

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Fortführen vs. Absetzen der oralen Antikoagulation nach Katheterablation von Vorhofflimmern - Analyse der Inzidenzen von thromboembolischen Ereignissen und Blutungskomplikationen in einem großen Patientenkollektiv

Lena Pracht

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Isabel Deisenhofer

2. Priv.-Doz. Dr. Maria I. Bernlochner

Die Dissertation wurde am 22.10.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
1. Einleitung.....	1
1.1 Allgemeines zu Vorhofflimmern.....	1
1.2 Vorbeugen von thromboembolischen Ereignissen mittels OAK.....	4
1.2.1 Risikostratifizierung mit CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score.....	4
1.2.2 OAK - Prävention von Schlaganfall und Blutungsrisiko.....	6
1.2.3 Risiko von Blutungen unter OAK.....	8
1.3 Therapie bei Vorhofflimmern.....	9
1.3.1 Katheterablation bei Vorhofflimmern.....	11
1.3.2 Outcome nach Katheterablation von AF.....	13
1.3.3 Antithrombotische Therapie während und nach der Katheterablation.....	13
2. Kann nach der erfolgreichen Katheterablation die orale Antikoagulation abgesetzt werden, ohne dadurch die Inzidenz von zerebralen Insulten zu erhöhen?.....	15
3. Methoden.....	15
3.1 Patientenkollektiv.....	15
3.2 Therapie von paroxysmalem Vorhofflimmern mittels Katheterablation.....	16
3.3 Follow-up Untersuchungen.....	19
3.3.1 Ambulantes Follow-up.....	19
3.3.2 Telefonisches Follow-up.....	21
3.4 Statistische Analyse.....	21
4. Patientenkollektiv.....	23
5. Ergebnisse	24
5.1 Gesamtkollektiv.....	24
5.1.1 Einnahme der OAK nach erfolgreicher Katheterablation.....	25
5.1.2 CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score der Patienten.....	25
5.1.3 HAS-BLED-Score der Patienten.....	27
5.1.4 Inzidenz zerebraler thromboembolischer Ereignisse.....	28
5.1.5 Inzidenz von hämorrhagischen Ereignissen.....	28
5.1.6 Inzidenz von Rezidiven.....	28
5.2 Zerebrale Ereignisse in den Gruppen OAK+ vs. OAK-.....	30
5.2.1 Inzidenz zerebraler thromboembolischer Ereignisse und Hazard Ratio.....	30
5.2.2 Patienten mit zerebralem Ereignis.....	32
5.2.3 Vergleich des CHA ₂ DS ₂ -VASc-Scores der Patienten mit zerebralem Ereignis.....	36
5.2.4 Zeitabstand der zerebralen Ereignisse zur Katheterablation.....	36
5.3 Vergleich der Patienten mit hämorrhagischem Ereignis.....	36
5.3.1 Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse.....	36

5.3.2 Art der Hämorrhagien.....	38
5.3.3 HAS-BLED-Score der Patienten.....	40
5.3.4 Zeitabstand der Hämorrhagien zur Katheterablation.....	40
5.4 Verteilung der oralen Antikoagulanzen.....	40
6. Diskussion.....	42
6.1 Gesamtkollektiv.....	42
6.1.1 Lost to Follow-up:.....	42
6.1.2 Baseline Charakteristika:.....	42
6.1.3 Einnahme der OAK und CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score.....	43
6.1.4 Rezidive.....	44
6.2 Zerebrale thromboembolische Ereignisse.....	45
6.3 Hämorrhagische Ereignisse.....	49
6.4 Rechtfertigt die Prävention thromboembolischer Ereignisse das Blutungsrisiko?	51
7. Limitationen der Studie.....	53
8. Schlussfolgerungen.....	53
9. Zusammenfassung.....	54
10. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	55
10.1 Tabellenverzeichnis.....	55
10.2 Abbildungsverzeichnis.....	55
11. Abkürzungsverzeichnis.....	56
12. Literaturverzeichnis.....	58
13. Anhang.....	65
13.1 Fragebogen Telefonisches Follow-up.....	65
15. Danksagung.....	66

1. Einleitung

1.1 Allgemeines zu Vorhofflimmern

Definition:

Bei Vorhofflimmern (AF) handelt es sich um die häufigste Form der supraventrikulären Tachyarrhythmie (Herold, 2013), welche in der weltweiten Bevölkerung eine steigende Inzidenz und steigende Prävalenz aufweist (Schnabel et al., 2015). Als häufiger Ursprung für die Entstehung von paroxysmalem Vorhofflimmern (pAF) konnten Muskelpotentiale aus den Pulmonalvenenmündungen identifiziert werden (Haïssaguerre et al., 1998). Kennzeichnend für AF sind multiple, kontinuierliche Kreiserregungen in beiden Vorhöfen des Herzens (Hoffmann et al., 2002). Dabei liegt die Frequenz des AF charakteristischerweise zwischen 350 bis 600 Schlägen pro Minute. Durch diese hohe Vorhofflimmerfrequenz kommt es nicht mehr zu einer hämodynamisch wirksamen Vorhofkontraktion (Herold, 2013). Dadurch ist eine vollständige Kontraktion des Vorhofs nicht mehr möglich, sondern es kommt nur zu einem Zucken der Vorhöfe (Nattel, 2002). Ein kleiner Teil der Vorhoferregungen wird unregelmäßig über den Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) an die Kammern übergeleitet, was eine unregelmäßige Kammeraktion mit unterschiedlicher diastolischer Füllungsdauer erzeugt. Dies führt zu stark wechselnden Schlagvolumina mit Schwankungen des Blutdrucks und zu einem Pulsdefizit (Herold, 2013). Diagnostiziert wird AF mittels einer Elektrokardiografischen (EKG) Dokumentation, welche irreguläre RR-Intervalle ohne eindeutig abgrenzbare P-Wellen zeigt (Eckardt et al., 2016).

AF kann unterteilt werden in verschiedene Verläufe (Eckardt et al., 2016):

- Erstmalig diagnostiziertes AF
- Paroxysmales AF, welches meist binnen 48 Stunden spontan terminiert. AF-Episodendauer < 7 Tage, welche spontan oder mittels Kardioversion in Sinusrhythmus zurückkehrt.
- Persistierendes Vorhofflimmern, welches nicht spontan, jedoch durch therapeutische Intervention in den Sinusrhythmus konvertiert. AF-Episodendauer > 7 Tage.

- Permanentes Vorhofflimmern, nicht therapeutisch konvertierbares Dauervorhofflimmern, dessen Vorliegen vom Patienten und Arzt akzeptiert wird.

Symptome bei AF:

Besonders bei pAF treten Symptome wie Herzklopfen, Schwindelgefühl, Synkopen, Dyspnoe, Angstgefühl, Polyurie und ein unregelmäßiger Puls mit Pulsdefizit auf (Herold, 2013). Jedoch etwa ein Drittel der Patienten sind sich ihres AF nicht bewusst und haben subklinisches, asymptomatisches AF, was als stilles AF bezeichnet wird (Dilaveris and Kennedy, 2017).

Der Schweregrad der Symptome wird durch die EHRA-Klassifikation der European Heart Rhythm Association (EHRA) eingeteilt (Eckardt et al., 2016):

Tabelle 1 Modifizierte EHRA-Klassifikation:

Modifizierter EHRA-Score	Symptome	Beschreibung
I	keine	AF verursacht keinerlei Beschwerden
IIa	leicht	Normale Alltagstätigkeit ist durch AF-bezogene Symptome* nicht beeinträchtigt
IIb	mittelschwer	Normale Alltagstätigkeit ist durch AF-bezogene Symptome nicht beeinträchtigt, aber Patienten sind durch die Symptome* beunruhigt
III	schwer	Normale Alltagstätigkeit ist durch AF-bezogene Symptome beeinträchtigt
IV	behindernd	Normale Alltagstätigkeit ist nicht mehr möglich
* a EHRA-Stadium IIa und IIb lassen sich durch die Beurteilung unterscheiden, ob die Patienten durch ihre AF-Beschwerden funktionell beeinträchtigt sind. Die häufigsten AF-bezogenen Symptome sind Müdigkeit und Kurzatmigkeit unter Belastung, oder, weniger häufig, Herzklopfen und Brustschmerz.		

Tabelle 1 - Modifizierte EHRA-Klassifikation basierend auf Tbl. 6 aus (Eckardt et al., 2016)

Prävalenz des AF:

Die Prävalenz von AF in der deutschen Bevölkerung liegt bei 2,5% bei Patienten zwischen 35 – 74 Jahren und weist einen deutlichen Anstieg der Fallzahlen mit steigendem Alter auf (Schnabel et al., 2012). Bei über 40-Jährigen liegt die Prävalenz für AF bei 2,3%, bei über 65-Jährigen bei 5,9%. Circa 70% der Patienten mit AF sind 65 - 85 Jahre alt (Feinberg et

al., 1995). Laut der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) wird bis zum Jahr 2030 in der Europäischen Union mit 14 -17 Mio. AV-Patienten und 125.000 – 215.000 jährlichen Neuerkrankungen gerechnet (Eckardt et al., 2016). Zwar werden die alternde Bevölkerung und das längere Überleben mit kardiovaskulären Erkrankungen als Hauptgründe für die zunehmende Prävalenz angesehen, jedoch ist eine genaue Ursache nicht vollständig geklärt (Schnabel et al., 2012). AF ist in entwickelten Ländern die am häufigsten anhaltende Herzrhythmusstörung (Eckardt et al., 2016). Das Lebenszeitrisiko an AF zu erkranken beträgt 25% für Männer und Frauen ab einem Alter von 40 Jahren (Lloyd-Jones et al., 2004).

Komplikationen bei AF:

AF ist mit einem erhöhten Sterberisiko und einer hohen Morbidität für Schlaganfall und Herzinsuffizienz verbunden, sowie mit einer verminderten Lebensqualität (Eckardt et al., 2016).

Tabelle 2 Mit AF verbundene kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität:

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

Tabelle 2 - Mit Vorhofflimmern verbundene kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, basierend auf Tbl. 3 aus (Eckardt et al., 2016)

Die klinischen Konsequenzen von AF (Embolien, Herzinsuffizienz, frühe Mortalität) sind von großer Bedeutung. Durch AF bedingte zerebrale Embolien, welche zu ischämischen Schlaganfall und kognitiver Verschlechterung führen, sind die von Patienten und Ärzten am meisten gefürchteten Ereignisse und machen 25% – 30% aller akuten ischämischen Schlaganfälle aus. AF birgt ein 5-fach erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und erhöht die kardiovaskuläre und generelle Mortalität. In den Vereinigten Staaten von Amerika ist der Schlaganfall die fünfthäufigste Todesursache und die führende Ursache für dauerhafte schwere körperliche und geistige Beeinträchtigung. (Dilaveris and Kennedy, 2017)

Aufgrund dessen ist die Behandlung von AF und das Vorbeugen von embolischen Ereignissen von großer Bedeutung.

1.2 Vorbeugen von thromboembolischen Ereignissen mittels OAK

Nach der Diagnosestellung von AF hat das Verhindern eines durch die Rhythmusstörung bedingten zerebralen Insults hohe Priorität. Daher ist zu prüfen, ob der Patient eine orale Antikoagulation (OAK) erhalten soll. (Eckardt et al., 2016)

1.2.1 Risikostratifizierung mit CHA₂DS₂-VASc-Score

Die aktuellen Leitlinien der DGK und der European Society of Cardiology (ESC) empfehlen zur Stratifizierung des Schlaganfallrisikos den CHA₂DS₂-VASc-Score. Laut den Leitlinien benötigen Patienten ohne klinischen Risikofaktor (CHA₂DS₂-VASc-Score = 0) keine OAK. Männlichen Patienten mit einem Score von ≥ 2 Punkten und weiblichen Patienten mit einem Score von ≥ 3 Punkten wird eine OAK empfohlen, da sie deutlich von der OAK profitieren. Bei nur einem Risikofaktor (Männer = 1 Punkt; Frauen = 2 Punkte) wird ein individuelles Abwägen zwischen Nutzen und Risiko der OAK-Einnahme empfohlen. (Eckardt et al., 2016, Kirchhof et al., 2016)

In Tabelle 3 sind die Risikofaktoren, die in den Score eingehen mit ihrer jeweiligen Gewichtung aufgezeigt, in Tabelle 4 das adjustierte jährliche Schlaganfallrisiko.

Tabelle 3 CHA₂DS₂-VASc-Score:

Risikofaktor	Score
Herzinsuffizienz Zeichen/Symptome der Herzinsuffizienz oder objektiver Nachweis für verminderte LVEF	1
Hypertonie Ruhe-Blutdruck >140/90 mmHg bei mindestens 2 Messungen oder aktuelle antihypertensive Therapie	1
Alter ≥ 75 Jahre	2
Diabetes mellitus Nüchtern-Blutzucker >125 mg/dl (7 mmol/l) oder Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin	1
Früherer Schlaganfall, Transitorische ischämische Attacke, Thromboembolie	2
Gefäßerkrankung Früherer Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder aortale Plaque	1
Alter 65-74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1
Maximaler Score	9
Das weibliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor wurde in der Leitlinie abgewertet und könnte damit aus dem Score entfernt werden. Das weibliche Geschlecht erhöht in Meta-Analysen in Abwesenheit weiterer Risikofaktoren das Schlaganfallrisiko zwar nicht, aber aktuelle Daten zeigen dennoch, dass gegenüber Männern ein 2-fach erhöhtes Risiko für klinisch schwere und tödliche Schlaganfälle besteht. Insgesamt ist außerdem zu beachten, dass Risikofaktoren nicht gleichwertig sind. Die Risikofaktoren mit dem größten Relativgewicht in der Risikostratifikation scheinen ein stattgehabter Schlaganfall und das höhere Lebensalter zu sein	

Tabelle 3 – CHA₂DS₂-VASc-Score, basierend auf Tbl. 8 aus (Eckardt et al., 2016)

Tabelle 4 Adjustierte Schlaganfallinzidenz:

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Schlaganfall-/ Thromboembolierisiko (Ereignisrate in % nach 1 Jahr Follow-up)
0	0,78
1	2,01
2	3,71
3	5,92
4	9,27
5	15,26
6	19,74
7	21,50
8	22,38
9	23,64

Tabelle 4 - Adjustierte Schlaganfallinzidenz gemäß CHA₂DS₂-VASc-Score basierend auf Tbl. 3b aus (Darius et al., 2012)

Zur oralen Antikoagulation stehen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und neue, nicht Vitamin-K abhängige orale Antikoagulantien (NOAK) zur Verfügung.

Als Standard zur OAK bei AF gilt laut Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft die Behandlung mit VKA (Phenprocoumon, Warfarin u. a.). Sie führen zu einer Hemmung der Vitamin-K-abhängigen γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, sowie der gerinnungshemmenden Proteine C und S. Zur Messung des Ausmaßes der Gerinnungshemmung wird die International Normalized Ratio (INR) bestimmt, welche bei 2-3 liegen sollte. (Ludwig et al., 2019)

Zusätzlich wurden in den letzten Jahren neue orale Antikoagulantien (NOAK) zur Prävention von zerebralen Insulten bei AF zugelassen (Ludwig et al., 2019). Diese NOAKs sind direkte orale Antikoagulantien (DOAK), welche direkt in die Gerinnungskaskade eingreifen und Gerinnungsfaktoren hemmen. Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban sind Faktor Xa-Hemmer, Dabigatran ist ein direkter Thrombin-Hemmer (Kirchhof et al., 2016).

1.2.2 OAK - Prävention von Schlaganfall und Blutungsrisiko

Der vernünftige Gebrauch von OAK kann das Auftreten eines Schlaganfalls bei Patienten mit AF in den meisten Fällen verhindern (Hart et al., 2007). Die Wirksamkeit der OAK mit VKA ist hierbei gut belegt und bei ihrer Anwendung besteht jahrzehntelange Erfahrung (Ludwig et al., 2019). Durch eine suffiziente OAK mittels VKA wird eine Reduktion des Schlaganfallrisikos um 64% und eine Reduktion der Mortalität um 25% bei Patienten mit AF beschrieben, verglichen mit Kontrollgruppen mit Aspirin bzw. ohne Therapie (Kirchhof et al., 2016, Hart et al., 2007). In einer Meta-Analyse von insgesamt 47 Studien zeigt sich unter OAK mit VKA eine Inzidenz für schwere Blutungsereignisse von 2,1 bzw. 2,0 pro 100 Patientenjahre (Roskell et al., 2013). Unter optimaler OAK mit VKA (INR 2,0-3,0) beträgt das Risiko für intrakranielle Blutungen ca. 0,3% pro Jahr. Der Nutzen der OAK zur Prävention von Schlaganfällen ist jedoch deutlich höher als das Risiko einer intrakraniellen Blutung (Herold, 2013).

Im Folgenden werden die große Studien ARISTOTLE (Granger et al., 2011), RE-LY (Connolly et al., 2010), ENGAGE-AF-TIMI 48 (Giugliano et al., 2013) und ROCKET-AF (Patel et al., 2011) aufgeführt, welche das Auftreten von Schlaganfällen, embolischen Ereignissen und hämorrhagischen Komplikationen unter OAK mit einem jeweiligen NOAK im Vergleich zu VKA gegenüberstellen.

Die Einnahme von 5 mg Apixaban zweimal täglich reduziert laut der ARISTOTLE Studie Schlaganfälle um 21% und die totale Mortalität um 11% verglichen mit VKA Therapie (Granger et al., 2011). Im Vergleich zu Aspirin reduziert Apixaban das Auftreten von Schlaganfällen und systemischen embolischen Ereignissen um 55% (Connolly et al., 2011). Im Vergleich zu VKA reduziert Apixaban das Auftreten von hämorrhagischen Ereignissen um 31% (Granger et al., 2011).

Die Einnahme von 110 mg Dabigatran zweimal täglich zeigt in der RE-LY Studie im Vergleich zu VKA keine Reduktion der Schlaganfälle, wohingegen 150 mg Dabigatran zweimal täglich im Vergleich zu VKA zu 35% weniger Schlaganfällen und systemischen embolischen Ereignissen führt (Connolly et al., 2009). Die Rate an hämorrhagischen Ereignissen liegt mit 2,71% pro Jahr bei 110 mg Dabigatran um 20% niedriger als bei VKA. Hämorrhagische Komplikationen unter Einnahme von 150 mg Dabigatran liegen bei 3,11% und damit ähnlich hoch wie unter VKA mit 3,36% (Connolly et al., 2009, Kirchhof et al., 2016, Connolly et al., 2010).

Edoxaban in einer Dosierung von 60 mg täglich reduziert Schlaganfälle und embolische Ereignisse um 21% und reduziert hämorrhagische Komplikationen um 20% verglichen zur OAK mit VKA. Edoxaban in einer Dosierung von 30 mg täglich zeigt keinen Vorteil gegenüber mit VKA im Hinblick auf das Verhindern von Schlaganfällen, jedoch reduziert es hämorrhagische Komplikationen um 53%. (Giugliano et al., 2013, Kirchhof et al., 2016)

Eine OAK mit Rivaroxaban verglichen mit einer OAK mittels VKA zeigt in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen embolischen Ereignissen keine Unterlegenheit. Die Therapie mit Rivaroxaban kann keine Reduktion der Mortalität, ischämischen Schlaganfällen oder Blutungskomplikationen verglichen zu VKA zeigen. (Patel et al., 2011)

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft berichtet in ihrem neusten Leitfaden, dass in randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien alle NOAKs keine Unterlegenheit gegenüber VKA zeigen. Zerebrale Insulte und systemische Embolien sind unter NOAKs nicht häufiger als unter VKA mit Warfarin. Dabigatran 2 x 150 mg/d und Apixaban 2 x 5mg/d zeigen sich sogar als geringfügig besser wirksam. (Ludwig et al., 2019)

Sowohl NOAKs als auch VKA gelten in der Prävention von Schlaganfällen als wirksame Antikoagulantien. Aufgrund der neuen Erkenntnisse in Studien wird in der aktuellen Leitlinie der DGK für geeignete Patienten eine OAK mit einem NOAK statt VKA empfohlen. Bei Vorliegen von Kontraindikationen für NOAKs (Mechanische Herzklappe, mittelgradiger bis schwerer Mitralklappenstenose) wird eine OAK mit VKA empfohlen. (Eckardt et al., 2016)

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt eine Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, Begleiterkrankungen, Komedikation und Präferenz des Patienten. Risiken und möglicher Nutzen des Antikoagulans sollten individuell für den Patienten abgewogen werden (Ludwig et al., 2019).

Verschluss des linken Vorhofohrs (Pisters et al.):

Bei Patienten mit klarer Kontraindikation gegen OAK kann eine Okklusion des linken Vorhofohrs erwogen werden (Eckardt et al., 2016). Besonders im linken Vorhofohr besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung atrialer Thromben. Der Verschluss des Vorhofohres zur Prävention von Schlaganfällen zeigte sich in Studien gegenüber der OAK mit VAK nicht unterlegen (Kirchhof et al., 2016).

