

Aus der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Retrospektive Studie über die Effektivität und Sicherheit der Pulmonalvenenisolation
mittels Cryoballon der 2. Generation bei Patienten mit Vorhofflimmern**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Abdullah Khaled Abdullah Lsharaf

aus Shabowah Jemen

Datum der Promotion: 06.09.2019

Vorwort

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

- Verena Tscholl, **Abdullah Khaled-A. Lsharaf**, Tina Lin, Barbara Bellmann, Sebastian Biewener, Patrick Nagel, Saba Suhail, Klaus Lenz, Ulf Landmesser, Mattias Roser, Andreas Rillig, *Two years outcome in patients with persistent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon*, Heart Rhythm 2016.
- Verena Tscholl, Tina Lin, **Abdullah Khaled-A. Lsharaf**, Barbara Bellmann, Patrick Nagel, Klaus Lenz, Ulf Landmesser, Mattias Roser, and Andreas Rillig, *Cryoballoon ablation in the elderly: one year outcome and safety of the second-generation 28mm cryoballoon in patients over 75 years old*, Europace 2017.
- Verena Tscholl, **Abdullah Khaled-A. Lsharaf**, Tina Lin, Barbara Bellmann, Patrick Nagel, Klaus Lenz, Ulf Landmesser, Mattias Roser, Andreas Rillig, *Apixaban, rivaroxaban, and dabigatran use in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon*, Clinical Cardiology 2017.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Zusammenfassung	VII
Abstract	IX
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Epidemiologie des Vorhofflimmerns	1
1.1.1 Definition von Vorhofflimmern	1
1.1.2 Epidemiologie des Vorhofflimmerns	1
1.2 Die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	2
1.2.1 Umbauprozesse in den Vorhöfen	2
1.2.2 Elektrophysiologische Mechanismen von Vorhofflimmern	3
1.3 Symptome bei Vorhofflimmern	5
1.4 Diagnostik und Klassifikation von Vorhofflimmern	6
1.5 Begleiterkrankungen und Risikofaktoren von Vorhofflimmern	7
1.6 Therapie von Vorhofflimmern	8
1.6.1 Die Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern	8
1.6.2 Frequenzkontrolle von Vorhofflimmern	11
1.6.3 Rhythmuserhaltende Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern	12
1.7 Fragestellung	18
2 Methoden	19
2.1 Patientenkollektiv und Baselineparameter	19
2.2 Statistische Analyse	21
2.3 Prozedur und Ablauf	22
2.3.1 Präinterventionelles Management	22
2.3.2 Die Pulmonalvenenisolation unter Verwendung des Cryoballons	23
2.3.3 Postinterventionelles Management	23

3	Ergebnisse	25
3.1	Die Langzeit-Effektivität und Sicherheit der Cryoballon-Ablation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern.....	25
3.2	Die Effektivität und Sicherheit der Cryoballon-Ablation bei älteren Patienten	30
3.3	Periprozedurale Komplikationen bei Cryoballon-Prozeduren unter Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzen	33
4	Diskussion.....	37
4.1	Die Langzeit-Effektivität und Sicherheit der Cryoballon-Ablation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern.....	37
4.2	Die Effektivität und Sicherheit der Cryoballon-Ablation bei älteren Patienten	38
4.3	Periprozedurale Komplikationen im Rahmen der Cryoballon-Ablation bei Patienten unter Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzen	39
5	Schlussfolgerung	41
	Literaturverzeichnis	IX
	Eidesstattliche Versicherung	XVII
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	XVIII
	Lebenslauf.....	XIX
	Publikationsliste	XX
	Danksagung.....	XXI

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenfassung der wichtigsten Meilensteine in der Behandlung von Vorhofflimmern, modifiziert nach [4].....	1
Abbildung 2: Lokalisation von ektopten Foci nach Haissaguerre et al. [18].....	5
Abbildung 3: EKG-Beispiel eines Vorhofflimmerns	7
Abbildung 4: Wahl des oralen Antikoagulanz entsprechend den aktuellen ESC-Leitlinien von 2016 [4].....	10
Abbildung 5: Rhythmus-Management eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns[4].....	13
Abbildung 6: Cryoballon der 1. und 2. Generation	17
Abbildung 7: Inflatierter Cryoballon der 2. Generation	24
Abbildung 8: Flussdiagramm zur Analyse 1	28
Abbildung 9: Klinische Rezidivrate in der zweiten Analyse	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität verbunden mit Vorhofflimmern, modifiziert nach [4]	2
Tabelle 2: Der EHRA Symptom-Score, modifiziert nach [4].....	6
Tabelle 3: Klinische Risikofaktoren für Schlaganfall, transiente ischämische Attacke oder systemische Embolien [4]	9
Tabelle 4: Der HAS-BLED-Score für die Einschätzung des Blutungsrisikos [30]	11
Tabelle 5: Die wichtigsten Komplikationen der Katheterablation peri- und postprozedural, modifiziert nach [4]	17
Tabelle 6: Baselineparameter der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern	26
Tabelle 7: Prozedurparameter der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern	27
Tabelle 8: Die einfache und multiple Regressionsanalyse nach Cryoballon-Ablation	29
Tabelle 9: Klinische Parameter der zweiten Analyse	31
Tabelle 10: Komplikationen in der zweiten Analyse	32
Tabelle 11: Klinische Parameter der dritten Analyse	35
Tabelle 12: Komplikationen der dritten Analyse	36

Zusammenfassung

Einleitung: Die Wirksamkeit und Sicherheit des 28 mm Cryoballons der zweiten Generation im Rahmen der Vorhofflimmerablation konnte bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, bei jungen Patienten <75 Jahre sowie unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten bereits gezeigt werden. Daten zur Effektivität und Sicherheit des Cryoballons der zweiten Generation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (Analyse 1), bei älteren Patienten ≥ 75 Jahre (Analyse 2) sowie unter Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzen (Analyse 3) sind nur sehr limitiert. Ziel dieser Studie war es, dies in drei separaten Analysen zu untersuchen.

Methoden: Für Analyse 1 wurden $n = 50$ Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (mittleres Alter $64,6 \pm 9,9$ Jahre, 38% Frauen) untersucht und über einen Zeitraum von 22 ± 11 Monaten nachbeobachtet. Für Analyse 2 wurden $n = 80$ Patienten in zwei Gruppen (Gruppe 1: $n = 40$ Patienten ≥ 75 Jahre; Gruppe 2: Patienten <75 Jahre) unterteilt und miteinander bezüglich der klinischen Erfolgsrate über einem Zeitraum von 1 Jahr verglichen. Bei allen Patienten in beiden Analysen erfolgte die Nachuntersuchung mittels 24h-Langzeit-EKG oder falls vorhanden mittels Abfragen eines implantierten Loop-Recorders, Herz-Schrittmachers oder Defibrillators. Für Analyse 3 wurden $n = 200$ Patienten (mittleres Alter $64,3 \pm 10,6$ Jahre, 41,5% Frauen) untersucht. Die Patienten wurden in 2 Gruppen je nach Antikoagulanz (Gruppe 1 VKA, Gruppe 2 NOAK) eingeteilt und miteinander bezüglich periprozeduraler Komplikationen verglichen.

Ergebnisse: In Analyse 1 trat bei 44% der Patienten ein Rezidiv einer atrialen Tachyarrhythmie über einen Zeitraum von 22 ± 11 Monaten auf. Bei einem Patienten zeigte sich postprozedural ein Aneurysma Spurium ohne chirurgischen Interventionsbedarf. In Analyse 2 war das Risiko für ein Rezidiv einer atrialen Tachyarrhythmie in beiden Gruppen vergleichbar, 30% in Gruppe 1 vs. 25% in Gruppe 2; $p = 0,62$. In Gruppe 2 trat bei einem Patienten eine transitorische ischämische Attacke auf. In Analyse 3 waren $n = 47$ (23,5%) Patienten mit VKA, $n = 55$ (27,5%) mit Apixaban, $n = 67$ (33,5%) mit Rivaroxaban und $n = 31$ (15,5%) mit Dabigatran antikoaguliert. Insgesamt traten bei $n = 7$ (3,5%) Patienten schwere Komplikationen auf. Diese waren aber im Vergleich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Schlussfolgerung: Aus Analysen 1 und 2 kann geschlossen werden, dass eine Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern sowie bei älteren Patienten unter Verwendung des Cryoballons der 2. Generation vielversprechend, sicher und effektiv

ist. In Analyse 3 zeigten die NOAKs im Vergleich zu einer fortgeführten Antikoagulation mit VKA kein erhöhtes periprozedurales Risiko für schwere Blutungen oder ischämische Insulte.

Abstract

Background: The safety and efficacy of pulmonary vein isolation (PVI) using the 28mm second-generation cryoballoon has been demonstrated and evaluated in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF), in younger patients <75 years and under treatment with the new oral anticoagulants. However, data is missing in patients with persistent AF (analysis 1), in patients ≥ 75 years of age (analysis 1) and in patients treated with the new oral anticoagulants (NOAC) compared to vitamin-K-antagonists (VKA) (analysis 3). The aim of this study was to investigate this in three separate analyzes.

Methods: For analysis 1, 50 patients with persistent AF (mean age 64.6 ± 9.9 years, 38% women) were evaluated and the mean follow-up period was 22 ± 11 months. For analysis 2, $n = 80$ patients (group 1: $n = 40$ patients ≥ 75 years, group 2: patients <75 years) were included and the clinical success rate after 1 year was evaluated. Clinical follow-up of the patients in both analysis was performed using 24-hour Holter monitoring or, if available by interrogation of an implanted loop recorder or pacemaker. For analysis 3, 200 patients (mean age 64.3 ± 10.6 years, 41.5% women) were included. The patients were divided into 2 groups depending on the anticoagulant therapy (group 1 VKA, group 2 NOAC) and compared with each other regarding periprocedural complications.

Results: In Analysis 1, recurrence of atrial tachyarrhythmia occurred in 44% patients within a period of 22 ± 11 months. In one patient a femoral aneurysm occurred without the necessity of surgical intervention. In analysis 2, atrial tachyarrhythmia recurrence was similar in both groups 30% in group 1 vs. 25% in group 2; $p = 0.62$. In group 2, one patient developed TIA. In analysis 3, $n = 47$ (23.5%) patients were anticoagulated with VKA, $n = 55$ (27.5%) with apixaban, $n = 67$ (33.5%) with rivaroxaban and $n = 31$ (15.5%) with dabigatran. Overall, major complications occurred in $n = 7$ patients (3.5%). However, these were not significantly different between the two groups.

Conclusion: From analyzes 1 and 2, it can be summarized that PVI is promising and safe in patients with persistent AF, as well as in elderly patients using the 2nd generation Cryoballoon. According to the findings of analysis 3, treatment with NOACs showed no increased risk for major bleeding or ischemic insults in patients undergoing PVI using the second-generation cryoballoon compared with uninterrupted VKA.

1 Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie des Vorhofflimmerns

1.1.1 Definition von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Herzrhythmusstörung, die durch eine ungeordnete Vorhoferregung mit Frequenzen von 350 - 600/min ohne eine wesentliche hämodynamisch wirksame Vorhofkontraktion gekennzeichnet ist. Durch unregelmäßige Überleitung im AV-Knoten kommt es meist zu einer absoluten Arrhythmie mit Herzfrequenzen zwischen 100 - 150/min und höher bei Tachyarrhythmia absoluta. Bei Vorhofflimmern mit Herzfrequenzen < 60/min spricht man von Bradyarrhythmia absoluta [1].

1.1.2 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen [1]. Die geschätzte Anzahl von Patienten mit Vorhofflimmern betrug im Jahr 2010 weltweit 33.5 Millionen (davon n= 20.9 Millionen männlich) [2]. Die Prävalenz von Vorhofflimmern liegt in etwa bei 2% und hat sich in den letzten zehn Jahren verdoppelt. Insbesondere ältere männliche Patienten, aber auch Patienten mit Komorbiditäten wie beispielsweise einer koronaren Herzkrankheit, Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien, arteriellem Hypertonus, Diabetes Mellitus, Herzinsuffizienz, einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, einer chronischen Niereninsuffizienz oder stattgehabtem Schlaganfall sind häufiger betroffen [3].

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, werden häufiger hospitalisiert und Vorhofflimmern kann die linksventrikuläre Funktion einschränken. Insgesamt wird die Lebensqualität der Patienten deutlich beeinträchtigt und die Mortalität ist erhöht. Ebenfalls können kognitive Leistungsdefizite und Demenz auftreten (Tabelle 1) [4].

Die Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern ist bei Frauen niedriger als bei Männern, das Risiko daran zu versterben ist aber vergleichbar oder höher [5]. Frauen mit Vorhofflimmern können symptomatischer sein als Männer und haben in der Regel mehr Komorbiditäten [6]. In den vergangenen Jahren konnten jedoch relevante Fortschritte in der Behandlung von Vorhofflimmern erreicht werden. Abbildung 1 zeigt eine Zusammenfassung der wichtigsten Meilensteine in der Behandlung von Vorhofflimmern. Die Morbidität bleibt aber trotz dieser Fortschritte hoch. Die Antikoagulationstherapie sowohl mit Vitamin-K-Antagonisten als auch mit den neuen oralen Antikoagulanzen hat das Risiko für einen kardioembolischen Schlaganfall und somit auch für die Mortalität deutlich reduziert [7]. Therapieansätze wie Rhythmus- oder Frequenzkontrolle können Symptome lindern und einer Verschlechterung der Herzfunktion entgegenwirken [8]. Insbesondere die Katheterablation hat sich in der jüngeren Vergangenheit

als effektive Alternative zur medikamentösen Therapie im Rahmen der Rhythmuskontrolle entwickelt. Neben der konventionellen Radiofrequenzablation hat sich hier die Cryoballon-Ablation als effektive alternative Energiequelle etabliert [9].

Tabelle 1: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität verbunden mit Vorhofflimmern, modifiziert nach [4]

Ereignis	Verbindung mit Vorhofflimmern
Tod	Erhöhte Mortalität, insbesondere kardiovaskuläre Mortalität durch plötzlichen Tod, Herzinsuffizienz oder Schlaganfall
Schlaganfall	20-30% aller Schlaganfälle sind durch AF bedingt. Bei einer wachsenden Zahl von Patienten mit Schlaganfall wird ein stilles paroxysmales AF diagnostiziert
Krankenhausaufenthalte	Jährlich werden 10-40% der AF-Patienten ins Krankenhaus aufgenommen
Lebensqualität	Die Lebensqualität von AF-Patienten ist unabhängig vom Vorliegen anderer Herz-Kreislaufkrankungen beeinträchtigt
Linksventrikuläre Dysfunktion und Herzinsuffizienz	Bei 20-30% der AF-Patienten wird eine linksventrikuläre Dysfunktion beobachtet. Bei vielen AF-Patienten verursacht oder verschlimmert AF eine LV-Dysfunktion, während andere trotz langjähriger AF eine vollständig erhaltene LV-Funktion haben
Kognitive Defizite und vaskuläre Demenz	Kognitive Defizite und vaskuläre Demenz können sich auch bei antikoagulierten AF-Patienten entwickeln. Läsionen der weißen Substanz kommen bei AF-Patienten häufiger vor als bei Patienten ohne AF

AF = Vorhofflimmern; LV = Linksventrikuläre Funktion.

1.2 Die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

1.2.1 Umbauprozesse in den Vorhöfen

Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, strukturelle Herzerkrankungen, Diabetes mellitus sowie das Vorhofflimmern selbst können langsame, aber progressive Umbauprozesse in den Vorhöfen induzieren. Es kommt zur Aktivierung von Fibroblasten, welche die Bildung von Bindegewebe verursachen [10-12]. Zusätzlich dazu findet man bei Patienten mit Vorhofflimmern in den Vorhöfen entzündliche Infiltrate, Verfettung, Nekrosen und Muskelzellhypertrophie. Diese strukturellen Umbauprozesse verursachen eine elektrische Dissoziation zwischen den Muskelzellen im Vorhof und begünstigen damit die Entstehung von Arrhythmien [13-15]. Bei vielen Patienten entstehen diese Umbauprozesse bereits vor der Erstmanifestation von Vorhofflimmern [10]. Weiterhin entsteht in den Vorhöfen ein prothrombotisches Milieu. Das geschieht einerseits aufgrund der funktionellen und strukturellen Veränderungen im Myokard mit verminderter Kontraktilität, andererseits führen selbst kurze Episoden von Vorhofflimmern zur Expression von prothrombotischen Faktoren und Aktivierung von Thrombozyten und Entzündungszellen. Dies kann teilweise der Grund für das langfristig erhöhte

Risiko für einen Schlaganfall sein [16]. Weil einige dieser Umbauprozesse kaum reversibel sind, kann ein frühzeitiger Behandlungsbeginn des Vorhofflimmerns von Vorteil sein.

1.2.2 Elektrophysiologische Mechanismen von Vorhofflimmern

Die elektrophysiologischen Mechanismen für das Auftreten und die Persistenz von Vorhofflimmern sind noch nicht endgültig geklärt, aber es ist von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen. Vorhofflimmern selbst scheint die atriale Refraktärzeit zu verkürzen und somit Arrhythmie-Episoden zu unterhalten. Dies geschieht auf molekularer Ebene vor allem durch die Down-Regulation von einwärts gerichteten Ca^{2+} -Kanälen und der Up-Regulation von einwärts gerichteten K^{+} -Kanälen [17].

Fokale Aktivität und Unterhalt von Vorhofflimmern

1998 gelang es Haissaguerre et al., die Pulmonalvenen als wichtigste Quelle für die Initiierung von Vorhofflimmern zu identifizieren. Unter Verwendung von Multielektroden-Kathetermapping konnte die Arbeitsgruppe um Haissaguerre die frühesten elektrischen Potentiale (sog. Foci) ausgehend von den Pulmonalvenen nachweisen. Hierin liegt der Ansatz begründet, durch Ablation dieser Foci das Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu verhindern. Abbildung 2 zeigt die Lokalisation der Foci in den jeweiligen Pulmonalvenen [18].

Die multiple Wavelet Hypothese

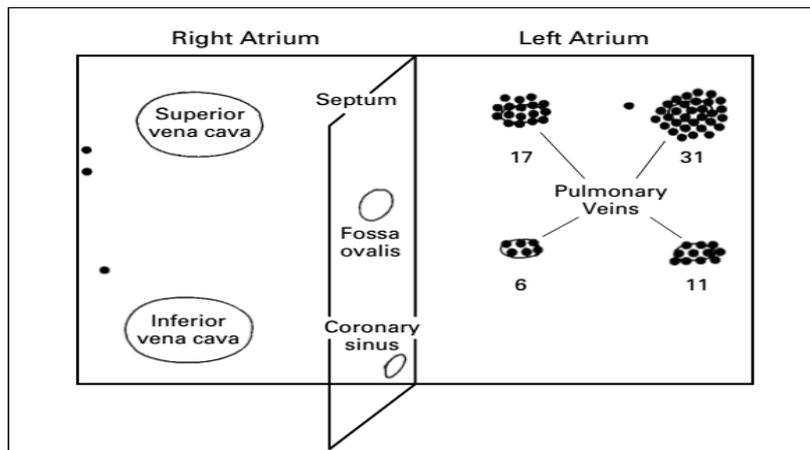
In den 60er Jahren wurde von Moe und Abildskov zum ersten Mal das Konzept der multiplen Wavelet Hypothese hinsichtlich der Unterhaltung von Vorhofflimmern vorgestellt. Aufgrund der oben beschriebenen Umbauprozesse und der Entstehung von inhomogenem Gewebe im Vorhof kann eine kontinuierliche Konduktion von mehreren sich chaotisch ausbreitenden kreisenden Erregungen im Vorhof dazu beitragen, das Vorhofflimmern aufrechtzuerhalten. Diese Erregungen treffen je nach Refraktärität und Interaktion von Wellenfront und Wellental aufeinander und können neue Erregungen generieren und so zu einer Chronifizierung der elektrischen Instabilität führen [19].

