

Kardiologie
DOI 10.1007/s12181-017-0141-5

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH - all rights reserved 2017



L. Eckardt¹ · T. Deneke² · H. C. Diener³ · G. Hindricks⁴ · H. M. Hoffmeister⁵ · S. H. Hohnloser⁶ · P. Kirchhof^{7,8,9} · C. Stellbrink¹⁰

¹ Abteilung für Rhythmologie, Department für Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

² Klinik für interventionelle Elektrophysiologie, Herz- und Gefäß-Klinik GmbH Bad Neustadt, Bad Neustadt a. d. Saale, Deutschland

³ Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

⁴ Abteilung für Rhythmologie, Herzzentrum Leipzig, Leipzig, Deutschland

⁵ Klinik für Kardiologie und Allg. Innere Medizin, Städt. Klinikum Solingen, Solingen, Deutschland

⁶ Klinik für Kardiologie, Abteilung für klinische Elektrophysiologie, J.-W. Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt a. M., Deutschland

⁷ Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, Birmingham, Großbritannien

⁸ University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, Großbritannien

⁹ Sandwell and West Birmingham Hospitals NHS Trust, Birmingham, Großbritannien

¹⁰ Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Bielefeld gGmbH, Bielefeld, Deutschland

Kommentar zu den 2016 Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management von Vorhofflimmern

Infobox

Dieser Beitrag bezieht sich auf folgende ESC-Leitlinie: Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. (2016) ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [2].

Im August 2016 ist eine neue Leitlinie zum Management von Vorhofflimmern (AF) erschienen. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC), die Europäische Vereinigung für Herz-Thorax-Chirurgie (EACTS) und die Europäische Schlaganfall Organisation (ESO) haben die zuletzt im Jahr 2012 überarbeitete Europäische Leitlinie [1] für die Behandlung von AF aktualisiert [2]. Die Leitlinie gibt zahlreiche Empfehlungen und berücksichtigt sehr viele klinische Szenarien. Im Hinblick auf detaillierte Empfeh-

lungen wird u. a. auf die Pocket-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und die englischsprachige Originalpublikation [2] verwiesen. Der Empfehlungsgrad und der jeweilige Evidenzgrad sind in der Leitlinie gekennzeichnet und in diesem Kommentar teilweise in Klammern ergänzt. Im Autorenteam der Leitlinie haben Kardiologen, Herzchirurgen, ein Neurologe und eine im kardiologischen Bereich spezialisierte Krankenschwester zusammengearbeitet.

Die Task Force der Leitlinie [2] schlägt vor, im Rahmen eines integrierten Ansatzes („Integrated AF Management“) in einer strukturierten Organisation „Atrial Fibrillation Heart Teams“ zu bilden, um eine umfassende Behandlung von AF zu gewährleisten (u. a. Optimierung der Antikoagulation, Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren, bestmögliche Rhythmus- oder Frequenztherapie, Diskussion schwieriger Entscheidungen). Allen Patienten sollte, wie von der

WHO für chronische Erkrankungen gefordert, eine Behandlung in einem strukturierten Disease-Management-Programm angeboten werden. Solche Programme können von Hausärzten, Internisten, Fachärzten, spezialisierten Krankenschwestern und anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern angeboten werden. Sie sollten einen Zugang zu spezialisierten Behandlungsmöglichkeiten eröffnen. Speziell wird empfohlen, schwierige Therapieentscheidungen in „AF Heart Teams“ aus Kardiologen, Kardiochirurgen und Vorhofflimmerexperten zu beraten (IIaB).

Die Behandlung von Vorhofflimmern sollte 5 Behandlungsdomänen berücksichtigen

1. akutes Management mit Frequenz- und Rhythmuskontrolle,
2. Management von prädisponierenden Faktoren und Begleiterkrankungen,
3. Schlaganfallprävention,
4. Regulation der Herzfrequenz,

