

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und  
Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin III  
(Schwerpunkt: Kardiologie und Kreislauferkrankungen)

**Ereignis-getriggerte Antikoagulation bei Patienten nach  
Ablation von Vorhofflimmern mittels implantierten  
kardialen Eventrecordern**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Berlitz, Patrick Alexander

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Schreieck

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Mahrholdt

Tag der Disputation: 05.03.2018

Für meine Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1. Vorhofflimmern</b> .....	<b>6</b>
1.1.1. Epidemiologie .....	6
1.1.2. Ätiologie und Pathogenese .....	7
<b>1.1.3. Diagnose</b> .....	<b>12</b>
1.1.3.1. Nichtinvasive Untersuchungsmethoden .....	12
1.1.3.2. Invasive Untersuchungsmethoden .....	14
<b>1.1.5. Klassifikation</b> .....	<b>15</b>
<b>1.1.5. Komplikative Folgen</b> .....	<b>16</b>
1.1.5.1. Durchblutungsstörungen des Gehirns .....	16
1.1.5.1.1. CHADS <sub>2</sub> - und CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score .....	16
1.1.5.2. Herzinsuffizienz .....	18
<b>1.1.6. Therapie</b> .....	<b>19</b>
1.1.6.1. Rhythmus- und Frequenzkontrolle .....	19
1.1.6.2. Katheterablation und chirurgische Verfahren .....	20
1.1.6.3. Embolieprophylaxe .....	21
1.1.6.3.1. Blutungen .....	22
<b>1.1.7. Zielsetzung und Fragestellung</b> .....	<b>23</b>
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>25</b>
2.1. Studienpopulation und Design .....	25
2.2. <i>Implantable cardiac monitors</i> (ICM) und Rhythmusaufzeichnung .....	26
2.3. <i>Follow-up</i> und Wiederbeginnalgorithmus der OAK .....	26
2.4. Endpunkte .....	28
2.5. Erhobene Daten .....	30
2.6. Datenpräsentation und Statistik .....	31
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>32</b>
3.1. Ergebnisse der Interventionsgruppe .....	32
3.2. Ergebnisse der Kontrollgruppe .....	41
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>49</b>
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>57</b>
<b>6. Abbildungen und Tabellen</b> .....	<b>58</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>60</b>
<b>8. Erklärung zum Eigenanteil</b> .....	<b>68</b>
<b>9. Veröffentlichungen</b> .....	<b>69</b>
<b>10. Danksagung</b> .....	<b>70</b>

## Begriffs- und Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AF	atrial fibrillation
AHT	arterielle Hypertonie
AP	Aktionspotential
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Angiotensin
AV	atrioventrikulär
BMI	Body-mass-Index in kg/m <sup>2</sup>
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
dl	Deziliter
EKG	Elektrokardiogramm/-grafie
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
et al.	Et alia
Fa.	Firma
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HbA <sub>1c</sub>	Langzeitblutzuckerwert
Hb	Hämoglobin
HI	Herzinsuffizienz
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICM	Implantable Cardiac Monitor
INR	International Normalized Ratio
K <sup>+</sup>	Kalium
KHK	koronare Herzkrankheit
LZ-	Langzeit-
MAZE	chirurgische Operationsmethode bei VHF (engl. Irrgarten)
mmHg	Einheit Blutdruck (Millimeter Quecksilbersäule)
NI	Niereninsuffizienz
NOAK	neue orale Antikoagulanzen
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
OAK/OAC	orale Antikoagulation
PVI	Pulmonalvenenisolation
SPSS	Statistiksoftware
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TVBT	Tiefe Beinvenenthrombose
TIA	Transitorische ischämische Attacke
USB	Universal Serial Bus
VHF	Vorhofflimmern
Z.n.	Zustand nach

## **1. Einleitung**

### 1.1. Vorhofflimmern

#### 1.1.1. Epidemiologie

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Form der supraventrikulären Tachyarrhythmien [37].

Die Prävalenz der Erkrankung, die überwiegend ältere Menschen betrifft, ist in den letzten Jahren in den Industrienationen stark angestiegen [69, 87, 93].

In Deutschland waren 2009 etwa 1 793 277 Patienten an VHF erkrankt und bis zum Jahre 2020 wird sich diese Zahl wahrscheinlich auf bis zu 2 216 656 erhöhen [99]. Das Lebenszeitrisiko VHF zu erleiden beträgt etwa 25% [60]. Die Prävalenz in Deutschland beträgt derzeit etwa 2,2% und ist abhängig vom Alter, Geschlecht und Komorbiditäten der Patienten und wird sich in den nächsten 10 Jahren um fast 0,5%-Punkte auf 2,7% erhöhen [99]. Jährlich wird etwa bei 350 000 Patienten in Deutschland die Erstdiagnose von Vorhofflimmern gestellt [99].

Männer erkranken anderthalb Mal häufiger an VHF als Frauen [4]. Allerdings ist die absolute Erkrankungszahl aufgrund der kürzeren Lebenserwartung von Männern in der Altersklasse ab 75 Jahren gleich mit der von Frauen [48, 99].

Das Alter spielt eine entscheidende Rolle im Auftreten von VHF, wobei ein deutlicher kontinuierlicher Anstieg ab einem Alter von 65 Jahren beobachtet werden kann [25, 91]. Gründe für die Zunahme der Prävalenz sind eine alternde Bevölkerung und ein längeres Überleben bei kardiovaskulären Erkrankungen. Zuletzt ist die Zunahme aber noch nicht vollständig geklärt [87, 91].

Aufgrund der steigenden Inzidenz von VHF und der möglichen Folgen wird diese Erkrankung in den nächsten Jahren und Jahrzehnten eine Herausforderung für das Gesundheitssystem werden [61, 69, 99].

### 1.1.2. Ätiologie und Pathogenese

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung von VHF zählen laut der *Framingham Heart Study* hohes Alter, männliches Geschlecht, erhöhter BMI ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), hoher systolischer Blutdruck ( $\geq 160 \text{ mmHg}$ ), Hypertonus der zur Einstellung antihypertensive Medikation benötigt, PR-Intervall ( $\geq 160 \text{ ms}$ ), klinisch signifikantes Herzgeräusch und Herzinsuffizienz [89, 90]. Schabel et. al. haben im Rahmen der *Framingham Heart Study* einen Risiko-Score aufgestellt, der das Risiko in Prozent bestimmt, innerhalb der nächsten 10 Jahren an VHF zu erkranken. Den o.g. Faktoren der Studie wird je nach Ausprägung eine bestimmte Anzahl von Punkten vergeben, die addiert das in der Tabelle 1.1. genannte Risiko angeben [90].

**Tab. 1.1.** Risiko für VHF nach dem Framingham Risiko Score, nach [90]

Gesamtpunktzahl	$\leq 0$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	$\geq 10$
Risiko in %	$\leq 1$	2	2	3	4	6	8	12	16	22	$\geq 30$

Zu den Auslösern von VHF zählen vegetative Stimulation, Bradykardie, vorzeitige Vorhofkontraktion, atriale Tachykardie, akzessorische atrioventrikuläre Leitungsbahnen und akute Dehnung des Vorhofs [2]. VHF tritt meistens sekundär bei kardialen Grunderkrankungen, wie Herzklappenerkrankungen [4, 45, 85], ischämischen Herzerkrankungen [4, 45, 93] vergrößertem linken Ventrikel [45, 70, 85], Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien, Myo-/Perikarditis, Sick-Sinus-Syndrome und Präexzitationssyndromen auf. Viele extrakardiale Grunderkrankungen wie Diabetes [4, 45, 85, 93], AHT, Lungenembolie, Hyperthyreose, Herztrauma und toxische Einflüsse durch Alkohol und Medikamente können ursächlich für das Auftreten von VHF sein [55]. Wesentlich seltener tritt das primäre oder idiopathische Vorhofflimmern (*lone atrial fibrillation*) auf [55]. Ein Genlocus auf Chromosom 10 in der Region 10q22-q24 [7] und 6q 14-16 [24] wurden ebenfalls als Ursache für familiäres VHF identifiziert.

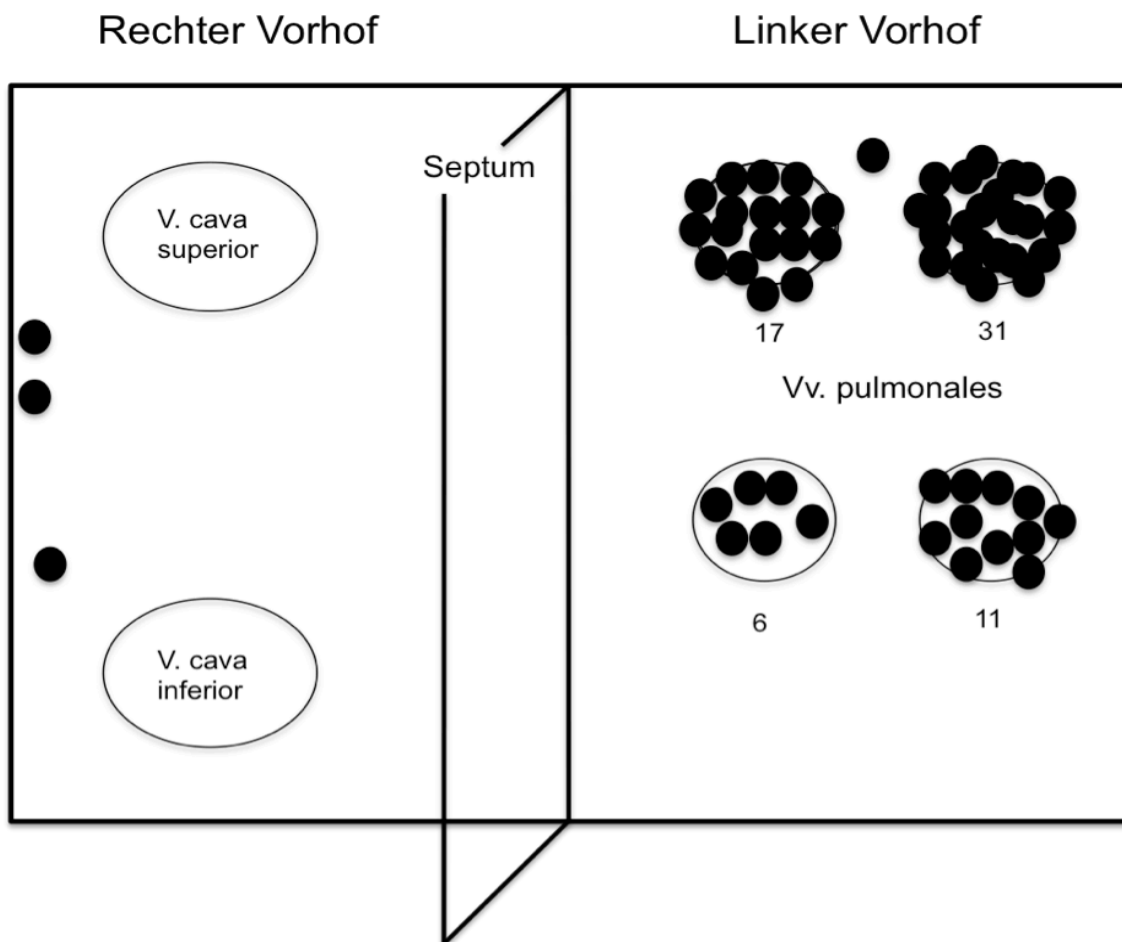
Es konnte nachgewiesen werden, dass es bei Männern besonders nach Myokardinfarkt gehäuft zum Auftreten von VHF kommt [4, 45], wogegen bei Frauen VHF eher im Zusammenhang mit Herzklappenerkrankungen auftritt [4]. Mont et. al. haben zusätzlich bei Herzgesunden einen Zusammenhang, zwischen der im Laufe des Lebens kumulierten exzessiven körperlichen Belastungen, privat sowie auch arbeitsbedingt, mit dem im höheren Alter Auftreten von VHF (*lone AF*) in Verbindung gebracht [70]. Wichtig für die Behandlung ist deshalb ebenfalls die Fahndung nach einer kausalen oder begünstigenden kardialen und/oder extrakardialen Grunderkrankung [56].

Ein niedrigeres Risiko an VHF zu erkranken werden unter anderem mit der Einnahme von Beta-Blockern, Alkoholkonsum, eine hohe Einsekundenatemkapazität, sowie schwarze Hautfarbe assoziiert [85]. Unter anderem zeigen auch leichte und moderate körperliche Freizeitaktivitäten und Spaziergehen bei älteren Menschen ab 65 Jahren eine Reduktion der Inzidenz von VHF [72].

Als wichtigster Auslöser wurden ektopische Herde im Bereich der Pulmonalvenen, die abnorme Erregungen starten, identifiziert [2, 14, 63].

Haissaguerre und Kollegen haben bei einer Untersuchung von 45 Patienten mit VHF die genaue Position der Quelle der ektopischen Erregungsbildung lokalisiert. Insgesamt konnten dort 69 ektopische Foci nachgewiesen werden, von denen drei im rechten Atrium, einer im linken hinteren Atrium und 65 in den Pulmonalvenen lokalisiert waren. Oft konnte bei einem Patienten mehr als nur ein abnormer Fokus gefunden werden. Diese befanden sich meist 2-4 cm innerhalb der Venen und sind kennzeichnend für hochfrequente Fokusentladungen (>300 pro Minute) [33].





**Abb. 1.1.** Grafik der 69 Foci von 45 Patienten, die VHF triggern nach [33]

Das Gewebe, das in die Pulmonalvenen zieht, gleicht dem Myokardmuskel im Bereich des Sinus coronarius und den atrioventrikulären Klappen, das normalerweise eine synchrone elektrische Aktivität aufweist [2].

Einmal ausgelöst kann die Episode von Vorhofflimmern von nur kurzer Dauer sein. Allerdings können einige Faktoren das VHF über längere Zeit verfestigen. Ab einem gewissen Punkt persistiert das Flimmern jedoch auch ohne auslösende Faktoren, was auf die strukturellen Veränderungen bei lang anhaltendem VHF zurück zu führen ist [39].

Als aufrechterhaltender, elektrophysiologischer Mechanismus des VHF werden einzelne oder multiple Mikro-Reentry-Kreisläufe und/oder schnelle fokale Entladungen angesehen [74]. Auch verändertes Myokard (Substrat) dient den fokalen Entladungen als „Nährboden“ für Reentry-Kreisläufe [97].

Heutzutage wird angenommen, dass das VHF meistens eine Progression von paroxysmal zu permanent durchläuft, was zeitgleich mit einer strukturellen und funktionellen Veränderung bzw. Umbauprozessen im Atrium verbunden ist (*atrial remodeling*). VHF zeigt sich initial oft als paroxysmale Form [43], allerdings entwickeln 14-24% der Patienten im Laufe der Zeit persistierendes VHF [14]. De Vos und Kollegen haben in ihrer Untersuchung von 1219 Patienten mit paroxysmalem VHF gezeigt, dass ca. 15 % innerhalb eines Jahres eine Progression zu persistierendem (46%) oder permanentem (54%) VHF durchlaufen haben, trotz der Tatsache, dass mehrere Maßnahmen eingeleitet wurden einen Sinusrhythmus beizubehalten [20]. Die Krankheit verläuft unbehandelt also progredient und die einzelnen Typen gehen ineinander über (Verlauf von paroxysmal zu permanent) [63].

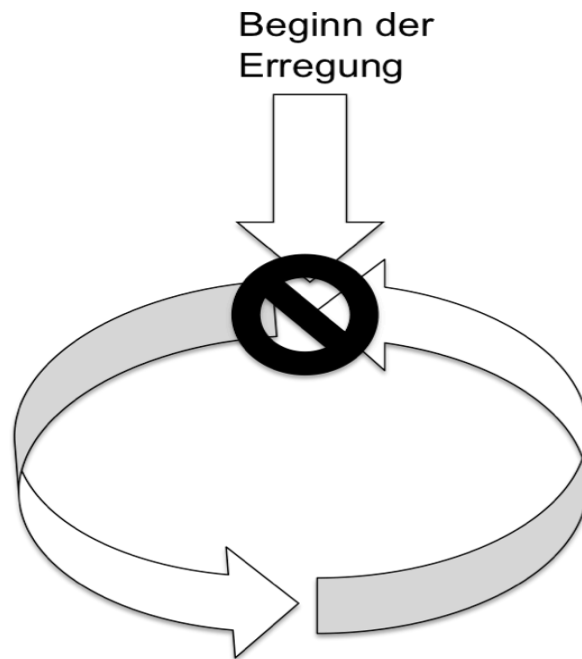
Ein weiterer wichtiger Pathomechanismus zur Entstehung und/oder Aufrechterhaltung von VHF sind die erwähnten Micro-Reentry-Kreisläufe.

Normalerweise ist das Myokard nach einem Aktionspotential für eine gewisse Zeit refraktär, d.h. es kann kein neues AP ausgelöst werden. Durch eine schnelle Erregungsausbreitung ist gewährleistet, dass die Erregungswelle nur auf refraktäres Myokard treffen kann (Abb. 1.2.).

