienten auf (17x 2 Ereignisse, 1x 3 Ereignisse).

3.6.2.1 Allgemeine Charakteristika

Es handelte sich bei den Patienten um 44 % Frauen und 56 % Männer. Das mittlere Alter der Patienten betrug 72 ± 9 Jahre (Frauen: 75 ± 7 Jahre, Männer: 70 ± 10 Jahre).

Der mittlere CHADS2-Score betrug $2 \pm 1,3$ und war bei Frauen und Männern nicht unterschiedlich (Frauen $2,1 \pm 1,4$ vs. Männer $2,0 \pm 1,3$, $p=n.s.$); 34 % wiesen einen CHADS2-Score von ≥ 3 auf.

Tabelle 47: SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ Basischarakteristika

	Gesamt (269)		Frauen (118)		Männer (151)		P-Wert*
Alter (Jahren)	$72 \pm 9,2$		$74,9 \pm 7,1$		$69,7 \pm 10,1$		< 0,0001
Frauen	43,9%	118	100,0%	118	0,0%	0	
CHADS2-Score	$2 \pm 1,3$		$2,1 \pm 1,4$		$2 \pm 1,3$		0,54
CHADS2 ≥ 3	33,9%	79	36,8%	(35/95)	31,9%	(44/138)	0,43

Bei Einschluss in das Register lag im EKG bei 56,3 % permanentes oder persistierendes Vorhofflimmern vor (36,9 % permanent, 19,4 % persistierend), bei 29,1 % paroxysmales Vorhofflimmern (Tabelle 32).

Für 63 % (n=169) der Patienten war zum Zeitpunkt des SAE ein EKG verfügbar. Dies zeigte Vorhofflimmern in 58,6 % der Fälle und in 26,0 % Sinusrhythmus während bei 15,4 % keine Angaben zum Rhythmus vorlagen.

Für 166 der Patienten war eine LVEF zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register/Studie verfügbar. Diese wurde in 79,5 % als normal oder leicht eingeschränkt beschrieben, in 16,3 % als mittelgradig und in 4,2 % als schwer eingeschränkt. Frauen hatten eine bessere EF als Männer (Tabelle 48).

Tabelle 48: EF zum Zeitpunkt SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ (Register-/Studienpatienten)

EF semiquantitativ (n=166)	Gesamt (%)	Frauen (%)	Männer (%)
Normal/leicht eingeschränkt	79,5	86,8	73,3
Mittelgradig eingeschränkt	16,3	11,8	20
Hochgradig eingeschränkt	4,2	1,3	6,7

Es erfolgte in 46,3 % eine Entlassung nach Hause, in 22,4 % eine Verlegung in eine Rehaklinik, in 6,3 % eine Verlegung in ein anderes Krankenhaus (unbekannt: 0,4 %, keine Angabe: 3,7 %, nichtzutreffend: 18,7 %).

28,4 % der Patienten wurden vollständig wiederhergestellt, 17,9 % verblieben mit temporärer und 16,8 % mit bleibender Behinderung. 18,7 % (n=50) der Patienten verstarben an dem SAE.

3.6.2.2 Spezifische Aspekte und CEC Auswertung

Bei 91,1 % (n=245) der Fälle erfolgte zur Diagnostik ein bildgebendes Verfahren: 77,7 % erhielten ein CCT, 13,4 % ein MRT (unbekannt: 4,1 %; keine Bildgebung: 4,9 %; Tabelle 49).

Tabelle 49: Bildgebung bei SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ (Register-/Studienpatienten)

	Gesamt (268)		Frauen (118)		Männer (151)		P-Wert*
	%	n	%	n	%	n	
Bildgebende Diagnostik erfolgt	91,1	245	89,8	106	92,1	139	0,53
CT	77,7	209	78,8	93	76,8	116	0,7
MRT	13,4	36	11,0	13	15,2	23	0,31
Unbekannt	4,1	11	4,2	5	4,0	6	0,91

Bei 55,3 % konnte so ein ischämischer Hirninfarkt nachgewiesen werden. Bei 21,7 % wurde eine intrazerebrale Blutung diagnostiziert (Tabelle 50).

Tabelle 50: Befund der Bildgebung bei SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ (Register-/Studienpatienten)

	Gesamt (244)		Frauen (106)		Männer (138)		P-Wert*
	%	n	%	n	%	n	
Ischämischer Hirninfarkt	55,3	135	60,4	64	51,4	71	0,16
- Nein	40,2	98	34,9	37	44,2	61	0,14
- Unbekannt	4,5	11	4,7	5	4,3	6	0,89
Intrazerebrale Blutung	21,7	53	13,2	14	28,3	39	< 0,01
- Nein	75,4	184	82,1	87	70,3	97	< 0,05
- Unbekannt	2,9	7	4,7	5	1,4	2	0,13

Zur Abklärung von Ursachen des Ereignisses wurde zusätzlich bei 58 Patienten eine sonographische (n=47) oder angiographische (n=11) Darstellung der Halsgefäße durchgeführt. Hier zeigten 55 % dieser Patienten (n=32) atherosklerotische Wandveränderungen, dabei 14 Patienten ausgeprägte.

Bei 37 % der Patienten (n=99) erfolgte eine Echokardiographie (TTE n=71, TEE n= 28). Hier fand sich bei 10 Patienten eine Klappenvegetation, bei 3 Patienten ein LA-/LV-Thrombus, bei 4 Patienten ein PFO/ASD, und bei 22 Patienten Aortenplaques.

Somit lagen bei 71 Patienten neben Vorhofflimmern mindestens ein weiterer potentieller Faktor vor, der das Auftreten von Schlaganfällen begünstigt.

In Zusammenschau von Klinik und Bildgebung lag das kombinierte Ereignis ischämischer Insult, TIA und PRIND bei 81,2 % aller zerebrovaskulären Komplikationen vor, wobei Frauen in 88,9 % (n=104/117) signifikant häufiger betroffen waren als Männer 75,2 % (n=112/149, p< 0,01).

Blutungen machten 18,8 % des SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ aus, wobei Männer mehr als doppelt so häufig (24,8 %; n=37/149) intrazerebrale Blutungen erlitten als Frauen (11,1 %; n=13/117; p<0,01).

11 % der Patienten mit zerebraler Ischämie hatten keinerlei antithrombotische Therapie. 32,8 % der Patienten mit diesem SAE wurden laut Vormedikation mit ASS behandelt, 9,7 % mit Clopidogrel und 48,1 % der Patienten wurde mittels oraler Antikoagulation (VKA: Vitamin K Antagonisten) therapiert.

Bei der Analyse der Begleitmedikation, die das Blutungsrisiko unter VKA erhöhen kann, ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern: Amiodaron wurde bei 9,3 % der Männer (14/150) aber nur 1,7 % (2/118) der Frauen eingesetzt (p< 0,01). Kein signifikanter Unterschied lag für die Statine vor (Männer: 21,3 % (32/150), Frauen 19,5 % (23/118; p=n.s.).

84,7 % der zerebrovaskulären Komplikationen wurden kausal dem Vorhofflimmern oder seiner Behandlung zugeschrieben. 9,3 % des SAE wurden vom CEC auf Interventionen zurückgeführt, die zur Behandlung von Vorhofflimmern durchgeführt wurden (Tabelle 51).

Tabelle 51: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ zur Behandlung von VHF (Register-/Studienpatienten)

	VHF-Folge		Folge OAK/ATT		Rezidivprophylaxe		Therapeutische Intervention		Diagnostische Intervention	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Definitiv	24	9,0	7	2,6	0	0,0	15	5,6	2	0,7
Wahrscheinlich (I)	115	42,9	17	6,3	0	0,0	2	0,7	0	0,0
Möglich (II)	88	32,8	15	5,6	0	0,0	5	1,9	1	,4
Evidenzgrad I-III	227	84,7	39	14,5	0	0,0	22	8,2	3	1,1
Unwahrscheinlich (III)	30	11,2	3	1,1	0	0,0	3	1,1	0	0,0
Kein Zusammenhang	10	3,7	226	84,3	268	100,0	243	90,7	265	98,9
Nicht zu klassifizieren	1	0,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Gesamt	268	100,0	268	100,0	268	100,0	268	100,0	268	100,0

3.6.3 Periphere Blutungen

Unter den beurteilten SAE wurden 282 periphere Blutungen vom CEC als SAE bestätigt (253 Patienten, 1-3 Ereignisse pro Patienten).

3.6.3.1 Allgemeine Charakteristika

Es handelte sich in 46,1 % (130/282) um Frauen und in 53,9 % (152/282) um Männer. Das mittlere Alter betrug 71 ± 9 Jahre (Frauen 73 Jahre, Männer 70 Jahre).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde bei Einschluss in 78,8 % der Fälle als normal oder leicht eingeschränkt angegeben, in 14,6 % als mittelgradig und in 6,6 % als schwer eingeschränkt.

Tabelle 52: LV-Funktion bei Register-/Studieneinschluss SAE ‚Periphere Embolien‘ (Register-/Studienpatienten)

LV-Funktion bei Einschluss	Gesamt (198)		Frauen (93)		Männer (105)		P-Wert (w/m)
	%	n	%	n	%	n	
Normal/leicht eingeschränkt	78,8%	156	84,9%	79	73,3%	77	< 0,05
Mittelschwer eingeschränkt	14,6%	29	12,9%	12	16,2%	17	0,51
Schwer eingeschränkt	6,6%	13	2,2%	2	10,5%	11	< 0,05

Als VHF-Typ bei Einschluss wurde angegeben: 10,3 % erste Episode, 30,2 % paroxysmal, 18,9 % persistierend, 38,1 % permanent und 2,5 % unbekannt. Zum Zeitpunkt des SAE wurde der Herzrhythmus in 40,9 % als arrhythmisch, zu 37,4 % rhythmisch beschrieben, bei 21,7 % war er unbekannt.

In 94 % der Fälle erfolgte eine stationäre, in 3 % eine ambulante und in 2 % keine ärztliche Behandlung. Die mediane Liegedauer betrug im Mittel 12 Tage (± 11 Tage, Median 9 Tage, Range 0-68 Tage).

70 % der Patienten wurden nach Hause entlassen, 3,9 % in ein anderes Krankenhaus und 3,6 % in eine Reha verlegt. In 2,8 % der Fälle erfolgte keine Behandlung. 60,5 % wurden zum Entlassungszeitpunkt vollständig wiederhergestellt. 3,9 % der Patienten (n=11) verstarben im Verlauf der Komplikation.

3.6.3.2 Spezifische Aspekte und CEC Auswertung

Der mittlere CHADS2-Score betrug $2,1 \pm 1,3$. Bei 37,4 % der Patienten lag ein CHADS2-Score ≥ 3 vor.

Tabelle 53: Basismerkmale SAE ‚Periphere Blutungen‘ (Register-/Studienpatienten)

	Gesamt (282)		Frauen (130)		Männer (152)		P-Wert (w/m)
Alter (Jahren)	71,3	$\pm 9,1$	73	$\pm 8,3$	69,8	$\pm 9,6$	
Frauen	46,1%	(130/282)	100%	(130/130)	0,0%	(0/152)	
CHADS2-Score	2,1	$\pm 1,3$	2,2	$\pm 1,4$	2	$\pm 1,3$	0,39
CHADS2 ≥ 3	37,4%	(92/246)	41,3%	(45/109)	34,3%	(47/137)	0,26

Die Lokalisation der Blutungen geben Abbildung 12 und Tabelle 54 wieder: Es handelte es sich in 48 % um eine Einblutung in Muskel, Haut oder Weichteile, in 22,1 % um eine obere gastrointestinale Blutung, in 13,5 % um eine untere gastrointestinale Blutung, in 10 % um Nasenbluten, in 1,8 % um eine Gelenkeinblutung, in 1,8 % um eine Hämaturie, in 2,5 % um eine genitale Blutung und in 0,4 % (1 Fall) um ein Milzhämatom.

Abbildung 12: Lokalisation der Blutung bei SAE ‚Periphere Blutungen‘ (Register-/Studienpatienten)

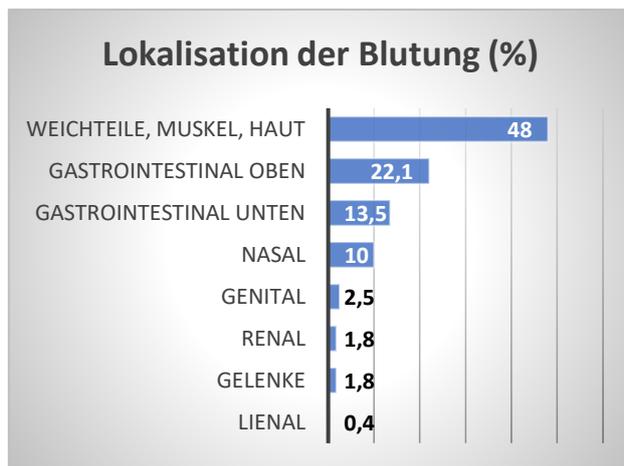


Tabelle 54: Lokalisation der Blutung SAE ‚Periphere Blutungen‘ (Register-/Studienpatienten)

SAE-Blutungsort	%	Häufigkeit
Weichteile, Muskel, Haut	48,0	135
Gastrointestinal oben	22,1	62
Gastrointestinal unten	13,5	38
Nasal	10,0	28
Genital	2,5	7
Gelenke	1,8	5
Renal	1,8	5
Lienal	0,4	1
Gesamt	100,0	281

Blutungen, die im Krankenhaus auftraten, betrafen häufiger die Weichteile, Muskeln und Haut, während häusliche Blutungen am häufigsten im Gastrointestinaltrakt auftraten (Tabelle 55).

Tabelle 55: Blutungslokalisierung nach Ort des Auftretens SAE 'Periphere Blutungen' (Register-/Studienpatienten)

Lokalisation der Blutung	Ort des SAE-Auftretens									
	Krankenhaus		Zu Hause		Praxis		Anderer Ort		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Weichteile, Muskel, Haut	95	75,4	35	24,5	1	20,0	4	57,1	135	48,0
Gastrointestinal unten	13	10,3	25	17,5	0	0,0	0	0,0	38	13,5
Gastrointestinal oben	7	5,6	53	37,1	2	40,0	0	0,0	62	22,1
Renal	1	0,8	3	2,1	1	20,0	0	0,0	5	1,8
Nasal	6	4,8	18	12,6	1	20,0	3	42,9	28	10,0
Lienal	1	0,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,4
Genital	3	2,4	4	2,8	0	0,0	0	0,0	7	2,5
Gelenke	0	0,0	5	3,5	0	0,0	0	0,0	5	1,8
Gesamt	126	100,0	143	100,0	5	100,0	7	100,0	281	100,0

45,9 % der Blutungen waren stark oder signifikant (Tabelle 56).

Tabelle 56: Stärke der Blutung (TIMI) SAE 'Periphere Blutungen' (Register-/Studienpatienten)

TIMI	%	n
Minimal	17,1	48
Geringfügig	36,7	103
Signifikant	20,3	57
Stark	25,6	72
Keine Angabe	0,4	1
Gesamt	100	281

Zum Zeitpunkt des SAE bestand eine antithrombotische Therapie mit VKA in 47,5 %, ASS in 20,2 % LMWH in 18,8 %, unfractioniertes Heparin in 5,3 %, und Clopidogrel in 7,8 % (Tabelle 57).

Tabelle 57 Antithrombotische Therapie SAE 'Periphere Blutungen' (Register-/Studienpatienten)

Antithrombotische Therapie	%	n
Niedermolekulares Heparin	18,8	53
Heparin	5,3	15
VKA	47,2	133
ASS	20,2	57
Clopidogrel	7,8	22

*Mehrfachnennung möglich

65,8 % aller Blutungen wurden vom CEC als Folge der antithrombotischen Therapie eingeordnet (Evidenzgrad I-III)

15,1 % der Blutungen waren nach Bewertung des CEC auf Interventionen zur Behandlung von Vorhofflimmern zurückzuführen. (27 Fälle mit Komplikationen nach Leistenpunktion nach Pulmonalvenenisolation oder elektrophysiologischer Untersuchung) (Tabelle 58).

Tabelle 58: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE ‚Periphere Blutungen‘ zur Behandlung von VHF (Register-/Studienpatienten)

	VHF-Folge		Folge OAK/ATT		Rezidivprophylaxe		Therapeutische Intervention		Diagnostische Intervention	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Definitiv (I)	99	35,2	66	23,5	0	0,0	37	13,2	3	1,1
Wahrscheinlich (II)	51	18,1	51	18,1	0	0,0	1	0,4	1	0,4
Möglich (III)	35	12,5	36	12,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Evidenzgrad I-III	185	65,8	153	54,4	0	0,0	38	13,6	4	1,5
Unwahrscheinlich	9	3,2	9	3,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Kein Zusammenhang	87	31,0	118	42,0	281	100,0	243	86,5	277	98,6
Nicht zu klassifizieren	0	0,0	1	0,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Gesamt	281	100,0	281	100,0	281	100,0	281	100,0	281	100,0

3.6.4 Periphere Embolien

Es wurden 31 Fälle des SAE periphere Embolien vom CEC beurteilt. Diese traten bei 31 Patienten auf.

3.6.4.1 Allgemeine Charakteristika

Dies Gruppe von SAE umfasste 38,7 % Frauen und 61,3 % Männer. Das mittlere Alter betrug 72 ± 13 Jahre (Frauen:76 Jahre, Männer: 70 Jahre).

Die zugrunde liegende linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde bei Einschluss in 76,2 % der Fälle als normal oder leicht eingeschränkt, in 9,5 % als mittelgradig und in 14,3 % als schwer eingeschränkt angegeben.

Das Vorhofflimmern zum Einschluss in das Register wurde in 9,7 % als erste Episode, in 38,7 % als paroxysmal, in 22,6 % als persistierend, in 25,8 % als permanent und in einem Fall (3,2 %) als unbekannt beschrieben.

Zum Zeitpunkt des SAE war der Herzrhythmus in 41,9 % arrhythmisch, in 16,1 % regelmäßig und in 41,9 % unbekannt/nicht dokumentiert.

45,2 % der Komplikation traten zu Hause auf, 51,6 % im Krankenhaus und 3,2 % an einem sonstigen Ort. Hier lag ein deutlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern vor: Bei Männern traten die Embolien signifikant häufiger zu Hause auf als bei Frauen (Männer: 63,2 %, $n=12/19$ vs. Frauen: 16,7 % $n=2/12$; $p<0,05$) während bei Frauen sich die Embolien häufiger im Krankenhaus ereigneten (Frauen:83,3 % $n=10/12$ vs. Männer: 31,6 % $n=6/19$; $p<0,01$).

96,8 % der Fälle wurden stationär behandelt mit einer medianen Liegedauer von 6 Tagen. 1 Patient wurde ambulant behandelt. Bei 45,2 % der Patienten erfolgte eine Entlassung nach Hause. 5 Patienten (16,1 %) wurden in ein anderes Krankenhaus und ein Patient (=3,2 %) in ein Pflegeheim verlegt.

Acht Patienten (=25,8 %) verstarben im Verlauf der Komplikation, zehn (32,3 %) wurden vollständig wiederhergestellt.