C. Stellbrink für die Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin.

5. Erfassen der Symptomatik, um ggf. eine Rhythmuskontrolle (Antiarrhythmika, Ablation, Hybridtherapie) zu erwägen.

Vorhofflimmern: EKG-Diagnostik, Screening und Klassifikation

Zur Diagnose von AF ist unverändert zu älteren Empfehlungen ein EKG erforderlich (IB). Der Begriff „valvuläres Vorhofflimmern“ wird in der Leitlinie nicht mehr verwendet. Die Einschränkung der Behandlung mit Nicht-Vitamin-K-basierten oralen Antikoagulantien (NOAKs) wurde in der Leitlinie erstmals auf Patienten mit mittel- bis hochgradiger Mitralklappenstenose und Patienten mit mechanischem Klappenersatz beschränkt. Dies spiegelt die Einschlusskriterien der neueren Antikoagulationsstudien wider. Die Definition von paroxysmalem und persistierendem AF hat sich geändert. In Anlehnung an andere internationale Empfehlungen [3] wird AF, das innerhalb von 7 Tagen kardiovertiert wird, nun auch als paroxysmal klassifiziert. Zudem wird der Begriff des „long-standing“ paroxysmalen AF erwähnt, aber nicht näher definiert.

Die Leitlinie empfiehlt ein „opportunistic“ Screening auf AF über dem 65. Lebensjahr (IB) sowie die regelmäßige Suche nach asymptomatischen atrialen Hochfrequenzepisoden (AHRE) bei Herzrhythmuspatienten (IB). Ein gelegentliches Pulsessen durch den Patienten oder Arzt kann ein leicht verfügbares diagnostisches Hilfsmittel darstellen, um AF zu detektieren. Gelegentliches Screening über dem 65. Lebensjahr identifizierte AF bei 4,4 % von Erwachsenen, wobei bei 1,4 % AF zuvor nicht bekannt war [4]. In diesem Zusammenhang spielt auch die Detektion von AHRE bei Schrittmacher/ICD-Patienten eine besondere Rolle. Die Leitlinie verwendet den seit Langem im Schrittmacherbereich verwendeten Begriff der AHRE und differenziert diese vom offenkundigen AF. Es ist unklar, ob Patienten mit AHRE von einer Antikoagulation profitieren. Dies ist eines der „evidence gaps“, die in der Leitlinie

identifiziert werden. Deshalb wird bei Patienten mit AHRE empfohlen, mittels EKG nach Vorhofflimmern zu suchen. Sollte anhand der Abfrage oder zusätzlicher EKG-Aufzeichnungen kein Zweifel bestehen, dass es sich bei einer AHRE >5–6 min und >180/min um AF handelt, sollte bei Risikopatienten eine orale Antikoagulation (OAK) erfolgen oder zumindest erwogen werden. Nach einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) wird ein EKG-Screening zum erstmaligen Nachweis von AF für zumindest 72 h (IB) empfohlen. Zudem kann bei Schlaganfallpatienten ein additives Langzeitscreening nichtinvasiv oder mittels implantierbarer Ereignisrekorder erwogen werden (IIaB).

Neben dem Screening spielt die Patientenaufklärung und Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren (u. a. Blutdruckeinstellung, Gewichtsreduktion) in der Leitlinie eine besondere Rolle. Auch wenn Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems AF-Rezidive nicht besser als Placebo verhindern [5, 6], spielt die Blutdruckeinstellung in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen wie auch das Vermeiden von Übergewicht eine große Rolle [7]. Klinisch sollten neben einer arteriellen Hypertonie auch andere Risikofaktoren wie eine obstruktive Schlafapnoe erkannt und ggf. behandelt werden (IIa). Bei allen Patienten mit AF sollte die Nierenfunktion mittels Serumkreatinin oder Kreatinin-Clearance untersucht (IA) und unter oraler Antikoagulation zumindest jährlich kontrolliert werden (IIaB). Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung sollte bei allen Patienten eine echokardiographische Untersuchung (IC) erfolgen. Zur Differenzierung der Symptomatik wird die 2010 in die ESC-Leitlinie [8] aufgenommene EHRA-Klassifikation empfohlen (IC). Für die wenig symptomatischen Patienten (EHRA II) wird eine Unterteilung zwischen geringer (EHRA IIa) und moderater (EHRA IIb) Symptomatik eingeführt. Bei EHRA II sind die Alltagsaktivitäten zwar nicht eingeschränkt, aber bei EHRA IIb wird AF als störend empfunden. Ab EHRA III ist das tägliche Leben durch AF relevant

beeinträchtigt und bei EHRA IV wird die normale tägliche Aktivität durch AF unterbrochen.