1.2.3 Risiko von Blutungen unter OAK

Als gefürchtete Komplikation unter OAK gelten hämorrhagische Ereignisse. Daher sollte vor Beginn einer OAK das Blutungsrisiko des Patienten abgeschätzt werden. Hierfür wird überwiegend der HAS-BLED-Score verwendet. Bei Patienten mit einem Score ≥ 3 Punkten besteht ein hohes Blutungsrisiko. (Pisters et al., 2010)

Tabelle 5 HAS-BLED-Score:

Buchstabe	Klinische Variable	Score
H	Arterielle Hypertonie	1
A	Abnormale Leber- und/oder Nierenfunktion (je 1 Punkt)	1 oder 2
S	Schlaganfall/TIA	1
B	Blutungsneigung/-prädisposition	1
L	Labile INR (falls VKA-Therapie)	1
E	Alter ≥ 65 Jahre, Gebrechlichkeit	1
D	Medikamente (ASS / NSAID Komedikation) oder	1 oder 2

	Alkoholabusus (je 1 Punkt)	
Maximaler Score		9

Tabelle 5 - HAS-BLED-Score, Daten basierend auf Tbl. 2 aus (Pisters et al., 2010)

Tabelle 6 Adjustiertes Blutungsrisiko unter OAK gemäß HAS-BLED-Score:

HAS-BLED Score	Blutungsrisiko (Ereignisrate in % nach 1 Jahr Follow-up)
0	0,9
1	3,4
2	4,1
3	5,8
4	8,9
5	9,1
≥6	>10%

Tabelle 6 - Adjustierte Blutungsrisiko unter OAK gemäß HAS-BLED-Score, Daten basierend auf Tbl. 4 aus (Lip et al., 2011)

Aufgrund der sich überschneidenden Risikofaktoren haben Patienten mit hohem HAS-BLED-Score oft auch einen hohen CHA₂DS₂-VASc-Score. Ein hoher HAS-BLED-Score soll hierbei eine OAK nicht grundsätzlich ausschließen. Höchste Priorität in der Prävention von Blutungsereignissen unter OAK hat das Optimieren von behandelbaren Risikofaktoren für Blutungen. (Kirchhof et al., 2016)

1.3 Therapie bei Vorhofflimmern

Die Therapie des AF lässt sich untergliedern in ein Frequenz-regulierendes und Rhythmus-erhaltendes Vorgehen.

Frequenzkontrolle:

Bei AF werden laut Leitlinie der DGK Vorhoffrequenzen von 350-600/min erreicht. Als Ziel bei der Frequenz-regulierenden Therapie sollte eine moderate Frequenzkontrolle mit etwa 110/min in Ruhe angestrebt werden, eine Bradykardie sollte vermieden werden. (Eckardt et al., 2016)

Hierfür stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung, wobei Betablocker meist Mittel der ersten Wahl sind. Die Wahl des geeigneten Medikaments ist u.a. abhängig von der

linksventrikulären Ejektionsfraktion (LEVF). Zur akuten Frequenzkontrolle wird Patienten mit einer LEVF < 40% eine Medikation mit Betablockern oder Digoxin empfohlen. Patienten mit einer LEVF > 40% wird eine Therapie mit Betablockern, Verapamil/Diltiazem oder Digoxin empfohlen. (Kirchhof et al., 2016)

Eine Verbesserung der Mortalität durch Betablocker bei Patienten mit Herzinsuffizienz und AF, wie sie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus beschrieben ist, konnte jedoch in Studien nicht gezeigt werden (Kotecha et al., 2014, Kirchhof et al., 2016). Verapamil und Diltiazem eignen sich für Patienten mit einer LVEF > 40% und können die Arrhythmie-bedingten Symptome verbessern (Nikolaidou and Channer, 2009). Laut der DGK Leitlinie zählen Digoxin und Digitoxin zur Zweitlinienmedikation, da sie zwar wirksam in der Frequenzkontrolle scheinen, jedoch nur eine begrenzte Evidenz in Studien aufweisen. Eine Kombination der Erstlinienmedikation (Betablocker, Verapamil, Diltiazem) mit Digoxin sollte erwogen werden bei einer LVEF < 40% und bei guter LVEF mit unzureichender Frequenzkontrolle durch Monotherapie. (Eckardt et al., 2016)

Sollte eine Frequenzkontrolle und Reduzierung der Symptome mit Medikamenten nicht erreichbar sein, so kann die Ablation des AV-Knotens zur Regulierung der ventrikulären Frequenz erwogen werden. Die Ablation des AV-Knotens erfordert eine vorherige Schrittmacherimplantation. (Kirchhof et al., 2016)

Rhythmuserhaltende Therapie:

Die Konversion in den Sinusrhythmus kann medikamentös mit Antiarrhythmika und mittels einer elektrischen Kardioversion erfolgen. Bei neu aufgetretenem AF mit hämodynamischer Instabilität wird eine zügige elektrische Kardioversion empfohlen. Bei hämodynamisch stabilen Patienten kann eine elektrische oder medikamentöse Kardioversion durchgeführt werden. Für die akute pharmakologische Kardioversion in den Sinusrhythmus eignen sich Flecainid, Propafenon, Ibutilid, Vernakalant und Amiodaron. Die Entscheidung für das jeweilige Präparat erfolgt abhängig von den individuellen kardiovaskulären Erkrankungen (KHK, HFrEF, u.a.). (Kirchhof et al., 2016)

Durch den Einsatz von Antiarrhythmika kann, verglichen mit Placebo, die Kardioversionsrate in den Sinusrhythmus verdoppelt werden (Lafuente-Lafuente et al., 2012). Die ESC Leitlinie beschreibt für Patienten mit seltenen symptomatischen Episoden von paroxysmalem AF (pAF) die Möglichkeit einer „Pill-in-the-pocket“ Therapie. Hierbei

nehmen Patienten zu Hause bei Beginn einer pAF Episode eine einmalige orale Dosis Flecainid oder Propafenon ein, um wieder in Sinusrhythmus zu gelangen. Diese ambulante Therapie erweist sich bei ausgewählten Patienten mit pAF als sicher und praktisch. (Alboni et al., 2004, Kirchhof et al., 2016)

Eine Kardioversion ohne OAK birgt postinterventionell ein hohes Risiko für thromboembolischen Komplikationen (Airaksinen et al., 2013). Daher empfiehlt die ESC Leitlinie Patienten mit AF \geq 48 Stunden mindestens 3 Wochen vor der Kardioversion eine OAK zu beginnen und mindestens 4 Wochen postinterventionell beizubehalten. Anschließend muss evaluiert werden, ob eine dauerhafte OAK nötig ist. Ist eine zeitnahe Kardioversion nötig, so kann mittels transösophagealer Echokardiographie ein Ausschluss von Thromben im Vorhof erfolgen. (Kirchhof et al., 2016)

1.3.1 Katheterablation bei Vorhofflimmern

Wie in 1.1 erwähnt, liegt der Ursprung von pAF meist in Muskelpotentialen an der Mündung der Pulmonalvenen. Haissaguerre et al. hat als erster die Bedeutung der Pulmonalvenen bei der Auslösung von Vorhofflimmern beschrieben. Ebenso hat er beschrieben, dass diese Ursprünge mittels Katheterablation behandelbar sind. (Haissaguerre et al., 1998)

In den letzten drei Dekaden hat sich die Katheterablation weg von einer diagnostischen Intervention zu einer effektiven Therapie für Patienten mit AF entwickelt (Calkins et al., 2017). Insbesondere für Patienten mit pAF, bei welchen der pathophysiologische Vorgang gut verstanden ist, steht die symptomatische Verbesserung durch PVI außer Frage (Kuck et al., 2017). Daher ist die Katheterablation inzwischen zu einem oft genutzten Verfahren zur Prävention von AF Rezidiven geworden (Kirchhof et al., 2016).

Heutzutage erfolgt laut ESC Leitlinie meist eine komplette „Punkt für Punkt“- Ablation der Pulmonalvenen, was Pulmonalvenenisolation (PVI) genannt wird. Die komplette PVI auf Vorhofebene ist das bestdokumentierte Vorgehen bei der Katheterablation. Eine PVI kann neben „Punkt für Punkt“-Ablation auch mittels Cryoballon erfolgen und hat zum Ziel den Sinusrhythmus herzustellen und zu erhalten. (Kirchhof et al., 2016)

Die komplette Isolation der Pulmonalvenen zeigt dabei ein besseres Outcome als eine inkomplette Isolation (Kuck et al., 2016).

Derzeit soll eine Katheterablation nur bei symptomatischen AF Patienten vollzogen werden (Kuck et al., 2017). Die ESC Leitlinie und DGK Leitlinie beschreiben die Katheterablation als effektive Zweitlinientherapie für Patienten mit pAF und persistierendem AF ohne ausreichenden Therapieerfolg oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen unter antiarrhythmischer Therapie. Bei diesem Patientenkontext erweist sich die Katheterablation effektiver als eine Therapie mit Antiarrhythmika, um den Sinusrhythmus wiederherzustellen und beizubehalten. (Kirchhof et al., 2016, Eckardt et al., 2016)

Bei ausgewählten Patienten mit symptomatischem, pAF kann, abhängig vom Wunsch und individueller Nutzen-Risiko-Abwägung des Patienten, die Katheterablation als rhythmuserhaltende Behandlung der ersten Wahl alternativ zur antiarrhythmischen medikamentösen Therapie eingesetzt werden (Kuck et al., 2017). Cosedis Nielsen et al. beschreibt, dass die Radiofrequenzablation als Erstlinientherapie bei pAF im Langzeitverlauf eine niedrigere Rate an Rezidiven der Rhythmusstörung zeigt als unter Therapie mit Antiarrhythmika. Die Komplikationsraten unter beiden Therapien sind ähnlich (Cosedis Nielsen et al., 2012).

Wenn die Katheterablation in erfahrenen Zentren mit speziell ausgebildeten Teams durchgeführt wird konnten Studien einen besseren Erfolg in der Erhaltung des Sinusrhythmus verglichen mit einer Therapie mit Antiarrhythmika zeigen. Die Komplikationsrate war dabei ähnlich für beide Therapievarianten. (Mont et al., 2014)

Komplikationen:

Aufgrund der hohen Komplexität der AF Ablation (transseptaler Zugangs zum linken Vorhof, intensiviert periinterventionelle Antikoagulation zur Prävention thrombembolischer Ereignisse, Manipulationen mit Kathetern im linken Vorhof) ist das Auftreten von Komplikationen unvermeidbar (Kuck et al., 2017).

Gupta et al. beschreibt bei Ablation von AF eine periprozedurale Inzidenz von 2,9% an Komplikationen (Gupta et al., 2013). Periinterventionelle Todesfälle sind mit 0,2% sehr selten (Cappato et al., 2011). Laut der ESC Leitlinie erleiden etwa 5-7% der Patienten eine schwere periinterventionelle Komplikation, 2-3% erleiden lebensbedrohliche Komplikationen (Kirchhof et al., 2016).

Zu den wichtigsten und häufigsten Komplikationen zählen Schlaganfälle/TIA (Inzidenz < 1%), Herzbeutelamponaden (1-2%) und vaskuläre Komplikationen (1,1%). Des Weiteren stellen Pulmonalvenenstenosen (<1%) und Verletzungen des Ösophagus (<0,5%) bedeutende Komplikationen dar. Fortgeschrittenes Alter und Herzinsuffizienz gehen mit einem erhöhten Risiko für periinterventionelle Komplikationen einher (DAGRES et al., 2009, Cappato et al., 2010).

Bei etwa 10% der Patienten wurde nach der Katheterablation ein „stiller“ Schlaganfall diagnostiziert, welcher asymptomatisch verlief, jedoch im MRT Läsionen zeigte (Haeusler et al., 2012). Das Risiko für einen Schlaganfall ist in den ersten 48h postinterventionell am höchsten, im Allgemeinen jedoch mit 0,5% gering (Kosiuk et al., 2014).

1.3.2 Outcome nach Katheterablation von AF

Die genaue Erfolgsrate der Katheterablation bei AF ist schwierig zu benennen. Viele Patienten benötigen mehr als eine Intervention zur symptomatischen Kontrolle des AF (Kirchhof et al., 2016). Es ist festzuhalten, dass bei jüngeren, herzgesunden Patienten mit neu aufgetretenem AF, welches sich in kurzen, häufigen AF Episoden präsentiert, durch eine Katheterablation ein besseres Rhythmusergebnis und weniger interventionsbedingte Komplikationen zu erwarten sind (LEE et al., 2011).

Studien von Calkins H. et al. und Ganesan et al. haben nach einmaliger Katheterablation im 12-Monats Follow-up eine Rezidivfreiheit von etwa 64% gezeigt. Bei pAF lag die Erfolgsrate bei 66%. Im Langzeit-Follow-up lag die Erfolgsrate bei 50-64% für Patienten mit AF generell und 54% für pAF. Nach mehrmaliger Katheterablation werden Langzeiterfolge von bis zu 79,8% Rezidivfreiheit bei AF Patienten und 79,0% Rezidivfreiheit bei pAF beschrieben. Hierbei kamen im Mittel 1,5 Katheterablationen auf einen Patienten. (Calkins H, 2009, Ganesan et al., 2013)

Es ist zu berücksichtigen, dass auch nach langer Rezidivfreiheit ein Wiederauftreten der Rhythmusstörung möglich ist und auf ein Fortschreiten der Erkrankung hindeuten kann, was Anpassung und Fortführung der Therapie nötig macht (Ganesan et al., 2013).

1.3.3 Antithrombotische Therapie während und nach der Katheterablation

Laut der ESC Leitlinie ist eine suffiziente OAK mit VKA oder NOAK mindestens 3 Wochen vor der Katheterablation zu beginnen. Auch während der Ablation sollte eine OAK mit VKA (INR Zielwert 2-3) oder NOAK ohne Unterbrechung sichergestellt werden. Während der Katheterablation wird zur Prävention thromboembolischer Ereignisse (TE) zusätzlich Heparin verabreicht, wobei die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) > 300 Sekunden betragen soll. In den aktuellen Leitlinien wird empfohlen die OAK nach der Katheterablation bei allen Patienten für mindestens 8 Wochen fortzusetzen. Die exakte Inzidenz von TE nach der Katheterablation von AF und das Langzeitrisiko eines AF Rezidivs ist jedoch durch Studien noch nicht ausreichend belegt worden. Daher wird derzeit empfohlen nach generellen Richtlinien (CHA₂DS₂-VASc-Score) über das Weiterführen einer OAK zu entscheiden, unabhängig von der Rhythmussituation nach Katheterablation. (Kirchhof et al., 2016)

Es wurde bereits gezeigt, dass die Schlaganfallrate und Mortalität nach Katheterablation von AF geringer ist als bei AF Patienten unter rein medikamentöser Therapie (Reynolds et al., 2012), und etwa gleich hoch wie bei einem vergleichbaren Personenkollektiv ohne AF (Hunter et al., 2012, Karasoy et al., 2015, Bunch et al., 2013). Patienten mit AF zeigen nach der Katheterablation ein signifikant niedrigeres Schlaganfallrisiko als AF Patienten, welche sich keiner Ablation unterziehen, unabhängig von Baseline Charakteristika und CHADS₂-Score (Bunch et al., 2013) und unabhängig von der Einnahme der OAK (Gaita et al., 2014).

In der retrospektiven, nicht randomisierten Studie von Themistoclakis et al. wurden bereits Patienten nach Katheterablation beobachtet und dabei Patientengruppen mit weitergeführter OAK (OAK+) und Patientengruppen mit abgesetzter OAK (OAK-) verglichen. In dieser Studie konnte keine höhere Inzidenz von TE in der OAK- Gruppe gezeigt werden, auch nicht bei Patienten mit einem moderaten Schlaganfallrisiko (CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2). (Themistoclakis et al., 2010)

Eine neue Studie zeigt, dass Patienten, welche 12 Monate nach ihrer Ablation stets rezidivfrei waren, ein niedriges Risiko für Schlaganfälle/TIA und für Rezidive von AF aufwiesen. In dieser Studie lag die Schlaganfallrate bei 1% (0,45 pro 100 Patientenjahre)

wobei nur drei Viertel der Patienten, welche in der Vorgeschichte einen Schlaganfall/TIA hatten, stets eine OAK einnahmen (Kochhäuser et al., 2017).

Bisher gibt es nur wenige Studien und davon keine randomisierte prospektive Studie zur Inzidenz von TE nach erfolgreicher Katheterablation. Somit ist es schwierig abzuwägen, ob eine OAK weiterhin benötigt wird zur Prävention von TE, oder ob die Gefahr einer Blutungskomplikation unter OAK überwiegt.

2. Kann nach der erfolgreichen Katheterablation die orale Antikoagulation abgesetzt werden, ohne dadurch die Inzidenz von zerebralen Insulten zu erhöhen?

In dieser Studie wurde retrospektiv das Follow-up von pAF Patienten nach Katheterablation analysiert mit der Fragestellung, ob sich durch das Absetzen der OAK nach erfolgreicher Katheterablation die Inzidenz von zerebralen thromboembolischen Ereignissen (TE) erhöht. Außerdem wurde das OAK Management nach Katheterablation, die Inzidenz von zerebralen Insulten/TIA, Inzidenz von Blutungskomplikationen und Inzidenz von pAF Rezidiven untersucht.

3. Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurde der Krankheitsverlauf von Patienten analysiert, welche im Zeitraum vom 10.02.2011 bis 26.09.2016 eine Ablation oder Reablation wegen paroxysmale Vorhofflimmern in der Abteilung für Elektrophysiologie am Deutschen Herzzentrum München erhielten. Nach der Ablation wurde allen Patienten eine orale Antikoagulation für mindestens drei Monate verordnet.

Es wurden alle Patienten über 18 Jahre eingeschlossen. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei welchen die Ablation aufgrund von Komplikationen nicht vollständig durchgeführt werden konnte. Die retrospektive Analyse erfolgte anhand von

Daten, welche bei Follow-up Untersuchungen in der Rhythmusambulanz des Deutschen Herzzentrums München erhoben wurden. Bei Patienten mit einem Herzschrittmacher wurden weitere Follow-up Daten bei Ausleseterminen des Schrittmachers erhoben. Es konnten ebenfalls Follow-up Daten bei Patienten gewonnen werden, welche wegen anderweitigen internistischen oder chirurgischen Anliegen nochmals in stationärer oder ambulanter Behandlung im Deutschen Herzzentrum München waren. Patienten, die ihre letzte Follow-up Untersuchung vor dem 01.01.2016 hatten, wurden telefonisch kontaktiert (Fragebogen siehe Anhang). All diejenigen Patienten, von welchen auf diese Weise keine aktuellen Follow-up Daten erlangt werden konnten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Der Follow-up Zeitraum begann jeweils ab dem ersten postinterventionellen Tag.

Studienendpunkte:

Primärer Endpunkt der Studie ist die Inzidenz von zerebralen Ereignissen (zerebraler Insult oder TIA) nach erfolgreicher Katheterablation in den Patientengruppen mit und ohne oraler Antikoagulation nach Katheterablation.

Sekundäre Endpunkte sind die Inzidenz von Hämorrhagien in beiden Patientengruppen OAK+ und OAK-, das Auftreten von Rezidiven von pAF oder anderen atrialen Herzrhythmusstörungen (HRST) nach der Katheterablation, sowie der Einnahmezeitraum der OAK und die zur OAK verwendete Substanz.

3.2 Therapie von paroxysmalelem Vorhofflimmern mittels Katheterablation

Präinterventionelles Management:

In einem Vorgespräch in der Herzrhythmusambulanz des Deutschen Herzzentrums München wurde geprüft, ob bei den Patienten eine Indikation zur Pulmonalvenenisolation mittels Katheterablation wegen pAF gegeben ist. Von Patienten mitgebrachte, auswärts angefertigte EKGs mit dokumentiertem pAF wurden gesichtet. Bei einer ausführlichen Anamnese wurde die komplette Krankengeschichte der Patienten erhoben. Besonders der Beginn und Verlauf des pAF und damit verbundene Symptome und Komplikationen (zerebraler Insult, TIA) wurden erfragt. Alle bereits stattgefundenen Katheterablationen, Kardioversionen und die Einnahme antiarrhythmischer Medikamente wurden

dokumentiert. Es wurden folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren und bestehende kardiovaskuläre Vorerkrankungen erfasst.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren:

- Diabetes mellitus
- Hypertonie
- Hypercholesterinämie
- Alter
- Geschlecht

Bestehende kardiovaskuläre Vorerkrankungen:

- Herzinsuffizienz
- Koronare Herzerkrankung
- pAVK
- Schlaganfall/TIA
- Herzinfarkt
- Aortenplaques
- Thromboembolie

Des Weiteren vermerkte man anderweitige Vorerkrankungen, Voroperationen und die aktuell eingenommene Medikation. Patienten unter oraler Antikoagulation wurden nach der Verträglichkeit dieser Medikation und Blutungskomplikationen gefragt.

Es erfolgte eine ausführliche Inspektion und körperliche Untersuchung der Patienten mit Erhebung der Größe und des Gewichtes sowie des Blutdrucks und Pulses. Aus den erhobenen Daten ermittelte man den CHA₂DS₂-VASc-Score und den HAS-BLED-Score (siehe Tabelle 3, Tabelle 5). Mit einem 12-Kanal-EKG wurde der aktuelle Herzrhythmus der Patienten bestimmt.