3.6.4.2 Spezifische Aspekte und CEC Auswertung

Der mittlere CHADS2-Score betrug $2,3 \pm 1,4$. (Frauen 2,7 vs. Männer: 2,0). Bei 46,4 % der Patienten bestand ein CHADS2-Score von ≥ 3 (Tabelle 59).

Tabelle 59: Basismerkmale SAE ‚Periphere Embolien‘ (Register-/Studienpatienten)

	Gesamt (31)		Frauen (12)		Männer (19)		P-Wert*
Alter (Jahren)	$72,2 \pm 13,5$		$76,3 \pm 12,9$		$69,6 \pm 13,6$		< 0,05
Frauen	38,7%	12	100%	12	0,0%	0	
CHADS2-Score	$2,3 \pm 1,4$		$2,7 \pm 1,4$		$2 \pm 1,4$		0,26
CHADS2 ≥ 3	46,4%	13	54,5%	6	41,2%	7	0,49

Bei 84 % der Patienten bestand zum Zeitpunkt des SAE mindestens eine antithrombotische Vormedikation: Bei 25,8 % wurde eine VKA-Therapie eingesetzt, bei 32,3 % eine antithrombozytäre Therapie mit ASS und bei 19,4 % Clopidogrel. Bei 6,5 % wurde unfraktioniertes Heparin verabreicht (Tabelle 60).

Tabelle 60: Antithrombotische Therapie bei SAE ‚Periphere Embolien‘ (Register-/Studienpatienten)

Antithrombotische Therapie bei SAE	%
ASS	32,3
VKA	25,8
Clopidogrel	19,4
Heparin	6,5
Niedermolekulares Heparin	0,0

* Mehrfachnennung möglich, n= 31

Bei Frauen war ein Trend zu einer vermehrten Einnahme von ASS, bei Männern zu VKA zu verzeichnen, ohne dass dies Signifikanzniveau erreichte.

Die überwiegende Zahl der Embolien betraf die unteren Extremitäten (51,6 %, Abbildung 15). In 22,6 % kam es zu einer Darmischämie. Weitere betroffene Organe waren obere Extremität, Milz, Lunge, Niere und Auge (Tabelle 61, Abbildung 13).

Abbildung 13: Lokalisation der Embolie bei SAE ‚Periphere Embolien‘ (Register-/Studienpatienten)

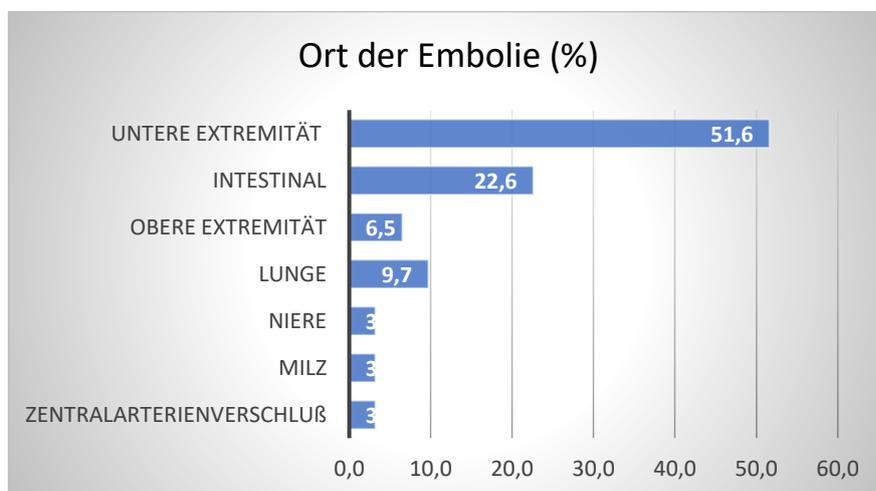


Tabelle 61: Organmanifestation der Embolien bei SAE ‚Periphere Embolien‘ (Register-/Studienpatienten)

	%	n
Untere Extremität	51,6	16
Intestinal	22,6	7
Lunge	9,7	3
Obere Extremität	6,5	2
Zentralarterienverschluss	3,2	1
Milz	3,2	1
Niere	3,2	1
Gesamt	100,0	31

Bei den peripheren arteriellen Embolien sah das CEC in 87,1 % einen definitiven, wahrscheinlichen oder möglichen kausalen Zusammenhang mit Vorhofflimmern (Evidenzgrad I-III). 6,4 % waren auf Interventionen zur Behandlung von Vorhofflimmern zurückzuführen.

Tabelle 62: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs SAE 'Periphere Embolien' (Register-/Studienpatienten)

	VHF-Folge		Folge OAK/ATT		Therapeutische Interventionen	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Definitiv (I)	13	41,9	0,0	0,0	1	3,2
Wahrscheinlich (II)	11	35,5	0,0	0,0	1	3,2
Möglich (III)	3	9,7	1,0	3,2	0	0,0
Evidenzgrad I-III	27	87,1	1	3,3	2	6,4
Unwahrscheinlich	1	3,2	0,0	0,0	1	3,2
Kein Zusammenhang	3	9,7	29,0	96,8	27	90,3
Gesamt	31	100,0	31,0	100,0	31	100,0

3.6.5 Reanimationen

Das SAE Reanimation trat in 52 Fällen auf und betraf 50 Patienten (2 Patienten mit 2 Ereignissen).

3.6.5.1 Allgemeine Charakteristika

16 Frauen (30,8 %) und 36 Männer (69,2 %) waren betroffen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 69 ± 10 Jahre (Frauen 72 ± 7 Jahre, Männer 68 ± 11 Jahre, $p=n.s.$).

Der mittlere CHADS2-Score wurde mit $2,3 \pm 1,3$ berechnet (Frau: 2,4, Mann: 2,2, $p=n.s.$). Bei 37 % bestand ein CHADS2-Score ≥ 3 (Frauen 48 %, Männer 32 %).

Tabelle 63: Basismerkmale bei SAE ‚Reanimation‘ (Register-/Studienpatienten)

	Gesamt (52)		Frauen (16)		Männer (36)		P-Wert*
Alter (Jahren)	$69 \pm 10,0$		$71,6 \pm 7,5$		$67,9 \pm 10,8$		0,32
Frauen	30,8%	n=16	100,0%	16	0,0%	0	
CHADS2-Score	$2,3 \pm 1,3$		$2,4 \pm 1,4$		$2,2 \pm 1,3$		0,63
CHADS2 ≥ 3	37,0%	(17/46)	46,7%	(7/15)	32,3%	(10/31)	0,34

Die Art des Vorhofflimmerns bei Einschluss wurde bei 11,5 % als erste Episode Vorhofflimmern, in 19,5 % als paroxysmales, in 17,3 % als persistierendes und in 42,3 % als permanentes Vorhofflimmern beschrieben. Bei 9,6 % lagen keine Angaben vor.

Bei dem Ereignis wurde der Rhythmus in 50 % als arrhythmisch, in 7,7 % als regelmäßig und in 42,3 % als unbekannt beschrieben.

Alle Patienten wurden stationär behandelt. Die stationäre Behandlung erfolgte im Median für 9,5 Tage (Frauen: 11 Tage, Männer: 3,5 Tage).

Tabelle 64: Anzahl der Tage im KH zur SAE Behandlung bei SAE ‚Reanimation‘ (Register-/Studienpatienten)

	Gesamt		Frauen		Männer		P-Wert (w/m)
KH-Nächte zur SAE Behandlung ^o	9,5	(2,0-20,0)	11	(3,5-24,0)	3,5	(2,0-20,0)	0,23
Davon auf Intensivstation ^o	3	(1,0-13,0)	7	(1,0-15,0)	2	(1,0-12,0)	0,47
Anzahl Intubationstage ^o	2	(1,0-10,0)	1,5	(1,0-5,0)	3	(1,0-12,0)	0,33

^oMedian und Quartile

Zu den Umständen des Auftretens wurde angegeben, dass das Ereignis bei 52 % der Patienten in Ruhe auftrat, bei 4 % während und bei weiteren 4 % nach körperlicher Belastung, bei 2 % beim Aufstehen und bei 38 % waren die Umstände nicht bekannt.

Die Reanimationsmaßnahmen wurden in 60 % von Ärzten, in 22 % von Sanitäts- oder Pflegepersonal und in 4 % von Laien eingeleitet (unbekannt: 14 %).

Die Letalität war hoch. 42,3 % (n=22) der Patienten starben im Verlauf. Die Letalität war signifikant höher bei Männern (55,6 %) als bei Frauen (12,5 %, $p<0,01$).

9,6 % waren dauerhaft und 15,4 % temporär eingeschränkt, 25 % wurden vollständig wiederhergestellt.

15,4 % der Patienten konnte nach Hause entlassen werden (25 % der Frauen, nur 11,1 % der Männer). 9,6 % wurden in ein anderes Krankenhaus, 15,4 % in eine Rehaklinik und 1 Patient in ein Pflegeheim verlegt.

3.6.5.2 Spezifische Aspekte und CEC Auswertung

Die meisten Ereignisse traten während eines stationären Aufenthaltes auf (69,2 %), während sich 17,3 % zu Hause bzw. 11,5 % andernorts ereigneten und 1,9 % in der Arztpraxis auftraten.

Bei 40 % (20/50) wurden Angaben zu einem EKG bei/nach Reanimation gemacht: Bei mehr als der Hälfte dieser lag Sinusrhythmus (25 %) oder Vorhofflimmern (30 %) vor. 20 % zeigten Kammerflimmern, 2 % einen AVB III° sowie andere Rhythmen (20 %) bzw. der Rhythmus war unbekannt (5 %). Bei einem Patienten lag ein akuter Myokardinfarkt vor.

Die Patienten erhielten zum Zeitpunkt des SAE Reanimation folgende Medikation:

Tabelle 65: Medikation bei SAE 'Reanimation' (Register-/Studienpatienten)

Antiarrhythmische Therapie	%	n
Klasse I		
Flecainid	1,9	1
Betablocker	55,8	29
Klasse III		
Amiodaron	19,2	10
Digitalis	28,8	15
Adjuvante Therapie		
ACE-Hemmer	46,2	24
AT1-Antagonisten	9,6	5
Dihydropyridin	21,2	11
Diuretika	63,5	33
Spirolacton	17,3	9
Nitrate	9,6	5
Statine	13,5	7
Insulin	1,9	1
Orale Antidiabetika	5,8	3
Schilddrüsenhormone	15,4	8

Die zugrunde liegende linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde bei Einschluss in 63,2 % der Fälle als normal oder leicht eingeschränkt angegeben, in 10,5 % als mittelgradig und in 26,3 % als schwer eingeschränkt.

Bei den Frauen bestand in 93,3 % eine normale oder leicht reduzierte EF, wohingegen bei den Männern nur 43,5 % eine normale/leicht reduzierte EF aufwiesen ($p < 0,01$) (Tabelle 66).

Tabelle 66: EF zum Zeitpunkt Registereinschluss bei SAE ‚Reanimation‘ (Register-/Studienpatienten)

LV-Funktion bei Einschluss	Gesamt (38)		Frauen		Männer		P-Wert*
Normal/leicht eingeschränkt	63,2%	24	93,3%	14	43,5%	10	< 0,01
Mittelschwer eingeschränkt	10,5%	4	6,7%	1	13,0%	3	0,53
Schwer eingeschränkt	26,3%	10	0,0%	0	43,5%	10	< 0,01

Das CEC sah bei 11,5 % der Ereignisse einen zumindest möglichen Zusammenhang des SAE Reanimation mit Vorhofflimmern, dies war in der Mehrzahl der Fälle bedingt durch einen vermuteten Zusammenhang mit der medikamentösen Rezidivprophylaxe (Tabelle 67).

Tabelle 67: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚Reanimation‘ (Register-/Studienpatienten)

	VHF-FOLGE		REZIDIVPROPHYLAXE	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Definitiv (I)	2	3,8	1	1,9
Wahrscheinlich (II)	1	1,9	1	1,9
Möglich (III)	3	5,8	3	5,8
Evidenzgrad I-III	6	11,5	5	9,6
Kein Zusammenhang	46	88,5	47	90,4
Gesamt	52	100,0	52	100,0

3.6.6 Synkopen

147 Synkopen wurden vom CEC als SAE bestätigt und bewertet. Diese traten bei 142 Patienten auf (5 Patienten mit jeweils 2 Ereignissen).

3.6.6.1 Allgemeine Charakteristika

41,7 % der Patienten waren Frauen. Das mittlere Alter der Patienten betrug $71,5 \pm 8,5$ Jahre (Frauen: 72 Jahre, Männer: 71 Jahre).

Der mittlere CHADS2-Score wurde mit $1,8 \pm 1,4$ berechnet. Bei 32,1 % bestand ein CHADS-Score ≥ 3 (Frauen 32,5 %, Männer 38,6 %).

Tabelle 68: Basismerkmale bei SAE 'Synkopen' (Register-/Studienpatienten)

	Gesamt	Frauen	Männer	P-Wert*
Alter (Jahren)	$71,5 \pm 8,5$	$72,1 \pm 8,3$	$71,1 \pm 8,7$	0,37
Frauen	41,7% (45/108)	100,0% (45/45)	0,0% (0/63)	
CHADS2-Score	$1,8 \pm 1,4$	$2 \pm 1,4$	$2 \pm 1,3$	0,95
CHADS2 ≥ 3	32,1% (35/109)	32,5% (13/40)	38,6% (22/57)	0,54

Die zugrunde liegende linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde bei Einschluss in 81,0 % der Fälle als normal oder leicht eingeschränkt angegeben, in 14,3 % als mittelgradig und in 4,8 % als schwer eingeschränkt angegeben. Es lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern vor.

Tabelle 69: EF zum Zeitpunkt Register-/Studieneinschluss bei SAE 'Synkopen' (Register-/Studienpatienten)

LV-Funktion bei Einschluss	Gesamt	Frauen	Männer	P-Wert*
Normal/leicht eingeschränkt	81,0% (51/63)	89,7% (26/29)	73,5% (25/34)	0,1
Mittelschwer eingeschränkt	14,3% (9/63)	6,9% (2/29)	20,6% (7/34)	0,12
Schwer eingeschränkt	4,8% (3/63)	3,4% (1/29)	5,9% (2/34)	0,65

Die Synkope trat in 61,2 % zu Hause auf, zu 14,3 % im Krankenhaus, in einem Fall in der Arztpraxis und zu 23,8 % an einem anderen Ort.

In 90,5 % (n=133) erfolgte eine stationäre, in 4,8 % eine ambulante und in ebenfalls 4,8 % keine Behandlung (n=7). Der stationäre Aufenthalt betrug im Mittel 8 ± 8 Tage (Range 1-64 Tage).

Von den 133 stationär behandelten Patienten konnten 90,2 % wieder nach Hause entlassen werden. Bei 5,3 % erfolgte eine Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder eine Rehaklinik, bei 2,3 % eine Verlegung in ein Pflegeheim. Hierbei wurden 60,5 % wieder vollständig wiederhergestellt.

3.6.6.2 Spezifische Aspekte und CEC Auswertung

Die überwiegende Zahl der Patienten mit einer Synkope (51,7 %) wies bei Registereinschluss erstmaliges (10,2 %) oder paroxysmales Vorhofflimmern (41,5 %) auf, wohingegen 17,0 % persistierendes oder 28,6 % permanentes Vorhofflimmern zeigten (2,7 % unbekannt).

Bei 105 Fällen lagen Informationen zu einem EKG nach der Synkope vor, bei 83 % der Fälle wurde dieses innerhalb von 24 Stunden geschrieben. Der nach dem SAE bestehende Herzrhythmus wurde mit 53,3 % als Vorhofflimmern/-flattern, mit 33,3 % als Sinusrhythmus und mit 9,5 % als anderer Rhythmus beschrieben (7x Schrittmacher-Rhythmus, 2x SVT, 1x VT). In 28,6 % lag kein EKG vor. In 4 Fällen (=3,8 %) lagen diesbezügliche Unterlagen nicht vor.

Bei 71 der 147 Fälle (48,3 %) wurde zeitnah ein Langzeit-EKG durchgeführt. Hier wurde in 5,6 % paroxysmales, in 49,3 % persistierendes, und in 45,1 % kein Vorhofflimmern gesehen. Das Herzfrequenzprofil wurde semiquantitativ als normofrequent in 50,7 %, als bradykard in 26,8 % und als tachykard in 22,5 % der Fälle beschrieben.

15 % der Patienten standen unter einer Medikation mit Klasse I Antiarrhythmika. Flecainid nahmen signifikant mehr Frauen als Männer ein (Frauen: 22,2 %; n=10/45 vs. Männer: 6,3 %; n=4/63, $p < 0,05$), Propafenon (n=4) erhielten ausschließlich Männer.

Der Anteil der Patienten, die Nitrate einnahmen, lag bei 11,7 % (n=14/120), wobei signifikant mehr Männer Nitrate einnahmen als Frauen (2,2 % vs. 15,9 %, $p < 0,05$).

Auch Diuretika wurden in einem hohen Prozentsatz eingenommen (65,8 %). Männer nahmen signifikant häufiger Diuretika ein als Frauen (Männer: 71,4 %; n=45/63 vs. Frauen: 53,3 %, n=24/45; $p = 0,05$).

Tabelle 70: Medikation bei SAE 'Synkope' (Register-/Studienpatienten)

Antiarrhythmische Therapie	Gesamt		Frauen		Männer		P-Wert (w/m)
	%	n (120)	%	n (45)	%	n (63)	
Klasse I							
Flecainid	11,7%	14	22,2%	10	6,3%	4	< 0,05
Propafenon	3,3%	4	0,0%	0	6,3%	4	0,08
Betablocker	73,3%	88	73,3%	33	73,0%	46	0,97
Klasse III							
Sotalol	1,7%	2	0,0%	0	3,2%	2	0,23
Amiodaron	15,0%	18	8,9%	4	19,00%	12	0,14
Klasse IV							
Verapamil	3,3%	4	2,2%	1	3,2%	2	0,77
Digitalis	20,0%	24	15,6%	7	20,6%	13	0,5
Adjuvante Therapie							
ACE-Hemmer	49,2%	59	37,8%	17	54,0%	34	0,1
AT1-Antagonisten	17,5%	21	20,0%	9	19,0%	12	0,9
Dihydropyridin	20,8%	25	17,8%	8	23,8%	15	0,45
Diuretika	65,8%	79	53,3%	24	71,4%	45	0,05
Spirolacton	15,0%	18	8,9%	4	17,5%	11	0,2
Nitrate	11,7%	14	2,2%	1	15,9%	10	< 0,05
Statine	20,0%	24	13,3%	6	25,4%	16	0,12
Insulin	3,3%	4	4,4%	2	0,0%	0	0,09
Orale Antidiabetika	5,8%	7	4,4%	2	6,3%	4	0,67
Schilddrüsenhormone	19,2%	23	35,6%	16	9,5%	6	< 0,001

Tabelle 71 fasst die von den behandelnden Zentren diagnostizierten Ursachen der Synkopen zusammen.

