15.2 Vorhofflimmern

15.2.1 Definition

Hochfrequente (350–600/min), völlig unregelmäßige und unkoordinierte elektromechanische Vorhofftätigkeit, im EKG gekennzeichnet durch oszillierende, niedrig-amplitudige Signale wechselnder Morphologie anstatt einer P-Welle und irregulären RR-Intervallen (Ausnahme: kompletter AV-Block bei Vorhofflimmern mit regelmäßigem Ersatzrhythmus). Zur Diagnosestellung muss Vorhofflimmern mindestens 30 s lang bestehen (z.B. im Lz.-EKG), bei kürzerer EKG-Dokumentation (12-Kanal-EKG) über die komplette Zeit der Registrierung [244a].

15.2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz des Vorhofflimmerns (AF) ist altersabhängig und beträgt für Personen < 55 Jahre 0,1% vs. 9% im Alter > 85 Jahre [121]. Das Risiko ist für Männer 1,5-mal höher als für Frauen [79]. Das sog. „lifetime risk“ für das Auftreten von Vorhofflimmern liegt für Personen > 40 Jahre bei 1 : 4 [123]. Bei Patienten > 65 Jahre wurde nach SM- oder ICD-Implantation innerhalb von 3 Monaten in 10% der Fälle ein bislang nicht bekanntes, asymptomatisches „subklinisches“ Vorhofflimmern/-flattern gefunden [275]. Die Häufigkeit von AF nimmt mit dem klinischen Schweregrad einer Herzinsuffizienz deutlich zu, im Stadium NYHA IV haben bis zu 50% der Patienten ein AF.

AF und Herzinsuffizienz treten häufig gemeinsam auf, besonders bei älteren Patienten. 37% der Patienten (mittleres Alter 75 Jahre) mit neu aufgetretenem AF hatten auch eine Herzinsuffizienz, andererseits bestand bei neu diagnostizierter Herzinsuffizienz bei 57% der Patienten auch AF [387].

Klassifizierung nach AF-Dauer [185d]

- ▲ Erstmalig diagnostiziertes AF: möglich als persistierendes oder paroxysmales AF
- ▲ Paroxysmales AF: spontan terminierend < 7 Tage, oftmals nur weniger als 48 Std. anhaltend. Nach ESC 2016 auch AF, das < 7 Tage kardiovertiert wurde
- ▲ Persistierendes AF: nicht spontan terminierend < 7 Tage oder elektrisch bzw. pharmakologisch nach > 7 Tagen kardiovertiert
- ▲ Lang anhaltend persistierendes AF: AF seit > 1 Jahr wenn eine Rhythmuskontrolle angestrebt wird
- ▲ Permanentes AF: AF wird akzeptiert, eine Rhythmuskontrolle wird nicht versucht.

Die klinische Klassifizierung stimmte in > 50% nicht mit den Daten der Rhythmusspeicher von ICD- und CRT-Systemen überein [361]. Von 69 Patienten mit implantiertem Rhythmusspeicher und mit als permanent eingestuftem AF waren 73% zwischenzeitlich im Sinusrhythmus, Sinusrhythmus an 38% der Tage [364].

15.2.3 Ätiologie

Als Ursachen für ein Vorhofflimmern kommen in Frage (mod. nach [185]):

- ▲ Erworbene Vitien
- ▲ Hypertensive Herzkrankheit
- ▲ KHK/Myokardinfarkt
- ▲ Kardiomyopathien
- ▲ Iatrogen
 - elektrophysiologische Untersuchungen
 - Einschwemmkatheter
 - Chemotherapeutika, Antidepressiva
 - Digitalis, Theophyllin, beta-Mimetika
 - Herzoperationen
- ▲ Genetische Veranlagung [86]
- ▲ Alkohol (sog. „holiday heart syndrom“, aber auch chron. Konsum [371])

- ▲ Hyperthyreose^{x1}, Phäochromozytom
- ▲ Emotionaler Stress?
- ▲ Angeborene Vitien
- ▲ diastol. Dysfunktion^{x2}
- ▲ Schlaf-Apnoe
- ▲ Adipositas
- ▲ Subarachnoidal-Blutung
- ▲ Ischämischer Apoplex/Hirnblutung
- ▲ Höhergradige Niereninsuffizienz

Als **idiopathisches AF** oder „**lone atrial fibrillation**“ wird AF nach Ausschluss einer erkennbaren Ursache bezeichnet. Die Angaben zum prozentualen Anteil von lone AF differieren erheblich: 2% [198], 9–13% [166], 4% bei permanentem AF, 15% bei paroxysmalem AF [154], nach [185] lone AF in 30–45% bei paroxysmalem AF und in 20–25% bei persistierendem AF.

Bei einigen Patienten mit „lone atrial fibrillation“ wurden biatrial fibrosierenden Wandveränderungen in variablem Ausmaß gefunden, woraufhin als neue Krankheitsentität die „fibrotic atrial cardiomyopathy“ (FACM) vorgeschlagen wurde [358].

Management Kaskade, mod. nach ESC 2016 [185d]

1. AF-Diagnose sichern und klinisch einordnen: EKG, allg. und spez. Anamnese, EHRA-Klass., Auslöser erkennen (Sepsis, Infarkt etc.), Echo
2. Ggf. dringliche/notfallmäßige Kardioversion bei hämodynamischer Instabilität
3. Antikoagulation falls notwendig: Check Embolie- und Blutungsrisiko, Patienteneinverständnis
4. Ggf. Hypervolämie beseitigen: Diuretika
5. Frequenzkontrolle sicherstellen: HF < 110/min., evtl. strikter bei Symptompersistenz
6. RAAS-Blockade erwägen bei reduzierter LVEF
7. Rhythmus-Kontrolle erwägen unter Berücksichtigung aller rel. Umstände/Vorgeschichte

8. Therapie des (nicht-)kardialen Grundleidens: HF, Hypertonie, KHK, COPD, Niereninsuffizienz etc.

15.2.4 Pathophysiologie

Vorhofflimmern bedingt einen unregelmäßigen Ventrikelrhythmus bei Verlust der Vorhofkontraktion. Damit kann eine Minderung des HZV von bis zu 20–25% einhergehen, die Häufigkeit asymptomatischer Rezidive belegt, dass dies allerdings oft ohne klinische Relevanz ist. Die Ventrikelfrequenz ist abhängig von den Leitungseigenschaften des AV-Knotens, moduliert durch medikamentöse, sympathische und parasymphatische Einflüsse sowie durch evtl. akzessorische Bahnen.

Die Pathophysiologie der Entstehung und Perpetuierung von Vorhofflimmern ist trotz einer Flut von Studien und Publikationen noch unzureichend geklärt, sicher sind mehrere Mechanismen von Bedeutung.

Bereits 1924 wurde von W. Garrey das Bestehen von mehreren Reentry-Kreisen auf der Basis einer vermehrten Gewebemasse, kurzer Refraktärzeit, verzögerter Erregung, elektrischer Inhomogenität, erhöhtem Vagustonus und regionalen Leitungsblockaden dargestellt, nachfolgend als „multiwavelet hypothesis“ bekannt geworden [167]. 1998 wurden fokale Ektopien aus den Pulmonalvenen als Triggerarrhythmien durch Haissaguerre et al. beschrieben [59], diese sind vor allem bei paroxysmalem AF als ein Initiierungsmechanismus bedeutsam. Weitere Foci wurden später am Koronarvenensinus, an der links-posterioren freien Wand, der V. cava sup. und an der Crista terminalis gefunden

^{x1} Prävalenz der Hyperthyreose bei AF ca. 2–5% [76a]. AF bei 13,8% der Patienten mit manifester Hyperthyreose, bei subklinischer Hyperthyreose in 12,7%; AF in 2,3% der Patienten mit normalem TSH-Wert [279].

^{x2} Erhöhtes AF-Risiko bei diastolischer Dysfunktion, 5-Jahres-Risiko 12% vs 1% [71].

den. Beschrieben wurden auch multiple ständig wandernde Reentrykreise oder lokalisierte elektrische Phänomene wie Rotoren und fokale Impulsquellen [351]. Intraoperative Mapping-Untersuchungen bei persistierendem AF zeigen eine sehr heterogene und instabile elektrische Aktivierung mit Wellenfronten, passageren rotierenden Kreiserregungen und unorganisierter Aktivität [359]. Bekannte Auslöser von AF sind akute Ischämie (Infarkt), akute Volumen- oder Druckbelastung (Sehnenfadenabriss, Lungenembolie), kardiale Dekompensation und Alterationen des autonomen Nervensystems.

Vorhofflimmern mit klinischer Relevanz entsteht aus dem Zusammenwirken dieser Triggermechanismen, die die Arrhythmie initiieren, und elektrischen und/oder strukturellen Substraten, die eine Inhomogenität von Erregungsleitung und Refraktärzeit entstehen lassen und dadurch Persistenz, Rezidivneigung und Therapieresistenz fördern und das AF perpetuieren („AF begets AF“ [178]). Solche arrhythmogenen Substrate sind strukturelle und elektrophysiologische Veränderungen der Vorhöfe, die auch als „**atriales Remodeling**“ bezeichnet werden [13, 59, 165, 167, 212, 356]:

- ▲ Abnahme der atrialen Kontraktilität: Bereits nach einigen Minuten nachweisbar, Restitution der Kontraktilität je nach Dauer des AF erst nach Wochen oder Monaten, auch als „atriales stunning“ bezeichnet
- ▲ Verkürzung der atrialen Refraktärzeit
- ▲ Veränderungen der zellulären Struktur: Hypertrophie, Nekrose, Apoptosis,
- ▲ Veränderungen der interzellulären Matrix: Fibrose, Narbenbildung, Kollagenakkumulation mit resultierendem Leitungsblock
- ▲ Zunahme der atrialen Größe: Bei erstmalig manifestem AF, paroxysmalem AF und permanentem AF deutliche Differenz der LA-Größe, 43 mm bzw. 46 mm bzw. 51 mm [154].

Auch entzündliche Prozesse scheinen für das Vorhofflimmern und die assoziierte Thrombogenität von Bedeutung zu sein, die klinische Relevanz ist jedoch weiterhin unklar [206].

Für die Persistenz von AF ist der linke Vorhof von größerer Bedeutung als der rechte Vorhof, ursächlich hierfür sind möglicherweise die Nähe zu den Pulmonalvenen, eine kürzere Refraktärzeit als im RA und eine stärkere Neigung zum Remodeling [167].

So ist AF **regelmäßig ein multifaktorielles und multikausales Krankheitsgeschehen** durch das Zusammenwirken unterschiedlicher Triggerphänomene mit strukturellen und elektrischen Faktoren [227].

15.2.5 Symptome

Die Korrelation zwischen Symptomen und Arrhythmie ist gering [169]. (15–)30–40% (möglicherweise bis zu 60%) der Patienten sind asymptomatisch [166], ca. 40% der Pat. hatten AF-Symptome trotz Sinusrhythmus [172]. Eine differenzierte Erfassung der Beschwerden ist obligatorisch.

- ▲ Palpitationen
- ▲ Dyspnoe
- ▲ Verminderte körperliche Belastbarkeit
- ▲ Angina pectoris/Thoraxschmerz
- ▲ Schwindel
- ▲ Embolie (ca. 15% der zerebralen Insulte durch AF)
- ▲ Synkope (selten; evtl. infolge Sick-Sinus-Syndrom, AS, HOCM etc.)

Modifizierte EHRA-Klassifikation [368]

- ▲ EHRA Klasse I: keine Symptome, „silent AF“
- ▲ EHRA Klasse II: geringe Symptome, alltägliche Aktivität nicht eingeschränkt
 - Klasse IIa: alltägliche Aktivität nicht eingeschränkt, Symptome „not troublesome“ für den Patienten

- Klasse IIb: alltägliche Aktivität nicht eingeschränkt, Symptome „patient troubled by symptoms“
- ▲ EHRA Klasse III: schwere Symptome, normale tägliche Aktivität beeinträchtigt
- ▲ EHRA Klasse IV: „disabling symptoms“, normale Alltagsaktivität unterbrochen

15.2.6 Diagnostik

- ▲ Anamnese (Dauer und Häufigkeit der AF-Episoden, Symptome, kardiale und extrakardiale Vorerkrankungen und Auslöser) und klinische Untersuchung
- ▲ Klinisches Labor
- ▲ EKG
- ▲ Echokardiografie (TTE, evtl. TEE vor KV): Vorhofgröße (LA dilatiert bei LAVI > 34 ml/m²), LV-Funktion und -Größe (*Cave*: Schwere, aber reversible LV-Dysfunktion ohne relevante LV-Dilatation bei Tachykardie-induzierter Kardiomyopathie, evtl. erst im Verlauf unter Therapie von einer Kardiomyopathie zu differenzieren), RV, PA-Druck, Herzklappen, Perikard; s. europäische Empfehlung zur Bildgebung [395])
- ▲ Bel.-EKG (Frequenzanstieg unter Belastung?)
- ▲ 24-Std.-EKG (Frequenzkontrolle effektiv?)

In den ESC-Leitlinien wurden 2016 erstmalig Screening-Untersuchungen auf das Bestehen von AF bei Patienten > 65 Jahre mit Klasse I empfohlen [185d].

Typisierung des Vorhofflimmerns basierend auf Anamnese und klinischen Umständen **nach EHRA 2013** und **ESC 2016** [185d, 360]:

- ▲ AF als Folge einer strukturellen Herzerkrankung
- ▲ Monogenes AF
- ▲ Polygenes AF
- ▲ Postoperatives AF
- ▲ AF bei Mitralklappenstenose od. Klappenprothese

- ▲ Vorhofflimmern bei Athleten
- ▲ Fokal induziertes AF
- ▲ Unklassifiziertes AF.

15.2.7 Prognose

Vorhofflimmern ist als unabhängiger Risikofaktor assoziiert mit einem erhöhten Embolierisiko, einem 5-fach erhöhten Risiko für Apoplex, einem 3-fach erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz [185b] und einem um das 1,5- bis 1,9-fach erhöhten Mortalitätsrisiko [2]. Das erhöhte Apoplex-Risiko wurde auch für Patienten mit kurz dauerndem (> 5 min), subklinischem Vorhofflimmern nachgewiesen [275].

Ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko ist auch für Patienten mit paroxysmalem AF belegt [205], wenngleich Mortalitätsrisiko und Embolierisiko bei paroxysmalem AF geringer sind als bei persistierendem AF [381]. Kein erhöhtes Mortalitätsrisiko hingegen für Patienten mit „lone atrial fibrillation“ [166, 198, 283]. Hohes Mortalitätsrisiko (50% nach 5 Jahren) für Patienten mit AF und Herzinsuffizienz, auch bei erhaltener LV-Funktion [153].

AF ist für die meisten Patienten eine chronische oder chronisch-rezidivierende Arrhythmie. Die Lebensqualität ist für viele Patienten eingeschränkt, die Hospitalisierungsrate ist mit 10–40%/Jahr hoch [185d]. Die Daten zur Progression von paroxysmalem AF in ein persistierendes AF divergieren:

- ▲ Patienten mit initial paroxysmalem AF entwickeln nach 5 Jahren in 25% und nach > 10 Jahren in > 50% ein chronisches Vorhofflimmern. Nach 5 Jahren hatten 63% der Patienten mindestens ein Rezidiv [52, 243].
- ▲ 27% der Patienten (18–60 Jahre) mit paroxysmalem „lone atrial fibrillation“ erfuhr nach 12 Jahren eine Progression in permanentes Vorhofflimmern, das jährliche Risiko für die Entstehung einer

Herzinsuffizienz bzw. für das Auftreten einer Thromboembolie betrug jeweils nur 0,4% [282].

- ▲ Bei 14 von 34 Patienten mit paroxysmalem AF entwickelte sich über im Mittel 25 Jahre ein permanentes AF, bei 18 Patienten bestand unverändert ein pAF [283].

Bei lange andauernder Tachykardie droht die Entwicklung einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie [32].

15.2.8 Therapie

15.2.8.1 Therapieziele

- ▲ Symptomatische Besserung/Symptomfreiheit
- ▲ Reduktion des Embolierisikos
- ▲ Verhinderung einer Tachykardiomyopathie
- ▲ Mortalitätssenkung

15.2.8.2 Therapeutische Strategien

- ▲ **Rhythmuskontrolle**, d.h. Versuch der Stabilisierung des Sinusrhythmus nach Kardioversion
- ▲ **Frequenzkontrolle**, d.h. AF wird als Grundrhythmus toleriert, klinisch relevante Bradykardien (durch verzögerte AV-Leitung) oder Tachykardien (durch zu schnelle AV-Leitung) werden verhindert

Keine der beiden Strategien ist eindeutig überlegen, die Diskussion wer, wann, wie und wie lange behandelt werden soll hält an.

Die **PIAF**-Studie zeigte eine geringere Belastbarkeit, aber seltenere Hospitalisierung unter Frequenzkontrolle, die Lebensqualität war vergleichbar [57, 57a]. In **AFFIRM** wurden 4060 Patienten mit AF und mindestens einem Risikofaktor für Tod oder Apoplex (Alter > 65 Jahre, Hypertonus (71%), Diabetes mellitus, kongestive Herzinsuffizienz (23%), KHK (26%), stattgehabte TIA oder Apoplex,

LVEF < 40%, FS < 25% oder linker Vorhof > 50 mm) zu Frequenzkontrolle oder Rhythmuskontrolle randomisiert. Es zeigte sich nach 5 Jahren kein Unterschied hinsichtlich Mortalität (21,3% vs. 23,8%), Belastbarkeit, Apoplex oder Auftreten einer Herzinsuffizienz [61]. Gleiche Lebensqualität nach 4 Jahren [131]. Die Mehrzahl der ischämischen Insulte ereignete sich bei subtherapeutischer Antikoagulation bzw. nach Absetzen der Antikoagulation.

In einer weiteren Analyse der Subgruppen (getrennt für Amiodaron, Sotalol und Klasse 1C Antiarrhythmika) häufigere Hospitalisierung der Patienten aus der Rhythmuskontrollgruppe [266]. In einer „on treatment“-Analyse war ein bestehender Sinusrhythmus mit einer geringeren Mortalität assoziiert [114]. Eine weitere Subgruppenanalyse dieser Studie ergab, dass für > 70 Jahre alte Patienten eine Strategie der Frequenzkontrolle mit einer niedrigeren Mortalität und selteneren Hospitalisierungen assoziiert war [348].

Die **RACE**-Studie bestätigte die **AFFIRM**-Studie. Symptomatische Patienten konnten profitieren, wenn der Sinusrhythmus stabil blieb [73, 73a]. In **SAFTE-T** verbesserte Lebensqualität und erhöhte Belastbarkeit im Sinusrhythmus [141, 189]. In einer Observationsstudie war das Apoplex-Risiko für Patienten mit angestrebter Rhythmuskontrolle niedriger als für Patienten mit Frequenzkontrolle [301].

In einer **Meta-Analyse** war die Strategie der Frequenzkontrolle für jedes Alter mit einer geringeren Hospitalisierung assoziiert, für die Untergruppe der < 65-jährigen Pat. fand sich eine reduzierte Mortalität bei Rhythmuskontrolle [302]. Eine andere **Meta-Analyse** fand weder für Mortalität noch für Apoplex, PHT, größere Blutungen oder kardiovaskuläre Mortalität einen Unterschied, auch nicht für die Subgruppen Alter (< 65 Jahre/> 65 Jahre) oder Herzinsuffizienz-Patienten [347].