Abbildung 1: Zusammenfassung der wichtigsten Meilensteine in der Behandlung von Vorhofflimmern, modifiziert nach [4]

Zeit	Behandlung von Begleiterkrankungen und Prävention	Antikoagulation	Frequenzkontrolle	Rhythmuskontrolle	Chirurgische Behandlung von AF
1995		VKA ist Aspirin zur Schlaganfallprävention bei AF überlegen			Erste Maze-OP zur Therapie von VHF veröffentlicht
2000	ACE-I/ ARBs verhindern AF bei Herzinsuffizienz			PVI kann AF unterdrücken	
		VKA reduziert den Schlaganfall im AF um 2/3	Frequenzkontrolle ist der Rhythmuskontrolle nicht unterlegen		RF-basiertes Maze-OP unterhält SR nach kardiovaskulären Eingriffen
	ARBs verhindern AF bei Hypertonie und LVH			PVI unterhält SR besser als Antiarrhythmika	
2005		Ximelagatran ebenso wirksam wie VKA	Amiodaron ist bei Herzinsuffizienz der Frequenzkontrolle nicht überlegen		
	ARBs verhindern nicht AF oder negative Ergebnisse bei Patienten ohne Hypertonie	Dabigatran bei AF mindestens so wirksam wie VKA		Dronedarone verbessert die Ergebnisse bei nicht permanentem AF	
2010			Milde Frequenzkontrolle akzeptabel	AF-Ablation verbessert QoL	
	PUFA verhindern AF nicht	Rivaroxaban und Apixaban bei AF mindestens genauso wirksam wie VKA			
	MRA verhindert AF bei HFrEF-Patienten, die mit ACE-I/ Betablockern vorbehandelt waren		Dronedarone schadet bei permanentem AF	First-Line-PVI unterhält SR besser als Antiarrhythmika	Bipolarer RF ist effektiver als herkömmlicher RF bei alleinstehender AF-Operation
		Edoxaban bei AF mindestens genauso wirksam wie VKA			
	ACE-I/ ARB verhindern AF bei Bluthochdruck	NOACs sicherer und etwas wirksamer als VKA	Betablocker ohne prognostisches Nutzen bei AF-Patienten mit HFrEF	PVI allein ebenso wirksam wie komplexe Ablation bei persistierendem AF	
2015	Betablocker verhindern AF bei HFrEF-Patienten, die mit ACE-I vorbehandelt waren				Eine begleitende Maze-OP unterhält SR, erhöht jedoch das Risiko für einen permanenten Schrittmacher
				Kryoenergie so effektiv wie RF für PVI	

ACE-1= Angiotensin-converting Enzyminhibitor; AF= Vorhofflimmern; ARB= Angiotensin-Rezeptorblocker; HF= Herzinsuffizienz; MRA=Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonist; HFrEF= Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; LVH= Linksventrikuläre Hypertrophie; NOAC= Die neuen oralen Antikoagulanzen; PUFA= Poly-ungesättigte Fettsäuren; PVI= Pulmonalvenenisolation; QoL= Lebensqualität; RF= Radiofrequenzablation; SR= Sinusrhythmus; VKA= Vitamin-K-Antagonisten.

Abbildung 2: Lokalisation von ektopen Foci nach Haissaguerre et al. [18]



Verteilung von Foci aus den Pulmonalvenen. Insbesondere die beiden oberen Lungenvenen sind stark vertreten.

1.3 Symptome bei Vorhofflimmern

Patienten mit Vorhofflimmern können symptomatisch oder asymptomatisch sein [4]. Insbesondere Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern zeigen häufiger Symptome. Folgende Symptome können auftreten [20]:

- Herzklopfen, evtl. Schwindelgefühl.
- Synkopen und Dyspnoe bei Tachyarrhythmie mit konsekutiv reduziertem Herzminutenvolumen.
- Angstgefühl, Polyurie (Wirkung desatrialen natriuretischen Peptids ANP).
- Unregelmäßiger Puls mit Pulsdefizit (= Differenz zwischen auskultatorisch bestimmter Herzfrequenz und Radialspuls bei Tachyarrhythmie).

Zusätzlich haben Patienten mit Vorhofflimmern eine signifikant reduzierte Lebensqualität. Neben den oben genannten Symptomen können auch Schlaf- und psychosoziale Störungen auftreten. Die European Heart Rhythm Association (EHRA) hat hinsichtlich der Symptombewertung einen Symptom-Score entwickelt, welcher den Schweregrad der Symptome ähnlich der NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz beschreibt (Tabelle 2). Die Einordnung in verschiedener EHRA-Stadien soll die Therapieentscheidung erleichtern [4].

Tabelle 2: Der EHRA Symptom-Score, modifiziert nach[4]

Modifizierter EHRA-Score	Symptome	Beschreibung
I	keine	AF verursacht keinerlei Beschwerden
Ila	leicht	Normale Alltagstätigkeit ist durch AF-bezogene Symptome nicht beeinträchtigt
Ilb	mittelschwer	Normale Alltagstätigkeit ist durch AF-bezogene Symptome nicht beeinträchtigt, aber Patienten sind durch die Symptome beunruhigt
III	schwer	Normale Alltagstätigkeit ist durch AF-bezogene Symptome beeinträchtigt
IV	behindernd	Normale Alltagstätigkeit ist nicht mehr möglich

AF = Vorhofflimmern; EHRA = European Heart Rhythm Association.

1.4 Diagnostik und Klassifikation von Vorhofflimmern

Die Diagnose von Vorhofflimmern erfordert eine Dokumentation im Elektrokardiogramm mit den folgenden Charakteristika (Abbildung 3):

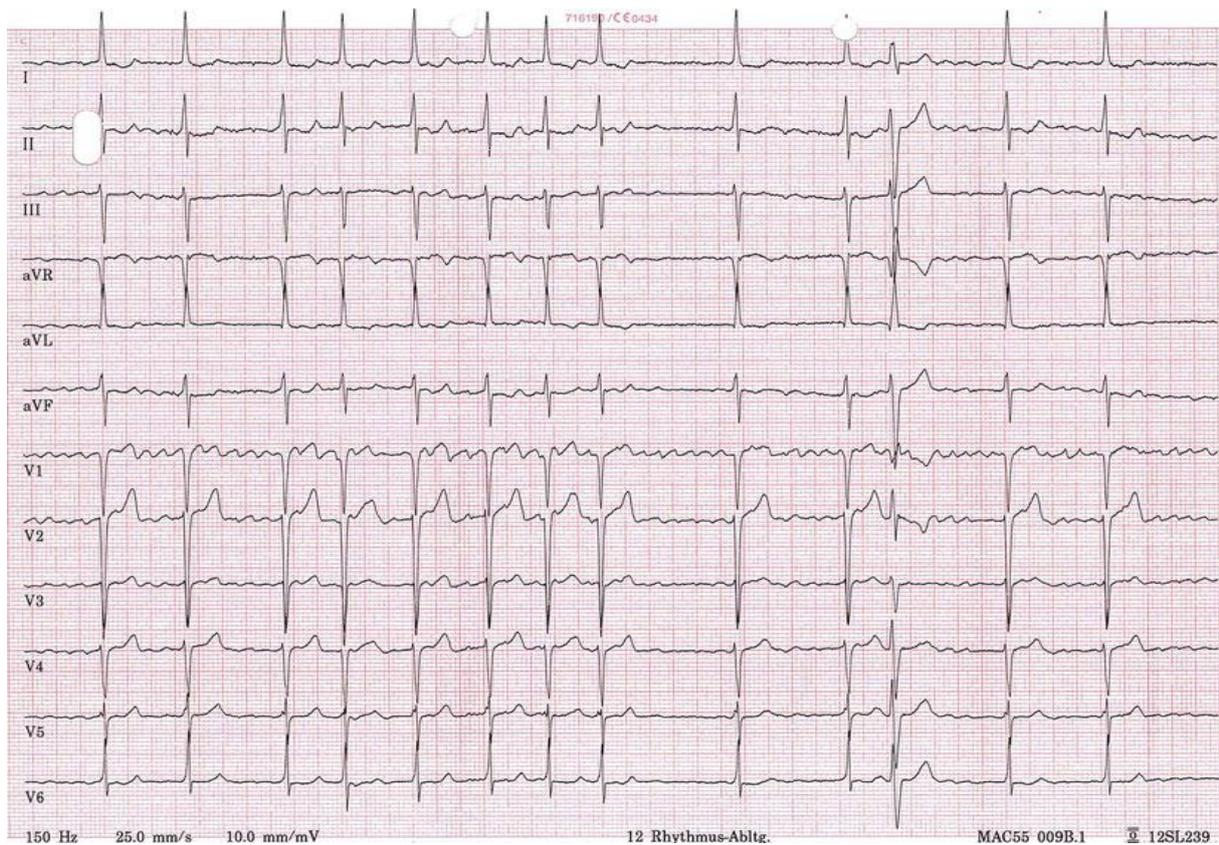
1. Das Oberflächen-EKG zeigt absolut irreguläre RR-Intervalle, d.h. die RR-Intervalle folgen keinem sich wiederholenden Muster.
2. Es gibt keine eindeutig abgrenzbaren P-Wellen im Oberflächen-EKG. Scheinbar reguläre elektrische Vorhofaktivität kann in einigen EKG-Ableitungen sichtbar sein, meistens in Ableitung V1.

Es können verschiedene Vorhofflimmer-Typen unterschieden werden. Die gängige Einteilung basiert auf Symptomen und Dauer der Vorhofflimmer-Episoden und unterscheidet fünf Typen von Vorhofflimmern [4]:

1. Erstmalig diagnostizierte Episode von Vorhofflimmern: Jeder Patient, der sich zum ersten Mal mit Vorhofflimmern vorstellt ist ein Patient mit erstmals diagnostiziertem Vorhofflimmern, unabhängig von der Dauer oder des Vorhandenseins von Symptomen und ihrer Schwere.
2. Paroxysmales Vorhofflimmern: Endet das Vorhofflimmern von alleine, üblicherweise innerhalb von 48 Stunden, gilt es als paroxysmal. Manchmal hält paroxysmales Vorhofflimmern bis zu 7 Tage an. Wird das Vorhofflimmern innerhalb von 48h kardiovertiert, sollte es auch als paroxysmal klassifiziert werden.
3. Persistierendes Vorhofflimmern: Liegt vor, wenn eine Episode von Vorhofflimmern entweder länger als 7 Tage oder durch eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion nach über 48h beendet wird.

4. Langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern: Hat das Vorhofflimmern ein Jahr oder länger angehalten, bevor die Entscheidung zu einer rhythmuserhaltenden Behandlung getroffen wird, gilt es als langanhaltend persistierend.
5. Permanentes Vorhofflimmern: Liegt vor, wenn die Herzrhythmusstörung durch den Patienten (und den Arzt) akzeptiert wird und kein weiterer Rhythmisierungsversuch angestrebt wird.

Abbildung 3: EKG-Beispiel eines Vorhofflimmerns



Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, keine eindeutig abgrenzbaren P-Wellen.

1.5 Begleiterkrankungen und Risikofaktoren von Vorhofflimmern

Bei Patienten mit Vorhofflimmern sollten im Rahmen einer vollständigen Anamnese das Vorhandensein von Begleiterkrankungen und möglicher stattgehabter Komplikationen (wie Thrombembolien) sowie das Schlaganfallrisiko insgesamt evaluiert werden. Ein 12-Kanal-EKG soll die Verdachtsdiagnose Vorhofflimmern sichern, aber auch evtl. Hinweise auf Ischämien, Erregungsleitungsstörungen und Anzeichen struktureller Herzerkrankungen geben. Bei der Blutuntersuchung sollten die Schilddrüsenparameter, die Nierenfunktion, ein Blutbild sowie die Serum-Elektrolyte bestimmt werden. Eine transthorakale Echokardiographie wird bei allen Patienten mit Vorhofflimmern empfohlen um evtl. vorhandene strukturelle Herzerkrankungen (z.B. Klappenerkrankungen) erkennen zu können sowie die Größe insbesondere

des linken Vorhofs zu evaluieren [4, 21]. Eine transösophageale Echokardiographie soll intrakardiale Thromben ausschließen, insbesondere im linksatrialen Vorhof. Das ist in besonderem Maße vor einer Kardioversion oder einer Katheterablation von Bedeutung [22].

Die im Folgenden aufgelisteten Risikofaktoren und Komorbiditäten können das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen oder die Rezidivrate beziehungsweise die Inzidenz vorhofflimmer-assoziiierter Komplikationen erhöhen. Folglich ist die Identifikation solcher Komorbiditäten und ihre Prävention und Therapie ein wichtiger Bestandteil im Rahmen des Managements von Vorhofflimmern:

- Herzinsuffizienz
- Bluthochdruck
- Herzklappenerkrankungen
- Diabetes mellitus
- Übergewicht
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Schlafapnoesyndrom
- Chronische Niereninsuffizienz

1.6 Therapie von Vorhofflimmern

1.6.1 Die Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist eine häufige Ursache von Schlaganfällen und Thrombembolien. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine orale Antikoagulationstherapie die Mehrheit der Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern verhindern kann [23-26]. Unter solcher Therapie haben Patienten ein deutlich geringes Schlaganfallrisiko als solche, die entweder keine Therapie oder unter Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer sind. Eine Thrombozytenaggregation z.B. mittels Acetylsalicylsäure ist einer oralen Antikoagulation signifikant unterlegen und ist als Schlaganfallprophylaxe in den aktuellen Vorhofflimmer-Leitlinien nicht mehr empfohlen [4]. Trotzdem ist es häufig, dass eine Therapie mit den oralen Antikoagulanzen frühzeitig abgesetzt wird oder gar nicht erst angesetzt wird [27]. Komplikationen, vor allem Blutungen, aber auch das erforderliche Überwachen der Therapie z.B. bei Vitamin-K-Antagonisten sind häufige Gründe. Allerdings übersteigt das Schlaganfallrisiko ohne Antikoagulation das Blutungsrisiko bei den meisten Patienten deutlich [23, 28, 29].

Um die Entscheidung, ob ein Patient von einer Antikoagulationstherapie profitiert, zu vereinfachen, wurden mehrere Risiko-Stratifizierungsschemata entwickelt. Durchgesetzt im klinischen Alltag hat sich der sogenannte CHA₂DS₂-VASc-Score (Siehe Tabelle 3). Während Patienten mit sehr niedrigem Schlaganfallrisiko keine Antikoagulation brauchen, profitieren

männliche Patienten ab 1 Punkt oder mehr und weibliche Patienten ab 2 Punkten oder mehr von der Empfehlung einer oralen Antikoagulation. Ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 beim Mann beziehungsweise 3 bei der Frau ist grundsätzlich eine OAK indiziert [4].

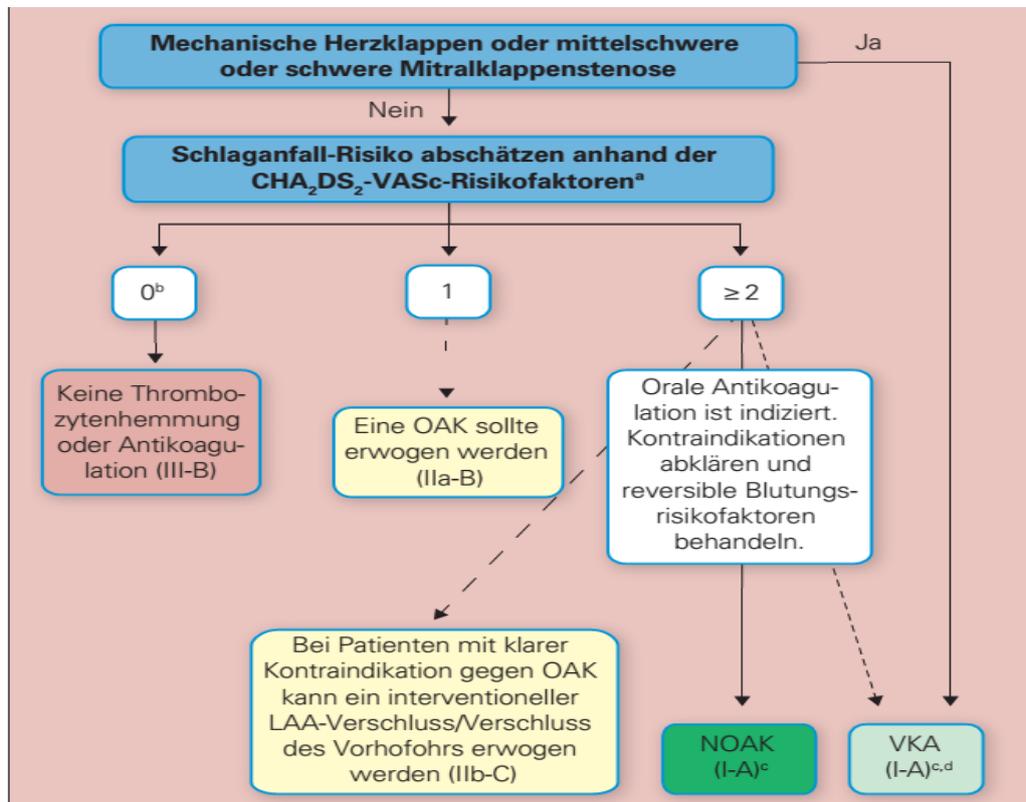
Die Antikoagulationstherapie kann entweder mit Vitamin-K-Antagonisten (Marcumar, Falithrom oder Warfarin) oder aber mit einem der neuen oralen Antikoagulanzen (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) erfolgen. Allerdings wird der Einsatz der neuen oralen Antikoagulanzen gegenüber Vitamin-K-Antagonisten bei geeigneten Patienten bei einer Neueinstellung bereits in den Leitlinien empfohlen [4]. Somit nimmt die Bedeutung der neuen oralen Antikoagulanzen im Rahmen der Vorhofflimmertherapie weiter zu. Die neuen oralen Antikoagulanzen sollten bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Mitralklappenstenose oder mechanischem Herzklappenersatz nicht eingesetzt werden [4]. Die Abbildung 4 zeigt die neuste Empfehlung der European Society of Cardiology (ESC) 2016 bei der Wahl des oralen Antikoagulanz.

Tabelle 3: Klinische Risikofaktoren für Schlaganfall, transiente ischämische Attacke oder systemische Embolien [4]

CHA₂DS₂-VASc-Risikofaktor	Punkte
Herzinsuffizienz Zeichen/Symptome der Herzinsuffizienz oder objektiver Nachweis für verminderte LVEF	1
Hypertrophie Ruhe-Blutdruck > 140/90 mmHg bei mindestens 2 Messungen oder aktuelle antihypertensive Therapie	1
Alter 75 Jahre oder älter	2
Diabetes mellitus Nüchtern-Blutzucker > 125 mg/dl (7 mmol/l) oder Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin	1
Früherer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder Thromboembolie	2
Gefäßerkrankung Früherer Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder aortale Plaque	1
Alter 65-74 Jahre	1
Geschlechtskategorie (weiblich)	1

CHA₂DS₂-VASc-Score = Chronische Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 (2 Punkte), Diabetes mellitus, in der Vorgeschichte ein Schlaganfall, eine transiente ischämische Attacke oder systemische Embolien (2 Punkte), vaskuläre Vorerkrankungen, Alter 65-74 und das weibliche Geschlecht.