Tabelle 71: Ursachen des SAE 'Synkope' (Register-/Studienpatienten) laut Zentrum

	%	n
Bradykardien	26,5	39
Tachyarrhythmia absoluta	10,2	15
Ventrikuläre Tachykardien	8,8	13
Reflektorisch	3,4	5
Zerebrovaskulär	3,4	5
Metabolisch	2,7	4
Andere	25,2	37
Unklar	19,7	29
Gesamt	100,0	147

Das CEC sah in 34,7 % einen definitiven, wahrscheinlichen oder möglichen ursächlichen Zusammenhang (Evidenzgrad I-III) des SAE Synkope mit dem Vorhandensein oder der Behandlung von Vorhofflimmern. Bei 1/3 dieser Fälle spielte dabei die medikamentöse Rezidivprophylaxe nach Einschätzung des CEC eine kausale Rolle (Tabelle 72).

Tabelle 72: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE 'Synkope' (Register-/Studienpatienten)

	VHF-Folge		Folge von OAK/ATT		Rezidivprophylaxe		Therapeutische Intervention		Diagnostische Intervention	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Definitiv (I)	13	8,8	0	0,0	2	1,4	1	0,7	0	0,0
Wahrscheinlich (II)	17	11,6	0	0,0	5	3,4	0	0,0	0	0,0
Möglich (III)	21	14,3	0	0,0	7*	4,8	1	0,7	0	0,0
Evidenzgrad I-III	51	34,7	0	0	14	9,6	2	1,4	0	0
Unwahrscheinlich	14	9,5	0	0,0	6	4,1	0	0,0	0	0,0
Kein Zusammenhang	80	54,4	146	99,3	126	85,7	144	98,0	146	99,3
Nicht zu klassifizieren	0	0,0	1	0,7	1	0,7	1	0,7	1	0,7
Gesamt	147	100,0	147	100,0	147	100,0	147	100,0	147	100,0

*p<0,05

3.6.7 Tod (primär)

Es wurden bis zum Stichtag (16.10.2009) der Zwischenanalyse 563 SAE ‚Tod‘ beurteilt.

3.6.7.1 Allgemeine Charakteristika

Das Alter der Patienten bei SAE betrug $73,7 \pm 9,3$ Jahre (Frauen: 77 Jahre, Männer: 72 Jahre). 35,9 % der Betroffenen waren Frauen. Der CHADS2-Score betrug im Mittel $2,3 \pm 1,2$, wobei bei 39,8 % ein CHADS2-Score ≥ 3 vorlag.

Table 73: Basismerkmale bei SAE ‚Tod‘ (Register-/Studienpatienten)

	Gesamt (563)		Frauen (202)		Männer (361)		P-Wert*
Alter (Jahren)	$73,7 \pm 9,3$		$77 \pm 8,7$		$71,9 \pm 9,0$		< 0,0001
Frauen	35,9%	202	100%	202	0,0%	0	
CHADS2-Score	$2,3 \pm 1,2$		$2,5 \pm 1,2$		$2,2 \pm 1,2$		< 0,01
CHADS2 ≥ 3	39,8%	(192/483)	50,90%	(85/167)	33,9%	(107/316)	< 0,001

50,2 % der Patienten starben im Krankenhaus, 49,5 % zu Hause, 1,1 % in einer Praxis und 9,3 % an einem anderen Ort. In 51,2 % der Ereignisse waren Ärzte anwesend, in 17,1 % Angehörige, in 1,4 % der Rettungsdienst und in 5,7 % sonstige. Bei 24,7 % gab es keine Augenzeugen.

In 45 % der Patienten bestand bei Einschluss in das Register permanentes Vorhofflimmern. Der Rhythmus zum Zeitpunkt des SAE war in 75 % der Fälle nicht bekannt.

3.6.7.2 Spezifische Aspekte und CEC Auswertung

Die Todesursache war lt. Zentren in 53 % nicht kardial, in 33 % kardial und in 14 % unbekannt.

Von den kardialen Ursachen (33 % = 186 Fälle) wurde in 42 Fällen ein akuter Myokardinfarkt, in 95 Fällen ein Pumpversagen bei Herzinsuffizienz, in 48 Fällen ein plötzlicher Herztod und in einem Fall eine Perikardtamponade von den behandelnden Zentren dokumentiert

Während bei Männern der akute Herzinfarkt häufiger als Ursache angegeben wurde, überwog bei Frauen das Pumpversagen bei Herzinsuffizienz.

Gleichwohl war die LV-Funktion bei Frauen im Durchschnitt besser, eine normale/leicht reduzierte LV-Funktion lag bei 77 % (n=99/128) der Frauen vor und eine schwer reduzierte systolische LV-Funktion bei 22,6 % (n=29/128). Im Vergleich war die LV-Funktion nur bei 59 % (n=131/222) Männern normal oder leicht reduziert (p<0,001 vs.

Frauen), aber bei 17,6 % (39/222) der Männer schwer reduziert ($p < 0,05$ vs. Frauen; Tabelle 74).

Tabelle 74: EF bei Einschluss bei SAE ,Tod' (Register-/Studienpatienten)

LV-Funktion bei Einschluss	Gesamt (350)		Frauen (128)		Männer (222)		P-Wert (w/m)
Normal/leicht eingeschränkt	65,7%	230	77,3%	99	59,0%	131	< 0,001
Mittelschwer eingeschränkt	20,3%	71	14,8%	19	23,4%	52	0,05
Schwer eingeschränkt	14,0%	49	7,8%	10	17,6%	39	< 0,05

Als nichtkardiale Ursachen (52,4 % = 295 Fälle) wurden 11 Hirninfarkte, 9 Lungenembolien, 1 andere Embolie, 2 Hirnblutungen, 8 sonstige Massenblutungen, 104 Tumorerkrankungen, 88 Infektionen, 6 Traumata und 66 andere Erkrankungen als Ursache von den Zentren dokumentiert. In 82 Fällen (14,6 %) wurde keine Ursache benannt.

Tabelle 75: Todesursachen lt. Studienzentren bei SAE ,Tod' (Register-/Studienpatienten)

Todesursachen lt. Zentrum	%	n
Kardial	33,0	(186/563)
- Akuter Myokardinfarkt	22,6	(42/186)
- Pumpversagen bei Herzinsuffizienz	51,1	(95/186)
- PHT ohne akuten Infarkt	25,8	(48/186)
- Perikardtamponade	0,5	(1/186)
Nicht-Kardial	52,4	(295/563)
- Hirninfarkt	3,7	(11/295)
- Lungenembolie	3,1	(9/295)
- Andere Embolie	0,3	(1/295)
- Hirnblutung	0,7	(2/295)
- Sonstige Massenblutung	2,7	(8/295)
- Tumorerkrankung	35,3	(104/295)
- Infektion	29,8	(88/295)
- Unfall / Trauma	2,0	(6/295)
- Andere Ursache	22,4	(66/295)
Unbekannt	14,6	(82/563)

In 61,4 % bestanden keine besonderen Umstände beim Auftreten des SAE, in 25,6 % waren diese unbekannt. In 9 % trat der Tod perioperativ auf, in 3,9 % periinterventionell auf, bei letzterem überwogen die nicht kardiologischen Interventionen (3,7 %, Tabelle 76).

Tabelle 76: Weitere Todesumstände laut Zentrum bei SAE ,Tod' (Register-/Studienpatienten)

Weitere Umstände des Todes	%	n
Perioperativ kardiochirurgisch	4,6	(26/563)
Perioperativ NICHT-kardiochirurgisch	4,4	(25/563)
Peri-interventionell kardiologisch	0,2	(1/563)
- Z. n. perkutaner Koronarintervention		(1/1)
- Z. n. Ablation		(0/1)
- Z. n. Schrittmacher-Implantation		(0/1)
- Z. n. Defibrillator-Implantation		(0/1)
Peri-interventionell NICHT-kardiologisch	3,7	(21/563)
Keine besonderen Umstände	61,3	(345/563)
Unbekannt	25,8	(145/563)

Nur in 3 % wurde eine Autopsie durchgeführt.

In der überwiegenden Zahl der Fälle (93,3 %) wurde vom CEC kein Zusammenhang zwischen dem SAE Tod und der Arrhythmie Vorhofflimmern gesehen. 0,6 % aller Todesfälle waren auf eine therapeutische Intervention von Vorhofflimmern zurückzuführen.

Tabelle 77: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ,Tod' (Register-/Studienpatienten)

CEC-Beurteilung	VHF-FOLGE		Folge von OAK/ATT		Rezidivprophylaxe		Therapeutische Intervention		Diagnostische Intervention	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Definitiv (I)	2	0,4	0	0,0	0	0,0	1	0,2	0	0,0
Wahrscheinlich (II)	2	0,4	0	0,0	0	0,0	1	0,2	0	0,0
Möglich (III)	8	1,4	0	0,0	0	0,0	1	0,2	0	0,0
Evidenzgrad I-III	12	2,2	0	0	0	0	3	0,6	0	0
Kein Zusammenhang	525	93,3	540	95,9	541	96,1	543	96,4	549	97,5
Nicht zu klassifizieren	21	3,7	20	3,6	21	3,7	14	2,5	13	2,3
Unwahrscheinlich	4	0,7	2	0,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nicht zutreffend	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,4	0	0,0
Keine Infos	1	0,2	1	0,2	1	0,2	1	0,2	1	0,2
Gesamt	563	100,0	563	100,0	563	100,0	563	100,0	563	100,0

3.6.8 Sonstige Komplikationen

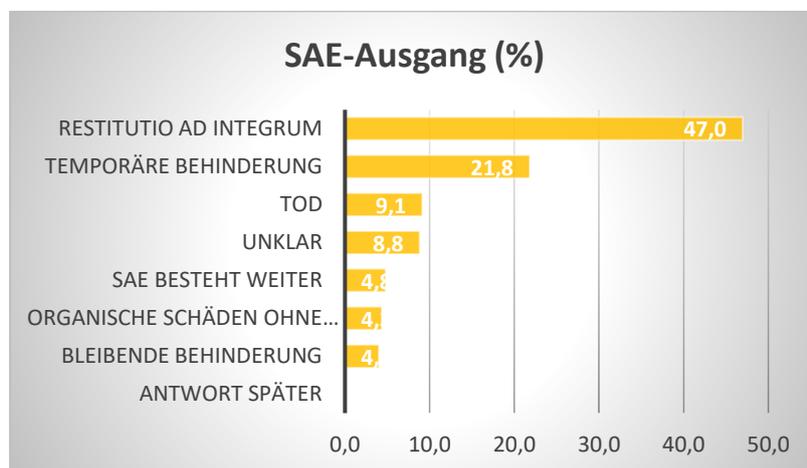
624 sonstige Komplikationen wurden vom beurteilt. Diese umfassten eine heterogene Gruppe. Unter anderem wurden hier auch die Komplikationen von Ablationen erfasst, zum Beispiel Pulmonalvenenstenosen, Ösophagusfisteln oder Perikardergüsse.

Die Komplikation trat in 58,8 % zu Hause und zu 38,1 % im Krankenhaus auf (anderer Ort: 2,1 %, Arztpraxis: 1,0 %).

In 591 der 624 Fälle erfolgte eine stationäre, 69,5 % wurden davon nach Hause entlassen. 11-mal wurde eine ambulante und 22-mal keine ärztliche Behandlung durchgeführt.

47,0 % gesundeten vollständig, 21,8 % waren temporär behindert, 9,1 % (n=57) verstarben.

Abbildung 14: SAE-Ausgang bei ‚Sonstigen SAE‘ (Register-/Studienpatienten)



Auf spezielle kardiologische Komplikationen wird im Folgenden eingegangen:

3.6.8.1 Ventrikuläre Tachykardien

3.6.8.1.1 Allgemeine Charakteristika

61 Fälle von ventrikulären Tachykardien (VT) wurden bis zum Stichtag vom CEC beurteilt. 13 % davon traten bei Frauen auf. Das mittlere Alter betrug 67 ± 11 Jahre.

Tabelle 78: Basismerkmale bei SAE ‚Ventrikuläre Tachykardien‘ (Register-/Studienpatienten)

	Gesamt (n=61)	Frauen (n=8)	Männer (n=53)	P-Wert (w/m)
Alter (Jahren)	67± 11,3	63± 14,0	67,6± 10,9	0,5
CHADS2-Score	2,2± 1,2	1,9± 1,5	2,2± 1,1	0,57
CHADS2 >= 3	36,2%	28,6%	37,3%	0,65

Die Art des Vorhofflimmerns bei Einschluss war in 37,7 % paroxysmal, in 14,8 % persistierend und in 34,3 % permanent.

In 62,3 % trat die Komplikation zu Hause auf, in 31,1 % im Krankenhaus und in 1,6 % in der Arztpraxis (anderer Ort 4,9 %).

87 % der Patienten wurden stationär behandelt, mit einer medianen Verweildauer von 10 Tagen (keine Behandlung 6,6 %, ambulante Behandlung 6,6 %). 8,2 % der Patienten verstarben im Verlauf der Komplikation. 70 % wurden nach Hause entlassen.

3.6.8.1.2 Spezifische Aspekte und CEC Auswertung

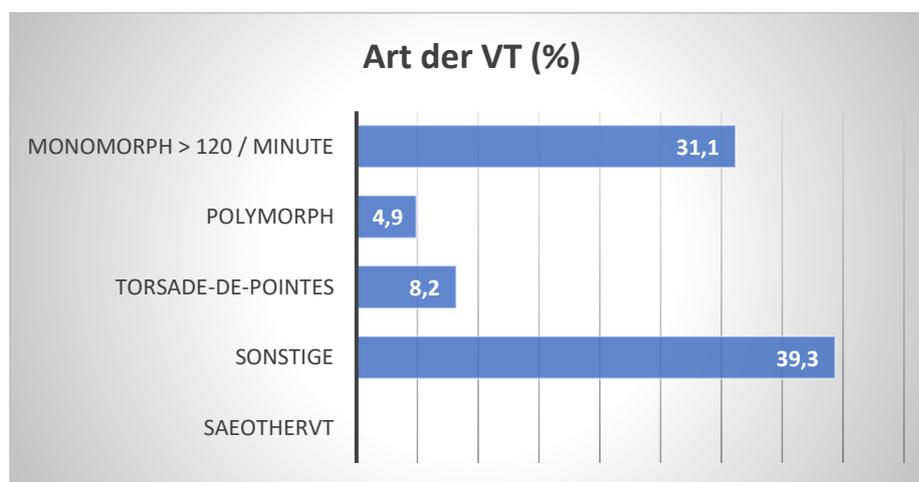
Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zur Register-/Studieneinschluss war normal oder leicht reduziert bei 45,5 %, mittelgradig reduziert bei 36,4 % und schwer reduziert bei 18,2 %, Männer wiesen eine signifikant schlechtere LV-Funktion auf.

Tabelle 79: LV-Funktion bei Registereinschluss bei SAE ,Ventrikuläre Tachykardien' (Register-/Studienpatienten)

LV-Funktion	Gesamt (n=33)		Frauen (n=3)		Männer (n=30)		P-Wert (w/m)
Normal/leicht eingeschränkt	45,5%	15	100%	3	40,0%	12	< 0,05
Mittelschwer eingeschränkt	36,4%	12	0,0%	0	40,0%	12	0,17
Schwer eingeschränkt	18,2%	6	0,0%	0	20,0%	6	0,39

Abbildung 15 gibt die Frequenz/ Art der VTs wieder: 16,4 % waren monomorph mit einer Frequenz <120 bpm, 31,1% monomorph mit einer Frequenz >120 bpm, 4,9 % polymorph. Bei 8,2 % lagen Torsade de Pointes vor, 39,3 % wurden unter sonstige zusammengefasst (nicht klassifizierbar, dokumentiert).

Abbildung 15: Art der VT bei SAE ,Ventrikuläre Tachykardien' (Register-/Studienpatienten)



Die Begleitmedikation, insbesondere die rhythmusrelevante kardiale Begleitmedikationen, ist in Tabelle 80 wiedergegeben. 3/8 (37,5 %) Frauen aber nur 8/5 (15,1 %) der Männer erhielten Klasse Ic Antiarrhythmika oder Sotalol (n.s).

Tabelle 80: Begleitmedikation bei SAE ‚Ventrikuläre Tachykardien‘ (Register-/Studienpatienten)

Antiarrhythmische Therapie	Gesamt (61)		Frauen (8)		Männer (53)		P-Wert*
Klasse I	%	n	%	n	%	n	
Flecainid	11,5%	7	25,0%	2	9,4%	5	0,2
Propafenon	4,9%	3	0,0%	0	5,7%	3	0,49
Betablocker	60,7%	37	62,5%	5	60,4%	32	0,91
Klasse III							
Sotalol	1,6%	1	12,5%	1	0,0%	0	< 0,01
Amiodaron	41,0%	25	25,0%	2	43,4%	23	0,32
Digitalis	29,5%	18	25,0%	2	30,2%	16	0,76
Adjuvante Therapie							
ACE-Hemmer	60,7%	37	50,0%	4	62,3%	33	0,51
AT1-Antagonisten	18,0%	11	37,5%	3	15,1%	8	0,12
Dihydropyridin	6,6%	4	37,5%	3	1,9%	1	< 0,001
Diuretika	73,8%	45	87,5%	7	71,7%	38	0,34
Spirolacton	26,2%	16	0,0%	0	30,2%	16	0,07
Nitrate	11,5%	7	0,0%	0	13,2%	7	0,27
Statine	18,0%	11	12,5%	1	18,9%	10	0,66
Insulin	4,9%	3	12,5%	1	3,8%	2	0,29
Orale Antidiabetika	13,1%	8	25,0%	2	11,3%	6	0,29
Schilddrüsenhormone	13,1%	8	25,0%	2	11,3%	6	0,29

In 14 Fällen (23 %) sah das CEC einen definitiven, wahrscheinlichen oder möglichen Zusammenhang mit der antiarrhythmischen Medikation oder einer therapeutischen Intervention zur Behandlung des Vorhofflimmerns (kein Zusammenhang 46 Fälle oder 75,4 %, unwahrscheinlich ein Fall).

Tabelle 81: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚Ventrikuläre Tachykardien‘ (Register-/Studienpatienten)

	VHF-FOLGE		REZIDIVPROPHYLAXE		THERAP. INTERV	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Definitiv (I)	7	11,5	6	9,8	1	1,6
Wahrscheinlich (II)	1	1,6	1	1,6	0	0,0
Möglich (III)	6	9,8	4	6,6	0	0,0
Evidenzgrad I-III	14	23,0	11	18,0	1	1,6
Unwahrscheinlich	1	1,6	0	0,0	0	0,0
Kein Zusammenhang	46	75,4	50	82,0	58	95,1
Nicht zutreffend	0	0,0	0	0,0	2	3,3
Gesamt	61	100,0	61	100,0	61	100,0

3.6.8.2 Pulmonalvenenstenose

Es wurden 10 Pulmonalvenenstenosen (PV-Stenose) als SAE gemeldet. Bei diesen konnte in 8 dieser Fälle ein direkter Bezug zur Behandlung des Vorhofflimmerns mittels Pulmonalvenenisolation nachgewiesen werden. Bei den anderen beiden Fällen stellte die PV-Stenose nicht das eigentliche SAE dar. Es handelte sich bei den beiden Fällen um eine hypertensive Entgleisung.

Das Auftreten bzw. die Diagnose der PV-Stenose erfolgte zwischen 1 und 827 Tage nach Einschluss in das AFNET-Register, somit mit einer großen Streubreite.