Daraus ergibt sich:

Refraktärzeit  $t_R \times$  Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit  $v >$

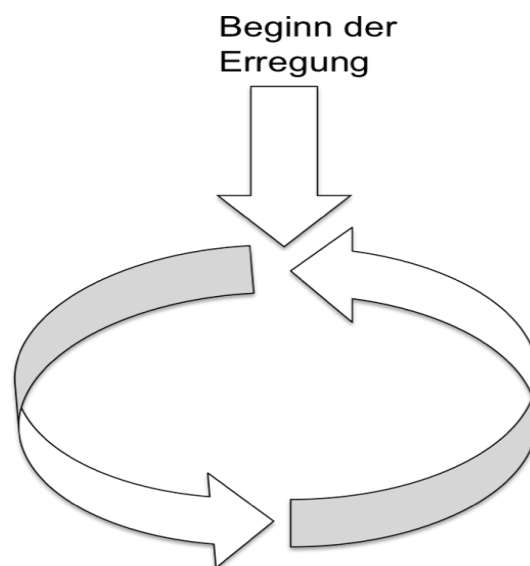
Länge der weitesten Erregungsschleife  $s$  [97]



**Abb. 1.2.** Schematische Darstellung eines Reentry-Kreislaufes. Erregungsfront trifft auf refraktäres Myokard: Erregungsfront sistiert [43]

Für ein so genanntes Reentry der Erregungswelle gibt es drei Möglichkeiten:

- Weg der Erregungswelle ist zu lang:  $s \uparrow$
- Refraktärzeit des Myokards ist zu kurz:  $t_R \downarrow$
- Erregungswelle ist zu langsam:  $v \downarrow$



**Abb. 1.3.** Schematische Darstellung eines Reentry-Kreislaufes: Erregungsfront trifft auf erregbares Myokard: Erregungsfront persistiert [97]

Durchschnittlich sind 3-6 simultane Reentry-Kreisläufe für das Aufrechterhalten von Vorhofflimmern notwendig [2]. Diese Pathologien verursachen im Vorhof elektrische, kontraktile und strukturelle Veränderungen (*remodeling*), die wiederum Ursache für anhaltendes VHF sind [2, 14].  
(→ „Vorhofflimmern unterhält Vorhofflimmern“)

### 1.1.3. Diagnose

#### 1.1.3.1. Nichtinvasive Untersuchungsmethoden

Die Diagnostik zielt auf die Abklärung von Beschwerden wie Palpationen, Herzrasen, Dyspnoe, selten auch Präsynkopen oder Synkopen sowie auch uncharakteristische Symptome wie Mattigkeit, Müdigkeit, Leistungsschwäche oder allgemeines Unwohlsein ab [95].

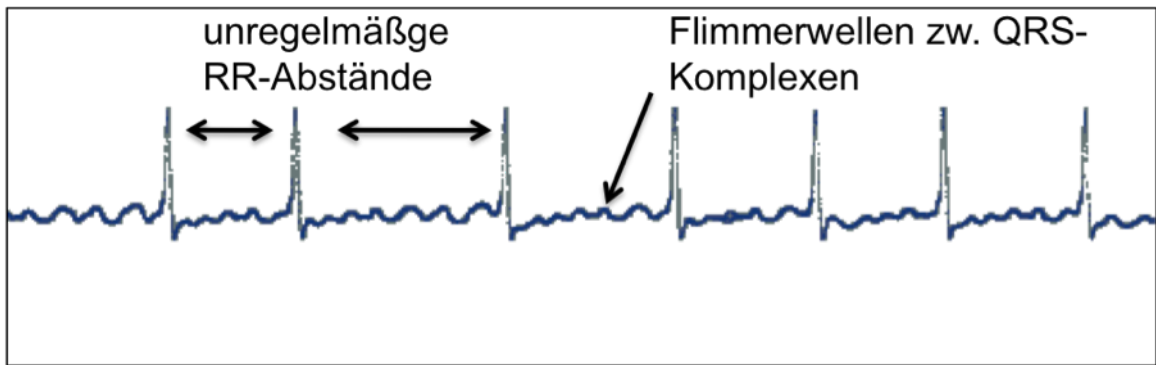
Die einfachste Möglichkeit der Diagnostik ist die Feststellung eines irregulären Pulses, was eine Sensitivität von 94% aufweist, aber aufgrund der niedrigen Spezifität von 72% weitere Diagnostik erforderlich macht [16].

Bei Patienten mit einem irregulären Puls oder vielen Risikofaktoren ist als nächstes ein Ruhe-EKG indiziert. Dort imponiert VHF als unregelmäßig einfallende QRS-Komplexe mit Flimmerwellen (sog. f-Wellen) als Grundlinie. Diese unregelmäßigen Wellen mit unterschiedlicher Amplitude und Morphologie haben eine Frequenz von 350 und 600/min [76].

Folgende Charakteristika definieren laut ESC VHF [10]:

1. Das Oberflächen-EKG zeigt absolut irreguläre RR-Intervalle
2. Es gibt keine eindeutig abzugrenzenden P-Wellen im EKG.
3. Die Vorhof-Zykluslänge (wenn abgrenzbar), d.h. das Intervall zw. zwei Vorhofaktivierungen, ist typischerweise kleiner als 200 ms

Generell zeigt sich, dass ein EKG mit 12 Ableitungen die zuverlässigste Diagnose von VHF ermöglicht, jedoch in Abhängigkeit der zu interpretierenden Person steht [92].



**Abb. 1.4.** EKG bei Vorhofflimmern

Die Methode der Wahl zur Registrierung spontan auftretender, intermittierender Rhythmusstörungen ist das Langzeit-EKG. Dabei stehen Registrierzeiten zwischen 24-72h zur Verfügung um Symptome wie Palpitationen, Herzrasen, Präsynkopen, die typisch bei intermittierendem VHF sind, abzuklären [76]. Dabei spielt auch die zeitliche Zuordnung der Symptome zum EKG-Befund eine wichtige Rolle. Kunz et al. haben gezeigt, dass die wahrgenommenen Symptome oft nicht immer mit dem EKG-Befund übereinstimmen [54].

Zur Überwachung des Herzrhythmus, die längere Zeit in Anspruch nimmt stehen Event-Recorder zur Verfügung. Dabei handelt es sich um ein kleines EKG-Aufzeichnungsgerät welches im Falle eines klinischen Ereignisses auf die Haut im Brustbereich gedrückt wird um ein EKG über einen Zeitraum von wenigen Minuten aufzuzeichnen. Sog. *Loop-Recorder* werden mittels Klebeelektroden am Körper befestigt und bieten die Möglichkeit zur kontinuierlichen Überwachung des Herzrhythmus und können auch solche Episoden aufzeichnen, die der Patient nicht spürt. Die Übertragung der Daten erfolgt oftmals telemetrisch [76].

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass kurze, intervallartige EKG-Messungen während eines kurzen Zeitraumes, z.B. mehrmals innerhalb von 4 Wochen, sich besser zur Detektion von VHF bei Patienten mit unklaren Symptomen eignen als z.B. ein 24h-Langzeit-EKG [13, 36].

### 1.1.3.2. Invasive Untersuchungsmethoden

Zu den invasiven Untersuchungsmethoden gehört der implantierbare Eventrecorder (ICM). Diese ca. USB-Stick großen Geräte werden links parasternal zwischen der 3. und 4. Rippe subkutan implantiert. Eine intrakardiale Elektrodenimplantation ist nicht erforderlich, da die Elektroden im Gehäuse eingelassen sind um so die 1-Kanal-EKG-Erfassung durchzuführen [56].



**Abb. 1.5.** Front- und Seitensicht eines implantierbaren Eventrecorders (ICM) (Quelle: medtronic)

Die Laufzeit der Geräte ist unterschiedlich und beträgt ca. 2-3 Jahre [94]. Es besteht die Möglichkeit zur Patienten-initiierten EKG-Aufnahme durch den *patient assistant* oder dem automatischen Erkennen des Gerätes von präspezifizierten Ereignissen. Die Datenabfrage durch den Patienten erfolgt ebenfalls mittels des externen *patient assistant*, welches dem Patienten durch ein Leuchtzeichen anzeigt, ob ein präspezifiziertes Ereignis eingetreten ist [56].



**Abb. 1.6.** Beispiel *patient assistant* (Quelle: medtronic)

Dies ermöglicht den Patienten z.B. eigenständig die mit dem Arzt besprochene Therapie zu beginnen. Die XPECT Studie (Reveal® XT Performance Trial) hat gezeigt, dass die dort genutzten ICMs mit einer Sensitivität von 96,1%, Spezifität von 85,4% und einem negativen prädiktivem Wert von 97,4% VHF detektieren können im Vergleich zum simultan durchgeführten Langzeit-EKGs [38].

#### 1.1.5. Klassifikation

Die Einteilung des VHF kann nach unterschiedlichen pathophysiologischen, ätiologischen und klinischen Aspekten erfolgen [56].

Die ESC schlägt die Einteilung nach einem zeitlichen Faktor vor, bei der sich fünf Typen unterscheiden lassen:

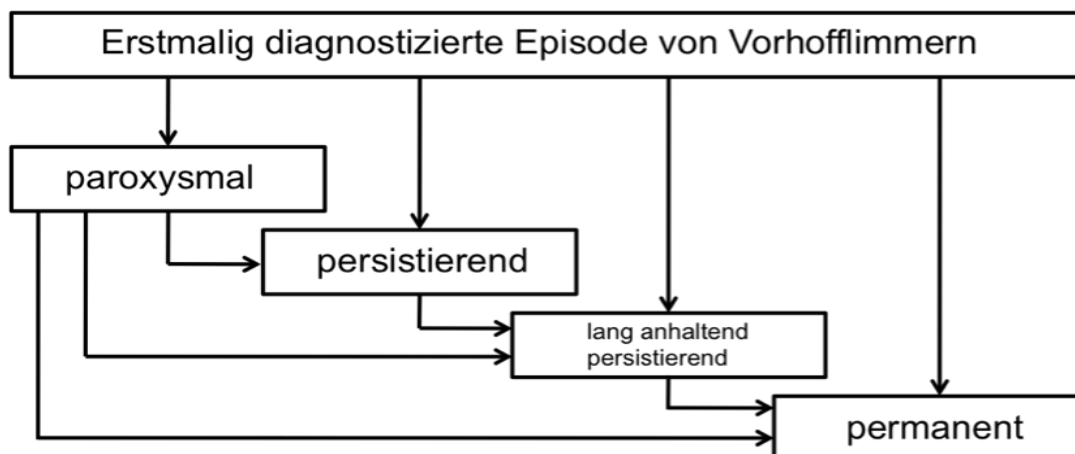


Abb. 1.7. Die verschiedenen Typen des VHF nach [10]

Die einzelnen Typen sind wie folgt definiert:

**Paroxysmales VHF:** selbstlimitierend, innerhalb von sieben Tagen, üblicherweise innerhalb von 48 Stunden

**Persistierendes VHF:** Dauer entweder länger als sieben Tage, oder von einem Arzt medikamentös oder mittels Kardioversion beendet

**Lang anhaltend persistierendes VHF:** Dauer länger als ein Jahr, bevor die Entscheidung zu einer Rhythmus-erhaltenden Therapie getroffen wird

**Permanentes VHF:** akzeptiertes persistierendes VHF ohne Rhythmus-erhaltende Therapie [10]

### 1.1.5. Komplikative Folgen

#### 1.1.5.1. Durchblutungsstörungen des Gehirns

Vorhofflimmern ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung eines Apoplex [101]. Mehr als 15% aller Schlaganfälle werden durch VHF ausgelöst [102], dabei ist VHF die häufigste Ursache von kardioembolischen Schlaganfällen und bei 11,6% der Patienten mit TIA konnte ebenfalls VHF als Ursache identifiziert werden. Heute liegen die Zahlen wegen intensiverem Monitoring von Schlaganfallpatienten deutlich höher. Patienten mit Schlaganfall durch VHF erleiden häufiger Rezidivinfarkte als Patienten ohne VHF [57]. Ebenfalls erhöht ist das Risiko für epileptische Anfälle, Hirnödeme und Herz-Kreislauf-Dekompensation [76]. Zudem ist der Schweregrad bei Patienten mit VHF-assoziierten Hirninfarkten gravierender und verläuft fast doppelt so häufig letal als bei Patienten mit Schlaganfall ohne VHF [57].

##### 1.1.5.1.1. CHADS<sub>2</sub>- und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score

Zur Abschätzung des o.g. Schlaganfallrisikos kann bei nicht-valvulärem VHF der CHADS<sub>2</sub>-Score herangezogen werden. Hart et al. haben im Rahmen der SPAF-Studien Risikofaktoren definiert, die bei Vorliegen das Risiko der Patienten mit VHF einen Schlaganfall zu erleiden, erhöhen [35]. Mit zunehmendem CHADS<sub>2</sub>-Score steigt das jährliche Risiko für einen Schlaganfall [27].

**Tab. 1.2.** Risikovariablen des CHADS<sub>2</sub>-Score [27]

<b>Risikovariablen</b>	<b>Punktwert</b>
<b>Congestive heart failure</b> (Herzinsuffizienz)	1
<b>Hypertension</b>	1
<b>Alter (&gt;75 Jahre)</b>	1
<b>Diabetes mellitus</b>	1
<b>Schlaganfall/TIA</b>	2



**Tab. 1.3.** Risiko einen Schlaganfall zu erleiden in Bezug auf den CHADS<sub>2</sub>-Score [27]

<b>CHADS<sub>2</sub>-Score</b>	<b>Adjustierte Schlaganfallrate %/Jahr (95%CI)</b>
0	1,9 (1,2-3,0)
1	2,8 (2,0-3,8)
2	4,0 (3,1-5,1)
3	5,9 (4,6-7,3)
4	8,5 (6,3-11,1)
5	12,5 (8,2-17,5)
6	18,2 (10,5-27,4)

Um bis dato unberücksichtigte Risikofaktoren in das Schlaganfallrisiko mit einzubeziehen haben Lip et al. diese in einen erweiterten Score mit einfließen lassen, den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score, Tabelle 1.4. [59].

**Tab. 1.4.** Risikovariablen des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score

<b>Risikovariablen</b>	<b>Punktwert</b>
<b>Congestive heart failure (Herzinsuffizienz)</b>	1
<b>Hypertension</b>	1
<b>Alter (&gt;75 Jahre)</b>	2
<b>Diabetes mellitus</b>	1
<b>Schlaganfall/TIA</b>	2
<b>Vaskuläre Vorerkrankung</b>	1
<b>Alter 65-74 Jahre</b>	1
<b>Sex category (Frauen&gt;65 Jahre)*</b>	1

\* nur mit anderen, zusätzlichen Risikovariablen

**Tab. 1.5.** Risiko einen Schlaganfall zu erleiden in Bezug auf den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score [58]

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</b>	<b>Adjustierte Schlaganfallrate %/Jahr</b>
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	12,5
9	15,2

Chao et al. haben in einer 2011 publizierten Arbeit gezeigt, dass der CHADS<sub>2</sub>- und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score sowie Vorhofflimmerrezidive prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten auch nach VHF-Ablation sind [12].

#### 1.1.5.2. Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz kann die Folge von VHF sein. Studien haben gezeigt, dass VHF mit einem 1,65-fach erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer HI bei Patienten über 65 Jahren assoziiert ist [30]. Liegt bereits eine HI vor, ist die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Verschlechterung bei gleichzeitigem Vorliegen von VHF ca. 3-fach erhöht [65]. Des Weiteren ist die Gesamtmortalität und das Risiko plötzlich zu versterben bei Patienten mit fortgeschrittener HI und VHF im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus erhöht [67].

## 1.1.6. Therapie

### 1.1.6.1. Rhythmus- und Frequenzkontrolle

Bei der Therapie des VHF unterscheidet man zwei unterschiedliche Behandlungsstrategien. Zum einen **Frequenzkontrolle**, d.h. Regulierung der Kammerfrequenz bei Fortbestehen des VHF, zum anderen **Rhythmuskontrolle**, mit Anwendung Sinusrhythmus-herstellender oder -erhaltender Maßnahmen. Die Wahl der rhythmisierenden Therapie (Kardioversion, antiarrhythmische Medikamente oder Ablation) ist individuell unterschiedlich und richtet sich nach Typ des VHF, Begleiterkrankungen und Schwere der Symptomatik [10]. Mehrere vergleichende Studien (Rhythmus- vs. Frequenzkontrolle) haben keinen signifikanten Vorteil im Hinblick auf Mortalität bei Sinusrhythmus-erhaltender Therapie gezeigt [40, 77, 103].