Abbildung 4: Wahl des oralen Antikoagulanz entsprechend den aktuellen ESC-Leitlinien von 2016 [4]



AF = Vorhofflimmern; LAA = links Vorhofohr; NOAC = die neuen oralen Antikoagulanzien; OAC = orale Antikoagulation; VKA = Vitamin-K-Antagonisten.

Für die klinische Einschätzung des Blutungsrisikos gibt es mehrere Risiko-Scores, die sich meist mit denen für die Abschätzung des Schlaganfallrisikos (z.B. CHA₂DS₂-VASc-Score) überschneiden. Ein einfaches aber effektives Instrument zur Einschätzung des Blutungsrisikos ist der HAS-BLED-Score (Tabelle 4). Bei Patienten mit einem HAS-BLED-Score ≥ 3 werden Vorsicht in der Anwendung einer OAK und regelmäßige Neubewertung der Situation empfohlen, ebenso wie Bemühungen, mögliche reversible Faktoren für das Blutungsrisiko zu korrigieren [30]. Ein hoher HAS-BLED-Score alleine sollte aber nicht dazu führen, dem Patienten grundsätzlich eine eigentlich indizierte Antikoagulation vorzuenthalten.

Wird eine Ablationstherapie bei Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt, ist ein optimales periprozedurales Management der Antikoagulation essentiell. Zum einen haben die Läsionen, die während Ablation im linken Vorhof gesetzt werden, eine prothrombotische Komponente, zum anderen besteht ein nicht unerhebliches Risiko für periprozedurale Blutungskomplikationen. Studien die über die Sicherheit und Effektivität einer periprozeduralen Antikoagulation mit den neuen oralen Antikoagulanzien bei Cryoballon-Ablation mit dem Ballon der 2. Gene-

ration berichten, sind limitiert. Außerdem wird das periprozedurale Management der Antikoagulation derzeit sehr variabel gehandhabt [31-33].

Tabelle 4: Der HAS-BLED-Score für die Einschätzung des Blutungsrisikos [30]

Buchstabe	Klinisches Charakteristikum	Punkte
H	Arterieller Hypertonus	1
A	Abnormale Leber- und/oder Nierenfunktion (jeweils 1 Punkt)	1 - 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutungsneigung oder -prädisposition	1
L	Labile INR-Werte bei Therapie unter Vitamin-K-Antagonisten	1
E	Alter über 65 Jahren	1
D	Medikamente (wie ASS, NSAID) oder Alkoholabusus (jeweils 1 Punkt)	1 - 2

Ein Ziel dieser Arbeit ist es, die Sicherheit und Effektivität der neuen oralen Antikoagulanzen im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten während einer Cryoballon-Ablation mit Ballon der 2. Generation und die Inzidenz von akuten periprozeduralen Komplikationen zu untersuchen.

1.6.2 Frequenzkontrolle von Vorhofflimmern

Eine medikamentöse Frequenzkontrolle kann sowohl in der Akuttherapie von Vorhofflimmern als auch im Rahmen einer Langzeittherapie eine Rolle spielen. Es können Betablocker, Digitalispräparate oder Kalziumkanalblocker wie Diltiazem oder Verapamil als Mono- oder Kombinationstherapie zum Einsatz kommen. Andere Antiarrhythmika wie z.B. Amiodaron haben auch eine frequenzregulierende Wirkung, werden aber nur in speziellen Situationen zur Frequenzkontrolle angesetzt [4].

Frequenzkontrolle in der Akuttherapie:

Nach Ausschluss anderer Ursachen, welche eine erhöhte Herzfrequenz hervorrufen können z.B. Infektionen, endokrine Störungen, eine Anämie oder Lungenembolie kann man bei stabilen Patienten mit guter Pumpfunktion (Ejektionsfraktion EF > 40%) Betablocker oder Kalziumkanalblocker zur Kontrolle der Kammerfrequenz geben. Bei hämodynamisch kompromittierten Patienten mit reduzierter systolischer Pumpfunktion EF < 40% ist initial die Gabe einer niedrigen Dosis Betablocker beziehungsweise die Gabe eines Digitalispräparats empfohlen. In beiden Fällen könnte man zusätzlich Amiodaron intravenös verabreichen um ein Herzfrequenzziel von < 110 Schläge/min in Ruhe zu erreichen [4].

Frequenzkontrolle als Langzeittherapie:

Eine Frequenzkontrolle ist bei einer Vielzahl der Patienten mit Vorhofflimmern im Rahmen der Arrhythmie notwendig, außer wenn die Herzfrequenz während Arrhythmie bereits normal ist. Permanentes Vorhofflimmern wird stets mittels Frequenzkontrolle behandelt [34]. Die Auswahl der Therapie (Monotherapie oder Kombinationstherapie) sowie der Medikamente (Betablocker, Kalziumkanalblocker oder Digitalis) ist unter Berücksichtigung des Patienten-zustandes individuell zu treffen [4].

1.6.3 Rhythmuserhaltende Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern

Mit der rhythmuserhaltenden Therapie ist die Rückführung des Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus und der Erhalt dessen gemeint. Dies ist ein integraler Bestandteil des Managements von Vorhofflimmern zur Besserung der vorhofflimmern-bedingten Symptome bei entsprechend geeigneten Patienten. Dafür kommen die Kardioversion (medikamentös oder elektrisch) oder die Katheterablation zum Einsatz. Im Vergleich mit Placebo verdoppeln Antiarrhythmika die Rate des Erhalt eines Sinusrhythmus [35]. Wenn Antiarrhythmika keinen Erfolg bei der Behandlung haben, kann entsprechend der aktuellen Empfehlungen eine Katheterablation indiziert sein [36]. Eine rhythmuserhaltende Therapie ist für die Verbesserung der Symptome auch bei den Patienten mit Vorhofflimmern indiziert, die trotz adäquater Frequenzkontrolle symptomatisch bleiben [4].

Die akute Wiederherstellung des Sinusrhythmus:

Abbildung 5 zeigt die Vorgehensweise bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern. In ca. 50% der Fälle kann man eine Kardioversion in den Sinusrhythmus medikamentös erreichen. Die Wahl des Antiarrhythmikums hängt von der zugrundeliegenden Herzerkrankung ab. Die Medikamente werden üblicherweise intravenös verabreicht [37].

Flecainid und Propafenon sind effektiv zur medikamentösen Kardioversion bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern, die keine strukturelle Herzerkrankung aufweisen. Sie sind nicht indiziert bei Patienten mit Herzinsuffizienz, vorausgegangenem Myokardinfarkt, koronarer Gefäßerkrankung und signifikanter linksventrikulärer Hypertrophie. Eine orale Verabreichung von Flecainid (200-300 mg) oder Propafenon (450-600 mg) als Einzeldosis ist ebenfalls effektiv, wenn die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie unter stationären Bedingungen geprüft wurde (sog. „pill-in-the-pocket“-Prinzip) [38, 39].

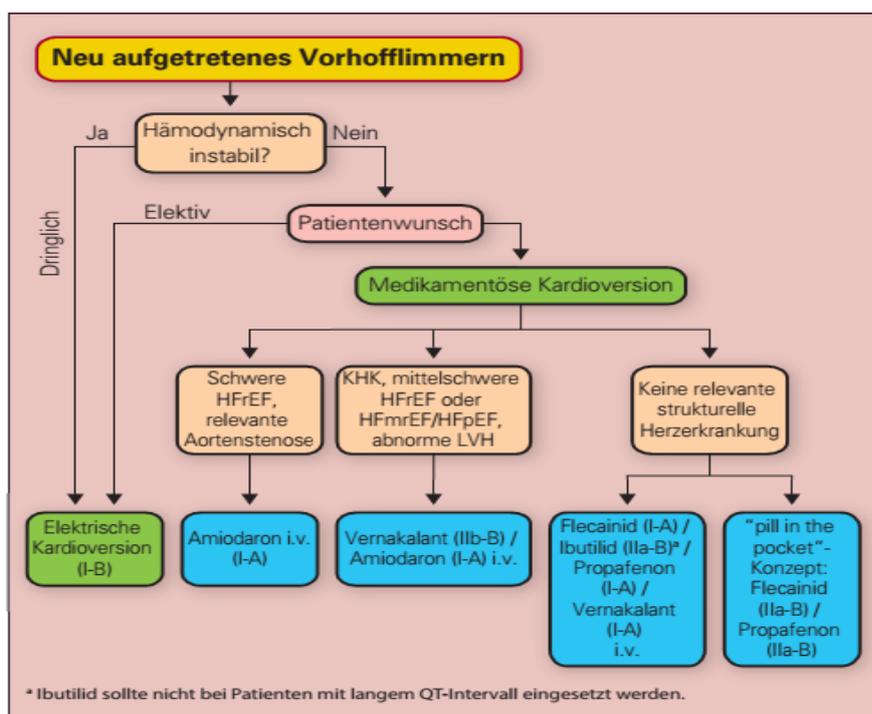
Amiodaron ist das einzige Medikament, das bei Patienten mit Herzinsuffizienz eingesetzt werden kann. Der Kardioversionseffekt darunter tritt bei intravenöser Gabe häufig erst mit 8-12 Stunden Verspätung ein [40].

Die elektrische Kardioversion ist schneller und effektiver als die medikamentöse Kardioversion. Sie ist insbesondere in Akutsituationen bei hämodynamisch instabilen Patienten indiziert. Hierfür müssen die Patienten sediert werden. Es wird empfohlen, einen biphasischen externen Kardioverter anzuwenden. Die Elektrodenposition antero-posterior ist wirksamer als antero-lateral. Eine Vorbehandlung mit Antiarrhythmika erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus [37, 41]-[42, 43].

Rhythmuskontrolle als Langzeittherapie:

Eine rhythmuserhaltende Langzeittherapie kann anstelle einer Frequenzkontrolle angestrebt oder durchgeführt werden, insbesondere dann, wenn der Patient trotz adäquater Frequenzkontrolle weiter symptomatisch bleibt oder wenn die Strategie des Rhythmuserhalts aufgrund der Schwere der Symptomatik, eines jüngeren Lebensalters oder aufgrund höherer Aktivität primär gewählt wird. Paroxysmales Vorhofflimmern wird oft mittels Rhythmuserhalt therapiert, besonders wenn es symptomatisch ist und keine oder nur eine leichte strukturelle Herzerkrankung vorliegt.

Abbildung 5: Rhythmus-Management eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns[4]



AF = Vorhofflimmern; HFmrEF = Herzinsuffizienz mit mittelgradig reduzierter EF; HFrEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener EF; HFpEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter EF; LVH = linksventrikuläre Hypertrophie.

Eine rhythmuserhaltende Therapie kann durch langfristige medikamentöse Therapie oder mittels Katheterablation erfolgen. Bei langfristigem Einsatz einer medikamentös-antiarrhythmischen Behandlung sollte Folgendes in Betracht gezogen werden [34]:

1. Behandlungsziel ist die Reduktion der durch Vorhofflimmern verursachten Symptome.
2. Die Wirksamkeit von Antiarrhythmika zum Erhalt des Sinusrhythmus ist moderat.
3. Falls ein Antiarrhythmikum versagt, kann ein klinisch akzeptabler Erfolg durchaus mit einem anderen Antiarrhythmikum erzielt werden.
4. Proarrhythmogene Wirkungen und extrakardiale Nebenwirkungen sind häufig.
5. Die Auswahl eines Antiarrhythmikums sollte sich primär eher an der Sicherheit als an der Wirksamkeit orientieren.

Eine dauerhafte medikamentöse antiarrhythmische Therapie eines symptomatischen Vorhofflimmerns stellt gerade bei älteren Patienten aufgrund der häufig vorhandenen Komorbiditäten und Arzneimittelinteraktionen eine große Herausforderung dar. Gerade deshalb kann auch bei älteren Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern eine Katheterablation sinnvoll sein. Allerdings werden ältere Patienten häufig von klinischen Studien ausgeschlossen [44]. Es gibt mehrere Studien, welche die Effektivität und Sicherheit einer Radiofrequenzablation bei älteren Patienten analysiert haben [45, 46]. Daten zur Wirksamkeit einer Cryoballon-Ablation mit dem Ballon der 2. Generation bei älteren Patienten mit Vorhofflimmern fehlen. Ein Ziel dieser Arbeit ist eine Evaluation der Effektivität und Sicherheit des Cryoballons der 2ten Generation im Vergleich zwischen älteren und jüngeren Patienten mit Vorhofflimmern.

Die Rhythmuskontrolle mittels Katheterablation:

Die Katheterablation ist zur Beseitigung von Vorhofflimmern-Symptomen indiziert, insbesondere dann, wenn eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie versagt hat oder als Alternative dazu bei ausgewählten Patienten mit symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern. Auch bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ist die Katheterablation bei symptomatischen Patienten eine etablierte Therapiestrategie. Bei Patienten mit langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern bleibt die Katheterablation aber weiterhin eine "second-line-Therapie" [4].

Nach Ergebnissen einer aktuellen schwedischen Register-Studie können durch eine Katheterablation bei Patienten mit Vorhofflimmern möglicherweise sowohl das Schlaganfallrisiko als

auch die Mortalität gesenkt werden [47]. Marrouche et. al konnten kürzlich sogar eine Verbesserung der Prognose bei herzinsuffizienten Patienten mit Vorhofflimmern durch die Katheterablation belegen [48]. Seit der Erstbeschreibung der entscheidenden Rolle der Pulmonalvenen bei der Initiierung von Vorhofflimmern [18] entwickelte sich die Katheterablation und im speziellen die Isolation der Pulmonalvenen von einem experimentellen Verfahren zu einer etablierten Therapiestrategie für die Prävention eines Vorhofflimmer-Rezidivs. Dieses Verfahren ist effektiver als die medikamentöse Rhythmuskontrolle, wenn es durch entsprechend erfahrende Untersucher in großen Zentren durchgeführt wird [49, 50]. Ziel der Katheterablation ist eine komplette Isolation der Pulmonalvenen auf atrialer Ebene. Studien zeigten eine höhere Effektivität und eine geringere Rate an Vorhofflimmern-Rezidiven sowie längeren Rhythuserhalt nach einer kompletten Isolation der Pulmonalvenen im Vergleich zur Ablation mit Belassen eines Gaps in den Ablationslinien [51].

Die Pulmonalvenenisolation wurde initial bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern evaluiert. Die Ergebnisse unterscheiden sich deutlich von denen bei persistierendem Vorhofflimmern. Hier sind die klinischen Erfolgsraten niedriger [52-55]. Vor allem jüngere Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ohne strukturelle Herzerkrankungen und ohne wesentliche Komorbiditäten profitieren sehr von einer Katheterablation. Es ist allerdings in einer nicht unerheblichen Zahl der Patienten erforderlich, einen weiteren Eingriff (sogenannte Redo-Prozedur) bis zum Erreichen einer vollständigen Symptombefreiheit vorzunehmen. Langzeitstudien konnten zeigen, dass bis zu 80% der Patienten mit paroxysmalem und etwa 50% der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach im Mittel 1,5 Ablationsbehandlungen frei von einem Vorhofflimmern-Rezidiv geblieben sind [56-58].

Bezüglich der Ablationstechniken stehen neben der konventionellen Radiofrequenzablation heute weitere Energiequellen wie beispielsweise die Laser- und die Cryoballontechnologie zur Verfügung. Insbesondere die Ablation mittels Cryoballon wird zunehmend zur Durchführung der Pulmonalvenenisolation eingesetzt. Bei der konventionellen Radiofrequenztechnik erfolgt die Ablation Punkt für Punkt, was eine hohe Präzision bei der Anlage linearer zirkumferenziellen Läsionen erfordert. Die Lernkurve ist dementsprechend lang und die zu erwartenden Ablationsergebnisse somit stark von der Erfahrung des Behandlers abhängig. Einfacher zu handhaben ist die Cryoballonablation. Hierbei erfolgt die Gewebeerödung mittels Kälteapplikation, dies als sogenanntes „Single shot“-Device, wodurch die Prozedurzeiten deutlich verkürzt werden können [59]. Kuck et al. haben im Rahmen der FIRE AND ICE-Studie beide Verfahren miteinander bei insgesamt 762 Patienten mit symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern verglichen [9]. Hier waren die Erfolgsraten hinsichtlich eines

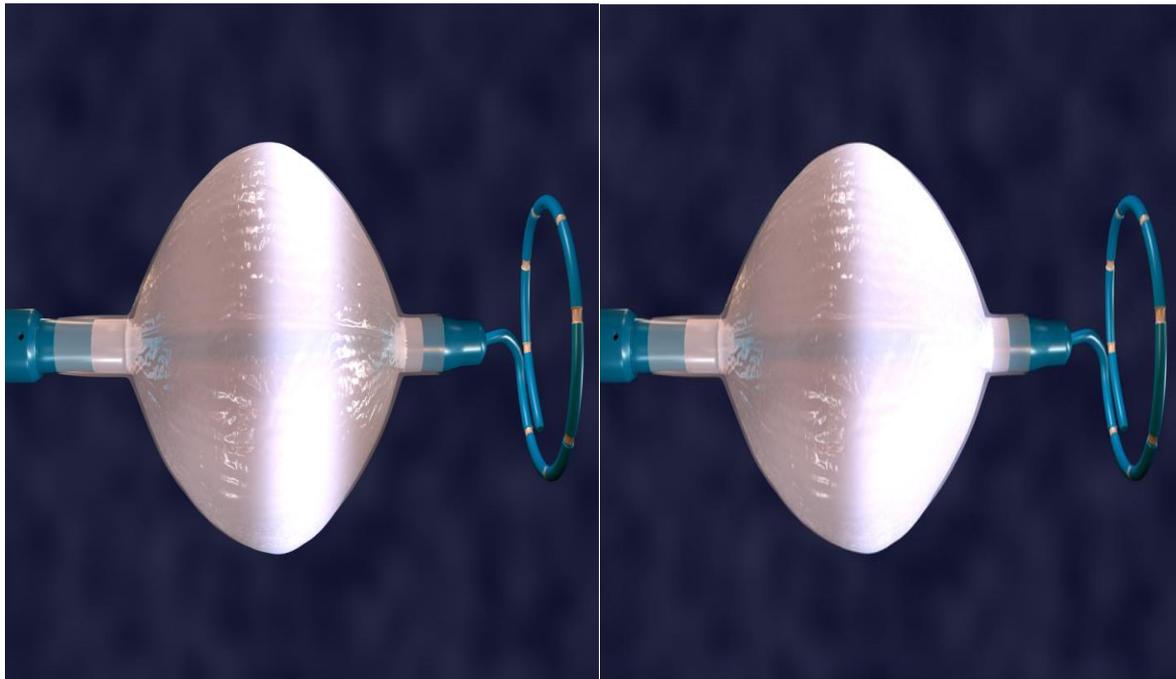
Vorhofflimmern-Rezidiv als primärer Endpunkt der Studie in beiden Gruppen vergleichbar. Auch beim Sicherheitsendpunkt gab es keine Unterschiede. In einer nachfolgenden Analyse dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Cryoballon-Ablation bezüglich der Hospitalisierungsraten, der Lebensqualität, der Notwendigkeit wiederholter Ablationen sowie elektrischer Kardioversionen der Radiofrequenzablation überlegen war [60]. Ebenfalls zeigte eine ökonomische Auswertung dieser Studie auf, dass sich mit der Cryoballon-Ablation möglicherweise Kosten für das Gesundheitssystem einsparen lassen [61].