Bei zwei Fällen wurde die PV-Stenose dilatiert und mit einem Stent behandelt.

Tabelle 82: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚Pulmonalvenenstenosen‘ (Register-/ Studienpatienten)

CEC-Beurteilung	VHF-FOLGE		THERAP. INTERV	
	n	%	n	%
Definitiv	8	80	8	80
Kein Zusammenhang	2	20	2	20
Gesamt	10	100	10	100

3.6.8.3 Akuter Myokardinfarkt

87 Myokardinfarkte wurden als SAE dokumentiert. Bei diesen handelt es sich in 37 Fällen um einen NSTEMI und in 7 Fällen um einen STEMI. Bei 43 Fällen wird in der Datenbank keine nähere Differenzierung genannt (Tabelle 83).

Tabelle 83: Art des Myokardinfarkts

Art des Myokardinfarktes	%	n
NSTEMI	42,5	37
STEMI	8,0	7
Keine Angabe	49,4	43
Gesamt	100,0	87

Es handelte sich um 34 Frauen und 53 Männer.

Von diesen wiesen bei Register-/Studieneinschluss 32 % paroxysmales, 8 % persistierendes und 46 % permanentes Vorhofflimmern auf, eine erste Episode lag in 14 % vor. Beim Auftreten des Infarktes war der Herzrhythmus bei 49,1 % arrhythmisch, bei 23 regelmäßig und unbekannt/nicht dokumentiert bei 27,6 %.

In 62 % trat das Ereignis zu Hause auf, in 32 % im Krankenhaus, in 5 % an einem anderen Ort und in 1 % in der Praxis. Alle Patienten wurden stationär behandelt. Eine Verlegung in ein anderes Krankenhaus erfolgte bei Abschluss der Therapie bei 9,2 %, in ein Pflegeheim bei 1,1 %, in eine Rehaklinik bei 8,0 % und nach Hause bei 56,3 % (nicht zutreffend/unbekannt 21,8/ 3,4 %).

Bei 26,4 % kam es zu einer vollständigen Wiederherstellung, bei 21,8 % bestand eine temporäre Behinderung, bei 13,8 % verblieben organische Schäden ohne Behinderung, bei 4,6 % bestand eine bleibende Behinderung, bei 1,1 % bestand das SAE weiter, 20,7 % der Patienten verstarben, bei 11,5 % blieb der Ausgang unklar.

Das CEC sah in keinem der Fälle einen kausalen Zusammenhang des SAE ‚akuter Myokardinfarkt‘ zur Arrhythmie Vorhofflimmern (Tabelle 84).

Tabelle 84: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚Akuter Myokardinfarkt‘ (Register/Studienpatienten)

CEC-Beurteilung	VHF-FOLGE		OAK-FOLGE		REZIDIVPROPHYLAXE		THERAP. INTERV		DIAG. INTERV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kein Zusammenhang	86	98,9	87	100,0	86	98,9	87	100,0	87	100,0
Nicht zu klassifizieren	1	1,1	0	0,0	1	1,1	0	0,0	0	0,0
Gesamt	87	100,0	87	100,0	87	100,0	87	100,0	87	100,0

3.6.8.4 Perikardtamponaden und -perforationen

Es wurden 29 Perikardtamponaden (12 Frauen, 17 Männer) und 2 Perikardperforationen (2 Männer) dokumentiert, 90,3 % ereigneten sich im Krankenhaus und 9,7 % zu Hause.

Zum Registereinschluss bestand bei den Patienten in 45,2 % paroxysmales, in 19,4 % persistierendes und in 29,0 % permanentes Vorhofflimmern. Der Rhythmus zum SAE-Zeitpunkt wurde in 51,6 % als rhythmisch und in 38,7 % als arrhythmisch angegeben.

Bei 48,4 % erfolgte die Entlassung nach Hause, in 16,1 % eine Verlegung in die Rehaklinik, in 3,2 % in ein anderes Krankenhaus, in 9,7 % erfolgte keine Behandlung. Bei den verbleibenden Fällen lag keine adäquate Dokumentation vor.

In 90,3 % kam es zu einer vollständigen Wiederherstellung, in jeweils 3,2 % (= jeweils 1 Patient) zur temporären Behinderung bzw. Ausgang unklar. Todesfälle traten hier nicht auf.

Bei den 29 Perikardtamponaden sah das CEC bei 16 Fällen einen definitiven Zusammenhang mit Vorhofflimmern und seiner interventionellen Behandlung, bei einem Fall sah es einen unwahrscheinlichen, bei 12 Fällen keinen Zusammenhang.

Die 16 definitiven Fälle traten im Zusammenhang mit einer Ablation von Vorhofflimmern auf. Bei den Fällen ohne Zusammenhang traten 5 von 12 Fälle postoperativ nach herzchirurgischen OPs auf.

Bei den Perikardperforationen sah das CEC in 2 Fällen einen definitiven Zusammenhang mit Vorhofflimmern bzw. einer therapeutischen Intervention von Vorhofflimmern (Ablation).

Bei dem dritten Fall handelte es sich um ein ACS, bei dem zusätzlich auch eine Perikardperforation auftrat, somit bestand kein Zusammenhang mit Vorhofflimmern.

Tabelle 85: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚Perikardtamponade/-perforation‘ (Register-/Studienpatienten)

CEC-Beurteilung	VHF-FOLGE		REZIDIVPROPHYLAXE		THERAP. INTERV		DIAG. INTERV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Definitiv	18	58,1	1	3,2	16	51,6	2	6,5
Kein Zusammenhang	12	38,7	30	96,8	14	45,2	29	93,5
Unwahrscheinlich	1	3,2	0	0,0	1	3,2	0	0,0
Gesamt	31	100,0	31	100,0	31	100,0	31	100,0

3.6.8.5 Endokarditis

Es wurden 17 Fälle von Endokarditis gemeldet, 8 Frauen, 9 Männer. Alle Patienten wurden stationär behandelt. Das Ereignis trat in 58,8 % zuhause auf und zu 41,2 % im Krankenhaus.

Der VHF-Typ bei Einschluss wurde in 52,9 % als permanent, in 23,5 % als persistierend, in 11,8 % als paroxysmal und in 11,8 % als erste Episode angegeben.

Zum SAE-Zeitpunkt wurde der Rhythmus in 53 % (12 %/ 35 %) als arrhythmisch (regelmäßig/unbekannt) angegeben.

Die Sterblichkeit war hoch (41,2 %); in 41,2 % kam es zu einer vollständigen Wiederherstellung, bei 17,6 % blieb der Ausgang unklar.

In 29,4 % der Fälle erfolgte eine Entlassung nach Hause, in 17,6 % Verlegung in ein anderes Krankenhaus und in 5,9 % in eine Reha-Klinik

3.6.8.6 Pneumothorax

Acht Fälle von Pneumothorax wurden in den Dokumentationen erfasst (7 Männer, 1 Frau). Ort des Auftretens war in 5 Fällen ein Krankenhaus und in 3 Fällen zu Hause. In 7 der 8 Fälle erfolgte eine stationäre Behandlung (Dauer 3-22 Tage).

Bei 75 % kam es zu einer vollständigen Wiederherstellung, bei 12,5 % zu organischen Schäden ohne Behinderung und in weiteren 12,5 % der Fälle ist der Ausgang unklar.

Das CEC sah in einem Fall einen definitiven Zusammenhang mit Vorhofflimmern und seiner Behandlung. In diesem Fall trat der Pneumothorax nach Pulmonalvenenisolation auf.

3.6.8.7 AV-Block

Es wurden 1 AV-Block II und 35 Fälle von AV-Block III gemeldet. Es waren 19 Frauen und 17 Männer betroffen. Das Ereignis trat in 80,6 % im Krankenhaus auf.

3.6.8.7.1 Allgemeine Charakteristika

Bei diesen Patienten bestand zum Zeitpunkt des Registereinschlusses in 63,9 % permanentes und in 25,0 % paroxysmales Vorhofflimmern. Der Rhythmus zum Zeitpunkt des SAE wurde in 81 % als arrhythmisch und in 8% als rhythmisch angegeben.

In 66,7 % der Fälle kam es zu einer vollständigen Wiederherstellung der Patienten.

3.6.8.7.2 Spezifische Aspekte und CEC Auswertung

Bei 11 % (n=4) wurde ein der AVB als definitive Folge von Vorhofflimmern bewertet. Ursache war bei 2 Patienten eine Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern (Flecainidtherapie, AV-Block III° nach Behandlung von Vorhofflimmern mit Verapamil, Betablocker und Amiodaron).

Bei 1 Patienten trat ein passagerer AV-Block Grad III bei einer Isthmusablation von Vorhofflattern auf. Ein weiterer Patient erlitt einen AVB III bei Explantation eines Schrittmachers aufgrund einer Infektion, der Schrittmacher war zuvor im Rahmen einer Hybridtherapie ("pace and ablate") und His Bündel Ablation implantiert worden.

Ein Patient erlitt einen AVB III° nach chirurgischer Ablation von Vorhofflimmern, hier wurde ein möglicher Zusammenhang gesehen, da gleichzeitig eine Bypassversorgung erfolgte.

Tabelle 86: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚AVB‘ (Register-/Studienpatienten)

CEC-Beurteilung	VHF-FOLGE		Folge OAK/ATT		Rezidivprophylaxe		Therapeutische Intervention		Diagnostische Intervention	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Definitiv	4	11,1	0	0	3	8,3	2	5,6	1	2,8
Möglich	1	2,8	0	0	0	0	1	2,8	0	0
Kein Zusammenhang	31	86,1	36	100,0	33	91,7	33	91,7	35	97,2
Gesamt	36	100,0	36	100,0	36	100,0	36	100,0	36	100,0

3.6.8.8 Gesamtletalität (Tod als primäres SAE und SAE mit sekundärem Ausgang Tod bei Register- und Studienpatienten)

Insgesamt verstarben bis zum Stichtag der Auswertung 805 Patienten. Diese setzen sich zusammen aus dem primären SAE Tod (n=563) und den verschiedenen SAE mit sekundärem Ausgang Tod (n=242) im Verlaufe des SAE.

Tabelle 87 zeigt die Letalität der einzelnen SAE für die Register-/ und Studienpatienten, Tabelle 88 den Anteil der SAE an allen Todesfällen.

Tabelle 87: Anteil der Todesfälle **als Folge des SAE-Typs** (Angabe in % des jeweiligen SAE-Typs)

	SAE Ausgang Tod	
	n	%
Reanimation	22	42,3
Periphere Embolien	8	25,8
Zerebrovaskuläre Komplikationen	50	18,7
Akute Herzinsuffizienz	94	17,3
Andere Komplikationen	57	9,1
Periphere Blutungen	11	3,9
Synkopen	0	0,0
Gesamt	242	

Tabelle 88: Relative Verteilung des SAE ‚Tod‘ (primär) und SAE mit ‚Ausgang Tod‘ (sekundär)

	Häufigkeit	Anteil an allen Todesfällen (%)
Akute Herzinsuffizienz	94	11,7
Andere Komplikationen	57	7,1
Zerebrovaskuläre Komplikationen	50	6,2
Reanimation	22	2,7
Periphere Blutungen	11	1,4
Periphere Embolien	8	1,0
Tod (primär)	563	69,9
Gesamt	805	100,0

In 7,6 % lag eine erste Episode, bei 22,9 % paroxysmales, bei 19,7 % persistierendes und bei 42,3 % permanentes Vorhofflimmern zu Register-/Studieneinschluss vor (7,6 % unbekannt) (Tabelle 32).

Zum Zeitpunkt des SAE wurde der Rhythmus zu 30 % als arrhythmisch, zu 4 % als rhythmisch und zu 66 % als unbekannt angegeben.

Das SAE trat in 47,7 % der Fälle im Krankenhaus auf, in 43,4 % zu Hause, in 8,0 % an einem anderen Ort und in 0,9 % in der Arztpraxis.

In 9,3 % aller Todesfälle der Register- und Studienpatienten wurde vom CEC ein zumindest möglicher kausaler Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Tod gesehen (Evidenzgrad I-III). 0,5 % aller Todesfälle waren auf Interventionen zurückzuführen, die zur Therapie von Vorhofflimmern durchgeführt wurden (Tabelle 89).

Tabelle 89: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs bei SAE ‚Tod‘ sowie Tod als Folge eines anderen SAE (Register-/Studienpatienten)

	VHF-Folge		Folge OAK/ATT		Rezidivprophylaxe		Therapeutische Intervention		Diagnostische Intervention	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Definitiv (I)	13	1,6	7	0,9	0	0,0	2	0,2	0	0,0
Wahrscheinlich (II)	30	3,7	7	0,9	0	0,0	1	0,1	0	0,0
Möglich (III)	32	4,0	6	0,7	0	0,0	2	0,2	1	0,1
Evidenzgrad I-III	75	9,3	20	2,5	0	0,0	5	0,5	1	0,1
Unwahrscheinlich	13	1,6	5	0,6	0	0,0	1	0,1	0	0,0
Kein Zusammenhang	693	86,1	759	94,3	782	97,1	782	97,1	789	98,0
Nicht zu klassifizieren	23	2,9	20	2,5	22	2,7	14	1,7	14	1,7
Nichtzutreffend	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,2	0	0,0
Keine Informationen	1	0,1	1	0,1	1	0,1	1	0,1	1	0,1
Gesamt	805	100,0	805	100,0	805	100,0	805	100,0	805	100,0

3.7 Zusammenfassung: Kausale Assoziation aller SAE-Arten zu Vorhofflimmern und der Behandlung von Vorhofflimmern (Vergleich Registerpopulation vs. Register- + Studienpopulation)

Hierbei handelt es sich um eine Synopsis der Ergebnisse aus den Kapiteln 3.31 sowie 3.32 (Tabelle 28 und Tabelle 29) sowie 3.5 (Tabelle 35 und Tabelle 36). Die Registerpopulation wies 2190 SAE auf, die Register- und Studienpopulation, die auch Patienten einschloss, die nach Beendigung der Rekrutierung des Registers 2006 bis zum Stichtag 2009 in Studien eingeschlossen wurden, ergab eine SAE Zahl von 2509.

Durch die zusätzlichen 319 SAE stieg der Anteil der SAE, die kausal mit VHF bzw. der Therapie von Vorhofflimmern assoziiert wurden (Tabelle 90).

Tabelle 90: Evidenzgrad des kausalen Zusammenhangs der SAE aller Registerpatienten vs. Registerpatienten + Studienpatienten (Synopsis Tabellen 28, 29, 35 und 36)

	VHF-Folge (%)		Folge der Rezidivprophylaxe/Intervention (%)	
	SAE Registerpatienten (n=2190)	SAE Register- & Studienpatienten (n=2509)	SAE Registerpatienten (n=2190)	SAE Register- & Studienpatienten (n=2509)
Evidenzgrad I-II (definitiv, wahrscheinlich)	17,6	19,8	4,4	7,3
Evidenzgrad I-III (definitiv, wahrscheinlich, möglich)	26,8	28,8	5,2	8,6

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit gibt anhand einer Zwischenanalyse (Stand: 16.10.2009) einen Überblick über die „Serious Adverse Events“ (SAE), die bei einer Stichprobe von 9582 Patienten mit Vorhofflimmern, welche im Rahmen des Kompetenznetzes Vorhofflimmern in ein Register eingeschlossen wurden, zwischen 2004-2009 aufgetreten sind. Hierbei wurde erstmals systematisch und prospektiv durch ein „Critical Event Committee“ (CEC), welches die Expertise von Neurologen und Kardiologen umfasste, eine Differenzierung zwischen Vorhofflimmer-assoziierten kritischen Ereignissen vorgenommen und solchen, die dem natürlichen (Krankheits-) Verlauf der Patienten zuschreiben sind. Folgende Kernbefunde wurden herausgearbeitet:

1. Jeder 6. Patient (16,5 %) der Registerpopulation mit Vorhofflimmern erlebte bei einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten bis zum SAE eine schwerwiegende Komplikation.
2. Die Mehrzahl der SAE waren nicht Vorhofflimmern-assoziiert (72 %). Bei 17,6 % war ein Zusammenhang mit der Arrhythmie zumindest wahrscheinlich (Evidenzgrad I-II), bei 26,8 % zumindest möglich (Evidenzgrad I-III).
3. Etwa 1/3 aller Synkopen standen in kausalem Zusammenhang mit Vorhofflimmern, 10 % waren ursächlich auf die medikamentöse Rezidivprophylaxe zurückzuführen.
4. 50 % der Todesfälle als Folge eines SAE traten bei zerebrovaskulären Komplikationen und akuter Herzinsuffizienz auf.
5. 5,2 % der Vorhofflimmern-assoziierten SAE in der Registerpopulation waren therapeutischen Maßnahmen zuzuordnen (medikamentöse Rezidivprophylaxe /interventionell-operative Therapie (1,9/ 3,3 %).

4.1 Wachsende Prävalenz von Vorhofflimmern: Auswirkungen auf Diagnose, Therapie und Komplikationen

Die altersadjustierte Prävalenz von Vorhofflimmern hat sich zwischen 1958–67 und 1998–2007 von 20,4 auf 96,2 Fälle pro 1000 Patientenjahren bei Männern bzw. von 13,7 auf 49,4 Fällen per 1000 Patientenjahren bei Frauen in den USA vervierfacht (27). Eine mittlere jährliche Zunahme der Prävalenz um 5 % zwischen 1993 und 2007 verdeutlicht diese Entwicklung in den USA ebenfalls (28). Auch die Prävalenz in der norwegischen Bevölkerung beträgt 3,4 % mit einer klaren Altersabhängigkeit (29). Eine vergleichbare Zunahme wurde auch in anderen nationalen Populationen z.B. in Island beschrieben (30, 31).

Hierbei spielt einerseits die demographische Veränderung eine Rolle, die zu einer Zunahme der absoluten Zahl und des relativen Anteils älterer Menschen an der Bevölkerung führt (32). Neben gesellschaftlichen Faktoren (Fehlen von Kriegen in den entwickelten Ländern, Rückgang der Infektionserkrankungen) begünstigt der

zunehmende medizinische Fortschritt das längere Leben des Menschen. Dies führt auch zu einer stärkeren Manifestation anderer Erkrankungen, die wiederum das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen können, wie Herzinsuffizienz, Koronare Herzerkrankung, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus (33). Diese Komorbidität erklärt u.a. auch, warum 72 % der SAE im vorliegenden Register kausal nicht dem Vorhofflimmern, sondern anderen Erkrankungen zugeschrieben wurden.

Auch ein wichtiger pathophysiologischer Faktor für die Entstehung von Vorhofflimmern, die atriale und kardiale Fibrose, ist altersassoziiert und trägt so zur gesteigerten Prävalenz bei (3, 4, 34-36).

Darüber hinaus wird Vorhofflimmern aufgrund neuer Screeningmethoden häufiger entdeckt. Hierzu tragen verbesserte Screeningtechniken und -konzepte (Pulspalpation, EKG-Screening, Smart devices, mehrtägige Holter-EKGs, implantierbare Ereignisrekorder) v.a. in Risikogruppen (z.B. nach Schlaganfall) bei (37-44).