Eine Rhythmuskontrolle als Therapieziel ergibt sich bei:

- ▲ unzureichender Frequenzkontrolle (bevor eine AV-Knotenablation erwogen wird)
- ▲ relevanten Symptomen (Palpitationen, Angst, Unruhe) trotz adäquater Frequenzkontrolle

Der Erhalt des Sinusrhythmus könnte bei jüngeren Patienten (Altersgrenze?) ohne strukturelle Schädigung ein sinnvolles Therapieziel sein, u.a. mit der Überlegung einer evtl. zukünftig verfügbaren kurativen Therapieoption.

Bei vielen Patienten mit AF muss (nach dem 2./3./4. Rezidiv) der Versuch einer Rhythmuskontrolle aufgegeben werden.

ESC 2016 [185d]: „Do not use rhythm control therapy in asymptomatic AF patients.“ Rhythmuskontrolle ist indiziert zur Besserung von Symptomen bei Vorhofflimmer-Patienten, die trotz adäquater Frequenzkontrolle symptomatisch bleiben. IIA-Indikation zur Rhythmuskontrolle für Patienten mit Präexzitation und für Patientinnen mit AF in der Schwangerschaft.

Herzinsuffiziente Patienten

Abzugrenzen ist zunächst eine rein Tachykardie-bedingte Herzinsuffizienz, die mit alleiniger Frequenzkontrolle schon beseitigt ist.

Rund 30% der Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein AF [388]. Eine Subgruppenanalyse von AFFIRM ergab auch für Patienten mit reduzierter EF (< 50%) keinen Vorteil durch Rhythmuskontrolle [160]. In der AF-CHF-Studie (LVEF < 35%, NYHA II–IV) kein Unterschied nach im Mittel ca. 3 Jahren hinsichtlich Mortalität (27%/25%), Verschlechterung der Herzinsuffizienz (28%/31%) oder Apoplex (3%/4%) bei jedoch erhöhter Rehospitalisierungsrate für die rhythmuskontrollierten Patienten. Nach 4 Jahren waren 73% der Patienten im Sinusrhythmus, 58% hatten mindestens 1 AF-Rezidiv, Amiodaron

wurde zur Rezidivprophylaxe in 82% der Patienten verwendet [221]. Auch in dieser Studie kein Unterschied zwischen den Behandlungsstrategien hinsichtlich der Lebensqualität, wenngleich die Patienten im Sinusrhythmus eine leichte Verbesserung in der NYHA-Klasse hatten, andererseits keine Verbesserung im 6-min-Gehtest [308].

EHRA/HFA 2016: „In most cases, it is usually better to start a rate-control strategy“ [388].

15.2.8.3 Frequenzkontrolle

Der Versuch der Stabilisierung einer Herzfrequenz im normalen Bereich bei anhaltendem AF dient sowohl der Symptomlimitierung als auch der Verhinderung einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie und einer frequenzinduzierten Herzinsuffizienz. Bei intakter AV-Leitung sind die meisten Patienten spontan tachykard, bei erhöhtem Sympathikotonus (z.B. Angst, Schmerz, Sepsis) auch sehr tachykard.

In RACE II konnte kein Vorteil durch eine strikte Frequenzkontrolle (HF-Ziel in Ruhe < 80/min) im Vgl. zu einer weniger konsequenten Frequenzkontrolle (HF < 110/min in Ruhe) erreicht werden [249, 269]. Auch für herzinsuffiziente Patienten war die strikte Frequenzkontrolle nicht vorteilhaft [334]. Auch hinsichtlich eines evtl. echokardiografisch detektierbaren Remodelings gab es zwischen den beiden Gruppen keinen Unterschied [262].

15.2.8.3.1 Bradyarrhythmia absoluta

Medikamentös

Nur in Einzelfällen zur Überbrückung bis zur Therapie mittels Schrittmacher. Optionen sind Atropin, Ipratropium oder Orciprenalin.

Schrittmachertherapie

Bei symptomatischer Bradykardie eindeutige Indikation, bei intermittierenden bradykarden Phasen ohne eindeutige Symptomatik gibt es gelegentlich Schwierigkeiten bei der Indikationsstellung (s. Kap. 15.5).

15.2.8.3.2 Tachyarrhythmia absoluta

Medikamentös

Digitalis: Senkung der Ruhefrequenz in 68%, Senkung der Belastungsfrequenz in 70%, als alleiniges Medikament insgesamt in 58% effektiv [115]. Bei akuter TAA 0,25–0,5 mg i.v. bis zu 1,5 mg/24 Std., max. Effekt erst nach 6 Std. [185, 185d]. 2 Studien mit retrospektiven Analysen der AFFIRM-Studie kamen bezüglich der Mortalität zu konträren Ergebnissen [322, 323].

Betablocker: Senkung der Ruhefrequenz in 68%, Senkung der Belastungsfrequenz in 72%, als alleiniges Medikament insgesamt in 59% effektiv [115]. Belastungstoleranz nur in 3 von 9 Studien gesenkt [12a]. Bei akuter TAA 5 mg Metoprolol Bolus, ggf. weitere Boli bis 15 mg. **Ann.:** Sotalol wird als Betablocker zur Frequenzkontrolle nicht empfohlen [176].

Diltiazem/Verapamil: Senkung der Ruhefrequenz in 60%, Senkung der Belastungsfrequenz in 58%, als alleiniges Medikament insgesamt in 38% effektiv [115]. Bei akuter TAA 2,5–5 mg Verapamil i.v. Bolus, ggf. weitere Boli bis 10 mg.

Amiodaron: Bei akuter TAA i.v. auch bei reduzierter LVEF verträglich und empfohlen, wenn Betablocker und Digitalis nicht ausreichen bzw. bei Hypotonie zu problematisch erscheinen [294]; **Cave:** Ein Paravasat kann eine erhebliche Haut-/Weichteilschädigung hervorrufen, bei Aufsättigung ist ein ZVK notwendig.

Alle oben genannten Substanzen sind kombinierbar, allerdings muss vorsichtig dosiert und der Therapieeffekt kontrolliert werden. Effektive Frequenzkontrolle gelang in

AFFIRM mit Betablocker als erstem Medikament in 70%, mit Digoxin in 58% und mit Ca-Antagonist in 38% (in Kombination mit Digitalis 60%). Die Kombination aus Betablocker mit Ca-Antagonist und Digitalis ergab eine Frequenzkontrolle in Ruhe und Belastung in 76%. In 37% musste innerhalb von 5 Jahren die Medikation geändert werden [115].

Empfehlungen zur Frequenzkontrolle nach ESC 2016 [185d]:

- ▲ Klasse-I-Empfehlung für Digitalis und Betablocker (unabhängig von der LVEF) sowie Diltiazem und Verapamil (bei LVEF > 40%), IIa-Empfehlung für die Kombinationstherapie und IIb-Empfehlung für Amiodaron bei hämodynamischer Instabilität oder hochgradig reduzierter LVEF.
- ▲ Therapieziel ist zunächst eine HF in Ruhe < 110/min, ggf. bei weiterhin bestehenden Symptomen stärkere Frequenzreduktion

Bei **WPW-Syndrom** mit TAA erfolgt bei oft bestehender hämodynamischer Instabilität die elektrische Kardioversion. Die intravenöse Gabe von Betablocker, Digitalis oder Ca-Antagonisten ist in dieser Situation wegen Begünstigung der Leitung über die akzessorische Bahn kontraindiziert [294]. Betablocker und Ca-Antagonisten sind oral als Dauermedikation hingegen geeignet [294], aber die Indikation zur Katheter-Ablation der akzessorischen Bahn ist in dieser Situation absolut eindeutig. Zur Frequenzkontrolle bei Patienten mit Präexzitation und bestehendem AF sind nach ESC 2016 Propafenon, Procainamid und Ajmalin einsetzbar, unter Amiodaron, früher empfohlen, wurde kasuistisch eine Frequenzsteigerung beschrieben [185d].

Bei **Schwangerschaft** sind zur Frequenzkontrolle nach ESC 2016 Digoxin und Betablocker geeignet, unzureichende Daten bezüglich Verapamil und Diltiazem. Bei hämo-

dynamischer Instabilität erfolgt wie immer die elektrische Kardioversion. Eine elektrische Kardioversion ist sicher, sehr selten sind anhaltende Uteruskontraktionen, daher wurde für elektive Kardioversionen Kaiserschnitt-Bereitschaft vorgeschlagen [130]. Medikamentöse Kardioversion mit Flecainid oder Sotalol möglich. UFH und LMWH sind geeignet, NOAC wegen fehlender Daten nicht einsetzbar, Vit.-K-Antagonisten sind im 1. Trimester und 2–4 Wochen vor Entbindung zu vermeiden [185d].

Interventionell

HF-Ablation des AV-Knoten nach vorheriger Schrittmacherimplantation: Bei deutlich symptomatischen Patienten infolge Tachykardie zeigen sich postinterventionell eine verbesserte Lebensqualität und ein Anstieg einer verminderten LVEF, allerdings ohne Änderung der ergometrischen Belastbarkeit [17, 25, 80, 84, 216]. Es besteht ein passageres VF-Risiko (ca. 6%) infolge postprozedural abrupt einsetzender Bradykardie, dieses kann durch eine entsprechende Programmierung des SM auf 90/min (für ca. 1 Monat?) mit nachfolgender Frequenzreduktion verhindert werden [300]. Möglicherweise besteht auch im weiteren Verlauf ein erhöhtes PHT-Risiko [62, 80]. Nachteilig ist die lebenslange SM-Abhängigkeit. In PAVE 184 randomisierte Pat. zur biventrikulären oder RV-apikalen SM-Stimulation, Vorteil durch biventrik. Stimulation, vermutlich nur für die Pat. mit höhergradiger LV-Dysfunktion.

Ia-Indikation zur Frequenzkontrolle nach ESC 2016 bei Patienten mit therapierefraktärer Tachykardieneigung oder bei Intoleranz gegenüber einer intensiven rhythmus- oder frequenzkontrollierenden Therapie [185d]. Möglichst erfolgt einige Wochen zuvor die Schrittmacherimplantation, je nach Befundkonstellation mit rechtsventrikulärer oder biventrikulärer Stimulation.

15.2.8.4 Reduktion des Embolierisikos

Eine präventive antithrombotische Therapie ist unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos bei allen Patienten mit Vorhofflimmern zu erwägen, ausgenommen sind nur Patienten mit sehr niedrigem Embolierisiko.

Dazu ein sehr wichtiger Satz aus den AHA/ACC/ESC-Guidelines 2006, der unverändert gültig ist [185]:

„The need for anticoagulation is based on stroke risk and not whether sinus rhythm is maintained“

15.2.8.4.1 Einschätzung des Embolierisikos

Das Risiko eines Apoplexes ist für Patienten mit nichtvalvulärem AF um den Faktor 2–7 erhöht [79, 185].

Das mittlere Apoplex-Risiko liegt bei 2,3%/Jahr (mit einer Letalität von 30%), das Risiko für eine akute Mesenterial-Ischämie bei 0,14%/Jahr (Letalität 70%) und für die akute Extremitäten-Ischämie bei 0,4%/Jahr (Letalität 70%) [247].

Das individuelle Risiko arterieller Embolien, ausgehend von linksatrialen Thromben (bes. aus dem linken Vorhofohr), ist dabei **abhängig von Anzahl der Risikofaktoren (RF). Ohne Risikofaktor beträgt das Embolierisiko ca. 1%/Jahr** [11]. Patienten mit „lone atrial fibrillation“ ohne Risikofaktoren im Alter unter 60–65 Jahren haben ein sehr niedriges Apoplex-Risiko, erst nach 25 Jahren Dauer des AF stieg das Risiko für TIA/Apoplex [198].

Das größte Apoplex-Risiko besteht für Patienten mit AF und Mitralstenose (10–20%/Jahr), für Patienten nach stattgehabter Embolie/TIA (12%/Jahr [4]) und für Patienten nach Herzklappenersatz.

Es gibt **12 verschiedene Risiko-Analysen bzw. Scores** (AF Investigators, SPAF, CHADS₂, Framingham, ACCP 2004 [76a, 116, 181, 182, 183]), die zu unterschiedlichen Risikobewertungen kommen [220]. **Je nach Schema bzw. Score fallen zwischen 16%**

und 80% der Patienten in die Hochrisiko-Kategorie, 12–37% fallen in die Gruppe mit niedrigem Risiko [211].

Das CHADS₂-Risiko-Schema wird von der ESC favorisiert [116], das Apoplex-Risiko steigt mit der Anzahl der Score-Punkte, die für die folgenden Risikofaktoren gegeben werden: CHF, Hypertension, Age > 75 Jahre, Diabetes (jeweils 1 Punkt), Stroke (Z.n. TIA oder Apoplex) (2 Score-Punkte).

Eine Erweiterung dieses Konzepts unter Einschluss der Risikofaktoren vaskuläre Erkrankung („V“), Alter zwischen 65 und 74 Jahren („A“) und weibliches Geschlecht („Sc“ für Sex category) bei Bewertung eines Alters von ≥ 75 Jahren mit 2 statt einem Risikopunkt und Erweiterung des Parameters CHF um LV-Dysfunktion mit EF < 40% wurde unter dem Akronym **CHA₂DS₂-VASC** publiziert [251] und ist seit 2010 in den ESC-Leitlinien [185a, 185d].

Die Hazard Ratio für ischämischen Apoplex lag für den Altersbereich 65–74 Jahre bei 3 und damit nahezu ebenso hoch ist wie für einen vorangegangenen Apoplex [366]. Den RF „CHF“ konkretisierte die ESC 2012 als mittelgradige oder schwere systolische Dysfunktion oder eine kardiale Dekompensation, die zur stationären Krankenhausbehandlung führte.

Anders als die ESC unterscheiden ACCF/AHA 2011 nach **mäßigen Risikofaktoren** (s. CHADS₂-Score) und **Hochrisikofaktoren** (Z.n. Embolie/Stroke/TIA, Mitralstenose, prosthetischer Herzklappenersatz) [294].

Echokardiografische Risikoprädiktoren

Risikoindikatoren für Apoplex ließen sich für das transthorakale Echo im AFFIRM-Kollektiv nicht identifizieren [146]. Andernorts wurden eine LVEF < 40%, eine LA-Dilatation, der Nachweis von spontanem Echo-contrast oder von Thromben im LAA und eine verminderte Flussgeschwindigkeit im LAA als Risikoprädiktoren für Apoplex bzw. Embolie festgestellt, Übersicht bei [330].

Neuere Parameter (LA strain/strain rate) bedürfen noch der Validierung.

Ann.: Nach ESC 2012 ist Hyperthyreose kein unabhängiger Risikofaktor für Apoplex [185b].

15.2.8.4.2 Primärprophylaxe thromboembolischer Ereignisse bei AF

Orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten (OA)

Die Ergebnisse von 5 randomisierten Studien (AFASAK, BAATAF, SPAFI, CAFA, SPINAF) sind die Datenbasis der Empfehlung zur Primärprophylaxe mittels oraler Antikoagulation bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern. Standard war/ist die orale Antikoagulation mit Warfarin (bzw. Phenprocoumon in Deutschland) mit INR-Zielwert von 2,5 (INR-Zielbereich 2,0–3,0). Eine INR > 2 ist unbedingt anzustreben, dies reduziert nicht nur das Apoplex-Risiko, sondern auch den Schweregrad und das Mortalitätsrisiko eines Apoplex. Das Risiko bei INR 1,5–1,9 ist hingegen ähnlich hoch wie bei INR < 1,5 [94]. Die Analyse der gepoolten Daten ergab im Mittel eine Risikoreduktion für Apoplex von 4,5%/Jahr auf 1,4%/Jahr [76a]. Je mehr Risikofaktoren, desto größer der Nutzen der OA.

Das Apoplex-Risiko ist bei paroxysmalem AF ähnlich hoch wie bei anhaltendem AF [50, 207, 250], entsprechend besteht die Indikation zur Embolieprophylaxe gleichlautend auch für paroxysmales AF [76a, 100, 185].

Vorteil einer Primärprophylaxe bei AF mittels OA bei definierten Risikofaktoren (nach [11]):

Risikofaktor	Apoplexrisiko [%/Jahr]	
	Ohne OA	Mit OA
Alter < 65 Jahre		
Ohne Risikofaktoren	1,0	1,0
Alter 65–75 Jahre		
Ohne Risikofaktoren	4,3	1,1
Hypertonie	5,6	1,9
Diabetes	8,6	2,8
Z.n. Apoplex/TIA	11,7	5,1
Herzinsuffizienz	6,8	1,6
Z.n. Myokardinfarkt	8,2	3,3

Die folgende Tabelle zeigt den klinischen Vorteil durch OA je nach CHA₂DS₂VASc-Score [375] (reduzierte jährliche Rate ischämischer Insulte abzüglich intrakranieller Blutungen):

CHA ₂ DS ₂ VASc	Ischämischer Apoplex/Jahr ohne OA (%/Jahr)	Verhinderte Ereignisse unter OA (%/Jahr)
1	0,6	0,3
2	2,2	1,7
3	3,2	2,6
4	4,8	4,0
5	7,2	6,3
6	9,7	9,1
7	11,1	10,4

Eine **Antikoagulation wegen AF nach AMI** reduzierte nicht nur die Apoplex-Rate, sondern auch die 1-Jahres-Mortalität um absolute 7% [155]! Das Apoplex-Risiko bei einem CHA₂DS₂VASc-Score von 1 ist nach einem großen schwedischen Register niedriger als bislang eingeschätzt, sodass in diesem Fall eine Antikoagulation nicht erfolgsversprechend ist [382].

Neue orale Antikoagulantien (NOAC)

S. auch EHRA-Übersicht aus 2015 [386].

Dabigatran (Pradaxa): Der direkte Thrombin-Inhibitor **Dabigatran** erwies sich in der **RE-LY-Studie** als effektiver als Warfarin bei gleicher Blutungsneigung (2 × 150 mg/Tag) bzw. als gleichwertig bei reduzierter Blutungsneigung (2 × 110 mg/Tag) [239]. Zerebrale Blutung unter Warfarin 0,38% vs. 0,12% (2 × 110 mg Dabigatran) bzw. 0,1% (2 × 150 mg). 2 × 110 mg ist die zu bevorzugende Dosis bei HAS-BLED Score ≥ 3, CrCl 30–49 ml/min, im Alter ≥ 80 Jahre und bei Arzneimittelinteraktionen, z.B. Verapamil-Komedikation [185b], die Daten der Observationsstudie RELY-ABLE sprechen für die generelle Verwendung der 2 × 110 mg-Dosierung, da Tod und Apoplex-Risiko im verlängerten Follow-up nicht differierten, das Blutungsrisiko unter 2 × 150 mg aber erhöht war [328]. Dosis bei Niereninsuffizienz im Std. 4 (Krea.-Clear. < 30 ml/min) wäre (wenn indiziert) 2 × 75 mg. Kein Labormonitoring notwendig, bei normaler aPTT ist kein relevanter Dabigatran-Effekt vorhanden, abnorm starke Antikoagulation bei aPTT > 2,5 der Norm 8–12 Std. nach Einnahme [297]. Der Effekt auf die INR ist nicht vorhersehbar.