Bei Indikationsstellung zur Pulmonalvenenisolation wurden die Patienten über die Notwendigkeit und die Therapiemöglichkeit des pAF mittels Katheterablation informiert und es wurde ein Termin für den stationären Eingriff vereinbart. Eine suffiziente orale Antikoagulation musste mindestens 4 Wochen vor dem Ablationstermin bestehen. Hierfür wurde von Patienten, welche zur Antikoagulation Phenprocoumon verwendeten, mindestens 4 Wochen vor Ablationstermin eine wöchentliche INR Kontrolle und

Dokumentation mit INR-Zielwerten zwischen 2-3 gefordert. Bei neuen oralen Antikoagulanzen wurde auf eine glaubhaft versicherte Einnahme geachtet.

Bei stationärer Aufnahme wurden folgende Laborparameter erhoben:

- kleines Blutbild (Hb, Hkt, Leukozyten, Thrombozyten)
- Leberwerte (CRP, ASAT, ALAT, Bilirubin, gamma-GT)
- Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff, GFR)
- (Blutfette (Cholesterin, TAG, LDL, HDL))
- weitere: Quick/INR, (PTT, Blutglucose, Troponin,) Creatin-Kinase

In einem Aufklärungsgespräch wurden die Patienten nochmals über die Indikation des Eingriffs, den genauen Ablauf der Pulmonalvenenisolation mittels Katheterablation, und mögliche allgemeine und spezifische Komplikationen und Risiken der Behandlung informiert. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Durchführung der Katheterablation.

Am Tag vor der Ablation wurde eine transthorakale Echokardiographie oder eine Computertomographie (CT) zum Ausschluss von intrakardialen Thromben durchgeführt. Der Gefäßstatus der Leisten wurde geprüft, um eine komplikationslose Punktion zu ermöglichen. Auch am Ablationstag wurde die OAK eingenommen.

Katheterablation:

Während der gesamten Behandlung wurden am Monitor Herzrhythmus, Herzfrequenz, Blutdruck, Atmung und SpO₂ der Patienten überwacht. Der Eingriff erfolgte gemäß der DGK Leitlinie zur Katheterablation (Kuck et al., 2007) und hausinternen Standard Operation Procedures. Nachdem die Patienten mit Propofol oder Midazolam sediert wurden, folgte eine Leistenpunktion, standardmäßig der Vena femoralis und der Arteria femoralis. Unter Lokalanästhesie wurde mittels Seldinger-Technik eine Einführungsschleuse gesetzt. Durch Messen der aktivierten Gerinnungszeit (ACT) konnte die Blutgerinnung der Patienten beurteilt werden. Von der Leistenvene über die Iliakalvene und anschließend durch die Vena Cava bis zum Herzen wurde ein CS-Katheter im Sinus Coronarius platziert. Mit Hilfe einer Agilis-Schleuse erfolgte eine transseptale Punktion, um sich Zugang vom rechten in den linken Vorhof zu verschaffen. Zur Prävention von durch den Eingriff verursachten, thromboembolischen Ereignissen verabreichte man eine intravenöse Bolusgabe von unfraktioniertem Heparin. Im weiteren Verlauf der Ablation

wurde eine ACT von 250 bis 300 Sekunden angestrebt. Mit einem Spiralkatheter und 3D-Mappingsystem (Carto™, Navx™, Rhythmia™) wurde ein anatomisches sowie ein Voltage-Map des Herzens zur Lokalisation der Rhythmusstörung erstellt. Im Falle einer Reablation wurden bereits bestehende Ablationslinien kontrolliert. Es folgte eine beidseitige zirkumferenzielle Pulmonalvenenisolation mit einem Ablationskatheter. Hierbei wurde ein Frequenzbereich zwischen 350 und 750 kHz genutzt, um das Gewebe um die Pulmonalvenen auf $> 50^{\circ}$ C zu erwärmen. Diese Temperaturen führten im Gewebe zu irreversiblen thermischen Läsionen, welche sich nach einem ca. achtwöchigen Heilungsprozess als fibrotische Bereiche darstellten. Durch diese gezielte Gewebeverödung wurden die von den Pulmonalvenen ausgehenden Erregungen unterbrochen und damit das Vorhofflimmern unterbunden. Abschließend wurde, bei fehlenden Kontraindikationen, durch Adenosin-Gabe getestet, ob weiterhin Vorhofflimmern auslösbar war, oder ob sich die Pulmonalvenenisolation erfolgreich zeigte.

Postinterventionelles Management:

Der postinterventionelle Verlauf begann mit dem Ziehen der Schleuse, gefolgt von der Kompression der Leiste und Anlage eines Druckverbandes. Durch eine transthorakale Echokardiographie wurde ein Perikarderguss ausgeschlossen. Die Leisten wurden mittels Duplexsonographie zum Ausschluss von Blutungen, Aneurysmen oder Fisteln kontrolliert. Unter kontinuierlichem Monitoring durch ein 12-Kanal-EKG und Blutdruckmessungen wurden die Patienten stationär überwacht. Kam es hierbei zu Frührezidiven in Form von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, welche nicht spontan sistierten, so wurde eine antiarrhythmische Therapie angesetzt, eine Kardioversion durchgeführt oder ein Termin zur Wiedervorstellung vereinbart. Allen Patienten wurden für die ersten 3 Monate nach Ablation eine orale Antikoagulation sowie eine Betablockade zur Frequenzkontrolle verordnet. Bei unauffälligem Verlauf konnte ein Follow-up Termin in 3 Monaten vereinbart und die Patienten entlassen werden.

3.3 Follow-up Untersuchungen

3.3.1 Ambulantes Follow-up

Die Follow-up Untersuchungen fanden in der Regel 3, 6 und 12 Monate nach der Ablation in der Herzrhythmusambulanz des Deutschen Herzzentrums statt. Hierbei erkundigte man sich nach den folgenden Punkten:

- allgemeines Befinden
- subjektiv erlebte Rhythmussituation seit der Pulmonalvenenisolation
- zwischenzeitlich angefertigte EKGs
- aufgetretenen Neuerkrankungen
- kardiovaskuläre Komplikationen
- zerebrale Ischämien
- Hämorrhagien und
- pektanginöse Beschwerden

Durch ein 12-Kanal-Ruhe-EKG wurde der aktuelle Herzrhythmus beurteilt. Eine transthorakale Echokardiografie wurde zur Beurteilung der linksventikulären Ejektionsfraktion, zum Ausschluss intrakardialer Thromben und zum indirekten Ausschluss von interventionsbedingten Pulmonalvenenstenosen, durchgeführt.

Die Patienten wurden auf Rezidive von atrialen HRST untersucht. Als Rezidiv von paroxysmalem Vorhofflimmern wurde das dokumentierte Auftreten von mindestens 30 Sekunden langen Vorhofflimmerepisoden gewertet, welche sich frühestens drei Monaten nach der Katheterablation ereigneten. Frührezidive in den ersten drei Monaten nach der Ablation wurden ausgeschlossen. Im Falle eines dokumentierten Rezidivs wurde mit den Patienten das weitere Vorgehen mittels einer antiarrhythmischen Medikation, einer Kardioversion oder einer weiteren Katheterablation besprochen. Nicht dokumentierte subjektiv erlebte Rezidive wurden nicht gewertet.

Die Patienten wurden mit einem 7-Tage-Langzeit-EKG versorgt, welches für 7 Tage rund um die Uhr zu tragen und anschließend zurückzusenden war. Der Befund wurde anschließend ausgewertet und die Patienten gesondert über ihren Herzrhythmus informiert. Es wurde darauf hingewiesen, die orale Antikoagulation fortzuführen, bis mindestens 3 Monate stabiler Sinusrhythmus besteht und ein blandes Langzeit-EKG vorliegt.

Bei Patienten mit mindestens 3 Monaten stabilem Sinusrhythmus und einem blanden Langzeit-EKG wurde die Notwendigkeit einer weiteren OAK evaluiert. Hierfür wurde der CHA₂DS₂-VASc-Score der Patienten betrachtet. Bei einem Score von 0 Punkten wurde die OAK abgesetzt. Für Patienten mit einem Score zwischen 1 und 4 Punkten wurde unter Berücksichtigung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen wie familiäre Vorbelastung, Hypercholesterinämie, Adipositas, Rauchen und KHK individuell klinisch abgewogen, ob eine weitere OAK empfehlenswert war. Patienten, welche vor der Ablation einen Schlaganfall oder TIA erlitten hatten, oder einen CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 5 Punkten hatten, wurde geraten die OAK beizubehalten.

Wurde die OAK abgesetzt, so wurden die Patienten darauf hingewiesen mindestens alle 6 Monate ein Ruhe-EKG zur Beurteilung des Herzrhythmus und zum Ausschluss unbemerkter Vorhofflimmerrezidive durchführen zu lassen. Bei Wiederauftreten von Herzrhythmusstörungen wurde empfohlen umgehend einen Arzt aufzusuchen um, die Notwendigkeit einer OAK zu reevaluieren.

3.3.2 Telefonisches Follow-up

In einem telefonischen Follow-up wurden im Zeitraum von November 2016 bis Juni 2017 alle Patienten kontaktiert, zu welchen seit dem 1.1.2016 keine aktuellen Follow-up Daten mehr vorlagen. Anhand eines Fragebogens (siehe Anhang) konnte die Herzrhythmusituation evaluiert werden. Die Patienten wurden nach der aktuellen Einnahme oraler Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) gefragt. War die OAK abgesetzt worden, so wurde das Datum des Absetzens vermerkt. Es wurde unterschieden, ob dies in Absprache mit einem Arzt oder selbständig durch den Patienten erfolgte.

Die Patienten wurden befragt, ob sie nach Absetzen der OAK einen zerebralen Insult oder eine TIA erlitten hatten. War dies der Fall, so wurde das Datum vermerkt und das Krankenhaus, in welchem die Patienten zur Behandlung waren. Auch nach Blutungskomplikationen während der Einnahme einer OAK wurde gefragt und im Falle eines Ereignisses ebenfalls das Datum und das behandelnde Krankenhaus vermerkt.

Berichteten die Patienten von anderweitigen zwischenzeitlich aufgetretenen Neuerkrankungen, so wurden diese dokumentiert.

3.4 Statistische Analyse

Datenerhebung:

Aus den Patientenakten der Station für Elektrophysiologie und der Rhythmusambulanz des Deutschen Herzzentrums München gingen hervor:

- Informationen zu Anamnese, klinischer Untersuchung, Erhebung der Laborwerte und Scores (CHA₂DS₂-VASc-Score und HAS-BLED-Score)
- Ablationsbericht mit prä- und postinterventionellem Management (Komplikationen, Frührezidive, Art der OAK)
- Arztbriefe zu den Follow-up Untersuchungen mit Dokumentation von Rezidiven, Absetzen der OAK, zerebrale Insulte/TIA, Hämorrhagien

Von Patienten ohne aktuelle Follow-up Daten nach dem 01.01.2016 wurden telefonisch anhand des Follow-up Fragebogens die Daten erhoben.

Als Rezidiv von paroxysmalem Vorhofflimmern wurden im EKG dokumentierte Vorhofflimmerepisoden ≥ 30 Sekunden bewertet, die ≥ 3 Monate nach Ablation auftraten. In den ersten 3 Monaten nach Ablation aufgetretene Frührezidive wurden separat vermerkt.

Als Hämorrhagien wurden alle Blutungen vermerkt, welche einer ärztlichen Behandlung oder einer stationären Einweisung bedurften.

Zerebrale Ischämien/TIA wurden gewertet, wenn sie von einem Arzt diagnostisch verifiziert wurden.

Statistische Verfahren:

Die Daten wurden manuell in die Software Excel (Version 2016, Fa Microsoft) eingetragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Version 23, Fa SPSS Inc.).

Bei der Erfassung von Häufigkeiten und Beschreibung des Patientenkollektivs wurden deskriptive Mittel wie Mittelwert, Minimum, Maximum und Median verwendet. Die Ergebnisse sind als arithmetischer Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben. Bei statistischen Vergleichen zwischen den Patientengruppen mit und ohne Einnahme von OAK wurden Signifikanzen bei nachgewiesener Normalverteilung mittels Student's t-Test

oder mittels Chi-Quadrat-Test für unverbundene Stichproben ermittelt. Statistische Vergleiche zwischen mehreren Patientengruppen für den CHA₂DS₂-VASc-Score und HAS-BLED-Score wurden mittels ANOVA durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden in tabellarischer Form und anhand geeigneter Diagramme dargestellt.

Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurden Überlebenskurven für das Auftreten von zerebralen Insulten und Hämorrhagien nach erfolgreicher Ablation erstellt. Die dabei ermittelte Signifikanz wurde mit Hilfe des Log Rank-Tests berechnet.

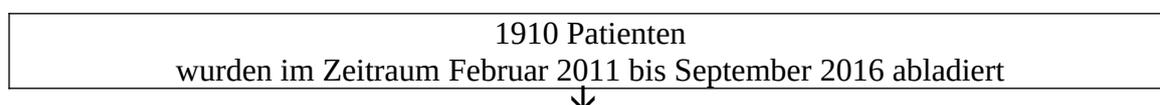
Da in dieser Studie die Patienten nicht zu einem definierten Zeitpunkt die OAK absetzten und teilweise im Verlauf auch wieder einnahmen, wurde zum Vergleich des Risikos auf zerebrale TE/Hämorrhagien in beiden Gruppen eine Cox Regressionsanalyse verwendet. Mittels der Cox Regressionsanalyse wurde die Hazard Ratio für zerebrale TE und Blutungskomplikationen in den Patientengruppen OAK+/- ermittelt.

Für alle Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau mit zweiseitigem p-Wert $\leq 0,05$ als signifikant, ein Signifikanzniveau mit zweiseitigem p-Wert $\leq 0,01$ als hoch signifikant angesehen.

4. Patientenkollektiv

Im Zeitraum Februar 2011 bis September 2016 erhielten n = 1910 Patienten eine Katheterablation als kurative Therapie von pAF in der Abteilung für Elektrophysiologie am Deutschen Herzzentrum München. In der Follow-up Analyse wurde von n = 1286 Patienten Follow-up Daten erhoben. Der mittlere Follow-up Zeitraum betrug 808 ± 643 Tage und reichte von 22 Tagen bis 2303 Tagen postinterventionell. Insgesamt beinhaltete der Follow-up Zeitraum 2847,25 Patientenjahre. Die Follow-up Daten von 741 Patienten konnten bei ambulanten Follow-up Untersuchungen erhoben werden. Bei weiteren 545 Patienten war eine telefonisches Follow-up möglich.

Tabelle 7 Flow-Chart:



Von 1286 (67,3%) Patienten konnten Follow-up Daten erhoben werden	
545 (42,4%) telefonisches Follow-up	741 (57,6%) ambulantes Follow-up

Tabelle 7 - Flow-Chart

Baseline Charakteristika:

Das Kollektiv der 1286 Patienten umfasst 783 (60,9%) männliche und 503 (39,1%) weibliche Patienten. Das Alter liegt zwischen 20 - 86 Jahren mit einem mittleren Alter von $63,7 \pm 11,4$ Jahren. Der CHA₂DS₂-VASc-Score liegt bei durchschnittlich $1,9 \pm 1,4$ Punkten mit einem Minimum von null Punkten und einem Maximum von sieben Punkten. Für den HAS-BLED-Score wurde ein mittlerer Wert von $1,4 \pm 1,1$ Punkten ermittelt, wobei Patienten Werte zwischen null Punkten und vier Punkten erzielten.

Tabelle 8 Baseline Charakteristika des Patientenkollektivs:

	GESAMT
Patientenzahl	1286
Alter	$63,7 \pm 11,4$
Männlich	783 (60,9%)
Weiblich	503 (39,1%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	$1,9 \pm 1,4$
Chron. Herzinsuffizienz/ LV Dysfunktion	12 (0,9%)
Hypertonie	736 (57,2%)
Alter > 75 Jahre	185 (14,4%)
Diabetes mellitus	94 (7,3%)
Schlaganfall/TIA	114 (8,9%)
Vask. Vorerkrankung	98 (7,6%)
Alter 65-74 Jahre	482 (37,5%)
HAS-BLED-Score	$1,4 \pm 1,1$
Abnorme Leber-/Nierenfunktion	0
Blutungsneigung/-prädisposition	29 (2,3%)
Labile INR	0
Alter > 65 Jahre	667 (51,9%)
TAH/Alkohol	310 (24,1%)

Tabelle 8 - Baseline Charakteristika

5. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie beschrieben. Hierbei wird zuerst auf das Gesamtkollektiv eingegangen. Anschließend werden die beiden Gruppen OAK+ und OAK- differenziert betrachtet und miteinander verglichen.

5.1 Gesamtkollektiv

In Tabelle 9 wird das Gesamtkollektiv der Studie beschrieben. 51,7% der Patienten setzten die OAK nach erfolgreicher Katheterablation ab. Es ereigneten sich insgesamt 16 zerebrale thromboembolische Ereignisse, davon 9 Insulte und 7 TIAs, sowie 27 hämorrhagische Komplikationen. 20,7% der Patienten erlitten ein pAF Rezidiv, bei weiteren 7,4% trat eine andere atriale HRST im Verlauf auf.

Tabelle 9 Ergebnisse im Gesamtkollektiv:

	Gesamt
OAK abgesetzt	665 (51,7%)
Zerebrales Ereignis	16 (1,2%)
Zerebraler Insult	9 (0,7%)
TIA	7 (0,5%)
Hämorrhagie	27 (2,1%)
Rezidiv andere atriale HRST	95 (7,4%)
Rezidiv paroxysmales Vorhofflimmern	267 (20,7%)

Tabelle 9 - Ergebnisse im Gesamtkollektiv

5.1.1 Einnahme der OAK nach erfolgreicher Katheterablation

Nach erfolgreicher Katheterablation wurde den Patienten für die ersten drei Monate eine OAK verordnet. In den letzten Follow-up Untersuchungen wurde eruiert, dass 621 Patienten (48%) stets eine OAK einnahmen. Bei 665 Patienten (52%) wurde die OAK nach erfolgreicher Katheterablation im Follow-up Verlauf, unter Berücksichtigung des CHA₂DS₂-VASc-Scores sowie von weiteren individuellen kardiovaskulären und familiären Risikofaktoren, abgesetzt. 286 (22,2%) Patienten, bei welchen die OAK beendet wurde, hatten einen CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 Punkte und waren damit Hochrisiko-Patienten. 42 Patienten (3,3%) der Patienten hatten die Einnahme der OAK gegen ärztlichen Rat beendet.

Die 665 Patienten, welche ihre OAK abgesetzt haben, hatten die Medikation durchschnittlich 188 ± 214 Tage lang eingenommen. Die Einnahmedauer variierte dabei stark von nur einem postinterventionellen Tag bis zu 2173 Tagen. Von den 665 Patienten hatten 143 (21,5%) Patienten die OAK nach 3 Monaten abgesetzt. Nach 6 Monaten waren es 500 (75,2%) Patienten.

5.1.2 CHA₂DS₂-VASc- Score der Patienten

Zur Stratifizierung des Risikos eines TE wurde der CHA₂DS₂-VASc-Score für jeden Patienten ermittelt. Der mittlere CHA₂DS₂-VASc-Score des gesamten Patientenkollektivs beträgt $1,9 \pm 1,4$. Im Kollektiv waren 540 (42%) Niedrigrisiko-Patienten mit einem Score ≤ 2 (17% Score 0, 25% Score 1) und hätten damit laut Leitlinie der DGK die OAK absetzen können. 748 (59%) Patienten hatten einen Score ≥ 2 Punkten und würden laut Leitlinie der DGK (Eckardt et al., 2016) von einer dauerhaften OAK profitieren. Von diesen Hochrisiko-Patienten wurde bei 286 (22,2% vom Gesamtkollektiv) die OAK beendet.

Bei 665 (51,7%) Patienten wurde die OAK beendet. In dieser OAK- Gruppe errechnete sich ein durchschnittlicher CHA₂DS₂-VASc-Score von $1,4 \pm 1,2$ Punkten. Die für die Patienten errechneten Scores liegen zwischen null Punkten und fünf Punkten. 286 (43%) hatten einen Score ≥ 2 .

In dem Patientenstamm OAK+ (n =621) ergibt sich ein mittlerer CHA₂DS₂-VASc-Score von $2,5 \pm 1,5$ Punkten. Die Patienten erzielten Werte zwischen null Punkten und 7 Punkten. 159 (25,6%) Patienten der OAK+ Gruppe haben einen Score ≤ 2 .

Der mittlere CHA₂DS₂-VASc-Score ist zwischen den Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich (Einfaktorielle ANOVA Analyse: $p \leq 0,001$).

Abbildung 1 stellt die Verteilung des CHA₂DS₂-VASc-Scores zwischen den Patientengruppen grafisch dar.