Schließlich ist die Diagnose von Vorhofflimmern inzwischen niederschwelliger, da aufgrund verbesserten pathophysiologischen Verständnisses frühe Formen (fokales Vorhofflimmern mit zahlreichen ektopen atrialen Salven und Tachykardien oder auch z.B. exzessive Extrasystolie) als zumindest Vorstufen des Vorhofflimmerns gewertet werden und entsprechend diagnostische und therapeutische Konsequenzen auslösen (45-47).

Die zunehmende Prävalenz des Vorhofflimmerns führt aber auch zu einer Zunahme der erfassten Komplikationen. Hierbei sind zwei unterschiedliche Formen von Komplikationen zu berücksichtigen: Zum einen treten Komplikationen aufgrund der intrinsischen Merkmale und Wirkungsweise, letztlich also des natürlichen Verlaufs der Erkrankung auf, wie tachykarde Dekompensation oder kardioembolische Komplikationen.

Zum anderen birgt die Therapie des Vorhofflimmerns ebenfalls ein Komplikationsrisiko. So kann die Antikoagulation zu Blutungen führen, insbesondere, wenn sie überdosiert wird; auf der anderen Seite werden bei Unterdosierung ischämische Insulte begünstigt. Die Gabe von Antiarrhythmika zur Rezidivprophylaxe kann maligne Herzrhythmusstörungen begünstigen und die Ablation von Vorhofflimmern periprozedurale Blutungen und Insulte verursachen.

Diese Betrachtung ist wichtig, da eine Senkung der Gesamtmortalität bei der Therapie von Vorhofflimmern letztlich nur für die Antikoagulation nachgewiesen wurde, während prognostische Vorteile von therapeutischen Interventionen wie z.B. Ablationen bislang nur für die systolische Herzinsuffizienz (HFrEF) gezeigt werden konnten (21).

Komplikationen durch die Therapie von Vorhofflimmern müssen also in die Risiko-Nutzen-Abwägung der Behandlung von Vorhofflimmern eingehen (19, 21, 48).

4.2 Inzidenz der SAE und Sterblichkeit

Die Verteilung der SAE aller Registerpatienten zeigt, dass 1/3 aller SAE (770 von 2190) primär oder sekundär tödlich waren (Tabelle 9). Wiederum 1/3 dieser tödlichen SAE (232 von 770) traten als Folge eines anderen SAE auf, wo bei nach Häufigkeit die Letalität beim SAE akute Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Komplikationen und Reanimation den größten Anteil hatten (Tabelle 13). Die Verteilung in der Gesamtheit aller Register-/Studienpatienten entspricht diesem Verhältnis (Tabelle 34). In die beschriebene Letalität geht natürlich immer ein, dass es sich um ein älteres, multimorbides Patientengut handelt, das auch unabhängig von Vorhofflimmern eine erhöhte Mortalität aufweist. Auf die möglichen Kausalzusammenhänge des Todes mit Vorhofflimmern wird im weiteren Verlauf der Diskussion der einzelnen SAE eingegangen.

Die Mehrzahl der SAE traten zu Hause auf (63 %), insbesondere die SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ und ‚Akute Herzinsuffizienz‘. Dies verdeutlicht, wie wichtig es ist, die Vigilanz der Patienten mit Vorhofflimmern wie auch ihrer behandelnden (Haus-) Ärzte zu erhöhen: Eine verstärkte Vergegenwärtigung potentieller Komplikationen bei Vorhofflimmern kann sowohl eine frühzeitige Erkennung der Komplikation als auch rasche Reaktionen ermöglichen, was mittelbar die Sterblichkeit an diesen SAE verringern könnte. Entsprechende strukturierte Aufklärungen und Schulungen von Vorhofflimmer-Patienten sind daher sinnvoll.

Die Analyse der tatsächlichen Inzidenz von SAE ist nicht einfach: Die Heterogenität von bislang untersuchten Populationen hinsichtlich Altersstruktur, Zeitraum der Erfassung, Komorbidität und Therapie (insbesondere Antikoagulation) ist erheblich. Auch die Vollständigkeit der Erfassung von Komplikationen bzw. SAE hängt stark von der jeweiligen Register-/Studien-Infrastruktur ab. Im vorliegenden Netzwerk war ein Zugriff auf die Grundgesamtheit der Netzwerkdaten wie z.B. die Nachbeobachtungszeiträume der Patienten mit einem SAE durch das CEC in der Netzinfrastruktur nicht vorgesehen, um Interferenzen der verschiedenen Teilbereiche zu vermeiden. Die Analyse der tatsächlichen Inzidenz der SAE war somit weder inhaltlich noch technisch Aufgabe und Möglichkeit des Projekts A7 und damit auch nicht der vorliegenden Arbeit.

Die hier dargestellte SAE-Inzidenz (Tabelle 8) ist daher allein zur Orientierung dargestellt und auf die absolute Anzahl der SAE zum Stichtag der Zwischenanalyse bezogen. Zur Vergleichbarkeit dient in der vorliegenden Arbeit lediglich die geschätzte Inzidenz bei einer angenommenen minimalen Follow-Up-Dauer von 3 Jahren (Hypothese: alle Patienten wurden 2006 eingeschlossen, FU bis Stichtag 2009) bzw. max. möglichen Follow-Up von 5 Jahren (Hypothese: alle Patienten wurden 2004 eingeschlossen, FU bis Stichtag 2009). Dies ermöglichte, die Zahlen der vorliegenden Analyse ansatzweise in ein Verhältnis zu anderen analysierten Populationen zu setzen.

So entsprach die Inzidenz eines ischämischen zerebralen Ereignisses im gesamten kumulativen Nachbeobachtungszeitraum bis 2009 mit 2 % bzw. 4-6 % auf 1000 Patientenjahre einem Niedrigrisikokollektiv wie sie z.B. in der SPAF-III Analyse herausgearbeitet wurde: Die jährliche Inzidenz eines Schlaganfalls wurde in einer Niedrigrisikogruppe ohne die 4 Risikofaktoren Herzinsuffizienz, unkontrollierte arterielle Hypertonie, vorheriger Schlaganfall/Embolie sowie einem Alter < 75 Jahre mit 2 %/Jahr berichtet. Hierbei wurden alle Patienten mit 325 mg ASS behandelt (49).

Auch die dargestellte Sterblichkeit im Register ist in der vorliegenden Arbeit unter den genannten Vorbehalten zu beurteilen. In der vorliegenden Analyse wird zwischen primärem SAE ‚Tod‘ ohne erkennbares vorheriges SAE und sekundärem SAE ‚Tod‘ als Folge eines anderen SAE unterschieden. Die Umstände des häufig plötzlichen Versterbens beim primären SAE ‚Tod‘ erschweren eine Analyse der kausalen Zusammenhänge zu Vorhofflimmern. Darüber hinaus gehen viele nicht Vorhofflimmerngebundene Faktoren einer multimorbiden älteren Bevölkerung in dieses SAE ein, die schwer nachzuverfolgen sind und häufig nicht von der Datenbank des Registers erfasst werden konnten.

Die Mortalität der im Register eingeschlossenen Patienten zum Stichtag 2009 lag bei 8 % (SAE Tod primär/sekundär: 5,6/2,4 %) bei einem mittleren Alter von $68,4 \pm 11$ Jahren und einem Follow-Up von 3-5 Jahren. Laut Statistischem Bundesamt betrug die jährliche Sterblichkeit 2012 für Männer bzw. Frauen in Deutschland 1,92 bzw. 0,99 % (Mittel: 1,46 %) (50). Die daraus abgeleitete geschätzte Sterblichkeit in einem Zeitraum von 3-5 Jahren läge dann bei 4,38 - 7,3 % für die Gesamtbevölkerung in Deutschland. Mit den genannten Einschränkungen kann daher abgeleitet werden, dass die Registerpopulation zumindest eine Tendenz zur Übersterblichkeit aufwies. Dies ist plausibel, da im Gegensatz zur Gesamtbevölkerung hier eine Selektion von Patienten mit Vorhofflimmern vorgenommen wurde und die Mortalität dieser Patienten erhöht ist.

Ein anderer Ansatz der vergleichenden Einordnung ist die Betrachtung der Sterblichkeit auf 1000 Patientenjahre: Bei einer hypothetischen mittleren Follow-Up-Dauer der Registerpatienten von 3-5 Jahren (Nachsorgezeitraum 2004-2009) ergäbe sich bei 770 Todesfällen und 9582 Patienten eine Sterblichkeit von 16,1-26,8 pro 1000 Patientenjahren. In einer schwedischen Register Studie bei 272.186 Vorhofflimmern Patienten und 544 344 ‚matched controls‘ wurde die Sterblichkeit bei Auftreten von Vorhofflimmern zwischen 1995 und 2008 untersucht. Sie lag bei Frauen bei 25.0/63.5/152.1 pro 1000 Patientenjahren (Altersgruppen <65/65-74/75-85 Jahre), bzw. bei Männern bei 27.5/80.0/185.4 pro 1000 Jahre im Vergleich zu 7.0/24.9/78.6 (9.8/39.4/107.8) bei Frauen (Männern) ohne Vorhofflimmern (51). Damit wäre im vorliegenden Register die Sterblichkeit bei allen Begrenztheiten der Analyse geringer, was u.U. auch durch den zunehmenden Anteil von Patienten, die in den Jahren 2004-2009 antikoaguliert wurden, bedingt sein kann.

Das SAE *primärer* ‚Tod‘ war überwiegend (53 %) nicht-kardial bedingt, was der natürlichen Morbidität des alternden Kollektivs zuzurechnen ist. Bei den kardialen Todesursachen überwog bei Männern der akute Myokardinfarkt, bei Frauen das Pumpversagen bei Herzinsuffizienz. Da Frauen eine signifikant bessere systolische linksventrikuläre Funktion aufwiesen, ist vorstellbar, dass eine diastolische Herzinsuffizienzkomponente (HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction) beim Pumpversagen wirksam war, für die eine vergleichbar hohe Sterblichkeit zur HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) nachgewiesen wurde (52).

Die beiden SAE mit der größten *sekundären* Sterblichkeit waren ‚Akute Herzinsuffizienz‘ und ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘. Zusammen machten sie 49,5 % der sekundären Letalität nach Auftreten eines anderen SAE aus.

Die Mortalität des SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ (19,2 %) war vergleichbar zu Ergebnissen einer populationsbasierten Beobachtungsstudie mit 16,3 % bei ähnlicher Alters- (63.9 ± 15.9 Jahre) und Geschlechtsstruktur (53,4 % Männer) (53).

Die Mortalität bei akuter Herzinsuffizienz war mit 17,9 % höher als z.B. in der ASCEND-HF-Studie, bei der die 30 bzw. 180 Tagemortalität von Vorhofflimmerpatienten mit akuter Herzinsuffizienz mit 4,7 bzw. 15,3 % berichtet wurde (mittleres Alter 67 Jahre). Allerdings waren 19,4 % in der ASCEND-HF-Studie Träger eines ICD oder CRT-D, was die Mortalität bei einer mittleren EF von 31 % gesenkt haben dürfte (54).

Die sekundäre Sterblichkeit bei ‚Akuter Herzinsuffizienz‘ oder ‚Zerebrovaskulärer Komplikation‘ ist potentiell beeinflussbar, da sie meist mit zeitlicher Latenz zum SAE eintritt. Die Vergegenwärtigung der erhöhten Letalitätswahrscheinlichkeit bei Auftreten insbesondere dieser beiden SAE kann also einen Ansatzpunkt für eine schnellere Wahrnehmung und intensivere Therapie dieser SAE sein und u.U. dadurch zukünftig die Letalität verringern.

Der Vergleich der SAE der Registerpopulation zu den SAE der Register- und Studienpopulation zeigt einen Anstieg des prozentualen Anteils der SAE, die kausal mit Vorhofflimmern assoziiert sind von 26,8 auf 28,8 %, wobei ein deutlicher Anstieg der SAE zu verzeichnen war, die auf die Behandlung von Vorhofflimmern zurückgeführt wurden (von 5,2 auf 8,6 %). Diese Analyse ist lediglich deskriptiv, verdeutlicht aber, dass insbesondere bei der Durchführung von Studien die Morbidität der untersuchten Vorhofflimmerpatienten steigen kann.

4.3 Akute Herzinsuffizienz

Die ‚Akute Herzinsuffizienz‘ stellte ein SAE mit hoher Mortalität dar und wurde im vorliegenden Projekt gleichermaßen von den beiden zugrundeliegenden Faktoren systolische Herzinsuffizienz (HFrEF) und diastolische Herzinsuffizienz (HFpEF) beeinflusst: So lag der Anteil der erhaltenen bzw. leicht reduzierten LV-Funktion bei akuter Dekompensation bei 42 %, bei Frauen lag er mit 48 % noch höher. Hingegen

wiesen 62 % der Männer eine mittelschwer-schwer reduzierte systolische LV-Funktion bei SAE auf.

Frauen mit akuter Dekompensation zeigten sowohl zu Register-/Studieneinschluss eine bessere linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion als auch bei akuter Dekompensation, so dass eine HFpEF bei Frauen überwog. Auch andere Autoren konnten zeigen, dass bei Frauen und akuter Herzinsuffizienz der Anteil des zugrunde liegende HFpEF höher war als bei Männern (35,1 vs. 21,2 Ereignisse/1.000 Patientenjahre). Insgesamt wird die Inzidenz von HFpEF bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern mit 4,9/1000 Patientenjahre (vs. 0,85 ohne Vorhofflimmern) sowie bei bekanntem Vorhofflimmern zwischen 8-24 % beschrieben (55-57).

Ein klinischer Hinweis auf eine höhere Zahl von HFpEF bei Frauen im vorliegenden Register kann die größere Anzahl hypertensiver Entgleisungen bei Frauen und Auftreten der Dekompensation sein. Ein ebenfalls beobachteter höherer Anteil klinischer und radiologischer pulmonaler Stauungszeichen bei Frauen ist allerdings nicht als spezifisch für ein HFpEF vs. HFrEF zu werten, wie Daten der TIME-CHF Studie zeigten (58).

Die HFpEF ist durch eine verminderte Relaxation des linken Ventrikels, oft bei LV-Hypertrophie, gekennzeichnet. Durch die erhöhten LV-Füllungsdrücke in Ruhe und unter gesteigertem Herzzeitvolumen unter Belastung kann es zu einem Anstieg der pulmonalen Drücke mit Kurzatmigkeit bis hin zur Dekompensation bei akuter Herzinsuffizienz kommen. Letztlich ist die diastolische Dysfunktion eine häufige Ursache von Luftnot in der älteren Bevölkerung, auch weil die häufig zugrundeliegende arterielle Hypertonie mit LV-Hypertrophie eine hohe Prävalenz von > 50 % in der alternden Bevölkerung hat.

Vorhofflimmern nun verstärkt nicht nur, sondern potenziert die diastolische Problematik: Zum einen entfällt durch die fehlende atriale Kontraktion der aktive enddiastolische atriale Füllungsbeitrag, zum anderen verkürzt sich bei Tachykardie die diastolische Füllungszeit. Da insbesondere die Koronarperfusion diastolisch stattfindet, kommt es bei gesteigertem myokardialen Sauerstoffverbrauch durch eine Tachykardie durch Verkürzung der Diastole und erhöhter intramuraler Wandspannung zu einer Verminderung der Koronarperfusion, was z.T. auch den häufigen Anstieg der Troponinwerte bei tachykardem Vorhofflimmern und Dekompensation erklären kann (59, 60).

Darüber hinaus tragen zahlreiche neurohumorale und interstitielle Remodellingprozesse zur wechselseitigen Verschlechterung von HFpEF und Vorhofflimmern bei (55).

Inzwischen konnte gezeigt werden, dass die Mortalität bei HFpEF hoch ist, was möglicherweise ein beitragender Faktor für die hohe Sterblichkeit beim SAE ‚Akute Herzinsuffizienz‘ trotz in vielen Fällen erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion sein kann (52).

Auf der anderen Seite war im vorliegenden Register beim SAE ‚Akute Herzinsuffizienz‘ ein Trend zur höheren Letalität bei Männern als bei Frauen zu beobachten ($p=0,09$). Die mittlere EF bei Männern war dabei mit 35 % signifikant niedriger als bei Frauen (40 %).

Die Letalität bei HF_rEF und Vorhofflimmern ist signifikant höher als bei HF_pEF und Vorhofflimmern, wie in einer großen Meta-Analyse herausgearbeitet wurde (61).

Darüber hinaus steigt die Todesrate aufgrund Pumpversagens bei HF_rEF und zusätzlichem Vorhofflimmern von 9,4 % auf 16,7% wie auch die Rate der Hospitalisationen bei akuter Herzinsuffizienz (62).

Vorhofflimmern lag zum Zeitpunkt des SAE ‚Akute Herzinsuffizienz‘ bei 73 % der Patienten unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion vor. Die Herzfrequenzkontrolle bei Vorhofflimmern war zum Zeitpunkt des SAE mit einer mittleren Frequenz von 80/min allerdings ausreichend, so dass ein Beitrag einer Tachykardie zur Dekompensation eher weniger wahrscheinlich war. So konnte gezeigt werden, dass zwar eine Abhängigkeit der Mortalität bei Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern von der Herzfrequenz vorliegt, dies allerdings erst oberhalb einer mittleren Frequenz von 100/min signifikant ist (63). Zur ausreichenden Herzfrequenzkontrolle dieser SAE-Fälle trug sicher die Vorbehandlung mit negativ dromotropen Medikamenten bei (67 % Betablocker, 13,8 % Amiodaron, 6,6 % Calciumantagonisten sowie 50 % Digitalis). Ob im Vorfeld des SAE diese Medikation bereits erhöht wurde, kann anhand der Datenbasis nicht beurteilt werden, ebenso wenig die Frage, ob der Faktor einer Tachykardie-induzierten Verschlechterung der systolischen LV-Funktion zum SAE beigetragen hat. Eine rasche, zumindest partielle Erholung mit Frequenznormalisierung ist häufig und tritt meist innerhalb weniger Tage nach Anpassung der frequenzsenkenden Medikation ein (64, 65).

50 % der Patienten mit dem SAE ‚Akute Herzinsuffizienz‘ wurden mit Digitalis behandelt. Dies ist möglicherweise Ausdruck davon, dass die Behandlung einer tachykarden Überleitung bei Vorhofflimmern von den behandelnden Ärzten im ambulanten Vorfeld als notwendig erachtet wurde. Hierfür spricht u.a., dass 40 % aller Fälle mit erhaltener und leicht reduzierter LV-Funktion bei akuter Dekompensation Digitalis erhielten, da die Gabe von Digitalis zur Behandlung der Herzinsuffizienz in dieser Gruppe nicht vorrangig war. Diese legt die Vermutung nahe, dass der häufige Einsatz der Präparate zur Frequenzsenkung bei Vorhofflimmern erfolgte. Die Gabe von Digitalis kann bei kardialer Dekompensation aufgrund von Vorhofflimmern und HF_rEF wie auch HF_pEF die Zahl der Rehospitalisationen verringern, ohne die Mortalität zu beeinflussen (66). Allerdings scheint der Serumspiegel eine entscheidende Rolle zu spielen, da bei erhöhten Spiegeln die Letalität bei Herzinsuffizienz dosisabhängig steigt (67). Inwieweit dies im vorhandenen Register die Mortalität beim SAE ‚Akute Herzinsuffizienz‘ beeinflusst hat, kann nicht beurteilt werden, da u.a. die Serumspiegel nicht zur Verfügung standen.