Cave: Aufgrund starker Interaktion ist eine gleichzeitige Medikation mit Dronedaron, Ketokonazol u.a. Antimykotika sowie Ciclosporin eine Kontraindikation für Dabigatran. Anstieg des Plasma-Spiegels mit Wirkungsverstärkung bei Komedikation von Dabigatran mit Verapamil (insbesondere bei nichtretardierter Galenik), Amiodaron, Chlarithromycin und Chinidin [318]. Meta-Analysen ergaben ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt im Vgl. zu Vit.-K-Antagonisten und den anderen NOAC [280, 402].

Rivaroxaban (Xarelto): In **ROCKET-AF** erwies sich der orale direkte Faktor-Xa-Inhibitor (1 × 20 mg/Tag) als nicht unterlegen zu Warfarin (Stroke oder Embolie 1,7%/Jahr vs. 2,2%/Jahr unter Warfarin) bei vermindertem Risiko für zerebrale Blutungen (0,5% vs.

0,7%) und für tödliche Blutungen (0,2% vs. 0,5%) [263]. In einer Subgruppenanalyse war eine Dosis von 15 mg/Tag bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (CrCl 30–49 ml/min) der Standarddosis von 20 mg bei Pat. mit einer CrCl von > 50 ml/min vergleichbar effektiv [264]. 15 mg/Tag als die zu bevorzugende Dosis bei HAS-BLED Score ≥ 3 [185b]. Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz mit CrCl 15–49 ml/min auf 15 mg/Tag, bei CrCl < 15 ml/min nicht mehr anzuwenden [318]. – **Besonderheit: Zu einer Mahlzeit einzunehmen** wegen der dann deutlich höheren Bioverfügbarkeit.

Apixaban (Eliquis): In AVERROES wurden 5599 Patienten, ungeeignet für eine orale Antikoagulation mit Vit.-K-Antagonisten, randomisiert. Unter dem direkten oralen Faktor-Xa-Inhibitor (2×5 mg/Tag) reduziertes Risiko für Apoplex oder systemische Embolie im Vergleich zu ASS (1,6% vs. 3,7% nach 1,1 Jahren) bei gleichem Blutungsrisiko [258]. In ARISTOTLE ergab der direkte Vergleich zwischen Apixaban (2×5 mg/Tag bzw. $2 \times 2,5$ mg/Tag bei Alter ≥ 80 Jahre, Gewicht ≤ 60 kg oder Kreatinin $> 1,5$ mg/dl) und Warfarin bei Patienten mit AF und mindestens 1 RF für Apoplex eine Überlegenheit des Apixaban nach 1,8 Jahren hinsichtlich größerer Blutungen, hämorrhagischem Apoplex (0,24% vs. 0,47%), und Tod jeglicher Ursache (3,52% vs. 3,94%) [265], der Vorteil zeigte sich auch für Pat. mit Niereninsuffizienz, auch besonders hinsichtlich größere Blutungen. Pat. mit Kreatinin $> 2,5$ mg/dl bzw. Kreat.-Clearance < 25 ml/min wurden nicht eingeschlossen. Dosisreduktion auf $2 \times 2,5$ mg bei CrCl 15–29 ml/dl, bei CrCl < 15 ml/min nicht mehr anzuwenden [318].

Edoxaban (Lixiana): In ENGAGE AF-TIMI48 war Edoxaban mit 30 mg oder 60 mg/Tag einer OAC mit Warfarin hinsichtlich Effektivität nicht unterlegen, aber mit weniger Blutungskomplikationen und geringerer kardiovaskulärer Mortalität assoziiert [335].

Vitamin-K-Antagonisten vs. NOAC: Eine Meta-Analyse zeigt einen sig. Vorteil der Faktor-Xa-Inhibitoren hinsichtlich der Reduktion des Embolie-Risikos und der Rate an intrazerebralen Blutungen [336]. Eine Meta-Analyse aller 4 NOAC (insges. 71 683 Patienten) zeigte neben der Reduktion der Apoplexrate und der Rate intrazerebraler Blutungen auch eine Reduktion der Gesamtmortalität [342]. Übersicht zur Anwendung bei verschiedenen klinischen Situationen sowie bezüglich der medikamentösen Interaktionen bei [318].

Nach ESC 2016 sind die neuen Antikoagulantien aufgrund des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils zu bevorzugen, hierzu Klasse-I-Empfehlung [185d]. Dies gilt jedoch nicht für Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern, in dieser Situation werden Vit.-K-Antagonisten favorisiert. Der Begriff „valvuläres Vorhofflimmern“ wurde von der ESC 2012 als AF bei Mitralstenose oder Klappenprothese definiert. Die ESC empfiehlt, die neuen Antikoagulantien bei Niereninsuffizienz mit CrCl < 30 ml/min nicht einzusetzen [185b].

Anm.: Für eine unmittelbare parenterale Antikoagulation bei neu erkanntem AF, z.B. noch in der Notaufnahme, gibt es keine Studiendaten, die einen klinischen Nutzen belegen. Dies entspräche einem „Bridging“, von dem wir wissen, dass es für die meisten Patienten unwirksam ist. Bezogen auf einige Tage ist das Embolie-Risiko minimal. Jeder Eingriff in die Blutgerinnung bedarf zuvor der sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung.

Antithrombozytäre Therapie

ASS: In den Studien (AFASK I, SPAF I, EAFT, ESPS) war ASS einer OA eindeutig unterlegen [184]. In einer Kohortenstudie mit 115 185 AF-Patienten hatte ASS keinerlei protektiven Effekt bezüglich Apoplex [353]. Nach NICE 2014 ist ASS keine Therapieoption mehr [365], seit 2016 auch von der ESC mit Klasse III (harm) bewertet [185d].

ASS plus Clopidogrel: Die Kombination war in ACTIVE-W sig. schlechter als Warfarin, daher vorzeitiger Studienabbruch [188]. Jährliche Apoplexrate 1,4% vs. 2,4% [188]. In ACTIVE-A war die Kombination aus ASS + Clopidogrel wirksamer als eine ASS-Monotherapie bei Patienten mit Kontraindikation für Marcumar (Apoplex 2,4%/Jahr vs. 3,3%/Jahr), allerdings bei auch erhöhtem Blutungsrisiko (große Blutungen 2,0%/Jahr vs. 1,3%/Jahr, tödliche Blutungen 0,2% vs. 0,3% [n.s.]) [233].

Empfehlungen zur risikoadaptierten Embolieprophylaxe

- ▲ **CHA₂DS₂-VASC-Score 0:** Unabhängig vom Geschlecht ist nach ESC 2016 eine antithrombotische Therapie nicht indiziert [185d].
- ▲ **CHA₂DS₂-VASC-Score 1 bei Männern bzw. 2 bei Frauen:** Nach ESC 2016 soll eine OA erwogen werden, Klasse-IIa-Empfehlung [185d].
- ▲ **CHA₂DS₂-VASC-Score ≥ 2 bei Männern bzw. ≥ 3 bei Frauen:** Generelle Indikation zur Embolieprophylaxe mit oralen Antikoagulantien nach ESC 2016.

Marcumar-Überdosierung

Eine Analyse ergab ein sehr niedriges 30-Tage-Risiko für schwere Blutungen bei asymptomatischen Patienten mit einer INR zwischen 5 und 9 von nur 0,96% [159]. Die Halbwertszeit von Marcumar beträgt 5,5 Tage. Nach DGK ist die Gabe von Vitamin K und Gerinnungsfaktoren, wenn möglich, zu vermeiden und nur bei bedrohlichen Blutungen indiziert [100]. Nach ACC/AHA 2014 soll bei einer INR von 5–10 die OA ausgesetzt werden bei einer INR > 10 soll 1–2,5 mg Vit. K oral gegeben werden [399].

Blutungen unter OA/NOAK

Bei vital bedrohlichen Blutungen unter Marcumar PPSB plus 10 mg Konaktion als langsame Kurzinfusion i.v. Mit Idarucizumab steht ein Antikörper zur direkten Unterbre-

chung der Gerinnungshemmung unter Dabigatran zur Verfügung [398]. Adexanat alfa bindet kompetitiv an Faktor-Xa-Hemmer.

Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation

Schwere Blutungen („**major bleeding**“) in 1,3%/Jahr bis 7,2%/Jahr [239, 260]. Das Risiko einer **Hirnblutung** unter Antikoagulation beträgt ca. 0,3–0,6%/Jahr [76a, 239], nur in SPAF II bei > 75-Jährigen betrug es 1,8%/Jahr. Das Risiko einer Hinblutung ist bei einer INR < 2,0 nicht geringer als bei INR 2–3 [133], das Risiko steigt erst ab einem INR > 3,5 [184]. Zur Abschätzung des Blutungsrisikos wurden 3 Scores vorgeschlagen: **HEMORR₂HAGES-Score** [234], Atria-Risiko-Score, nur 5 Merkmale (Anämie, Nierensuffizienz, Alter ≥ 75 Jahre, stattgehabte Blutung und Hypertonie), Blutungsrisiko zwischen 0,4% und 17%/Jahr (261).

Der **HAS-BLED-Score** [253], ist der bevorzugte Score der ESC [185b] und der EHRA [260].

- ▲ Hypertension (unkontrolliert, d.h. systolischer Blutdruck > 160 mmHg)
- ▲ Abnormal renal/liver function (jeweils 1 Punkt)
- ▲ Stroke
- ▲ Bleeding history or predisposition
- ▲ Labile INR
- ▲ Elderly (> 65 Jahre)
- ▲ Drugs or alcohol concomitantly (je 1 Punkt für drugs d.h. antithrombozytäre Medikation oder NSAR bzw. für Alkohol-Konsum)

Ein Score ≥ 3 stellt ein hohes Blutungsrisiko dar, sodass die Antikoagulation mit besonderer Vorsicht erfolgen soll, ggf. Dosisreduktion der NOAC (s.o.). Der Score soll nach ESC 2012 jedoch nicht dazu genutzt werden, Patienten von einer Antikoagulationsprophylaxe auszuschließen.

Unglücklicherweise besteht eine enge positive Korrelation zwischen dem Blutungsri-

siko und dem Risiko für Apoplex [267], d.h., Pat. mit erhöhtem Blutungsrisiko profitieren besonders von einer Antikoagulation.

Kontraindikationen gegen orale Antikoagulation (nach [165]):

- ▲ Blutungs-Diathese
- ▲ Thrombopenie < 50 000/μL
- ▲ Unzureichend eingestellter Hypertonus (RR > 160/90 mmHg)
- ▲ Noncompliance bezügl. Medikation oder INR-Messung

OA beim alten Patienten

Die BAFTA-Studie belegte den Vorteil der Antikoagulation im Vgl. zu ASS bei > 75jährigen Patienten, Apoplex ges. 1,8% vs. 3,8%/Jahr, hämorrhagischer Apoplex in 0,5%/Jahr [201]. Patienten > 80 Jahre hatten mit 13/100 Pat.-Jahre eine hohe Rate schwerer Blutungen und eine Abbruchrate von 26% im 1. Jahr [199]. Im Einzelfall schwierige Entscheidung, nicht das Alter ist das Problem, sondern das Ausmaß an Komorbidität. Ein Sturzrisiko sollte keine generelle absolute oder relative Kontraindikation gegen eine Antikoagulation sein, betroffen sind häufig Patienten, die hinsichtlich der Reduktion embolischer Ereignisse sehr profitieren würden, sodass auch hier eine Einzelfallabwägung notwendig ist [277]. Gleichlautend die NICE-Empfehlungen aus 2014 [365].

OA bei schwerer Niereninsuffizienz

In den o.g. Studien waren Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ausgeschlossen, NOAC sind bei CrCl < 30 ml/min kontraindiziert. Marcumar ist problemlos einsetzbar. Die Daten bezüglich OA für Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz sind diskordant, RCT wurden nicht durchgeführt. In einer retrospektiven Kohortenstudie war eine OA nicht mit einer Reduktion des Apoplex-Risikos assoziiert [374]. OA bei hohem Embolierisiko als Einzelfallentscheidung, die ESC gab 2016 keine Empfehlung [254].

15.2.8.4.3 Antikoagulation zur Sekundärprophylaxe nach stattgehabter zerebraler Embolie

In EAFT-Reduktion des Apoplex-Risikos mittels OA von 12,3% auf 3,9%/Jahr bei einem Ziel-INR von 3,0 [179]. Empfehlung der AHA/ASA 2014 [370]:

- ▲ Orale Antikoagulation INR-Zielwert 2,5, Zielbereich 2,0–3,0
- ▲ NOAC als gleichwertige Alternative zu Vit.-K.-Antagonisten
- ▲ ASS als Klasse-I-Indikation, wenn eine OA nicht möglich ist

Für eine frühe parenterale Antikoagulation nach zerebraler Ischämie gibt es keine guten Daten, dementsprechend auch keine Empfehlung.

Nach ESC Beginn der OA in Abhängigkeit des Schweregrades der zerebralen Ischämie nach Ausschluss einer Blutung, bei TIA nach 1 Tag, bei kleinem Apoplex nach 3 Tagen, bei mittelschwerem Apoplex (mit NIHSS 8-15) nach 6 Tagen und nach schwerem Apoplex nach 12 Tagen [185d].

Nach AHA/ASA 2014 fehlen für eine Steigerung der Intensität der OA oder für eine zusätzliche Gabe von ASS nach einer Embolie trotz OA die notwendigen Studiendaten [370].

15.2.8.4.4 Unterbrechung der oralen Antikoagulation bei Op./invasivem Eingriff

Es existieren verschiedene Empfehlungen, grundsätzlich gibt es 3 Möglichkeiten:

- ▲ Aussetzen der Antikoagulation und Wiederbeginn nach Op. sobald möglich
- ▲ Aussetzen der Antikoagulation mit Beginn eines sog. „Bridging“ mittels Heparin/LMWH
- ▲ Durchführung der Op. unter effektiver oraler Antikoagulation

S. auch Kap. 16.9.

15.2.8.4.5 Antikoagulation bei AF und KHK

Eine Kohortenstudie an 8700 Patienten mit AF und stabiler KHK ergab unter OA plus ASS vs. OA-Monotherapie keinen Vorteil hinsichtlich koronarer Ereignisse oder Embolien, bei allerdings erhöhtem Blutungsrisiko [352], gleichlautend [329, 363] sowie die Daten aus CORONOR [373]. Bei stabiler KHK und AF ist ASS zusätzlich zur OA daher nicht indiziert.

In COMPASS soll Rivaroxaban vs. ASS vs. ASS plus OAC bei KHK oder pAVK mit AF getestet werden. Antikoagulation bei PCI + AF: s. Kap. 3.5.

15.2.8.4.6 Interventioneller/operativer Verschluss des Vorhofohres

Der Verschluss des Vorhofohres als der Hauptbildungsstätte von Thromben bei AF könnte die dauerhafte Antikoagulation verzichtbar machen oder bei Patienten mit Kontraindikationen gegen OA/NOAC das Apoplex-Risiko reduzieren. Die ESC sieht 2016 für die Indikationsstellung den dringenden Bedarf an weiteren Studien [185d].

In PROTECT AF Verschluss des LAA mit dem WATCHMAN-System bei 463 Pat. (vs. 244 Pat. mit OA), erfolgreich in 88%. Apoplex, Embolie oder kardiovaskulärer Tod ohne sig. Unterschied. Allerdings deutliches Komplikationsrisiko: Drainagepflichtiger Perikarderguss in 4,8%, ischämischer Apoplex in 1,1%, Device-Embolisation in 0,6% [238]. Nach 2,3 Jahren erwies sich der LAA-Verschluss einer kontinuierlichen Antikoagulation hinsichtlich dem Effizienz-Endpunkt als nicht unterlegen, die Komplikationsrate war unter Antikoagulation niedriger, im Wesentlichen aufgrund von periinterventionellen Problemen [311]. Die Lebensqualität entwickelte sich über 12 Monate nach LAA-Verschluss in einigen Punkten günstiger als unter OA [315]. Nach 4 Jahren sig. Vorteil für Pat. nach LAA-Verschluss im kombinierten Endpunkt aus Apoplex, Embolie, kardiovaskulärem oder ungeklärtem Tod (2,3 vs. 3,8/

100 Pat.-Jahre) sowie in der kardiovaskulären Mortalität [311a].

In PREVAIL war der LAA-Verschluss mit dem Watchman-Device einer OA hinsichtlich Risiko für Apoplex oder systemische Embolie über 18 Monate gleichwertig effektiv, Komplikationsrisiko deutlich geringer als in PROTECT AF [369]. Nach LAA-Verschluss mit dem Amplatzer Cardiac Plug bei Patienten mit absoluter Kontraindikation gegen eine Antikoagulation Apoplexrate 1,9% über 20 Monate, für die ersten 30–180 Tage wurde ASS plus Clopidogrel gegeben [325]. Bei 60 Pat. mit KI gegen OA innerhalb von im Mittel 1,8 Jahren nach LAA-Verschluss kein Apoplex unter ASS (plus Clopidogrel für die ersten 3 Monate) [350].

Empfohlen wird nach Implantation des Watchman-Systems eine orale Antikoagulation zumindest für 45 Tage, nachfolgend ASS plus Clopidogrel, nach 6 Monaten ASS als Monotherapie. Nach Einsetzen des Amplatzer Cardiac Plug ASS für mindestens 6 Monate, initial zusätzlich Clopidogrel für 1–3 Monate [319].

Unterschiedliche Techniken eines **operativen LAA-Verschlusses**, i.d.R. nur genutzt als Zusatzeingriff im Rahmen einer anderen kardialen Op. (vor allem bei Mitralklappen-Op.), aber auch als „Stand-alone“-Prozedur [326] oder „semi“-chirurgisch als transperikardialer kathetergestützter Nahtverschluss mit dem LARIAT-Device durchgeführt [327]. Bei differierenden Ergebnissen ist die operative LAA-Ausschaltung kein Bestandteil der Routine.

ESC 2016: IIB-Indikation für den LAA-Verschluss zur Apoplex-Prävention für Patienten mit AF und Kontraindikation gegen eine dauerhafte orale Antikoagulation; IIB-Indikation für die chirurgische Exzision des LAA während einer Herz-Op. Klasse-I-Empfehlung für die Fortsetzung der Antikoagulation nach LAA-Verschluss [185d].

15.2.8.5 Kardioversion in den Sinusrhythmus

Die Erfolgsrate einer medikamentösen oder elektrischen Kardioversion wird beeinflusst von AF-Dauer, Ausmaß einer strukturellen Herzerkrankung, Vorhofgröße u.a.m. und ist im Einzelfall kaum vorhersagbar, neue Parameter wie die Strain-Analyse des LA haben sich (noch) nicht durchgesetzt [222]. Spontane Konversion in den SR bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern innerhalb der ersten 72 Std. in 70% [21], davon 66% innerhalb der ersten 24 Std., daher wird bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern häufig zunächst (24–48 Std.) die Spontankonversion abgewartet.

Kontraindikationen gegen Kardioversion [104]:

- ▲ Hypokaliämie
- ▲ Digitalisüberdosierung
- ▲ Akute Infektion
- ▲ Thrombus im LAA
- ▲ Hyperthyreose
- ▲ Dekompensierte Herzinsuffizienz (Notfälle ausgenommen)

Eine Kardioversion ist bei hochgradigem Herzklappenvitium (präoperativ) nicht indiziert [285]. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und LV-Dysfunktion ist eine optimale Herzinsuffizienzmedikation assoziiert mit einem deutlich höheren Kardioversionserfolg – also erst rekompensieren, dann kardiovertieren [218].