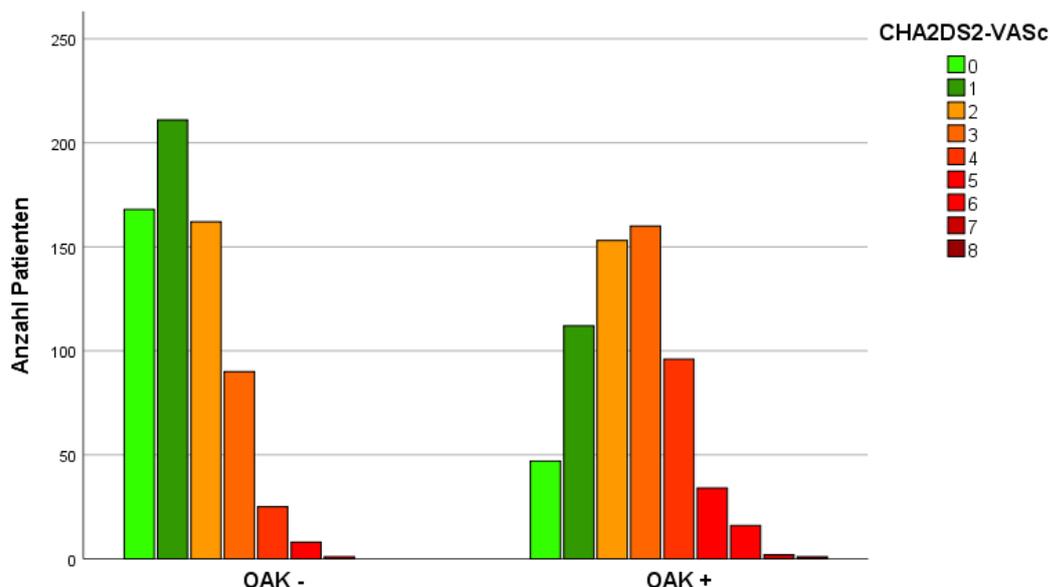


Abbildung 1 - CHA₂DS₂-VASc-Score Verteilung im Patientenkollektiv

Tabelle 10 Verteilung des CHA₂DS₂-VASc-Scores im Patientenkollektiv:

CHA ₂ DS ₂ -VASc-	0	1	2	3	4	5	6	7	8	≥2	Mittlerer Wert
Gesamt (%)	215 (17)	323 (25)	315 (24)	250 (19)	121 (10)	42 (3)	17 (1)	2 (0,1)	1 (0,07)	748 (59)	1,9 ± 1,4
OAK + (%)	47 (8)	112 (18)	153 (25)	160 (26)	96 (11)	34 (5)	16 (3)	2 (0,3)	1 (0,1)	462 (74)	2,5 ± 1,5
OAK - (%)	168 (25)	211 (32)	162 (24)	90 (14)	25 (4)	8 (1)	1 (0,1)	0	0	286 (43)	1,4 ± 1,2

Einfaktorielle ANOVA Analyse: p ≤ 0,001

Tabelle 10 - CHA₂DS₂-VASc-Score Verteilung im Patientenkollektiv

5.1.3 HAS-BLED-Score der Patienten

Betrachtet man den HAS-BLED-Score aller Patienten, so ergibt sich ein mittlerer Wert von $1,4 \pm 1,1$ Punkten. Unter den OAK+ Patienten beträgt der durchschnittliche Score $1,7 \pm 1,0$. Für Patienten mit OAK- ergibt sich ein mittlerer Score von $1,2 \pm 1,1$. In beiden Gruppen werden Werte von null bis maximal vier Punkten erreicht. Die Unterschiede zwischen den Gruppen zeigt statistische Signifikanz mit $p \leq 0,001$.

In Abbildung 2 ist die Verteilung des HAS-BLED-Scores grafisch dargestellt.

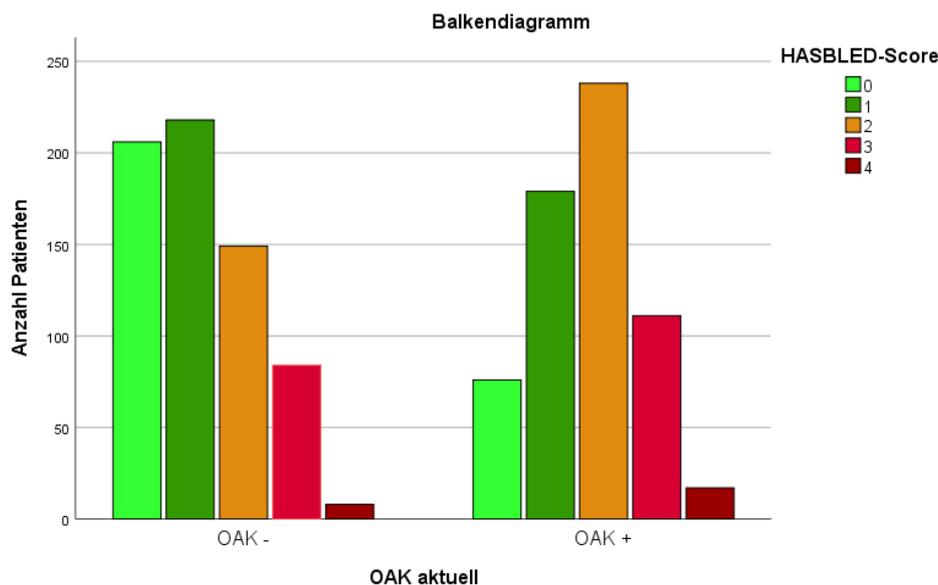


Abbildung 2 - HAS-BLED-Score Verteilung im Patientenkollektiv

Tabelle 11 Verteilung des HAS-BLED-Scores:

HAS-BLED Score	0	1	2	3	4	Mittlerer Wert
Gesamt (%)	282 (22)	397 (31)	387 (30)	195 (15)	25 (2)	1,4 ± 1,1
OAK + (%)	76 (12)	179 (29)	238 (38)	111 (18)	17 (3)	1,7 ± 1,0
OAK - (%)	206 (31)	218 (33)	149 (22)	84 (13)	8 (1)	1,2 ± 1,1

Einfaktorielle ANOVA Analyse: $p \leq 0,001$

Tabelle 11 - HAS-BLED-Score Verteilung im Patientenkollektiv

5.1.4 Inzidenz zerebraler thromboembolischer Ereignisse

Die Inzidenz zerebraler thromboembolischer Ereignisse im Gesamtkollektiv liegt bei 1,2% im Beobachtungszeitraum. Die Inzidenzrate beträgt 0,6 pro 100 Patientenjahre. Unter den 1286 Patienten waren während des Beobachtungszeitraums (2847,25 Patientenjahren) 16 Patienten von einem zerebralen thromboembolischen Ereignis betroffen. Es traten insgesamt 18 zerebrale Ereignisse auf, wobei zwei Patienten zweimal einen zerebralen Insult erlitten hatten. Bei 9 Patienten handelt es sich um einen zerebralen Insult, 7 Patienten erlitten eine TIA. Der Zeitraum von Katheterablation bis zum Auftreten des

zerebralen Ereignisses betrug im Mittel 582 ± 548 Tage, wobei die Zeitspanne stark variierte zwischen einem postinterventionellen Tag und maximal 1849 Tagen.

5.1.5 Inzidenz von hämorrhagischen Ereignissen

Die Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse liegt bei 2,1% im Beobachtungszeitraum. Die Inzidenzrate liegt bei 0,9 pro 100 Personenjahren. Es wurden bei 27 Patienten hämorrhagische interventionsbedürftige Ereignisse im Follow-up Zeitraum dokumentiert. Der Zeitraum von Katheterablation bis zum Auftreten der Blutungen beträgt im Mittel 475 ± 496 Tage. Dabei variierte die Zeitspanne stark. Die früheste Blutung ereignete sich bereits am ersten postoperativen Tag, die späteste nach 1545 Tagen.

5.1.6 Inzidenz von Rezidiven

In dieser Studie beträgt die Inzidenz für atriale HRST (AF und andere) nach erfolgreicher Katheterablation 28,1%. Die Inzidenz für ein Rezidiv von pAF liegt bei 20,7%.

Bei 362 (28,1%) Patienten wurde eine atriale HRST nach der primär erfolgreichen Katheterablation festgestellt. Dabei handelte es sich in 267 (20,7%) Fällen um ein Rezidiv von pAF. 95 weitere Patienten (7,4%) zeigten postoperativ eine anderweitige atriale HRST (Vorhofflattern, AVNRT, FAT usw.). Bei 924 (71,9%) Patienten konnte in den Follow-up Untersuchungen, sowie bei hausärztlichen und kardiologischen Kontrollen kein Rezidiv detektiert werden.

Der mittlere Zeitraum bis zum Eintritt einer atrialen HRST beträgt 522 ± 507 Tage mit minimal 90 Tagen und maximal 2283 Tagen. Der mittlere Zeitraum bis zum Eintritt des ersten dokumentierten Rezidivs von pAF beträgt 401 ± 410 Tage. Der Zeitraum erstreckt sich dabei von 90 Tagen bis 2303 Tagen. In den Abbildungen 3 und 4 ist der zeitliche Verlauf der Rezidive dargestellt.

Abbildung 3 Rezidive atr. Herzrhythmusstörung (HRST):

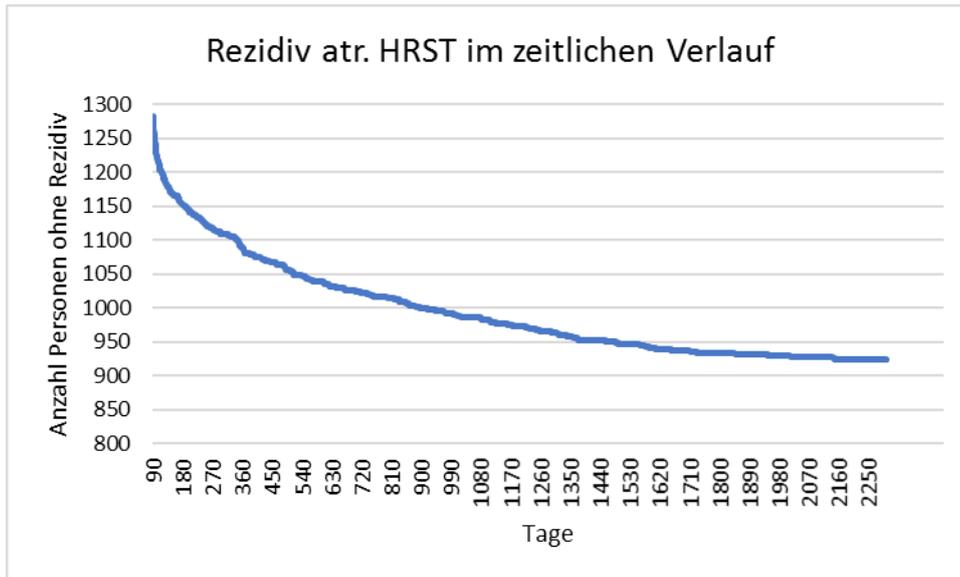


Abbildung 3 - Rezidive atr. HRST im zeitlichen Verlauf

Abbildung 4 Rezidive pAF im zeitlichen Verlauf:

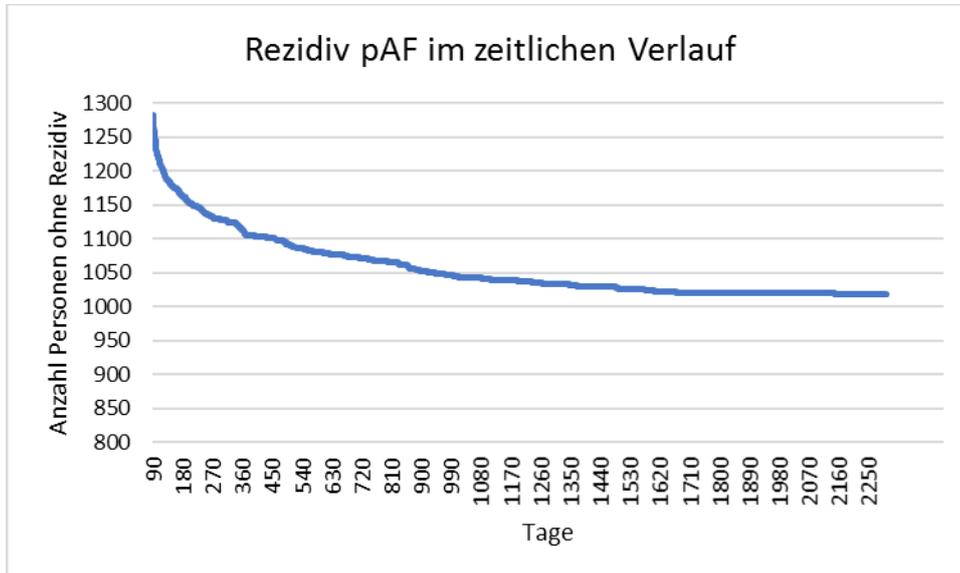


Abbildung 4 - Rezidive pAF im zeitlichen Verlauf

5.2 Zerebrale Ereignisse in den Gruppen OAK+ vs. OAK-

Im Folgenden werden die Patientengruppen OAK+ und OAK- hinsichtlich dem Auftreten von TE verglichen und die betroffenen Patienten differenziert betrachtet.

5.2.1 Inzidenz zerebraler thromboembolischer Ereignisse und Hazard Ratio

Tabelle 12 Inzidenz zerebraler Ereignisse:

Patienten	OAK +	OAK -	GESAMT
Zerebr. Ereignis JA (%)	12 (1,9)	4 (0,6)	16 (1,2)
Zerebr. Ereignis NEIN (%)	609 (98,1)	661 (99,4)	1270 (98,8)
Inzidenz pro 100 Patientenjahre	1,1	0,25	0,6
Gesamt	621	665	1286

*Chi-Quadrat nach Pearson p=0,031

Tabelle 12 - Patienten mit zerebralem Ereignis

In der Gruppe OAK + (n = 621) liegt die Inzidenz für zerebrale Ereignisse bei 1,9% im gesamten Beobachtungszeitraum und die Inzidenzrate bei 1,1 pro 100 Patientenjahre. Es ereigneten sich im Beobachtungszeitraum (1259,08 Patientenjahre) bei 12 Patienten 14 zerebrale Ereignisse. 6 Patienten erlitten einen Insult, 6 weitere hatten eine TIA. Zwei der Patienten erlitten zweimal einen Insult unter OAK. In der OAK+ Gruppe hatten 462 (69,4%) Patienten einen CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2. Unter diesen Hochrisiko-Patienten ereigneten sich 12 zerebrale Ereignisse. Die Inzidenz beträgt in der Hochrisiko-Gruppe 2,5% und 1,25 pro 100 Patientenjahre.

In der Gruppe OAK- (n=665) liegt die Inzidenz bei 0,6% im Beobachtungszeitraum und die Inzidenzrate bei 0,25 pro 100 Patientenjahre. Im Follow-up Zeitraum (1588,16 Patientenjahre) wurden 4 zerebrale Ereignisse vermerkt. Es handelt sich um 3 Insulte und eine TIA. In der OAK- Gruppe hatten 286 Patienten einen CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2. Unter diesen Hochrisiko-Patienten ereigneten sich 2 Insulte entsprechend einer Inzidenz von 0,7% und einer Inzidenzrate von 0,28 pro 100 Patientenjahren.

Die Dauer des Follow-up Zeitraums war signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen OAK+ und OAK- (p ≤ 0,001), jedoch mit einer schwachen Effektstärke (r = 0,09). In der OAK+ Gruppe ist die Inzidenz zerebraler Insulte/TIA signifikant größer (p = 0,031).

Cox Regressions Analyse:

In einer Cox Regressions Analyse wurde betrachtet, wie lange die Patienten jeweils ihre OAK einnahmen und ob diese im Verlauf wieder angesetzt wurde, wann ein TE eintrat, ob dies unter OAK Einnahme stattfand und wie lange das jeweilige Follow-up der Patienten war. Es wurde eine Hazard Ratio von $\exp(\text{coef}) = 0,548$ errechnet mit $p = 0,35$. Damit ist das Risiko für ein zerebrales TE in der Gruppe OAK+ doppelt so groß ($\exp(\text{coef}) = 0,548$) wie in der Gruppe OAK-. Aufgrund der geringen Fallzahl von zerebralen Ereignissen in den Gruppen zeigte sich der Unterschied jedoch als nicht signifikant ($p = 0,35$).

In der Kaplan-Meier-Kurve ist die Wahrscheinlichkeit für das Nicht-Auftreten eines TE (hier logarithmisch dargestellt) zum Verhältnis des Follow-up Zeitraums angegeben. Zu erkennen sind viele Zensuren aufgrund des stark variierenden Follow-up-Zeitraums. Der Unterschied zwischen den Gruppen zeigt sich in dieser Methode signifikant mit einem Log rank = 0,013. Zu bemerken ist, dass in der Kaplan-Meier-Methode nicht alle Variablen wie in der Cox Regressionsanalyse beachtet werden können und daher hier nur eine vereinfachte Darstellungsart bietet. Die Cox Regressionsanalyse ist daher die genauere Vergleichsanalyse.

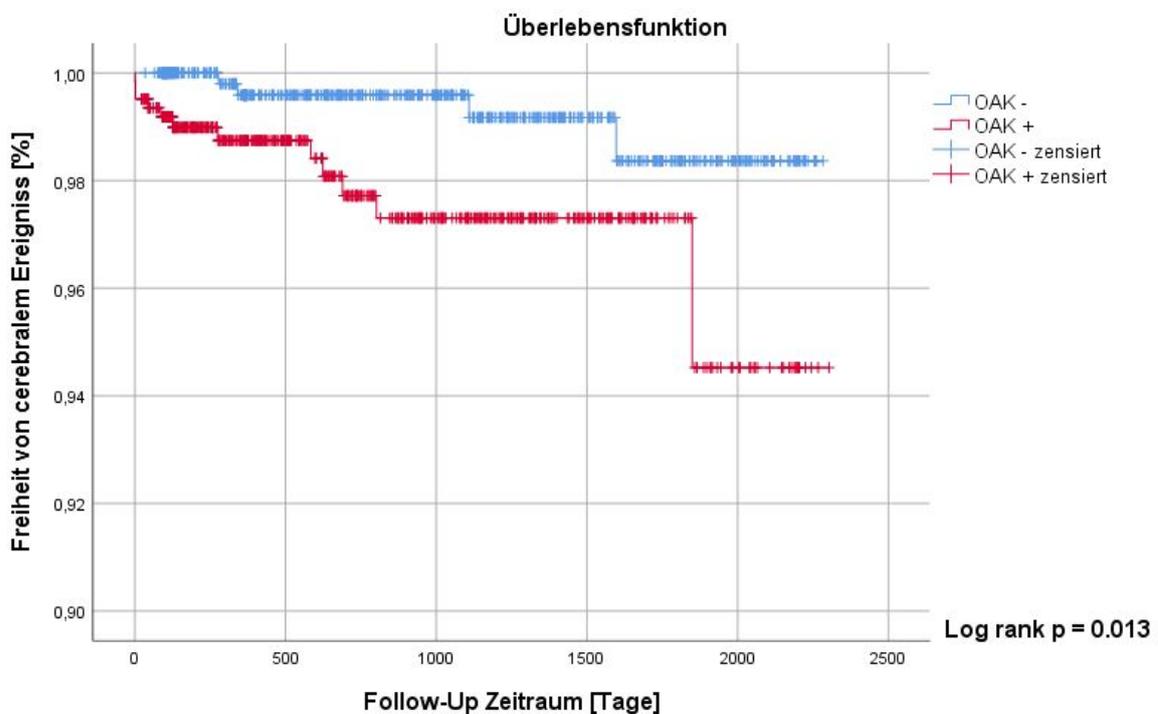


Abbildung 5 - Kaplan Meier Kurve zerebrales Ereignis

5.2.2 Patienten mit zerebralem Ereignis

Die folgende Tabelle 14 beschreibt die Patienten mit TE genauer.

Insult=1 TIA=2	Sex	Früher Insult Ja/Nein	Rezidiv Ja/Nein	Tage bis Ereignis	CHA ₂ DS ₂ -VASC- Score	Art der OAK
1	M	Nein	Ja	1596	1	Keine
1	W	Nein	Nein	277	3	Keine
1	M	Ja	Nein	340	3	Keine
2	M	Nein	Ja	1109	1	Keine
1	W	Nein	Ja	688	2	Phenprocoumon
1	M	Ja	Nein	126	3	Rivaroxaban
1	W	Nein	Ja	583	2	Phenprocoumon
1	M	Nein	Nein	1	1	Rivaroxaban
1	W	Nein	Nein	623	4	Phenprocoumon
1	M	Nein	Nein	1849	2	Phenprocoumon
2	W	Nein	Ja	276	2	Dabigatran
2	W	Ja	Nein	87	6	Rivaroxaban
2	M	Nein	Nein	2	0	Rivaroxaban
2	M	Nein	Nein	45	2	Phenprocoumon
2	W	Nein	Nein	802	2	Phenprocoumon
2	W	Ja	Nein	2	6	Phenprocoumon

Tabelle 13 - Beschreibung Patienten mit zerebralem Ereignis

Bei 5 Patienten war es vor dem zerebralen Ereignis zu einem Rezidiv gekommen. In 2 Fällen hatten die Patienten pAF, in 3 Fällen Vorhofflattern. 4 Patienten hatten in ihrer Vorgeschichte einen Schlaganfall erlitten, was sie zu Hochrisikopatienten für einen Insult machte. Einer dieser Patienten hatte auf eigene Verantwortung die OAK abgesetzt und daraufhin einen zerebralen Insult erlitten. Von den OAK- Patienten mit Ereignis hatten 2 einen CHA₂DS₂-VASC-Score ≥ 2 . In der OAK+ Gruppe hatten 10 Patienten mit CHA₂DS₂-VASC-Score ≥ 2 ein Ereignis.