Zur medikamentösen Normalisierung der Kammerfrequenz eignen sich Betarezeptorenblocker, Kalziumantagonisten (Nicht-Dihydropyridin-Typ) und Digitalisglykoside [10]. Unter bestimmten Voraussetzungen kann der Versuch unternommen werden das VHF wieder in einen Sinusrhythmus zu überführen. Die elektrische Kardioversionstherapie ist die häufigste dazu durchgeführte Behandlung. Kirchoff et al. haben gezeigt, dass die effektivste Kardioversions-Stromapplikation durch eine thorakale antero-posteriore Elektrodenposition erreicht wird [51]. Zudem hat die aktuelle biphasische Defibrillation eine Erfolgsquote von über 90% [68]. Zusätzlich besteht auch die Möglichkeit einer medikamentösen Kardioversion mittels Klasse-I-Antiarrhythmika bei Patienten ohne kardialer Grunderkrankung oder Amiodaron bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung und Herzinsuffizienz [10]. Allerdings besteht die Gefahr, dass Antiarrhythmika neue Rhythmusstörungen hervorrufen oder bereits bestehende aggravieren – dieser Effekt wird Proarrhythmie genannt [41]. Ebenfalls waren 70% der VHF-Rezidive nach Überführung in den Sinusrhythmus asymptomatisch und legen deswegen ein besonderes Augenmerk auf die Antikoagulation, [26] da das Thromboembolierisiko unter dieser Therapiestrategie erhöht ist [32]. Bei elektrischer Kardioversion ist zusätzlich zu beachten, dass 98% aller thromboembolischen Komplikationen innerhalb von zehn Tagen nach Kardioversion auftreten [5].

Bei VHF, das >48h besteht, müssen vor elektrischer Kardioversion mittels transösophagealer Echokardiografie Vorhoffthromben ausgeschlossen werden oder eine mindestens dreiwöchige Antikoagulation erfolgt sein [10].

#### 1.1.6.2. Katheterablation und chirurgische Verfahren

Durch die Identifizierung der Pulmonalvenen als entscheidende pathophysiologische Struktur bei der Entstehung des VHF [33], wurden verschiedene Konzepte zur interventionellen Behandlung mittels Katheterablation entwickelt. Die komplette Isolation der Pulmonalvenen und ggf. Substratmodifikation soll laut aktuellen ESC-Empfehlungen bei symptomatischen Patienten nach einem erfolglosen Behandlungsversuch mit Antiarrhythmika durchgeführt werden [10]. Diese Empfehlungen beziehen sich auf Ergebnisse von Studien, die überwiegend mit Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF durchgeführt wurden, dennoch konnten auch Erfolge der langfristigen Herstellung des Sinusrhythmus bei Patienten mit permanentem VHF beschrieben werden [23]. Als Ablationsenergie zur Verödung der VHF-triggernden Zellen oder Isolation der Pulmonalvenen werden Hochfrequenzstrom, Kryothermie aber auch Ultraschall- oder Laserenergie verwendet [56]. In einer vergleichenden Studie wurden keine Unterschiede zwischen Radiofrequenz- und Cryoballoonablation in Sachen Effizienz und Sicherheit festgestellt [53]. Häufige Komplikationen, die im Rahmen dieser Verfahren auftreten, sind u.a. Schlaganfall, Perikardtamponade, Blutung und atrioösophageale Fisteln [18].

Der Erfolg dieser Therapie wird beim paroxysmalen VHF mit 60-90% beziffert [44]. Beim persistierenden VHF kann durch zusätzliche Substratmodifikation [100] eine Vorhofflimmerfreiheit von ca. 40-70% erreicht werden [78]. Die Wirksamkeit der bewährten zusätzlichen substratorientierten Ablationsenergien wurde allerdings kürzlich widerlegt [96], von Fibrose-orientierten, personalisierten Ablationsstrategien erhofft man sich weiteren Fortschritt [52].

Ob die Ablation in der Lage ist, Schlaganfallrate und Mortalität der Patienten zu senken ist Gegenstand der im Dezember 2017 beendeten CABANA-Studie [81]. Es konnte inzwischen allerdings bestätigt werden, dass die Ablation als

first-line Therapie die Rate an Arrhythmie rezidiven weiter signifikant reduziert im Vergleich zu einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie. Allerdings beschränken sich die Ergebnisse bis jetzt nur auf junge, relativ herzgesunde Patienten mit paroxysmale VHF [71]. Häufig können Rezidive nach erfolgreicher Katheterablation auch asymptomatisch bleiben [80].

Die chirurgische Therapie des VHF umfasst die sog. MAZE-Prozedur, [17] bei der durch multiple Vorhofinzisionen elektrische Barrieren geschaffen werden, die VHF-Reentry-Kreise unterbinden sollen [56]. Trotz der hohen Erfolgsraten (70-90%), hat sich die MAZE-Operation nicht durchgesetzt, da sie aufwändig ist und eine Herzlungenmaschine erfordert [19].

### 1.1.6.3. Embolieprophylaxe

Da das Risiko einer thromboembolischen Komplikation mit Zunahme des CHADS<sub>2</sub>- bzw. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ansteigt, ist bei Patienten mit VHF mit dem Erreichen einer bestimmten Punktzahl eine antithrombotische Therapie indiziert.

**Tab. 1.6.** Anleitung zur Thromboembolieprophylaxe [50]

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</b>	<b>Antithrombotische Therapie</b>
≥ 2	orale Antikoagulation
1	orale Antikoagulation erwägen
0	keine antithrombotische Therapie

Die Wirksamkeit der Thromboembolieprophylaxe im Hinblick auf Reduktion von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten, die mit OAK behandelt werden, ist in Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen worden. Eine antikoagulative Therapie reduziert das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden um 60% [34].

Die aktuelle Antikoagulationsempfehlung nach VHF-Ablation ist laut Leitlinie eine mindestens achtwöchige Antikoagulation, lebenslange Fortführung wenn

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 2$  [50]. Früher, bei Beginn der Untersuchung, betrug diese Zeit noch drei Monate und lebenslang bei CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 1$  [10]. Das Risiko einen Schlaganfall nach VHF-Ablation zu erleiden wurde jedoch nie systematisch untersucht und die Wahrscheinlichkeit wurde von Patienten ohne Ablation kalkuliert [50].

#### 1.1.6.3.1. Blutungen

Die Therapie mit OAK birgt das Risiko von Blutungen. Laut aktuellen Leitlinien soll durch eine OAK mit einem Vitamin-K-Antagonisten ein INR im Zielbereich von 2-3 erreicht werden [10]. Studien geben die Rate an Blutungen bei Therapie mit Warfarin mit ca. 3-4 % pro Jahr an [29]. Dagegen konnten neue orale Antikoagulantien (NOAK) in vergleichenden Untersuchungen mit Warfarin mit weniger Blutungen assoziiert werden:

Dabigatran 2,71% (300mg/d) vs. Warfarin 3,36% [15]

Edoxaban 2,75% (60mg/d) vs. Warfarin 3,43% [28]

Apixaban 2,13% (10mg/d) vs. Warfarin 3,09% [31]

Bei Rivaroxaban fand sich in Bezug auf schwere Gesamtblutungen im Vergleich zu Warfarin kein signifikanter Unterschied (5,6% vs. 5,4%  $p=0,58$ ) [82]. NOAK bieten die Möglichkeit des einfacheren Einsatzes, der schnelleren Wirkung und Wegfall der Gerinnungskontrollen, da sie im Gegensatz zu Vitamin-K-Antagonisten direkt Enzyme der Gerinnungskaskade inhibieren. Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban sind direkte Inhibitoren von Faktor Xa, wogegen Dabigatran Faktor IIa (Thrombin) inhibiert [98]. Eine Meta-Analyse der vier größten Studien zum Thema NOAK bei VHF (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE und ENGAGE AF-TIMI 48) hat gezeigt, dass eine Therapie mit NOAK im Vergleich zu Warfarin mit einer geringeren Inzidenz von Schlaganfall, Mortalität und intrakraniellen Blutungen assoziiert ist. [86].

Zur Beurteilung des Blutungsrisikos kann der 2010 vorgestellte HAS-BLED-Score herangezogen werden [83]. Er wurde im Vergleich zu

anderen Risikoscores in Bezug auf Vorhersage von klinisch relevanten Blutungen und intrakranieller Hämorrhagie als besser bewertet [3], siehe Tab. 1.7.

**Tab. 1.7.** HAS-BLED-Score für Blutungen [83]

<b>Buchstabe</b>	<b>Klinische Definition</b>	<b>Punktzahl</b>
H	Hypertonie	1
A	Abnormale Leber- und/oder Nierenfunktion	1 oder 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutungsneigung	1
L	Labiler INR	1
E	Alter > 65 Jahre	1
D	TAH/ NSAR oder Drogen-, Alkoholabusus	1 oder 2

Ab einer Punktzahl von 3 besteht eine relevante Blutungsgefahr, was Anlass zur Vorsicht bei Verordnung von OAK und/oder zum engmaschigen Monitoring geben sollte [10].

#### 1.1.7. Zielsetzung und Fragestellung

Müssen Patienten nach Vorhofflimmerablation ohne Rezidiv von VHF und hohem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score antikoaguliert und dem Risiko von Blutungen ausgesetzt werden?

Dieses klinische Dilemma stellt die Ärzte vor die Frage, ob eine Ereignis-getriggerte OAK durch Selbstabfrage von ICMs für Patienten Vorteile gegenüber einer permanenten OAK bringt.

Ziel der Studie ist die Untersuchung, der Sicherheit einer - nach erfolgreicher Vorhofflimmerablation und Absetzen der Antikoagulation - Ereignis-

getriggerten Antikoagulation nach Bestätigung eines Vorhofflimmerrezidivs durch Selbstabfrage eines ICM bezüglich Blutungs- und Schlaganfallinzidenz im Vergleich zu einer permanenten OAK. Da das Absetzen der Antikoagulation nach VHF-Ablation sicher erscheint [79], soll dazu ein Algorithmus (Abb. 2.2) [104] etabliert werden, der Patienten nach VHF-Ablation und ohne OAK die optimale Sicherheit bietet.

Da es bis dato keine systematischen Untersuchungen gibt, die das Risiko einen Schlaganfall nach VHF-Ablation zu erleiden untersuchen [50], man jedoch davon ausgeht, dass das Risiko der Patienten mit VHF-Ablation ähnlich ist mit dem der Patienten ohne VHF-Ablation [8], soll diese Pilotstudie ebenfalls die Machbarkeit einer individualisierten und personalisierten Therapie mit kontinuierlichem Monitoring evaluieren.



## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studienpopulation und Design

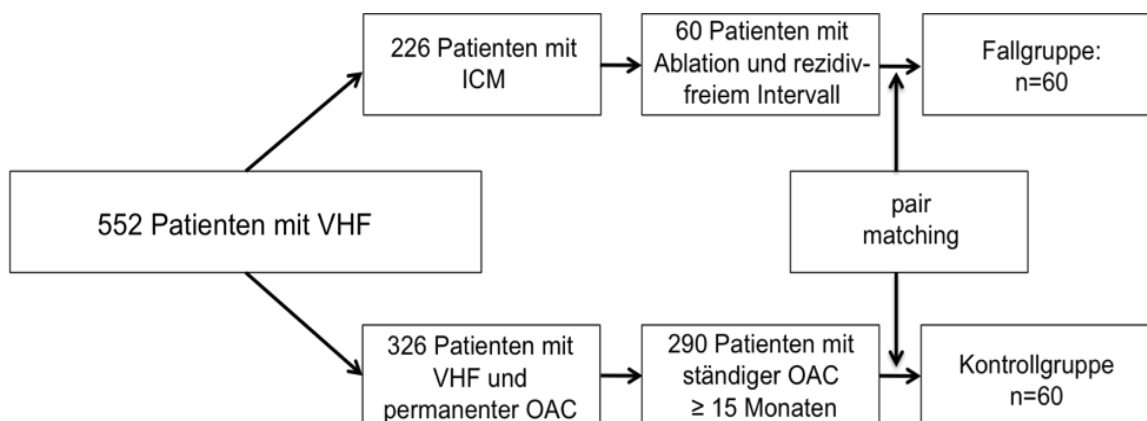
Es wurden Patientendaten von Patienten in die Datenbank aufgenommen, die geeignet für unsere Analyse waren und im Universitätsklinikum Tübingen in der Medizinischen Klinik III Abteilung für Kardiologie und Kreislauferkrankungen behandelt wurden. Das potentielle Patientenkollektiv betrug 226 Patienten, die zwischen 05/2007 und 4/2013 einen ICM erhalten hatten. Die ICM-Gruppe musste folgende Kriterien aufweisen um in die Analyse aufgenommen zu werden:

1. Diagnostiziertes VHF
2. Invasive Vorhofflimmertherapie (Pulmonalvenenisolation, Ablation von VHF-Triggerfaktoren, MAZE-OP)
3. Rezidivfreies Intervall nach invasiver Vorhofflimmertherapie von mindestens drei Monaten (z.B. durch 6-tägiges Langzeit-EKG bestätigt)
4. Implantation eines Eventrecorder vom Typ Reveal XT 9529
5. Aufklärung und Zustimmung zum Wiederbeginn der OAK nur bei „Ereignis“ bei Selbstabfrage

Von den 226 seit 05/2007 bis 4/2013 Patienten, bei denen ein Eventrecorder implantiert wurde, konnten insgesamt 60 Patienten identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllten. Dieses Vorgehen nach *best clinical practice* wurde vorab mit den Patienten besprochen, welche ihr Einverständnis zur Verwendung ihrer Daten und zur Kontaktierung zum *follow-up* dokumentierten.

Es wurden zwei getrennte Gruppen gebildet, zum einen die Gruppe mit implantiertem Eventrecorder (ICM-Interventionsgruppe) und eine Kontrollgruppe. Die potentielle Kontrollgruppe bestand aus Patienten mit VHF, die keinen ICM erhalten haben und permanent OAK einnahmen. Aus dieser Gruppe wurden nur die ausgewählt, die seit mindestens 1,25 Jahren permanent OAK einnahmen. Damit konnten 290 Patienten ausgewählt werden, die als

potentielle Kontrollgruppe in Betracht kamen. Im *Matching* wurden aus der Kontrollgruppe 60 Patienten ausgewählt, welche im Alter und Geschlecht der Probanden der ICM-Gruppe übereinstimmten (Abb. 2.1.).



**Abb. 2.1.** Studiendesign

## 2.2. Implantable cardiac monitors (ICM) und Rhythmusaufzeichnung

Die Eventrecorder vom Typ Reveal XT der Firma Medtronic wurden unter Lokalanästhesie links parasternal implantiert, wo eine suffiziente Aufzeichnung des Herzrhythmus ohne Artefakte durch Myopotenziale möglich war. Die Sensitivität wurde auf 0,05 mV programmiert und alle Geräte detektieren VHF mit dem Standard-Detektionsalgorithmus (*AF only*). Dieser Algorithmus funktioniert durch die kontinuierliche Auswertung regelmäßiger RR-Intervalle in einem Zeitfenster von 2 Minuten. Wenn VHF detektiert wurde, wurde es als Ereignis automatisch mit Datum, Zeit und Dauer in dem Gerät gespeichert. Der ausgehändigte *patient assistant* (siehe Abb. 1.6.) hat den Patienten mit einem rot aufleuchtenden Telefonhörer über die Notwendigkeit zur Einnahme einer OAK alarmiert, wenn das VHF-Ereignis die Gesamtdauer von 60 Minuten pro Tag überschritten hatte.

## 2.3. Follow-up und Wiederbeginnalgorithmus der OAK

Die Patienten wurden beauftragt täglich eine Selbstabfrage ihres ICMs durchzuführen und sofort die orale Antikoagulation wieder zu beginnen, wenn ihnen das Abfragegerät das entsprechende Signal dazu gegeben hat.

Zusätzlich haben diese Patienten die kardiologische Ambulanz kontaktiert um den Befund bestätigen zu lassen. Wenn VHF bestätigt wurde, wurde die OAK permanent wieder angesetzt (Abb. 2.2.). Des Weiteren haben sich die Patienten routinemäßig auch ohne Abfrageergebnisse alle 6 Monate in der kardiologischen Ambulanz zur Überprüfung des ICMs vorgestellt.