Der Cryoballon der 1. Generation (Arctic Front, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) war ab 2006 in Europa verfügbar. Mehrere Studien konnten die Wirksamkeit und Sicherheit der Ablation mit diesem Ballon mit langfristigen Erfolgsraten zwischen 59 und 89% zeigen [62-64]. Der 2012 eingeführte Cryoballon der 2. Generation (Arctic Front Advance; Medtronic Inc., Minneapolis, MN) wurde im Vergleich zum Cryoballon der 1. Generation optimiert [65]. Die Kühlzone wurde über die distale Hälfte des Ballons hin verbreitert, die Flussrate des 28-mm-Cryoballons um 16% erhöht. Die Verteilung des Kühlmittels ist nun homogener (Abbildung 6). Studien, die beide Ballons miteinander verglichen haben, zeigten signifikant bessere Ergebnisse mit dem Ballon der 2. Generation bezüglich der klinischen Erfolgsraten sowie der Fluoroskopie- und Prozedurzeiten [66-68].

Die Effektivität einer Cryoballon-Ablation mit dem Ballon der 2. Generation bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern konnte in mehreren Studien gezeigt werden [53, 65, 69-71]. Daten hinsichtlich der Effektivität des 2.-generations Cryoballon bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern sind hingegen spärlich und fehlen sogar, insbesondere zum Langzeitverlauf. Hier existieren bisher nur 2 Studien mit limitierter Follow-Up-Zeit [54, 72]. Ein Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Effektivität der Cryoballon-Ablation unter Verwendung des Ballons der 2ten Generation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern über eine längere Nachbeobachtungszeit zu untersuchen.

Tabelle 5 zeigt die wichtigsten Komplikationen der Katheterablation [4]. Die Inzidenz peri-prozeduraler Komplikationen beträgt im Mittel 2.9%.

Abbildung 6: Cryoballon der 1. und 2. Generation



Links ist der Cryoballon der 1. Generation, rechts der 2. Generation mit entsprechenden Optimierungen, siehe Text. Bilder nach Erlaubnis von Medtronic GmbH integriert.

Tabelle 5: Die wichtigsten Komplikationen der Katheterablation peri- und postprozedural, modifiziert nach [4]

Schwere der Komplikationen	Art der Komplikation	Häufigkeit
Lebensbedrohliche Komplikationen	Periprozeduraler Tod	<0,2%
	Ösophagus-Verletzung (Perforation/Fistel)	< 0,5%
	Periprozeduraler Schlaganfall (einschließlich TIA/Luftembolie)	< 1%
	Herztamponade	1-2%
Schwere Komplikationen	Pulmonalvenenstenose	< 1%
	Anhaltende Phrenikusparese	1-2%
	Gefäßkomplikationen	2-4%
	Andere schwerwiegende Komplikationen	ca. 1%
Andere mittel- oder minderschwere Komplikationen		1-2%
Unklare Bedeutung	Asymptomatische zerebrale Embolie (stiller Schlaganfall)	5-20%
	Strahlenbelastung	

TIA = transiente ischämische Attacke. a) (Atrio-)Ösophageale Fisteln sollten bei Patienten mit der Symptomtrias unspezifische Infektionszeichen, Brustschmerzen und Schlaganfall/TIA in den ersten Wochen nach Ablation in Betracht gezogen werden.

1.7 Fragestellung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit folgenden Fragestellungen:

1. Evaluation der Effektivität der Cryoballon-Ablation unter Verwendung des Cryoballons der zweiten Generation zur Therapie von persistierendem Vorhofflimmern.
2. Evaluation der Inzidenz periprozeduraler Komplikationen bei Patienten über 75 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten im Rahmen einer Pulmonalvenenisolation zur Therapie von Vorhofflimmern unter Verwendung des Cryoballons der zweiten Generation.
3. Inzidenz akuter Komplikationen nach Cryoballon-Ablation mit dem Ballon der zweiten Generation unter oraler Antikoagulation mit den neuen OAK (Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran) im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten.

2 Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Die Arbeit befasst sich mit der Auswertung der Daten von Patienten, bei welchen eine Pulmonalvenenisolation mittels Cryoballon der zweiten Generation zur Behandlung von Vorhofflimmern in der Rhythmologie der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie des Charité Campus Benjamin Franklin durchgeführt wurde.

2.1 Patientenkollektiv und Baselineparameter

Die Auswahl der Patienten erfolgte mittels SAP-Suchanfrage. Anhand festgelegter Einschlusskriterien wurden die passenden Probanden in die Analyse aufgenommen. Anschließend wurden die betreffenden Patientenakten eingesehen und Patientencharakteristika erfasst.

Die Auswertungen erfolgten nach Einhaltung der ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1964 und Ihrer späteren Amendments. Ein Ethik-Votum liegt vor (EA4/063/15). Für Follow-Up Untersuchungen wurde das schriftliche Einverständnis der Patienten eingeholt.

Auswahlkriterien:

Folgende Einschlusskriterien wurden für diese Arbeit festgelegt:

1. Alle Patienten mit paroxysmale, persistierendem oder langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern gemäß der aktuellen Definition der ESC Guidelines 2016 [4], bei denen eine Pulmonalvenenisolation (PVI) mittels Cryoballon im Zeitraum von 08.2012 bis 07.2016 durchgeführt wurde.
2. Es wurden nur Patienten in die Auswertung aufgenommen, welche mit dem Cryoballon der 2. Generation (Arctic Front Advance) ablatiert wurden.
3. Alle Patienten müssen eine orale Antikoagulationstherapie bekommen haben.
4. Vorhandensein regelmäßig erhobener Daten in den Patientenakten.

Ausschlusskriterien:

1. Patienten, bei denen eine Pulmonalvenenisolation mittels Cryoballon der ersten Generation oder Radiofrequenzablation vorgenommen wurde.
2. Vorhandensein von hochgradigen Klappenvitien.
3. Vorhandensein von intrakavitären Thromben im linken Vorhof.
4. Patienten, bei welchen bereits eine Pulmonalvenenisolation in der Vergangenheit durchgeführt wurde.

Patientencharakteristika:

Folgende Parameter wurden erfasst:

1. Epidemiologie:
 - Geschlecht
 - Alter
2. Typ von Vorhofflimmern:
 - paroxysmal
 - persistierend
 - langanhaltend persistierend
3. Risikofaktoren:
 - Koronare Herzerkrankung
 - Kardiomyopathien
 - Arterielle Hypertonie
 - Diabetes Mellitus
 - Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
 - Chronische Niereninsuffizienz
 - Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte
 - Blutungen in der Vorgeschichte
4. Scores und Indices:
 - Body mass Index BMI
 - CHA₂DS₂-VASc-Score
 - HAS-BLED-Score
5. Klinische Chemie:
 - Kreatinin-Wert in mg/dl
 - Glomeruläre Filtrationsrate GFR in ml/min
 - International normalized ratio (INR-Wert)
 - Partielle Thromboplastinzeit aPTT
6. Ablationsprozedur:
 - Prozedurdauer in Minuten
 - Durchleuchtungszeit in Minuten
 - Activated clotting time (ACT) in Sekunden
7. Echokardiographische Parameter:
 - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in %

- Vorhofdiameter in mm

8. Medikamentöse Therapie:

- Orale Thrombozytenaggregation: ASS, Clopidogrel
- Orale Antikoagulation: Vitamin-K-Antagonisten oder neue orale Antikoagulantien.
- Medikamentöse antiarrhythmische Therapie: Klasse 1, 2 oder 3

9. Periprozedurale Komplikationen:

Gemäß Guidelines HRS/EHRA/ECAS 2012 [73]:

- Major-Komplikation
 - Tod
 - Atrio-Ösophagale Fistel
 - Permanente Verletzungen
 - Nervus Phrenicus Lähmung
 - Stroke/TIA
 - Komplikationen mit Bedarf einer chirurgischen Intervention, Drainage, Bluttransfusion oder verlängerte Hospitalisierungszeit
- Minor-Komplikation
 - Leichte Blutungen ohne Interventionsbedarf
 - Geringer Perikarderguss ohne hämodynamische Relevanz

10. Follow-Up

2.2 **Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Charité. Die Erfassung aller Werte erfolgte manuell, anonymisiert und kodiert in Tabellenform mit dem Programm Excel. Anschließend wurden die erfassten Daten mit dem Programm Statistical Package for Social Sciences (SPSS 23) ausgewertet.

Bei der Auswertung von kategorialen Parametern wurden Häufigkeiten in absoluten Zahlen und in Prozentform angegeben. Stetige und mindestens ordinal skalierte Parameter hingegen wurden mittels deskriptiver Statistiken wie Mittelwert mit Standardabweichungen, Minimum, Maximum und Median beschrieben.

Der Chi-Quadrat-Test für unverbundene Gruppen wurde beim Gruppenvergleich zweier kategorialer Parameter verwendet. Beim Gruppenvergleich von zwei stetigen Parametern wurde

der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene nichtparametrische Gruppen verwendet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) $< 0,05$ galt als Indikator für statistische Signifikanz.

2.3 Prozedur und Ablauf

2.3.1 Präinterventionelles Management

Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen eine Behandlung mittels Katheterablation vorgesehen war, wurden entweder prästationär gesehen und am Ablationstag aufgenommen oder einen Tag vor der geplanten Pulmonalvenenisolation stationär aufgenommen. Die Patienten wurden über mögliche Alternativen und Risiken sowie mögliche Komplikationen ausführlich aufgeklärt. Alle untersuchten Patienten hatten ihr Einverständnis schriftlich erklärt. Danach wurden notwendige Voruntersuchungen durchgeführt. Diese umfassten die ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung. In der Anamnese wurden insbesondere die Symptome sowie Beginn und Verlauf des Vorhofflimmerns erhoben. Es wurde auf alle vorangegangenen medikamentösen antiarrhythmischen Therapieversuche und durchgeführte elektrische Kardioversionen eingegangen. Sowohl Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, Übergewicht, Diabetes Mellitus und Hypercholesterinämie als auch Begleiterkrankungen wie koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathien und Herzklappenvitien wurden ebenfalls erfasst. Bei der körperlichen Untersuchung wurden auch Größe und Gewicht zur Bestimmung des body mass index (BMI) erfasst und die Messung des Blutdrucks und Pulses durchgeführt.

Anschließend erfolgte eine Blutentnahme. Hierbei wurden routinemäßig verschiedene Blutparameter wie Serumelektrolyte, kleines Blutbild, Nieren- und Leberwerte, Gerinnung mit Quick/INR und aPTT, TSH, CRP und Blutzucker bestimmt.

Bei allen Patienten wurde ein 12 Kanal-EKG zur Erfassung des Herzrhythmus, der Herzfrequenz, des Lagetyps sowie der Erregungsleitungszeiten und möglicher Erregungsausbreitungs- oder Erregungsrückbildungsstörungen abgeleitet.

Eine Transthorakale Echokardiographie (TTE) diente der Beurteilung der Größe der Herzhöhlen und der linksventrikulären Pumpfunktion. Auch eventuell vorhandene Klappenvitien wurden identifiziert.

Zur Minimierung des Risikos für thrombembolische Ereignisse während der Ablation führten wir bei allen Patienten vor dem Eingriff eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durch. Thromben im linken Vorhof und insbesondere im linken Vorhofohr mussten dabei ausgeschlossen sein.

Eine bestehende orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wurde ununterbrochen weitergeführt. Wenn am Ablationstag der INR-Wert dennoch <2 war, wurde mit niedermolekularem Heparin überbrückt („bridging“). Bei Patienten mit bestehender Antikoagulation mit einem der neuen oralen Antikoagulanzen wurde das Medikament am Ablationstag pausiert.

2.3.2 Die Pulmonalvenenisolation unter Verwendung des Cryoballons

Die Katheterablation von Vorhofflimmern wurde in tiefer Sedierung durchgeführt. Hierbei kamen vor allem Fentanyl sowie Propofol und Midazolam zum Einsatz. Zur Vorbereitung auf die Ablation erfolgte nach der Lokalanästhesie die Schaffung der Zugangswege, in der Regel über die Vena femoralis dextra.

Im Anschluss erfolgte eine Positionierung eines diagnostischen Katheters im Koronarsinus (CS-Katheter). In Brockenbrough-Technik und unter flurooskopischer Führung wurde ein Zugang zum linken Atrium durch eine einfache transseptale Punktion geschaffen. Nach der Punktion wurde unfraktioniertes Heparin nach Körpergewicht verabreicht, um eine activated clotting time (ACT) > 300 Sekunden zu erreichen und über die Prozedur hinweg aufrecht zu erhalten. Die ACT-Werte wurden während der Prozedur alle 20 Minuten kontrolliert und weitere Heparin-Boli je nach ACT-Wert appliziert. Eine Schleuse (Flexcath Advance, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) wurde in Seldinger-Technik über einen Führungsdraht eingeführt. Mit einem Mapping-Katheter (15 oder 20 mm Diameter; Achieve™, Medtronic, Inc) wurden elektrische Informationen von allen Pulmonalvenen gesammelt. Dann wurde der 28 mm Cryoballon im linken Atrium inflatiert (siehe Abbildung 7). Anschließend wurde die Zielvene okkludiert und bei Temperaturen bis -60° Celsius abladiert. Durch eine bis zu 240 Sekunden lange Cryo-Applikation wurde eine zirkumferentielle Isolations-Linie um das jeweilige Pulmonalvenenostium angelegt. Das Ganze wurde für jede Pulmonalvene selektiv durchgeführt. Gegebenenfalls wurde ein zusätzlicher Cryo-Freeze (Bonus-Freeze) von ebenfalls bis zu 240 Sekunden appliziert. Wenn eine Leitungserholung aufgetreten war, wurden weitere Applikationen abgegeben, bis eine anhaltende Isolation der Pulmonalvene nachweisbar war.

2.3.3 Postinterventionelles Management

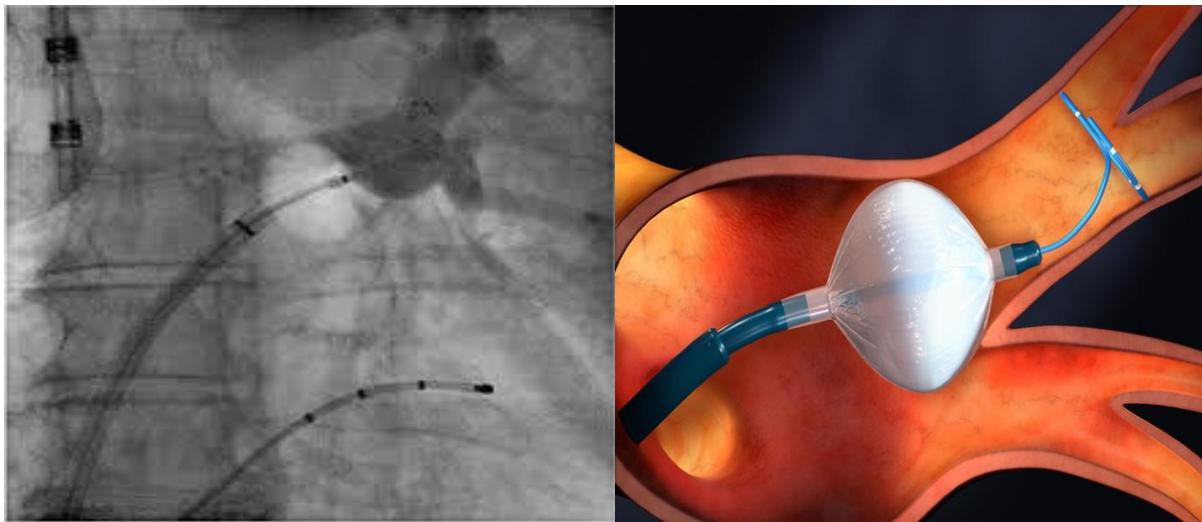
Bei allen Patienten wurde im Anschluss an die Prozedur der Herzrhythmus für mindestens 24 Stunden telemetrisch überwacht. Ein hämodynamisch relevanter Perikarderguss wurde postinterventionell mittels TTE ausgeschlossen.

Die neuen oralen Antikoagulanzen wurden am Abend nach der Intervention wieder in reduzierter Dosis angesetzt (Apixaban 2,5mg, Rivaroxaban 15mg und Dabigatran 110mg). Patienten

ten mit Vitamin-K-Antagonisten und einem INR-Wert <2 wurden mit niedermolekularem Heparin gebridged, bis der therapeutische INR-Wert erreicht war. Postinterventionell wurde die orale Antikoagulation für mindestens 3 Monate empfohlen. Eine dauerhafte Antikoagulation im Anschluss wurde entsprechend dem individuellen thrombembolischen Risiko gemäß CHA₂DS₂-Vasc-score empfohlen.

Antiarrhythmika wurden postinterventionell für einen Zeitraum von 3 Monaten zur Rhythmusstabilisierung während der Phase des Re-Remodelings weiter verordnet und je nach klinischem Verlauf nach Möglichkeit nach dem ersten geplanten Follow-Up wieder abgesetzt.

Abbildung 7: Inflatierter Cryoballon der 2. Generation



Links ist ein Flurosopiebild während Ablation (Charité Campus Benjamin Franklin, Kardiologie), rechts eine schematische Darstellung des Cryoballons der 2. Generation platziert am Os der linken oberen Pulmonalvene (Bild mit freundlicher Genehmigung von Medtronic GmbH integriert).

Klinisches Follow-Up

Das Follow-Up erfolgte entweder über klinische Kontrollen in unserer Ambulanz oder über einen niedergelassenen Kardiologen oder Hausarzt. Es erfolgte die Dokumentation eines 12-Kanal-EKG, die Auswertung von LZ-EKGs über 24h, und falls vorhanden die Abfrage eines implantierten Schrittmachers, Defibrillators oder Eventrecorders. Das Follow-Up erfolgte regelmäßig nach 3,6 und 12 Monaten nach Ablation und danach alle 6 Monate. Als Rezidiv eines Vorhofflimmerns wurden registrierte Episoden von ≥ 30 Sekunden gewertet. Episoden, welche innerhalb der ersten 3 Monaten nach Ablation, in der sogenannten „blankingperiode“ auftraten, wurden nicht als Rezidiv gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Die Langzeit-Effektivität und Sicherheit der Cryoballon-Ablation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern

Für diese retrospektive Analyse wurden Patienten mit symptomatischem, therapierefraktären persistierenden Vorhofflimmern (n=50, mittleres Alter $64,6 \pm 9,9$ Jahre, Frauen n=19 (38%)) eingeschlossen, welche mittels Pulmonalvenenisolation unter Verwendung eines 28mm Cryoballons der zweiten Generation (CB, Artic Front Advance, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) behandelt wurden. Patienten mit hochgradigen Klappenvitien, intrakardialen Thromben oder vorangegangener PVI wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Studienpopulation:

Der mittlere BMI betrug $28,7 \pm 4,3$, der CHA₂DS₂-VASc-Score $2,8 \pm 1,5$, der HAS-BLED-Score $2,1 \pm 1,2$. Bei 11 Patienten war eine koronare Herzerkrankung bekannt. Der mittlere Durchmesser des linken Vorhofs (LA) betrug $43,6 \pm 5,6$ mm. Weitere klinische Parameter sind in Tabelle 6 aufgelistet.