15.2.8.5.1 Medikamentöse Kardioversion

Kardioversionserfolg in unterschiedlichen Kollektiven mit Chinidin in 40–86%, Flecainid 67–96%, Sotalol 8–54%, Amiodaron 82%, Ibutilide 33–63% oder Propafenon 76% bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern [5, 48, 77]. Bei AF > 7 Tage ist eine pharmakologische Kardioversion meist ineffektiv [165].

Während Klasse III Antiarrhythmika über eine Verlängerung der Aktionspotenzialdauer wirken (konsekutive Verlängerung der Refraktärzeit und damit der Wellenlänge, s.o.),

ist der Wirkmechanismus bei Klasse I Antiarrhythmika unklar.

Auf Grund letaler Arrhythmien wurde 1996 die bis dahin in Deutschland übliche med. Kardioversion mit Chinidin auf Patienten beschränkt, bei denen eine elektrische Kardioversion nicht möglich ist [22, 23].

Medikamentöse Kardioversion unter stationären Bedingungen inkl.

Rhythmusmonitoring

- ▲ **Propafenon:** einmalig 450–600 mg oral oder 1,5–2 mg/kg über 10 min i.v. [185d]. Nicht bei bedeutsamer Herzerkrankung einschließlich LV-Dysfunktion und/oder Ischämie; Sinusrhythmus nach 8 Std. in ca. 76% [173]
- ▲ **Flecainid:** einmalig oral 200–300 mg oder i.v. 1,5–2 mg/kg über 10 min. Nicht bei bedeutsamer Herzerkrankung einschließlich LV-Dysfunktion und/oder Ischämie [185d]. Sinusrhythmus in 67–92% nach 6 Std. (Konversionsrate unter Placebo: 10–29%) [185a]
- ▲ **Vernakalant (Brinavess):** 3 mg/kg über 10 min, evtl. nach 15 min nochmals 2 mg/kg über 10 min. Verzögerung der atrialen Refraktärzeit und der AV-Leitung. Mittlere Zeitspanne bis Konversion 8–11 min, ca. $\frac{3}{4}$ der Patienten konvertieren schon nach der ersten Dosis. Innerhalb von 90 min konvertierten 52% (vs. 5,2% nach Amiodaron), dabei keine relevante Proarrhythmie [303].
- ▲ **KI** sind schwere AS, Herzinsuffizienz NYHA III und IV, ACS < 30 Tage, QT-Verlängerung (unkorrigiert > 440 ms), systol. Blutdruck < 100 mmHg, schwere Bradykardie, SSS, AV-Block II–III [185a]. NW: > 1:10 – Dysgeusie, Niesen, etwas seltener Kopfschmerzen, Hypotonie, Übelkeit, Parästhesien u.a.m. von kurzer Dauer, schwere Nebenwirkungen nicht häufiger als unter Placebo [341].
- ▲ **Amiodaron:** 5–7 mg/kg über 1–2 Std., dann 1,2–1,8 g/Tag kontinuierlich i.v.

oder oral in Teildosen bis zu einer Gesamtdosis von 10 g [294]. – **Cave:** Schwere Phlebitis möglich, wenn peripherenös appliziert. Kein Effekt innerhalb von 1–2 Std., schlechter als Klasse-I-Antiarrhythmika bis zur 8. Std. [173], aber: Als einziges Mittel auch bei schwerer struktureller Herzerkrankung einsetzbar.

- ▲ **Sotalol:** Zur Kardioversion wegen Gefährdungspotenzial nicht empfohlen [294]
- ▲ **Ibutilide** (derzeitig keine Zulassung)

Medikamentöse Kardioversion als Pill-in-the-pocket

Selbstständige Medikamenten-Einnahme durch den ambulanten Patienten ohne Monitoring bei subjektiv empfundenem AF-Rezidiv (nach vorheriger Testung unter stationären Bedingungen [185]). Bei selektierten Patienten in 94% effektiv [128]. Zielgruppe: Pat. mit AF länger als 1–2 Std., seltener als 1–2 Episoden/Monat auftretend [173].

- ▲ **Propafenon:** (1 × 450 mg (< 70 kg KG) bzw. 1 × 600 mg (> 70 kg KG) oder
- ▲ **Flecainid:** (1 × 200 mg (< 70 kg KG) bzw. 1 × 300 mg (> 70 kg KG)

Nach ACC/AHA 2011 IIA-Empfehlung für Pat. ohne SSS, AV-Block, QT-Verlängerung, Brugada-Syndrom oder strukturelle Herzerkrankung unter Komedikation mit Betablocker oder Diltiazem/Verapamil zur Verlangsamung der AV-Leitung für den Fall einer Konversion in Vorhofflattern.

15.2.8.5.2 Elektrische Kardioversion (KV)

Erster interner Wechselstrom-Defibrillator in den 1940er-Jahren von Beck et al., erster externer Wechselstrom-Defi. 1950 von Zoll et al. effektiv und sicher angewendet. 1962 erste DC-Schock-Abgabe durch Lown [173]. R-Wellen getriggerte Schockabgabe zur Vermeidung einer Stimulation in die vulnerable Phase (60–80 ms vor bis 20–30 ms nach der Spitze der T-Welle). Erfolgsrate ca. 90–94%

bei optimaler Technik [11, 69]. Am effektivsten bei monophasischem Schock ist die AP-Position der Elektroden [10, 69], bei biphasischer Schockabgabe wurde kein Unterschied zwischen AP- und AL-Position gefunden [152]. Größere Erfolgsrate (96%) bei KV via Paddle als bei Verwendung von Klebeelektroden (88%) [144]. Frühes Rezidiv (innerhalb von 2 Minuten) in 5–10% [104]. Initialer Schock biphasisch mit 200 J, bei AF < 24 Std. auch mit geringerer Energieabgabe möglich [173, 194].

Zwischen 2 Schocks mindestens 1 min warten, um eine myokardiale Schädigung zu vermeiden [173].

Patienten nach ICD-Implantation können über den ICD effektiv kardiovertiert werden [173].

Bei Erfolglosigkeit kann in 65% nach Vorbehandlung mit Amiodaron bei erneuter Kardioversion doch noch SR erreicht werden [24]. Flecainid, Propafenon, Sotalol und Chinidin erhöhen ebenfalls die Effektivität der elektrischen KV und senken die Rate des IRAF („immediate recurrence of AF“) [185]. 2016 gab die ESC **eine IIA-Empfehlung für die Gabe von Antiarrhythmika vor elektrischer Kardioversion** zur Steigerung der Erfolgswahrscheinlichkeit [185d]. Häufig ist ein Anstieg von CK, CK-MB und Myoglobin nach Kardioversion nachweisbar, hingegen kein Anstieg der Troponine [56]. Passagere ST-Hebung für wenige Minuten in bis zu 16%, Mechanismus unklar aber unproblematisch [204].

Üblich ist bislang die stationäre Kardioversion. Eine ambulante Kardioversion (mit ca. 6-stündiger Nachüberwachung) ist nachweislich sicher [101]. Eine stationäre Überwachung für 24–48 Std. ist erforderlich bei laufender Medikation mit QT-Intervall verlängernder Medikation [185].

15.2.8.5.3 Antikoagulation bei Kardioversion

Die Kardioversion birgt ein deutlich erhöhtes Embolie-Risiko. Bei AF > 48 Std. oder un-

klarer Dauer ist daher eine **orale Antikoagulation für mindestens 3 Wochen vor Kardioversion** erforderlich [294a, 76b], seit dem Update der ESC 2012 entweder mit VKA oder auch mit Dabigatran [185b]. Die Komplikationsraten (Embolie, Blutungen) bei Kardioversion unter Dabigatran unterscheiden sich nicht von denen unter Marcumar [256]. Die MACE-Rate nach Kardioversion war unter Apixaban nicht höher als unter Warfarin [346]. In X-VerT waren Rivaroxaban und Vitamin-K-Antagonisten gleichwertig effektiv [377]. Mit weiteren Studiendaten für die anderen NOAC ist in Kürze zu rechnen. Alternativ zur dreiwöchigen Antikoagulation vor Kardioversion ist ein TEE-geführter Ausschluss intrakardialer Thromben effektiv und wird aus Zeitgründen meist favorisiert.

Nach effektiver Kardioversion persistiert zunächst das Embolie-Risiko, da sich die mechanische Vorhofsystole erst nach einiger Zeit wieder normalisiert. Nach Kardioversion – ggf. unter Antikoagulation mit UFH oder LMWH, falls nicht schon eine effektive orale Antikoagulation besteht – erfolgt daher in jedem Fall eine orale Antikoagulation für mindestens 4 Wochen [76b, 185d], sowohl bei elektrischer als auch bei medikamentöser Kardioversion. Das Embolie-Risiko beträgt bei konventioneller Antikoagulationsstrategie 0,5%, bei TEE-geführter Kardioversion 0,8% (n.s.), Blutungsereignisse sind bei TEE-geführter Kardioversion sig. seltener (2,9% vs. 5,5%) [51]. Eine TEE-Untersuchung zusätzlich zu einer Prä-Konversions-Antikoagulation reduziert das Embolie-Risiko nicht, auch wenn in fast 8% Vorhoffthromben erkannt werden können [65]. Eine INR von 2,5 zum Zeitpunkt der Kardioversion reduzierte das Embolierisiko auf 0% [66].

Antikoagulation bei KV eines neu aufgetretenen AF < 48 Stunden

Aufgrund des geringeren Embolie-Risikos wurde eine KV unter UFH oder LMWH ohne die übliche vorangehende prolongierte Anti-

koagulation empfohlen (Grad 2C) [76b]. In FinCV 5116 erfolgreiche Kardioversionen bei AF < 48 Stunden ohne Antikoagulation) betrug die Thromboembolierate innerhalb von 30 Tagen nur 0,2% für Pat. < 60 Jahre ohne bestehende Herzinsuffizienz, 1% bei Alter > 60 Jahre, 1,4% für Diabetiker, aber 9,8% (!) für Diabetiker mit Herzinsuffizienz [332]. Absolute Voraussetzung für den Verzicht auf eine Antikoagulation bei AF < 48 Std. ist die Möglichkeit der sicheren Feststellung des Arrhythmiebeginns.

Klasse-IIa-Empfehlung nach ESC 2016 für die Kardioversion ohne vorheriges TEE bei AF < 48 Std. [185a]

Nachweis eines Vorhoffthrombus im TEE

80% der Thromben im LA lösen sich unter oraler Antikoagulation innerhalb von 47 Tagen auf [53]. Geplante KV aufschieben, 2 mögliche Vorgehensweisen:

- ▲ OA für mindestens 3 Wochen vor Kardioversion, ACCF/AHA/HRS 2011 [294]
- ▲ OA für mindestens 3 Wochen mit nachfolgend erneuter TEE, Klasse-IIa-Empfehlung nach ESC 2016 [185d].

Falls ein Thromben-Ausschluss mit TEE nicht möglich ist (schlechte Schallqualität, Ösophagusdivertikel etc.): Der negativ prädiktive Wert für LAA-Thromben im 2-Phasen-CT beträgt 100% [252].

Ein erhöhtes Embolierisiko bzgl. Kardioversion durch einen **Thrombus im LV** besteht nicht [195].

Innerhalb von 6 Monaten wurden in 17% asymptotische Rezidive festgestellt [81], in PAFAC waren 70% aller Rezidive vollständig asymptotisch [118]. Die Daten der AFFIRM-Studie zeigen, dass 72% der Patienten, die einen Apoplex erlitten, die Antikoagulation beendet hatten oder die INR < 2 lag. Die **Dauer der Antikoagulation nach Kardioversion** bei stabilem SR beträgt für Patienten ohne anhaltendes Embolierisiko 4 Wochen, für Patienten mit Embolierisiko

siko ist die OA zeitlich unbegrenzt indiziert [185d].

Der Ersatz vom „Standard“ UFH/OA durch eine vierwöchige Medikation mit Enoxaparin ($2 \times 1 \text{ mg/kg s.c.}$ für 8 Tage, dann $2 \times \text{tägl. } 40 \text{ mg}$ [$< 65 \text{ kg}$] bzw. 60 mg [$> 65 \text{ mg}$] für noch 3 Wochen) scheint nach der ACE-Studie möglich, eine bestätigende Studie wäre jedoch erforderlich [99]. Kein Unterschied zwischen UFH und LMWH in der ACUTE-II-Pilot-Studie (vorzeitig beendet, limitierte statistische Potenz [196].

15.2.8.6 Rhythmuskontrolle, operative und interventionelle Möglichkeiten

Problem: Nach erfolgreicher Kardioversion in den Sinusrhythmus besteht eine ausgeprägte Rezidivneigung, 1 Jahr später waren nur 70% der Patienten noch im SR [674].

15.2.8.6.1 Direkte Ablation spezieller Foci in den Pulmonalvenen

Die Ablation bei AF begann mit der Entdeckung von Triggerarrhythmien fokalen Ursprungs aus den Pulmonalvenen bei paroxysmale AF [59]. In bis zu 94% ließ sich ein Trigger-Focus definieren, nach gezielter Ablation Rezidivfreiheit in 62% [59]. Das Verfahren wurde wegen des Auftretens von Pulmonalvenenstenosen in ca. 30% aufgegeben, Symptome waren Dyspnoe, Husten oder Thoraxschmerz, Diagnose mittels CT und Perfusionsszintigrafie. Hohe Restenose-Rate nach PTA und Stenting [82, 156].

15.2.8.6.2 Fokale linksatriale Ablation

Gezielte Ablation linksatrialer Foci nach speziellen EKG-Kriterien. Sinusrhythmus in 81% von 674 Patienten nach einem mittleren FU von 836 Tagen [187, 210].

15.2.8.6.3 Hybridtherapie

Medikamentöse Konversion von Vorhofflimmern in Vorhofflattern mit nachfolgender Isthmusablation und medikamentöser Rezidivprophylaxe. Sinusrhythmus in 67%

nach 21 Monaten [88]. Datenlage gering, nur Ausnahmeoption.

15.2.8.6.4 Pulmonalvenenisolation (PVI)

Dies ist gegenwärtig der Standard. Eingriff in tiefer Sedierung, Prozedurdauer und Durchleuchtungszeit je nach Verfahren sehr unterschiedlich, mit Cryoballon Prozedurdauer 156 min, DZ 25 min [316]. Elektrische Isolierung der Pulmonalvenen, um eine Erregung des LA durch die von dort ausgehenden Triggerarrhythmien zu verhindern. Transseptale, linksatriale Positionierung eines Ablationskatheters und Erzielen eines Leitungsblocks durch zirkuläre Ablationslinien um die Ostien der Pulmonalvenen, bei der sog. zirkumferenziellen Ablation werden die rechten bzw. linken Pulmonalvenen paarweise isoliert, bei segmentaler Ablation wird um jede einzelne Vene ablatiert.

Verschiedene Techniken zur Darstellung des LA (elektroanatomisch (CARTO etc.), angiografisch mit KM, CT, MRT, intrakardiales Echo) und unterschiedliche Kathetertechniken (HF-Standardablationskatheter, PVAC, Cryoballon, Laserballon) sind im Gebrauch, anhaltende Diskussion über das beste Verfahren.

Im deutschen Ablationsregister kein Unterschied zwischen RF-Ablation und Cryoballon-Ablation nach 1 Jahr in der Effektivität, Rezidivrate nach singulärer Ablation 45% [394]. Eine Meta-Analyse aus 2016 ergab Vorteile für den Cryoballon der 2. Generation [401].

Ergänzende Ablationslinien im LA sollen das Rezidivrisiko weiter reduzieren [295]. Die zusätzlich zur PVI durchgeführte Ablation von lokalen elektrischen Rotoren und fokalen Impulsgebern erbrachte in CONFIRM nach rund 9 Monaten eine Rezidivfreiheit in 82% statt in 45% nach alleiniger PVI, in rund $\frac{1}{4}$ der Fälle wurden lokale Substrate im rechten Vorhof gefunden [351].

Komplikationen

Klinisch relevante Komplikationen in ca. 6,3% [339]: Blutungen infolge Gefäßpunktion bei Antikoagulation, Ösophagusperforation, Perikardtamponade (ca. 3%) [293]. Nach Ablation mit dem PVAC-Katheter waren stumme zerebrale Embolien in 37,5% im MRT nachweisbar, nach Ablation mit Standardkatheter oder Cryoballon sehr viel seltener, die ESC gibt 2016 die Häufigkeit mit 5–20% an [298, 185d].

In **STOP AF Apoplex** in 2,5%, TIA bei 1,8%, Tamponade 0,6%, transfusionspflichtige Hämorrhagie 1,8%, persistierende Phrenicusparese in 2,5%, temporär in 13,5%, Pulmonalvenenstenose in 3% [317]. Deutlich niedrigere Komplikationsraten in **UNDER-ATP** [390], Apoplex/TIA in **FIRE AND ICE** nur in 0,5% [396]. In **COMPARE** sig. Reduktion des Risikos für Apoplex/TIA auf nur 0,25% unter fortgesetzter OA vs. 4,9% bei pausierter OA [367]. 30-Tage-Rehospitalisierung in 9,4%, 30-Tage-Häufigkeit von AF/AFL 26,9%, Perforation/Tamponade 3,1%, Apoplex/TIA in 4,9%, Gefäßkomplikation in 11,5% [274]. 1 Todesfall bei 1391 AF-Ablationen [304].

Ergebnisse

Innerhalb der ersten 3 Monate kommt es bei ca. 40% der Patienten zu erneuten atrialen Tachyarrhythmien. Eine prophylaktische empirische antiarrhythmische Therapie in dieser 3-monatigen sog. „Blanking Periode“ reduziert Kosten und Morbidität, hat aber keinen Einfluss auf den Langzeiterfolg [276]. AF-Rezidive nach der Ablation sind häufig, nach der dritten elektrischen Kardioversion eines Rezidivs kann von einer nicht effektiven Ablationsprozedur ausgegangen werden [270]. Die Angaben zur Erfolgsrate sind kritisch zu beurteilen, asymptomatische Rezidive sind sehr häufig, selbst serielle 7-Tage-EKGs sind nicht ausreichend sensitiv, nur implantierte Systeme gewährleisten die verlässliche Beurteilung. Bei Patienten mit pAF

Rezidivfreiheit in 61% nach einmaliger Cryoballon-Ablation bzw. in 77% nach bis zu 3 Reablationseingriffen, FU 30 Monate [316]. Auch bei Patienten mit pAF, die 12 Monate nach Ablation rezidivfrei waren, trat innerhalb von 6 Jahren in 55% ein Rezidiv auf [246], d.h., für die Beurteilung des Therapieeffektes sind 12 Monate zu wenig (viele Studien berichten nur über ein FU von 6–12 Monaten!). 5 Jahre nach Ablation mittels Cryoballon wegen pAF Rezidivfreiheit in 53%, einziger Prädiktor für anhaltenden Erfolg war die Vorhofgröße [331]. Nach 56 Monaten SR nach z.T. mehrfachen Ablation bei persistierendem AF in 76% (bei vorbestehendem AF < 2 Jahre) bzw. in 42% (bei AF > 2 Jahre), SR nach der ersten Ablation nur in 20% [296].

Randomisierte Studien

Bei 112 randomisierten Pat. mit paroxysmalem AF und Rezidiv unter mindestens 1 Medikament höhere Rezidivfreiheit 12 Monate nach Ablation (89%) als unter antiarrhythmischer Medikation (23%), verbunden mit höherer Lebensqualität, im Mittel 1,8 Prozeduren pro Patient [225]. Rezidivfreiheit 12 Monate nach Ablation 91% vs. 44% unter med. Therapie bei Patienten mit AF-Rezidiv [157].