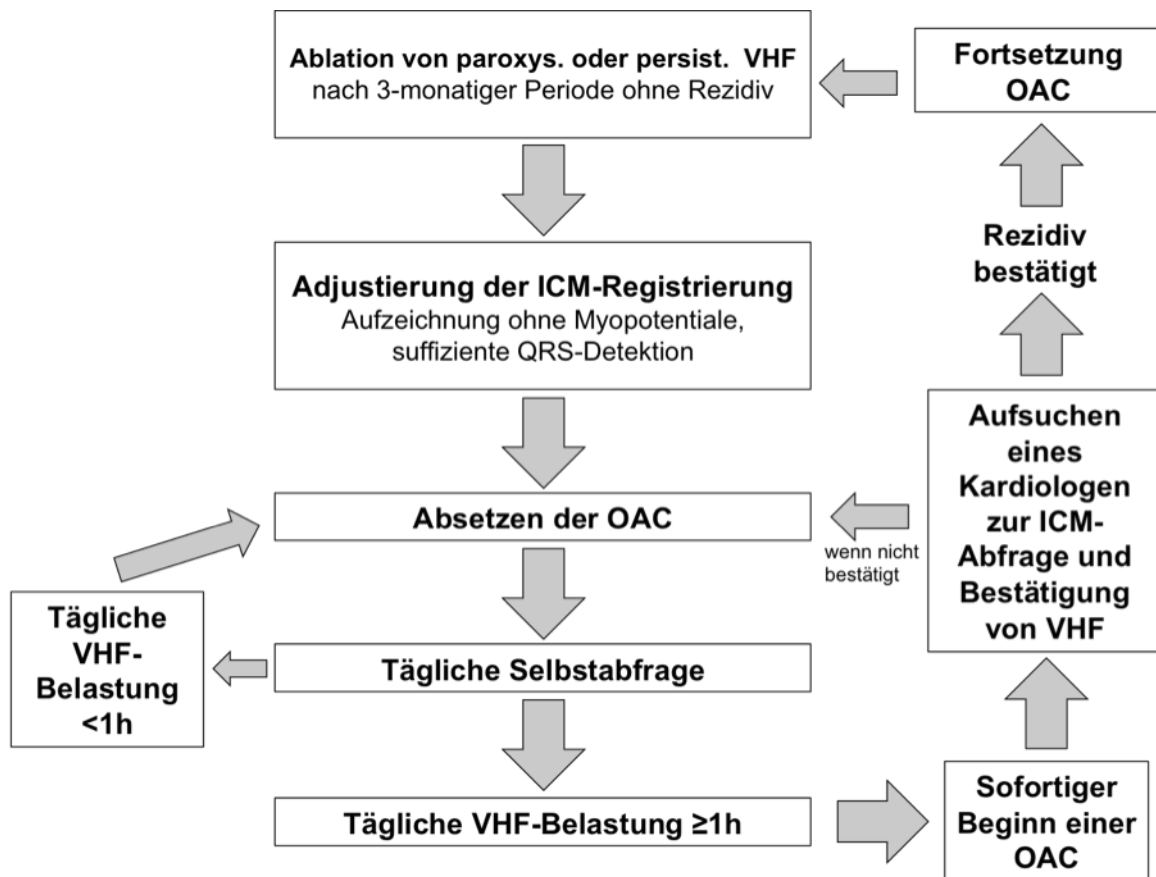
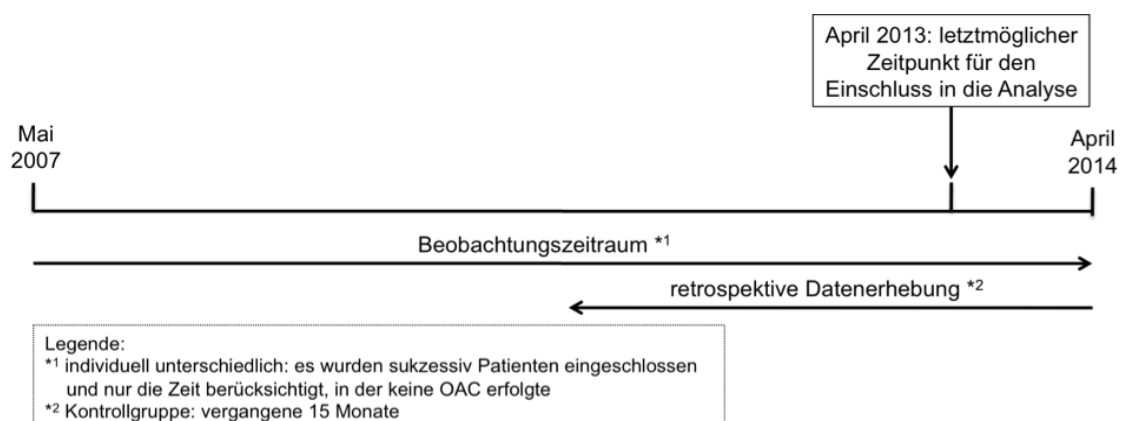


Abb. 2.2. Algorithmus des Absetzens der OAK und Procedere [104]

Die Teilnehmer der beiden Gruppen wurden bis April 2014 beobachtet. Die individuelle Nachbeobachtungszeit variierte zwischen den Teilnehmern. Bei der ICM-Gruppe erfolgten außerdem regelmäßige telefonische *follow-ups* um die Hauptendpunkte Schlaganfall, Blutungen und Tod abzufragen. Es wurden nur die Zeiträume berücksichtigt, in der keine OAK durchgeführt wurde. Ein weiterer Endpunkt war das Auftreten von VHF-Episoden >1h, die wieder eine permanente OAK nötig machten, da unter den ausgewerteten Schwellen der VHF-Belastung der SOS-Studie eine Stunde mit der höchsten Hazard-Rate

(HR) für ischämischen Schlaganfall assoziiert war [6]. Die Kontrollgruppe wurde einmalig telefonisch kontaktiert und retrospektiv abgefragt, ob die Hauptendpunkte innerhalb der letzten 15 Monate aufgetreten waren. Da in der Interventionsgruppe insgesamt 75 Patientenjahre ohne OAK erreicht werden konnten, wurde die Kontrollgruppe über die vergangenen 15 Monate retrospektiv befragt, damit ebenfalls 75 Patientenjahre mit OAK erreicht werden konnten ( $60 \times 15 \text{ Monate} = 900 \text{ Monate} / 12 = 75 \text{ Patientenjahre}$ ). Die erhobene Dokumentation der Probanden wurde im Hinblick auf Vollständigkeit und Regelmäßigkeit für den gesamten Beobachtungszeitraum überprüft.

Diese Arbeit zur Patientenkontaktierung und sowohl retro- als auch prospektiven Datenerhebung wurde von der Ethikkommission der Eberhard-Karls Universität Tübingen genehmigt (270/2011BO1).



**Abb. 2.3.** Studienverlauf

## 2.4. Endpunkte

### Schlaganfall (Hirnfarkt)

Als Schlaganfall wurde ein sich rasch entwickelndes Zeichen einer fokalen oder globalen Störung der zerebralen Funktion definiert, woran sich Symptome anschließen, die 24 Stunden oder länger dauern oder sogar zum Tode führen, ohne scheinbare Ursache außer einer vaskulären [88].

## TIA

Eine transitorische ischämische Attacke ist eine transiente Episode neurologischer Dysfunktionen ohne akuten Infarkt, die sich spätestens nach 24 Stunden zurückgebildet haben [21].

## Tod

Tod jeder Art, sowie Tod durch Folgen eines Schlaganfalls, einer kardiovaskulären Ursache oder einer Blutung.

## Rezidiv

Das durch einen Kardiologen bestätigte Wiederauftreten von Vorhofflimmerrezidiven mit einer Gesamtdauer von >1h nach Vorhofflimmerablation, was die Wiederaufnahme einer OAK nötig macht.

## Blutungen

Blutungen wurden nach der BARC-Definition eingeteilt, einer standardisierten Definition für kardiovaskuläre klinische Studien [66]. Diese wiederum wurden nach leichten Blutungen (BARC Typ 0-2) und schwerwiegenden Blutungen (BARC Typ 3-5) unterteilt (Tab. 2.1.)

**Tab. 2.1.** BARC-Definition für Blutungen nach Mehran [66]

Typ 0	Keine Blutung
Typ 1	Blutung, die keine Versorgung durch medizinisches Personal nötig macht
Typ 2	Jede nachgewiesene Art von Hämorrhagie, auf die 3,4,5 nicht zutrifft, aber: 1.) nicht-chirurgische (z.B. perkutane) medizinische Intervention nötig macht oder 2.) zur Hospitalisierung führt oder 3.) eine umgehende medizinische Diagnostik nötig macht
Typ 3a	Nachgewiesene Blutung mit Hämoglobinabfall um 3-5 g/dl Nachgewiesene Blutung mit Transfusionsbedarf
Typ 3b	Nachgewiesene Blutung mit Hämoglobinabfall $\geq 5$ g/dl Perikardtamponade Blutung, die eine chirurgische Intervention nötig macht Blutung die Gebrauch von vasoaktiven Substanzen nötig macht
Typ 3c	Intrakranielle Hämorrhagie Intraokuläre Blutung mit Sehverschlechterung
Typ 4	Aorto-Koronarer-Venen-Bypass bezogene Blutung: Perioperative intrakranielle Blutung (innerhalb von 48 Stunden) Transfusion von $\geq 5$ Vollblut- oder Erythrozytenkonzentraten (innerhalb von 48 Stunden)
Typ 5a	Wahrscheinliche letale Blutung (ohne Bestätigung durch Autopsie oder Bildgebung)
Typ 5b	Definitive letale Blutung (mit Bestätigung durch Autopsie oder Bildgebung)

## 2.5. Erhobene Daten

Es wurden folgende Daten im Rahmen der Auswertung erhoben:

Alter, Geschlecht, Implantationsdatum des Eventrecorders, ggf. Explantationsdatum des Eventrecorders, CHADS<sub>2</sub>- und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score sowie HAS-BLED-Score mit den dazugehörigen einzelnen Parametern (siehe Tabelle 1.2., 1.4., 1.7.), Art des VHF, Schlaganfall, TIA, Blutungen, Tod und

VHF-Rezidive nach Ablation. Die Zeiträume, in denen die Patienten verfolgt wurden, wurden in Patientenjahren angegeben. Ein Patientenjahr entspricht einem Kalenderjahr, in dem der Patient, der alle Einschlusskriterien erfüllt, beobachtet wurde. Herzinsuffizienz wurde über das NYHA-Stadium definiert [84]. Niereninsuffizienz wurde anhand der glomerulären Filtrationsrate ab Stadium 2 definiert, d.h. GFR  $\leq$ 89 ml/min, wenn diese bei Aufnahme in die Datenbank länger als drei Monate bestand [49]. Diabetes mellitus wurde definiert als HbA<sub>1c</sub> >6,5% [47]. Arterielle Hypertonie wurde definiert nach ESH als ein systolischer Wert >140mmHg [62] oder durch die Verwendung einer antihypertensiven Medikation.

Die Daten stammen entweder von den Patienten selbst oder wurden aus den medizinischen Dokumentationsprogrammen des Universitätsklinikums Tübingen entnommen.

## 2.6. Datenpräsentation und Statistik

Die Auswertung erfolgte im Sinne einer explorativen Datenanalyse. Der t-test für unabhängige Stichproben wurde für intervallskalierte und kontinuierliche normal verteilte Variablen verwendet um zu testen, ob die Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben sich signifikant unterscheiden. Die Gruppen wurden vorab auf Homogenität geprüft (Shapiro-Wilk-Test). Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von <0,05 festgelegt. Die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Anova wurde zur Überprüfung der Zielvariablen zweier Faktoren verwendet. Eine Cox-Regressionsanalyse erfolgte zur Kontrolle der Antikoagulationsfreiheit nach Ablation. Zur Auswertung und graphischen Darstellung wurde die Software Excel (Version 2007, Fa. Microsoft) und SPSS (Version 21.0, Fa. SPSS Inc.) genutzt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Ergebnisse der Interventionsgruppe

Insgesamt wurden 120 Patienten untersucht. 60 Patienten gehören zur Interventionsgruppe mit ICMs und 60 im Alter und Geschlecht gematchte Patienten zur Kontrollgruppe. Der gesamte Beobachtungszeitraum erstreckte sich von Mai 2007 bis April 2014.

**Tab. 3.1.** Charakteristika der Interventionsgruppe

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>n=60</b>	<b>n=49</b>
<b>Alter</b>	63,5* ± 9,7**	66,4* ± 7,8**
<b>Männer</b>	41(68,3%)	34 (69,3%)
<b>Vorhofflimmerrezidiv</b>	16 (26,6%)	16 (32,7%)
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	23 (38,3%)	18 (36,7%)
<b>Herzinsuffizienz</b>	4 (6,7%)	4 (8,1%)
<b>Niereninsuffizienz</b>	7 (11,7%)	6 (12,2%)
<b>Diabetes mellitus Typ 2</b>	12 (20%)	11 (22,4%)
<b>Arterielle Hypertonie</b>	48 (80%)	40 (81,6%)
<b>Stroke oder TIA vor Ablation</b>	12 (20%)	7 (14,3%)
<b>Stroke oder TIA nach Ablation</b>	0 (0%)	0 (0%)
<b>Linker Vorhof Größe (parasternal in mm)</b>	42,2* ± 7**	42,7*±7**

\*Mittelwert, \*\* Standardabweichung

Die Tabelle 3.1. zeigt die Charakteristika der Interventionsgruppe, d.h. die Patienten mit Ablation und ICM (n=60). Zudem gab es eine Subgruppe mit 49



Patienten, bei denen eine primäre VHF-Ablation durchgeführt wurde, welche bei Angabe von Rezidiven gesondert betrachtet wurde.

Das Durchschnittsalter dieser Patientengruppe war 63,5 Jahre und 41 Patienten (68,3%) waren Männer. An koronarer Herzerkrankung litten 38,3%, an einer Herzinsuffizienz 11,7%. 20% der Patienten hatten Diabetes mellitus Typ 2 und 80% litten an einer arteriellen Hypertonie. 12 Patienten erlitten einen Schlaganfall oder TIA vor der Ablation, wobei diese Ereignisse nicht mit der Größe des linken Vorhofes korrelierten ( $p=0,568$ ), aber mit dem HAS-BLED-Score ( $p=0,007$ ), CHADS<sub>2</sub>-Score ( $p= 0,004$ ) und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ( $p= 0,01$ ).

Die Größe des linken Vorhofes gemessen in der parasternalen langen Achse betrug  $42,2 \pm 7$  mm. Die Art des Vorhofflimmerns vor Ablation zeigt Tabelle 3.2. Die meisten Patienten (66,7%) litten unter paroxysmalem VHF. Patienten mit dilatiertem linkem Vorhof (Cut-off Wert bei 40mm in der parasternalen Achse) hatten häufiger persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern als Patienten mit normal großem linken Vorhof ( $p=0,031$ ). Dagegen korrelierten Begleiterkrankungen nicht mit der Art des Vorhofflimmerns (koronare Herzerkrankung mit  $p=0,79$ , arterielle Hypertonie mit  $p=0,539$ , Niereninsuffizienz mit  $p= 0,849$  und Diabetes mellitus mit  $p= 0,946$ ).

**Tab. 3.2.** Art des Vorhofflimmerns der Interventionsgruppe (n=60, davon %)

<b>Art des Vorhofflimmerns</b>	
Paroxysmal	40 (66,7%)
Persistierend	19 (31,7%)
Permanent	1 (1,7%)

**Tab. 3.3.** Medikation der Interventionsgruppe vor Implantation (n=60, davon %)

<b>Orale Antikoagulation</b>	
keine	26 (43,3%)
Phenprocoumon	25 (41,6%)
Dabigatran	4 (6,6%)
Rivaroxaban	5 (8,3%)
<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b>	7 (11,6%)

**Tab. 3.4.** sonstige kardiologische medikamentöse Therapie der Interventionsgruppe (n=60, davon %)

Betablocker	51 (85%)
Glykoside	2 (3,3%)
Calciumkanalblocker	12 (20%)
ACE-Hemmer	25 (41,6%)
AT <sub>1</sub> -Rezeptorantagonisten	9 (15%)
Statine	31 (51,6%)
Diuretikum	16 (25%)
Antiarrhythmikum	8 (13,3%)

Tabelle 3.3 zeigt die Therapie von OAK vor Implantation. Diese wurde nach dem Algorithmus in Abb. 2.2. während der Studie ab-/angesetzt. In Tabelle 3.4 finden sich weitere wichtige kardiovaskuläre Medikamente, die die Patienten während des Beobachtungszeitraumes eingenommen haben.

#### Schlaganfall- und Blutungsrisiko

Für jeden Patienten wurde der CHADS<sub>2</sub>- und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score sowie HAS-BLED-Score bestimmt (Tabelle 3.5). Der Median des CHADS<sub>2</sub>-Scores betrug eins, für den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ergab sich der Wert drei und für den HAS-BLED-Score ergab sich ein Median von zwei.