Kommentar. Das Angleichen der Definitionen von paroxysmalen und persistierenden AF in internationalen Empfehlungen ist zu begrüßen. Paroxysmales und persistierendes AF sind keine eindeutig verschiedenen Entitäten mit unterschiedlicher Pathophysiologie. Schrittmacherabfragen zeigen eine sehr schlechte Korrelation zwischen der klinischen Einteilung in paroxysmales oder persistierendes AF und der tatsächlichen AF-Last der Patienten [9].

Die Detektion insbesondere asymptomatischer AF-Episoden ist sicher ein Thema, das auch in den kommenden Jahren einen besonderen Stellenwert einnehmen wird. AHRE sind mit einem 2,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert [10]. Die Wahl einer Episodendauer >5–6 min mit einer Frequenz ≥ 180 /min beruht auf Einschlusskriterien von Studien [10] und hat überwiegend technische Gründe. Hierbei muss man allerdings berücksichtigen, dass bei einem vergleichbaren Patienten eine 30 s-EKG Dokumentation von möglicherweise deutlich langsameren AF ausreicht, die Diagnose AF zu stellen und eine Antikoagulation zu fordern. Andererseits gelingt die Detektion von AF in einem EKG in der Regel nur bei Patienten, die häufige Paroxysmen aufweisen, wohingegen seltene AHRE-Episoden bei sehr vielen älteren Menschen vorliegen. Die Frage, inwieweit die AF-Dauer das Schlaganfallrisiko beeinflusst oder AF nicht unabhängig von der Dauer und dem Zeitpunkt des Auftretens ein Marker für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko ist, bleibt offen. In Bezug auf die AF-Dauer zeigen Daten von 1247 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und implantierten Ereignisrekordern bei einer AF-Detektionsrate von 4,6 % bzw. 12,2 % nach 1 bzw. 6 Monaten, dass 70 % der Patienten mindestens eine AF Episode >1 h hatten [11]. Der mögliche Nutzen einer oralen Antikoagulation bei AHRE wird aktuell in 2 klinischen Studien untersucht (Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fi-

brillation [ARTESiA, NCT01938248] und Non vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes [NOAH – AFNET6, NCT02618577]).

Es gibt sicherlich unverändert enormen Verbesserungsbedarf im Screening und der Behandlung von AF, insbesondere auch einer konsequenten Behandlung von Risikofaktoren, unzureichender Antikoagulation und/oder nicht sachgemäßer antiarrhythmischer Therapie. Daten zur Bedeutung des Screenings insbesondere von Risikopopulationen (z. B. Alter >75 Jahre) sind erforderlich. Übergewicht und Hypertonie zählen vermutlich neben dem Alter zu den entscheidenden Risikofaktoren von AF und Schlaganfällen [12]. Eine Gewichtsreduktion reduziert eindrucksvoll AF (IIaB) [7, 13]. Deshalb ist es wichtig, dass die Leitlinie die Diagnostik und Therapie von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen betont.

Eine Verbesserung der Versorgungslage von Patienten mit chronischen Erkrankungen durch eine intensivere Betreuung ist nicht überraschend und führte z. B. mittels geschulter Krankenschwestern in einer randomisierten Studie in den Niederlanden zu einer Reduktion von Hospitalisierungen und kardiovaskulärer Mortalität [14]. Hier scheint aber v. a. die kontinuierliche Betreuung und nicht die interdisziplinäre Diskussion entscheidend zu sein. Ob die geforderten „AF Heart Teams“ mit Spezialisten aus verschiedenen Disziplinen die Versorgungsqualität in Deutschland verbessern und wie dies lokal z. B. angesichts der deutlich geringeren Anzahl an herzchirurgischen im Vergleich zu kardiologischen Fachabteilungen und der (bislang) geringen Anzahl an Herzchirurgen, die sich intensiv mit AF beschäftigen, realisierbar ist, ist offen. Im Hinblick auf die aktuelle Versorgungslage in Deutschland mit besonderem Schwerpunkt in der Behandlung von AF in der Kardiologie ist ein interdisziplinärer Ansatz v. a. bei der Indikationsstellung, dem Vorgehen und der Nachsorge chirurgischer AF-Abteilungen sinnvoll. Darüber hinaus spielt die interdisziplinäre Zusammenarbeit unterschiedlicher Fachbereiche bereits aktuell in Deutschland bei AF z. B. bei der Betreuung von Patienten auf „stroke units“