In **APAF AF-Freiheit** nach 1 Jahr bei **paroxysmalem AF** nach RF-Ablation in 93%, nach medikamentöser Therapie nur in 35% [197].

In **RAAFT** (70 randomisierte Patienten mit PAF ohne vorangegangene antiarrhythmische Therapie) symptomatische AF-Rezidive nach 1 Jahr in 13% nach PVI bzw. in 63% unter medikamentöser Therapie [147].

In **MANTRA-PAF** 294 Pat. mit pAF ohne vorangegangene Rhythmustherapie, randomisiert zur RF-Ablation (Carto-gesteuerte PVI, im Mittel 1,6 Prozeduren) oder Therapie mit Klasse IC oder III Antiarrhythmika, über 2 Jahre kein Unterschied im „cumulative burden of atrial fibrillation“. Allerdings wa-

ren nach Ablation bzw. unter Med.-Therapie nach 2 Jahren 85% bzw. 71% der Pat. frei von Vorhofflimmern, und 93% bzw. 84% waren frei von symptomatischem Vorhofflimmern (jeweils sig.), 36% der Med.-Patienten unterzogen sich im Verlauf einer Ablation. 1 Pat. starb nach PVI nach Apoplex [287].

In **STOP AF** Rezidivfreiheit 12 Monate nach Cryoballon-Ablation in 70% vs. 7% unter antiarrhythmischer Medikation bei 245 randomisierten Patienten (davon pAF in 78%) [317].

In **RAAFT-2** [127 randomisierte Pat. mit pAF ohne Vorbehandlung] erbrachte die RF-Ablation bei einem FU von 2 Jahren eine höhere Rezidivfreiheit (72,1% vs 54,5%) und seltener symptomatische Rezidive (47% vs. 59%) als unter med. Therapie, jedoch kein Unterschied hinsichtlich der symptomatischen Verbesserung. Bei 43% der Pat. der primär antiarrhythmisch therapierten Gruppe erfolgte im Verlauf eine Ablation. Der Unterschied in der Wirksamkeit ist evident, Rezidivrate nach Ablation mit rund 50% über 2 Jahre allerdings hoch [343].

In **Thermo Cool AF** blieben 66% der 106 Patienten mit pAF innerhalb von 9 Monaten nach PV-Isolation frei von Therapieversagen, hingegen nur 16% in der Gruppe der medikamentös behandelten Pat. [245].

In **SARA** (146 Pat. mit chronischem AF < 1 Jahr, EF 61%, Alter 55 Jahre, LA-Diameter 42 mm) zeigte sich nach 12 Monaten ein besseres Ergebnis nach Ablation als unter rhythmusstabilisierender Medikation: seltener Kardioversionen (34,7% vs. 50%) und ein höherer Anteil an Patienten frei von Rezidiven nach 12 Monaten (70,4% vs. 43,7%), allerdings bekamen 36% der Ablations-Patienten eine antiarrhythmische medikamentöse Therapie. Kein Unterschied in der Lebensqualität [345].

In **AATAC** (203 Patienten mit persistierendem AF und implantiertem ICD/CRT, Herzinsuffizienz, EF < 40%) nach 2 Jahren größerer Anteil an Patienten mit AF-Rezidiv-

freiheit (70% vs. 34%) und geringere Mortalität (8% vs. 18%) nach Ablation als unter Amiodaron [393]. Sehr interessante Ergebnisse, die aber bei nur 203 randomisierten Patienten einer Bestätigung bedürfen.

FIRE AND ICE zeigte keinen sig. Unterschied in der Häufigkeit des klinischen Versagens (rund 35%) zwischen einer RF-Ablation und einer Cryoballon-Ablation, bei niedrigen Komplikationsraten auch diesbezüglich keine Unterschiede [396].

Ein Review zeigt, dass die Ablation für jüngere Pat. mit pAF und fehlender oder geringer struktureller Herzerkrankung bzw. nur geringer LA-Dilatation effektiver ist als eine Therapie mit Antiarrhythmika hinsichtlich der Vermeidung von AF-Rezidiven [357].

Medikamentöse Nachbehandlung

Bei welchen Patienten im Verlauf auf die OA verzichtet werden kann, ist insbesondere angesichts der häufigen asymptomatischen Rezidive unklar. Innerhalb von 12 Monaten hatten 35% der 113 Pat. nach PVI basierend auf Symptomatik und EKG ein Rezidiv, nach Auswertung des implantierten Reveal hatten tatsächlich 66% dieser Pat. ein Rezidiv, 47% der Pat. blieben dabei asymptomatisch [362]. Nach ESC 2016 OA für mindestens 8 Wochen bzw. dauerhaft bei hohem Apoplex-Risiko [185d].

Eine eventuell (teil-)effektive **antiarrhythmische Medikation** wird während der „Blanking-Periode“ oft weitergeführt. Amiodaron für 8 Wochen nach Ablation reduzierte die AF-Rezidiv-bedingte Rehospitalisation und die Kardioversionsrate in **AMIOCAT** [378]. Die Antiarrhythmikagabe in den ersten 3 Monaten nach Ablation reduzierte in **EAST-AF** leicht die Häufigkeit frühen Rezidivs, allerdings ohne anhaltenden Effekt nach Absetzen [389]. Colchizin (2 × 0,5 mg/Tag) reduzierte in einem RCT mit 80 Pat. die Rezidivrate nach PVI wegen pAF von 33,5% (unter Placebo) auf 16% [288].

Bewertung der Katheter-Ablation

Bei **paroxysmalem AF** sind die Ergebnisse nach der ersten Ablation mäßig (Rezidivfreiheit ca. 50%), z.T. zurückzuführen auf eine elektrische Rekonnektion durch Ablationslücken oder nichttransmurale Ablationsläsionen. Eine zweite oder dritte Ablationsbehandlung erhöht den Anteil langfristig rezidivfreier Patienten auf ca. 70–80%. Bei **persistierendem AF** sind die Resultate deutlich schlechter, die Rezidivneigung ist nach 2–3 Ablationen mit ca. 50% unbefriedigend hoch [376].

Neben der Verbesserung technischer Aspekte geht es um die Definition des geeigneten Patientenkollektivs. Langfristige Erfolge sind wohl nur bei Patienten zu erwarten, die noch keine extensive strukturelle Schädigung, bes. des LA, aufweisen. Die Dauer des Vorhofflimmerns ist dabei für das Ausmaß an Strukturschädigung kein verlässlicher Prädiktor. Das Ausmaß der atrialen Fibrosierung vor Ablation korrelierte eng mit dem Rezidivrisiko nach 475 Tagen, Rezidivrate 15,3% bei Fibrose im Stadium 1, Rezidivrate im Stadium 4 hingegen 69,4% [344]. 2016 gab es noch keinen Konsens bezüglich der präinterventionellen Bildgebung mittel Kardio-MR [395]. Problematisch bleibt ein prozedurales Mortalitätsrisiko von ca. 1 auf 1000 [236].

In einer großen Observationsstudie war das Apoplex-Risiko bei Ablations-Patienten sig. niedriger als bei AF-Patienten ohne Ablation [333], randomisierte Studien bezüglich des Embolie-Risikos fehlen noch. Ob mittels Ablation eine „Heilung“ von paroxysmalem Vorhofflimmern erzielbar ist, ob sich eine Herzinsuffizienz bei AF bessern lässt, ob – und ggf. wann – auf eine Antikoagulation verzichtet werden kann, sind noch völlig offene Fragen.

Zur definitiven Bewertung fehlen Langzeitdaten, Ergebnisse nach 12 Monaten sind definitiv unzureichend.

Nach ESC 2016 besteht eine **Klasse-I-Indikation** zur Symptombesserung für Patienten mit paroxysmalem AF, die nach symptomatischen AF-Rezidiven unter antiarrhythmischer Medikation weiterhin eine Therapie zur Rhythmuskontrolle wünschen. **Klasse-IIa-Indikation** für eine Ablation als First-line-Therapie bei ausgewählten symptomatischen Patienten mit paroxysmalem AF als Alternative zur medikamentösen antiarrhythmischen Therapie auf Wunsch des Patienten unter Abwägung von Erfolgswahrscheinlichkeit und Risiko [185d].

15.2.8.6.5 Chirurgische Ablationsverfahren

Für Patienten mit AF und ohnehin stattfindender kardiochirurgischer Op besteht die Möglichkeit einer chirurgischen Ablation zur Rhythmuskontrolle, oft kombiniert mit einer Ausschaltung des LAA.

Verschiedene Verfahren wurden und werden angewendet. Grundlage der Cox-Maze-Prozeduren ist die Unterbrechung von Reentry-Kreisen durch Kompartimentierung des LA mittels Schnitt und Naht („cut and sew“), Cox-Maze I und II wurden wegen verschiedener Probleme verlassen, Cox-Maze III war effektiv, konnte sich aber u.a. wegen der Komplexität der Prozedur und der verlängerten Zeit am kardiopulmonalen Bypass nicht durchsetzen. Die Anwendung der RF-Ablation zur PVI führte zur RF-Ablation im LA unter direkter Sicht des Chirurgen [64, 170]. Bei Cox-Maze IV werden die chirurgischen Schnitte durch HF- oder Cryo-Ablation ersetzt. Weitere Verfahren sind Mini-Maze u.a. Modifikationen. Diese Verfahren kommen wegen der Notwendigkeit der HLM nur bei gleichzeitiger herzchirurgischer Op. in Frage, vor allem bei Eingriffen an der Mitralklappe. Die minimal invasive, videoassistierte, chirurgische AF-Ablation ohne HLM, meist kombiniert mit einer Ausschaltung des LAA, ist mit einem relevanten Komplikationsrisiko behaftet und bedarf der weiteren Evaluation und Verbesserung [292, 306].

Im direkten Vergleich zur Katheterablation bei Patienten mit dilatiertem LA und Hypertonie bzw. nach zuvor gescheitertem Ablationsversuch war die invasiv-chirurgische Ablationsmethode deutlich effektiver (65,5% vs. 36,5%), allerdings mit ebenso deutlich erhöhter Komplikationsrate (34,4% vs 15,9%) [273]. In PRAGUE-12 erfolgte die Randomisierung von 224 kardiochirurgischen Patienten (ACVB und Klappenoperationen) zu einer chirurgischen Ablation (PV-Ablation mit zusätzlichen Ablationslinien) vs. Kontrolle. Im Holter-EKG nach 1 Jahr SR in 60% vs. 35%, kein Unterschied hinsichtlich Mortalität oder Apoplexrate [291]. In CTSN deutlich reduzierte Häufigkeit von Vorhofflimmern 12 Monate nach additiver Ablation im Rahmen einer Mitralklappen-Op. (rund 30% vs. 60%), dabei kein Unterschied zwischen einer Pulmonalvenenisolation und einer MAZE-Prozedur. Kein Mortalitätsunterschied, deutlich häufigere Notwendigkeit einer Schrittmachertherapie (ca. 21% vs. 8%) nach Ablation als in der Kontrollgruppe, kein Unterschied hinsichtlich funktionellem Status oder Lebensqualität in den beiden Gruppen [383].

PVI oder chirurgische Prozeduren (MAZE) reduzieren das Rezidivrisiko innerhalb von 1 Jahr, Daten zu langfristigen Effekten hinsichtlich Morbidität oder Mortalität fehlen [357].

Nach ESC 2016 besteht eine IIa-Indikation zur chirurgischen Ablation bei symptomatischen Patienten mit AF, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff (ACVB, Klappen-Op.) unterziehen. IIa-Empfehlung auch für die minimal-invasive epikardiale Ablation oder den Maze-Eingriff für symptomatische Patienten nach erfolgloser Katheterablation [185d].

15.2.8.6 Schrittmacher/Defibrillator-gestützte Verfahren

Atrioverter

Historisch: Ein ICD für den Vorhof, Elektroden im RA und im CS, Konversionsrate 96%. Die Langzeitergebnisse waren enttäuschend, nach 40 Monaten waren ca. 50% der Systeme deaktiviert oder explantiert [105].

Antitachykardes Pacing

Spezielle Schrittmacherstimulationsalgorithmen zur Prophylaxe und zur Therapie von paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden. Erhöhte Arrhythmierate in der Pacing-Gruppe bei [237]. Nicht indiziert.

15.2.8.7 Rhythmuskontrolle, medikamentöse Optionen

Bei paroxysmalem AF ist eine rhythmuserhaltende Therapie nur bei signifikanten Beschwerden indiziert, da die Re-Konversion in den Sinusrhythmus definitionsgemäß spontan stattfindet [294].

Bei persistierendem AF sind 12 Monate nach Kardioversion ohne medikamentöse Rezidivprophylaxe nur ca. 25% der Patienten noch im Sinusrhythmus [26]. Eine effiziente Prädiktion der Rezidivneigung durch klinische oder konventionelle echokardiografische Marker ist nicht möglich [161]. Die oft berücksichtigte Größe des LA hinsichtlich Lz.-Erfolg war in AFFIRM von signifikanter, aber relativ geringer Bedeutung: Rezidivrate nach 3 Jahren bei LA < 4,1 cm 62%, bei LA 4,1–4,5 cm 69%, LA 4,6–5,5 cm 70% und LA > 5,5 cm 77% [146].

Unter einer medikamentösen Rezidivprophylaxe mit Chinidin (obsolet) oder Sotalol waren ca. 50% der Pat. nach 1 Jahr noch im SR [28]. Geeignet zur Stabilisierung des Sinusrhythmus sind außerdem Flecainid und Propafenon. Klasse-Ic-Antiarrhythmika (bes. Flecainid) sind seit der CAST-Studie bei KHK-Patienten, insbes. post Infarkt, kontraindiziert.

Als nicht effektiv gelten Ca-Antagonisten und Digitalis [27]. **Verapamil** war allerdings als Komedikation mit Amiodaron oder Flecainid über 3 Monate gering effektiv, Rezidivrate 20% vs. 35% [92]. **Metoprolol** ist wirksamer als Placebo, Sinusrhythmus 46% vs. 26% nach 6 Monaten [200], aber nur 50% vs. 40% nach 9 Monaten [31]. **Bisoprolol** ist gleich effektiv wie Sotalol, 42% SR nach 1 Jahr [60]. Unter Amiodaron bestand Sinusrhythmus nach 1 Jahr in 61% [29], nach 2 Jahren in 62% [224], nach 3 Jahren bei 53% der Patienten [29].

In AFFIRM bestand Sinusrhythmus nach 1 Jahr in 60% unter Amiodaron, in 23% mit Klasse I Antiarrhythmika und in 38% mit Sotalol [89].

Bei sequenzieller medikamentöser Therapie bestand nach 1 Jahr in 80% Sinusrhythmus [400].

Amiodaron war auch in der CTAF-Studie deutlich effektiver als Sotalol oder Propafenon [46]. In SAFE-T lag die Rezidivrate nach DC-Kardioversion bei chronischem AF unter Amiodarone bei 35%, unter Sotalol bei 60%, Placebo 82% [141]. In einer Subgruppen-Analyse der CHF-STAT-Studie zeigte sich ein Überlebensvorteil für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die unter Amiodaron in den SR konvertierten. Bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF ist Amiodarone die einzige antiarrhythmische Option [144a, 185d]. Eine Kohorten-Studie zeigte allerdings ein deutlich erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit einer Schrittmachertherapie [74]. Bei QT-Verlängerung > 500 ms Medikament absetzen oder Dosis reduzieren [185a].

Unter **Dronedaron** verringertes AF-Rezidivrisiko nach 12 Monaten im Vgl. zu Placebo, 64% vs. 75% [240]. Reduziertes Risiko für Tod oder Hospitalisierung in ATHENA mit 4628 Pat. [228]. Aufgrund der Übersterblichkeit bei Pat. mit Herzinsuffizienz NYHA III–IV und reduzierter LVEF in ANDRO-

MEDA kommt Dronedaron für dieses Patientenkollektiv nicht in Frage [241]. Bessere Verträglichkeit, aber geringere Wirksamkeit im Vergleich zu Amiodaron, AF-Rezidiv in 63% (Amiodaron) bzw. 42% (Dronedaron) in Dionysos [242]. Eine Meta-Analyse ergab zunächst eine Reduktion des PHT und des kardiovaskulären Todes, nur ein Fall einer TDP berichtet [248]. In der **PALLAS**-Studie [271] erhöhte MACE-Rate in der Dronedarone-Gruppe (höhere kardiovaskuläre Sterblichkeit, höhere Apoplex-Rate, mehr stationäre Behandlung wegen Herzinsuffizienz), daher vorzeitiger Abbruch dieser Studie an Patienten mit permanentem AF und Risikofaktoren wie Herzinsuffizienz, LV-Dysfunktion, Z.n. Apoplex oder KHK etc. Als Ursache wurde eine Digitalis-Komedikation vermutet. In einer nachfolgenden **Meta-Analyse** mit 10 676 Patienten zeigten sich eine erhöhte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität sowie ein erhöhtes Risiko für kardiale Dekompensation [286]. Die Analyse eines Registers ergab hingegen eine reduzierte Mortalität unter Dronedaron, auch für Pat. mit Herzinsuffizienz, kein erhöhtes Risiko für Lebererkrankungen [354]. Eine weitere **Meta-Analyse** aus 2014 zeigte keine erhöhte Mortalität insgesamt, aber eine Assoziation von permanentem Vorhofflimmern und kardiovaskulärer Mortalität [372].

Dosis 2 × 400 mg, HWZ 24 Std., Steady state nach 7 Tagen, Interaktion mit CYP3A4 [242]. Bei QT-Verlängerung > 500 ms Medikament absetzen oder Dosis reduzieren [185a]. Ein „Rote-Hand“-Brief vom 21.1.2011 informierte über die Notwendigkeit regelmäßiger Leberwertkontrollen wegen aufgetretenem akuten Leberversagen. Nach Maßgabe der EMA ist Dronedaron kontraindiziert bei hämodynamisch instabilem Zustand, reduzierter systolischer LV-Dysfunktion, zurückliegender oder aktuell bestehender **Herzinsuffizienz** und bei **permanentem Vorhofflimmern**. **Von der Kombination mit Digoxin wurde abgeraten** [185b].

Für das früher viel genutzte **Chinidin** ergab die Meta-Analyse von Copley [26] eine Übersterblichkeit, das Risiko letaler Arrhythmien dürfte bes. bei eingeschränkter Ventrikelfunktion bestehen. In PAFAC [118] und SOPAT [119] war die Kombination Verapamil plus Chinidin vergleichbar effektiv wie Sotalol (Rezidivrate nach 1 Jahr in PAFAC unter Placebo 83%, Sotalol 67%, Chinidin/Verapamil 65%), TdP-Tachykardien wurden nicht registriert. Das Medikament wird bei AF nicht mehr empfohlen.

Das Risiko letaler Proarrhythmien ist unter **Sotalol** gering, aber sicher nicht vernachlässigbar, Torsade-de-Pointes-Tachykardie in 1–2,3% [118, 337], 0% in AFFIRM [400]. Erhöhtes Risiko für Frauen und für Patienten mit Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, schwerer LV-Hypertrophie, schwerer Bradykardie oder ventrikulären Arrhythmien [185a]. Unter reinem D-Sotalol (nicht im Handel) erhöhte Mortalität in der SWORD-Studie bei Patienten mit KHK und LV-Dysfunktion. Seitdem ist in Deutschland – anders als in anderen Ländern – auch das weiterhin zugelassene Sotalol (Racemat aus L-Sotalol und D-Sotalol) fälschlicherweise in Verruf geraten. Das Racemat Sotalol kann seit einem RCT sogar für KHK-Patienten als sicher gelten [202], wenn auf das QT-Intervall geachtet wird. **Cave:** Kumulation bei Niereninsuffizienz. Sotalol wurde wegen QT-Verlängerung innerhalb der ersten 3 Tage in ca. 4% abgesetzt [337].