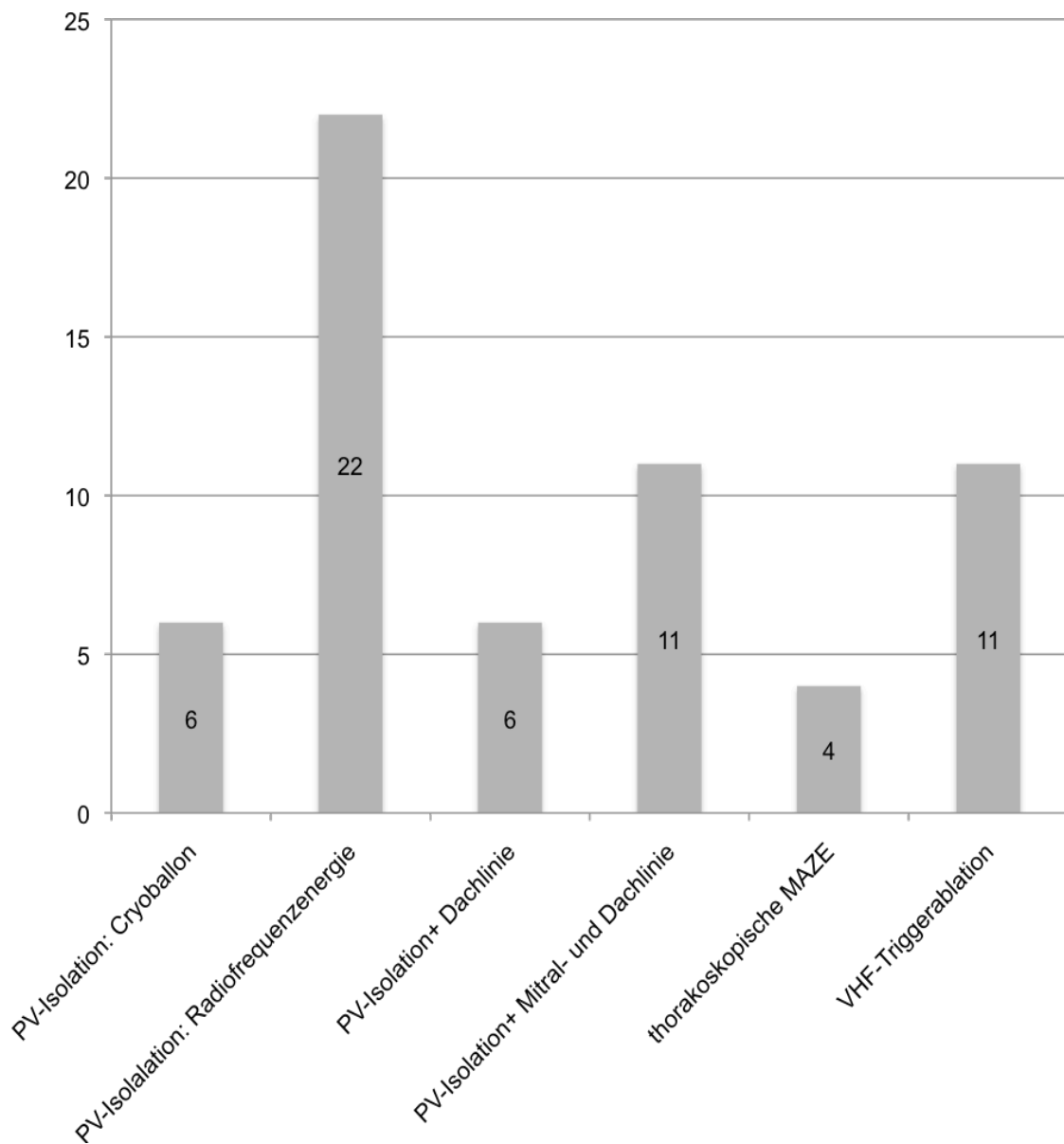
**Tab. 3.5.** Schlaganfall- und Blutungsrisiko der Interventionsgruppe (n=60, davon %)

<b>HAS-BLED-Score</b>	<b>2*</b>
0	4 (6,7%)
1	10 (16,7%)
2	18 (30%)
3	15(25%)
4	9 (15%)
5	2 (3,3%)
<b>CHADS<sub>2</sub>-Score</b>	<b>1*</b>
0	7 (11,7%)
1	30 (50%)
2	13 (21,7%)
3	5 (8,3%)
4	5 (8,3%)
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</b>	<b>3*</b>
0	4 (6,7%)
1	8 (13,3%)
2	15 (25%)
3	17 (28,3%)
4	8 (13,3%)
5	5 (8,3%)
6	1(1,7%)
7	2 (3,3%)

\*Median

### Art der Ablation

Die Ablationen wurden alle im Herzzentrum des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. 49 von 60 Patienten wurden einer primären VHF-Ablation unterzogen. Elf Patienten unterzogen sich einer Ablation von möglichen Triggerfaktoren von VHF, wie AV-Knoten-Reentry-Tachykardie, WPW-Syndrom oder Ablation von atypischen Vorhofflattern. Bei allen Patienten mit primärer VHF-Ablation wurde eine Pulmonalvenenisolation (PVI) durchgeführt. Unter diesen befanden sich sechs bei denen die PVI mittels Cryoballon durchgeführt wurde. Die meisten Patienten (n=22, 36,6%) wurden einer antrumorientierten Isolation aller Lungenvenen mit Hilfe eines elektroanatomischen 3D-Mapping und gekühlter Radiofrequenzenergie unterzogen. Bei 17 Patienten (28,3%) wurde eine PVI mit zusätzlicher Robotor-navigierter Anlage einer Dachlinie oder Anlage einer Dachlinie und anterioren Mitrallinie durchgeführt. Vier Patienten (6,6%) wurden einer thorakoskopischen MAZE-Prozedur unterzogen (Boxisolation der Pulmonalvenen).



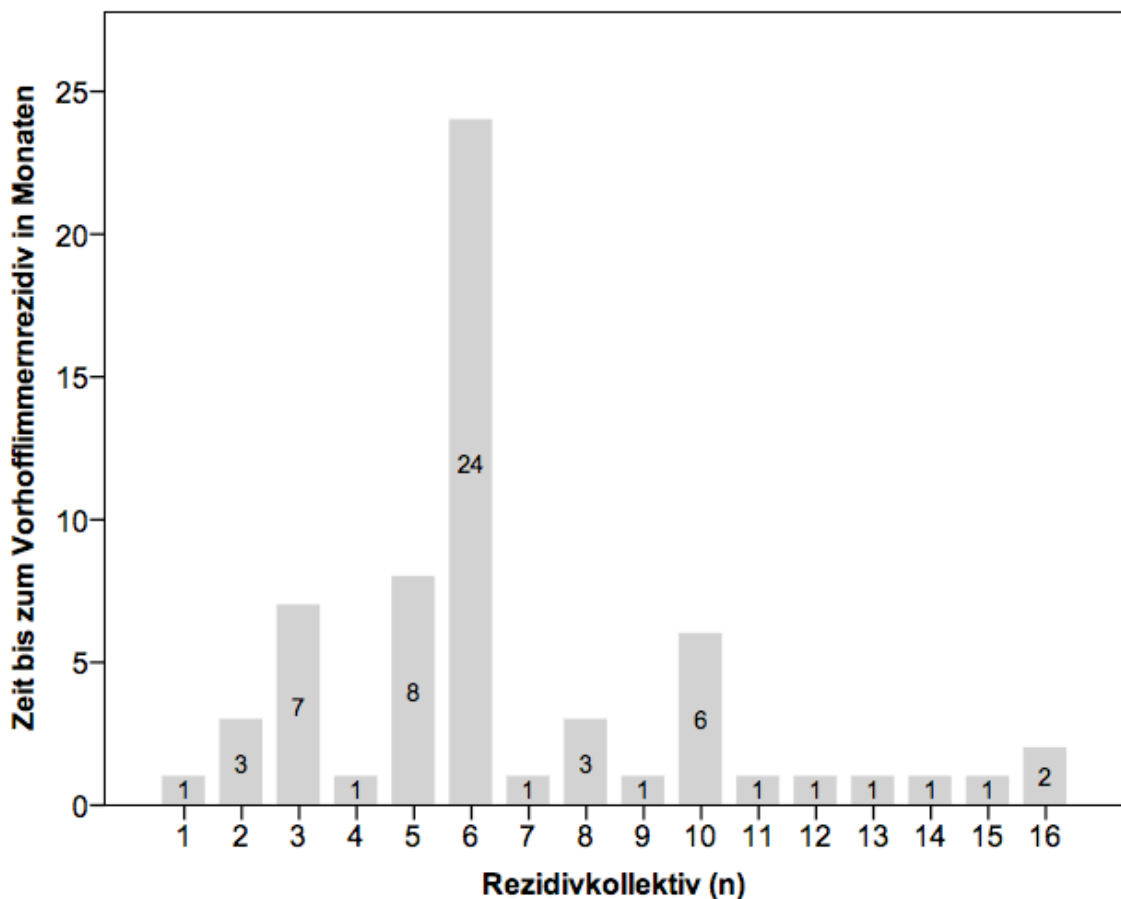
**Abb. 3.1.** Art der Ablation (n=60)

### Follow-Up

Der gesamte Beobachtungszeitraum erstreckte sich von Mai 2007 bis April 2014. In dieser Zeit wurden die Patienten durchschnittlich  $32 \pm 12$  Monate nachverfolgt. Dies ergab eine Gesamt-Nachverfolgungszeit von 126 Patientenjahren, wovon innerhalb 75 Patientenjahren keine OAK eingenommen wurde.

## Rezidiv

Insgesamt 16 von 49 Patienten (32,7%), die einer primären VHF-Ablation unterzogen wurden, haben in dem Beobachtungszeitraum, d.h. nach Beginn der Selbstabfrage, ein Rezidiv erlitten und wurden fortan wieder antikoaguliert. Die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs dieses Patientenkollektivs wurde in Abbildung 3.2. dargestellt. Die Rezidivrate war innerhalb des ersten Monats am größten (n=9, 56,3%), nur ein Patient (6,3%) hat ein Rezidiv erst nach 24 Monaten erlitten. Die Rezidivrate war nicht abhängig von der Art der Ablation (p=0,124) oder der Größe des linken Vorhofes (p=0,357).



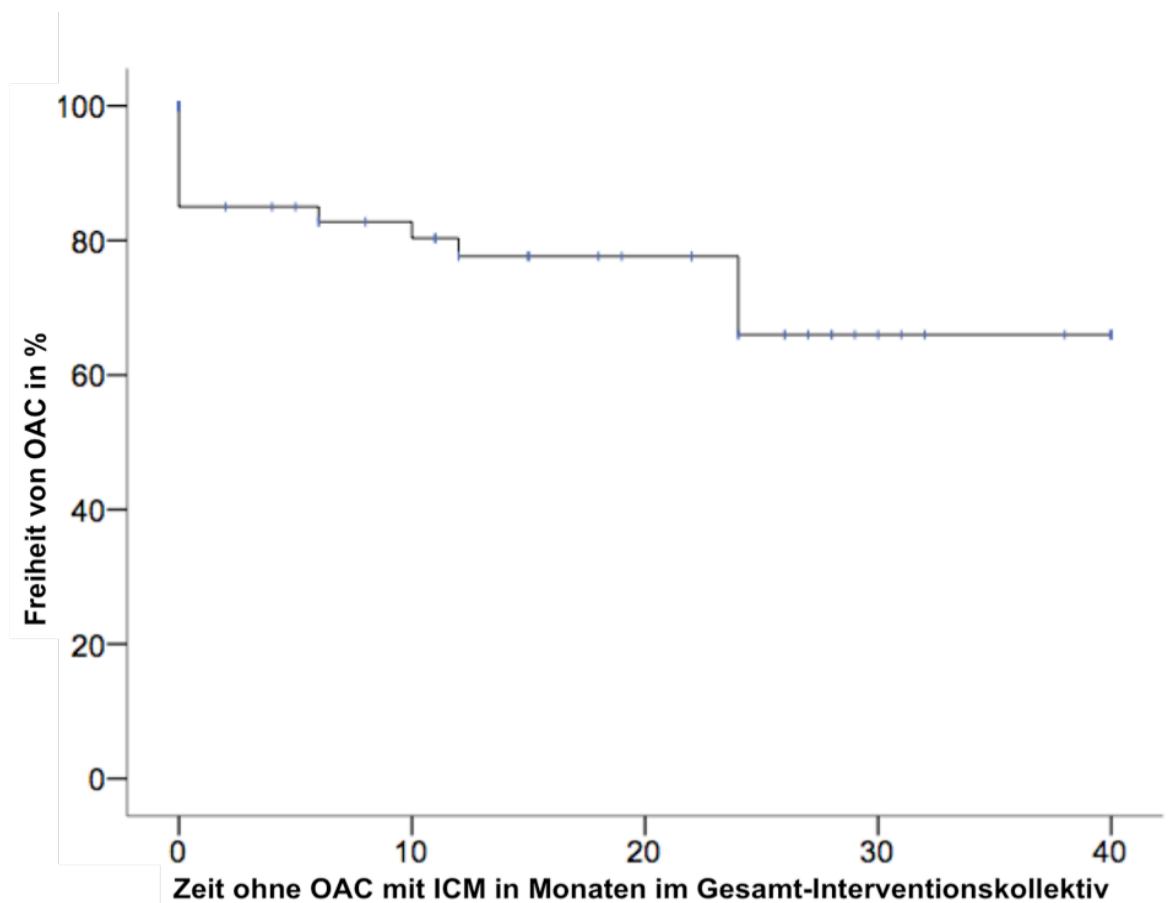
**Abb. 3.2.** Zeit in Monaten bis zum VHF-Rezidiv im Rezidivkollektiv nach Beginn der Selbstabfrage (n=16)

Bei insgesamt fünf Patienten wurden Episoden von atypischem Vorhofflattern aufgezeichnet, welche verzögert, aber alle innerhalb von 48 Stunden detektiert wurden.

### Antikoagulation

Zusätzlich zu den 16 Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv mussten drei Patienten die OAK aus anderen medizinischen Gründen erneut beginnen. Diese Gründe waren entweder eine TBVT oder Lungenarterienembolie.

Die Antikoagulationsfreiheit der 60 Patienten, die alle ohne OAK begonnen haben, ist innerhalb des Beobachtungszeitraumes von durchschnittlich  $32 \pm 12$  Monate in Abb. 3.3 dargestellt. In dieser Zeit konnten ca. 2/3 der Patienten (n=41, 68,3%) ohne OAK auskommen.



**Abb. 3.3.** Antikoagulationsfreiheit in Monaten (n=60)

### Blutungen

Es sind insgesamt zwei Blutungen aufgetreten, die sich außerhalb der 75 antikoagulationsfreien Patientenjahre ereigneten. Eine leichte Blutung (BARC-Typ 2) konnte als Hämorrhoidalblutung identifiziert werden, nachdem der

Patient im Krankenhaus untersucht wurde, welche sich vor dem Absetzen der OAK ereignete. Die schwerwiegende Blutung (BARC-Typ 3) war eine transfusionspflichtige retroperitoneale Blutung, die auftrat, nachdem der Patient die OAK wieder beginnen musste. Die Blutungsrate korrelierte nicht mit dem HAS-BLED-Score ( $p=0,168$ ).

#### Schlaganfall und TIA

Im gesamten Beobachtungszeitrahmen (126 Patientenjahre einschließlich der 75 Patientenjahre ohne OAK) ist kein Schlaganfall oder TIA aufgetreten. Patienten, die Schlaganfall-ähnliche Symptome aufwiesen, wurden durch Fachärzte für Neurologie untersucht und ein Schlaganfall oder TIA mittels Schädel-Angio-CT und klinischer Untersuchungen ausgeschlossen.



### 3.2. Ergebnisse der Kontrollgruppe

**Tab. 3.6.** Charakteristika der Kontrollgruppe (n=60, davon %)

<b>Patientencharakteristika</b>	
<b>Alter</b>	63,5* ± 9,7**
<b>Männer</b>	41 (68,3%)
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	33 (55%)
<b>Herzinsuffizienz</b>	19 (31,7%)
<b>Niereninsuffizienz</b>	13 (21,7%)
<b>Diabetes mellitus Typ 2</b>	20 (33,3%)
<b>Arterielle Hypertonie</b>	48 (80%)
<b>Stroke oder TIA &gt; 15 Monate</b>	11 (18,3%)
<b>Stroke oder TIA ≤ 15 Monate</b>	0
<b>Linker Vorhof Größe (parasternal in mm)</b>	46,7* ± 8,4**

\*Mittelwert, \*\* Standardabweichung

Die meisten Patienten litten unter paroxysmalem Vorhofflimmern (n=28, 46,7%), wobei die Begleiterkrankungen nicht mit der Art des Vorhofflimmerns (koronare Herzerkrankung mit p= 0,716, arterielle Hypertonie mit p= 0,651, Niereninsuffizienz mit p= 0,558 und Diabetes mellitus mit p= 0,522) korrelierten.

**Tab. 3.7** Art des Vorhofflimmerns der Kontrollgruppe (n=60, davon %)

<b>Art des Vorhofflimmerns</b>	
Paroxysmal	28 (46,7%)
Persistierend	24 (40%)
Permanent	8 (13,3%)

**Tab. 3.8** Medikation der Kontrollgruppe (n=60, davon %)

<b>Orale Antikoagulation</b>	
keine	0
Phenprocoumon	41 (68,3%)
Dabigatran	4 (6,7%)
Rivaroxaban	13 (21,7%)
Apixaban	2 (3,3%)
<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b>	5

**Tab. 3.9** sonstige kardiologische medikamentöse Therapie der Kontrollgruppe (n=60, davon %)

Betablocker	59 (98,3%)
Glykoside	13 (21,6%)
Calciumkanalblocker	11 (18,3%)
ACE-Hemmer	41 (68,3%)
AT <sub>1</sub> -Rezeptorantagonisten	5 (8,3%)
Statine	30 (50%)
Diuretikum	37 (61,6%)
Antiarrhythmikum	5 (8,3%)

### Schlaganfall- und Blutungsrisiko

Für jeden Patienten wurde der CHADS<sub>2</sub>- und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score sowie HAS-BLED-Score bestimmt (Tabelle 3.10). Der Median des CHADS<sub>2</sub>-Scores betrug zwei, für den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ergab sich der Wert drei und der HAS-BLED-Score ergab einen Median von zwei.