Im Folgenden werden die einzelnen Patienten mit zerebralem Ereignis ausführlich beschrieben.

Patienten mit zerebralem Ereignis bei OAK-:

Ein männlicher Patient hatte bei einem CHA₂DS₂-VASC-Score von 1 (Hypertonus) die OAK drei Monate nach der Katheterablation abgesetzt. 34 Monate später trat ein einmaliges Rezidiv von paroxysmalem Vorhofflimmern auf und konnte mittels Amiodaron behandelt werden. Der Patient hatte daraufhin für 15 Monate eine OAK eingenommen und dann bei stabilem Sinusrhythmus in Absprache mit seinem niedergelassenen Kardiologen

abgesetzt. Drei Monate danach erlitt der Patient einen zerebralen Insult im Stromgebiet der A. cerebri media mit passagerer Hemiparese und Hemihypästhesien rechts. Der Infarkt war am ehesten kardioembolischer Genese bei einem nicht dokumentierten Rezidiv von pAF.

Bei einer weiblichen Patientin wurde drei Monate nach der Katheterablation bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 3 (weiblich, > 65 Jahre, Hypertonus) die OAK abgesetzt. Bei der Patientin kam es 10 Monate nach Absetzen der OAK zu einem zerebralen Insult.

Ein weiterer männlicher Patient setzte drei Monate nach der Ablation seine OAK selbstständig, ohne ärztliche Rücksprache ab. Der Patient hatte einen CHA₂DS₂-VASc-Score von 3 Punkten bei einem Hypertonus und einem in der Vorgeschichte stattgefundenen zerebralen Insult. 8 Monate nach Absetzen der OAK erlitt der Patient einen weiteren zerebralen Insult. Die Ätiologie ist nicht bekannt.

Bei einem männlichen Patienten war es sechs Monate nach der Katheterablation zwar zu einem Rezidiv der Rhythmusstörung gekommen, aufgrund der anschließenden Beschwerdefreiheit und des niedrigen CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 Punkt (Alter > 65 Jahre) wurde die OAK jedoch 20 Monate nach der Katheterablation von einem niedergelassenen Kardiologen abgesetzt. 36 Monate nach der Ablation zeigte sich bei dem Patienten eine TIA mit Sehstörungen.

Patienten mit zerebralem Ereignis bei OAK+:

Eine Patientin erlitt 12 Monate nach ihrer Katheterablation unter Phenprocoumon einen zerebralen Insult, welcher sich mit neurologischen Ausfällen und Schwere in der linken Körperhälfte äußerte. Bei der Patientin zeigte sich außerdem im weiteren Follow-up Verlauf persistierendes atypisches Vorhofflattern. Der CHA₂DS₂-VASc-Score lag bei 2 Punkten (weiblich, Hypertonus). Die OAK wurde nach dem Insult von Phenprocoumon zu Apixaban gewechselt.

Ein Patient erlitt 4 Monate postinterventionell einen zerebralen Insult im linken Mediastromgebiet unter Rivaroxaban. Anschließend, unter weitergeführter OAK mit Rivaroxaban, ereignete sich 2 Jahre und 2 Monate später ein weiterer Insult im linken Mediastromgebiet mit Hypästhesien der rechten Hand. Als Ätiologie wird ein pAF Rezidiv vermutet, da der Patient über Palpitationen und einen unregelmäßigen Puls berichtete, es konnte jedoch in EKG-Kontrollen kein pAF aufgezeichnet werden. Zur weiteren Antikoagulation wurde auf Apixaban gewechselt. Der Patient hatte bereits vor der Ablation

eine TIA erlitten und einen CHA₂DS₂-VASC-Score von 3 Punkten (TIA in Vorgeschichte, Alter > 65 Jahre).

Bei einer Patientin ereignete sich 19 Monate nach der Ablation ein zerebraler Insult bei am ehesten kardio-embolischer Genese. Die Patientin nahm Phenprocoumon ein und hatte einen CHA₂DS₂-VASC-Score von 2 Punkten (weiblich, Alter > 65 Jahre).

Bei einem Patienten kam es während der Ablation zu einem AV-Block 3. Grades, was eine 5-minütige CPR erforderte. Die weitere Intervention verlief komplikationslos. Am ersten postinterventionellen Tag erlitt der Patient einen Posteriorinfarkt mit armbetonter Hemiparese und Hemineglect links. Der Patient verwendete Dabigatran zur OAK und hatte aufgrund seines Hypertonus einen CHA₂DS₂-VASC-Score von 1 Punkt.

Eine Patientin erlitt im postinterventionellen Follow-up Verlauf zweimal einen zerebralen Insult. Der erste Insult trat 20 Monate nach der Ablation auf, der zweite ereignete sich weitere 17 Monate später. Beide Male hatte die Patientin zur Antikoagulation Phenprocoumon verwendet und war nach dem zweiten Insult auf Dabigatran umgestiegen. Die Patientin hatte einen CHA₂DS₂-VASC-Score von 4 Punkten (weiblich, Hypertonus, Alter > 75 Jahre). Ob zum Ereigniszeitpunkt eine INR Entgleisung vorlag ist nicht bekannt.

Bei einem Patienten ereignete sich 61 Monate nach der Ablation ein zerebraler Insult unter Einnahme von Phenprocoumon. Der Patient hatte einen CHA₂DS₂-VASC-Score von 2 Punkten (Hypertonus, Alter > 65 Jahre).

Eine TIA unter Dabigartan zeigte sich bei einer Patientin 9 Monate nach Ablation in Form von einem Arterienastverschluss des linken Auges mit Gesichtsfeldausfällen und gestörtem Farbsehen. Die Beschwerden waren komplett rückläufig. Der CHA₂DS₂-VASC-Score lag bei 2 Punkten (weiblich, Hypertonus).

Eine Patientin erlitt eine TIA mit Gangschwierigkeiten 3 Monate postinterventionell unter Rivaroxaban. Die Patientin hatte bereits in der Vorgeschichte einen Schlaganfall erlitten und hatte einen CHA₂DS₂-VASC-Score von 6 Punkten (weiblich, vaskuläre Vorerkrankung, Diabetes mellitus, Alter > 65 Jahre).

Ein Patient hatte zwei Tage nach der Katheterablation eine TIA mit Sehstörungen und Parästhesien im Bereich des rechten Beines. Der Patient hatte zu dem Zeitpunkt Rivaroxaban eingenommen und hatte einen CHA₂DS₂-VASc-Score von 0 Punkten.

Ein weiterer Patient erlitt eineinhalb Monate postinterventionell eine TIA mit Diplopie und Sehstörungen unter Phenprocoumon. Der Patient hatte einen CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 Punkten (Hypertonus, Alter > 65 Jahre).

Eine weitere TIA mit Wortfindungsstörungen und Schwäche im linken Bein ereignete sich bei einer Patientin 26 Monate nach der Ablation unter Phenprocoumon. Die Patientin wechselte anschließend die OAK zu Apixaban. Der CHA₂DS₂-VASc-Score belief sich auf 2 Punkten (weiblich, Alter > 65 Jahre).

Bei einer Patientin zeigte sich am zweiten postinterventionellen Tag eine linkshemisphärische TIA mit Wortfindungsstörungen und rechtstemporalem Gesichtsfeldausfall. Die Patientin hatte zur OAK Phenprocoumon eingenommen und in der Vorgeschichte bereits einen zerebralen Insult erlitten. Der CHA₂DS₂-VASc-Score betrug 6 Punkte (weiblich, Hypertonus, Diabetes mellitus, Alter > 65 Jahre, Insult).

5.2.3 Vergleich des CHA₂DS₂-VASc-Scores der Patienten mit zerebralem Ereignis

Betrachtet man in Tabelle 13 den CHA₂DS₂-VASc-Score der Patienten, welche ihre OAK abgesetzt und ein TE erlitten hatten, so ergibt sich ein mittlerer Score von $2,0 \pm 1,2$ Punkten. Zwei Patienten hatten einen Punkt, zwei hatten drei Punkte.

Für die 12 Patienten, bei denen ein TE unter eingenommener OAK stattfand, errechnete sich ein mittlerer Score von $2,7 \pm 1,8$ Punkte. Die Patienten hatten Werte von 0 Punkten bis 6 Punkte.

Aufgrund der geringen Patientenzahl ist kein signifikanter Unterschied der Scores zu erwarten.

5.2.4 Zeitabstand der zerebralen Ereignisse zur Katheterablation

Drei TE ereigneten sich innerhalb der ersten drei Monate nach der Katheterablation unter der Einnahme von oralen Antikoagulanzen. In den ersten sechs postinterventionellen Monaten ereigneten sich insgesamt sechs zerebrale Ereignisse, alle unter OAK Einnahme.

Somit traten 37.5% der zerebralen Insulte/TIAs innerhalb der ersten sechs Monate nach der Katheterablation, trotz oraler Antikoagulation, auf.

5.3 Vergleich der Patienten mit hämorrhagischem Ereignis

5.3.1 Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse

Von den 1286 Patienten dieser Studie, erlitten 27 Personen ein hämorrhagisches Ereignis. Unter diesen 27 Personen nahmen 26 Personen eine OAK ein. Nur eine Person war während dem Ereignis nicht oral antikoaguliert.

Tabelle 15 Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse:

Patienten	OAK +	OAK -	GESAMT
Ereignis JA (%)	26 (4,2)	1 (0,2)	27 (2,1)
NEIN (%)	595 (95,8)	664 (99,8)	1259 (97,9)
Inzidenz pro 100 Patientenjahre	2,1	0,06	0,9
Gesamt	621	665	1286

Chi-Quadrat nach Pearson: $p = 0,005$

Tabelle 14 - Patienten mit hämorrhagischem Ereignis

In der Gruppe OAK+ (n = 621) ereigneten sich 26 behandlungsbedürftige Hämorrhagien in einem Zeitraum von 1259,08 Personenjahren. Die Inzidenz liegt bei 4,2% im Beobachtungszeitraum, die Inzidenzrate beträgt 2,1 pro 100 Patientenjahre.

In der Gruppe OAK- (n = 665) ereignete sich eine behandlungsbedürftige Blutungskomplikation im Follow-up Zeitraum (1588,2 Personenjahren). Dies entspricht einer Inzidenz von 0,2% im gesamten Beobachtungszeitraum und einer Inzidenzrate von

0,06 pro 100 Patientenjahre. Die Blutung ereignete sich 1545 Tage nach der erfolgreichen Katheterablation.

Die Inzidenz der hämorrhagischen Komplikationen war zwischen beiden Gruppen signifikant unterschiedlich ($p \leq 0,001$).

Cox Regressions Analyse:

In einer Cox Regressions Analyse wurde betrachtet, wie lange die Patienten jeweils ihre OAK einnahmen, wann eine Blutungskomplikation eintrat, ob dies unter OAK Einnahme stattfand und wie lange das jeweilige Follow-up der Patienten war. Es zeigt sich eine Hazard Ratio von $\exp(\text{coef}) = 0,0558$ mit $p = 0,005$. Damit ist das Risiko in der Gruppe OAK+ eine Blutungskomplikation zu erleiden 20mal so groß ($\exp(\text{coef}) = 0.0558$) wie für die Gruppe OAK-. Das Ergebnis zeigt mit einem p-Wert von 0,005 statistische Signifikanz.

In der Kaplan-Meier-Kurve ist die Wahrscheinlichkeit für das Nicht-Auftreten eines hämorrhagischen Ereignisses (hier logarithmisch dargestellt) zum Verhältnis des Follow-up Zeitraums angegeben. Zu erkennen sind viele Zensuren aufgrund des stark variierenden Follow-up-Zeitraums. Der Unterschied zwischen den Gruppen zeigt sich in dieser Methode signifikant mit einem Log rank $\leq 0,001$. Zu bemerken ist, dass in der Kaplan-Meier-Methode nicht alle Variablen wie in der Cox Regressionsanalyse beachtet werden können und sie daher hier nur eine vereinfachte Darstellungsart bietet. Die Cox Regressionsanalyse ist daher die genauere Vergleichsanalyse. Beide Verfahren zeigen allerdings einen signifikanten Unterschied in den Gruppen.

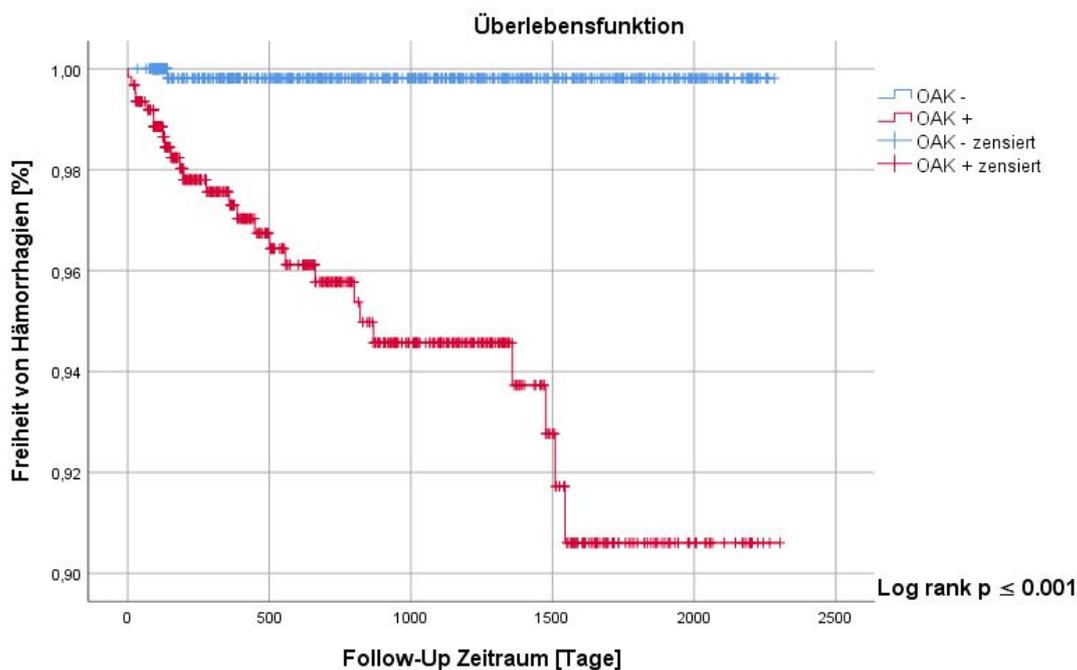


Abbildung 6 - Kaplan-Meier-Kurve Hämorrhagien

5.3.2 Art der Hämorrhagien

Wie in Tabelle 16 ersichtlich, handelte es sich um verschiedene interventionsbedürftige hämorrhagische Komplikationen.

Art der Blutung	Zeitraum bis Blutung in Tagen	Blutung einmalig = 1 mehrmalig = 2	HAS-BLED Score	OAK Einnahme Ja = 1 Nein = 0	Art der OAK
Epistaxis	449	1	1	1	Phenprocoumon
Epistaxis	1477	2	2	1	Phenprocoumon
Epistaxis	557	2	2	1	Phenprocoumon
Epistaxis	1509	2	3	1	Phenprocoumon
Epistaxis	1359	1	2	1	Rivaroxaban
Hypermenorrhoe	502	1	1	1	unbekannt
Hypermenorrhoe	359	1	0	1	Apixaban
Hypermenorrhoe	69	2	0	1	Rivaroxaban
Gewebeeinblutungen	92	2	2	1	Rivaroxaban
Hämaturie	278	2	2	1	Phenprocoumon
Hämaturie	821	2	0	1	Phenprocoumon
Hämorrhoidalblutung	29	2	1	1	Edoxaban
Hämatochezie	141	1	0	1	Apixaban
GI Blutung	14	2	2	1	Apixaban
GI Blutung	125	1	3	1	Dabigatran
GI Blutung	868	1	4	1	Phenprocoumon
GI Blutung	153	2	3	1	Apixaban

GI Blutung	800	1	0	1	Phenprocoumon
GI Blutung	92	1	2	1	Dabigatran
GI Blutung	387	2	4	1	Phenprocoumon
GI Blutung	662	2	3	1	Rivaroxaban
GI Blutung	197	1	2	1	Rivaroxaban
GI Blutung	185	1	2	1	Phenprocoumon
Subarachnoidalblutung	133	1	3	1	Rivaroxaban
Intrakranielle Blutung	1	1	1	1	Apixaban
Zerebrale Blutung	28	1	1	1	unbekannt
Intracranielle Blutung	1545	1	1	0	keine

Tabelle 15 - Art der Hämorrhagien

In 5 Fällen handelte es sich um unter OAK auftretender Epistaxis, welche eine notfallmäßige ambulante oder stationäre Versorgung erforderte.

Bei drei Patientinnen kam es unter OAK zu Hypermenorrhoe, welche mit einer Abrasio behandelt werden musste.

Ein Patient klagte über massive Hämatome im Rückenbereich ohne äußeres Trauma und einen blutigen Erguss im Kniegelenk nach Operation vor 6 Monaten.

Zwei Patienten berichteten über Hämaturie. In einem Fall handelte es sich um eine persistierende Mikrohämaturie, im zweiten Fall um eine einwöchige Makrohämaturie bei schwer einstellbarem INR.

Bei einem Patienten zeigte sich unter der OAK eine Eisenmangelanämie bei rezidivierender, fast tägliche Hämorrhoidalblutung. Ein weiterer Patient klagte über Blut im Stuhl und setzte, nach hausärztlicher Versorgung, die OAK ab.

In 10 Fällen kam es unter der Einnahme der OAK zu GI-Blutungen. Eine Patientin berichtete bei bekannter Colitis ulcerosa verstärkt über erneute Blutungen. Unter den 9 weiteren GI-Blutungen, zeigten sich 7 als Hb-relevant, teilweise auch transfusionspflichtig. In drei Fällen war eine Phenprocoumon Überdosierung festzustellen.

Des Weiteren zeigten sich bei drei Patienten unter OAK kraniale Blutungen. In einem Fall handelte es sich um eine Subarachnoidalblutung. Ein weiterer Patient blutete in einen alten Infarktbereich der Arteria cerebelli inferior posterior ein. Eine Patientin erlitt eine zerebrale Blutung mit Halbseitensymptomatik.

Bei einem Patienten kam es zu einer intrakraniellen Blutung, nachdem er die OAK abgesetzt hatte.

Der mittlere Zeitraum von der erfolgreichen Katheterablation bis zum Blutungsereignis betrug 433 ± 456 Tage. Bei 12 Patienten kam es wiederholt zu hämorrhagischen Ereignissen.

Von den Patienten mit Blutungskomplikationen nahmen 10 (38%) Phenprocoumon ein. Rivaroxaban wurde von 6 (23 %), Apixaban von 5 (19%) der Patienten eingenommen. Des Weiteren waren 2 (8%) mit Dabigatran antikoaguliert und 1 (4%) mit Edoxaban. Bei zwei Patienten konnte die genaue Art der OAK nicht evaluiert werden.

5.3.3 HAS-BLED-Score der Patienten

Die 26 Patienten, welche unter OAK+ eine Blutungskomplikation erlitten, hatten einen durchschnittlichen HAS-BLED-Score von 1.7 ± 0.5 Punkten mit minimal null und maximal 4 Punkten.

Der Patient, bei welchem sich die Hämorrhagie erst nach Absetzen der OAK ereignete, wies einen HAS-BLED-Score von 1 auf.

5.3.4 Zeitabstand der Hämorrhagien zur Katheterablation

5 Blutungskomplikationen ereigneten sich innerhalb der ersten drei Monate nach der Katheterablation unter OAK. In den ersten sechs postinterventionellen Monaten ereigneten sich 11 Blutungskomplikationen, alle unter OAK Einnahme. Somit traten 40,7% der Hämorrhagien unter OAK innerhalb der ersten sechs Monate nach der Katheterablation auf.

5.4 Verteilung der oralen Antikoagulanzen

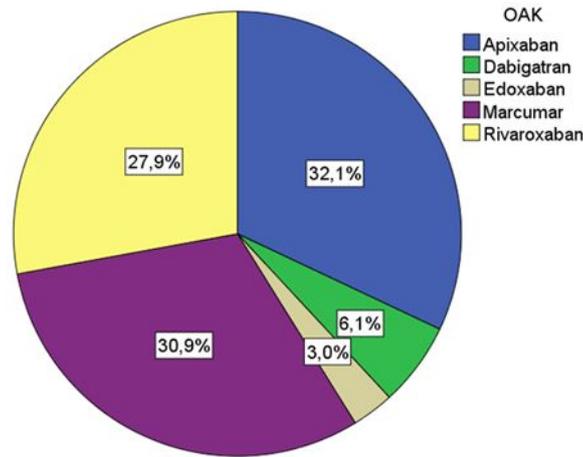


Abbildung 7 - Verteilung OAK Gesamt

Den Patienten wurden nach der erfolgreichen Katheterablation die Einnahme oraler Antikoagulantien für mindestens drei Monate verordnet. Die Abbildung 7 zeigt die Verteilung der zur OAK verwendeten Substanzen über den kompletten Follow-up Zeitraum. Mit 32,1% ist Apixaban das am häufigsten eingenommene Antikoagulans. Es folgt Phenprocoumon mit 30,9% und Rivaroxaban mit 27,9%. Dabigatran wurde mit einer Häufigkeit von 6,1% angeordnet. Am seltensten wurde Exdoxaban mit 3,0% eingenommen.