Kardiologie DOI 10.1007/s12181-017-0141-5

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH - all rights reserved 2017

L. Eckardt · T. Deneke · H. C. Diener · G. Hindricks · H. M. Hoffmeister · S. H. Hohnloser · P. Kirchhof · C. Stellbrink

Kommentar zu den 2016 Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management von Vorhofflimmern

Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die mit Abstand häufigste Herzrhythmusstörung. Schätzungen zufolge entwickeln zumindest 25 % der aktuell 40-Jährigen im Verlauf ihres Lebens Vorhofflimmern. Es ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert und wesentliche Ursache für Schlaganfälle. Neue Entwicklungen der letzten Jahre waren Grundlage einer Überarbeitung der Leitlinien. Die aktuelle 2016 ESC-Leitlinie zum Vorhofflimmern gibt einen detaillierten Überblick über den aktuellen Wissensstand in der Behandlung von Vorhofflimmern. Im Vergleich zur letzten Aktualisierung aus dem Jahr 2012 sind der Patient und die interdisziplinäre Zusammenarbeit stärker in den Vordergrund gerückt. Von insgesamt 154 Empfehlungen wurden ca. zwei Drittel als Evidenz (Evidenzgrad A oder B) eingestuft, wobei allerdings nur 23 (15 %) auf Evidenzgrad A beruhen. Die Klassifikation von Vorhofflimmern hat sich geringfügig geändert. Paroxysmales Vorhofflimmern, das innerhalb von 7 Tagen kardiovertiert wird, wird weiterhin als paroxysmal und nicht als persistierend klassifiziert. In der

Schlaganfallprävention treten Blutungsscores im Vergleich zum CHA₂DS₂-VASc in den Hintergrund und begründen in der Regel nicht den Verzicht auf eine Antikoagulation. Die Leitlinie spricht eine eindeutige Präferenz zugunsten von NOAK gegenüber Vitamin-K-Antagonisten aus. ASS hat unverändert zur letzten Leitlinie keinen Stellenwert in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern. Die Bedeutung des weiblichen Geschlechts als Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse ist abgewertet worden. Frequenzregulation und Rhythmus erhaltende Therapie weisen demgegenüber kaum Änderungen auf, wobei chirurgische Ablationsverfahren in der Leitlinie größere Bedeutung erlangen. Der vorliegende Kommentar fasst wesentliche Änderungen zusammen und diskutiert die Leitlinie vor dem Hintergrund der Versorgungssituation in Deutschland.

Schlüsselwörter

Vorhofflimmern · Leitlinie · Schlaganfallprävention · Antiarrhythmische Therapie

Comments on the 2016 guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) for the management of atrial fibrillation

Abstract

Atrial fibrillation (AF) remains one of the most important challenges in cardiovascular medicine. It is estimated that approximately 25% of currently 40-year-old adults will develop AF during their lifetime. AF is associated with increased mortality and is the major cause of stroke. The European Society of Cardiology (ESC) has issued new AF guidelines, which have a clinical focus on stroke prevention as well as rate and rhythm control and summarize current evidence-based therapy. The classification of paroxysmal and persistent AF have been slightly modified. With respect to anticoagulation, the correct indications as well as bleeding are discussed in detail. Non-vitamin K based oral anticoagulants (NOAC) are recommended as first-line therapy in suitable patients based on their safety. The role of female gender as

an embolic risk factor has been downgraded. The guidelines emphasize integrated AF care, the need for early detection, and the patient's individual role. The guidelines recommend a comprehensive approach covering five treatment issues: acute rate and rhythm control, management of precipitating factors, assessment of stroke risk, assessment of heart rate and assessment of symptoms. These comments summarize major aspects and changes of the new guidelines in light of the particular situation of AF patients in Germany and emphasize the need for further research for better understanding and therapy of AF.