Prozedurparameter:

Alle Pulmonalvenen (PV; n=190) konnten erfolgreich elektrisch isoliert werden. Es wurden $2,4 \pm 0,6$ Freezes für die linke obere PV, $2,1 \pm 0,4$ Freezes für die linke untere PV, $2,1 \pm 0,6$ Freezes für die rechte obere PV und $2 \pm 0,5$ Freezes für die rechte untere PV appliziert. 13 Common Ostia auf der linken Seite wurden mit $3,6 \pm 2,1$ Freezes, 1 Common Os rechts mit 2 Freezes isoliert. Bei 4 Patienten sahen wir jeweils eine rechte mittlere PV, welche mit jeweils einem Freeze isoliert werden konnte. Weitere Prozedurparameter sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Klinische Erfolgsrate:

Nach einer mittleren Follow-Up Dauer von 22 ± 11 Monaten blieben (unter Berücksichtigung einer 3-monatigen blanking-Periode) 28 Patienten (56%) im Sinusrhythmus. Bei insgesamt 22/50 Patienten (44%) trat ein Rezidiv einer atrialen Tachyarrhythmie (ATA) auf, bei 6/22 Patienten (27%) handelte es sich dabei um ein paroxysmales, bei 16/22 Patienten (73%) um ein persistierendes Vorhofflimmern.

Tabelle 6: Baselineparameter der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern

Parameter	n = 50
Alter, MW \pm SD (Jahre)	64,6 \pm 9,9
Frauen, n (%)	19 (38)
Body Mass Index, MW \pm SD	28,7 \pm 4,3
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score, MW \pm SD	2,8 \pm 1,5
HAS-BLED-Score, MW \pm SD	2,1 \pm 1,2
Kardiomyopathie, n (%)	4 (8)
Koronare Herzerkrankung, n (%)	11(22)
Zustand nach Bypass-OP, n (%)	0 (0)
Arterielle Hypertonie, n (%)	35 (70)
Diabetes mellitus Typ II, n (%)	9 (18)
COPD, n (%)	3 (6)
Chronische Nierenerkrankung, n (%)	4 (8)
Ischämischer Schlaganfall, n (%)	5 (10)
Systolische linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%), MW \pm SD	65,5 \pm 7,5
Vitamin K Antagonisten, n (%)	14 (28)
NOAKs, n (%)	36 (72)
Dabigatran	13 (26)
Rivaroxaban	18 (36)
Apixaban	5 (10)
Antiarrhythmische Therapie nach Ablation in den ersten 3 Monaten, n	
Klasse Ic	10 (20)
Amiodaron	16(32)
Sotalol	1(2)
Dauer von Vorhofflimmern (Jahre), MW \pm SD	3,3 \pm 3,8
Diameter des linken Vorhofs (mm), MW \pm SD	43,6 \pm 5,6
Anzahl der vorangegangenen elektrischen Kardioversionen, MW \pm SD	1,5 \pm 1,3

MW \pm SD = Mittelwert \pm Standardabweichung

Tabelle 7: Prozedurparameter der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern

Prozedurparameter	(n = 50)
Bildgebung des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen, n (%)	
Rotationsangiographie	33 (66)
Kardiale CT-Untersuchung	17 (34)
Prozedurdauer (Minuten), MW \pm SD	146,4 \pm 37,8
Fluoroskopiedauer (Minuten), MW \pm SD	25,8 \pm 9
Zahl der Patienten mit elektrischer Kardioversion während Ablation, n (%)	19 (38)
Komplikationen, n (%)	
Aneurysma Spurium	1 (2)

MW \pm SD = Mittelwert \pm Standardabweichung

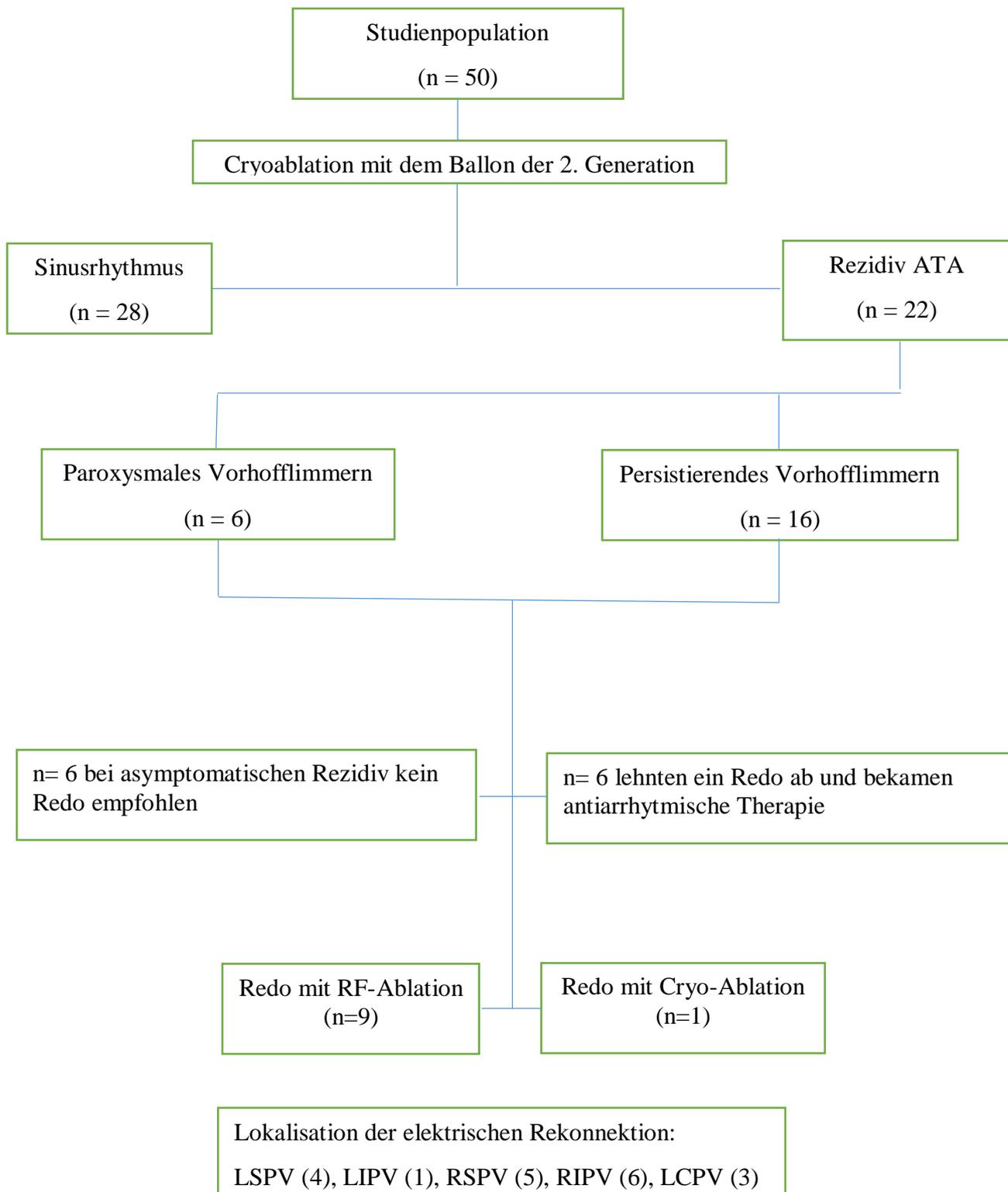
Bei 6 Patienten ist ein Tachyarrhythmie-Rezidiv unter medikamentöser antiarrhythmischer Therapie aufgetreten (Amiodaron 5 Patienten, Klasse 1C Antiarrhythmikum 1 Patient). Von den 22 Patienten mit Rezidiv wurden 10 Patienten reabladiert (9 Patienten mit Radiofrequenzablationstechnik, 1 Patient mit Cryoballon-Ablationstechnik). 6 der verbliebenen 12 Patienten bevorzugten eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie und lehnten eine Reablation ab. Bei den übrigen 6 Patienten wurde aufgrund eines asymptomatischen Vorhofflimmerrezidivs auf eine Reablation verzichtet (siehe Abbildung 8).

Als Prädiktoren für ein Rezidiv einer atrialen Tachyarrhythmie nach Ablation waren in der einfachen Regressionsanalyse der BMI sowie die Notwendigkeit einer elektrischen Kardioversion während der Ablation signifikant. In der multiplen Regressionsanalyse war nur der BMI signifikant. Tabelle 8 zeigt die einfache und multiple Regressionsanalyse zu den Rezidiven einer atrialen Tachyarrhythmie nach Cryoballon-Ablation.

Während der ersten 3 Monate nach Ablation (blanking-Periode) trat bei 14 Patienten (28%) ein sog. Frührezidiv auf, davon konvertierten 8 Patienten spontan in den Sinusrhythmus, bei 6 Patienten konnte eine erfolgreiche elektrische Kardioversion vorgenommen werden. Bei 9/14 Patienten mit Frührezidiv trat im Verlauf ein Rezidiv der atrialen Tachyarrhythmie außerhalb der blanking-Periode auf; dies war aber statisch als Prädiktor nicht signifikant.

Komplikationen: In dieser Analyse wurde 1 Patient mit Aneurysma Spurium der rechten Arteria femoralis identifiziert, bei dem eine konservative Therapie ohne chirurgischen Interventionsbedarf gewählt wurde.

Abbildung 8: Flussdiagramm zur Analyse 1



ATA = atriale Tachyarrhythmie, RF =Radiofrequenztechnik, RSPV = rechte obere Pulmonalvene, RIPV = rechte untere Pulmonalvene, LSPV = linke obere Pulmonalvene, LIPV = linke untere Pulmonalvene, LCPV = linkes Common Os.

Tabelle 8: Die einfache und multiple Regressionsanalyse nach Cryoballon-Ablation

	p-Wert	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
Einfache Regressionsanalyse				
Alter (Jahre)	0,467	1,016	0,974	1,059
Body Mass Index	0,024	1,138	1,017	1,273
Koronare Herzerkrankung	0,145	0,399	0,116	1,371
Arterielle Hypertonie	0,437	1,489	0,546	4,058
Diameter des linken Vorhofs (mm)	0,695	1,016	0,938	1,100
Elektrische Kardioversion während Ablation	0,042	2,406	1,034	5,598
Rezidiv während der ersten 3 Monate	0,068	2,188	0,943	5,077
Multiple Regressionsanalyse				
Body Mass Index	0,039	1,127	1,006	1,263
Elektrische Kardioversion während Ablation	0,091	2,083	0,890	4,872

3.2 Die Effektivität und Sicherheit der Cryoballon-Ablation bei älteren Patienten

Für diese Analyse wurden insgesamt 80 Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern evaluiert, welche mittels Pulmonalvenenisolation unter Verwendung des Cryoballons der 2ten Generation behandelt wurden. Hiervon wurden 40 Patienten ≥ 75 Jahre (Gruppe 1: weiblich n=20 (50%); paroxysmales Vorhofflimmern n=18 (45 %)) mit einer gleich großen Gruppe von Patienten <75 Jahren (Gruppe 2: n=40; weiblich n=14 (35 %) paroxysmales Vorhofflimmern n=19 (47,5 %)) verglichen.

Studienpopulation:

Wie erwartet waren der CHA₂DS₂-Vasc-Score und der HAS-BLED-Score in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich, was die höhere Morbidität in der Gruppe der älteren Patienten (Gruppe 1) widerspiegelt. Tabelle 9 zeigt die weiteren Baselinecharakteristika.

Prozedurparameter:

Es konnten alle Pulmonalvenen erfolgreich isoliert werden. Die Prozedurdauer betrug im Median 125 Minuten (105;151) in Gruppe 1 und 130,5 Minuten (117,5;147,3) in Gruppe 2. Die Fluroskopiezeit betrug im Median 22,9 Minuten (16,3; 31,9) in Gruppe 1 und 24,5 Minuten (19,1; 30,6) in Gruppe 2. Diesbezüglich gab es keine signifikanten Unterschiede.

Klinische Erfolgsrate:

Die mittlere Follow-Up Zeit betrug insgesamt $13,6 \pm 11,8$ Monate. In der Gruppe der älteren Patienten (Gruppe 1) blieben nach einer Follow-Up Zeit von $13,1 \pm 11,2$ Monaten 28/40 (70 %) Patienten in stabilem Sinusrhythmus. Bei 12/40 (30 %) Patienten trat ein Rezidiv einer atrialen Tachyarrhythmie auf. Drei dieser 12 Patienten (25 %) konvertierten spontan in den Sinusrhythmus, 9 (75 %) wurden mittels elektrischer Kardioversion erfolgreich in den Sinusrhythmus überführt. Im Vergleich hierzu zeigten sich in Gruppe 2 ähnliche klinische Erfolgsraten. Bei zehn von 40 Patienten (25 %) trat nach einer mittleren Follow-Up Dauer von 16 ± 12 Monaten ein Rezidiv einer atrialen Tachyarrhythmie auf, (3 mit paroxysmalem, 5 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und 2 Patienten mit atrialer Tachykardie; siehe Abbildung 9).

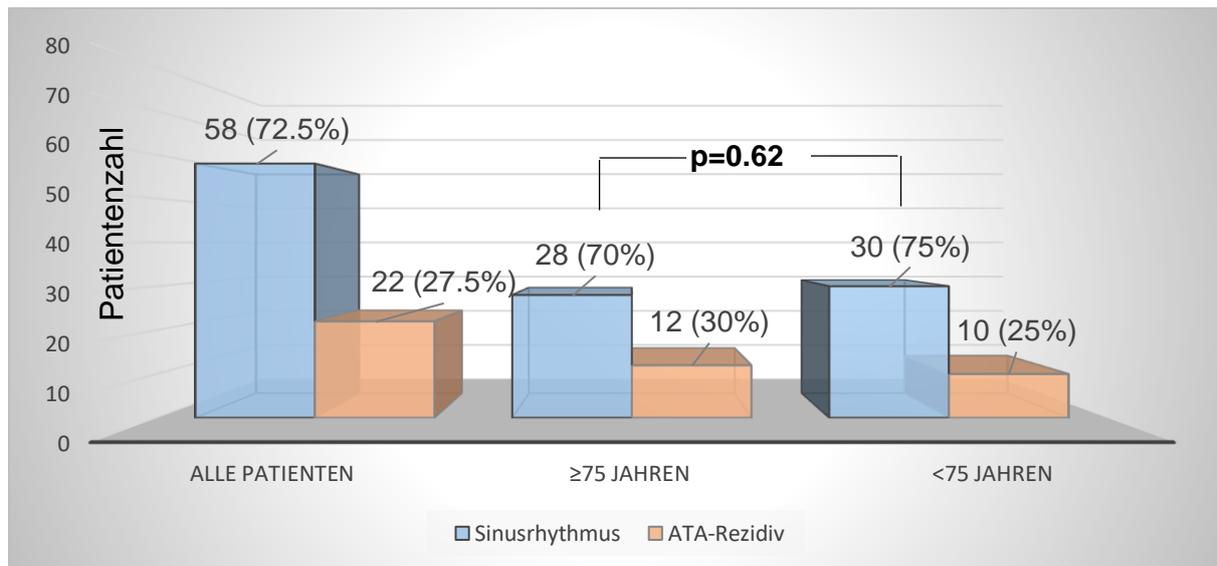
Bei der Suche nach Prädiktoren ergab sich in der einfachen Regressionsanalyse keine signifikante Korrelation zwischen Alter, BMI, Vorhofdiameter, arterieller Hypertonie, koronarer Herzerkrankung oder Rezidiv in der blanking-Periode und dem Rezidiv einer atrialen Tachyarrhythmie im klinischen Follow-UP.

Tabelle 9: Klinische Parameter der zweiten Analyse

Parameter	Gesamt (n = 80)	≥75 Jahre (n=40)	<75 Jahre (n=40)	p-Wert
Alter, MW ± SD (Jahre)	74,5 ± 9,5	77 ± 2,2	65,5 ± 8,9	
Frauen, n (%)	34 (42,5)	20 (50)	14 (35)	0,18
Body Mass Index, MN, [P]	27 [25;30]	27 [25;30]	27 [24;32]	0,66
CHA ₂ DS ₂ -Vasc-Score, MN, [P]	4 [2;5]	4 [4;5]	2 [1;3]	<0,001
HAS-BLED-Score, MN, [P]	2 [1;3]	2 [2;3]	2 [1;3]	0,009
Koronare Herzerkrankung, n(%)	26 (32,5)	18 (45)	8 (20)	0,02
Zustand nach Bypass-OP, n (%)	3 (3,8)	3 (7,5)	0 (0)	0,08
Arterielle Hypertonie, n (%)	56 (70)	32 (80)	24 (60)	0,051
Diabetes mellitus, n (%)	9 (11,3)	4 (10)	5 (12,5)	0,72
COPD, n (%)	7 (8,8)	4 (10)	3 (7,5)	0,69
Ischämischer Schlaganfall, n(%)	6 (7,5)	2 (5)	4 (10)	0,40
GFR in (ml/min) MN, [P]	68 [57,3;81]	63 [54,5-73,8]	74,7	0,001
Paroxysmales Vorhofflimmern, n (%)	37 (46,3)	18 (45)	19 (47,5)	0,82
Persistierendes Vorhofflimmern, n (%)	43 (53,8)	22 (55)	21 (52,5)	0,82
LVEF, in (%) MN, [P]	65 [60-69]	63 [60;66]	65 [60;70]	0,57
Vitamin K-Antagonisten, n (%)	22 (27,5)	13 (32,5)	9 (22,5)	0,32
NOAKs, n (%)	58 (72,5)	27 (67,5)	31 (77,5)	0,32
Dabigatran, n (%)	15 (18,8)	7 (17,5)	8 (20)	0,76
Rivaroxaban, n (%)	19 (23,8)	8 (20)	11 (27,5)	0,43
Apixaban, n (%)	24 (30)	12 (30)	12 (30)	1,0

MW ± SD = Mittelwert ± Standardabweichung, MN [P] = Median [25.;75. Perzentile], GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Abbildung 9: Klinische Rezidivrate in der zweiten Analyse



ATA = atriale Tachyarrhythmie

Komplikationen:

Tabelle 10 zeigt die gesamten Komplikationen in der Studienpopulation. In Gruppe 2 der jungen Patienten entwickelte ein Patient eine TIA als Major-Komplikation, ein anderer Patient eine transiente Nervus-Phrenicus-Parese als Minor-Komplikation. In Gruppe 1 der alten Patienten entwickelte ein Patient einen Perikarderguss als Minor-Komplikation, der konservativ ohne Perikard-Drainage behandelt wurde.

Tabelle 10: Komplikationen in der zweiten Analyse

Komplikationen	Gesamt	≥75 Jahre	<75 Jahre	p-Wert
Major Komplikation, n				
TIA, n	1	0	1	ns
Minor Komplikationen, n				
Perikarderguss ohne Perikard-Drainage, n	1	1	0	ns
Transiente Nervus-Phrenicus-Parese, n	1	0	1	ns

ns = nicht signifikant.