**Tab. 3.10** Schlaganfall- und Blutungsrisiko der Kontrollgruppe (n=60, davon %)

<b>HAS-BLED-Score</b>	2*
0	2 (3,3%)
1	16 (26,7%)
2	21 (35%)
3	15(25%)
4	5 (8,3%)
5	1 (1,7%)
<b>CHADS<sub>2</sub>-Score</b>	2*
0	7 (11,7%)
1	13 (21,7%)
2	16 (26,7%)
3	16 (26,7%)
4	6 (10%)
5	2 (3,3%)
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</b>	3*
0	1 (1,7%)
1	4 (6,7%)
2	14 (23,3%)
3	16 (26,7%)
4	8 (13,3%)
5	8 (13,3%)
6	6 (10%)
7	3 (5%)

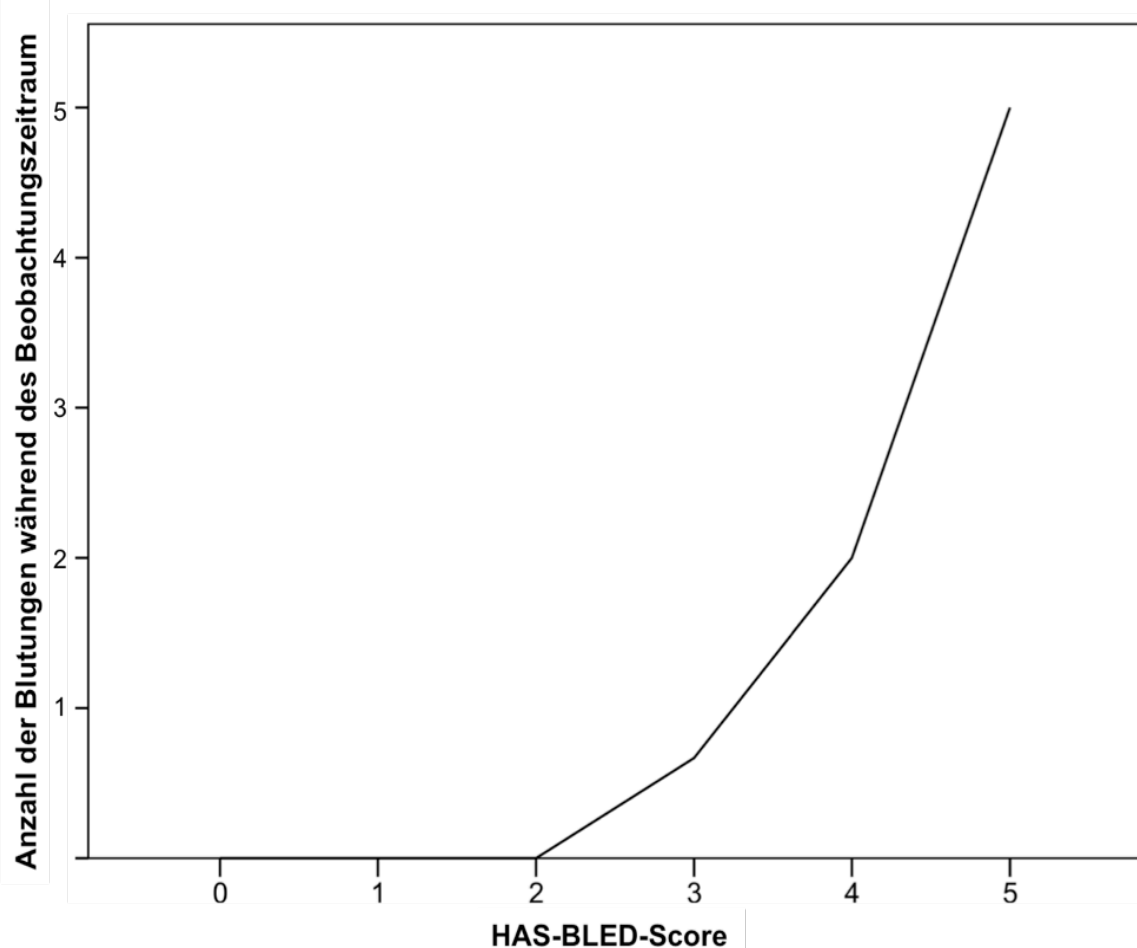
\*Median

## Blutungen

Fünf Patienten (8,3%), die mit permanenter OAK therapiert wurden, haben im Beobachtungszeitraum eine Blutung erlitten. Davon waren zwei Blutungen leichte Blutungen (BARC-Typ 1 und 2) und drei Blutungen schwerwiegende Blutungen (BARC-Typ 3 a/b). Zu den leichten Blutungen zählte 1.) rezidivierende, spontane Epistaxis und 2.) Z.n. unklarem Hb-Abfall (<3 g/dl) nach Phenprocoumon-Überdosierung, der zur Hospitalisierung führte, aber keiner Transfusion bedurfte. Zu den schwerwiegenden Blutungen zählte 1.) obere gastrointestinale Blutung mit relevantem Hämoglobinabfall (>3 g/dl) (Forrest Typ Ib), 2.) relevante postoperative Blutung mit konsekutiver Anämie (Hb-Abfall >3 g/dl) und 3.) eine transfusionspflichtige Blutung aus der A. epigastrica inferior. Die Blutungsrate korrelierte mit dem HAS-BLED-Score ( $p=0,006$ ), aber nicht mit dem CHADS<sub>2</sub>-Score ( $p=0,110$ ) oder mit dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ( $p=0,664$ ).

Die Blutungsrate war identisch in der Gruppe von Patienten die eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon hatten und in der Gruppe der Patienten die mit direkten Thrombin-Inhibitoren ( $p=0,116$ ) therapiert wurden. Alle BARC-Typ 3 a und b -Blutungen traten unter oralen Antikoagulation mit Phenprocoumon auf.

Der Unterschied zwischen den beiden Gesamtgruppen bezüglich hämorrhagischer Ereignisse war statistisch signifikant mit  $p=0,008$ .

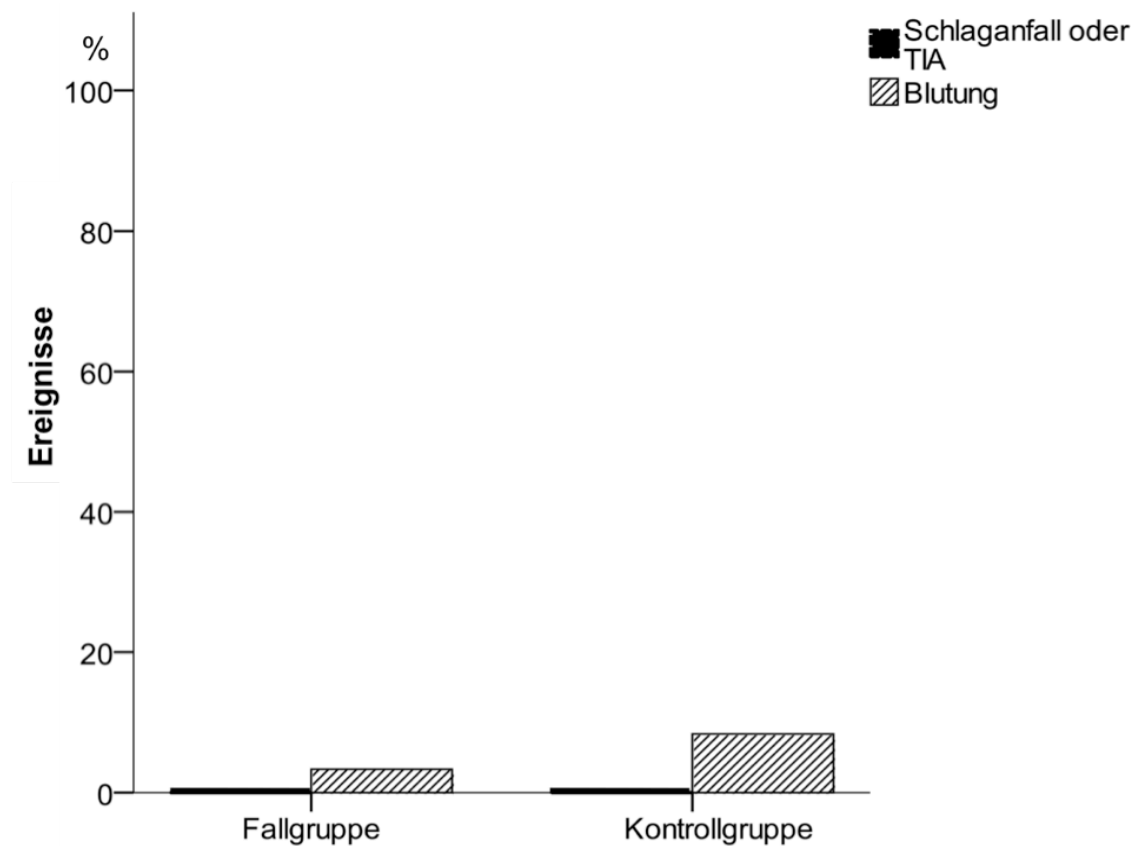


**Abb. 3.4.** Blutungen der Kontrollgruppe während des Beobachtungszeitraumes

### Schlaganfall und TIA

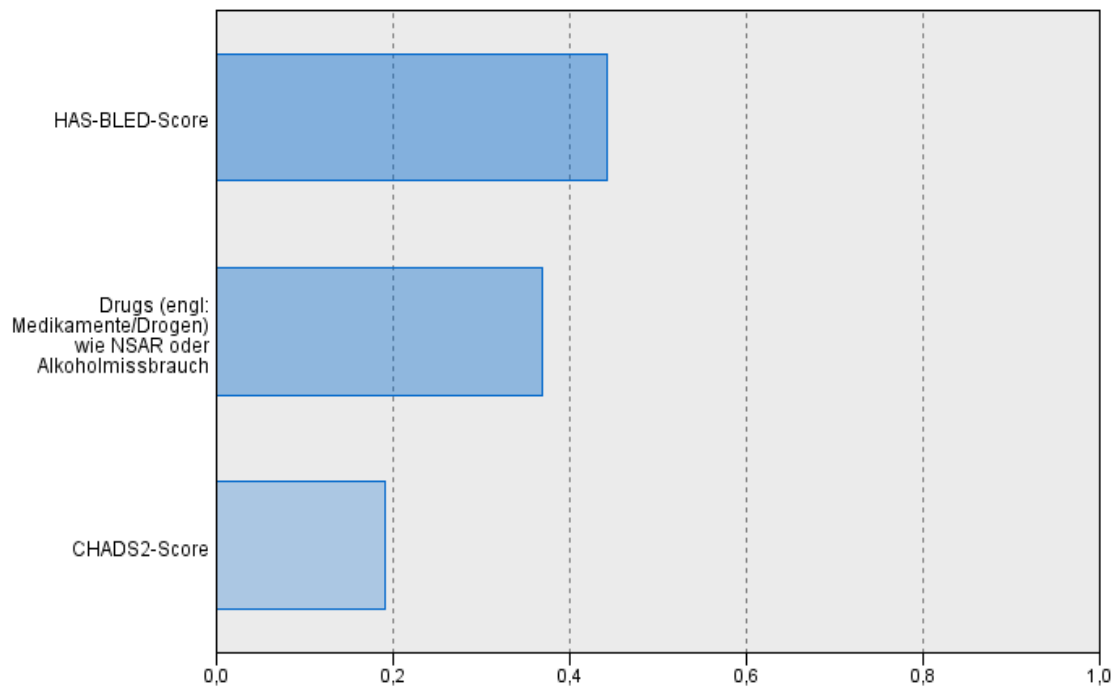
Innerhalb des Beobachtungszeitraumes ist kein Schlaganfall oder TIA aufgetreten. Patienten, die Schlaganfall-ähnliche Symptome aufwiesen, wurden durch Fachärzte für Neurologie untersucht und ein Schlaganfall oder TIA mittels Schädel-Angio-CT und klinischer Untersuchungen ausgeschlossen. Elf Patienten (18,3%) haben anamnestisch einen Schlaganfall (n=6) oder TIA (n=5) außerhalb des Beobachtungszeitraumes erlitten, wobei die Größe des linken Vorhofes darauf keinen Einfluss hatte ( $p=0,497$ ). Dagegen korrelierten HAS-BLED-Score, ( $p=0,017$ ), CHADS<sub>2</sub>-Score ( $p=0,000003$ ) und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ( $p=0,000095$ ) mit anamnestisch stattgehabten ischämischen Ereignissen.

Vergleichend sind in beiden Gruppen keine ischämischen Ereignisse aufgetreten aber in der Kontrollgruppe signifikant mehr Blutungen ( $p=0,008$ ), dargestellt in Abb. 3.5.



**Abb. 3.5.** Vergleich der beiden Gruppen bzgl. ischämischen Ereignissen und Blutungen in Prozent

Prädiktoren für Blutungen finden sich in Abbildung 3.6. Keine Prädiktoren waren Alter ( $p=0,061$ ), Geschlecht, ( $p=0,795$ ) oder Niereninsuffizienz ( $p=0,385$ ).



**Abb. 3.6.** Prädiktoren für Blutungen in der Kontrollgruppe von unwichtig (0) nach wichtig (1)

**Tab. 3.11.** Vergleich der beiden Gruppen (n= jeweils 60)

Variabel	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
KHK	23	33	0,68
HI	4	19	0,000409*
NI	7	13	0,144
Diabetes mellitus	12	20	0,100
AHT	48	48	1,00
CHADS <sub>2</sub> -Score	1,52	2,12	0,007*
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	2,77	3,48	0,018*
Prim. TIA/Stroke	12	11	0,422
HAS-BLED-Sc.	2,36	2,13	0,284
Blutungen	2	5	0,008*

\*signifikant

CHADS<sub>2</sub>-Score und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score sind signifikant unterschiedlich, es sind in beiden Gruppen jedoch keine Schlaganfälle aufgetreten.

Beim HAS-BLED Score besteht kein signifikanter Unterschied, jedoch sind signifikant mehr Blutungen in der Kontrollgruppe aufgetreten (p=0,008).

### Tod

Ein Patient der Interventionsgruppe ist an einem metastasierten Prostatakarzinom verstorben.



#### 4. Diskussion

Die Vorhofflimmerinzidenz in den Industrieländern steigt ständig aufgrund des demographischen Wandels und der Zunahme der kardiovaskulären Risikofaktoren mit gleichzeitiger Erhöhung der daraus folgenden Morbidität und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Bei Vorhofflimmern mit Risikofaktoren ist das Thromboembolierisiko erhöht und eine Dauerantikoagulation indiziert, solange das individuelle Blutungsrisiko dies erlaubt. Für die Berechnung des thromboembolischen Risikos bei Vorhofflimmern hat sich der CHADS<sub>2</sub>- bzw. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC-Score etabliert [59] und zur Berechnung des Blutungsrisikos ist der HAS-BLED-Score weitgehend von internationalen Gesellschaften akzeptiert [66].

Die Radiofrequenz-Ablation und die in den letzten Jahren zunehmend durchgeführte, schonende Variante der Cryo-Ballon-Ablation, sind empfohlene Verfahren bei symptomatischem, Medikamenten-resistentem Vorhofflimmern oder auch als Erstlinientherapie [9]. Trotzdem bleibt unklar, ob die Vorhofflimmerablation mit einer Abnahme der Thromboembolierate einhergeht [9]. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie empfahl in ihrer zum Untersuchungszeitpunkt gültigen Leitlinien für die Behandlung von Vorhofflimmern die systemische orale Antikoagulation für mindestens drei Monate nach Ablation und anschließender Anpassung entsprechend des Thromboembolierisikos. Das Nutzen/Sicherheit-Profil der oralen Antikoagulation nach Vorhofflimmerablation wird kontrovers diskutiert. Große Registerstudien fanden eine eingeschränkte Patienten-Compliance bezüglich der Antikoagulation post-Ablation, mit der Hälfte der Patienten ohne Antikoagulation nach dem ersten Jahr nach Vorhofflimmerablation [46]. Zudem ist unklar ob die Vorhofflimmerlast an sich ein Risikofaktor für thromboembolischen Ereignisse darstellt und wie hoch die eigentliche VHF-Rezidivrate nach Ablation tatsächlich ist. Das SOS-Projekt von Boriani et al., was den Zusammenhang zwischen Vorhofflimmerlast und thromboembolischen Ereignissen untersuchte, zeigte

jedoch, dass ein einstündig anhaltendes Vorhofflimmern mit der höchsten Hazard Ratio für ischämischen Schlaganfall einhergeht [6].

Nach Abnahme der Größe und der Komplikationen von ICM sind derzeit klinische Studien initiiert worden um den klinischen Nutzen der ICM bei Patienten nach Vorhofflimmerablation zu überprüfen, bzw. Informationen bezüglich der Vorhofflimmerlast und deren klinische Relevanz zu gewinnen [42]. Zudem sind die direkten oralen Antikoagulantien mit schnellem Erreichen des therapeutischen Spiegels und verbessertem Sicherheitsprofil heutzutage generell verfügbar und Großteil des Antikoagulationsregimes vieler Patienten die in Frage für eine Vorhofflimmerablation kommen [1, 22].