Keywords

Atrial Fibrillation · Guidelines · Stroke Prevention · Antiarrhythmic Therapy

eine große Rolle. Hier werden informelle „Stroke AF Heart Teams“ oft schon praktiziert. Ob in Deutschland Strukturen eines „AF Heart Teams“ gefordert werden sollten und wie dies umgesetzt werden kann, erscheint deshalb aus vielerlei Gründen fraglich.

Die in der Leitlinie wiederholt geforderte „patient choice“ ist in Deutschland weitgehend realisiert. Das Einbinden eines intensiv aufgeklärten und gut informierten Patienten in die Therapieentscheidung ist sinnvoll und selbstverständlich. Allerdings kann die Entscheidung zugunsten einer bestimmten Behandlung, ob z. B. eine elektrische Kardioversion oder ein Antiarrhythmikum wie Vernakalant besser ist (s. Abb. 16 der ESC-Leitlinie), welches Antiarrhythmikum z. B. zur Rezidivprophylaxe angewandt werden soll oder ob und wann eine Ablation erfolgen sollte (Abb. 17 der ESC-Leitlinie), nur mittels einer individuellen Empfehlung eines gut ausgebildeten und erfahrenen Arztes erfolgen. Das Wohl des Patienten und die ärztliche Sorgfaltspflicht sollten dabei Grundsatz jedweder ärztlicher Tätigkeit sein!

Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern

Die Schlaganfallprävention bei AF sowie der Umgang mit Blutungen unter oraler Antikoagulation (OAK) nehmen in der Leitlinie den größten Stellenwert ein. AF ist mit einem 1,5- bis 2-fach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert und für etwa 20–30 % aller Hirninfarkte verantwortlich. Das Schlaganfallrisiko stellt ein Kontinuum dar, sodass die Einteilung in Risikoklassen artifiziell ist. Der Stellenwert einer OAK mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und Nicht-Vitamin-K-basierten oralen Antikoagulanzen (NOAK) für die Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls bei AF ist durch zahlreiche kontrollierte Studien belegt und wird in der Leitlinie ausführlich dargelegt. OAK verhindern die Mehrzahl ischämischer Schlaganfälle und vermindern die Mortalität [15], sodass die meisten AF-Patienten davon profitieren. In der Regel bedeutet dies eine lebenslange Therapie. Studien, die ein Beenden der

OAK bei moderatem Risiko (z. B. bei nachweislich gut eingestelltem Hypertonus oder nach AF-Ablation) untersucht haben, fehlen. Ein Unterbrechen der Antikoagulation für kleine chirurgische Eingriffe sollte idealerweise ebenso wie ein „bridging“ vermieden werden. In Übereinstimmung mit der Europäischen Schlaganfallorganisation (ESO) gibt die Leitlinie Empfehlungen, wann und unter welchen Umständen nach einer TIA oder einem ischämischen Schlaganfall bzw. einer intrakraniellen Blutung eine OAK begonnen werden kann. Des Weiteren werden Maßnahmen erläutert, die bei einer akuten Blutung zu ergreifen sind. Nur bei schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen werden Prothrombinkonzentrate (PPSB) oder gefrorenes Frischplasma (bei VKA) empfohlen. Diese Empfehlung steht bemerkenswerterweise im Gegensatz zu anderen Empfehlungen [16]. Antidote wie Idarucizumab [17] werden zur akuten Behandlung von lebensbedrohlichen Blutungen empfohlen. Nach einem Blutungsereignis sollte der Zeitpunkt der Wiederaufnahme der OAK unter Berücksichtigung des individuellen Schlaganfallrisikos bei allen geeigneten Patienten abgewogen werden.