3.3 Periprozedurale Komplikationen bei Cryoballon-Prozeduren unter Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzen

Für diese Analyse wurden 200 Patienten eingeschlossen, die wegen eines symptomatischen Vorhofflimmerns einer Pulmonalvenenisolation unter Verwendung des Cryoballons der 2. Generation zugeführt wurden. Von diesen 200 Patienten waren n= 83 (41,5%) Frauen und n= 99 (49,5%) der Patienten hatten ein paroxysmales Vorhofflimmern. Die Patienten wurden in 4 Gruppen entsprechend des verwendeten oralen Antikoagulans eingeteilt. Die Gesamtpopulation der mit NOACs behandelten Patienten wurde zudem mit der Gruppe der mit Vitamin K-Antagonisten (47/200 (23,5%)) behandelten Patienten verglichen. 55/153 (35,9%) Patienten wurden mit Apixaban, 67/153 (43,8%) Patienten mit Rivaroxaban und 31/153 (20,3%) Patienten mit Dabigatran behandelt. Tabelle 11 zeigt die Baselinecharakteristika der gesamten Studienpopulation sowie die der einzelnen Gruppen.

Klinische Parameter:

Die Patienten in der Vitamin-K-Antagonistengruppe waren signifikant älter ($67,5 \pm 8,9$ Jahre) als die Patienten in der NOAC-Gruppe ($63,3 \pm 0,9$ Jahre; p-Wert 0,032). Ebenfalls signifikant unterschiedlich waren die minimalen und maximalen ACT-Werte während der Prozedur in beiden Gruppen (niedriger in der NOAC-Gruppe). Weitere Parameter sind in Tabelle 11 aufgelistet.

Major-Komplikationen:

Sieben Major-Komplikationen wurden insgesamt dokumentiert. Es traten zwei zerebrale Ischämien im Sinne einer TIA auf; eine hiervon in der Apixaban-Gruppe und eine in der Rivaroxaban-Gruppe. Beide Patienten nahmen keine zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmer ein, der INR-Wert war kleiner 2 und die partielle Thromboplastinzeit (pTT) war mit 31s und 48s in Folge in der Norm, der CHA₂DS₂-Vasc-Score von 1 und 2, der HAS-BLED-Score von 0 und 1 in Folge waren niedrig, die Dosis der jeweiligen OAK war 5mg Apixaban 2x/d und 20mg Rivaroxaban 1x/d. Ein Pseudoaneurysma der Arteria femoralis rechts mit prolongierter Hospitalisierung ohne chirurgischen Interventionsbedarf wurde in der Vitamin-K-Antagonisten-Gruppe dokumentiert (keine zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmer, INR-Wert 1,8, aPTT 42s, CHA₂DS₂-Vasc-Score von 5 und HAS-BLED-Score von 2). Bei einem Patienten in der Dabigatran-Gruppe wurde eine persistierende Nervus Phrenicus-Lähmung beobachtet.

Bei 3 Patienten trat eine Major-Blutung während oder nach Ablation auf. Die maximalen ACT-Werte intraprozedural bei diesen Patienten waren mit 379 ± 137 Sekunden im Vergleich zu Patienten ohne Blutungen mit 328 ± 56 Sekunden nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,13$). In der Apixaban-Gruppe wurde bei 2 Patienten eine Leistenblutung beobachtet, jeweils mit der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention (beide Patienten nahmen keine Thrombozytenaggregationshemmer ein, der INR-Wert war bei 2,16 und 1,05 mit einem pTT-Wert von 50s und 31s, der CHA₂DS₂-Vasc-Score betrug 5 und 1, der HAS-BLED-Score 2 und 0). In der Vitamin-K-Antagonisten-Gruppe entwickelte ein Patient eine Perikardtamponade am Ende der Ablation. Der INR-Wert am Ablationstag betrug 2,2 und der Patient nahm auch keine zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmer ein, der pTT-Wert betrug 37s, der CHA₂DS₂-Vasc-Score und der HAS-BLED-Score waren mit 3 und 2 in Folge niedrig.

In der Vitamin-K-Antagonisten-Gruppe sahen wir ebenfalls bei 2 Patienten eine unkomplizierte Leistenblutung, hier war eine Therapie als bridging mit niedermolekularem Heparin notwendig bei INR-Werten von 1,39 und 1,68, der pTT-Wert betrug 37s und 42s, der CHA₂DS₂-Vasc-Score betrug 2 und 2 und der HAS-BLED-Score 1 beziehungsweise 2. Tabelle 12 und Abbildung 10 fassen die Komplikationen zusammen.

Tabelle 11: Klinische Parameter der dritten Analyse

Parameter	VKA, n = 47	Apixaban, n = 55 (2,5mg, n = 9; 5mg, n = 46)	Rivaroxaban, n 67 (15mg, n =10; 20mg = 57)	Dabigatran, n = 31 (110mg, n = 10; 150mg, n = 21)	P-Wert
Alter (Jahre)	67,5 ± 8,9	65,2 ± 11,0	61,9 ± 10,7	63,0 ± 10,8	0,032
Body Mass Index, Kg/m ²	28,9 ± 4,9	28,1 ± 5,8	28,9 ± 5,5	28,1 ± 4,5	0,83
CHA ₂ DS ₂ -Vasc-Score	3,1 ± 1,2	2,8 ± 1,6	2,5 ± 1,5	2,6 ± 1,7	0,10
HAS-BLED-Score	2,0 ± 0,8	1,8 ± 1,3	1,8 ± 1,1	1,8 ± 1,2	0,67
GFR (ml/min)	69,2 ± 13,8	72,3 ± 16,3	76,3 ± 13,8	67,2 ± 15,9	0,05
INR-Wert	1,8 ± 0,5	1,9 ± 0,19	1,2 ± 0,25	1,1 ± 0,15	<0,001
LVEF (%)	63,6 ± 7,1	64,0 ± 7,5	65,0 ± 8,7	61,3 ± 8,3	0,24
Vorhofdiameter (mm)	41,5 ± 6,7	43,1 ± 6,1	42,4 ± 5,4	43,1 ± 6,6	0,70
Prozedurdauer (min)	148,1 ± 37,6	126,6 ± 25,0	131,1 ± 28,6	136,8 ± 38,6	0,006
Durchleuchtungszeit (min)	27,7 ± 11,6	23,7 ± 12,5	23,1 ± 9,8	26,6 ± 8,1	0,10
ACT-Wert minimal. (Sek)	312,0 ± 75,7	263,2 ± 33,7	265,8 ± 45,3	270,5 ± 37,4	<0,001
ACT-Wert maximal. (Sek)	380,3 ± 68,2	316,4 ± 51,3	311,3 ± 40,4	316,1 ± 33,1	<0,001

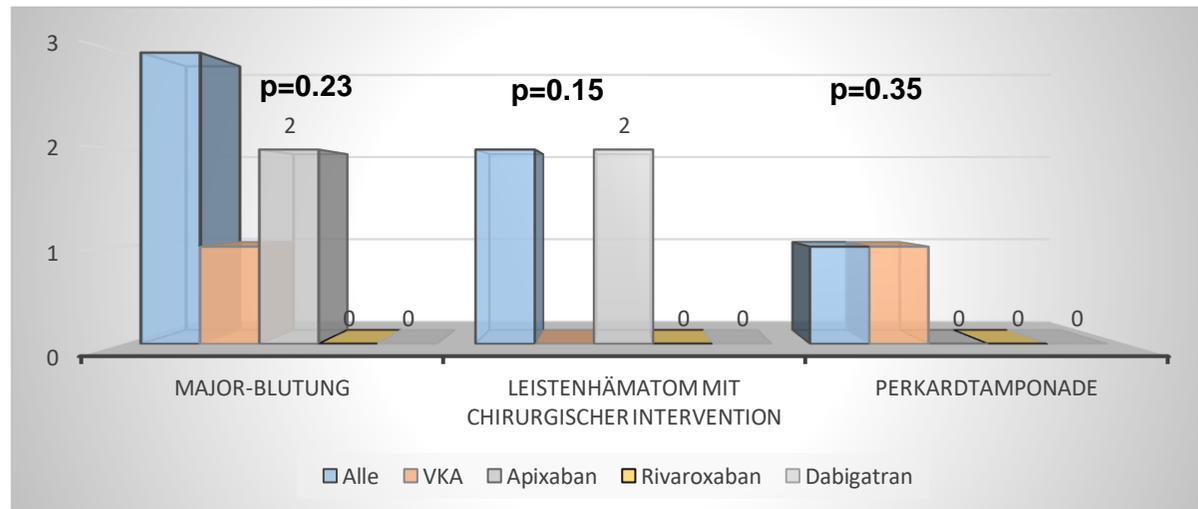
Parameter	VKA, n = 47	Apixaban, n = 55 (2,5mg, n = 9; 5mg, n = 46)	Rivaroxaban, n 67 (15mg, n =10; 20mg = 57)	Dabigatran, n = 31 (110mg, n = 10; 150mg, n = 21)	P-Wert
Weibliches Geschlecht	22 (47)	22 (40)	28 (42)	11 (35,5)	0,79
Koronare Herzerkrankung	15 (32)	14 (26)	9 (13)	11 (36)	0,05
Arterielle Hypertonie	38 (81)	37 (67)	47 (70)	23 (74)	0,45
Diabetes mellitus	7 (15)	9 (16)	6 (9)	2 (7)	0,41
COPD	4 (9)	2 (4)	2 (4)	4 (13)	0,19
Schlaganfall in der Anamnese	2 (4)	5 (9)	3 (5)	1 (3)	0,58
Paroxysmales Vorhofflimmern	18 (9)	32 (16)	34 (17)	15 (7,5)	0,25
Therapie mit ASS	2 (4)	2 (4)	3 (4)	3 (10)	0,63
Therapie mit Clopidogrel	2 (4)	4 (7)	4 (6)	5 (16)	0,23

Parameter sind in Form von Mittelwert und Standardabweichung (obere Tabelle) oder in Form von absoluten Zahlen n und in (%) (untere Tabelle) angegeben, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, INR = international normalized ratio, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ACT = activated clotting time, VKA=Vitamin K-Antagonisten.

Tabelle 12: Komplikationen der dritten Analyse

Komplikationen	Vitamin K-Antagonisten	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran	p-Wert
Major Komplikationen, n	2	3	1	1	0.99
Blutungskomplikationen	1	2	0	0	0.23
Leistenhämatom mit chirurgischer Intervention	0	2	0	0	0.15
Perikardtamponade	1	0	0	0	0.35
TIA	0	1	1	0	0.72
Nervus-Phrenicus-Parese	0	0	0	1	0.14
Pseudoaneurysma mit verlängerter Hospitalisierung	1	0	0	0	0.35
Minor Komplikationen, n	2	0	0	0	0.09
Unkompliziertes Leistenhämatom	2	0	0	0	0.09

Abbildung 10: Komplikationen der dritten Analyse



4 Diskussion

4.1 Die Langzeit-Effektivität und Sicherheit der Cryoballon-Ablation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern

Verschiedene Faktoren machen die Cryoballon-Ablation zu einer leicht zugänglichen und weit verbreiteten Methode zur Isolation der Pulmonalvenen. Da in der STAR-AF-II-Studie gezeigt werden konnte, dass die alleinige Pulmonalvenenisolation der Pulmonalvenenisolation in Verbindung mit additiven Ablationsstrategien nicht unterlegen ist, gewinnt die Vorhofflimmerablation unter Verwendung des Cryoballons zunehmend an Bedeutung, auch bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern [74].

Die Effektivität der Cryoballon-Ablation unter Verwendung des Ballons der 2ten Generation bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ist hoch und gut evaluiert [9]. Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ist dies im Vergleich dazu noch nicht ausreichend untersucht. So war nach einem Follow-Up von einem Jahr bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern die Erfolgsrate für die Cryoballon-Ablation mittels Ballons der ersten Generation mit 45% niedrig [75]. Die Erfolgsrate der Cryoballon-Ablation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern unter Verwendung eines Ballons der zweiten Generation wurde zum ersten Mal von Ciconte et al. untersucht. Bei einem einjährigen Follow-Up konnte eine Erfolgsrate von 60% erzielt werden. Später veröffentlichten Metzner et al. eine Erfolgsrate von 69% in einer vergleichbaren Beobachtungszeit. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen der Radiofrequenzablation in der Therapie von persistierenden Vorhofflimmern [54, 55, 76].

Die vorliegende Studie ist unseres Wissens nach die erste Studie, die eine Evaluation der Erfolgsrate der Cryoballon-2-basierten Ablation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern über eine Beobachtungszeit von zwei Jahren untersucht hat. In dieser Studie konnte eine Erfolgsrate von 56% nach einer Beobachtungszeit von 22 ± 11 Monaten gezeigt werden. Auch die Komplikationsrate blieb wie in der bisherigen Literatur beschrieben niedrig [77]. Eine der Limitationen unserer Studie bleibt die niedrige Patientenzahl. In der Zukunft wären prospektive Studien mit größerer Patientenzahl wünschenswert. Außerdem war nur bei wenigen Patienten ein implantiertes kardiales Device vorhanden. Die meisten Patienten wurden mittels 72h Langzeit-EKG nachgesorgt. Dadurch könnte die Inzidenz eines asymptomatischen Vorhofflimmer-Rezidivs im Rahmen dieser Studie insgesamt unterschätzt worden sein.

In der einfachen Regressionsanalyse waren eine während der Ablation erforderliche interne elektrische Kardioversion sowie der Body Mass Index signifikant als Prädiktoren für ein Rezidiv von Vorhofflimmern. Bei der multiplen Regressionsanalyse war nur der Body Mass

Index signifikant. In der Literatur sind die Daten für Patienten mit erhöhtem Body Mass Index im Rahmen der Katheterablation von Vorhofflimmern widersprüchlich [78-80]. Patienten mit erhöhtem Body Mass Index haben allgemein ein signifikant erhöhtes Risiko eine arterielle Hypertonie, eine koronare Herzerkrankung, einen Diabetes Mellitus oder eine linksventrikuläre Hypertrophie zu entwickeln [81]. Dies sind wiederum die Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern. In der CardioFit Studie [82] konnte gezeigt werden, dass ein niedriger BMI bzw. eine Reduktion des Körpergewichts mit einer geringeren Rezidivrate nach Vorhofflimmerablation assoziiert war. Somit unterstützt das Ergebnis der multivariaten Analyse der vorliegenden Studie diese Daten. Dies könnte als wichtiger Aspekt für die Patientenselektion bei geplanter Ablationsbehandlung berücksichtigt werden.

4.2 Die Effektivität und Sicherheit der Cryoballon-Ablation bei älteren Patienten

In dieser Analyse wurden die klinischen Erfolgsraten von Patienten ≥ 75 Jahre mit Patienten < 75 Jahre nach Pulmonalvenenisolation zur Therapie eines symptomatischen Vorhofflimmerns unter Verwendung des Cryoballons der 2. Generation verglichen.

Die Effektivität und Sicherheit der Radiofrequenzablation bei älteren Patienten wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht. Ergebnisse nach Ablation unter Verwendung des Cryoballons der 2. Generation stehen für diese Altersgruppe allerdings noch aus. So konnten Nademanee et al. nach einer Beobachtungszeit von ca. 3 Jahren eine Erfolgsrate der Radiofrequenzablation von 86% bei Patienten im Alter > 75 Jahre nachweisen [83]. Eine vergleichbare Erfolgsrate wurde von Metzner et al. bei Patienten ≥ 75 Jahre bei einer Patientengruppe mit paroxysmalem, persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern im Vergleich mit jüngeren Patienten beschrieben [45].

In vielen Kliniken in Europa gibt es eine Altersgrenze, ab welcher eine Pulmonalvenenisolation mehr restriktiv eingesetzt wird. Laut einer Umfrage von Chen et al. haben ca. 30% der Kliniken in Europa eine Altersgrenze von 75 Jahren als Limit für die Durchführung einer Katheterablation festgelegt [84]. Hauptgrund dafür war das vermeintlich höhere Risiko für das Auftreten von Komplikationen in dieser Altersgruppe. Zu periprozeduralen Komplikationen bei älteren Patienten gab es bisher limitierte und zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. In einer sehr großen Studie wurden mehr als 90 000 Vorhofflimmerablationen analysiert. Hierbei wurde eine hohe Komplikationsrate bei älteren Patienten > 80 Jahre von 9,4% festgestellt [85]. In drei weiteren Studien spielte das Alter keine signifikante Rolle bei der Entwicklung von periprozeduralen Komplikationen [86-88].

In unserer Studie waren nach einer Beobachtungszeit von $13,1 \pm 11,2$ Monaten 70% der älteren Patienten in stabilem Sinusrhythmus. Dabei war die Komplikationsrate gering und in beiden Gruppen vergleichbar, hier mit einer Inzidenz von 2,5% in der Gruppe der älteren Patienten (Gruppe 1) vs. 5% in der Gruppe der jungen Patienten (Gruppe 2).

Entsprechend unseren Ergebnissen sollten keine wesentlichen Bedenken hinsichtlich der Komplikationsrate und der klinischen Erfolgsrate einer Pulmonalvenenisolation unter Verwendung des second-generation 28 mm Cryoballoons bei älteren Patienten >75 Jahren bestehen. Sicherlich müssen diese Ergebnisse in Zukunft allerdings noch anhand größerer, möglichst prospektiver Studien bestätigt werden. Ebenfalls zu erwähnen ist neben der in unserer Studie limitierten Anzahl von Patienten auch die niedrige Anzahl von Patienten mit implantierten kardialen Devices zur besseren Detektion von asymptomatischen Vorhofflimmern-Rezidiven. Auch wenn hier somit die Möglichkeit besteht, dass die Rezidivrate nach Cryoballoon-PVI unterschätzt wird, konnte gezeigt werden, dass die Erfolgsrate bei Patienten mit implantierten Devices nach Cryoballoon-Ablation vergleichbar ist [89].

4.3 Periprozedurale Komplikationen im Rahmen der Cryoballoon-Ablation bei Patienten unter Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzen

Eine optimales periprozedurales Management ist zur Vermeidung potentieller Komplikationen essentiell. Zum einen ist der ischämische Schlaganfall eine gefürchtete Komplikation während der Ablation; zum anderen besteht ein möglicherweise erhöhtes Blutungsrisiko insbesondere bei Cryoballoonablation, da hier beispielsweise eine im Vergleich zur RF-Ablation größere transeptale Schleuse benutzt wird.

Einige Studien konnten zeigen, dass die Sicherheit und Effektivität von Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten, bei denen eine Katheterablation zur Therapie von Vorhofflimmern vorgenommen wurde, periprozedural gegeben ist. In der COMPARE-Studie konnte sogar gezeigt werden, dass die fortgesetzte Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten dem sogenannten „Bridging“ unter Verwendung von niedermolekularem Heparin nicht unterlegen ist [90, 91]. Seit Zulassung der neuen oralen Antikoagulanzen gab es allerdings lediglich wenige Studien, welche einen Vergleich der neuen oralen Antikoagulantien mit Vitamin-K-Antagonisten im Rahmen einer Katheterablation vorgenommen haben. Einige Studien haben dies im Rahmen der Pulmonalvenenisolation unter Verwendung von Radiofrequenz untersucht [92, 93]. Untersuchungen zu Ablationsprozeduren unter Verwendung des second-generation Cryo-Balloons sind rar. So wurden in einer größeren Studie Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten mit Patienten mit Dabigatran und Rivaroxaban verglichen [31]. Der Anteil

von Patienten mit Apixaban war allerdings gering. In dieser Studie wurde die Therapie mit den neuen Antikoagulanzen 24 Stunden vor Ablation unterbrochen und erst einen Tag nach der Prozedur wieder fortgesetzt. Am Tag der Ablation wurde abends ein „bridging“ unter Verwendung eines niedermolekularen Heparins vorgenommen. In dieser Studie konnten Koekturk et al. keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Komplikationsrate feststellen.