Wir haben die Langzeit-Blutungs- und -Thromboembolierisiken entsprechend der oralen Antikoagulationsschemata eines Patientenkollektives nach Vorhofflimmerablation an unserer Klinik untersucht. Das Patientenkollektiv wurde in eine Interventionsgruppe und eine Kontrollgruppe geteilt. Die Interventionsgruppe erhielt nach der Vorhofflimmerablation einen ICM und deren Antikoagulationsschema wurde entsprechend der Vorhofflimmerlast nach täglicher ICM-Abfrage angepasst. Wir haben unsere Grenze für den Wiederbeginn der Antikoagulation nach der Arbeit von Boriani auf eine Stunde gesetzt [6]. Nach einem Rezidiv haben wir uns für eine durchgehende Antikoagulation bis zur erneuten Ablation und gegen ein erneutes Absetzen entschieden. Das haben wir unter anderem auf die Arbeit von Martin et. al basiert, die zeigte, dass eine Ereignis-getriggerte Antikoagulation bei herzinsuffizienten Patienten mit Herzschrittmachern kein Vorteil gegenüber eine durchgehende Antikoagulation hat [64]. Als Kontroll-Gruppe wurden „gematchte“- Patienten mit Vorhofflimmern untersucht.

Zusammengefasst ergab sich das Folgende: (I) das aufgrund von Vorhofflimmern verursachte Thromboembolierisiko beider Gruppen war sehr niedrig mit fehlenden zerebrovaskulären Ereignissen im Beobachtungszeitraum und drei Patienten mit Thrombosen der tiefen Beinvenen oder Lungenarterienembolie, (II) Blutungen wurden nur unter oraler Antikoagulation in der Kontrollgruppe beobachtet, (III) bei einem Drittel der Patienten kam es nach Vorhofflimmerablation zu einem Rezidiv und wurden wieder durchgehend

antikoaguliert, (IV) die medianen Blutungs- und Thromboembolierisiken nach CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc- und HAS-BLED-Score waren in den beiden Gruppen ähnlich, (V) der HAS-BLED-Score war ein gutes Tool zur Abschätzung des Blutungsrisikos in der Kontrollgruppe.

Das höchste VHF-Rezidivrisiko wurde in den ersten vier Wochen nach Beginn der Selbstabfrage beobachtet, eine Zeit während der laut ESC-Leitlinien eine orale Antikoagulation abhängig von Risikofaktoren empfohlen wird. Nach der kritischen Phase der ersten vier Wochen fanden sich vier Spätrezidive in den ersten sechs Monaten nach Ablation in der Interventionsgruppe. Das Thromboembolierisiko war trotz eines medianen CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von drei, bei dem die europäische und amerikanische Gesellschaft eine dauerhafte orale Antikoagulation empfehlen, sehr niedrig. Unter Umständen kann das sehr niedrige Thromboembolierisiko dem engen Arzt-Patienten-Kontakt zugerechnet werden, obwohl eine Compliance der antikoagulativen Therapie nicht überprüft wurde.

Unsere Ergebnisse stimmen mit dem 2012 *HRS/EHRA/ECAS expert consensus on ablation of atrial fibrillation* mit ablationassoziiertes Thromboembolierate von 0 bis 1% überein (Risiko für Stroke 0,23% + für TIA 0,71%) [11]. Nach Absetzen der oralen Antikoagulation kam es nicht zu thromboembolischen Ereignissen und die orale Antikoagulation ging wie erwartet mit Blutungsereignisse einher. Die Ergebnisse unserer Untersuchung weisen drauf hin, dass das relevante mit OAK-assoziierte Blutungsrisiko gegenüber dem Nutzen einer Thromboembolierisikoreduktion nach Vorhofflimmerablation überwiegt. Diese Interpretation sollte natürlich mit Vorsicht in Betracht gezogen werden, da unsere Arbeit eine kleine Fallzahl und schon damit eine niedrige Ereignisrate hatte (*underpowered*).

Bei einem auf dem Eventrecorder dokumentierten Vorhofflimmerrezidiv wurde zunächst bei jedem Patienten eine Antikoagulation eingeleitet und nach ärztlichem Ausschluss eines tatsächlichen Rezidivs wurde erneut ein Absetzen der Antikoagulation unter täglicher ICM-Abfrage versucht. In einer monozentrischen Studie haben Nademanee et al. bei 635 Patienten mit relativ hohem Risiko für Thrombembolien nach Vorhofflimmerablation dokumentiert,

dass Patienten im Sinusrhythmus ohne OAK nur ein 3%-iges 5-Jahres-Schlaganfallrisiko hatten, während Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv unter OAK ein 23%-iges Risiko vorwiesen [73].

Die bis jetzt uns bekannten Studien mit Absetzen von OAK nach Vorhofflimmerablation liefen mit Langzeit-EKG, 12-Kanal-EKG in standardisierten Abständen oder ohne kontinuierlichem EKG-Monitoring, sodass das Absetzen von OAK mit einem unsicheren Thromboembolierisiko verbunden war. In unserer Studie wurde das Absetzen standardisiert kontrolliert mit einem kontinuierlichen EKG-Monitoring durch den ICM und jeder Patient hatte unsere rhythmologische Ambulanz als Ansprechpartner im Falle eines Rezidivs oder einer falsch-positiven ICM-Meldung. Das ist im klinischen Alltag nicht für jeden Patienten umsetzbar, aber mit verbesserter ICM-Technologie und Anpassung zur Programmierung zur Vermeidung von Artefakten und falsch-positiven Meldungen und Schulung von nicht-wissenschaftlichem Personal in die Handhabung von ICMs, wäre die Steuerung der Antikoagulation im Sinne einer personalisierten Therapie nach Vorhofflimmerablation jedoch möglich. Damit wäre es möglich eine Langzeit-Antikoagulation nach Vorhofflimmerablation bei Patienten ohne Indikation zu vermeiden und dadurch die Blutungsereignisse zu minimieren, sowie die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen.

Unsere Analyse bestätigt das mittelfristig niedrige Thromboembolierisiko nach Vorhofflimmerablation. Obwohl das OAK-assoziierte Blutungsrisiko niedrig war, scheinen die schwerwiegenden Blutungen den Nutzen von OAK zu überwiegen.

In Abbildung 4.1. und Abbildung 4.2. wurde das Risiko einen Schlaganfall oder Blutung zu erleiden (nach Tabelle 1.3. und 1.5.) grafisch dargestellt und die Mediane des CHADS<sub>2</sub>- und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score sowie HAS-BLED-Score der Interventionsgruppe eingezeichnet. Somit ergab sich für die Patienten der Interventionsgruppe (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score im Median von drei) ein jährliches Schlaganfallrisiko von max. 3,2% und ein potentielles Blutungsrisiko bei permanenter OAK von 4,1%.

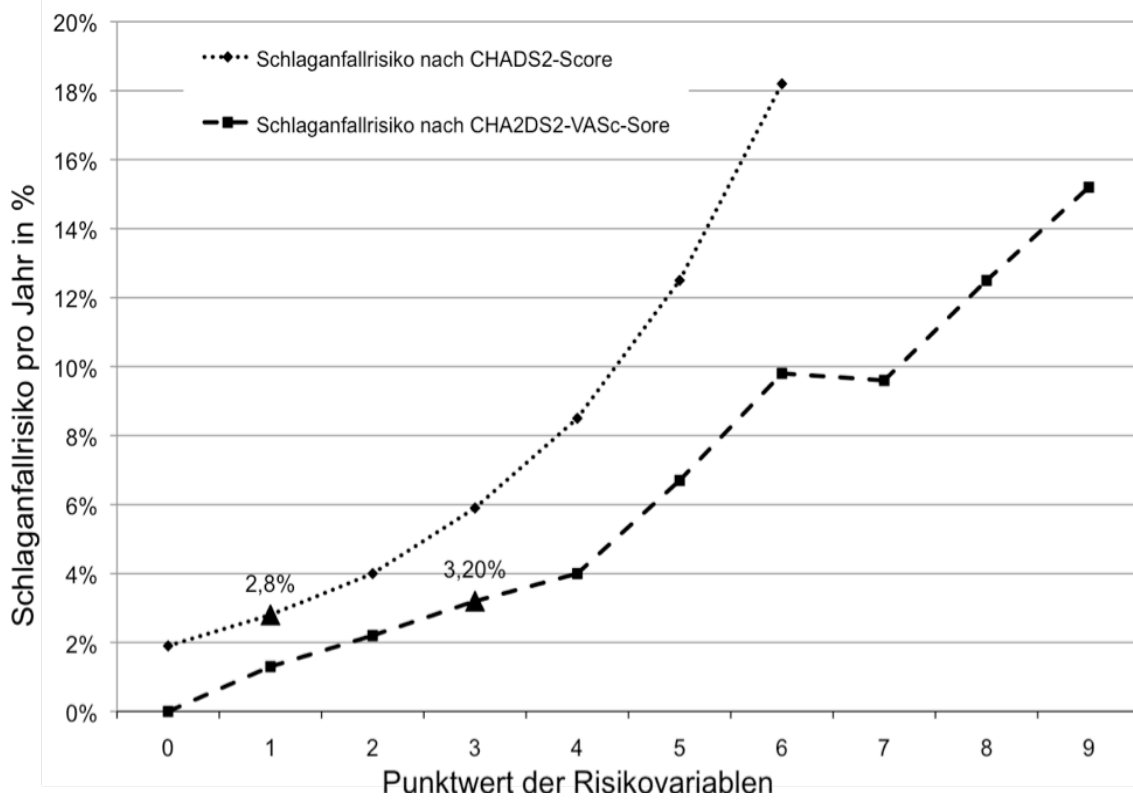


Abb. 4.1. Schlaganfallrisiko der Interventionsgruppe nach CHADS<sub>2</sub>- und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score

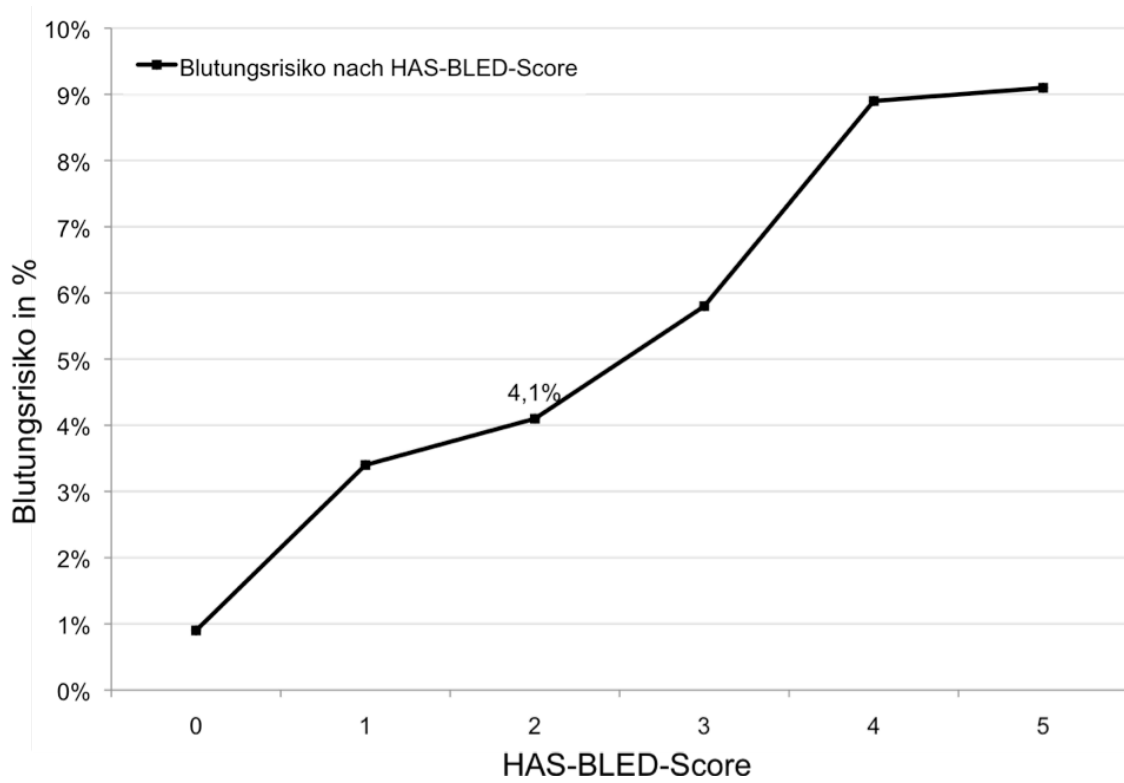


Abb. 4.2. Potentielles Blutungsrisiko der Interventionsgruppe nach HAS-BLED-Score (Median von zwei)

Mit Hilfe unseres Algorithmus (siehe Abb. 2.2.) konnten wir bei hoher Patienten-Compliance einen sicheren, effektiven und innovativen Weg aufzeigen, damit bei Patienten nach VHF-Ablation, auf eine permanente orale Antikoagulation verzichtet werden kann. Es hat sich gezeigt, dass in der Kontrollgruppe, bei Patienten die permanent eine orale Antikoagulation einnehmen, signifikant mehr Blutungen auftraten. Die Inzidenz der cerebrovaskulären Ischämien war jedoch nicht signifikant erniedrigt im Vergleich zur Interventionsgruppe. Diese Hypothese sollte jedoch in großen, randomisierten Studien überprüft werden.

Auffallend war ein signifikant höherer Wert von herzinsuffizienten Patienten in der Kontrollgruppe. Da HI eine Komplikation von VHF sein kann, könnte dies durch die Grunderkrankung erklärt werden. Dies konnte ebenfalls in anderen Studien beobachtet werden. Gottdiner et al. haben gezeigt, dass VHF mit einem 1,65-fach erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer HI bei Patienten über 65 Jahren assoziiert ist [30].

Häufig verlaufen VHF-Rezidive nach erfolgreicher PVI unbemerkt einher [75, 80]. Unserer Strategie, die Patienten mittels ICM zu überwachen, zeigt einen sicheren und innovativen Weg, Rezidive früh- und rechtzeitig zu erkennen um eine entsprechende Therapie schnellstmöglich einleiten zu können.

#### Limitationen

Die Hauptlimitation ist die relativ niedrige Patientenzahl bei sehr niedriger Ereignisrate. Eine weitere Limitation der Studie ist die fehlende Information bezüglich der Phenprocoumon-Einstellung, bzw. der INR-Werte und der Compliance der Einnahme von OAK. Zudem wurde eine dauerhafte Antikoagulation bei Rezidiv angesetzt ohne erneutes Absetzen bei Konversion und Erhalt des Sinusrhythmus. Das Patientenkollektiv wurde nicht randomisiert eingeschlossen, sondern selektiert, damit ein sicheres Umgehen mit einem ICM-Monitor, Verstand von Notfall-Strategien und Compliance sichergestellt war. Das sind jedoch Eigenschaften, die bei vielen Patienten die für Vorhofflimmerablation in Frage kommen, da dies eine elektive Lebensqualität

verbessernde Intervention ist. Zudem gab es unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten pro Patienten.

Ebenfalls nicht strukturiert erfasst wurde die tatsächliche Beeinflussung dieser Intervention auf die Lebensqualität der Patienten. In den regelmäßig durchgeführten Nachbeobachtungen berichteten die Patienten jedoch positiv über die abgesetzte OAK, da subjektiv weniger Epistaxis, Blutungen nach Bagatellverletzungen und eine niedrigere Hämatomneigung den Lebensalltag positiv beeinflussen würden. Zusätzlich fällt häufig das post- bzw. perioperative *Bridging* mit niedermolekularen Heparinen weg. Ein weiterer Aspekt, der in dieser Studie unberücksichtigt blieb, war der volkswirtschaftliche Aspekt. Eine Gegenüberstellung der Kosten von Ablation, ICM, Implantation und Pflege des ICMs im Gegensatz zu Kosten für die Medikation, etwaige Labormessungen und Ausgaben für akute Kosten, sowie Langzeitkosten für Komplikationen wurden nicht berücksichtigt, bzw. erhoben, sollten jedoch in die Überlegung von zukünftigen Therapieempfehlungen mit einbezogen werden.

Durch das Match-Pair-Verfahren wurden die Kontrollgruppe nur in Alter und Geschlecht gematched, woraus resultierte, dass die Kontrollgruppe morbider war (Tab. 3.11.). Jedoch sind in der Kontrollgruppe signifikant mehr Blutungen aufgetreten bei ähnlichem und nicht signifikantem Unterschied im HAS-BLED-Score. Des Weiteren kann es zu erinnerungsbedingten Verzerrungen (*recall bias*) bei retrospektiver Datenabfrage gekommen sein.