Propafenon und **Flecainid** erscheinen relativ sicher bei Patienten ohne strukturelle Herzkrankheit [30, 177] und sollen nicht eingesetzt werden bei KHK oder reduzierter LV-Funktion. Dosis-Reduktion oder Absetzen bei Zunahme der QRS-Breite > 25% [185a]. Unter Beachtung von Kontraindikationen traten in AFFIRM nur in 0,6% TdP-Tachykardien auf, anhaltende VT in 0,25% [124]. Eine Therapie mit Flecainid nach erfolgreicher Kardioversion über 6 Monate war effektiver als eine kurz dauernde Therapie über nur 4 Wochen [289].

Eine Meta-Analyse aus 2002 erbrachte keinen Nachweis einer erhöhten Mortalität unter antiarrhythmischer Medikation [163], keine erhöhte Mortalität in ROCKET AF, weder für Amiodaron noch für andere Antiarrhythmika [355], ebenfalls keine erhöhte Mortalität unter Flecainid, Propafenon, Sotalol oder Amiodaron in einem sehr großen dänischen Register [235].

Nach **ESC 2016** gibt es eine Klasse-I-Empfehlung für folgende Antiarrhythmika unter Beachtung der Indikationseinschränkungen: Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Propafenon, D-, L-Sotalol. **Cave:** Keine Antiarrhythmika bei einer QTc > 500 ms [185d].

Therapiealgorithmen nach ACCF/AHA 2011 (mod. nach [294])

1. Neu diagnostiziertes AF
 - Paroxysmales AF, keine gravierende Symptomatik: ggf. Antikoagulation, sonst keine Therapie
 - Paroxysmales AF, relevante Beschwerden: ggf. Antikoagulation, antiarrhythmische Therapie
 - Persistierendes AF, beschwerdefrei: AF akzeptieren, Frequenzkontrolle und ggf. Antikoagulation
 - Persistierendes AF, anhaltende Beschwerden trotz effektiver Frequenzkontrolle: Kardioversion und Antikoagulation, Betablocker, Antiarrhythmika erwägen
2. Rezidivierendes, paroxysmales AF
 - Minimale oder keine Symptome: ggf. Antikoagulation, keine Antiarrhythmika
 - Beeinträchtigende Beschwerden: ggf. antiarrhythmische Neueinstellung, bei Therapieversagen Ablation erwägen
3. Rezidivierendes, persistierendes AF
 - Keine oder minimale Symptome: AF akzeptieren, Frequenzkontrolle und ggf. Antikoagulation
 - Schwere Symptomatik: erneute Kardioversion, antiarrhythmische Neu-

einstellung, Ablation bzw. Re-Ablation erwägen

Differenzialindikation der Antiarrhythmika nach ESC 2016 [185d]

Patientenkollektiv	1. Wahl
Keine oder nur minimale Zeichen einer strukturellen Herzerkrankung	Flecainid, Propafenon, Sotalol, Dronedaron
KHK, sig. Klappenvitium, abnorme LVH	Sotalol, Dronedaron; Amiodaron (als 2. Wahl wegen NW)
Herzinsuffizienz	Amiodaron

Noch unklar ist der Stellenwert von Substanzen, die auf eine **Beeinflussung des strukturellen atrialen Remodeling**, bes. auf eine Reduktion der Fibrose, zielen. Angiotensin II, Aldosteron und TGF- β_1 sind Moleküle mit profibrotischen Eigenschaften.

Enalapril scheint bei Patienten im SR und einer EF < 35% bezüglich des Auftretens eines AF primärpräventiv wirksam zu sein (AF in 5% vs. 24% ohne Enalapril nach ca. 3 Jahren) [87]. Enalapril (2 × 10 mg) als Komedikation zu Amiodaron erhöhte die Wahrscheinlichkeit für Sinusrhythmus (74% vs. 57%) nach 9 Monaten [107].

Valsartan reduzierte das Auftreten von AF nach 23 Monaten von 7,95% auf 5,12% in Val-HeFT [140]. In GISSI-AF war Valsartan jedoch unwirksam hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit nach stattgehabtem Vorhofflimmern [232]. In ACTIVE I kein Vorteil für hypertensive Patienten mit AF durch Irbesartan hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse, ebenso kein Vorteil hinsichtlich AF-Rezidive [257]. In LIFE trat bei Hypertonikern ein Vorhofflimmern unter antihypertensiver Medikation mit Losartan seltener auf als unter Atenolol [137], bei Hypertonikern mit AF waren Mortalität und Morbidität unter Losartan geringer als unter Atenolol [138]. AT1-Blocker und ACE-Hemmer scheinen vergleichbar effektiv, Effekt wohl begrenzt auf Patienten mit LV-Dysfunktion oder LVH

[148]. Kein Vorteil hinsichtlich der AF-Häufigkeit von Candesartan gegenüber Amlodipin bei Hypertonikern mit pAF [259]. Trotz begrenzter Datenlage **Ia-Empfehlung der ESC 2016** für ACE-Hemmer und AT1-Blocker für Hypertoniker, insbesondere bei bestehender LVH [185d].

Statine reduzierten das AF-Risiko bei Patienten nach ACS oder nach ACVB-Op. [208], aber diese Pat. haben ohnehin eine Indikation für die Statin-Medikation. Atorvastatin (80 mg) hatte in einer Multicenterstudie keinen Effekt [229]. Kein positiver Effekt durch Omega-3-Fettsäuren [307].

Alkohol-Konsum ist assoziiert mit einem erhöhten AF-Risiko, sodass Alkohol-Karenz protektiv wirken könnte [255].

Das Auftreten von AF nach kardialer Op. ließ sich in COPPS durch **Colchicin** 2 × 0,5 mg über 1 Monat von 22% auf 12% reduzieren [268].

Yoga reduzierte in einer kleinen Studie mit 49 randomisierten Pat. die Häufigkeit symptomatischer PAF-Rezidive und verbesserte die Lebensqualität [314]. Eine **Gewichtsreduktion** war bei 150 randomisierten adipösen Pat. mit einer Reduktion von Dauer und Häufigkeit von AF-Episoden assoziiert [338], erstmalig Ia-Empfehlung nach ESC 2016 [185d]. Eine Pilotstudie zeigte kurzfristig eine Reduktion der AF-Episoden durch **aerobes Training** [391].

15.2.9 Zusammenfassung

Bei der Reduktion des Embolie-Risikos wurden Fortschritte gemacht. Unverändert stellt die Stabilisierung des Sinusrhythmus das große Problem dar. Daten aus AFFIRM [124], ROCKET AF [355] und von [235] zeigen, dass unter Beachtung der Kontraindikationen eine sichere antiarrhythmische Medikation möglich ist – nur ist diese nicht sehr effektiv, weitere Verbesserungen sind nicht erkennbar. Nach 4–5 Jahren waren trotz Antiarrhythmika

rhythmika nur noch 27–31% der Patienten im SR [49], in STAF waren nach 19 Monaten trotz bis zu vier Kardioversionen nur 23% noch im Sinusrhythmus [83]. In der AFFIRM-Studie [61] waren nach 5 Jahren noch 62% im Sinusrhythmus (hier wurden allerdings auch Patienten mit intermittierendem AF eingeschlossen). Offenbar kann das Auftreten von permanentem AF bei vielen Patienten mit Antiarrhythmika lediglich hinausgezögert werden. Im Einzelfall kann/muss bereits eine deutliche Reduktion von Schweregrad, Dauer und Häufigkeit der AF-Episoden als Therapieerfolg gewertet werden [294]. Die Pulmonalvenen-Isolation bietet sicher noch Potenzial für Verbesserungen und ist für Pat. mit pAF bereits jetzt eine gute Option; für Pat. mit persistierendem AF sind die Erfolgsaussichten insgesamt unbefriedigend – wohl auch und vor allem wegen einer inadäquaten Pat.-Selektion (AF-Dauer, LA-Fibrose im MRT). Echte Langzeitdaten sind noch gänzlich unzureichend.

Bei der Bewertung von Therapieverfahren gilt es, die häufig asymptomatisch auftretenden Rezidive angesichts der Embolie-Gefährdung mitzubewerten. Alle neuen Therapieverfahren müssen sich an der Beeinflussung der Therapieziele bei AF messen lassen (s.o.).

Die ESC hat 2016 die Etablierung von „AF Heart Teams“ empfohlen, bestehend aus konservativen Kardiologen, interventionellen Elektrophysiologen und Kardiochirurgen mit Expertise in der AF-Chirurgie. Diese sollen Empfehlungen zum weiteren Vorgehen (Medikamentenwechsel, erneute Katheterablation, chirurgische Eingriffe) bei symptomatischen Patienten nach Therapieversagen aussprechen.

15.3 Vorhofflattern

15.3.1 Epidemiologie

Inzidenz 0,088%, 5 auf 100 000 im Alter < 50 Jahre, 587/100 000 im Alter > 80 Jahre. Ein „lone atrial flutter“ ist wesentlich seltener (nur 1,7% aller AFL) als ein idiopathisches Vorhofflimmern, in 60% gibt es einen Auslöser (z.B. Infarkt, exazerbierte COPD, nach Herz- oder Lungen-Op. [106]). Bei nahezu allen anderen Patienten besteht eine kardiale Grunderkrankung (CHF, KHK etc.) [98].

3 von 4 Patienten mit Vorhofflattern haben auch Vorhofflimmern [213].

15.3.2 Pathophysiologie

Im Vergleich zum Vorhofflimmern besteht bei Vorhofflattern eine gleichförmige Vorhoferregung durch ein „Makro-Reentry“. Eingeteilt wird in ein Isthmus-abhängiges und ein rechtsatriales oder linksatriales nicht Isthmus-abhängiges Vorhofflattern [384].

Typisches Vorhofflattern beruht auf einem **rechtsatrialen Makro-Reentry** mit einer kranial orientierten Erregung des Vorhofseptums und einer nachfolgend kaudal gerichteten Erregung der lateralen Wand und zurück. Klassischerweise verläuft diese Erregung gegen den Uhrzeigersinn „counterclockwise“, ein Verlauf im Uhrzeigersinn tritt ebenfalls auf („reverse typical atrial flutter“ [384]). Das Reentry wird mehrheitlich durch eine Zone verzögerter Leitung im Isthmus am Boden des RA zwischen V. cava inf., Koronarvenensinus und Trikuspidalanulus ermöglicht, sog. Isthmus-abhängiges Vorhofflattern (CTI = cavotricuspidaler Isthmus) [43, 384, 106]. Notwendige Voraussetzung hierfür ist die Entstehung eines Leitungsblocks zwischen oberer und unterer V. cava. Dieser Leitungsblock kann als Folge von Vorhofflimmer-Episoden als funktioneller Block

aufzutreten oder er ist anatomisch fixiert, z.B. nach operativen Eingriffen am RA [213].

Bei Vorhofflattern mit rechtsatrialem Reentry im Uhrzeigersinn sind die P-Wellen in II, III und AVF positiv und in V_1 negativ. Beschrieben wurden weiterhin ein „lower-loop reentry“ (um die V. cava inferior herum) sowie gleichzeitig 2 Reentry-Wellen [106]. Bei atypischem Flattern ist der Reentry-Kreis nicht regelhaft und nur mit Mapping-Techniken zu definieren. Ein atypisches Vorhofflattern kann idiopathisch auftreten oder resultiert im RA z.B. aus einer Narbe nach kardiochirurgischem Eingriff [394].

15.3.3 Diagnostik

EKG

Regelmäßige P-Wellen, Frequenz meist 250/min [185, 384].

- ▲ Typisches Vorhofflattern, „counterclockwise“: negative P-Wellen in II, III und AVF, „Sägezahnbild“
- ▲ Typisches Vorhofflattern, „reverse“: positives P in II, III und AVF und V_1
- ▲ Atypisches Vorhofflattern: alle anderen EKG-Formen

Die Überleitung in die Ventrikel erfolgt regelmäßig (z.B. 2:1) mit resultierender Herzfrequenz von ca. 150/min oder unregelmäßig, abhängig von den Leitungseigenschaften des AV-Knotens.

15.3.4 Prognose

Das **Embolie-Risiko** wurde bei Vorhofflattern lange Zeit für unbedeutend gehalten, tatsächlich besteht jedoch ein erhöhtes Risiko, eine Embolieprophylaxe sollte wie bei Vorhofflimmern erfolgen [34, 35, 66, 100, 106, 185d].

15.3.5 Therapie

Da Vorhofflattern wesentlich seltener ist als Vorhofflimmern, ist die Datenlage insgesamt deutlich geringer. Eine Klasse-I-Indikation besteht sowohl für eine medikamentöse Therapie als auch für eine Ablation. Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle sind wie bei Vorhofflimmern gleichwertige Therapieoptionen.

15.3.5.1 Frequenzkontrolle

Initial besteht häufig eine Tachykardie, z.B. bei 2:1-Überleitung. Die AV-Leitungsverzögerung zur Frequenzkontrolle erfolgt nach ESC 2016 wie bei Vorhofflimmern auch mit Betablockern, Digitalis oder Ca-Antagonisten [185d]. Empfehlungen nach ACC/AHA/HRS 2015 [384]:

- ▲ Orale oder i.v. Gabe von Betablockern, Diltiazem oder Verapamil: Indikation: Klasse I
- ▲ i.v. Amiodaron, Klasse-IIa-Indikation

Cave: Klasse-Ic-Antiarrhythmika können die Vorhoffrequenz verlangsamen und dadurch eine 1:1-AV-Leitung mit dann sehr hoher Kammerfrequenz ermöglichen [392]. Daher sind diese Substanzen mit Betablockern oder Ca-Antagonisten zu kombinieren. Digitalis wird zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflattern seitens ACC/AHA/HRS 2015 nicht erwähnt [384].

15.3.5.2 Rhythmuskontrolle

Im Vergleich zur Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern gibt es viel weniger Daten.

Nach ACC/AHA/HRS 2015 Klasse-IIa-Indikation für Amiodaron, Dofetilid und Sotalol, Klasse-IIb-Empfehlung für Flecainid oder Propafenon, jeweils unter Beachtung der kardialen Grunderkrankung [384].

15.3.5.3 Rhythmuskontrolle vs. Frequenzkontrolle

Es kann analog zum Vorhofflimmern verfahren werden. Bei gut toleriertem Vorhofflattern kann eine Strategie der Frequenzkontrolle verfolgt werden, bei symptomatischen Patienten wird versucht, den Sinusrhythmus wiederherzustellen und zu stabilisieren [176, 185d, 384].

15.3.5.4 Kardioversion

- ▲ Elektrische DC-Kardioversion: Gesamterfolgsrate 95–100%, biphasisch mit 50 Jahren [106, 136], kontraindiziert bei Digitalis-Intoxikation [384]. Klasse-I-Indikation bei hämodynamischer Instabilität oder fehlendem Ansprechen auf Medikamente [384].
- ▲ Programmierter Vorhofstimulation: Erfolgsrate mit ca. 82% etwas geringer als bei konventioneller Kardioversion [106], dennoch hat auch dieser Ansatz eine Klasse-I-Indikation. Gute Option insbesondere bei einer vorhandenen Vorhofelektrode eines Schrittmachersystems [384].
- ▲ Medikamentöse Kardioversion: Klasse-I-Indikation nach ACC/AHA/HRS 2015 nur für Dofetilide (oral) oder Ibutilide (i.v.), Ibutilide ist in ca. 60% effektiv [384].

15.3.5.5 Katheterablation

HF-Ablation im Bereich des Isthmus zwischen VCI und inferiorem Tricuspidalanulus, Ablationserfolg in 90–96%, Rezidivrate 10% [33, 190]. Gleiche Erfolgsrate nach Cryoablation [113, 135]. Bessere Lebensqualität, seltenere Rehospitalisierung und niedrigere Rezidivrate (4% vs. 30%) nach Ablation als bei medikamentöser Therapie [109, 193]. Etwas ungünstigere Ergebnisse nach Ablation des atypischen AFL bei nur kleineren publizierten Serien [191]. Bei der Kombination von AF und typischem AFL führte in 95% die alleinige linksatriale Pulmonalve-

nenablation (ohne Isthmusablation) auch zum Verschwinden des AFL [214].

Empfehlungen zur Ablation nach ACC/AHA/HRS 2015 [384]

	Indikationsklasse
Ablation des CTI bei Vorhofflattern, symptomatisch oder medikamentöser Therapieresistent hinsichtlich einer Frequenz-Kontrolle	I
Ablation eines nicht Isthmus-abhängigen Vorhofflattern bei symptomatischem Patienten nach mindestens 1 medikamentösen Therapieversuch	I

Nach ESC 2016 hat die Isthmusablation bei rezidivierendem, typischem AFL eine Klasse-I-Empfehlung, entweder nach gescheitertem medikamentösen Therapieversuch oder auch als First-line-Therapie gemäß Patientenwunsch. Klasse-IIa-Indikation für die Isthmusablation als Zusatzeingriff zur AF-Ablation bei zusätzlich vorbeschriebenem AFL [185d].

Nach erfolgreicher HF-Ablation eines typischen AFL kam es im Verlauf in 33–63% zu Vorhofflimmern und in 6% zu einem Apoplex, d.h. entsprechende Nachkontrollen sind unabdingbar [190, 290, 349].

15.3.6 Anhang

15.3.6.1 Dosierung der Antiarrhythmika

Sotalol

160–320 mg/Tag [294]. **Cave:** Sotalol kumuliert bei Niereninsuffizienz

Nach CTAF in Abhängigkeit von Alter, Kreatinin und Gewicht [46]:

- ▲ Männer < 71 Jahre, Kreatinin < 1,6 mg/dl und mindestens 70 kg: 2 × 160 mg
- ▲ Männer > 70 Jahre oder Kreatinin > 1,5 mg/dl oder < 70 kg: 3 × 80 mg

- ▲ Frauen < 70 Jahre und Kreatinin < 1,3 mg/dl: 3 × 80 mg
- ▲ Frauen > 70 Jahre oder Kreatinin > 1,2 mg/dl: 2 × 80 mg

Kontraindiziert bei sig. LV-Hypertrophie, Herzinsuffizienz infolge systolischer Dysfunktion, Krea.-Clearance < 50 mg/dl, Hypokaliämie, vorbestehender QT-Verlängerung.

Propafenon

3 × 150–300 mg

Kontraindiziert bei KHK und reduzierter LV-Funktion. Vorsicht bei Leitungsstörungen und Niereninsuffizienz. Absetzen oder Dosisreduktion bei Zunahme der QRS-Breite > 25% [185a].

Flecainid [185a]

2 × 100–200 mg

Kontraindiziert bei KHK, Krea.-Clearance < 50 mg/dl, reduzierter LV-Funktion. Vorsicht bei Leitungsstörungen. Absetzen oder Dosisreduktion bei Zunahme der QRS-Breite > 25%.