Die Verwendung des CHA₂DS₂-VASc-Score zur Abschätzung des Risikos thrombembolischer Ereignisse wird unverändert empfohlen (IA). Im Vergleich zum CHADS₂-Score lassen sich thrombembolische Ereignisse bei Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko besser vorhersagen [18]. Eine OAK wird für alle Männer mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 2 sowie Frauen mit einem Score ≥ 3 empfohlen (IA). Bei Männern mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 und Frauen mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 sollte eine OAK unter individueller Abwägung erwogen werden (IIaB). Die Verwendung von Biomarkern (z. B. hochsensitives Troponin [cTn-hs], atriales natriuretisches Peptid) kann zusätzlich erwogen werden (IIbB). Bei Niedrigrisikokonstellation (CHA₂DS₂-VASc-Score 0 bzw. 1 bei Männern bzw. Frauen) besteht unverändert keine Indikation für eine OAK oder eine Therapie mit Plättchenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure (ASS) (IIIB). Für Patienten mit hypertro-

pher Kardiomyopathie (HCM) und AF wird wie zuvor in der ESC-Leitlinie zum Management der HCM eine dauerhafte OAK empfohlen (IB) [19–21].

Im Allgemeinen ist eine Kombination aus OAK und Thrombozytenaggregationshemmern nicht erforderlich. In der Langzeittherapie bei stabiler koronarer Herzerkrankung werden NOAK den Vitamin-K-Antagonisten gleichgesetzt, auch wenn die diesbezügliche Datenlage gering ist. Die Kombination OAK plus ASS und Clopidogrel wird lediglich für einen begrenzten Zeitraum bei elektiver Stentversorgung (1 Monat) und Patienten mit akutem Koronarsyndrom (1 bis 6 Monate je nach Blutungsrisiko) empfohlen.

Im Gegensatz zur vorherigen spricht die aktuelle Leitlinie eine eindeutige Empfehlung zugunsten von NOAKs aus. Hiervon sind Patienten mit Herzklappenprothesen, mittel- bis hochgradiger Mitralklappenstenose oder schwerer chronischer Niereninsuffizienz ausgeschlossen. In der Leitlinie werden NOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban) gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei Neueinstellungen als Antikoagulanzen der ersten Wahl empfohlen, da bei Behandlung mit NOAKs weniger kardiovaskuläre Todesfälle (9–13 %) und deutlich weniger intrakranielle Blutungen (ca. 50 % Reduktion) beobachtet wurden (IA). Unter Therapie mit einem VKA sollte auf eine bestmögliche Zeitdauer im therapeutischen Bereich („time in therapeutic range“ [TTR]; INR 2–3) geachtet werden (IA) und bei fehlender suffizienter TTR eine Umstellung auf ein NOAK erwogen werden. Letzteres war eine IB-Empfehlung in 2012 [1] und ist aktuell zu einer IIbA-Empfehlung geändert worden [2]. Eine untere Grenze für eine TTR wird nicht genannt, sie sollte aber entsprechend der Leitlinie idealerweise ≥ 70 % [22] sein. In der Sekundärprävention eines ischämischen Schlaganfalls bei AF sollte einem NOAK gegenüber einem VKA ebenfalls der Vorzug gegeben werden (IB). Das Blutungsrisiko unter NOAKs ist vergleichbar zum Aspirin [23]. VKA sollen primär lediglich zur Schlaganfallprophylaxe bei mittel- bis hochgradiger Mitralklappenstenose

oder mechanischen Herzklappen eingesetzt werden (IB). Besteht bei AF eine Kontraindikation für eine OAK (z. B. bei vorangehender schwerer Blutung unter Antikoagulation), kann der interventionelle Verschluss des linken Vorhofs (LAA-Okkluder) erwogen werden (IIbB). Nach Katheterablation von AF (IIaB) oder chirurgischer Ablation (IIa) sollte eine zumindest 8-wöchige Antikoagulation erfolgen. Die weitere Antikoagulation richtet sich nach dem CHA₂DS₂-VASc-Score. Auch bei klinischem Erfolg einer Ablation ist dies angesichts asymptomatischer AF-Rezidive erforderlich [24]. Bezüglich der weiteren Antikoagulation zeigen aktuelle Daten, dass ein Beenden einer OAK ab einem CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 das Schlaganfallrisiko signifikant steigert [25]. Patienten mit Vorhofflattern (AF_l) sollen hinsichtlich der Antikoagulation wie bei Vorhofflimmern behandelt werden.