Abschließend wurde beobachtet, dass der Anteil von Frauen, die im Anschluss des SAE in einem Pflegeheim untergebracht wurde, signifikant höher war als der Anteil Männer. Hier kann das im Mittel um 3 Jahre höhere Alter der Frauen (mit u.U. bereits verstorbenen Ehepartnern) ebenso eine Rolle gespielt haben wie eine höhere Versorgungswahrscheinlichkeit von Männern durch ihre verbleibenden Ehefrauen.

4.4 Zerebrovaskuläre Komplikationen

Das SAE machte ca. 11 % aller SAE aus und war von einer hohen Sterblichkeit gekennzeichnet (18,7 %). Die Hälfte aller zerebrovaskulären Komplikationen waren durch überwiegend bildgebend verifizierte ischämische Hirninfarkte bedingt, 81,2 % durch den kombinierten Ereignispunkt ischämischer Insult/TIA/PRIND, 18,8 % durch zerebrale Blutungen. Die Häufigkeiten unterschieden sich reziprok: Männer erlitten signifikant häufiger zerebrale Blutungen, während Frauen mehr ischämische zerebrale Ereignisse zeigten. Signifikante Unterschiede in der Gabe von Vitamin K-Antagonisten (VKA) oder antithrombozytären Substanzen lagen zwischen den Geschlechtern nicht vor.

Die Framingham-Studien haben erheblichen Anteil an der Wahrnehmung des hohen Anteils von Vorhofflimmern an den ischämischen Hirninsulten, der ohne Antikoagulation von 7,3 % im Alter von 60-69 Jahren auf 30,8 % im Alter von 80-89 Jahren ansteigt (68, 69). Die orale Antikoagulation konnte eine signifikante Senkung der ischämischen Hirninfarkte gegenüber keiner antithrombozytären Therapie oder der Gabe von ASS nachweisen (70). Daher wurden VKA 2001 in die Europäischen Leitlinien zur Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern aufgenommen, wobei die Gabe von ASS für Patienten mit niedrigem Risiko immer noch möglich war (71, 72).

Die Umsetzung von Evidenzen ist häufig verzögert. So konnte gezeigt werden, dass in den Jahren 1995-2002 zwar ein kontinuierlicher Anstieg der Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko mit VKA antikoaguliert wurden, dies allerdings nur einen Teil der Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko betraf (36 % 1995 vs. ca. 50 % 2002). Hierbei wurden insbesondere Frauen weniger häufig mit VKA behandelt (73).

Auch im vorliegenden Register hatten die Patienten mit dem SAE ‚Zerebrovaskuläre Komplikationen‘ schon vor dem Ereignis einen deutlich erhöhten CHADS2-Score von 2, bei 34 % der Fälle > 3, der nach damaliger Leitlinienlage eine VKA-Therapie sinnvoll gemacht hätte. Allerdings wurden nur 48 % mit VKAs behandelt, 11 % aller Patienten mit ischämischem Insult erhielten zuvor gar keine antithrombozytäre Therapie oder VKA.

Hierbei spielt natürlich immer auch die Sorge der behandelnden Ärzte eine Rolle, Blutungen zu induzieren, insbesondere bei Sturzneigung und älteren Patienten. Inzwischen konnte dieses Argument aber relativiert werden, da der Benefit der Verhinderung von ischämischen Insulten selbst bei höherer Sturzneigung überwiegt (74, 75).

Auch im vorliegenden Register waren Hirnblutungen für ca. 19 % aller SAE verantwortlich, wobei Männer signifikant häufiger Hirnblutungen erlitten als Frauen, obwohl die Verteilung der Gabe von antithrombozytären Medikamenten oder VKA sich zwischen den Geschlechtern nicht unterschied. Bei 24 % der Fälle, die mit VKA behandelt wurden, lag die INR > 3, was zu den Blutungen beigetragen haben kann.

Ein weiterer kausaler Faktor kann in der Begleitmedikation liegen: Männer wurden signifikant häufiger mit Amiodaron behandelt, welches in der Interaktion mit Warfarin das Blutungsrisiko erhöhen kann. Gleiches gilt für Statine, für die aber keine

Ungleichverteilungen zwischen den Geschlechtern bei diesem SAE beobachtet werden konnte (76).

39,5 % der Patienten erhielt einen Thrombozytenaggregationshemmer, was dem damaligen Evidenzstand zur Verhinderung von ischämischen Komplikationen bei Vorhofflimmern zumindest in der Gruppe mit niedrigem Thromboembolierisiko entsprach (71, 72).

Darüber hinaus wurden diese Präparate auch zur Therapie vaskulärer Erkrankungen unabhängig von Vorhofflimmern gegeben. Allerdings ist das Blutungsrisiko der antithrombozytären Präparate mit 1,2 % bedrohlicher Blutungen/Jahr nicht gering und letztlich dem der Faktor Xa- und direkten Thrombininhibitoren (NOAK, s.u.) vergleichbar (1,4 %/Jahr) bei geringerer Effizienz der Verhinderung von Schlaganfällen (77).

Zur weiteren Minderung der Zahl der Blutungskomplikationen wie auch der effizienteren Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Vorhofflimmern fanden in den Jahren nach Beendigung des Registers zwei Entwicklungen statt, die allerdings nicht mehr in die Datenbasis und Ergebnisse des Registers eingingen, da die Nachbeobachtung zuvor beendet war:

Zur Minimierung von Blutungskomplikationen wurde in 2010/2011 der CHA₂DS₂-VASc-Score vorgestellt, der einen höheren Vorhersagewert thromboembolischer Ereignisse aufweist, sowie der HAS-BLED Score, der versucht, das Blutungsrisiko besser einzuschätzen (78-80).

Die Einführung der NOAK konnte die Zahl der potentiell letalen zerebrovaskulären Blutungen (Hirnblutungen, hämorrhagische Hirninfarkte) signifikant im Vergleich zu VKA reduzieren bei gleich effizienter oder besserer Verhinderung thromboembolischer Komplikationen. U.a. durch konstantere Bioverfügbarkeit bei Einnahme sollen gleichermaßen der Anteil sub- wie übertherapeutischer Wirkspiegel verhindert werden (81).

84,7 % der zerebrovaskulären Komplikationen wurden vom CEC kausal Vorhofflimmern oder seiner Behandlung zugeschrieben (3.6.2.2). Das Register verdeutlicht aber auch, dass bei 71 Patienten neben Vorhofflimmern mindestens ein weiterer potentieller Faktor vorlag, der das Auftreten von Schlaganfällen begünstigte. Die gründliche Aufarbeitung dieser Komorbiditäten ist wichtig, da das SAE häufig multimodal bedingt ist. Die z.B. strikte Senkung des LDL-Wertes ist daher bei Vorhofflimmer-Patienten und gleichzeitigem Nachweis atherosklerotischer Wandveränderungen der Gefäße ein weiterer wichtiger Faktor, um das Auftreten des SAE in dieser Patientengruppe zu senken (82).

9,3 % der SAE wurden vom CEC auf Interventionen zurückgeführt, die zur Behandlung von Vorhofflimmern durchgeführt wurden (Tabelle 51). Dies zeigt zum einen, wie wichtig eine sorgfältige Indikation zur Intervention bei Vorhofflimmern gestellt werden muss, insbesondere in Fällen, in denen keine prognostische Indikation vorliegt. Maßnahmen zur Verminderung von ischämischen Insult-/ und Blutungskomplikationen zur Verringerung

der Morbidität, die mit Interventionen zur Behandlung von Vorhofflimmern assoziiert sind, werden ausführlich im Kapitel des SAE ‚Periphere Embolien‘ bzw. ‚Periphere Blutungen‘ diskutiert.

4.5 Periphere Blutungen

Periphere Blutungen waren für 84 % aller Blutungskomplikationen verantwortlich. Nahezu die Hälfte aller peripheren Blutungen traten während einer Krankenhausbehandlung auf (44,7 %) und waren darüber hinaus signifikant oder stark (45,9 %). Bei 48 % der während einer stationären Behandlung aufgetretenen Blutungen handelte es sich um eine Einblutung in Weichteile, Muskel und Haut. Im Gegensatz dazu lag die Blutungsquelle von Blutungen, die zuhause auftraten, überwiegend im Gastrointestinaltrakt.

54,4 % aller Blutungen wurden vom CEC als Folge der antithrombotischen Therapie eingeordnet (Evidenzgrad I-III). Darüber hinaus bestand bei 15,1 % aller Blutungen ein kausaler Zusammenhang mit der Durchführung einer Intervention zur Behandlung von Vorhofflimmern.

Ursachen für das gehäufte Auftreten von Weichteilblutungen bei stationärer Behandlung waren in erster Linie bei der antithrombozytären -/ Antikoagulationstherapie zu sehen: Eine vorbestehende antithrombozytäre Therapie fand sich bei 28,0 % der Blutungsfälle, unfraktioniertes oder fraktioniertes Heparin wurde in 24,1 % der SAE verwendet, während eine VKA-Therapie bei 47,2 % der Fälle vorbestand.

Auch wenn Daten hierzu im Register nicht vorliegen, kann eine im Beobachtungszeitraum übliche Hybridtherapie mit überlappender Gabe von Heparin und VKA vor und nach Interventionen/Operationen Blutungen begünstigen. Dies konnte auch die BRIDGE-Studie zeigen, so dass inzwischen eine überlappende Heparingabe bei einer VKA-Pause zurückhaltender vorgenommen wird (83, 84).

Unabhängig davon kann eine begleitende Blutverdünnung bei jedwedem, u.U. auch geringfügigen Trauma/Eingriff (Blutentnahme, Punktion, chirurgischer Eingriff) zu stärkeren Blutungen führen. Dies betrifft natürlich auch Therapien zur Behandlung von Vorhofflimmern oder seiner Folgen wie Ablationen und Schrittmacherimplantation. So wird das Auftreten von Blutungen/Hämatomen an der Punktionsstelle bei Vorhofflimmern Ablationen mit 1-3,4 % angegeben (85-88).

Eine ultraschallgesteuerte venöse Punktion der Femoralvenen bei Ablationsprozeduren kann die Zahl vaskulärer Komplikationen nahezu halbieren, was u.U. angesichts der einfachen und leicht verfügbaren Technik einen zukünftigen Ansatz für eine Reduktion derartiger Komplikationen bietet (89, 90).

Die INR beim SAE ‚Periphere Blutung‘ lag bei den Patienten, die mit einem VKA behandelt wurden, in 24 % der Fälle > 3, was eine Blutung ebenfalls begünstigt. In den letzten 10 Jahren hat durch die Verfügbarkeit von NOAK ein weiterer Ansatz zur Verminderung von Blutungen in den klinischen Alltag Einzug gefunden. Durch die kürzere

Halbwertszeit und relativ konstante Bioverfügbarkeit ist die Rate zerebraler Blutungen und hämorrhagischer Insulte für alle vier Präparate signifikant geringer als unter VKA, allerdings stieg die Rate gastrointestinaler Blutungen (Ausnahme: Dabigatran 2x110 mg und Apixaban 2x5 mg) (8-11, 91, 92). Für Dabigatran (2x150 mg) und Rivaroxaban 1x20 mg wiederum konnte keine Verminderung des Risikos größerer Blutungen nachgewiesen werden. So war lediglich unter Therapie mit Apixaban gleichermaßen eine signifikante Reduktion größerer Blutungen und Hirnblutungen sowie hämorrhagischer Insulte möglich bei gleichem Risiko gastrointestinaler Blutungen im Vergleich zu VKA. Dies zeigt, dass abhängig von der klinischen Präsentation einer Blutung die weitere Antikoagulation differenziert zu steuern ist. Auch durch die Verfügbarkeit eines Antidots, mit dem die Wirkung von drei der vier NOAK aufgehoben werden kann, kann möglicherweise zukünftig der Ausgang des SAE periphere Blutungen positiv beeinflusst werden (93, 94).

Die Häufigkeit peripherer Blutungen sowie der hohe Anteil von Blutungen bei Krankenhausaufenthalten schafft Notwendigkeiten und Möglichkeiten, das periphere Blutungsrisiko zukünftig insbesondere bei der stationären Behandlung von Vorhofflimmern zu senken, was auch angesichts einer Mortalität von 4 % bei Auftreten dieser Komplikationen bedeutsam ist (Tabelle 87).

Wichtig erscheint dabei, eine grundsätzliche Sensibilisierung beim ärztlichen und nicht-ärztlichen Personal während eines Krankenhausaufenthaltes zu schaffen, die auf eine restriktive und dann sichere Durchführung von potentiell blutungsgefährdenden Maßnahmen und Eingriffen ausgerichtet ist. Kriterien für eine derartige SOP bei Behandlung von Vorhofflimmer-Patienten können sein:

- grundsätzliche Bewertung, ob eine Antikoagulation pausiert werden kann (CHA2DS2VASc-Score, vorliegender Rhythmus, HAS-BLED Score, diagnostischer vs. therapeutischer Aufenthalt)
- Blutentnahme und Anlage Gefäßzugänge nur durch erfahrenes Personal
- sorgfältige Wahl der Gefäße und der Zugangsart /-größe
- ultraschallgesteuerte Punktion von großen Gefäßen und Körperhöhlen
- ausreichende Stärke und Dauer der Kompression nach Eingriff
- Vermeidung Pleurapunktion
- Blutdruckmonitoring zur Vermeidung hypertensiver Phasen
- Dauerkatheteranlage/Rasur unter erhöhter Vigilanz des Personals
- Schulung des Patienten zum frühzeitigen Reporting von Blutungen
- strukturiertes Vorgehen und Monitoring im Blutungsfall

4.6 Periphere Embolien

Periphere arterielle Embolien traten insgesamt selten auf, allerdings zeigte das SAE eine hohe Letalität von 27,6 %. Die kausale Assoziation des SAE zu Vorhofflimmern war hoch (87,1 %, Tabelle 62). Allerdings wurden trotz eines CHADS2-Scores von > 3 bei 46,4 % der betroffenen Patienten bei Registereinschluss (also vor Embolie) nur 32,3 % mit VKA oder Heparin behandelt, während 51,7 % ASS oder Clopidogrel vor der Embolie erhielten.

Es kann erwartet werden, dass diese Zahlen sich durch Weiterentwicklung und insbesondere Anwendung von Risikoscores zur Bemessung von Embolierisiko und Blutungsrisiko (CHA2DS2VASc, HAS-BLED) sowie den Ergebnissen zahlreicher Studien zum Vergleich von ASS mit NOAK wandeln werden. NOAK konnten eine höhere Effizienz der Verhinderung von peripheren Embolien nachweisen, ohne signifikant das Risiko größerer Blutungen oder von Hirnblutungen zu steigern (77).

Ein spezifischer Aspekt ist die periphere Embolie als Komplikation von Interventionen: 6,4 % der peripheren Embolien waren auf eine Intervention zur Behandlung von Vorhofflimmern zurückzuführen (Tabelle 62). Während des FU-Zeitraums wurde bei Vorhofflimmerablationen üblicherweise eine zuvor bestehende VKA pausiert und mit überlappender prä-, peri- und postprozeduraler Gabe von unfraktioniertem Heparin überbrückt. Dies führte häufig zu inkonstanten Gerinnungssituationen, was Blutungen wie Embolien begünstigte. Durch ununterbrochene Gabe der VKA (mit INR-Ziel 2,0-2,5) während der Ablation konnte die Zahl der zerebralen wie auch systemischen Embolien signifikant gesenkt werden, ohne dass die Anzahl signifikanter Blutungen (wohl aber von geringfügigen Blutungen) oder Perikardtampnaden signifikant stieg (95).

Dieses Vorgehen wurde modifiziert auf die Therapie mit NOAK übertragen: Studien zur ununterbrochenen Fortführung von NOAK bei Vorhofflimmerablationen wiesen zumindest einen Trend zu weniger Schlaganfällen und peripheren Embolien nach, aber auch weniger Blutungen als unter fortgesetzter periinterventioneller VKA-Gabe, so dass die Zahl peripherer Embolien bei Interventionen zur Behandlung von Vorhofflimmern zukünftig möglicherweise reduziert werden kann (96-100). Dies ist natürlich umso wichtiger, da die Indikation zur Intervention von Vorhofflimmern häufig nicht prognostisch relevant ist, umgekehrt aber Komplikationen mit hoher Mortalität (25 % beim SAE periphere Embolien) die Prognose verschlechtern.

4.7 Reanimationen

Das SAE Reanimation trat in der Mehrzahl der Fälle (69,2 %) während einer stationären Behandlung auf, was plausibel ist, da die Wahrscheinlichkeit des Entdeckens einer reanimationspflichtigen Situation im Krankenhaus höher und die Überlebenschancen grösser ist als bei einem auswärtigen oder häuslichen Ereignis, was dann unbemerkt häufig mit dem primären Endpunkt/ SAE Tod endet.

In der Subgruppe, in der ein EKG bei Reanimation verfügbar war, ereignete sich mehr als die Hälfte der Ereignisse (55 %) im Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern, was entweder auf eine bereits erfolgte Restitution des Rhythmus hindeutet oder auf eine möglicherweise nicht-rhythmogene Ursache. So konnten auch andere Autoren nachweisen, dass bei der Reanimation im Krankenhaus in 81 % der Fälle entweder eine Asystolie oder eine pulslose elektrische Aktivität vorliegt (101).

Männer im vorliegenden Register waren häufiger betroffen, waren jünger und hatten signifikant häufiger (43,5 %) eine schwer reduzierte LV-Funktion. Männer wiesen darüber

hinaus eine signifikant höhere Letalität auf als Frauen (56 % vs. 13 %), was a.e. auf der schlechteren linksventrikulären Ejektionsfraktion beruht, die die Prognose bei der Reanimation beeinflusst (102).

Die Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern wurde vom CEC in ca. 10 % als kausal für das Auftreten eines reanimationspflichtigen Ereignisses bewertet. Hierzu zählen Proarrhythmien unter Klasse I Antiarrhythmika aber auch Bradykardien unter Betablockern und Amiodaron. Darüber hinaus wurden 28,8 % der Patienten mit Digitalis behandelt. Häufig wird dieses Präparat zur Senkung der Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern eingesetzt, da die blutdrucksenkende Wirkung z.B. bei gleichzeitig vorliegender systolischer Herzinsuffizienz fehlt. Kürzlich konnte in einer retrospektiven Analyse gezeigt werden, dass Digitalis, das bei Patienten mit Vorhofflimmern eingesetzt wurde, dosisabhängig die Gesamtmortalität, die kardiale Mortalität wie auch die Inzidenz des plötzlichen Herztodes steigerte und zwar unabhängig vom gleichzeitigen Vorliegen einer Herzinsuffizienz (67).

4.8 Synkopen

Die Prävalenz von berichteten Synkopen im Register betrug 1,4 %. Bei 1/3 aller Synkopen lag ein kausaler Zusammenhang mit Vorhofflimmern vor, davon bei einem weiteren Drittel eine Folge der Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern. Somit war die Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern für 10 % aller Synkopen im Register verantwortlich. Vorhofflimmern ist bekannt als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Synkopen (103).