Amiodaron

Stationäre Aufsättigung [185]: 1,2–1,8 g/Tag bis gesamt 10 g

Ambulante Aufsättigung [185a]: 600 mg/Tag für 4 Wochen, dann 400 mg/Tag für 4 Wochen, dann:

Erhaltungsdosis [185a]: 200 mg/Tag

Dronedaron

2 × 400 mg

Kontraindiziert bei Herzinsuffizienz NYHA III–IV, Krea.-Clearance < 30 mg/dl, gleichzeitige Medikation mit QT-verlängernden Medikamenten und CYP3A4-Inhibitoren. Digoxin/Digitoxin in der Dosis reduzieren.

Literatur

- [1] Moe GK et al. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;5:345–64
- [2] Benjamin EJ. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–52
- [3] Allessie MA et al. Unravelling the electrical mysteries of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1996;17(Suppl C):2–9
- [4] EAFT Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255–62
- [5] Jung F, DiMarco JP. Treatment strategies for atrial fibrillation. *Am J Med* 1998;104:272–86
- [6] Josephson ME. New approaches to the management of atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98:1594–6
- [7] Wellens HJJ et al. for the METRIX Investigators. Atrioverter: An Implantable Device for the Treatment of Atrial Fibrillation. *Circulation* 1998;98:1651–6
- [8] Wolf PA et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke and medical costs. *Ann Intern Med* 1998;128:229–34
- [9] Morady F et al. Long-term follow-up after radiofrequency modification of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;27:113–21
- [10] Ewy GA. The optimal technique for electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 1994;17:79–84
- [11] Blackshear JL. Management of Atrial Fibrillation in Adults: Prevention of Thromboembolism and Symptomatic Treatment. *Mayo Clin Proc.* 1996;72:150–60
- [12] Prystowsky EN et al. AHA Medical/Scientific Statement. Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation* 1996;93:1262–77
- [12a] ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:1852–923
- [13] Schoonderwoerd BA et al. Electrical and structural remodelling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:153–68
- [14] Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in atrial fi-

- brillation II Study. *Lancet* 1994;343:687–91
- [15] Keane D et al. Nonpharmacologic Therapies for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;81(5A):41C–45C
- [16] Silvermann DI, Manning WJ. Role of Echocardiography in Patients Undergoing Elective Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Circulation* 1998;98:479–86
- [17] Wood MA et al. Clinical Outcomes after Ablation and Pacing Therapy for Atrial Fibrillation. *Circulation* 2000;101:1138–44
- [18] Sarter BH. Redefining the role of Digoxin in the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992;69:71G–81G
- [19] Kawaguchi AT et al. Risks and Benefits of Combined Maze Procedure for Atrial Fibrillation Associated with Organic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:985–90
- [20] Schmitt C et al. Low Energy Intracardiac Cardioversion after Failed Conventional External Cardioversion of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:994–9
- [21] Danias PG et al. Likelihood of Spontaneous Conversion of Atrial Fibrillation to Sinus Rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:588–92
- [22] Tebbe U. Kardioversion bei Vorhofflimmern. *Med Klin* 1995;90:681–7
- [23] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Fixe Kombination Chinidin/Verapamil (Cordichin). *Dt Ärztebl* 1996;93(33):A2106–A2108
- [24] Opolski G. Amiodarone in Restoration of Sinus Rhythm in Patients with Chronic Atrial Fibrillation after Unsuccessful Direct-Current Cardioversion. *Clin Cardiol* 1997;20:337–40
- [25] Brignole M. Assessment of Atrioventricular Junction Ablation and VVIR Pacemaker Versus Pharmacological Treatment in Patients with Heart Failure and Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation* 1998;98:953–60
- [26] Coplen SE et al. Efficacy and Safety of Quinidine Therapy for Maintenance of Sinus Rhythm after Cardioversion. *Circulation* 1990;82:1106
- [27] Cobbe SM. Using the right drug. A treatment algorithm for atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1997;18(Suppl C):C33–C40
- [28] Juul-Möller S et al. Sotalol versus Quinidine for the Maintenance of Sinus Rhythm after Direct Current Conversion of Atrial Fibrillation. *Circulation* 1990;82:1932
- [29] Gosselink ATM et al. Low-Dose Amiodarone for Maintenance of Sinus Rhythm after Cardioversion of Atrial Fibrillation or Flutter. *JAMA* 1992;267:3289–93
- [30] Reimold SC. Avoiding drug problems. *Eur Heart J* 1997; 18(Suppl C):C40–C44
- [31] Kühlkamp V et al. Use of Metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:139–46
- [32] Luchsinger JA, Steinberg J. Resolution of Cardiomyopathy after Ablation of Atrial Flutter. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:205–10
- [33] Schmieder S et al. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;24:956–62
- [34] Irani WN et al. Prevalence of Thrombus, Spontaneous Echo Contrast, and Atrial Stunning in Patients Undergoing Cardioversion of Atrial Flutter. *Circulation* 1997;95:962–6
- [35] Lanzarotti CJ, Olshansky B. Thromboembolism in Chronic Atrial Flutter: Is the Risk Underestimated? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1506–11
- [36] Hocini M et al. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:3688–96
- [37] Ernst S et al. Modification of the Substrate for Maintenance of Idiopathic Human Atrial Fibrillation. *Circulation* 1999;100:2085–92
- [38] Zimetbaum P et al. Is there a role for maintaining sinus rhythm in patients with atrial fibrillation? *Ann Intern Med* 2004;141:720–6
- [39] Torp-Pedersen C et al. for the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study group. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999;341:857–65
- [40] Spitzer SG, Ebert HH. Vorhofflattern – Diagnostische und therapeutische Strategie. In: Bach R, Spitzer S. Aktuelle Trends in der invasiven Kardiologie, 212–223. 1999, Akademische Verlagsgesellschaft, Berlin
- [41] Seidl K et al. Klinische Erfahrungen mit dem implantierbaren atrialen Defibrillator

- (Atrioverter) bei Patienten mit Vorhofflimmern. *Z Kardiol* 1999;88:574–81
- [42] Gallagher MM et al. Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1498–504
- [43] Campbell RWF. Atrial flutter. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl E): E37–E40
- [44] Peters RW et al. Overdrive atrial pacing for conversion of atrial flutter. Comparison of postoperative with nonpostoperative patients. *Am Heart J* 1999;123:7:100–3
- [45] Jessurun ER et al. Results of Maze Surgery for Lone Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation* 2000;101:1559–67
- [46] Roy D et al. for the Canadian Trial Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000;342:913–20
- [47] Neuzner J. Nichtpharmakologische Behandlungsmethoden zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern: Hochfrequenzstrom-Katheterablation und Kathetermodifikation des AV-Knotens. *Z Kardiol* 2000;(Suppl 3):III/110–III/121
- [48] Costeas C et al. Rhythm management in atrial fibrillation – with a primary emphasis on pharmacological therapy: part 2. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:742–52
- [49] Carlsson J et al. Therapy of atrial fibrillation: Rhythm control versus rate control. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:891–903
- [50] Hart RG et al. for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke with intermittent atrial fibrillation: Incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183–7
- [51] Klein AL et al. for the Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411–20
- [52] Kerr CR et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the canadian registry of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2005;149:489–96
- [53] Jaber WA et al. Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: a transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J* 2000;140:150–6
- [54] Campbell TJ et al. Mortality in patients with atrial fibrillation – 1 year follow up of EMERALD. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(Suppl A):154A (Abstract)
- [55] The SPAF Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996;156:409–16
- [56] Vikens K et al. Cardiac biochemical markers after cardioversion of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am Heart J* 2000;140:690–6
- [57] Hohnloser SH et al. for the PIAF Investigators. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789–94
- [57a] Grönefeld GC et al. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;24:1430–6
- [58] Goldstein LB et al. AHA Scientific Statement. Primary Prevention of Ischemic Stroke. *Circulation* 2001;103:163–82
- [59] Haissaguerre M et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–66
- [60] Plewan A et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:1504–10
- [61] The AFFIRM investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–33
- [62] Ozcan C et al. Sudden death after radiofrequency ablation of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:105–10
- [63] Mirza I et al. Batrial pacing for paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:457–63
- [64] Kottkamp H et al. Specific linear left atrial lesions in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:475
- [65] Seidl K et al. Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1436–42
- [66] Gallagher MM et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of

- cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:926–33
- [67] Saksena S et al. for the DAPPAF investigators. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1140–50
- [68] Bertaglia E et al. Success of serial external electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation in maintaining sinus rhythm. *Eur Heart J* 2002;23:1522–8
- [69] Kirchhof P et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1275–9
- [70] Omran H et al. Antikoagulation bei Vorhofflattern? *Dtsch Arztebl* 2002;99(46):A3102–A3107
- [71] Twang TS et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1636–44
- [72] Gillis AM et al. for the PA3 study investigators. Randomized crossover comparison of DDDR versus VDD pacing after atrioventricular junction ablation for prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:736–41
- [73] van Gelder IC et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent resistant atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–40
- [73a] Hagens VE et al. for the RACE study group. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:241–7
- [74] Essebag V et al. Amiodarone and the risk of bradyarrhythmia requiring permanent pacemaker in elderly patients with atrial fibrillation and prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:249–54
- [75] Walraven CV et al. Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2002;288:2441–8
- [76] Albers G et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119:194S–206S
- [76a] Singer DE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2004;126:429S–456S
- [76b] Singer DE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2008;133:546S–592S
- [77] Chevalier P et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:255
- [78] Slavik RS et al. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;44:121–52
- [79] Chugh SS et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:371–8
- [80] Kay GN et al. and the APT investigators. The Ablate and Pace trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *J Interv Cardiac Electrophys* 1998;2:121–35
- [81] Page RL et al. Asymptomatic or „silent“ atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:1141–5
- [82] Arentz T et al. Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;24:963–9
- [83] Carlsson J et al. for the STAF investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690–6
- [84] Weerasooriya R et al. The Australian intervention randomized control of rate in atrial fibrillation trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1697–702
- [85] Lee MA et al. for the ATTEST investigators. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1926–32
- [86] Darbar D et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2185–92
- [87] Vermees E et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107:2926–31
- [88] Reithmann C et al. Risk factors for recurrence of atrial fibrillation in patients undergoing hybrid therapy for antiarrhythmic drug-induced atrial flutter. *Eur Heart J* 2003;24:1264–72
- [89] The AFFIRM investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:20–9
- [90] Pappone C et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential

- pulmonary vein ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:185–97
- [91] Carlson MD et al. for the ADOPT investigators. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:627–33
- [92] De Simone et al. Verapamil plus antiarrhythmic drugs reduce atrial fibrillation recurrences after an electrical cardioversion (VEPARAF study). *Eur Heart J* 2003;24:1425–9
- [93] Schuchert A et al. Kommentar zu den ACC/AHA/ESC-Leitlinien 2001 zur Prävention arterieller Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. *Z Kardiol* 2003;29:694–703
- [94] Hylek EM et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–26
- [95] Doll N et al. Die chirurgische Therapie des Vorhofflimmern. *Z Kardiol* 2003;92:712–20
- [96] Blackshear JL et al. Thoracoscopic extracardiac obliteration of the left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1249–52
- [97] Garcia-Fernandez MA et al. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prothesis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1253–8
- [98] Blomström-Lundquist C et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1493–531
- [99] Stellbrink C et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation. The ACE trial. *Circulation* 2004;109:997–1003
- [100] Schuchert A et al. Kommentar zu den ACC/AHA/ESC-Leitlinien 2001 zur Prävention arterieller Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. *Z Kardiol* 2003;92:694–703
- [101] Grönefeld G et al. Comparison of outpatient vs. inpatient direct current cardioversion of atrial fibrillation: safety, efficacy, and cost savings. *Eur Heart J* 2003;5(Suppl H):H19–H24
- [102] Oral H et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:2355–60
- [103] SPORTIF III investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691–8
- [104] Ricard P et al. Cardioversion of atrial fibrillation: how and when? *Eur Heart J* 2003;5(Suppl H):H40–H44
- [105] Geller JC et al. Treatment of atrial fibrillation with an implantable atrial defibrillator – long term results. *Eur Heart J* 2003;24:2083–9
- [106] Blomström-Lundquist C et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1493–531
- [107] Ueng K-C et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;24:2090–8
- [108] Capucci A et al. Antiarrhythmic drug therapy: what is certain and what is to come. *Eur Heart J* 2003;5(Suppl H):H8–H18
- [109] Natale A et al. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1898–904
- [110] Chen MS et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1004–9
- [111] Spencer FA et al. When guidelines collide ... *Am Heart J* 2004;147:395–7
- [112] Orford JL et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004;147:463–7
- [113] Manusama R et al. Catheter-based cryoablation permanently cures patients with common atrial flutter. *Circulation* 2004;109:1636–9
- [114] The AFFIRM investigators. Relationship between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;109:1509–13

- [115] Olshansky B et al. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1201–8
- [116] Gage BF et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. *JAMA* 2001;285:2864–70
- [117] Dernellis J et al. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:110–7
- [118] Fetsch T et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385–94
- [119] Patten M et al. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias – results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 2004;25:1395–404
- [120] Kottkamp H et al. Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:869–77
- [121] Go AS et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. *JAMA* 2001;285:2370–5
- [122] McNamara RL. ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2004;10:3223–43
- [123] Lloyd-Jones DM et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:1042–6
- [124] Kaufmann ES et al. Risk of proarrhythmic events in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1276–82
- [125] Perez-Gomez F et al. for the NASPEAF investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1557–66
- [126] Gage BF et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation. Stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110:2287–92
- [127] Hsu L et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373–83
- [128] Alboni P et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the „pill-in-the-pocket“ approach. *N Engl J Med* 2004;351:2384–91
- [129] Pappone C et al. Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:3036–42
- [130] Hongsheng G et al. Cardioversion of atrial tachyarrhythmias: anticoagulation to reduce thromboembolic complications. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;46:487–505
- [131] AFFIRM investigators. Quality of life in atrial fibrillation: the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149:112–20
- [132] Knight BP et al. AHA science advisory. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:240–3
- [133] Fang MC et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:745
- [134] McMurray J et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:525–30
- [135] Montenero AS et al. Long-term efficacy of cryo catheter ablation for the treatment of atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:573–80
- [136] Gurevitz OT et al. Comparative efficacy of monophasic and biphasic waveforms for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am Heart J* 2005;149:316–21
- [137] Wachtell K et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–9
- [138] Wachtell K et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:705–11
- [139] SPROTIF V investigators. Ximelagatran vs. warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:690–8
- [140] Maggioni AP et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the valsartan heart failure trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548–57
- [141] Singh BN et al. for the Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial

- (SAFE-T) investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861–72
- [142] Schulman S et al. Risk of bleeding with long-term antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;7(Suppl C):C34–C40
- [143] Arentz T et al. Pulmonary haemodynamics at rest and during exercise in patients with significant pulmonary vein stenosis after radiofrequency catheter ablation for drug resistant atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:1410–4
- [144] Kirchhof et al. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J* 2005;26:1292–7
- [145] Karch MR et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:2875–80
- [146] Olshansky B et al. and the AFFIRM investigators. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2026–33
- [147] Wazni O et al. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:2634–40
- [148] Healy J et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832–9
- [149] Bernhardt P et al. Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo-contrast at high risk. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1807–12
- [150] Hindricks G et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 2005;112:307–13
- [151] Thomson R et al. Decision analysis and guidelines for anticoagulant therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet* 2000;355:956–62
- [152] Siaplaouras S et al. randomized comparison of anterolateral versus anteroposterior electrode position for biphasic external cardioversion of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2005;150:150–2
- [153] Parkash R et al. Atrial fibrillation in heart failure: high mortality risk even if ventricular function is preserved. *Am Heart J* 150:701–6
- [154] Nieuwlaat R et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries. *Eur Heart J* 2005;26:2422–34
- [155] Stenestrand U et al. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-term outcome. *Circulation* 2005;112:3225–31
- [156] Packer DL et al. Clinical presentation, investigation, and management of pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:546–54
- [157] Stabile G et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study. *Eur Heart J* 2006;27:216–21
- [158] Oral H et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934–41
- [159] Garcia DA et al. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:804–8
- [160] Freudenberger RS et al. Patients with severely reduced ejection fraction and atrial fibrillation have no benefit from rhythm control: an analysis of the AFFIRM study. *J Am Coll Cardiol* 2006;4(Suppl A):93A
- [161] Raitt MH et al. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in the Atrial Fibrillation follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2006;151:390–6
- [162] Salem DN et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease – native and prosthetic: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:447–82
- [163] Nichol G et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of the effectiveness of antiarrhythmic agents at promoting sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2002;87:535–43
- [164] Lewalter T et al. Individualized selection of pacing algorithms for the prevention of recurrent atrial fibrillation: results from the VIP registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:124–34
- [165] Nattel S et al. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet* 2006;367:262–72

- [166] Tsang TSM et al. Epidemiological profile of atrial fibrillation: a contemporary perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:1–8
- [167] Nattel S et al. Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:9–28
- [168] Olshansky B. Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:57–78
- [169] Rho RW et al. Asymptomatic atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:79–87
- [170] Gillinov AM et al. Surgical ablation of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:169–77
- [171] de Denus et al. Rate vs. rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:258–62
- [172] Israel CW et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:47–52
- [173] Gowda SA et al. Cardioversion of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:88–107
- [174] Oral H et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:2355–60
- [175] Marine JE et al. Catheter ablation therapy for atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:178–92
- [176] Canadian cardiovascular society consensus conference: atrial fibrillation 2004. Executive summary. <http://www.ccs.ca>
- [177] Meinertz T et al. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The ERAFT study). *Am J Cardiol* 2002;90:1300–6
- [178] Wijffels MC et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954–68
- [179] ERAFT study group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255–62
- [180] Atrial fibrillation investigators: echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1998;158:1316–20
- [181] Atrial fibrillation investigators: risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–57
- [182] SPAF investigators: Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the stroke prevention in atrial fibrillation study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1995;5:147–57
- [183] Hart RG et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I–III clinical trials. *Stroke* 1999;30:1223–9
- [184] Go AS et al. Antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:108–24
- [185] ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27:1979–2030
- [185a] Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. The task force for the management of atrial fibrillation of the ESC. *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429
- [185b] 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719–47
- [185c] Corrigendum to 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. doi:10.1093/eurheartj/eh291
- [185d] 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J Advance Access published August 27, 2016*; DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
- [186] Gosselink AT et al. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992;267:3289–93
- [187] Nademanee K et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044–53
- [188] The ACTIVE writing group on behalf of the ACTIVE investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for the prevention of vascular events (ACTIVE