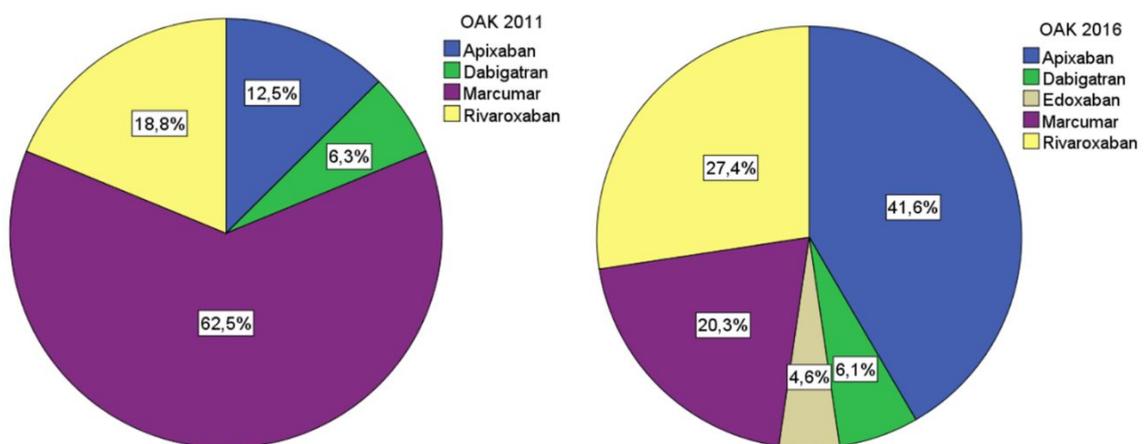


Abbildung 8 - OAK Verteilung 2011 vs. 2016

In Abbildung 8 wird die Verteilung der OAK gezeigt bei Patienten, welche 2011 abladiert wurden, verglichen zu der Verteilung bei Patienten, welche 2016 abladiert wurden. Es ist festzustellen, dass Phenprocoumon mit 62,5% 2011 am meisten eingenommen wurde. Rivaroxaban ist mit 18,8% vertreten und Apixaban mit 12,5%. Dabigatran wurde bereits 2011 mit einem Anteil von 6,3% eingenommen.

Verglichen dazu nahmen Patienten, welche im Jahr 2016 abladiert wurden, Phenprocoumon nur noch mit einer Häufigkeit von 20,3% ein. Rivaroxaban wurde mit 27,4% am zweithäufigsten eingenommen. Den größten Anteil mit 41,6% hat Apixaban und zeigt damit auch die größte prozentuale Zunahme seit 2011. Bei Dabigatran mit 6,1% zeigte sich kaum eine Änderung zu 2011. Das zwischenzeitlich neu auf den Markt gekommene Edoxaban wurde 2016 von 4,6% eingenommen.

6. Diskussion

6.1 Gesamtkollektiv

6.1.1 Lost to Follow-up:

Von den ursprünglich 1910 Patienten gab es ein relativ großes Lost to Follow-up von 33%. Dies lag zum Teil am Vorgehen der retrospektiven Datenerhebung. Es wurde versucht möglichst aktuelle Daten zu erheben; daher wurden Daten, die seit 2016 nicht aktualisierbar waren, nicht verwendet. Die meisten Patienten begaben sich nach dem 6-Monate Follow-up in die ambulante Behandlung eines niedergelassenen Kardiologen und wurden daher oft nicht mehr im Deutschen Herzzentrum vorstellig. Über das telefonische Follow-up konnte ein Großteil dieser Patienten erreicht werden. Durch weitere Versuche einer telefonischen Kontaktaufnahme wären vermutlich mehr Patienten erreichbar gewesen. Aufgrund der insgesamt hohen Anzahl der Patienten ist jedoch von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

6.1.2 Baseline Charakteristika:

Im Allgemeinen lässt sich festhalten, dass es sich um ein relativ junges (im Mittel 64 Jahre) und gesundes Patientenkollektiv handelt. Wenige Patienten haben schwerwiegende Komorbiditäten wie chronische Herzinsuffizienz (0,9) vaskuläre Erkrankungen (7,6%) oder Diabetes mellitus (7,9%). Die Mehrheit der Patienten hat einen Hypertonus (57,2%), was aufgrund der hohen Prävalenz von arterieller Hypertonie in der Bevölkerung (> 60% bei > 60 Jährigen (Chow et al., 2013)) nicht verwunderlich ist.

Ein vergleichsweise großer Anteil der Patienten (8,9%) hatte in der Vorgeschichte ein TE erlitten. In vergleichbaren Studien lag der Anteil mit 4-7% etwas niedriger (Bunch et al., 2013, Karasoy et al., 2015, Kochhäuser et al., 2017, Themistoclakis et al., 2010).

6.1.3 Einnahme der OAK und CHA₂DS₂-VASc-Score:

Die Leitlinie der DGK empfiehlt eine OAK bei CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 bei Männern und CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 3 Punkten bei Frauen (Eckardt et al., 2016). Im Folgenden wird hierauf mehrmals Bezug genommen.

Beim Management der OAK nach Katheterablation wurde zwar der CHA₂DS₂-VASc-Score zur Risikostratifizierung genutzt, es erfolgte jedoch kein einheitliches Absetzen der OAK ab ≥ 2 Punkten bei Männern und ≥ 3 Punkten bei Frauen. Vielmehr wurde individuell unter Berücksichtigung weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen, Risikofaktoren und familiärer Belastungen mit dem Patienten entschieden, ob eine OAK empfehlenswert ist. Dieses differenziertere Vorgehen erschwert im Nachhinein die Analyse und das Nachvollziehen des OAK Managements nach Katheterablation. Im Durchschnitt nahmen die Patienten ihre OAK 6 Monate ein und damit länger als in aktuellen Leitlinien der ESC (8 Wochen) empfohlen (Kirchhof et al., 2016). Dies könnte damit zu tun haben, dass auch bei vielen Patienten mit CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 die OAK beendet wurde und bei diesen Patienten ein vorsichtigeres Absetzen mit längerer Beobachtungszeit nach Katheterablation erfolgte. Außerdem wurden vor Absetzen 2 blande Langzeit-EKGs gefordert welche i.d.R. beim 3 und 6 Monats Follow-up durchgeführt wurden.

In dieser Studie haben 746 (58%) Patienten einen CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 Punkten und sind damit laut Leitlinie der DGK Hochrisiko-Patienten für ein TE. Nur 42% haben einen CHA₂DS₂-VASc-Score ≤ 1 (17% Score 0, 25% Score 1). Die Mehrheit (51,7%) der

Patienten (n=665) hatte damit die OAK nach der Katheterablation beendet. Von diesen 665 Patienten haben 286 (43%) einen CHA₂DS₂-VASC-Score ≥ 2 Punkten und hätten damit laut Leitlinie der DGK eine Indikation zur OAK gehabt. Es ist besonders interessant, wie sich die Inzidenz der Insulte/TIAs bei diesen 286 Patienten verhält.

Nur 42 (3,3%) Patienten zeigten sich inkompliant bezüglich der OAK Einnahme, was als sehr geringer Anteil erscheint. Es ist jedoch nicht nachzuprüfen, wie regelmäßig die Patienten ihre OAK wirklich einnahmen und ob zwischenzeitlich ein Pausieren der OAK stattgefunden hatte.

Der CHA₂DS₂-VASC-Score liegt im Mittel bei 1,9 Punkten, was einem niedrigen bis moderaten Schlaganfallrisiko entspricht. In Vergleichsstudien ist der Anteil an Patienten mit niedrigen Scores wie 0 und 1 Punkt höher (Kochhäuser et al., 2017, Karasoy et al., 2015, Themistoclakis et al., 2010). Der CHA₂DS₂-VASC-Score ist zwischen den Gruppen OAK+ und OAK- signifikant unterschiedlich und in der Gruppe OAK+ höher. Dies erklärt sich dadurch, dass Patienten mit einem höheren Score eher dazu geraten wurde die OAK fortzusetzen.

6.1.4 Rezidive

In dieser Studie liegt die Rezidivrate für pAF bei 20,7%. Unter Mitbeachten von anderweitigen HRST liegt die Erfolgsrate nach der Katheterablation bei 71,8%. Es wurde nicht unterschieden, wie vielen Katheterablationen sich die Patienten bereits unterzogen hatten. Daher kann nicht nachvollzogen werden, ob die 267 Rezidive nach der Erstablation oder nach mehrmaligen Katheterablationen aufgetreten sind. Wie bereits in 1.3.2 erwähnt wird in der Literatur die Erfolgsrate nach einmaliger Katheterablation mit 57% bzw. 54% beschrieben und mit 71% bzw. 79% nach mehrmaliger Ablation (Calkins H, 2009, Ganesan et al., 2013). Da in dieser Studie nicht unterschieden wird, ob die Rezidive nach erstmaliger oder mehrmaliger Katheterablation stattfanden, ist eine Erfolgsrate von 71,8% ein erfreuliches Ergebnis. Das Patientenkollektiv ist im Durchschnitt relativ jung und hat wenige kardiale Komorbiditäten, was das positive Outcome begünstigt. Außerdem ist anzumerken, dass das Interventionsteam des Deutschen Herzzentrums sehr erfahren und speziell ausgebildet ist, was sich ebenfalls positiv auf die Erfolgsrate auswirkt. Einige Patienten berichteten von kurzen, subjektiv empfundenen AF Episoden, welche jedoch nicht oder erst zu einem späteren Zeitpunkt dokumentiert werden konnten. Nicht

dokumentierte subjektiv erlebte pAF Rezidive wurden nicht gewertet. Daher könnte diskutiert werden, ob die eigentliche Rezidivrate höher und der Zeitpunkt der Rezidive früher war als in der Studie aufgezeigt. Auch das Auftreten von stillen pAF Rezidiven ist nicht auszuschließen. Laut einer Studie haben mindestens ein Drittel aller AF Patienten stille AF Episoden (Savelieva and Camm, 2000). Die Inzidenz stiller pAF Rezidive nach Katheterablation ist derzeit nicht bekannt.

Bei 7,4% der Patienten traten anderweitige atriale Rhythmusstörungen auf. Meist handelte es sich um Vorhofflattern oder persistierendes AF. In Studien wird eine Progression von paroxysmalem AF zu persistierendem AF nach Katheterablation beschrieben mit Raten von 2,4%-2,7% im Langzeit-Follow-up (Proietti et al., 2015). Die Rate ist in dieser Studie deutlich höher, jedoch ist darin nicht nur das Auftreten von persistierendem AF, sondern auch anderweitige Rhythmusstörungen wie Vorhofflattern, fokale atriale Tachykardien (FAT) und AV-Knoten-Reentry-Tachykardien (AVNRT) aufgenommen.

6.2 Zerebrale thromboembolische Ereignisse

In dieser Studie ereigneten sich 18 zerebrale thromboembolische Ereignisse bei 16 Patienten. Es handelte sich um 9 Insulte und 7 TIAs. Zwei Patienten erlitten zweimal einen zerebralen Insult. Die Inzidenz zerebraler thromboembolischer Ereignisse liegt bei 1,2%, die Inzidenzrate bei 0,6 pro 100 Patientenjahre.

Es ist erfreulich, dass so wenige zerebrale Ereignisse auftraten. Durch die geringe Fallzahl ist jedoch teilweise nur eine begrenzte statistische Aussagekraft möglich. Unter den Patienten mit TE hatten 30% ein Rezidiv von pAF oder Vorhofflattern. Diese Rate liegt fast genauso hoch wie die Rezidivrate (29,7%) im Gesamtkollektiv. Es haben damit nicht auffallend viele Patienten mit zerebralem Ereignis ein Rezidiv.

Hypothesen zur niedrigen Inzidenz zerebraler Ereignisse:

Die Inzidenz zerebraler Ereignisse lag folglich sehr viel niedriger als anhand des CHA₂DS₂-VASc-Scores zu erwarten gewesen wäre. Dies könnte zum einen dadurch erklärt werden, dass pAF Patienten nach Katheterablation ein niedrigeres Risiko für einen Schlaganfall haben als vergleichbare Patientenkollektive ohne Katheterablation (Reynolds et al., 2012, Bunch et al., 2013). Des Weiteren ist denkbar, dass Patienten, welche für eine

Katheterablation in Frage kommen, derzeit unbekannte Kofaktoren aufweisen, welche sie zu guten Kandidaten für eine Ablation machen, jedoch auch protektiv gegen Schlaganfälle wirken (Kochhäuser et al., 2017). Die allgemein niedrige Inzidenz zerebraler Ereignisse lässt außerdem auf ein adäquates OAK Management nach Katheterablation schließen. Die OAK wurde nur bei Patienten mit erfolgreicher Katheterablation abgesetzt, bei welchen kein Rezidiv von AF detektierbar war und keine antiarrhythmische Medikation nötig war. Außerdem wurde vor der Ablation ein TEE oder CT zum Ausschluss intrakardialer Thromben gemacht, was das Auftreten eines Schlaganfalls verringert. Den Patienten wurde beim Absetzen der OAK nahegelegt halbjährliche EKG Untersuchungen zu machen, um stille pAF Rezidive zu detektieren und bei subjektiv empfundenen Rhythmusstörungen umgehend einen Arzt zur EKG Kontrolle aufzusuchen. Bei Patienten mit Rezidiv wurde umgehend ein Wiederbeginn der OAK diskutiert. Auch dieses Vorgehen und eine intensive ärztliche Anbindung trägt zu einer niedrigen Schlaganfallinzidenz bei.

Vergleich der Gruppen OAK+ und OAK-:

Die OAK+ Gruppe hatte signifikant mehr Schlaganfälle als die OAK- Gruppe. Von den 16 Patienten, welche ein zerebrales Ereignis erlitten, nahmen 12 zum Ereigniszeitpunkt stets ihre OAK ein. 4 Patienten hatten ihre OAK im Vorfeld abgesetzt. Das Risiko ein zerebrales Ereignis zu erleiden war mit einer Hazard Ratio von 0,55 in der OAK+ zwar doppelt so groß, jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant größer als in der OAK- Gruppe. Dies ist bedingt durch die geringe Fallzahl an zerebralen Ereignissen. Besonders interessant sind jedoch die 286 Patienten, bei welchen die OAK trotz CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 abgesetzt wurde. Bei diesen Hochrisiko-Patienten wäre eine höhere Inzidenz zerebraler Ereignisse zu erwarten gewesen. Die Inzidenz liegt jedoch mit 0,7% nur geringfügig höher als in der OAK- Gruppe und niedriger als in der OAK+ Gruppe.

Insgesamt ist daher das Risiko zwischen beiden Gruppen, ein zerebrales thromboembolisches Ereignis zu erleiden, nicht signifikant unterschiedlich. Festzuhalten ist, dass sich nicht mehr zerebrale thromboembolische Ereignisse nach Absetzen des OAK ereigneten, auch nicht bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 .

Es ist zu diskutieren, warum in der OAK+ Gruppe mehr Ereignisse stattfanden. Zu beachten ist, dass auch der CHA₂DS₂-VASc-Score der OAK+ Gruppe signifikant höher war, was die höhere Inzidenz zerebraler Ereignisse erklären könnte. Trotzdem ist es verwunderlich, warum durch die OAK keine ausreichende Schlaganfallprotektion erfolgt

war. Ein Grund könnte eine mangelnde Compliance in der Medikamenteneinnahme sein. Auch eine mangelnde INR Einstellung bei Phenprocoumon Einnahme könnte eine Rolle gespielt haben. Bei den 7 Patienten, welche Phenprocoumon zum Ereigniszeitpunkt einnahmen, war der INR aus den erhobenen Daten nicht ersichtlich. Daher kann hierüber keine genauere Aussage gemacht werden. Des Weiteren könnten anderweitige, bisher nicht bekannte Kofaktoren eine Rolle spielen.

Das Ergebnis der Studie lässt vermuten, dass es nicht zu einer erhöhten Inzidenz von TE im Follow-up Verlauf nach der erfolgreichen Katheterablation kommt, wenn die OAK unter Berücksichtigung des CHA₂DS₂-VASc-Score sowie von weiteren individuellen kardiovaskulären und familiären Risikofaktoren abgesetzt wurde, auch nicht bei Patienten mit CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 Punkten. Ein sorgfältig überlegtes Absetzen unter Berücksichtigung der individuellen Faktoren ist hierbei von großer Bedeutung. Im Folgenden werden weitere retrospektive Studien mit ähnlichen Ergebnissen erläutert.

Vergleich mit ähnlichen Studien:

Kochhäuser et al. hat in einer Studie Patienten beobachtet und analysiert, welche ein Rezidiv-freies Intervall von 12 Monaten nach Katheterablation hatten. Von diesen 398 Patienten hatten 4 (1%) im Verlauf einen zerebralen Insult. Davon hatten 3 die OAK zum Ereigniszeitpunkt stets eingenommen, ein Patient hatte die OAK abgesetzt. Der CHA₂DS₂-VASc-Score war ebenfalls signifikant höher in der OAK+ Gruppe. Das insgesamt Risiko für einen Schlaganfall war in dieser Studie gering und auch das Auftreten eines Rezidivs war nicht mit einem höheren Schlaganfallrisiko assoziiert. (Kochhäuser et al., 2017)

Karasoy et al. beobachteten in einer Studie 4050 Patienten beginnend 3 Monate nach Katheterablation wegen AF. Der mittlere Follow-up Zeitraum lag bei 3,4 Jahren. Es zeigte sich, dass 103 (2,5%) Patienten ein TE erlitten (71 Insulte, 27 TIAs). Dies entspricht einer Inzidenzrate von 0,8 pro 100 Patientenjahre. In der Studie ist das Absetzen der OAK ebenfalls nicht mit einer signifikant höheren Inzidenz von TE bei Niedrigrisiko- (CHA₂DS₂-VASc-Score = 0) und Hochrisiko-Patienten (CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2) verbunden. Jedoch zeigte das Absetzen der OAK eine signifikant höhere Inzidenz von TE bei Intermediärrisiko-Patienten (CHA₂DS₂-VASc-Score = 1). Insgesamt zeigte das Absetzen der OAK keine signifikant höhere Inzidenz von TE, lediglich ein 0,6% höheres kumulatives Risiko für TE im 5-Jahres Follow-up ist gegeben. Die Inzidenz von TE ist relativ gering verglichen mit einer nicht abladierten Vergleichskohorte. Der CHA₂DS₂-

VASc-Score wird in dieser Studie als nicht optimal zur Risikostratifizierung eines zerebralen Insults beschrieben. Ein Schlaganfall in der Vorgeschichte und ein AF-Rezidiv ist signifikant mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko verbunden. (Karasoy et al., 2015)

In einer Studie von Themistoclakis et al. wurde der Verlauf nach Pulmonalvenenisolation von 3355 Patienten analysiert. Der Follow-up Zeitraum betrug hierbei 28 ± 13 Monate (OAK-) bzw. 24 ± 15 Monate (OAK+). Die Patienten wurden wegen paroxysmale, persistierendem und permanentem AF abladiert. Bei 2692 Patienten wurde im Verlauf die OAK beendet, 92% davon erhielten stattdessen Aspirin. 663 Patienten nahmen ihre OAK weiter ein. Insgesamt ereigneten sich 5 Insulte, 2 in der OAK- Gruppe und 3 in der OAK+ Gruppe. Es zeigt sich zwischen den Gruppen OAK+ und OAK- kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von TE. In der Studie wurde der CHADS₂-Score verwendet und auch hier wird die Genauigkeit der Risikostratifizierung mittels dieses Scores angezweifelt. (Themistoclakis et al., 2010)

In einer Studie von Nademanee et al. wurde ein älteres Kollektiv (67 ± 12 Jahre) mit erhöhtem Schlaganfallrisiko nach Katheterablation beobachtet. Der Follow-up Zeitraum beträgt 856 ± 605 Tage. Von den insgesamt 635 AF Patienten zeigte sich im Follow-up Verlauf bei 517 Sinusrhythmus, worauf die OAK bei 434 Patienten beendet wurde. Es zeigt sich eine Schlaganfallinzidenz von 0,4% in der OAK- Gruppe. Bei den Patienten, welche AF Rezidive hatten und OAK einnahmen liegt die Inzidenz bei 2% ($p=0,004$). (Nademanee et al., 2008)

In der italienischen multi-zentralen Studie von Gallo et al. zeigt sich bei 1500 Patienten mit niedrigem und mittlerem Insultrisiko (CHA₂DS₂-VASc-Score ≤ 2) ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz zerebraler TE bei Patienten ohne bzw. mit OAK (VKA) nach Katheterablation. Alle TE wurden bei Patienten mit AF Rezidiv verzeichnet. Der Follow-up Zeitraum beträgt 60 ± 28 Monate (Gallo et al., 2016)

Eine deutsche Studie von Nährich et al. analysierte 460 Patienten nach Katheterablation wegen pAF, welche in der Vorgeschichte ein TE hatten (Hochrisiko-Patient) verglichen mit Patienten ohne TE. In beiden Gruppen wurde die OAK teilweise abgesetzt. Der Follow-up Zeitraum betrug im Mittel 489 Tage. Die Inzidenz von TE nach Katheterablation ist in dieser Studie bei den Hochrisiko-Patienten signifikant höher. Zu beachten ist, dass alle TE trotz OAK Einnahme stattfanden. Aufgrund der Ergebnisse wird

in der Studie von einem Absetzen der OAK bei Patienten mit TE in der Vorgeschichte abgeraten. (Nuhrich et al., 2015)

In der Studie von Gaita et al. mit insgesamt 766 Patienten wurde bei allen Patienten mit $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score} \leq 1$ die OAK 3 Monate nach Katheterablation abgesetzt, Patienten mit einem $\text{Score} \geq 2$ behielten sie bei. Der Follow-up Zeitraum von 60,5 Monaten ist hierbei besonders lang. Es ergaben sich 6 TE in der OAK+ Gruppe und 5 in der OAK-Gruppe, ohne signifikanten Unterschied. Alle Patienten mit TE hatten zum Zeitpunkt des Ereignisses ein AF Rezidiv, 30% davon waren asymptomatisch. Diese Studie beschreibt, im Gegensatz zu Themistoclakis (Themistoclakis et al., 2010) und Karasoy (Karasoy et al., 2015), ein erhöhtes Risiko für TE bei $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score}$ von ≥ 2 Punkten. (Gaita et al., 2014)

Anhand der oben beschriebenen Studien und den Ergebnissen dieser Studie lässt sich keine Erhöhung der Inzidenz thromboembolischer Ereignisse nach Katheterablation und beendeter OAK feststellen. Es ereigneten sich mengenmäßig stets mehr TE bei Patienten unter OAK, wobei diese Patienten auch ein höheres Risiko für zerebrale Ereignisse haben. Der $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score}$ erwies sich nur teilweise geeignet zur Risikostratifizierung für TE. Insgesamt traten in allen Studien nur vereinzelt TE auf, weswegen teilweise keine Signifikanzen daraus resultieren.