Auffällig war, dass der Anteil von paroxysmalem Vorhofflimmern beim SAE ‚Synkope‘ mit 55,7 % höher war als in der Gesamtpopulation des Registers. Mechanismen, die in diesem Zusammenhang wirksam sein können, sind z.B. Bradykardien: 26,5 % aller im Register diagnostizierten Synkopen waren auf Bradykardien zurückzuführen. Eine Differenzierung, ob bradykardes Vorhofflimmern, präautomatische Pausen nach Terminierung von paroxysmalem Vorhofflimmern wie auch Sinusbradykardien vorlagen, war nicht eruierbar. Alle drei Mechanismen können durch Antiarrhythmika begünstigt werden. Auch tachykardes Vorhofflimmern, das in 10,3 % vorlag, kann durch Hypotonie eine Synkope begünstigen.

Synkopen traten häufiger bei Männern auf. Da Männer signifikant mehr Diuretika und Nitrate einnahmen, ist vorstellbar, dass eine vorübergehende Hypotonie (orthostatisch, neurokardiogen) pathophysiologisch eine Rolle spielte. Eine orthostatische und autonome Fehlregulation mit vermehrter Neigung zu vasovagalen Synkopen bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern wurde bereits beschrieben (104, 105).

Ventrikuläre Tachykardien wurden in 8,8 % der Fälle als Ursache der Synkope diagnostiziert. Da 81 % der Patienten mit Synkopen eine normale oder nur leicht reduzierte LV-Funktion hatten und nur 4,8 % eine schwer reduzierte LV-Funktion, ist eine vorrangige Verursachung durch eine systolische Herzinsuffizienz weniger

wahrscheinlich, eine Begünstigung durch Antiarrhythmika im Sinne einer Proarrhythmie wiederum möglich. 15 % der Patienten nahmen Klasse I Antiarrhythmika ein.

Da viele Medikamente, die zur Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern eingesetzt werden, auch den Blutdruck senken, ist bei hoher Prävalenz einer arteriellen Hypertonie wie auch orthostatischen Intoleranz in dem älteren Patientenkollektiv auch eine Wechselwirkung mit Antihypertensiva denkbar, die das Auftreten einer orthostatischen Hypotonie begünstigen. Häufig verbleibt dies als Ausschlussdiagnose am Ende einer Synkopenagnostik und spiegelt sich u.U. in dem Anteil ungeklärter Synkopen von 19,7 % in dieser SAE-Gruppe. Gerade bei ungeklärten Synkopen mit Sturz und ohne Prodromi ist bei Vorhofflimmerpatienten unter Antikoagulation im Einzelfall die Nutzung eines implantierten Ereignisrekorders zur Sicherung der Synkopenursache zumindest in Betracht zu ziehen.

Die Daten des Registers verdeutlichen nachdrücklich, dass bei Initiierung einer Rezidivprophylaxe eine erhöhte Vigilanz hinsichtlich der Begünstigung von Synkopen ratsam ist. Insbesondere angesichts der häufig vorliegenden Antikoagulation ist dies wichtig, um Blutungskomplikationen bei Synkopen und Sturz zu vermeiden. Eine sorgfältige Evaluation potentieller Proarrhythmien wie auch der Begünstigung von Hypotonien und Bradykardien sollte daher in diesem Rahmen erfolgen.

4.9 Sonstige Komplikationen

Das SAE ‚Sonstige Komplikationen‘ umfasst eine heterogene Gruppe, stellt aber 22 % aller SAE der Registerpatienten bzw. 24,9 % der SAE aller Register-/Studienpatienten dar.

Die häufigste sonstige Komplikation war der ‚Akute Myokardinfarkt‘, der 3,5 % aller SAE und 14 % aller sonstigen SAE ausmachte. Ein kausaler Zusammenhang zu Vorhofflimmern wurde nur in einem Fall gesehen, so dass auf eine vertiefende Analyse verzichtet wird. Aufgrund der hohen Inzidenz einer KHK in dem Alterskollektiv der Patienten mit Vorhofflimmern ist die Häufigkeit aber erwartbar.

Ventrikuläre Tachykardien traten in 61 Fällen als sonstiges SAE auf, wenn man die 13 VTs berücksichtigt, die im SAE ‚Synkope‘ dokumentiert wurden, ergibt sich eine Gesamtzahl von 74 VTs, was einem Anteil von 3 % aller SAE der Register-/Studienpatienten entspricht. Torsade de Pointes Tachykardien wurden bei 8 % beobachtet.

Ca. 1/5 (18 %) der VTs wurden als Folge der Gabe von Antiarrhythmika zur Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern vom CEC bewertet. Diese proarrhythmische Wirkung insbesondere von Klasse I Antiarrhythmika ist ein konsistenter Nachteil der medikamentösen, den Sinusrhythmus erhaltenden Therapie (18).

Im Register wurden bei Patienten mit dem SAE VT in 15,6 % der Fälle (Summe der VTs im SAE ‚Synkope‘ und im SAE ‚sonstige Komplikationen‘ bei Register-/Studienpatienten) Klasse I Antiarrhythmika und Sotalol eingesetzt und bei 35,6 % Digitalis (vgl. Disk. Reanimation). Darüber hinaus war die linksventrikuläre Funktion bei 54,6 % mittelgradig oder schwer reduziert, 9 Patienten waren ICD-Träger, was auch den hohen Anteil der Patienten erklärt, die mit Amiodaron behandelt wurden (48,9 %) zur Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern bzw. VTs. Die Gabe von Klasse I Antiarrhythmika hat sich in den letzten 10 Jahren deutlich verringert, da zahlreiche Studien gezeigt haben, dass eine Reduktion der Zahl der Rezidive von Vorhofflimmern durch eine Ablation effizienter ist als eine medikamentöse Therapie (17, 19, 106). Insofern bleibt abzuwarten, ob der Anteil ventrikulärer Tachykardien, die auf eine Klasse I Gabe zurückzuführen ist, mittelbar sinkt.

Schließlich waren 26 Komplikationen auf eine Ablation von Vorhofflimmern zurückzuführen (16 Perikardperforationen, 1 Pneumothorax, 10 Pulmonalvenenstenosen). Keine dieser Komplikation war tödlich. Das Auftreten einer Tamponade wird in den Ablationsregistern mit etwa 0,9 % angegeben (107), auch unter fortgesetzter periprozeduraler Gabe von VKA oder NOAK (108). Im Registerzeitraum war die Zahl der durchgeführten Ablationen bei Vorhofflimmern noch moderat, seither ist die Evidenz gewachsen, dass die Ablation einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie zur symptomatischen Verbesserung insbesondere von paroxysmalem Vorhofflimmern signifikant überlegen ist (17; 19; 106).

4.10 SAE Management als Mittel zur Verbesserung der Therapiesicherheit und Mortalitätssenkung

Die durch das Projekt A7 und die Arbeit des CEC herausgearbeiteten Mechanismen der SAE bieten zahlreiche Ansätze, prospektiv die Therapiesicherheit zu erhöhen und möglicherweise die Mortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern zu senken. Die Ansätze sind in Tabelle 91 dargestellt. Insofern ist eine Etablierung von Registern unter Etablierung von CEC-Strukturen auch jenseits von randomisierten Studien medizinisch sinnvoll. Ähnliche Mechanismen sind bereits im Rahmen der Aufarbeitung von Behandlungsfehlern im Rahmen von M&M Konferenzen (morbidity and mortality) etabliert und bewährt.

Tabelle 91: Ansätze für prospektives Komplikationsmanagement

SAE	SAE Beobachtung	Konzeptmodifikation zur Prävention von SAE
Alle SAE	Die Mehrzahl der SAE trat zu Hause auf (63 %), insbesondere die SAE zerebrovaskuläre Komplikationen und akute Herzinsuffizienz.	Eine verstärkte Vergegenwärtigung potentieller Komplikationen kann sowohl eine frühzeitige Erkennung als auch rasche Reaktionen ermöglichen, was mittelbar die Sterblichkeit an diesen SAE verringern könnte. Entsprechende strukturierte Aufklärungen und Schulungen von VHF-Patienten sind daher sinnvoll.
Akute Herzinsuffizienz	50 % Einsatz von Digitalis, 40 % aller Patienten mit normaler EF	Neubewertung der Gabe von Digitalis (auch zur Frequenzsenkung), Überwachung der Blutspiegel, da erhöhte Mortalität bei Überdosierung
Zerebrovaskuläre Komplikationen	52% ohne VKA trotz mittlerem CHADS2-Score von 2 bzw. 24 % der Pat. mit INR > 3;	Sorgfältiges Screening auf VHF, (Neu-)Bewertung Insult- und Blutungs-Risiko mittels Scores (CHA2DS2VASc- HAS-BLED)
Zerebrovaskuläre Komplikationen	Anzahl Hirnblutungen bei Männern signifikant höher, signifikant mehr gleichzeitiger Einsatz von Amiodaron + VKA bei Männern	Begleitmedikation (v.a. Amiodaron, Statine bei VKA Gabe, Amiodaron und Ca-Antagonisten Gabe bei NOAK) beachten, um Blutungen zu minimieren
Zerebrovaskuläre Komplikationen	85 % der zerebrovaskulären Komplikationen kausal durch VHF, aber häufig relevante, den Insult begünstigende Komorbiditäten	multimodale Prophylaxe des Insults neben Antikoagulation auch vaskuläres Screening und Sekundärprävention der Atherosklerose
Zerebrovaskuläre Komplikationen	9 % durch Interventionen zur VHF-Behandlung verursacht	SOPs zur perinterventionellen Antikoagulation und Monitoring
Periphere Blutungen	45 % Auftreten während stationärer Behandlung, 48 % Weichteilblutungen	Erhöhte Vigilanz bei diagnostischen/therapeutischen (z.T. Minimal-) Eingriffen im Krankenhaus bei VHF-Patienten (siehe SOP Vorschlag im Abschnitt Diskussion)
Periphere Blutungen	15 % als Folge VHF-Intervention	Ultraschall gestützte Punktion der Femoralvenen und anderer Gefäße
Periphere Blutungen	INR bei 24 % >3	INR Selbst-Monitoring, Wechsel NOAK, Beachtung Begleitmedikation und Nierenfunktion
Periphere Embolien	CHADS score von > 3 bei 46,4 % der betroffenen Patienten (vor Embolie) allerdings nur 32,3 % mit OAK	Sorgfältiges Screening auf VHF, (Neu-)Bewertung Insult- und Blutungs- Risiko mittels Scores (CHA2DS2VASc- HAS-BLED)
Periphere Embolien	6 % durch VHF-Intervention	Ununterbrochene Antikoagulation bei VHF-Ablation, postprozedurales Monitoring des inguinalen Kompressionsgrades
Reanimation	10 % kausale Zusammenhang zur Rezidivprophylaxe von VHF	Sorgfältige Indikationsstellung hinsichtlich Gabe von Klasse I und Klasse III Antiarrhythmika sowie von Digitalis
Synkopen	30 % kausal zu VHF assoziiert, Mehrzahl paroxysmales VHF	Verstärkte „awareness“ für Synkope bei VHF, Maßnahmen zur Sturzprophylaxe
Synkopen	10 % durch med. Rezidivprophylaxe von VHF verursacht	Sorgfältige Indikationsstellung hinsichtlich Gabe von Klasse I und Klasse III Antiarrhythmika sowie von Digitalis
Synkopen	12 bzw. 66 % aller Synkopen Patienten nahmen Nitrate bzw. Diuretika ein	Berücksichtigung der Nebenwirkung arterielle Hypotonie unter medikamentöser antiarrhythmischer Therapie (Rezidivprophylaxe oder Kammerfrequenzkontrolle): Vermeidung arterielle Hypotonie bzw. orthostatischer Intoleranz durch Anpassung der Komedikation
Ventrikuläre Tachykardie	18 % der VTs durch Medikamente zur Rezidivprophylaxe von VHF	Sorgfältige Indikationsstellung hinsichtlich Gabe von Klasse I und Klasse III Antiarrhythmika sowie von Digitalis

4.11 Limitationen

Die Analyse der relativen Häufigkeit der SAE beruht auf den vom CEC beurteilten SAE zum Stichtag 16.10.2009. Eine endgültige Analyse der SAE-Zahlen und CEC-Beurteilungen steht aufgrund der Latenz der abschließenden Datenbankanalysen noch aus. Daher ist von einem Underreporting der SAE in der vorliegenden Arbeit auszugehen. Dennoch zeigen die Daten, wie ein spezifisch strukturiertes interdisziplinäres CEC ermöglicht, eine strukturierte Zuordnung der SAE zur Arrhythmie Vorhofflimmern und deren Therapie vorzunehmen und bietet so die Grundlage, erste Hypothesen zu generieren, die auch bei der weiteren Analyse der Gesamtpopulation des Netzwerks hilfreich sein können.

Durch die fehlenden Informationen zum Nachbeobachtungszeitraum der SAE-Patienten sind die angegebenen Inzidenzen bezogen auf den Stichtag. Schätzungen zur Inzidenz/1000 Patientenjahre sind unpräzise und dienen nur der orientierenden Einordnung.

Häufig verblieben in der Datenbank fehlende/unvollständige Angaben zu den SAE. Die Dokumentationstreue und -präzision der Zentren war sehr heterogen, z.T. wurden medizinische Beurteilungen nicht durch die unmittelbar behandelnden Ärzte durchgeführt, was die Datenqualität beeinflusste.

4.12 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Zwischenanalyse wurden 26,8 bzw. 28,8 % aller SAE der Registerpopulation bzw. der Register- und Studienpopulation als Folge von Vorhofflimmern bewertet. 5,2 % bzw. 8,6 % aller SAE waren kausal auf die Behandlung von Vorhofflimmern zurückzuführen. Diese Zahlen verdeutlichen, wie wichtig eine strukturierte SAE-Erfassung und -Bewertung bei der Behandlung von Vorhofflimmern ist, insbesondere bei sich dynamisch verändernder und stetig neu implementierter Evidenz im Rahmen der Behandlung von Vorhofflimmern.

Die durch das Projekt A7 und die Arbeit des CEC herausgearbeiteten Mechanismen der SAE bieten zahlreiche Ansätze, prospektiv die Therapiesicherheit zu erhöhen und möglicherweise die Mortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern zu senken. Insofern ist eine Etablierung von Registern unter Verstärkung von CEC-Strukturen auch jenseits von Studien medizinisch sinnvoll.

5. Literaturverzeichnis

1. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Bauersachs R, Breithardt G. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15(4):486-93.
2. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20.
3. Gazoti Debessa CR, Mesiano Maifrino LB, Rodrigues de Souza R. Age related changes of the collagen network of the human heart. *Mech Ageing Dev*. 2001;122(10):1049-58.
4. Goette A, Juenemann G, Peters B, Klein HU, Roessner A, Huth C, Rocken C. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):390-6.
5. Gramley F, Lorenzen J, Knackstedt C, Rana OR, Saygili E, Frechen D, Stanzel S, Pezzella F, Koellensperger E, Weiss C, Munzel T, Schauerte P. Age-related atrial fibrosis. *Age (Dordr)*. 2009;31(1):27-38.
6. Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Garcia-Pinilla JM. Causes of death in atrial fibrillation: Challenges and opportunities. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(7):494-503.
7. Vinter N, Huang Q, Fenger-Gron M, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Trends in excess mortality associated with atrial fibrillation over 45 years (Framingham Heart Study): community based cohort study. *BMJ*. 2020;370:m2724.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, Committee R-LS, Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinler J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, Investigators EA-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, Committees A, Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, Investigators RA. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
12. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *Bmj*. 2018;361:k1453.
13. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation Study i. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2003;24(15):1430-6.

14. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, Investigators RI. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1363-73.
15. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ, Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study G. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1834-40.
16. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbüchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck K-H, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns HJGM, Breithardt G. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2020.
17. Blomstrom-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kenneback G, Rubulis A, Malmborg H, Raatikainen P, Lonnerholm S, Hoglund N, Mortsell D. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(11):1059-68.
18. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation.* 1990;82(4):1106-16.
19. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL, Investigators C. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(13):1261-74.
20. Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, Johnson G, Rostami H, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Rosenberg Y, Mark DB, Lee KL, Packer DL, Investigators C, Lab ECGRC. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(25):3105-18.
21. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bansch D, Investigators C-A. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;378(5):417-27.
22. Zylka-Menhorn V. Kompetenznetze in der Medizin: Vernetzte Forschung ist das Modell der Zukunft. *Dtsch Arztebl International.* 2009;106(27):1404-.
23. TMF. Kompetenznetze in der Medizin > Home 2020 [updated 2020/09/10/. Available from: <http://www.kompetenznetze-medicin.de/Home.aspx>.
24. AFNET. Verein | kv2020 2020 [updated 2020/09/10/. Available from: <https://www.kompetenznetz-vorhofflammern.de/de/forschungsnetzwerk/verein>.
25. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETWORK on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace.* 2009;11(4):423-34.
26. AFNET. Forschung | kv2020 2020 [updated 2020/09/10/. Available from: <https://www.kompetenznetz-vorhofflammern.de/de/forschung>.
27. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386(9989):154-62.

28. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Jensen PN, Hernandez AF, Heckbert SR, Benjamin EJ, Curtis LH. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(1):85-93.
29. Kjerpeseth LJ, Iglund J, Selmer R, Ellekjaer H, Tveit A, Berge T, Kalsto SM, Christophersen IE, Myrstad M, Skovlund E, Egeland GM, Tell GS, Ariansen I. Prevalence and incidence rates of atrial fibrillation in Norway 2004-2014. *Heart*. 2020.
30. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. 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):2370-5.
31. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace*. 2011;13(8):1110-7.
32. WHO. Global health and ageing. [Available from: https://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf?ua.
33. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(6):583-96.
34. Horn MA, Trafford AW. Aging and the cardiac collagen matrix: Novel mediators of fibrotic remodelling. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;93:175-85.
35. Lu L, Guo J, Hua Y, Huang K, Magaye R, Cornell J, Kelly DJ, Reid C, Liew D, Zhou Y, Chen A, Xiao W, Fu Q, Wang BH. Cardiac fibrosis in the ageing heart: Contributors and mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017;44 Suppl 1:55-63.
36. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012;110(8):1097-108.
37. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C, Gravenor MB. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. *Circulation*. 2017;136(19):1784-94.
38. Jonas DE, Kahwati LC, Yun JDY, Middleton JC, Coker-Schwimmer M, Asher GN. Screening for Atrial Fibrillation With Electrocardiography: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320(5):485-98.
39. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, Krass I, McLachlan AJ, Redfern J, Bennett AA, Briffa T, Bauman A, Martinez C, Wallenhorst C, Lau JK, Brieger DB, Sy RW, Freedman SB. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost*. 2014;111(6):1167-76.
40. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J, Banerjee A, Gorenek B, Brachmann J, Varma N, Glotz de Lima G, Kalman J, Claes N, Lobban T, Lane D, Lip GYH, Boriani G, Group ESCSD. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Europace*. 2017;19(10):1589-623.
41. Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, Freedman B, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, Bustamante A, Casadei B, Crijns H, Doehner W, Engstrom G, Fauchier L, Friberg L, Gladstone DJ, Glotzer TV, Goto S, Hankey GJ, Harbison JA, Hobbs FDR, Johnson LSB, Kamel H, Kirchhof P, Korompoki E, Krieger DW, Lip GYH, Lochen ML, Mairesse GH, Montaner J, Neubeck L, Ntaios G, Piccini JP, Potpara TS, Quinn TJ, Reiffel JA, Ribeiro ALP, Rienstra M, Rosenqvist M, Themistoclakis S, Sinner MF, Svendsen JH, Van Gelder IC, Wachter R, Wijeratne T, Yan B. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019;140(22):1834-50.