In einer weiteren japanischen Studie wurde ein anderes periprozedurales Management angewandt. Hier betrug der Ziel-INR bei Patienten unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten 1,5-2,5. Die Therapie mit Apixaban und Dabigatran wurde fortgesetzt, mit Rivaroxaban oder Edoxaban jedoch einen Tag vor dem Eingriff pausiert. Hier konnten Okishige et al. einen signifikanten Unterschied bezüglich Blutungskomplikationen zugunsten der neuen oralen Antikoagulanzen zeigen [32].

Die zuletzt veröffentlichte multizentrische randomisierte RE-CIRCUIT-Studie verglich die fortgesetzte OAK unter Verwendung von Dabigatran mit der fortgesetzten Warfarin-Therapie. Hier zeigte sich ein signifikant niedrigeres Blutungsrisiko zugunsten von Dabigatran im Rahmen einer Ablation zur Therapie von Vorhofflimmern [94].

In unserer Studie zur Cryoballon-Therapie wurden die neuen Antikoagulanzen am Ablationstag pausiert und abends in reduzierter Dosis wiedergegeben. Es wurden in unserer Studie im Vergleich zu den bisherigen Studien viele Patienten unter Therapie mit Apixaban eingeschlossen. Wir konnten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Komplikationen zwischen den beiden Gruppen (Vitamin-K-Antagonisten- und NOAC-Gruppe) feststellen. Sicherlich müssen in Zukunft größere Studien zeigen, ob es möglicherweise einen periprozeduralen Vorteil der NOACs im Rahmen der Cryoballon-Ablation zur Therapie von Vorhofflimmern gibt.

5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann man folgende Schlussfolgerungen aus dieser Arbeit ziehen:

1. Die Cryoballon-Ablation unter Verwendung des 28mm Ballons der zweiten Generation hat eine 2-Jahres Erfolgsrate von 56% bei der Therapie von persistierendem Vorhofflimmern. Dies ist vergleichbar mit den publizierten Ergebnissen zur Therapie mittels Radiofrequenz-ablation.
2. Beim Vergleich zwischen älteren (≥ 75 Jahre) und jüngeren Patienten (< 75 Jahre) konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Rezidiv- und Komplikationsrate im Rahmen einer Vorhofflimmern-Ablation unter Verwendung des Cryoballons der 2ten Generation festgestellt werden.
3. Die neuen oralen Antikoagulanzen scheinen sich bezüglich der periprozeduralen Komplikationen im Rahmen der Ablation von Vorhofflimmern unter Verwendung des Cryoballons der 2. Generation nicht signifikant zu den Vitamin-K-Antagonisten zu unterscheiden.

Literaturverzeichnis

- [1] G. Herold, Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis, Köln : Herold, Köln, 2017, Seite 287.
- [2] S.S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan, D. Singh, M. Rienstra, E.J. Benjamin, R.F. Gillum, Y.H. Kim, J.H. McAnulty, Z.J. Zheng, M.H. Forouzanfar, M. Naghavi, G.A. Mensah, M. Ezzati, C.J. Murray, Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study, *Circulation* 129(8) (2014) 837-47.
- [3] M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza, S. Domenicucci, Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective, *Clin Epidemiol* 6 (2014) 213-20.
- [4] P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H.C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A.S. Manolis, J. Oldgren, B.A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte, P. Vardas, A.T.F. Members, D. Reviewers:, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO), *Europace* (2016).
- [5] C.A. Emdin, C.X. Wong, A.J. Hsiao, D.G. Altman, S.A. Peters, M. Woodward, A.A. Odutayo, Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies, *BMJ* 352 (2016) h7013.
- [6] T.S. Potpara, J.M. Marinkovic, M.M. Polovina, G.R. Stankovic, P.M. Seferovic, M.C. Ostojic, G.Y. Lip, Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study, *Int J Cardiol* 161(1) (2012) 39-44.
- [7] C.T. Ruff, R.P. Giugliano, E. Braunwald, E.B. Hoffman, N. Deenadayalu, M.D. Ezekowitz, A.J. Camm, J.I. Weitz, B.S. Lewis, A. Parkhomenko, T. Yamashita, E.M. Antman, Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials, *Lancet* 383(9921) (2014) 955-62.
- [8] S.M. Al-Khatib, N.M. Allen LaPointe, R. Chatterjee, M.J. Crowley, M.E. Dupre, D.F. Kong, R.D. Lopes, T.J. Povsic, S.S. Raju, B. Shah, A.S. Kosinski, A.J. McBroom, G.D. Sanders, Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review, *Ann Intern Med* 160(11) (2014) 760-73.
- [9] K.H. Kuck, J. Brugada, A. Fürnkranz, A. Metzner, F. Ouyang, K.R. Chun, A. Elvan, T. Arentz, K. Bestehorn, S.J. Pocock, J.P. Albenque, C. Tondo, F.A.I. Investigators, Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation, *N Engl J Med* 374(23) (2016) 2235-45.
- [10] W. Anné, R. Willems, T. Roskams, P. Sergeant, P. Herijgers, P. Holemans, H. Ector, H. Heidbüchel, Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation, *Cardiovasc Res* 67(4) (2005) 655-66.
- [11] C. Chimenti, M.A. Russo, A. Carpi, A. Frustaci, Histological substrate of human atrial fibrillation, *Biomed Pharmacother* 64(3) (2010) 177-83.
- [12] B.L. Nguyen, M.C. Fishbein, L.S. Chen, P.S. Chen, S. Masroor, Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans, *Heart Rhythm* 6(4) (2009) 454-60.
- [13] A. Frustaci, C. Chimenti, F. Bellocci, E. Morgante, M.A. Russo, A. Maseri, Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation, *Circulation* 96(4) (1997) 1180-4.
- [14] M.A. Allesie, N.M. de Groot, R.P. Houben, U. Schotten, E. Boersma, J.L. Smeets, H.J. Crijns, Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients

- with structural heart disease: longitudinal dissociation, *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3(6) (2010) 606-15.
- [15] M.S. Spach, M.E. Josephson, Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits, *J Cardiovasc Electrophysiol* 5(2) (1994) 182-209.
- [16] H.S. Lim, S.R. Willoughby, C. Schultz, C. Gan, M. Alasady, D.H. Lau, D.P. Leong, A.G. Brooks, G.D. Young, P.M. Kistler, J.M. Kalman, M.I. Worthley, P. Sanders, Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm, *J Am Coll Cardiol* 61(8) (2013) 852-60.
- [17] D.R. Van Wagoner, A.L. Pond, M. Lamorgese, S.S. Rossie, P.M. McCarthy, J.M. Nerbonne, Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation, *Circ Res* 85(5) (1999) 428-36.
- [18] M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D.C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Métayer, J. Clémenty, Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins, *N Engl J Med* 339(10) (1998) 659-66.
- [19] G.K. MOE, J.A. ABILDSEKOV, Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge, *Am Heart J* 58(1) (1959) 59-70.
- [20] H. Gerd, Mitarbeiter, *Innere Medizin*, Gerd Herold Verlag, Köln, 2016.
- [21] E. Donal, G.Y. Lip, M. Galderisi, A. Goette, D. Shah, M. Marwan, M. Lederlin, S. Mondillo, T. Edvardsen, M. Sitges, J. Grapsa, M. Garbi, R. Senior, A. Gimelli, T.S. Potpara, I.C. Van Gelder, B. Gorenek, P. Mabo, P. Lancellotti, K.H. Kuck, B.A. Popescu, G. Hindricks, G. Habib, N.M. Cardim, B. Cosyns, V. Delgado, K.H. Haugaa, D. Muraru, K. Nieman, G. Boriani, A. Cohen, EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17(4) (2016) 355-83.
- [22] T. Bartel, R. Erbel, A.T. Investigators, Transoesophageal echocardiography for immediate and safe cardioversion in patients with atrial fibrillation, *Eur Heart J* 22(22) (2001) 2041-4.
- [23] R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar, Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation, *Ann Intern Med* 146(12) (2007) 857-67.
- [24] S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, J. Eikelboom, J. Oldgren, A. Parekh, J. Pogue, P.A. Reilly, E. Themeles, J. Varrone, S. Wang, M. Alings, D. Xavier, J. Zhu, R. Diaz, B.S. Lewis, H. Darius, H.C. Diener, C.D. Joyner, L. Wallentin, R.-L.S.C.a. Investigators, Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med* 361(12) (2009) 1139-51.
- [25] M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg, G. Pan, D.E. Singer, W. Hacke, G. Breithardt, J.L. Halperin, G.J. Hankey, J.P. Piccini, R.C. Becker, C.C. Nessel, J.F. Paolini, S.D. Berkowitz, K.A. Fox, R.M. Califf, R.A. Investigators, Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation, *N Engl J Med* 365(10) (2011) 883-91.
- [26] C.B. Granger, J.H. Alexander, J.J. McMurray, R.D. Lopes, E.M. Hylek, M. Hanna, H.R. Al-Khalidi, J. Ansell, D. Atar, A. Avezum, M.C. Bahit, R. Diaz, J.D. Easton, J.A. Ezekowitz, G. Flaker, D. Garcia, M. Gerasides, B.J. Gersh, S. Golitsyn, S. Goto, A.G. Hermosillo, S.H. Hohnloser, J. Horowitz, P. Mohan, P. Jansky, B.S. Lewis, J.L. Lopez-Sendon, P. Pais, A. Parkhomenko, F.W. Verheugt, J. Zhu, L. Wallentin, A.C.a. Investigators, Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med* 365(11) (2011) 981-92.
- [27] E. Arbelo, J. Brugada, C. Blomström-Lundqvist, C. Laroche, J. Kautzner, E. Pokushalov, P. Raatikainen, M. Efremidis, G. Hindricks, A. Barrera, A. Maggioni, L. Tavazzi, N. Dagues, o.t.b.o.t.E.-E.A.F.A.L.-t.R. Investigators, Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry, *Eur Heart J* 38(17) (2017) 1303-1316.

- [28] G.Y. Lip, S.M. Al-Khatib, F.G. Cosio, A. Banerjee, I. Savelieva, J. Ruskin, D. Blendea, S. Nattel, J. De Bono, J.M. Conroy, P.L. Hess, E. Guasch, J.L. Halperin, P. Kirchhof, M.D. Cosio, A.J. Camm, Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches?, *J Am Heart Assoc* 3(4) (2014).
- [29] E.C. O'Brien, D.N. Holmes, J.E. Ansell, L.A. Allen, E. Hylek, P.R. Kowey, B.J. Gersh, G.C. Fonarow, C.R. Koller, M.D. Ezekowitz, K.W. Mahaffey, P. Chang, E.D. Peterson, J.P. Piccini, D.E. Singer, Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry, *Am Heart J* 167(4) (2014) 601-609.e1.
- [30] R. Pisters, D.A. Lane, R. Nieuwlaat, C.B. de Vos, H.J. Crijns, G.Y. Lip, A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey, *Chest* 138(5) (2010) 1093-100.
- [31] B. Koektuerk, C.H. Turan, H. Yorgun, K. Keskin, M. Schoett, A. Dahmen, E. Gorr, A. Yang, C. Hoppe, M. Horlitz, R.G. Turan, The Total Incidence of Complications and the Impact of an Anticoagulation Regime on Adverse Events After Cryoballoon Ablation of Atrial Fibrillation: A Single-Center Study of 409 Patients, *Cardiovasc Ther* 34(3) (2016) 144-51.
- [32] K. Okishige, T. Nakamura, H. Aoyagi, N. Kawaguchi, M. Yamashita, M. Kurabayashi, H. Suzuki, M. Asano, T. Shimura, Y. Yamauchi, T. Sasano, K. Hirao, Comparative study of hemorrhagic and ischemic complications among anticoagulants in patients undergoing cryoballoon ablation for atrial fibrillation, *J Cardiol* 69(1) (2017) 11-15.
- [33] D. Snipelisky, J.C. Ray, R. Ung, M. Duarte, C. Kauffman, F. Kusumoto, A comparison of bleeding complications between warfarin, dabigatran, and rivaroxaban in patients undergoing cryoballoon ablation, *J Interv Card Electrophysiol* 41(3) (2014) 231-6.
- [34] A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I.C. Van Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. De Caterina, J. De Sutter, A. Goette, B. Gorenek, M. Heldal, S.H. Hohloser, P. Kolh, J.Y. Le Heuzey, P. Ponikowski, F.H. Rutten, E.H.R. Association, E.A.f.C.-T. Surgery, E.C.f.P. Guidelines, Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), *Europace* 12(10) (2010) 1360-420.
- [35] C. Lafuente-Lafuente, L. Valembois, J.F. Bergmann, J. Belmin, Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation, *Cochrane Database Syst Rev* (3) (2015) CD005049.
- [36] H. Calkins, G. Hindricks, R. Cappato, Y.H. Kim, E.B. Saad, L. Aguinaga, J.G. Akar, V. Badhwar, J. Brugada, J. Camm, P.S. Chen, S.A. Chen, M.K. Chung, J. Cosedis Nielsen, A.B. Curtis, D.W. Davies, J.D. Day, A. d'Avila, N.M.S. Natasja de Groot, L. Di Biase, M. Duytschaever, J.R. Edgerton, K.A. Ellenbogen, P.T. Ellinor, S. Ernst, G. Fenelon, E.P. Gerstenfeld, D.E. Haines, M. Haissaguerre, R.H. Helm, E. Hylek, W.M. Jackman, J. Jalife, J.M. Kalman, J. Kautzner, H. Kottkamp, K.H. Kuck, K. Kumagai, R. Lee, T. Lewalter, B.D. Lindsay, L. Macle, M. Mansour, F.E. Marchlinski, G.F. Michaud, H. Nakagawa, A. Natale, S. Nattel, K. Okumura, D. Packer, E. Pokushalov, M.R. Reynolds, P. Sanders, M. Scanavacca, R. Schilling, C. Tondo, H.M. Tsao, A. Verma, D.J. Wilber, T. Yamane, D. Reviewers, 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation, *Europace* (2017).
- [37] A.K. Gitt, W. Smolka, G. Michailov, A. Bernhardt, D. Pittrow, T. Lewalter, Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study, *Clin Res Cardiol* 102(10) (2013) 713-23.

- [38] P. Alboni, G.L. Botto, N. Baldi, M. Luzi, V. Russo, L. Gianfranchi, P. Marchi, M. Calzolari, A. Solano, R. Baroffio, G. Gaggioli, Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach, *N Engl J Med* 351(23) (2004) 2384-91.
- [39] C.M. Saborido, J. Hockenull, A. Bagust, A. Boland, R. Dickson, D. Todd, Systematic review and cost-effectiveness evaluation of 'pill-in-the-pocket' strategy for paroxysmal atrial fibrillation compared to episodic in-hospital treatment or continuous antiarrhythmic drug therapy, *Health Technol Assess* 14(31) (2010) iii-iv, 1-75.
- [40] P. Chevalier, A. Durand-Dubief, H. Burri, M. Cucherat, G. Kirkorian, P. Touboul, Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis, *J Am Coll Cardiol* 41(2) (2003) 255-62.
- [41] H.J. Crijns, B. Weijs, A.M. Fairley, T. Lewalter, A.P. Maggioni, A. Martín, P. Ponikowski, M. Rosenqvist, P. Sanders, M. Scanavacca, L.D. Bash, F. Chazelle, A. Bernhardt, A.K. Gitt, G.Y. Lip, J.Y. Le Heuzey, Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study, *Int J Cardiol* 172(3) (2014) 588-94.
- [42] S. Mittal, S. Ayati, K.M. Stein, D. Schwartzman, D. Cavlovich, P.J. Tchou, S.M. Markowitz, D.J. Slotwiner, M.A. Scheiner, B.B. Lerman, Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks, *Circulation* 101(11) (2000) 1282-7.
- [43] P. Kirchhof, L. Eckardt, P. Loh, K. Weber, R.J. Fischer, K.H. Seidl, D. Böcker, G. Breithardt, W. Haverkamp, M. Borggrefe, Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial, *Lancet* 360(9342) (2002) 1275-9.
- [44] S.V. Pandit, J. Jalife, Aging and atrial fibrillation research: where we are and where we should go, *Heart Rhythm* 4(2) (2007) 186-7.
- [45] I. Metzner, E. Wissner, R.R. Tilz, A. Rillig, S. Mathew, B. Schmidt, J. Chun, P. Wohlmuth, S. Deiss, C. Lemes, T. Maurer, T. Fink, C. Heeger, F. Ouyang, K.H. Kuck, A. Metzner, Ablation of atrial fibrillation in patients ≥ 75 years: long-term clinical outcome and safety, *Europace* 18(4) (2016) 543-9.
- [46] E. Zado, D.J. Callans, M. Riley, M. Hutchinson, F. Garcia, R. Bala, D. Lin, J. Cooper, R. Verdino, A.M. Russo, S. Dixit, E. Gerstenfeld, F.E. Marchlinski, Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly, *J Cardiovasc Electrophysiol* 19(6) (2008) 621-6.
- [47] L. Friberg, F. Tabrizi, A. Englund, Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries, *Eur Heart J* 37(31) (2016) 2478-87.
- [48] N.F. Marrouche, J. Brachmann, D. Andresen, J. Siebels, L. Boersma, L. Jordaens, B. Merkely, E. Pokushalov, P. Sanders, J. Proff, H. Schunkert, H. Christ, J. Vogt, D. Bänsch, C.-A. Investigators, Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure, *N Engl J Med* 378(5) (2018) 417-427.
- [49] E. Arbelo, J. Brugada, G. Hindricks, A.P. Maggioni, L. Tavazzi, P. Vardas, C. Laroche, F. Anselme, G. Inama, P. Jais, Z. Kalarus, J. Kautzner, T. Lewalter, G.H. Mairesse, J. Perez-Villacastin, S. Riahi, M. Taborsky, G. Theodorakis, S.A. Trines, A.F.A.P.S. Investigators, The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association, *Eur Heart J* 35(22) (2014) 1466-78.
- [50] L. Mont, F. Bisbal, A. Hernández-Madrid, N. Pérez-Castellano, X. Viñolas, A. Arenal, F. Arribas, I. Fernández-Lozano, A. Bodegas, A. Cobos, R. Matía, J. Pérez-Villacastín, J.M. Guerra, P. Ávila, M. López-Gil, V. Castro, J.I. Arana, J. Brugada, S. investigators, Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study), *Eur Heart J* 35(8) (2014) 501-7.