Kommentar. Bei der Entscheidung zu einer OAK ist das Schlaganfall- gegen das Blutungsrisiko und insbesondere das Risiko intrakranieller Blutungen abzuwägen. Der Nutzen einer OAK bezüglich Verhinderung von Schlaganfällen übertrifft das Blutungsrisiko. Dies gilt wahrscheinlich sogar für Patienten mit stattgehabter intrakranieller Blutung [26]. Deshalb tritt die Verwendung von „Blutungsscores“ (z. B. des HAS-BLED-, ORBIT- oder ABC-Scores) zur Abschätzung des Blutungsrisikos im Vergleich zur Schlaganfallprävention gegenüber der vorherigen Leitlinie [1] zu Recht in den Hintergrund. Meist haben Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko auch ein erhöhtes Schlaganfallrisiko. Ein erhöhter Blutungsscore sollte daher einen Patienten nicht von einer erforderlichen OAK ausschließen. Auf die Bedeutung beeinflussbarer Risikofaktoren für Blutungen wie einen hohen Blutdruck, schwankende INR-Werte, Begleitmedikation und/oder übermäßigen Alkoholkonsum wird mit Nachdruck hingewiesen. Bemerkenswerterweise wurde das weibliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor abgewertet und könnte damit aus dem Score entfernt werden, da es keine klinische Konsequenz mehr hat. Für Frauen besteht demnach erst ab ei-

nem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 3 eine Klasse-I-Empfehlung zu einer OAK. Das weibliche Geschlecht erhöht in Metaanalysen in Abwesenheit weiterer Risikofaktoren das Schlaganfallrisiko zwar nicht [27], aber aktuelle Daten zeigen dennoch, dass gegenüber Männern ein 2-fach erhöhtes Risiko für klinisch schwere und tödliche Schlaganfälle besteht [28]. Insgesamt ist außerdem zu beachten, dass Risikofaktoren nicht gleichwertig sind. Die Risikofaktoren mit dem größten Relativ-Gewicht in der Risikostratifikation scheinen ein stattgehabter Schlaganfall und das höhere Lebensalter zu sein. Dem Alter ≥ 65 Jahren kommt vermutlich auch eine größere Bedeutung zu als einer Herzinsuffizienz.

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse [29] wies ein geringes Risiko thrombembolischer Ereignisse für einen CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 unterhalb des erwarteten Nettonutzens einer VKA (1,7 % pro Jahr) auf. Dies unterstützt (wie weitere Daten [„supplemental table 1“, „online supplement“ der Leitlinie]) die zurückhaltende Empfehlung [2] zur Antikoagulation für diese Patienten. Zu Recht hat ASS unverändert zur letzten Leitlinie keinen Stellenwert bei der Schlaganfallprävention von Patienten mit AF. In diesem Punkt ist die ESC-Leitlinie unter Betonung des erhöhten Blutungsrisikos [23] strikter als die 2014 AHA/ACC/HRS-Leitlinie [3], die bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 eine OAC oder ASS erwägt (IIbC).

Die Bevorzugung von NOAK gegenüber VKA ist angesichts der vorhandenen Studienlage gerechtfertigt [30]. NOAKs verhindern ischämische Schlaganfälle ebenso effektiv wie der Vitamin-K-Antagonist Warfarin und waren in allen Phase-III-Studien mit signifikant weniger Hirnblutungen und teilweise sogar reduzierter Mortalität verbunden. Die relevante Reduktion intrakranieller Blutungen scheint zudem unabhängig von der Qualität der INR-Kontrolle zu sein [31, 32]. Leider wird die Diskussion des Stellenwerts der NOAK in Deutschland unverändert [33] stark unter Kostengesichtspunkten und weniger unter Berücksichtigung der nachgewiesenen Sicherheit und Effektivität geführt. Angesichts fehlender, randomisierter