Das Vorgehen in dieser Studie – Berücksichtigung nicht nur des $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Scores}$ sondern weiterer individueller Faktoren – scheint für die Auswahl der Patienten, welche die OAK ohne erhöhtes Risiko absetzen können, recht zutreffend zu sein.

6.3 Hämorrhagische Ereignisse

In dieser Studie erlitten 27 Patienten eine hämorrhagische Komplikation im Verlauf. Die Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse beträgt 2,1%. Wenn man den durchschnittlichen HAS-BLED-Score von 1,4 Punkten umrechnet in das adjustierte jährliche Blutungsrisiko (siehe Tbl. 6), so würde sich für das Patientenkollektiv ein Risiko von circa 3,5% ergeben. Damit fanden weniger hämorrhagische Ereignisse statt als erwartet.

Gründe für niedrige Inzidenz:

Ein Grund für die vergleichsweise niedrige Komplikationsrate könnte sein, dass in dieser Studie nur Blutungskomplikationen aufgenommen wurden, welche einer ärztlichen Intervention bedurften. Kleinere Blutungsereignisse wie verlängerte Blutungszeit nach kleinen Verletzungen, verstärkte Regelblutung und selbstlimitierende Epistaxis wurden nicht als Blutungskomplikation gewertet. Es wurde bei der Mehrheit der Patienten die OAK beendet, auch wenn der CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 Punkten lag. Dieses Vorgehen könnte zu einer niedrigen Inzidenz geführt haben. Ebenfalls zu bedenken ist, dass Patienten unter OAK eventuell mehr auf Blutungskomplikationen achten und diese besser im Gedächtnis behalten. Patienten ohne OAK hielten eine stattgefundene Blutung evtl. nicht für erwähnenswert.

Vergleich der Gruppen OAK+ und OAK-:

Von den 27 Patienten, welche ein hämorrhagisches Ereignis erlitten, nahmen 26 zum Ereigniszeitpunkt stets OAK ein. Nur ein Patient hatte die OAK im Vorfeld abgesetzt. Die OAK+ Gruppe hatte damit signifikant mehr hämorrhagische Komplikationen als die OAK- Gruppe ($p \leq 0,001$). Das Risiko für hämorrhagische Komplikationen zeigt sich für OAK+ Patienten 20mal größer als für Patienten ohne OAK (Hazard Ratio von 0,06). Es stellt eine signifikante Risikoerhöhung für OAK+ Patienten dar. Ein 20mal erhöhtes Risiko ist enorm, weswegen diskutiert werden sollte ob dies zu verhindern gewesen wäre und ob die OAK zur Prävention von Insulten ein derartiges Risiko für hämorrhagische Komplikationen rechtfertigt.

Vergleich mit ähnlichen Studien:

In der Studie von Karasoy et al. wurden bei 4050 Patienten 87 (2,1%) hämorrhagische Komplikationen nach Katheterablation erfasst. Die Inzidenz in der OAK+ Gruppe war 0,99 und in der OAK- Gruppe 0,44. Hierbei war die OAK Einnahme signifikant mit dem Auftreten von hämorrhagischen Ereignissen assoziiert. Das hohe Blutungsrisiko unter OAK schien in dieser Studie zu überwiegen (Hazard Ratio 2,05). Jedoch war insgesamt sowohl die Rate an thromboembolischen als auch an hämorrhagischen Ereignissen gering. Eine vorherige Blutungskomplikation war der stärkste Prädiktor für ein hämorrhagisches Ereignis. (Karasoy et al., 2015)

Themistoclakis et al. berichten in ihrer Studie mit 3355 Patienten von 13 (2%) Blutungskomplikationen bei OAK+ und nur einer (0,04%) bei OAK-. Hämorrhagische

Ereignisse waren signifikant häufiger in der OAK+ Gruppe mit 0,98 pro 100 Patientenjahre verglichen zu 0,02 pro 100 Patientenjahre. Damit waren hämorrhagische Komplikationen in der OAK+ Gruppe 13fach häufiger (Hazard Ratio 12,9). Im Risiko-Nutzen-Vergleich überwiegt das Absetzen der OAK, auch bei Patienten mit intermediärem Risiko (CHA₂DS₂-VASc-Score 1, ≤ 2). (Themistoclakis et al., 2010)

In der multizentralen Studie von Gallo et al. zeigen sich hämorrhagische Komplikationen ebenfalls signifikant häufiger unter OAK Einnahme. Es ereigneten sich 21 hämorrhagische Komplikationen unter 1500 Patienten. 9 (1,8%) nahmen nach der Katheterablation OAK ein, 12 (2,4%) wurden nicht abladiert und nahmen OAK ein. Unter den abladierten Patienten, welche ihre OAK abgesetzt hatten, ereignete sich keine hämorrhagischen Komplikationen. Besonders für Niedrig- und Intermediärrisiko-Patienten für TE zeigte die OAK ein Blutungsrisiko, welches höher war als der protektive Effekt. (Gallo et al., 2016)

Gaita et al. berichten über 7 (2,6%) hämorrhagische Komplikationen, alle unter OAK+ und keine bei OAK-. Der Unterschied zwischen den Gruppen OAK+ und OAK- war signifikant. Die Mehrzahl der Patienten mit Blutungskomplikation hatten ein moderates/hohes Blutungsrisiko mit HAS-BLED-Score ≥ 2. Die OAK wurde aufgrund eines AF Rezidivs oder einem CHADS₂-Score ≥ 2 beibehalten. Die Anzahl hämorrhagischer Komplikationen war zwar klein, aber nicht irrelevant und ereignete sich ausschließlich unter OAK Einnahme. (Gaita et al., 2014)

Im Vergleich zu den genannten Studien erscheint eine Risikoerhöhung hämorrhagischer Ereignisse um das 20fache in der OAK+ Gruppe sehr hoch. Jedoch wurde auch in den anderen Studien von einem teilweise stark erhöhten Blutungsrisiko unter OAK+ berichtet. Es ist zu diskutieren, ob die Therapie mit OAK zur Prävention thromboembolischer Ereignisse eine derartige Risikoerhöhung für hämorrhagische Ereignisse rechtfertigt.

6.4 Rechtfertigt die Prävention thromboembolischer Ereignisse das Blutungsrisiko?

Zunächst sollte betont werden, dass sowohl in dieser Studie, als auch in den diskutierten Studien (Kochhäuser et al., 2017, Karasoy et al., 2015, Themistoclakis et al., 2010) die Inzidenz von TE niedrig ist, auch bei Hochrisiko-Patienten mit CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 (Nuhrich et al., 2015). Außerdem wird in Studien von einer allgemein niedrigeren Rate an

TE bei Patienten mit AF nach Katheterablation als bei AF Patienten ohne Katheterablation berichtet (Gaita et al., 2014, Bunch et al., 2013).

Natürlich ist zu bedenken, dass auch die teils fortgeführte Einnahme der OAK nach Katheterablation die niedrige Inzidenz an TE begünstigt. Auf der anderen Seite muss berücksichtigt werden, dass eine OAK Therapie ein Risiko für hämorrhagische Komplikationen von 1,2% pro Jahr birgt (Fuster et al., 2006). Aus den ESC Guidelines geht hervor, dass das Risiko für ein TE ohne OAK oft das hämorrhagische Risiko überwiegt, auch bei Älteren und bei Patienten mit Sturzgefahr oder Gebrechlichkeit. Laut der Leitlinie erleiden jedoch mindestens 2% der antikoagulierten AF Patienten eine Blutungskomplikation pro Jahr (Kirchhof et al., 2016). In einer Metaanalyse über Blutungskomplikationen unter VKA wurde von einer Inzidenz von 2,1 bzw. 2,0 pro 100 Patientenjahre berichtet (Roskell et al., 2013).

Gaita betont, wie schwierig das Management besonders von Hochrisiko-Patienten sein kann, da ein hoher CHADS₂-Score oft mit einem hohen HAS-BLED-Score in Verbindung steht (Gaita et al., 2014). Der CHA₂DS₂-VASc-/CHADS₂-Score wurde zwar in allen diskutierten Studien zur Risikostratifizierung verwendet, zeigt sich jedoch in manchen Studien (Karasoy et al., 2015, Themistoclakis et al., 2010) als nicht adäquat. Dies könnte die Verwendung des Scores in Frage stellen und anzweifelt, ob nicht zu viele Patienten stets eine OAK verschrieben bekommen und damit einem unnötig erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt werden.

Sowohl in der Studie von Karasoy et al., also auch bei Gallo et al. und Themistoclakis et al. stellt sich die Frage, ob bei Einnahme der OAK die Blutungskomplikationen den präventiven Effekt vor TE überwiegen. Eine OAK zur Prävention von TE wurde in diesen Studien im Hinblick auf die Anzahl der Blutungskomplikationen kritisch hinterfragt. (Themistoclakis et al., 2010, Karasoy et al., 2015, Gallo et al., 2016)

Durch die OAK scheint das hämorrhagische Risiko teilweise größer als der präventive Effekt vor thromboembolischen Ereignissen. Auch in dieser Studie ist unter OAK eine sehr starke (20fache) Risikoerhöhung für Blutungen zu verzeichnen. Daher könnte argumentiert werden, dass das Blutungsrisiko unter OAK die breite Verwendung der OAK zur Prävention thromboembolischer Ereignisse nicht rechtfertigt. In dieser Studie zeigt die OAK im Risiko-Nutzen-Vergleich ein höheres Risiko für hämorrhagische Komplikationen

als einen präventiven Effekt von TE. Jedoch ist anzumerken, dass ein Insult meist schwerwiegendere Folgen nach sich zieht als ein Blutungsereignis.

7. Limitationen der Studie

Die größte Limitation der Studie besteht in ihrem Modell als retrospektive, nicht randomisierte, unizentrale Studie. Es konnte keine Verblindung der Ärzte erfolgen. Außerdem war das Management mit OAK nach der Katheterablation von weiteren individuellen Faktoren als dem CHA₂DS₂-VASC-Score beeinflusst und ist daher nicht scharf zu definieren. Auch die Länge des Follow-up Zeitraums der Patienten variiert stark und erlaubt daher nur eine eingeschränkte Beurteilung. Des Weiteren konnte nicht abgeschätzt werden wie konform die OAK Einnahme erfolgte und ob die OAK stets in therapeutischem Bereich lag. INR Schwankungen oder ein kurzzeitiges Aussetzen der OAK können nicht ausgeschlossen werden.

In dieser Studie war die Fallzahl an TE gering und lässt damit nur eine begrenzte statistische Aussagekraft zu. Auch das Auftreten stiller, nicht dokumentierter AF Rezidive ist nicht auszuschließen und könnte die tatsächliche Rezidivrate erhöhen. Trotz dieser Limitationen reflektiert diese Studie tägliche klinische Praxis in einem großen, nicht vorselektierten Patientenkollektiv. Der Follow-up Zeitraum von durchschnittlich 808 ± 643 Tagen ist sehr lang. Es gab keinen Selektionsbias des Kollektivs. Die Studie wurde zwar retrospektiv analysiert, jedoch erfolgte die Datenerhebung größtenteils prospektiv durch Follow-up Untersuchungen in der Herzrhythmusambulanz des Deutschen Herzzentrums.

Es muss die Notwendigkeit weiterer klinischer, bestmöglich prospektiver randomisierter Studien betont werden.

8. Schlussfolgerungen

In dieser Studie zeigt das Beenden der OAK nach erfolgreicher Katheterablation wegen pAF keine Erhöhung der Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen. Auch bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASC-Score ≥ 2 zeigte sich nach Absetzen der OAK keine Erhöhung der Inzidenz. Es ereigneten sich signifikant mehr zerebrale Ereignisse in der OAK+ Gruppe (p=0,031). Der CHA₂DS₂-VASC-Score war in der OAK+ Gruppe

signifikant höher ($p \leq 0,001$). Patienten mit OAK+ erlitten signifikant mehr Blutungskomplikationen ($p \leq 0,001$) und zeigten eine Risikoerhöhung um das 20fache für hämorrhagische Ereignisse ($p=0,005$). Weitere klinische, bestenfalls prospektive randomisierte Studien sind nötig, um die Ergebnisse zu verifizieren.

9. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob das Absetzen der OAK nach erfolgreicher Katheterablation von pAF Patienten zu einer erhöhten Inzidenz zerebraler thromboembolischer Ereignisse führt.

Es wurde der Follow-up Verlauf von 1286 wegen pAF abladierten Patienten analysiert. Der mittlere Follow-up Zeitraum beträgt 808 ± 643 Tage.

665 (51,7%) Patienten setzten die OAK im Verlauf ab, 621 (48,3%) Patienten behielten sie bei. Insgesamt erlitten 16 Patienten ein TE. In der OAK+ Gruppe ereignete sich bei 12 Patienten ein TE, wobei 2 Patienten zweimal einen Insult erlitten. Die Inzidenz in der OAK+ Gruppe beträgt 1,9% mit 1,1 pro 100 Patientenjahre. In der OAK- Gruppe ereigneten sich 4 TE. Die Inzidenz beträgt 0,6% mit 0,25 pro 100 Patientenjahre. Von den OAK- Patienten hatten 286 (43%) einen $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score ≥ 2 , was sie zu Hochrisiko-Patienten für ein thromboembolisches Ereignis macht. Unter diesen Patienten ereigneten sich 2 Insulte, was einer Inzidenz von 0,7% und 0,28 pro 100 Patientenjahre entspricht. Es ereigneten sich signifikant mehr zerebrale Ereignisse in der OAK+ Gruppe ($p = 0,031$). Das Risiko für TE ist in der OAK+ Gruppe doppelt so hoch ($p=0,35$).

Zu beachten ist, dass der mittlere $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score der OAK+ Gruppe ($2,5 \pm 1,5$) signifikant höher ist als in der OAK- Gruppe ($1,4 \pm 1,2$) ($p \leq 0,001$).

Bei 27 (2,1%) Patienten wurden hämorrhagische Ereignisse verzeichnet. In der OAK+ Gruppe hatten 26 Patienten ein hämorrhagisches Ereignis. Die Inzidenz beträgt 4,2% mit 2,1 pro 100 Patientenjahre. In der OAK- Gruppe hatte 1 Patient ein hämorrhagisches Ereignis. Die Inzidenz beträgt 0,15% mit 0,06 Pro 100 Patientenjahre. Die Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse in der OAK+ Gruppe ist signifikant höher ($p \leq 0,001$).

Bei 362 (28,1%) Patienten trat nach der primär erfolgreichen Katheterablation im Follow-up Zeitraum ein Rezidiv auf. In 267 Fällen (20,7%) handelte es sich um ein pAF Rezidiv.

Bei 95 (7,4%) Patienten trat eine anderweitige atriale Rhythmusstörung (Vorhofflattern, AVNRT, FAT, usw.) auf.

In dieser Studie zeigt sich nach Absetzen der OAK nach Katheterablation von pAF keine Erhöhung der Inzidenz von TE. Jedoch zeigt sich bei Patienten mit weitergeführter OAK eine signifikant höhere Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse. Es sind weitere klinische prospektive Studien nötig, um diese Ergebnisse zu vergleichen.

10. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

10.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Modifizierte EHRA-Klassifikation basierend auf Tbl. 6 aus (Eckardt et al., 2016).....	2
Tabelle 2 - Mit Vorhofflimmern verbundene kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, basierend auf Tbl. 3 aus (Eckardt et al., 2016).....	3
Tabelle 3 – CHA ₂ DS ₂ -VASC-Score, basierend auf Tbl. 8 aus (Eckardt et al., 2016).....	5
Tabelle 4 - Adjustierte Schlaganfallinzidenz gemäß CHA ₂ DS ₂ -VASC-Score basierend auf Tbl. 3b aus (Darius et al., 2012).....	5
Tabelle 5 - HAS-BLED-Score, Daten basierend auf Tbl. 2 aus (Pisters et al., 2010).....	8

Tabelle 6 - Adjustierte Blutungsrisiko unter OAK gemäß HAS-BLED-Score, Daten basierend auf Tbl. 4 aus (Lip et al., 2011).....9

Tabelle 7 - Flow-Chart.....23

Tabelle 8 - Baseline Charakteristika.....24

Tabelle 9 - Ergebnisse im Gesamtkollektiv.....25

Tabelle 10 - CHA₂DS₂-VASc-Score Verteilung im Patientenkollektiv.....27

Tabelle 11 - HAS-BLED-Score Verteilung im Patientenkollektiv.....28

Tabelle 12 - Patienten mit zerebralem Ereignis.....30

Tabelle 13 - Beschreibung Patienten mit zerebralem Ereignis.....33

Tabelle 14 - Patienten mit hämorrhagischem Ereignis.....37

Tabelle 15 - Art der Hämorrhagien.....39

10.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - CHA₂DS₂-VASc-Score Verteilung im Patientenkollektiv.....26

Abbildung 2 - HAS-BLED-Score Verteilung im Patientenkollektiv.....27

Abbildung 3 - Rezidive atr. HRST im zeitlichen Verlauf.....29

Abbildung 4 - Rezidive pAF im zeitlichen Verlauf.....30

Abbildung 5 - Kaplan Meier Kurve zerebrales Ereignis.....32

Abbildung 6 - Kaplan-Meier-Kurve Hämorrhagien.....38

Abbildung 7 - Verteilung OAK Gesamt.....41

Abbildung 8 - OAK Verteilung 2011 vs. 2016.....41

11. Abkürzungsverzeichnis

ACT	Aktivierte Gerinnungszeit
AF	Vorhofflimmern
AV	Atrioventrikular
AVNRT	AV-Knoten-Reentry-Tachykardien

CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CT	Computertomographie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DHM	Deutsches Herzzentrum München
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EKG	Elektrokardiogramm
FAT	Fokale atriale Tachykardie
GI	Gastrointestinal
Hb	Hämoglobin-Wert
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HRST	Herzrhythmusstörung
IdR	In der Regel
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAA	Left atrial appendage
LV	Linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol/L	Millimol/Liter
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
OAK	Orale Antikoagulation
pAF	Paroxysmales Vorhofflimmern
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PVI	Pulmonalvenenisolation

SOP	Standard Operating Procedure
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TE	Thromboembolisches Ereignis
TEE	Transthorakale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
Usw.	Und so weiter
VKA	Vitamin-K-Antagonist

12. Literaturverzeichnis

- AIRAKSINEN, K. E. J., GRÖNBERG, T., NUOTIO, I., NIKKINEN, M., YLITALO, A., BIANCARI, F. & HARTIKAINEN, J. E. K. 2013. Thromboembolic Complications After Cardioversion of Acute Atrial Fibrillation: The FinCV (Finnish CardioVersion) Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 62, 1187-1192.
- ALBONI, P., BOTTO, G. L., BALDI, N., LUZI, M., RUSSO, V., GIANFRANCHI, L., MARCHI, P., CALZOLARI, M., SOLANO, A., BAROFFIO, R. & GAGGIOLI, G. 2004. Outpatient Treatment of Recent-Onset Atrial Fibrillation with the “Pill-in-the-Pocket” Approach. *New England Journal of Medicine*, 351, 2384-2391.
- BUNCH, T. J., MAY, H. T., BAIR, T. L., WEISS, J. P., CRANDALL, B. G., OSBORN, J. S., MALLENDER, C., ANDERSON, J. L., MUHLESTEIN, B. J., LAPPE, D. L. & DAY, J. D. 2013. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS2 score. *Heart Rhythm*, 10, 1272-1277.
- CALKINS, H., HINDRICKS, G., CAPPATO, R., KIM, Y. H., SAAD, E. B., AGUINAGA, L., AKAR, J. G., BADHWAR, V., BRUGADA, J., CAMM, J., CHEN, P. S., CHEN, S. A., CHUNG, M. K., NIELSEN, J. C., CURTIS, A. B., DAVIES, D. W., DAY, J. D., D'AVILA, A., DE GROOT, N., DI BIASE, L., DUITSCHAEVER, M., EDGERTON, J. R., ELLENBOGEN, K. A., ELLINOR, P. T., ERNST, S., FENELON, G., GERSTENFELD, E. P., HAINES, D. E., HAISSAGUERRE, M., HELM, R. H., HYLEK, E., JACKMAN, W. M., JALIFE, J., KALMAN, J. M., KAUTZNER, J., KOTTKAMP, H., KUCK, K. H., KUMAGAI, K., LEE, R., LEWALTER, T., LINDSAY, B. D., MACLE, L., MANSOUR, M., MARCHLINSKI, F. E., MICHAUD, G. F., NAKAGAWA, H., NATALE, A., NATTEL, S., OKUMURA, K., PACKER, D., POKUSHALOV, E., REYNOLDS, M. R., SANDERS, P., SCANAVACCA, M., SCHILLING, R., TONDO, C., TSAO, H. M., VERMA, A., WILBER, D. J. & YAMANE, T. 2017. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Journal of Arrhythmia*, 33, 369-409.
- CALKINS H, R. M., SPECTOR P, SONDHI M, XU Y, MARTIN A, WILLIAMS CJ, SLEDGE I 2009. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2, 349–361.
- CAPPATO, R., CALKINS, H., CHEN, S.-A., DAVIES, W., IESAKA, Y., KALMAN, J., KIM, Y.-H., KLEIN, G., NATALE, A., PACKER, D., RICCI, C., SKANES, A. & RANUCCI, M. 2011. Delayed Cardiac Tamponade After Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Worldwide Report. *Journal of the American College of Cardiology*, 58, 2696-2697.