42. Steinhubl SR, Waalen J, Edwards AM, Ariniello LM, Mehta RR, Ebner GS, Carter C, Baca-Motes K, Felicione E, Sarich T, Topol EJ. Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation: The mSToPS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(2):146-55.
43. Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, Rajmane A, Talati N, Ferris T, Desai S, Nag D, Patel M, Kowey P, Rumsfeld JS, Russo AM, Hills MT, Granger CB, Mahaffey KW, Perez MV. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study. *Am Heart J*. 2019;207:66-75.
44. Wasserlauf J, You C, Patel R, Valys A, Albert D, Passman R. Smartwatch Performance for the Detection and Quantification of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(6):e006834.
45. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*. 2010;121(17):1904-11.
46. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66.
47. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive Atrial Ectopy and Short Atrial Runs Increase the Risk of Stroke Beyond Incident Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(3):232-41.
48. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
49. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA*. 1998;279(16):1273-7.
50. Statistisches Bundesamt. Sterbetafel: Methoden- und Ergebnisbericht zur laufenden Berechnung von Periodensterbetafeln für Deutschland und die Bundesländer. [Available from: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DESerie_mods_00003026]
51. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061-7.
52. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-9.
53. Lee E, Choi EK, Han KD, Lee H, Choe WS, Lee SR, Cha MJ, Lim WH, Kim YJ, Oh S. Mortality and causes of death in patients with atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209687.
54. Abualnaja S, Podder M, Hernandez AF, McMurray JJ, Starling RC, O'Connor CM, Califf RM, Armstrong PW, Ezekowitz JA. Acute Heart Failure and Atrial Fibrillation: Insights From the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002092.
55. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2217-28.
56. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, Ellinor PT, Cheng S, Vasan RS, Lee DS, Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Ho JE. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-92.

57. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, Tieleman RG, Van der Harst P, Hillege HL, Van Gilst WH, Van Gelder IC, Rienstra M. Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality: A Community-Based Study From the Netherlands. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1000-7.
58. Steinmann E, Brunner-La Rocca H-P, Maeder MT, Kaufmann BA, Pfisterer M, Rickenbacher P. Is the clinical presentation of chronic heart failure different in elderly versus younger patients and those with preserved versus reduced ejection fraction? *European Journal of Internal Medicine*. 2018;57:61-9.
59. Baron T, Hambraeus K, Sundstrom J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B, group T-As. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart*. 2015;101(2):101-6.
60. Thelin J, Melander O. Dynamic high-sensitivity troponin elevations in atrial fibrillation patients might not be associated with significant coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):169.
61. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;203:660-6.
62. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):695-703.
63. Li SJ, Sartipy U, Lund LH, Dahlstrom U, Adiels M, Petzold M, Fu M. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of beta-Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail*. 2015;8(5):871-9.
64. Erath JW, Vamos M, Benz AP, Hohnloser SH. Usefulness of the WCD in patients with suspected tachycardia. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(1):70-5.
65. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 1986;57(8):563-70.
66. Singh S, Moore H, Karasik PE, Lam PH, Wopperer S, Arundel C, Tummala L, Anker MS, Faselis C, Deedwania P, Morgan CJ, Zeng Q, Allman RM, Fonarow GC, Ahmed A. Digoxin Initiation and Outcomes in Patients with Heart Failure (HFrEF and HFpEF) and Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2020.
67. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, Ridefelt P, Lawrence JH, De Caterina R, Vinereanu D, Hanna M, Flaker G, Al-Khatib SM, Hohnloser SH, Alexander JH, Granger CB, Wallentin L, Committees A, Investigators. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1063-74.
68. Romero JR, Wolf PA. Epidemiology of Stroke: Legacy of the Framingham Heart Study. *Glob Heart*. 2013;8(1):67-75.
69. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147(9):1561-4.
70. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154(13):1449-57.
71. European Heart Rhythm A, Heart Rhythm S, Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL, American College of C, American Heart Association Task Force on Practice G, European Society of Cardiology Committee for

Practice G, Writing Committee to Revise the Guidelines for the Management of Patients With Atrial F. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):854-906.

72. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, American College of C, American Heart A, European Society of C, North American Society of P, Electrophysiology. ACC/AHA/ESC guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 2001;22(20):1852-923.

73. Friberg J, Gislason GH, Gadsboll N, Rasmussen JN, Rasmussen S, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Temporal trends in the prescription of vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation. *J Intern Med.* 2006;259(2):173-8.

74. Donze J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, Aujesky D. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med.* 2012;125(8):773-8.

75. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med.* 1999;159(7):677-85.

76. Comoretto RI, Rea F, Lucenteforte E, Mugelli A, Trifiro G, Cascini S, Roberto G, Chinellato A, Filippelli A, Corrao G, Italian Group for Appropriate Drug prescription in the E. Bleeding events attributable to concurrent use of warfarin and other medications in high-risk elderly: meta-analysis and Italian population-based investigation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(8):1061-70.

77. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, Committee AS, Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-17.

78. Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2011;124(2):111-4.

79. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-72.

80. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of "truly low" thromboembolic risk in patients initially diagnosed with "lone" atrial fibrillation: the Belgrade atrial fibrillation study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(2):319-26.

81. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962.

82. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet.* 2020;396(10244):129-42.

83. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, Vanassche T, Verhamme P, Shivakumar S, Gross PL, Lee AYY, Yeo E, Solymoss S, Kassis J, Le Templier G, Kowalski S, Blostein M, Shah V, MacKay E, Wu C, Clark NP, Bates SM, Spencer FA, Arnaoutoglou E, Coppens M, Arnold DM, Caprini JA, Li N, Moffat KA, Syed S, Schulman S. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med.* 2019.

84. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL, Investigators B. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;373(9):823-33.
85. Chen J, Dagues N, Hocini M, Fauchier L, Bongiorni MG, Defaye P, Hernandez-Madrid A, Estner H, Sciaraffia E, Blomstrom-Lundqvist C, Scientific Initiatives Committee of the European Heart Rhythm Association E. Catheter ablation for atrial fibrillation: results from the first European Snapshot Survey on Procedural Routines for Atrial Fibrillation Ablation (ESS-PRAFA) Part II. *Europace.* 2015;17(11):1727-32.
86. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, Grover P, Singh V, Vallurupalli S, Savani GT, Badheka A, Tuliani T, Dabhadkar K, Dibu G, Reddy YM, Sewani A, Kowalski M, Mitrani R, Paydak H, Viles-Gonzalez JF. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation.* 2013;128(19):2104-12.
87. Murakawa Y, Yamane T, Goya M, Inoue K, Naito S, Kumagai K, Miyauchi Y, Morita N, Nogami A, Shoda M, Okumura K, Hirao K, Japanese Heart Rhythm Society M. Influence of substrate modification in catheter ablation of atrial fibrillation on the incidence of acute complications: Analysis of 10 795 procedures in J-CARAF Study 2011-2016. *J Arrhythm.* 2018;34(4):435-40.
88. Steinbeck G, Sinner MF, Lutz M, Müller-Nurasyid M, Käab S, Reinecke H. Incidence of complications related to catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter: a nationwide in-hospital analysis of administrative data for Germany in 2014. *Eur Heart J.* 2018;39(45):4020-9.
89. Kupo P, Pap R, Saghy L, Tenyi D, Balint A, Debreceni D, Basu-Ray I, Komocsi A. Ultrasound guidance for femoral venous access in electrophysiology procedures-systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019.
90. Sharma PS, Padala SK, Gunda S, Koneru JN, Ellenbogen KA. Vascular Complications During Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias: A Comparison Between Vascular Ultrasound Guided Access and Conventional Vascular Access. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(10):1160-6.
91. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011;32(19):2387-94.
92. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanos F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2821-30.
93. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ, Jr., Investigators A-. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1326-35.
94. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431-41.
95. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, Gallinghouse GJ, Themistoclakis S, Rossillo A, Lakkireddy D, Reddy M, Hao S, Hongo R, Beheiry S, Zagrodzky J, Rong B, Mohanty S, Elayi CS, Forleo G, Pelargonio G, Narducci ML, Dello Russo A, Casella M, Fassini G, Tondo C, Schweikert RA, Natale A. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation.* 2014;129(25):2638-44.

96. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, Okumura K, Serota H, Nordaby M, Guiver K, Biss B, Brouwer MA, Grimaldi M, Investigators R-C. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1627-36.
97. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hugl BJ, Balasubramaniam R, De Chillou C, Davies DW, Fields LE, Natale A, Investigators V-A. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(28):1805-11.
98. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, Diener HC, Heidbuchel H, Mont L, Morillo CA, Abozguia K, Grimaldi M, Rauer H, Reimitz PE, Smolnik R, Monninghoff C, Kautzner J. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J*. 2019;40(36):3013-21.
99. Kuwahara T, Abe M, Yamaki M, Fujieda H, Abe Y, Hashimoto K, Ishiba M, Sakai H, Hishikari K, Takigawa M, Okubo K, Takagi K, Tanaka Y, Nakajima J, Takahashi A. Apixaban versus Warfarin for the Prevention of Periprocedural Cerebral Thromboembolism in Atrial Fibrillation Ablation: Multicenter Prospective Randomized Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(5):549-54.
100. Reynolds MR, Allison JS, Natale A, Weisberg IL, Ellenbogen KA, Richards M, Hsieh WH, Sutherland J, Cannon CP. A Prospective Randomized Trial of Apixaban Dosing During Atrial Fibrillation Ablation: The AEIOU Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(5):580-8.
101. Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, Donnino MW, Granfeldt A. In-Hospital Cardiac Arrest: A Review. *JAMA*. 2019;321(12):1200-10.
102. Girotra S, Nallamothu BK, Spertus JA, Li Y, Krumholz HM, Chan PS, American Heart Association Get with the Guidelines-Resuscitation I. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1912-20.
103. Malik V, Gallagher C, Linz D, Elliott AD, Emami M, Kadhim K, Mishima R, Hendriks JML, Mahajan R, Arnolda L, Sanders P, Lau DH. Atrial Fibrillation Is Associated With Syncope and Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(4):676-87.
104. Malik V, McKittrick DJ, Lau DH, Sanders P, Arnolda LF. Clinical evidence of autonomic dysfunction due to atrial fibrillation: implications for rhythm control strategy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;54(3):299-307.
105. McNicholas T, Tobin K, O'Callaghan S, Kenny RA. Is orthostatic hypotension more common in individuals with atrial fibrillation?-Findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Age Ageing*. 2017;46(6):1006-10.
106. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, Petretta A, Giannelli L, Calovic Z, Guluta V, Tavazzi L, Santinelli V. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(6):808-14.
107. Bollmann A, Ueberham L, Schuler E, Wiedemann M, Reithmann C, Sause A, Tebbenjohanns J, Schade A, Shin DI, Staudt A, Zacharzowsky U, Ulbrich M, Wetzel U, Neuser H, Bode K, Kuhlen R, Hindricks G. Cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: German-wide analysis of 21 141 procedures in the Helios atrial fibrillation ablation registry (SAFER). *Europace*. 2018;20(12):1944-51.
108. Yanagisawa S, Inden Y, Ohguchi S, Nagao T, Fujii A, Tomomatsu T, Mamiya K, Okamoto H, Sakamoto Y, Shibata R, Murohara T. Periprocedural Management of Cardiac Tamponade During Catheter Ablation for AF Under Uninterrupted DOAC and Warfarin. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(7):786-95.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Claudia Sprenger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Therapie von Vorhofflimmern in Deutschland - Morbiditäts- und Mortalitätsanalyse - 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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.

Publikationsliste

PUBLIKATIONEN

Michael Nabauer, Michael Oeff, Andrea Gerth, Karl Wegscheider, Anika Buchholz, Karl Georg Haeusler, Peter Hanrath, Thomas Meinertz, Ursula Ravens, **Claudia Sprenger**, Ulrich Tebbe, Eik Vettorazzi, Paulus Kirchhof, Günter Breithardt, Gerhard Steinbeck, the AFNET registry investigators
Prognostic markers of all-cause mortality in patients with atrial fibrillation: data from the prospective long-term registry of the German Atrial Fibrillation NETwork (AFNET), *EP Europace*, Volume 23, Issue 12, December 2021, Pages 1903–1912, <https://doi.org/10.1093/europace/euab113>

Gerth A, Nabauer M, Limbourg T, Oeff M, **Sprenger C**, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G.
Risk factors for thromboembolic events and impact of the CHA2DS2-VASc risk score on risk stratification in atrial fibrillation: Results from the German AFNET Registry. *Eur Heart J* 2011;32 (Suppl 1):463

Gerth A, Nabauer M, Limbourg T, Oeff M, **Sprenger C**, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G.
Undertreatment and discontinuation of antithrombotic treatment in the Central Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation (AFNET). *Eur Heart J* 2011;32 (Suppl 1):46

Axel Mueller, Johannes Schweizer, Thomas M. Helms, Michael Oeff, **Claudia Sprenger**, and Christian Zugck
Telemedical support in patients with chronic heart failure: experience from different projects in Germany
International Journal of Telemedicine and Applications vol. 2010 Article ID 181806 (2010)

Nabauer M, Gerth A, Kirchhof P, Goette A, Limbourg T, **Sprenger C**, Hoffmann B, Willems S, Doll N, Schuchert A, Oeff M, Ravens U, Meinertz T, Steinbeck G, Breithardt G
Register und Studien des Deutschen Kompetenznetzes Vorhofflimmern (AFNET)
Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie 21 (3): 153-159 (2010)

G. Breithardt, D. Dobrev, N. Doll, A. Goette, B. Hoffmann, P. Kirchhof, I. Köster, K.-H. Kuck, A. Leute, T. Meinertz, M. Nabauer, M. Oeff, U. Ravens, A. Schuchert, **C. Sprenger**, G. Steinbeck, S. Willems
Das Kompetenznetz Vorhofflimmern (AFNET) - The German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET)
Herz - Cardiovascular Diseases 33(8):548-555 (2008)

KONGRESSBEITRÄGE

C. Sprenger, G. Breithardt, K.G. Haeusler, T. Meinertz, U. Ravens, G. Steinbeck, U. Tebbe, M. Oeff
Causes of death in patients with atrial fibrillation - data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation
Europace Journal (2011) 13 (3), Abstract 862

C. Sprenger, M. Oeff, K. G. Haeusler, U. Tebbe, T. Limbourg, G. Breithardt, T. Meinertz, U. Ravens, G. Steinbeck
Peripheral bleeding and embolism - complication analysis within the German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET)
Eur Heart J 31 (Abstract Supplement) 107 (2010)

C. Sprenger, M. Oeff, K. G. Haeusler, U. Tebbe, T. Limbourg, G. Breithardt, T. Meinertz, U. Ravens, G. Steinbeck
Death and atrial fibrillation - Interim analysis of fatalities within the registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET)
Eur Heart J 30 (1): 598 (2009)

C. Sprenger, M. Oeff, K. G. Haeusler, U. Tebbe, T. Limbourg, G. Breithardt, T. Meinertz, U. Ravens, G. Steinbeck

Resuscitation and ventricular arrhythmias - Interim analysis of complications of the German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET) registry
Europace Journal 11 (S6) Abstract 435 (2009)

C. Sprenger, M. Oeff
Telemonitoring in patients with chronic heart failure- prevention of hospital admissions
European Journal of Heart Failure Supplements Volume 8 Supplement 2 Abstract 747 (2009)

C. Sprenger, M. Oeff, K. G. Haeusler, U. Tebbe, T. Limbourg, G. Breithardt, T. Meinertz, U. Ravens, G. Steinbeck
Acute heart failure in patients with atrial fibrillation: Interim analysis of the German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET) registry
European Journal of Heart Failure Supplement Volume 8 Supplement 2 Abstract 49 (2009)

C. Sprenger, M. Oeff, K. G. Haeusler, U. Tebbe, T. Limbourg, G. Breithardt, T. Meinertz, U. Ravens, G. Steinbeck
Acute Heart Failure - Interim Analysis of the German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET) registry.
Clin Res Cardiol 98: Suppl 1 983 (2009)

C. Sprenger, M. Oeff, U. Tebbe, G. Breithardt, T. Meinertz, U. Ravens, G. Steinbeck, K. G. Häusler
Zerebrovaskuläre Komplikationen bei Vorhofflimmern - Zwischenanalyse des prospektiven Registers des Kompetenznetz Vorhofflimmern
Clin Res Cardiol 97: Suppl 1 337 (2008)

C. Sprenger
Pro: Regelmäßig erhobene Telemonitoring-Parameter liefern ein realistisches Bild über den Gesundheitszustand
Clin Res Cardiol 97 Suppl 1 AG310 (2008)

C. Sprenger, P. Kotsch, M. Oeff
Telemonitoring in patients with chronic heart failure - usage of telemonitoring for the outpatient care
European Journal of Heart Failure Supplements Volume 6 Suppl 1 pp. 95-96 (2007)

C. Sprenger, M. Oeff, K. G. Haeusler, U. Tebbe, G. Breithardt, G. Steinbeck, U. Ravens, T. Meinertz
The Pros and Cons of Antithrombotic Therapy: Complication Analysis of the German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET) Registry
Eur Heart J 28 (Abstract Supplement) 733 (2007)

P. Kotsch, R. Downes, C. Sprenger, M. Oeff
Bedeutung multipler telemedizinisch erfasster Parameter bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz
Clin Res Cardiol 95: Suppl 7 467 (2006)

C. Sprenger, M. Oeff, K. G. Haeusler, U. Tebbe, G. Breithardt, G. Steinbeck, U. Ravens, T. Meinertz
Prospective registration of serious adverse events within the Network of Competence on Atrial Fibrillation
Eur Heart J 27 881 (2006)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt hierbei Herrn Professor Oeff für die Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Hervorheben möchte ich auch die Mitarbeiterinnen des SAE-Zentrums Brandenburg, die unermüdlich Kontakt mit den Studienzentren in ganz Deutschland aufnahmen, um möglichst vollständige Daten zu den SAE zu erhalten.

Außerdem möchte ich mich beim Vorstand, dem Lenkungsausschuss und der Geschäftsführung des Kompetenznetzes Vorhofflimmern bedanken, die mir die Gelegenheit zur Bearbeitung der Daten gegeben haben.

Mein Dank gilt zudem den Mitarbeitern des IKKF München und des IHF Ludwigshafen, welche die Daten aufbereitet und zur Analyse zur Verfügung gestellt haben.

Meiner Familie, meinen Freunden und meinen KollegInnen danke ich für ihre Ermutigung und Unterstützung während der Arbeit an dieser Dissertation.