- [51] K.H. Kuck, B.A. Hoffmann, S. Ernst, K. Wegscheider, A. Treszl, A. Metzner, L. Eckardt, T. Lewalter, G. Breithardt, S. Willems, G.-A.A. Investigators*, Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial, *Circ Arrhythm Electrophysiol* 9(1) (2016) e003337.
- [52] A.N. Shah, S. Mittal, T.C. Sichrovsky, D. Cotiga, A. Arshad, K. Maleki, W.J. Pierce, J.S. Steinberg, Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence, *J Cardiovasc Electrophysiol* 19(7) (2008) 661-7.
- [53] G.B. Chierchia, G. Di Giovanni, G. Ciconte, C. de Asmundis, G. Conte, J. Sieira-Moret, M. Rodriguez-Mañero, R. Casado, G. Baltogiannis, M. Namdar, Y. Saitoh, G. Paparella, G. Mugnai, P. Brugada, Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: 1-year follow-up, *Europace* 16(5) (2014) 639-44.
- [54] G. Ciconte, L. Ottaviano, C. de Asmundis, G. Baltogiannis, G. Conte, J. Sieira, G. Di Giovanni, Y. Saitoh, G. Irfan, G. Mugnai, C. Storti, A.S. Montenero, G.B. Chierchia, P. Brugada, Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: One-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon, *Heart Rhythm* 12(1) (2015) 60-6.
- [55] G. Ciconte, G. Baltogiannis, C. de Asmundis, J. Sieira, G. Conte, G. Di Giovanni, Y. Saitoh, G. Irfan, G. Mugnai, B. Hunuk, G.B. Chierchia, P. Brugada, Circumferential pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: a comparison between radiofrequency catheter ablation and second-generation cryoballoon ablation, *Europace* 17(4) (2015) 559-65.
- [56] H. Calkins, M.R. Reynolds, P. Spector, M. Sondhi, Y. Xu, A. Martin, C.J. Williams, I. Sledge, Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses, *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2(4) (2009) 349-61.
- [57] A.N. Ganesan, N.J. Shipp, A.G. Brooks, P. Kuklik, D.H. Lau, H.S. Lim, T. Sullivan, K.C. Roberts-Thomson, P. Sanders, Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis, *J Am Heart Assoc* 2(2) (2013) e004549.
- [58] V. Tscholl, A.K. Lsharaf, T. Lin, B. Bellmann, S. Biewener, P. Nagel, S. Suhail, K. Lenz, U. Landmesser, M. Roser, A. Rillig, Two years outcome in patients with persistent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon, *Heart Rhythm* (2016).
- [59] A. Luik, K. Kunzmann, P. Hörmann, K. Schmidt, A. Radzewitz, P. Bramlage, T. Schenk, G. Schymik, M. Merkel, M. Kieser, C. Schmitt, Cryoballoon vs. open irrigated radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: long-term FreezeAF outcomes, *BMC Cardiovasc Disord* 17(1) (2017) 135.
- [60] K.H. Kuck, A. Fürnkranz, K.R. Chun, A. Metzner, F. Ouyang, M. Schlüter, A. Elvan, H.W. Lim, F.J. Kueffer, T. Arentz, J.P. Albenque, C. Tondo, M. Kühne, C. Sticherling, J. Brugada, F.A.I. Investigators, Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial, *Eur Heart J* 37(38) (2016) 2858-2865.
- [61] K.R.J. Chun, J. Brugada, A. Elvan, L. Gellér, M. Busch, A. Barrera, R.J. Schilling, M.R. Reynolds, R.B. Hokanson, R. Holbrook, B. Brown, M. Schlüter, K.H. Kuck, F.A.I. Investigators, The Impact of Cryoballoon Versus Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation on Healthcare Utilization and Costs: An Economic Analysis From the FIRE AND ICE Trial, *J Am Heart Assoc* 6(8) (2017).
- [62] D.L. Packer, R.C. Kowal, K.R. Wheelan, J.M. Irwin, J. Champagne, P.G. Guerra, M. Dubuc, V. Reddy, L. Nelson, R.G. Holcomb, J.W. Lehmann, J.N. Ruskin, S.A.C. Investigators, Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first

results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial, *J Am Coll Cardiol* 61(16) (2013) 1713-23.

[63] M. Namdar, G.B. Chierchia, S. Westra, A. Sorgente, M.L. Meir, F. Bayrak, J.Y. Rao, D. Ricciardi, C. de Asmundis, A. Sarkozy, J. Smeets, P. Brugada, Isolating the pulmonary veins as first-line therapy in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation using the cryoballoon, *Europace* 14(2) (2012) 197-203.

[64] Y. Van Belle, P. Janse, D. Theuns, T. Szili-Torok, L. Jordaens, One year follow-up after cryoballoon isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation, *Europace* 10(11) (2008) 1271-6.

[65] A. Fürnkranz, S. Bordignon, B. Schmidt, M. Gunawardene, B. Schulte-Hahn, V. Urban, F. Bode, B. Nowak, J.K. Chun, Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon, *J Cardiovasc Electrophysiol* 24(5) (2013) 492-7.

[66] S. Conti, M. Moltrasio, G. Fassini, F. Tundo, S. Riva, A. Dello Russo, M. Casella, B. Majocchi, V. Marino, P. De Iuliis, V. Catto, S. Pala, C. Tondo, Comparison between First- and Second-Generation Cryoballoon for Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation, *Cardiol Res Pract* 2016 (2016) 5106127.

[67] A. Aryana, S. Morkoch, S. Bailey, H.W. Lim, R. Sara, A. d'Avila, P.G. O'Neill, Acute procedural and cryoballoon characteristics from cryoablation of atrial fibrillation using the first- and second-generation cryoballoon: a retrospective comparative study with follow-up outcomes, *J Interv Card Electrophysiol* 41(2) (2014) 177-86.

[68] B. Pandya, A. Sheikh, J. Spagnola, S. Bekheit, J. Lafferty, M. Kowalski, Safety and efficacy of second-generation versus first-generation cryoballoons for treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis of current evidence, *J Interv Card Electrophysiol* 45(1) (2016) 49-56.

[69] A. Fürnkranz, S. Bordignon, D. Dugo, L. Perotta, M. Gunawardene, B. Schulte-Hahn, B. Nowak, B. Schmidt, J.K.R. Chun, Improved 1-year clinical success rate of pulmonary vein isolation with the second-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation, *J Cardiovasc Electrophysiol* 25(8) (2014) 840-844.

[70] A. Metzner, E. Wissner, F. Ouyang, K.H. Kuck, Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a step forward?, *Europace* 16(5) (2014) 621-2.

[71] F. Straube, U. Dorwarth, M. Schmidt, M. Wankerl, U. Ebersberger, E. Hoffmann, Comparison of the first and second cryoballoon: high-volume single-center safety and efficacy analysis, *Circ Arrhythm Electrophysiol* 7(2) (2014) 293-9.

[72] C. Lemes, E. Wissner, T. Lin, S. Mathew, S. Deiss, A. Rillig, C. Heeger, P. Wohlmuth, B. Reissmann, R. Tilz, F. Ouyang, K.H. Kuck, A. Metzner, One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation using the second-generation 28 mm cryoballoon: a retrospective analysis, *Europace* 18(2) (2016) 201-5.

[73] H. Calkins, K.H. Kuck, R. Cappato, J. Brugada, A.J. Camm, S.A. Chen, H.J. Crijns, R.J. Damiano, D.W. Davies, J. DiMarco, J. Edgerton, K. Ellenbogen, M.D. Ezekowitz, D.E. Haines, M. Haissaguerre, G. Hindricks, Y. Iesaka, W. Jackman, J. Jalife, P. Jais, J. Kalman, D. Keane, Y.H. Kim, P. Kirchhof, G. Klein, H. Kottkamp, K. Kumagai, B.D. Lindsay, M. Mansour, F.E. Marchlinski, P.M. McCarthy, J.L. Mont, F. Morady, K. Nademanee, H. Nakagawa, A. Natale, S. Nattel, D.L. Packer, C. Pappone, E. Prystowsky, A. Raviele, V. Reddy, J.N. Ruskin, R.J. Shemin, H.M. Tsao, D. Wilber, 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation:

recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design, *Europace* 14(4) (2012) 528-606.

[74] A. Verma, C.Y. Jiang, T.R. Betts, J. Chen, I. Deisenhofer, R. Mantovan, L. Macle, C.A. Morillo, W. Haverkamp, R. Weerasooriya, J.P. Albenque, S. Nardi, E. Menardi, P. Novak, P.

- Sanders, S.A.I. Investigators, Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation, *N Engl J Med* 372(19) (2015) 1812-22.
- [75] J.G. Andrade, P. Khairy, P.G. Guerra, M.W. Deyell, L. Rivard, L. Macle, B. Thibault, M. Talajic, D. Roy, M. Dubuc, Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies, *Heart Rhythm* 8(9) (2011) 1444-51.
- [76] A. Metzner, B. Reissmann, P. Rausch, S. Mathew, P. Wohlmuth, R. Tilz, A. Rillig, C. Lemes, S. Deiss, C. Heeger, M. Kamioka, T. Lin, F. Ouyang, K.H. Kuck, E. Wissner, One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon, *Circ Arrhythm Electrophysiol* 7(2) (2014) 288-92.
- [77] G. Mugnai, C. de Asmundis, G. Ciconte, G. Irfan, Y. Saitoh, V. Velagic, E. Ströker, K. Wauters, B. Hünük, P. Brugada, G.B. Chierchia, Incidence and characteristics of complications in the setting of second-generation cryoballoon ablation: A large single-center study of 500 consecutive patients, *Heart Rhythm* 12(7) (2015) 1476-82.
- [78] K. Jongnarangsin, A. Chugh, E. Good, S. Mukerji, S. Dey, T. Crawford, J.F. Sarrazin, M. Kuhne, N. Chalfoun, D. Wells, W. Boonyapisit, F. Pelosi, F. Bogun, F. Morady, H. Oral, Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation, *J Cardiovasc Electrophysiol* 19(7) (2008) 668-72.
- [79] K. Chilukuri, D. Dalal, S. Gadrey, J.E. Marine, E. Macpherson, C.A. Henrikson, A. Cheng, S. Nazarian, S. Sinha, D. Spragg, R. Berger, H. Calkins, A prospective study evaluating the role of obesity and obstructive sleep apnea for outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation, *J Cardiovasc Electrophysiol* 21(5) (2010) 521-5.
- [80] Y.M. Cha, P.A. Friedman, S.J. Asirvatham, W.K. Shen, T.M. Munger, R.F. Rea, P.A. Brady, A. Jahangir, K.H. Monahan, D.O. Hodge, R.A. Meverden, B.J. Gersh, S.C. Hammill, D.L. Packer, Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity, *Circulation* 117(20) (2008) 2583-90.
- [81] J. Wärnberg, E. Nova, L.A. Moreno, J. Romeo, M.I. Mesana, J.R. Ruiz, F.B. Ortega, M. Sjöström, M. Bueno, A. Marcos, A.S. Group, Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study, *Am J Clin Nutr* 84(3) (2006) 505-12.
- [82] R.K. Pathak, A. Elliott, M.E. Middeldorp, M. Meredith, A.B. Mehta, R. Mahajan, J.M. Hendriks, D. Twomey, J.M. Kalman, W.P. Abhayaratna, D.H. Lau, P. Sanders, Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study, *J Am Coll Cardiol* 66(9) (2015) 985-96.
- [83] K. Nademanee, M. Amnueypol, F. Lee, C.M. Drew, W. Suwannasri, M.C. Schwab, G. Veerakul, Benefits and risks of catheter ablation in elderly patients with atrial fibrillation, *Heart Rhythm* 12(1) (2015) 44-51.
- [84] J. Chen, M. Hocini, T.B. Larsen, A. Proclemer, E. Sciaraffia, C. Blomström-Lundqvist, E.r.H.R.A. Scientific Initiative Committee, Clinical management of arrhythmias in elderly patients: results of the European Heart Rhythm Association survey, *Europace* 17(2) (2015) 314-7.
- [85] A. Deshmukh, N.J. Patel, S. Pant, N. Shah, A. Chothani, K. Mehta, P. Grover, V. Singh, S. Vallurupalli, G.T. Savani, A. Badheka, T. Tuliani, K. Dabhadkar, G. Dibu, Y.M. Reddy, A. Sewani, M. Kowalski, R. Mitrani, H. Paydak, J.F. Viles-Gonzalez, In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures, *Circulation* 128(19) (2013) 2104-12.
- [86] T.S. Baman, K. Jongnarangsin, A. Chugh, A. Suwanagool, A. Guiot, A. Madenci, S. Walsh, K.J. Ilg, S.K. Gupta, R. Latchamsetty, S. Bagwe, J.D. Myles, T. Crawford, E. Good, F. Bogun, F. Pelosi, F. Morady, H. Oral, Prevalence and predictors of complications of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation, *J Cardiovasc Electrophysiol* 22(6) (2011) 626-31.

- [87] A. Corrado, D. Patel, L. Riedlbauchova, T.S. Fahmy, S. Themistoclakis, A. Bonso, A. Rossillo, S. Hao, R.A. Schweikert, J.E. Cummings, M. Bhargava, D. Burkhardt, W. Saliba, A. Raviele, A. Natale, Efficacy, safety, and outcome of atrial fibrillation ablation in septuagenarians, *J Cardiovasc Electrophysiol* 19(8) (2008) 807-11.
- [88] L.M. Haegeli, F. Duru, E.E. Lockwood, T.F. Lüscher, L.D. Sterns, P.G. Novak, R.A. Leather, Ablation of atrial fibrillation after the retirement age: considerations on safety and outcome, *J Interv Card Electrophysiol* 28(3) (2010) 193-7.
- [89] C.H. Heeger, V. Tscholl, O. Salloum, E. Wissner, T. Fink, L. Rottner, P. Wohlmuth, B. Bellmann, M. Roser, S. Mathew, B. Reißmann, C. Lemeš, T. Maurer, F. Santoro, B. Goldmann, U. Landmesser, F. Ouyang, K.H. Kuck, A. Rillig, A. Metzner, What is the real recurrence rate after cryoballoon-based pulmonary vein isolation? Lessons from rhythm follow-up based on implanted cardiac devices with continuous atrial monitoring, *Heart Rhythm* (2018).
- [90] C. Sticherling, F. Marin, D. Birnie, G. Boriani, H. Calkins, G.A. Dan, M. Gulizia, S. Halvorsen, G. Hindricks, K.H. Kuck, A. Moya, T. Potpara, V. Roldan, R. Tilz, G.Y. Lip, D. reviewers, Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), *Europace* 17(8) (2015) 1197-214.
- [91] L. Di Biase, J.D. Burkhardt, P. Santangeli, P. Mohanty, J.E. Sanchez, R. Horton, G.J. Gallinghouse, S. Themistoclakis, A. Rossillo, D. Lakkireddy, M. Reddy, S. Hao, R. Hongo, S. Beheiry, J. Zagrodzky, B. Rong, S. Mohanty, C.S. Elayi, G. Forleo, G. Pelargonio, M.L. Narducci, A. Dello Russo, M. Casella, G. Fassini, C. Tondo, R.A. Schweikert, A. Natale, 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* 129(25) (2014) 2638-44.
- [92] R. Cappato, H. Calkins, S.A. Chen, W. Davies, Y. Iesaka, J. Kalman, Y.H. Kim, G. Klein, A. Natale, D. Packer, A. Skanes, F. Ambrogi, E. Biganzoli, Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation, *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3(1) (2010) 32-8.
- [93] A. Rillig, T. Lin, J. Plesman, C.H. Heeger, C. Lemes, A. Metzner, S. Mathew, E. Wissner, P. Wohlmuth, F. Ouyang, K.H. Kuck, R.R. Tilz, Apixaban, Rivaroxaban, and Dabigatran in Patients Undergoing Atrial Fibrillation Ablation, *J Cardiovasc Electrophysiol* 27(2) (2016) 147-53.
- [94] H. Calkins, S. Willems, E.P. Gerstenfeld, A. Verma, R. Schilling, S.H. Hohnloser, K. Okumura, H. Serota, M. Nordaby, K. Guiver, B. Biss, M.A. Brouwer, M. Grimaldi, R.-C. Investigators, Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation, *N Engl J Med* 376(17) (2017) 1627-1636.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Abdullah Khaled Abdullah Lsharaf, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Retrospektive Studie über die Effektivität und Sicherheit der Pulmonalvenenisolation mittels Cryoballon der 2. Generation bei Patienten mit Vorhofflimmern selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum:

Abdullah Khaled A. Lsharaf

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Abdullah Khaled Abdullah Lsharaf hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Verena Tscholl, Abdullah Khaled-A. Lsharaf, Tina Lin, Barbara Bellmann, Sebastian Biewener, Patrick Nagel, Saba Suhail, Klaus Lenz, Ulf Landmesser, Mattias Roser, Andreas Rillig, *Two years outcome in patients with persistent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon*, Heart Rhythm 2016.

Publikation 2: Verena Tscholl, Tina Lin, Abdullah Khaled-A. Lsharaf, Barbara Bellmann, Patrick Nagel, Klaus Lenz, Ulf Landmesser, Mattias Roser, and Andreas Rillig, *Cryoballoon ablation in the elderly: one year outcome and safety of the second-generation 28mm cryoballoon in patients over 75 years old*, Europace 2017.

Publikation 3: Verena Tscholl, Abdullah Khaled-A. Lsharaf, Tina Lin, Barbara Bellmann, Patrick Nagel, Klaus Lenz, Ulf Landmesser, Mattias Roser, Andreas Rillig, *Apixaban, rivaroxaban, and dabigatran use in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon*, Clinical Cardiology 2017.

Beitrag im Einzelnen (gilt für alle Publikationen): Die gesamte Durchführung der Patientenidentifikation, Datenextraktion, Datenaufbereitung und –validierung; Beteiligung an Studienplanung, Interpretation der Ergebnisse, Erstellung und Revision des Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel _____

PD Dr. med. Andreas Rillig

Abdullah Khaled A. Lsharaf

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Publikation 1: Verena Tscholl, **Abdullah Khaled-A. Lsharaf**, Tina Lin, Barbara Bellmann, Sebastian Biewener, Patrick Nagel, Saba Suhail, Klaus Lenz, Ulf Landmesser, Mattias Roser, Andreas Rillig, *Two years outcome in patients with persistent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon*, Heart Rhythm 2016.

Publikation 2: Verena Tscholl, Tina Lin, **Abdullah Khaled-A. Lsharaf**, Barbara Bellmann, Patrick Nagel, Klaus Lenz, Ulf Landmesser, Mattias Roser, and Andreas Rillig, *Cryoballoon ablation in the elderly: one year outcome and safety of the second-generation 28mm cryoballoon in patients over 75 years old*, Europace 2017.

Publikation 3: Verena Tscholl, **Abdullah Khaled-A. Lsharaf**, Tina Lin, Barbara Bellmann, Patrick Nagel, Klaus Lenz, Ulf Landmesser, Mattias Roser, Andreas Rillig, *Apixaban, rivaroxaban, and dabigatran use in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon*, Clinical Cardiology 2017.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir die Vollendung meiner Promotion ermöglichen:

Herrn Prof. Dr. med. Ulf Landmesser danke ich für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen.

Herrn PD Dr. med. Andreas Rillig danke ich ausgesprochen für die hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich bei ihm herzlich bedanken.

Besonderen Dank auch an die gesamte Arbeitsgruppe für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, insbesondere ist hier Frau Dr. med. Verena Tscholl zu nennen.

Dem Institut für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Charité danke ich für die Hilfe bei der Durchführung der statistischen Auswertung.

Für die finanzielle Unterstützung danke ich der deutschen Herzstiftung e.V. für das Kaltenbach-Doktorandenstipendium.

Mein besonderer Dank gilt meiner Mutter, meinem Vater, meiner Frau und meinen Geschwistern, die mich bei diesem Projekt immer unterstützt haben.