### Perspektive

Weitere Studien bezüglich der Verlinkung von Vorhofflimmerepisoden, Vorhofflimmerlast und Schlaganfall-Risiko müssen durchgeführt werden und ebenso Studien bezüglich der Korrelation von Vorhofflimmern und Demenz. Der Ansatz von Vorhofflimmerablation und Telemedizin, bzw. *Monitoring* mit ICMs ist sehr vielversprechend was die Primär- und Sekundärprävention betrifft [42]. Studien sind unterwegs zur Beurteilung dieser Korrelation bei Patienten mit bereits implantierten kardialen Geräten wie Schrittmacher oder ICDs [42], aber ähnliche Studien könnten mit ICMs durchgeführt werden. Insbesondere Patienten mit kryptogenem Schlaganfall könnten von einer

Ereignis-getriggerten Antikoagulation profitieren, da durch ICMs ein Monitoring für eine viel längere Zeitspanne möglich ist. Prospektive Studien mit Randomisierung nach Vorhofflimmerlast mit harten klinischen Endpunkten wären notwendig um über den Stellenwert einer Ereignis-getriggerten Antikoagulation zu entscheiden. Je einfacher die Handhabung der ICMs wird und je höher die Sensitivität und Spezifität, desto sicherer kann die Ereignis-getriggerte Antikoagulation durchgeführt werden und desto höher würde die Patienten-Compliance werden.



## 5. Zusammenfassung

Aufgrund der steigenden Inzidenz von Vorhofflimmern und der möglichen Folgen wird diese Erkrankungen in den nächsten Jahren und Jahrzehnten eine Herausforderung für das Gesundheitssystem werden und erfordert die Entwicklung neuer und sicherer Therapieregime. Immer häufiger wird zur Behandlung bei Vorhofflimmern eine Vorhofflimmerablation durchgeführt. Häufig kommt es danach mittelfristig zu keinem Rezidiv. Dennoch ist bei Patienten ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 2$  eine orale Antikoagulation indiziert und erhöht somit ihr Blutungsrisiko. Wir untersuchten einen Algorithmus, die Patienten mittels ICM sicher überwacht von einer oralen Antikoagulation abzusetzen und Vorhofflimmerrezidive rechtzeitig zu erkennen. Im Vergleich dazu untersuchten wir eine matched-pair Patientengruppe, die bei Vorhofflimmern permanent orale Antikoagulation einnahm zu den Hauptendpunkten Blutungen, Schlaganfall und Tod. Die beiden Gruppen bestanden aus jeweils 60 Probanden, wobei in der Interventionsgruppe nach Ablation die Antikoagulation pausiert wurde und die Patienten in die tägliche Selbstabfrage des ICMs instruiert wurden. Insgesamt 16 von 49 Patienten (32,7%), die einer primären VHF-Ablation unterzogen wurden, haben in dem Beobachtungszeitraum ein Rezidiv erlitten und wurden wieder permanent antikoaguliert. Im Beobachtungszeitraum konnten ca. 2/3 der Patienten (n=41, 68,3%) ohne OAK auskommen. In diesem Zeitraum ist keine Blutung oder Schlaganfall aufgetreten. In der Kontrollgruppe fanden sich ebenfalls kein Auftreten von Schlaganfällen, jedoch signifikant mehr Blutungen.

Zusammenfassend haben wir mit unserer Therapiestrategie die Patienten mit VHF-Ablation sicher von der oralen Antikoagulation befreien und somit ein potentiell Blutungsrisiko gemäß ihrer Risikofaktoren von durchschnittlich 4,1% umgehen können. Ebenfalls erfolgreich detektiert wurden Vorhofflimmerrezidive und das daraus resultierende durchschnittliche 3,2%-ige Schlaganfallrisiko wurde nicht erreicht. Diese Ergebnisse müssen jedoch in größeren Studien mit höherer Fallzahl verifiziert werden.

## 6. Abbildungen und Tabellen

### Abbildungen

- 1.1. Grafik der 69 Foci von 45 Patienten, die VHF triggern
  - 1.2. Schematische Darstellung eines Reentry-Kreislaufs. Erregungsfront trifft auf refraktäres Myokard: Erregungsfront sistiert
  - 1.3. Schematische Darstellung eines Reentry-Kreislaufs: Erregungsfront trifft auf erregbares Myokard: Erregungsfront persistiert
  - 1.4. EKG bei Vorhofflimmern
  - 1.5. Front- und Seitansicht eines implantierbaren Eventrecorders (ICM)
  - 1.6. Beispiel ‚patient assistant‘
  - 1.7. Die verschiedenen Typen des VHF
- 
- 2.1. Studiendesign
  - 2.2. Algorithmus des Absetzens der OAK und Procedere
  - 2.3. Studienverlauf
- 
- 3.1. Art der Ablation
  - 3.2. Zeit in Monaten bis zum VHF-Rezidiv im Rezidivkollektiv
  - 3.3. Antikoagulationsfreiheit in Monaten
  - 3.4. Blutungen der Kontrollgruppe während des Beobachtungszeitraumes
  - 3.5. Vergleich der beiden Gruppen bzgl. ischämischen Ereignissen und Blutungen in Prozent
  - 3.6. Prädiktoren für Blutungen in der Kontrollgruppe
- 
- 4.1. Schlaganfallrisiko der Interventionsgruppe nach CHADS<sub>2</sub>- und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score
  - 4.2. Potentielles Blutungsrisiko der Interventionsgruppe nach HAS-BLED-Score

### Tabellen

- 1.1. Risiko für VHF nach dem Framingham-Risiko-Score
  - 1.2. Risikovariablen des CHADS<sub>2</sub>-Score
  - 1.3. Risiko einen Schlaganfall zu erleiden in Bezug auf den CHADS<sub>2</sub>-Score
  - 1.4. Risikovariablen des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score
  - 1.5. Risiko einen Schlaganfall zu erleiden in Bezug auf den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score
  - 1.6. Anleitung zur Thromboembolieprophylaxe
  - 1.7. HAS-BLED-Score für Blutungen
- 
- 2.1. BARC-Definition für Blutungen
- 
- 3.1. Charakteristika der Interventionsgruppe
  - 3.2. Art des Vorhofflimmerns der Interventionsgruppe
  - 3.3. Medikation der Interventionsgruppe vor Implantation

- 3.4. sonstige kardiologische medikamentöse Therapie der Interventionsgruppe
- 3.5. Schlaganfall- und Blutungsrisiko der Interventionsgruppe
- 3.6. Charakteristika der Kontrollgruppe
- 3.7. Art des Vorhofflimmerns der Kontrollgruppe
- 3.8. Medikation der Kontrollgruppe
- 3.9. sonstige kardiologische medikamentöse Therapie der Kontrollgruppe
- 3.10. Schlaganfall- und Blutungsrisiko der Kontrollgruppe

## 7. Literaturverzeichnis:

- [1.] Ahmad Y, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: concepts and controversies. *Current Cardiology Reviews*. 2012;8(4):290-301.
- [2.] Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kleber AG, Lab MJ, Legato MJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;103(5):769-77.
- [3.] Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(4):482-3.
- [4.] Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4.
- [5.] Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *The American Journal of Cardiology*. 1998;82(12):1545-7, A8.
- [6.] Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *European Heart Journal*. 2014;35(8):508-16.
- [7.] Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 1997;336(13):905-11.
- [8.] Bunch TJ, May HT, Bair TL, Weiss JP, Crandall BG, Osborn JS, et al. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS2 score. *Heart Rhythm*. 2013;10(9):1272-7.
- [9.] Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 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*. 2012;14(4):528-606.
- [10.] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation *European Heart Journal*. 2012;33(21):2719-47.
- [11.] Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3(1):32-8.
- [12.] Chao TF, Lin YJ, Tsao HM, Tsai CF, Lin WS, Chang SL, et al. CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(23):2380-5.
- [13.] Charitos EI, Ziegler PD, Stierle U, Robinson DR, Graf B, Sievers HH, et al. How often should we monitor for reliable detection of atrial fibrillation

recurrence? Efficiency considerations and implications for study design. *PLoS one*. 2014;9(2):e89022.

[14.] Cohen M, Naccarelli GV. Pathophysiology and disease progression of atrial fibrillation: importance of achieving and maintaining sinus rhythm. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008;19(8):885-90.

[15.] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-51.

[16.] Cooke G, Doust J, Sanders S. Is pulse palpation helpful in detecting atrial fibrillation? A systematic review. *The Journal of Family Practice*. 2006;55(2):130-4.

[17.] Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, Boineau JP. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Annals of Surgery*. 1996;224(3):267-73.

[18.] Dagues N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, et al. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2009;20(9):1014-9.

[19.] Damiano RJ, Jr., Gaynor SL, Bailey M, Prasad S, Cox JL, Boineau JP, et al. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003;126(6):2016-21.

[20.] de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(8):725-31.

[21.] Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke*. 2009;40(6):2276-93.

[22.] Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation*. 2010;121(13):1523-32.

[23.] Elayi CS, Verma A, Di Biase L, Ching CK, Patel D, Barrett C, et al. Ablation for longstanding permanent atrial fibrillation: results from a randomized study comparing three different strategies. *Heart Rhythm*. 2008;5(12):1658-64.

[24.] Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, Yoerger DM, MacRae CA. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation*. 2003;107(23):2880-3.

[25.] Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Archives of Internal Medicine*. 1995;155(5):469-73.

[26.] Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *European Heart Journal*. 2004;25(16):1385-94.

[27.] Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-70.

[28.] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093-104.

- [29.] Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, Paterson JM, Hellings C, Juurlink DN. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *Canadian Medical Association Journal*. 2013;185(2):E121-7.
- [30.] Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(6):1628-37.
- [31.] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981-92.
- [32.] Hagens VE, Van Gelder IC, Crijns HJ, Group RACVECOPAFS. The RACE study in perspective of randomized studies on management of persistent atrial fibrillation. *Cardiac Electrophysiology Review*. 2003;7(2):118-21.
- [33.] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):659-66.
- [34.] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*. 2007;146(12):857-67.
- [35.] Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke*. 1999;30(6):1223-9.
- [36.] Hendrikx T, Rosenqvist M, Wester P, Sandstrom H, Hornsten R. Intermittent short ECG recording is more effective than 24-hour Holter ECG in detection of arrhythmias. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14:41.
- [37.] Herbert Renz-Polster SK. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München: Urban&Fischer Verlag; 2008.
- [38.] Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck KH, Lebedev D, et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3(2):141-7.
- [39.] Hobbs WJ, Van Gelder IC, Fitzpatrick AP, Crijns HJ, Garratt CJ. The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1999;10(6):866-70.
- [40.] Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9244):1789-94.
- [41.] Hohnloser SH, Singh BN. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: definition, electrophysiologic mechanisms, incidence, predisposing factors, and clinical implications. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1995;6(10 Pt 2):920-36.
- [42.] Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA) [Internet]. [cited 19 Jan 2017]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01938248?term=ARTESiA&rank=1>.

- [43.] Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011;124(20):2264-74.
- [44.] Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118(24):2498-505.
- [45.] Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *The American Journal of Cardiology*. 1998;82(8A):2N-9N.
- [46.] Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Johannessen A, Kober L, Hvidtfeldt M, et al. Oral anticoagulation therapy after radiofrequency ablation of atrial fibrillation and the risk of thromboembolism and serious bleeding: long-term follow-up in nationwide cohort of Denmark. *European Heart Journal*. 2015;36(5):307-14a.
- [47.] Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2012;7(S 02):S84-S7.
- [48.] Kerr CR, Humphries K. Gender-related differences in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(7):1307-8.
- [49.] KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney International Supplements*. 2009(113):S1-130.
- [50.] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-78.
- [51.] Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9342):1275-9.
- [52.] Kottkamp H, Bender R, Berg J. Catheter ablation of atrial fibrillation: how to modify the substrate? *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(2):196-206.
- [53.] Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2016.
- [54.] Kunz G, Raeder E, Bruckhardt D. What does the symptom "palpitation" mean? - Correlation between symptoms and the presence of cardiac arrhythmias in the ambulatory ECG. *Zeitschrift für Kardiologie*. 1977;66(3):138-41.
- [55.] Levy S, Breithardt G, Campbell RW, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 1998;19(9):1294-320.
- [56.] Lewalter T, Lüderitz B. *Herzrhythmusstörung - Diagnostik und Therapie* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010.
- [57.] Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760-4.
- [58.] Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk

stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41(12):2731-8.

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

[60.] Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.

[61.] Magnani JW, Rienstra M, Lin H, Sinner MF, Lubitz SA, McManus DD, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation*. 2011;124(18):1982-93.

[62.] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281-357.

[63.] Markides V, Schilling RJ. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart*. 2003;89(8):939-43.

[64.] Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, Wathen MS, Choucair WK, Lip GY, et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *European Heart Journal*. 2015;36(26):1660-8.

[65.] Mathew J, Hunsberger S, Fleg J, Mc Sherry F, Williford W, Yusuf S. Incidence, predictive factors, and prognostic significance of supraventricular tachyarrhythmias in congestive heart failure. *Chest*. 2000;118(4):914-22.

[66.] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.

[67.] Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation*. 1991;84(1):40-8.

[68.] Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation*. 2000;101(11):1282-7.

[69.] Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119-25.

[70.] Mont L, Tamborero D, Elosua R, Molina I, Coll-Vinent B, Sitges M, et al. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace*. 2008;10(1):15-20.

[71.] Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311(7):692-700.



- [72.] Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2008;118(8):800-7.
- [73.] Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, Karwecki M, Moran MD, Visessook N, et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(8):843-9.
- [74.] Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002;415(6868):219-26.
- [75.] Neumann T, Erdogan A, Dill T, Greiss H, Berkowitsch A, Sperzel J, et al. Asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Europace*. 2006;8(7):495-8.
- [76.] Neuzner J, Pitscher HF. Vorhofflimmern - Vorhofflattern : Aktuelle Diagnostik und Therapie. 2 ed. Darmstadt Steinkopff Verlag; 2007.
- [77.] Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest*. 2004;126(2):476-86.
- [78.] Oral H, Chugh A, Good E, Igic P, Elmouchi D, Tschopp DR, et al. Randomized comparison of encircling and nonencircling left atrial ablation for chronic atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2005;2(11):1165-72.
- [79.] Oral H, Chugh A, Ozaydin M, Good E, Fortino J, Sankaran S, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;114(8):759-65.
- [80.] Oral H, Veerareddy S, Good E, Hall B, Cheung P, Tamirisa K, et al. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2004;15(8):920-4.
- [81.] Packer DL. Catheter Ablation vs Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial (CABANA). [cited 19 Jan 2017]. [Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911508>].
- [82.] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883-91.
- [83.] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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*. 2010;138(5):1093-100.
- [84.] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016.
- [85.] Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96(7):2455-61.
- [86.] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.

- [87.] Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 1999;84(9A):131R-8R.
- [88.] Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
- [89.] Schnabel RB, Aspelund T, Li G, Sullivan LM, Suchy-Dicey A, Harris TB, et al. Validation of an atrial fibrillation risk algorithm in whites and African Americans. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(21):1909-17.
- [90.] Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr., et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009;373(9665):739-45.
- [91.] Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2012;109(16):293-9.
- [92.] Somerville S, Somerville J, Croft P, Lewis M. Atrial fibrillation: a comparison of methods to identify cases in general practice. *The British Journal of General Practice*. 2000;50(458):727-9.
- [93.] Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace*. 2011;13(8):1110-7.
- [94.] Task Force m, Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace*. 2009;11(5):671-87.
- [95.] van Weert HC. Diagnosing atrial fibrillation in general practice. *BMJ*. 2007;335(7616):355-6.
- [96.] Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1812-22.
- [97.] Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(8):2955-68.
- [98.] Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *Journal of Thrombosis Haemostasis*. 2005;3(8):1843-53.
- [99.] Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15(4):486-93.
- [100.] Willems S, Klemm H, Rostock T, Brandstrup B, Ventura R, Steven D, et al. Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *European Heart Journal*. 2006;27(23):2871-8.
- [101.] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
- [102.] Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(3):229-34.

[103.] Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347(23):1825-33.

[104.] Zuern CS, Kiliass A, Berlitz P, Seizer P, Gramlich M, Muller K, et al. Anticoagulation after catheter ablation of atrial fibrillation guided by implantable cardiac monitors. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2015;38(6):688-93.

## **8. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie und Kreislauferkrankungen der Universitätsklinik Tübingen unter der Betreuung von PD Dr. med. Jürgen Schrieck durchgeführt.

Herr PD Dr. med. Jürgen Schrieck war an der Konzeption der Studie beteiligt, er hat das Projekt betreut, das vorliegende Manuskript korrigiert und einen Teil der Publikation verfasst.

Literaturrecherche, Datenauswertung, Ergebnisdiskussion sowie Erstellung des Manuskripts wurden eigenständig von mir durchgeführt. Zusätzlich war ich an der Verfassung der Publikation beteiligt.

Datenerhebung erfolgte nach vorheriger Anleitung durch Dr. med. Antonios Kiliass.

Frau Prof. Dr. Christine Zürn war an der Konzeption der Studie beteiligt. Sie und Dr. med. Antonios Kiliass haben einen großen Teil der Publikation verfasst.

Ich versichere, das vorliegende Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## **9. Veröffentlichungen**

Zuern CS, Kiliyas A, Berlitz P, Seizer P, Gramlich M, Muller K, et al. Anticoagulation after catheter ablation of atrial fibrillation guided by implantable cardiac monitors. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2015;38(6):688-93.

## **10. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Jürgen Schrieck für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung.

Dr. med. Antonios Kiliass danke ich für die zahlreichen Hilfestellungen und gute Betreuung während des Dissertationsprojektes.

Meinen Freunden, insbesondere Athanasios Karathanos und meiner Familie danke ich für die Unterstützung, Motivation sowie das häufige Erinnern an die Fertigstellung der Arbeit.