- W): a randomised trial. *Lancet* 2006;367:1903–12
- [189] Singh SN et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:721–30
- [190] Bertaglia E et al. Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: Clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence. *Heart* 2004;90:59–63
- [191] Horlitz M et al. Perspektiven für die kurative Therapie komplexer Herzrhythmusstörungen. *Dtsch Arztebl* 2006;103(36):A2319–A2325
- [192] Oral H et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:759–65
- [193] Da Costa A et al. for the LADIP trial of atrial flutter investigators. Results from the LADIP trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic flutter. *Circulation* 2006;114:1676–81
- [194] Tracy CM et al. ACC/AHA/ACP 2006 update of the clinical competence statement on invasive electrophysiology studies, catheter ablation, and cardioversion. 2006;48:1503–17
- [195] Bangalore S et al. Cardioversion in patients with left ventricular thrombus is not associated with increased thromboembolic risk. *J Am Soc Echo* 2006;19(4) 438–440
- [196] Klein AL for the ACUTE II investigators. The use of enoxaparin compared with unfractionated heparin for short term antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing transoesophageal echocardiographic-guided cardioversion: assessment of cardioversion using transoesophageal echocardiography (ACUTE) II randomized multicentre study. *Eur Heart J* 2006;27:2858–65
- [197] Pappone C et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation. The APAF study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2340–7
- [198] Jahangir A et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:3050–6
- [199] Hylek EM et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689–96
- [200] Nergårdh AK et al. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2007;28:1351–7
- [201] Mant J et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503
- [202] Julian DG et al. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982;319:1142–7
- [203] Kuck K-H et al. Leitlinie zur Katheterablation. *Clin Res Cardiol* 2007;96:833–49
- [204] Shafiq Q et al. ST-segment elevations secondary to electrical cardioversion. *Circulation* 2007;116:e519–e520
- [205] Friberg L et al. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the stockholm cohort-study of atrial fibrillation (SCAF). *Eur Heart J* 2007;28:2346–53
- [206] Issac TT et al. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation. 2007;50:2021–8
- [207] Hohnloser S et al. for the ACTIVE W investigators. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2156–61
- [208] Fauchier L et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:828–35
- [209] Ruiz-Nodar JM et al. Anticoagulation and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:818–25
- [210] Nademanee K et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:843–9
- [211] Fang MC et al. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboem-

- bolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:810–5
- [212] Casaclang-Verzosa G et al. Structural and functional remodeling of the left atrium. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1–11
- [213] Waldo AL et al. Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:779–86
- [214] Wazni O et al. Randomized study comparing combined pulmonary vein – left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein – left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:2479–83
- [215] Hemels M et al. for the FACET investigators. Right atrial preventive and antitachycardia pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients without bradycardia: a randomized study. *Europace* 2008;10:306–13
- [216] Tan ES et al. Long-term outcome of the atrioventricular node ablation and pacemaker implantation for symptomatic refractory atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:412–8
- [217] Healey JS et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk. (ACTIVE-W). *Stroke* 2008;39:1482–6
- [218] Boldt L et al. Optimal heart failure therapy and successful cardioversion in heart failure patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2008;155:890–5
- [219] ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:e1–e62
- [220] Stroke risk in atrial fibrillation working group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008;39:1901–10
- [221] Roy D et al. for the AF-CHF investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667–77
- [222] Schneider C et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:1397–409
- [223] Khan M et al. for the PABA-CHF investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778–85
- [224] Ahmed S et al. Continuous vs. episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation. *JAMA* 2008;300(15):1784–92
- [225] Jais P et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. The A4 study. *Circulation* 2008;118:2498–505
- [226] ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2388–442
- [227] Benjamin EJ et al. Prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2009;119:606–18
- [228] Hohnloser S et al. for the ATHENA investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–78
- [229] Almroth H et al. Atorvastatin and persistent atrial fibrillation following cardioversion: a randomized placebo-controlled multicentre study. *Eur Heart J* 2009;30:827–33
- [230] Go AS et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation. *Circulation* 2009;119:1363–9
- [231] Oakes RS et al. Detection and quantification of left atrial structural remodelling with delayed enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009;119:1758–67
- [232] GISSI-AF investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606–17
- [233] The ACTIVE investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–78
- [234] Gage BF et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: result from the national registry of atrial fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713–9
- [235] Andersen SS et al. Antiarrhythmic therapy and risk of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide study. *Europace* 2009;11:886–91
- [236] Cappato R et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of

- atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 1798–803
- [237] Gillis AM et al. Impact of atrial antitachycardia pacing and atrial pace prevention therapies on atrial fibrillation burden over long-term follow-up. *Europace* 2009;11:1041–7
- [238] Holmes DR et al. for the PROTECT AF investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534–42
- [239] Connolly SJ et al. and the RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51
- [240] Singh et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation od flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987–99
- [241] Kober L et al. Increased mortality after dronedarone therapy for sever heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–87
- [242] Patel C et al. Dronedarone. *Circulation* 2009;120:636–44
- [243] Wilber DJ. Pursuing sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:796–8
- [244] HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures, and follow-up. *Europace* 2007;9:335–379
- [244a] HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for Patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints and research trial design. *Heart Rhythm* 2012;9(4):632–96
- [245] Wilber DJ et al. for the ThermoCool AF trial investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *JAMA* 2010;303(4):333–340
- [246] Bertaglia E et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *EUROPACE* 2010;12:181–187
- [247] Menke J et al. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;105:502–10
- [248] Hohnloser S et al. Effect of dronedarone on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of five randomized controlled trials in 6157 patients with atrial fibrillation/flutter. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(suppl 1):A113
- [249] van Gelder IC et al. for the RACE II investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–73
- [250] Friberg L et al. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm cohort of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967–75
- [251] Lip GYH et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. *CHEST* 2010;137(2):263–272
- [252] Kim S et al. Differentiation between spontaneous echocardiographic contrast and left atrial appendage thrombus in patients with suspected embolic stroke using two-phase multidetector computed tomography. *Am J Cardiol* 2010;106:1174–81
- [253] Pisters R et al. a novel user-friendly score (HAS-BLED) ro assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *The Euro Heart Survey*. *CHEST* 2010;138(5):1093–1100
- [254] Yang f et al. Warfarin in haemodialysis patients with atrial fibrillation: what benefit? *Europace* 2010;12:1666–1672
- [255] Kodama S et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:427–36
- [256] Nagarakanti R et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:131–136
- [257] The ACTIVE I investigators. Irbesartanin patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:928–38
- [258] Conolly S et al. for the AVERROES steering committee and investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817
- [259] Yamashita T et al. on behalf of the J-RHYTHM II investigators. Randomized trail of angiotensin-II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace* 2011;13:473–479
- [260] Lip GYH et al. EHRA Position Paper. Bleeding risk assessment and management

- in atrial fibrillation patients: a position document from the European heart rhythm association, endorsed by the European society of cardiology working group on thrombosis. *Europace* 2011;13:723–746
- [261] Fang MC et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395–401
- [262] Smit MD et al. Effect of lenient versus strict rate control on cardiac remodelling in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:942–9
- [263] Patel MR et al. for the ROCKET-AF investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–9
- [264] Fox KAA et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394
- [265] Granger CB et al. for the ARISTOTELE committees and investigators. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92
- [266] Saksena S et al. Cardiovascular outcomes in the AFFIRM trial (atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1975–85
- [267] Poli D et al. Bleeding and stroke risk in a real-world prospective primary prevention cohort of patients with atrial fibrillation. *CHEST* 2011;140(4):918–24
- [268] Imazio M et al. Colchicine reduces post-operative atrial fibrillation. *Circulation* 2011;124:2290–5
- [269] Groenveld HF et al. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1795–803
- [270] Sairaku A et al. How many electrical cardioversions should be applied for repetitive recurrences of atrial arrhythmias following ablation of persistent atrial fibrillation? *Europace* 2011;13:1703–1708
- [271] Connolly SJ et al. for the PALLAS investigators. Dronedronarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268–76
- [272] Montserrat S et al. Effect of repeated radiofrequency catheter ablation on left atrial function for the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;108:1741–46
- [273] Boersma L et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST). *Circulation* 2012;125:23–30
- [274] Shah RU et al. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:143–9
- [275] Healey JS et al. for the ASSERT investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120–9
- [276] Andrade JG et al. Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *PACE* 2012;35:106–116
- [277] Sellers MB et al. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. *Am Heart J* 2011;161:241–6
- [278] Kowalski M et al. Histopathologic characterization of chronic radiofrequency ablation lesions for pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:930–8
- [279] Auer J et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;142:838–42
- [280] Uchino K et al. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2012;172(5):397–402
- [281] Cano O et al. Evaluation of a new standardized protocol for the perioperative management of chronically anticoagulated patients receiving implantable cardiac arrhythmia devices. *Heart Rhythm* 2012;9:361–7
- [282] Potpara T et al. A 12 year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation. *CHEST* 2012;141(2):339–347
- [283] Jahangir A et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation. A 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050–6
- [284] Pisters R et al. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Europace* 2012;14:666–674
- [285] ESC/EACTS Guidelines. Guidelines of the management of valvular heart disease (version 2012) *Eur Heart J* 2012;33:2451–96
- [286] Chatterjee S et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedronarone

- in patients with atrial fibrillation of heart failure. *Am J Cardiol* 2012;110:607–613
- [287] Nielsen JC et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;367:1587–95
- [288] Deftereos S et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1790–6
- [289] Kirchhof P et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (FLECSL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012;380:238–46
- [290] Tomson TT et al. Risk of stroke and atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation of typical flutter. *Heart Rhythm* 2012;9:1779–84
- [291] Budera P et al. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J* 2012;33:2644–2652
- [292] Fragakis N et al. Surgical ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2012;14:1545–52
- [293] Weerasooriya R et al. Catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:160–6
- [294] Fuster V et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:e269–367
- [294a] Anderson JL et al. ACCF/AHA practice guideline. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations). *Circulation* 2013;127:1916–1926
- [295] Jais P et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 2004;110:2996–3002
- [296] Tilz RR et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1921–9
- [297] Weitz JI et al. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation* 2012;126:2428–2432
- [298] Herrera Siklódy C et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:681–8
- [299] Donadini MP et al. Management of bleeding in patients receiving conventional or new anticoagulants. *Drug* 2012;72(15):1965–1975
- [300] Geelen P et al. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *PACE* 1997;20:343–348
- [301] Tsadok MA et al. Rhythm versus rate control therapy and subsequent stroke or transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126:2680–7
- [302] Chatterjee S et al. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *PACE* 2013;36:122–133
- [303] Camm AJ et al. AVRO investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313–21
- [304] Arbelo E et al. ESC-EURObservational research programme: the atrial fibrillation ablation pilot study, conducted by the European heart rhythm association. *Europace* 2012;14:1094–1103
- [305] Siegal D et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists. *Circulation* 2012;126:1630–39
- [306] Meir ML et al. Minimal invasive surgery for atrial fibrillation: an updated review. *Europace* 2013;15:170–182
- [307] Macchia A et al. On behalf of the GESICA investigators. Omega-3-fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;463–8
- [308] Suman-Horduna I et al. Quality of life and functional capacity in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:455–60
- [309] Coeppens M et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial

- fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J* 2013;34:170–176
- [310] ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847
- [311] Reddy VY et al. on the behalf of the PROTECT AF trial. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127:720–729
- [311a] Reddy VY et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation. *JAMA* 2014;312(19):1988–98
- [312] Siegal DM et al. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2013;34:489–500
- [313] Wysokinski WE et al. Periprocedural bridging management of anticoagulation. *Circulation* 2012;126:486–490
- [314] Lakkireddy D et al. Effect of Yoga on arrhythmia burden, anxiety, depression, and quality of life in paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1177–82
- [315] Alli O et al. Quality of life assessment in the randomized PROTECT AF trial of patients at risk for stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1790–8
- [316] Vogt J et al. Long-term outcomes after cryoballoon pulmonary vein isolations. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1707–12
- [317] Packer DL et al. for the STOP AF cryoablation investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1713–23
- [318] Heidbuchel H et al. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625–651
- [319] Geis NA et al. Perkutaner Vorhofohrverschluss. *Kardiologie* 2013;7:122–9
- [320] Ghanbari H et al. Meta-analysis of safety and efficacy of uninterrupted warfarin compared to heparin-based bridging therapy during implantation of cardiac rhythm devices. *Am J Cardiol* 2012;110:1482–88
- [321] Barold S et al. Uninterrupted warfarin therapy for the implantation of cardiac rhythm devices. *PACE* 2013;36:537–40
- [322] Whitbeck MG et al. Increased mortality among patients taking digoxin – analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013;34:1481–8
- [323] Gheorghiade M et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from the post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013;34:1489–97
- [324] Baron TH et al. Management of anti-thrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med* 2013;368:2113–24
- [325] Urena M et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with non-valvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:96–102
- [326] Ohtsuka T et al. Thoracoscopic stand-alone left atrial appendectomy for thromboembolism prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:103–107
- [327] Bartus K et al. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:108–118
- [328] Connolly JS et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation* 2013;128:237–243
- [329] Steinberg BA et al. for the ORBIT-AF investigators. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2013;128:721–8
- [330] Providencia R et al. The role of echocardiography in thromboembolic risk assessment of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:801–12
- [331] Neumann T et al. Cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome after single procedure and predictors of success. *Europace* 2013;15:1143–9
- [332] Airaksinen KEJ et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation. The FinCV study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1187–92
- [333] Bunch TJ et al. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates

- similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS2 score. *Heart Rhythm* 2013;10:1272–7
- [334] Mulder BA et al. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1311–18
- [335] Giugliano RP et al. for the ENGAGE AF-TIMI 48 investigators. Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104
- [336] Bruins K et al. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral of systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2013;44:e165–e167
- [337] Weeke P et al. QT variability during initial exposure to sotalol: experience based on a large electronic medical record. *Europace* 2013;15:1791–1797
- [338] Abed HS et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2013;310(19):2050–2060
- [339] Deshmukh A et al. In-Hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the united states between 2000 and 2010. Analysis of 93801 procedures. *Circulation* 2013;128:2104–2112
- [340] Braun G. Gastrointestinale Blutungen beim kardiologischen Patienten. *Med Klin Intensivmed* 2013;108:628–633
- [341] Savelieva I et al. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: evidence in support of the ESC guidelines. *Europace* 2014;16:162–173
- [342] Ruff CT et al. comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014;383:955–962
- [343] Morillo CA et al. for the RAAFT-2 investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2). A randomized trial. *JAMA* 2014;311(7):692–700
- [344] Marrouche NF et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation. The DECAAF study. *JAMA* 2014;311(5):498–506
- [345] Mont L et al. on behalf of the SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicenter, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2014;35:501–507
- [346] Flaker G et al. Efficacy and safety of Apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(11):1082–1087
- [347] Caldeira D et al. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:226–238
- [348] Shariff N et al. Rate-control versus rhythm-control strategies and outcomes in septuagenarians with atrial fibrillation. *Am J Med* 2013;126(10):887–893
- [349] Perez FJ et al. Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter. A meta-analysis. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2:393–401
- [350] Wiebe J et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure with the amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation. *Cathet Cardiovasc Interv* 2014;83:796–802
- [351] Narayan SM et al. Treatment of atrial fibrillation by the Ablation of localized sources. *J Am Coll Cardiol* 2011;60:628–36
- [352] Lamberts M et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant. *Circulation* 2014;129:1577–85
- [353] Sjalander S et al. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014;16:631–638
- [354] Friberg L. Safety of dronedarone in routine clinical care. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2376–84
- [355] Steinberg BA et al. on behalf of the ROCKET AF steering committee and investigators. Use and outcomes of antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation: results from the ROCKET AF trial. *Heart Rhythm* 2014;11:923–932
- [356] Nattel S et al. Atrial remodeling and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2335–45
- [357] Al-Khatib et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation. A systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:760–773

- [358] Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;34:2731–38
- [359] Lee G et al. Epicardial wave mapping in human in long-lasting persistent atrial fibrillation: transient rotational circuits, complex wavefronts, and disorganized activity. *Eur Heart J* 2014;35:86–97
- [360] Kirchhof P et al. Personalized management of atrial fibrillation: proceedings from the fourth atrial fibrillation competence NETWORK/European Heart Rhythm association consensus conference. *Europace* 2013;15:1540–1556
- [361] Charitos EI et al. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2840–8
- [362] Manganiello S et al. Symptomatic and asymptomatic long-term recurrences following transcatheter atrial fibrillation ablation. *PACE* 2014;37:697–702
- [363] Lamberts M et al. Antithrombotic treatment in patients with heart failure and associated atrial fibrillation and vascular disease. A nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2689–98
- [364] Ziegler PD et al. The Prevalence of sinus rhythm in patients with „permanent“ atrial fibrillation. *PACE* 2014;37:674–81
- [365] Jones C et al. The management of atrial fibrillation: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;348:g3655
- [366] Friberg L et al. Evaluation of risk stratification schemes for ischemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500–1510
- [367] Di Biase L et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management. Results from the COMPARE randomized trial. *Circulation* 2014;129:2638–2644
- [368] Wynn GJ et al. The European heart rhythm association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014;16:965–972
- [369] Holmes DR et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy. The PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64–12
- [370] Kernan WN et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2014; 45:2160–2236
- [371] Larsson SC et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:281–9
- [372] Hohnloser SH et al. An individual patient-based meta-analysis of the effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2014;16:1117–1124
- [373] Hamon M et al. Incidence, source, determinants and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1430–6
- [374] Shah M et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014;129:1196–1203
- [375] Friberg L et al. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2012;125:2298–2307
- [376] Bode K et al. Langzeitergebnisse der Katheterablation von Vorhofflimmern. *Herzschr Elektrophys* 2014;25:246–251
- [377] Cappato R et al. on behalf of the X-VerT investigators. Rivaroxaban vs vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:3346–3355
- [378] Darkner S et al. Recurrence of arrhythmia following short term oral AMIODARONE after CATHETER ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J* 2014;35:3356–64
- [379] Hansen ML et al. Thromboembolic risk in 16274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 2015;17:18–23
- [380] Steinberg BA et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulations interruptions in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:488–494
- [381] Steinberg BA et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent versus paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF trial. *Eur Heart J* 2015;36:288–296

- [382] Friberg L et al. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc Score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:225–32
- [383] Gillinov AM et al. for the CTSN investigators. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral valve surgery. *N Engl J Med* 2015;372:1399–1409
- [384] 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia. *Circulation*
- [385] Trappe H-J. Antiarrhythmische Therapie in der Schwangerschaft. *Dtsch Arztebl* 2006;103(30):A2036–40
- [386] Heidebuchel H et al. Updated european heart association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, doi:10.1093/europace/euv309
- [387] Santhanakrishnan R et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa. *Circulation* 2016;133:484–92
- [388] Lip GYH et al. EHRA/HFA joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the HRS and the APHRS. *Europace* 2016;18:12–36
- [389] Kaitani K et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs short term use after catheter ablation for atrial fibrillation (EAST-AF) trial. *Eur Heart J* 2016;37:610–18
- [390] Kobori A et al. Adenosin triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: UNDER-ATP trial. *Eur Heart J* 2015;36:3276–3287
- [391] Malmo V et al. Aerobic intervall training reduces the burden of atrial fibrillation in the short term. *Circulation* 2016;133:466–473
- [392] Hedge S. et al. Wide complex tachycardia in a patient with history of atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016;176(3):386–88
- [393] Biase LD et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device. *Circulation* 2016;133:1637–44
- [394] Schmidt M et al. German ablation registry: Cryoballoon vs radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation – one year outcome data. *Heart Rhythm* 2016;13:836–44
- [395] EACVI/EHRA expert consensus document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 2016; 17:355–383
- [396] Kuck K-H et al. for the FIRE AND ICE investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2016;374:2235–45
- [397] Gillinov AM et al. for the CTSN. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1911–21
- [398] Pollack CV et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511–20
- [399] Nishimura RA et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;e57–e185
- [400] The AFFIRM substudy investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:20–9
- [401] Liu X et al. Safety and efficacy of different catheter ablations for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *PACE* 2016;39:883–899
- [402] Torniyos A et al. Risk of myocardial infarction in patients with long-term non-vitamin K antagonists oral anticoagulant treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:483–494