- CAPPATO, R., CALKINS, H., CHEN, S.-A., DAVIES, W., IESAKA, Y., KALMAN, J., KIM, Y.-H., KLEIN, G., NATALE, A., PACKER, D., SKANES, A., AMBROGI, F. & BIGANZOLI, E. 2010. Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 3, 32-38.
- CHOW, C. K., TEO, K. K., RANGARAJAN, S., ISLAM, S., GUPTA, R., AVEZUM, A., BAHONAR, A., CHIFAMBA, J., DAGENAIS, G., DIAZ, R., KAZMI, K., LANAS, F., WEI, L., LOPEZ-JARAMILLO, P., FANGHONG, L., ISMAIL, N. H., PUOANE, T., ROSENGREN, A., SZUBA, A., TEMIZHAN, A., WIELGOSZ, A., YUSUF, R., YUSUFALI, A., MCKEE, M., LIU, L., MONY, P. & YUSUF, S. 2013. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *Jama*, 310, 959-68.
- CONNOLLY, S. J., EIKELBOOM, J., JOYNER, C., DIENER, H.-C., HART, R., GOLITSYN, S., FLAKER, G., AVEZUM, A., HOHNLOSER, S. H., DIAZ, R., TALAJIC, M., ZHU, J., PAIS, P., BUDAJ, A., PARKHOMENKO, A., JANSKY, P., COMMERFORD, P., TAN, R. S., SIM, K.-H., LEWIS, B. S., VAN MIEGHEM, W., LIP, G. Y. H., KIM, J. H., LANAS-ZANETTI, F., GONZALEZ-HERMOSILLO, A., DANS, A. L., MUNAWAR, M., O'DONNELL, M., LAWRENCE, J., LEWIS, G., AFZAL, R. & YUSUF, S. 2011. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 364, 806-817.
- CONNOLLY, S. J., EZEKOWITZ, M. D., YUSUF, S., EIKELBOOM, J., OLDGREN, J., PAREKH, A., POGUE, J., REILLY, P. A., THEMELES, E., VARRONE, J., WANG, S., ALINGS, M., XAVIER, D., ZHU, J., DIAZ, R., LEWIS, B. S., DARIUS, H., DIENER, H.-C., JOYNER, C. D. & WALLENTIN, L. 2009. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 361, 1139-1151.
- CONNOLLY, S. J., EZEKOWITZ, M. D., YUSUF, S., REILLY, P. A. & WALLENTIN, L. 2010. Newly identified events in the RE-LY trial. *New England Journal of Medicine*, 363, 1875-6.
- COSEDIS NIELSEN, J., JOHANNESSEN, A., RAATIKAINEN, P., HINDRICKS, G., WALFRIDSSON, H., KONGSTAD, O., PEHRSON, S., ENGLUND, A., HARTIKAINEN, J., MORTENSEN, L. S. & HANSEN, P. S. 2012. Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 367, 1587-1595.
- DAGRES, N., HINDRICKS, G., KOTTKAMP, H., SOMMER, P., GASPAR, T., BODE, K., ARYA, A., HUSSER, D., RALLIDIS, L. S., KREMASTINOS, D. T. & PIORKOWSKI, C. 2009. Complications of Atrial Fibrillation Ablation in a High-Volume Center in 1,000 Procedures: Still Cause for Concern? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 20, 1014-1019.
- DARIUS, H., BOSCH, R., HINDRICKS, G., HOFFMEISTER, H. M., ISRAEL, C. W., KIRCHHOF, P. & WILLEMS, S. 2012. Pocket-Leitlinie: Leitlinien für das

Management von Vorhofflimmern. *ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation European Heart Journal*, 2719-2747.

- DILAVERIS, P. E. & KENNEDY, H. L. 2017. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol*, 40, 413-418.
- ECKARDT, L., DENECKE, T., DIENER, H.-C., HINDRICKS, G., HOFFMEISTER, H. M., HOHNLOSER, S., KIRCHHOF, P. & STELLBRINK, C. 2016. ESC Pocket Guidelines. Management von Vorhofflimmern, Version 2016. *European Heart Journal*, 2, 1-68.
- FEINBERG, W. M., BLACKSHEAR, J. L., LAUPACIS, A., KRONMAL, R. & HART, R. G. 1995. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*, 155, 469-73.
- FUSTER, V., RYDÉN, L. E., CANNOM, D. S., CRIJNS, H. J., CURTIS, A. B., ELLENBOGEN, K. A., HALPERIN, J. L., HEUZEY, J.-Y. L., KAY, G. N., LOWE, J. E., OLSSON, S. B., PRYSTOWSKY, E. N., TAMARGO, J. L., WANN, S., SMITH, S. C., JACOBS, A. K., ADAMS, C. D., ANDERSON, J. L., ANTMAN, E. M., HALPERIN, J. L., HUNT, S. A., NISHIMURA, R., ORNATO, J. P., PAGE, R. L., RIEGEL, B., PRIORI, S. G., BLANC, J.-J., BUDAJ, A., CAMM, A. J., DEAN, V., DECKERS, J. W., DESPRES, C., DICKSTEIN, K., LEKAKIS, J., MCGREGOR, K., METRA, M., MORAIS, J., OSTER SPEY, A., TAMARGO, J. L. & ZAMORANO, J. L. 2006. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation 2014; Executive Summary. *Circulation*, 114, 700-752.
- GAITA, F., SARDI, D., BATTAGLIA, A., GALLO, C., TOSO, E., MICHIELON, A., CAPONI, D., GARBEROGLIO, L., CASTAGNO, D. & SCAGLIONE, M. 2014. Incidence of cerebral thromboembolic events during long-term follow-up in patients treated with transcatheter ablation for atrial fibrillation. *EP Europace*, 16, 980-986.
- GALLO, C., BATTAGLIA, A., ANSELMINO, M., BIANCHI, F., GROSSI, S., NANGERONI, G., TOSO, E., GAIDO, L., SCAGLIONE, M., FERRARIS, F. & GAITA, F. 2016. Long-term events following atrial fibrillation rate control or transcatheter ablation: a multicenter observational study. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 17, 187-193.
- GANESAN, A. N., SHIPP, N. J., BROOKS, A. G., KUKLIK, P., LAU, D. H., LIM, H. S., SULLIVAN, T., ROBERTS-THOMSON, K. C. & SANDERS, P. 2013. Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 2, e004549.
- GIUGLIANO, R. P., RUFF, C. T., BRAUNWALD, E., MURPHY, S. A., WIVIOTT, S. D., HALPERIN, J. L., WALDO, A. L., EZEKOWITZ, M. D., WEITZ, J. I., ŠPINAR, J., RUZYLLO, W., RUDA, M., KORETSUNE, Y., BETCHER, J., SHI,

- M., GRIP, L. T., PATEL, S. P., PATEL, I., HANYOK, J. J., MERCURI, M. & ANTMAN, E. M. 2013. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 369, 2093-2104.
- GRANGER, C. B., ALEXANDER, J. H., MCMURRAY, J. J. V., LOPES, R. D., HYLEK, E. M., HANNA, M., AL-KHALIDI, H. R., ANSELL, J., ATAR, D., AVEZUM, A., BAHIT, M. C., DIAZ, R., EASTON, J. D., EZEKOWITZ, J. A., FLAKER, G., GARCIA, D., GERALDES, M., GERSH, B. J., GOLITSYN, S., GOTO, S., HERMOSILLO, A. G., HOHNLOSER, S. H., HOROWITZ, J., MOHAN, P., JANSKY, P., LEWIS, B. S., LOPEZ-SENDON, J. L., PAIS, P., PARKHOMENKO, A., VERHEUGT, F. W. A., ZHU, J. & WALLENTIN, L. 2011. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365, 981-992.
- GUPTA, A., PERERA, T., GANESAN, A., SULLIVAN, T., LAU, D., ROBERTS-THOMSON, K., BROOKS, A. & SANDERS, P. 2013. Complications of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Heart, Lung and Circulation*, 22, S108.
- HAEUSLER, K. G., KIRCHHOF, P. & ENDRES, M. 2012. Left Atrial Catheter Ablation and Ischemic Stroke. *Stroke*, 43, 265-270.
- HAÏSSAGUERRE, M., JAÏS, P., SHAH, D. C., TAKAHASHI, A., HOCINI, M., QUINIOU, G., GARRIGUE, S., LE MOUROUX, A., LE MÉTAYER, P. & CLÉMENTY, J. 1998. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *New England Journal of Medicine*, 339, 659-666.
- HART, R. G., PEARCE, L. A. & AGUILAR, M. I. 2007. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*, 146, 857-867.
- HEROLD, G. 2013. *Innere Medizin*, Köln, Gerd Herold.
- HOFFMANN, E., JANKO, S., REITHMANN, C. & STEINBECK, G. 2002. Auslösemechanismen von Vorhofflimmern. *Zeitschrift für Kardiologie*, 91, 24-32.
- HUNTER, R. J., MCCREADY, J., DIAB, I., PAGE, S. P., FINLAY, M., RICHMOND, L., FRENCH, A., EARLEY, M. J., SPORTON, S., JONES, M., JOSEPH, J. P., BASHIR, Y., BETTS, T. R., THOMAS, G., STANIFORTH, A., LEE, G., KISTLER, P., RAJAPPAN, K., CHOW, A. & SCHILLING, R. J. 2012. Maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with a lower risk of stroke and death. *Heart*, 98, 48-53.
- KARASOY, D., GISLASON, G. H., HANSEN, J., JOHANNESSEN, A., KØBER, L., HVIDTFELDT, M., ÖZCAN, C., TORP-PEDERSEN, C. & HANSEN, M. L. 2015. 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*, 36, 307-315.

- KIRCHHOF, P., BENUSSI, S., KOTECHA, D., AHLSSON, A., ATAR, D., CASADEI, B., CASTELLA, M., DIENER, H.-C., HEIDBUCHEL, H., HENDRIKS, J., HINDRICKS, G., MANOLIS, A. S., OLDGREN, J., POPESCU, B. A., SCHOTTEN, U., VAN PUTTE, B., VARDAS, P. & GROUP, E. S. C. S. D. 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 37, 2893-2962.
- KOCHHÄUSER, S., ALIPOUR, P., HAIG-CARTER, T., TROUGHT, K., HACHE, P., KHAYKIN, Y., WULFFHART, Z., PANTANO, A., TSANG, B., BIRNIE, D. & VERMA, A. 2017. Risk of Stroke and Recurrence After AF Ablation in Patients With an Initial Event-Free Period of 12 Months. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 28, 273-279.
- KOSIUK, J., KORNEJ, J., BOLLMANN, A., PIORKOWSKI, C., MYRDA, K., ARYA, A., SOMMER, P., RICHTER, S., ROLF, S., HUSSER, D., GASPAR, T., LIP, G. Y. H. & HINDRICKS, G. 2014. Early cerebral thromboembolic complications after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: Incidence, characteristics, and risk factors. *Heart Rhythm*, 11, 1934-1940.
- KOTECHA, D., HOLMES, J., KRUM, H., ALTMAN, D. G., MANZANO, L., CLELAND, J. G. F., LIP, G. Y. H., COATS, A. J. S., ANDERSSON, B., KIRCHHOF, P., VON LUEDER, T. G., WEDEL, H., ROSANO, G., SHIBATA, M. C., RIGBY, A. & FLATHER, M. D. 2014. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *The Lancet*, 384, 2235-2243.
- KUCK, K.-H., ERNST, S., DORWARTH, U., HOFFMANN, E., PITSCHNER, H., TEBBENJOHANNIS, J. & KOTTKAMP, H. 2007. Leitlinien zur Katheterablation. *Clinical Research in Cardiology*, 96, 833-849.
- KUCK, K.-H., HOFFMANN, B., ERNST, S., WEGSCHEIDER, K., TRESZL, A., METZNER, A., ECKARDT, L., LEWALTER, T., BREITHARDT, G., WILLEMS, S. & INVESTIGATORS*, G.-A. A. 2016. Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *CIRC-ARRHYTHMIA ELEC*, 9, e003337.
- KUCK, K. H., BOECKER, D., CHUN, J., DENEKE, T., HINDRICKS, G., HOFFMANN, E., PIORKOWSKI, C. & WILLEMS, S. 2017. Qualitätskriterien zur Durchführung der Katheterablation von Vorhofflimmern: Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe*, 11.

- LAFUENTE-LAFUENTE, C., LONGAS-TEJERO, M. A., BERGMANN, J. F. & BELMIN, J. 2012. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- LEE, G., SPARKS, P. B., MORTON, J. B., KISTLER, P. M., VOHRA, J. K., MEDI, C., ROSSO, R., TEH, A., HALLORAN, K. & KALMAN, J. M. 2011. Low Risk of Major Complications Associated With Pulmonary Vein Antral Isolation for Atrial Fibrillation: Results of 500 Consecutive Ablation Procedures in Patients With Low Prevalence of Structural Heart Disease From a Single Center. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 22, 163-168.
- LIP, G. Y., FRISON, L., HALPERIN, J. L. & LANE, D. A. 2011. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*, 57, 173-80.
- LLOYD-JONES, D. M., WANG, T. J., LEIP, E. P., LARSON, M. G., LEVY, D., VASAN, R. S., D'AGOSTINO, R. B., MASSARO, J. M., BEISER, A., WOLF, P. A. & BENJAMIN, E. J. 2004. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 110, 1042-6.
- LUDWIG, W.-D., SCHOTT, G., VON BREVERN, M., CHENOT, J.-F., DICHEVARADEV, S., LEMPERT, T., NIEBLING, W.-B., PÖTZSC, B., RAUCH, B., SCHNEIDER, B., VÖLZKE, E., WALTER, S. & WILLE, H. 2019. Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern: Empfehlungen zum Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzen Dabigatran, Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban. *Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)*, 3, 1-60.
- MONT, L., BISBAL, F., HERNÁNDEZ-MADRID, A., PÉREZ-CASTELLANO, N., VIÑOLAS, X., ARENAL, A., ARRIBAS, F., FERNÁNDEZ-LOZANO, I., BODEGAS, A., COBOS, A., MATÍA, R., PÉREZ-VILLACASTÍN, J., GUERRA, J. M., ÁVILA, P., LÓPEZ-GIL, M., CASTRO, V., ARANA, J. I., BRUGADA, J. & ON BEHALF OF, S. I. 2014. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *European Heart Journal*, 35, 501-507.
- NADEMANEE, K., SCHWAB, M. C., KOSAR, E. M., KARWECKI, M., MORAN, M. D., VISESSOOK, N., MICHAEL, A. D. & NGARMUKOS, T. 2008. Clinical Outcomes of Catheter Substrate Ablation for High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 51, 843-849.
- NATTEL, S. 2002. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, 415, 219.
- NIKOLAIDOU, T. & CHANNER, K. S. 2009. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgraduate Medical Journal*, 85, 303-312.

- NUHRICH, J. M., KUCK, K. H., ANDRESEN, D., STEVEN, D., SPITZER, S. G., HOFFMANN, E., SCHUMACHER, B., ECKARDT, L., BRACHMANN, J., LEWALTER, T., HOCHADEL, M., SENEGES, J., WILLEMS, S. & HOFFMANN, B. A. 2015. Oral anticoagulation is frequently discontinued after ablation of paroxysmal atrial fibrillation despite previous stroke: data from the German Ablation Registry. *Clin Res Cardiol*, 104, 463-70.
- PATEL, M. R., MAHAFFEY, K. W., GARG, J., PAN, G., SINGER, D. E., HACKE, W., BREITHARDT, G., HALPERIN, J. L., HANKEY, G. J., PICCINI, J. P., BECKER, R. C., NESSEL, C. C., PAOLINI, J. F., BERKOWITZ, S. D., FOX, K. A. A. & CALIFF, R. M. 2011. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365, 883-891.
- PISTERS, R., A LANE, D., NIEUWLAAT, R., VOS, C., CRIJNS, H. & Y H LIP, G. 2010. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) to Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 138, 1093-1100.
- PROIETTI, R., HADJIS, A., ALTURKI, A., THANASSOULIS, G., ROUX, J.-F., VERMA, A., HEALEY, J. S., BERNIER, M. L., BIRNIE, D., NATTEL, S. & ESSEBAG, V. 2015. A Systematic Review on the Progression of Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Shedding New Light on the Effects of Catheter Ablation. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 1, 105-115.
- REYNOLDS, M. R., GUNNARSSON, C. L., HUNTER, T. D., LADAPO, J. A., MARCH, J. L., ZHANG, M. & HAO, S. C. 2012. Health Outcomes With Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in Atrial Fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 5, 171-181.
- ROSKELL, N. S., SAMUEL, M., NOACK, H. & MONZ, B. U. 2013. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *EP Europace*, 15, 787-797.
- SAVELIEVA, I. & CAMM, A. J. 2000. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol*, 4, 369-82.
- SCHNABEL, R. B., WILDE, S., WILD, P. S., MUNZEL, T. & BLANKENBERG, S. 2012. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Dtsch Arztebl Int*, 109, 293-9.
- SCHNABEL, R. B., YIN, X., GONA, P., LARSON, M. G., BEISER, A. S., MCMANUS, D. D., NEWTON-CHEH, C., LUBITZ, S. A., MAGNANI, J. W., ELLINOR, P. T., SESHADRI, S., WOLF, P. A., VASAN, R. S., BENJAMIN, E. J. & LEVY, D. 2015. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*, 386, 154-62.

THEMISTOCLAKIS, S., CORRADO, A., MARCHLINSKI, F. E., JAIS, P., ZADO, E., ROSSILLO, A., DI BIASE, L., SCHWEIKERT, R. A., SALIBA, W. I., HORTON, R., MOHANTY, P., PATEL, D., BURKHARDT, D. J., WAZNI, O. M., BONSO, A., CALLANS, D. J., HAISSAGUERRE, M., RAVIELE, A. & NATALE, A. 2010. The Risk of Thromboembolism and Need for Oral Anticoagulation After Successful Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of the American College of Cardiology*, 55, 735-743.

13. Anhang

13.1 Fragebogen Telefonisches Follow-up

Datum:

Name Patient:

Telefonnummer:

Andere Kontaktperson:

Rezidiv:

Ja Nein

Wann?

Antikoagulanzen:

Ja Welche:

Nein Wann abgesetzt:

Einnahme/Absetzen in Absprache:

Ja Nein

Hämorrhagien:

Ja Wann:

Nein

Apoplex:

Ja Wann:

Behandelt bei:

Nein

Weitere Diagnosen:

15. Danksagung

Ein herzliches Danke an Frau Prof. Dr. med. Isabel Deisenhofer, an Dr. med. Monika Hofmann für ihre grenzenlose Hilfe, an meinen Eltern, und an Hombre.