Vergleichsdaten erfolgt zu Recht keine Empfehlung zur Wahl eines spezifischen NOAK. Bisher publizierte vergleichende Registerdaten für Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban [34–37] bestätigen die Nichtunterlegenheit gegenüber VKA im Hinblick auf die Schlaganfallprävention bei gleichzeitig niedrigerem Blutungsrisiko (Apixaban und Dabigatran). Entsprechend der aktuellen Leitlinie sollten bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine gastrointestinale Blutung ein VKA oder Apixaban gegenüber Dabigatran (150 mg 2-mal/täglich), Rivaroxaban (20 mg 1-mal/täglich) oder Edoxaban (60 mg 1-mal/täglich) bevorzugt werden (IIaB). Alternativ kann unter individueller Abwägung eines der genannten NOAK in der jeweils niedrigeren Dosis verabreicht werden [38, 39]. In Bezug auf Blutungen unter NOAK ist bedeutsam, dass mittlerweile für Dabigatran mit Idarucizumab [17] ein Antidot zugelassen wurde und für Faktor-Xa-Antagonisten 2 weitere Substanzen in Entwicklung sind [40–42]. Antidots ermöglichen eine Reduktion des Größenwachstums einer intrazerebralen Blutung und im Einzelfall auch eine Lysetherapie bei ischämischem Schlaganfall unter NOAK [43]. Die meisten Blutungen bei Patienten mit NOAKs können allerdings aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit dieser Substanzen ohne Antidot behandelt werden.

Die Empfehlung zum LAA-Verschluss ist unverändert zur vorherigen Leitlinie zurückhaltend. Ein Nutzen v. a. für Patienten mit Kontraindikation zur Antikoagulation ist bislang weder im Vergleich zu OAK noch NOAK anhand einer randomisierten Studie belegt [44]. Die vom DZHK geplante CLOSURE-AF-Studie soll diese Frage beantworten. Patienten mit hohem Blutungsrisiko müssen zumindest für 3 bis 6 Monate eine duale Thrombozytenaggregationshemmung tolerieren können. In den vorhandenen randomisierten Studien [45, 46] wurden Patienten, die eine OAK nicht einnehmen konnten, ausgeschlossen. Patienten erhielten zumindest 6 Wochen OAK. Eine laufende Studie, die Okkluder gezielt bei Patienten untersucht, die eine OAK nicht einnehmen können, wird hier möglicherweise neue Daten generieren (Assessment of the WATCH-

MAN™ device in patients unsuitable for oral anticoagulation [ASAP-TOO; NCT02928497]. Es erscheint zumindest fraglich, ob der „alleinige“ Verschluss des linken Vorhofohrs bei Patienten mit AF, kardiovaskulären Risikofaktoren und einem abnormen atrialen Substrat [47] mit ausreichender Sicherheit langfristig vor einem Schlaganfall schützt. Wichtig ist sicherlich auch, dass ein Herzohrverschluss in erfahrenen Zentren mit niedriger Komplikationsrate durchgeführt werden sollte. Für die chirurgische Okklusion oder Exzision des LAA ergibt sich in der Leitlinie derselbe Empfehlungsgrad (IIbB). Die zurückhaltende Einstufung ist auch hier im Wesentlichen auf das Fehlen kontrollierter Daten zurückzuführen. Bemerkenswerterweise sollen alle Patienten nach chirurgischer Okklusion oder Exzision des LAA bei vorhandener Risikokonstellation dauerhaft antikoaguliert werden (IB). Diese Empfehlung stützt sich im Wesentlichen auf die PRAGUE-12-Studie [48], bei der sich im Vergleich von chirurgischer Ablation mit LAA-Exzision ($n = 111$) und Kontrolle ($n = 92$) kein signifikanter Unterschied in der Schlaganfallrate bei allerdings insgesamt wenig Ereignissen fand (2,7 % vs. 4,3 %). Unseres Erachtens sollte die Frage einer OAK nach LAA-Exzision individuell betrachtet werden. In Anlehnung an die vorhandenen Daten zum interventionellen LAA-Verschluss kann, anders als in der Leitlinie empfohlen, nach Kontrolle des effektiven chirurgischen Herzohrverschlusses mittels bildgebender Verfahren (z. B. TEE) unter individueller Abwägung auf ein Fortsetzen einer OAK verzichtet werden. Die laufende LAAOS-III-Studie (Left Atrial Appendage Occlusion Study III; NCT01561651), die AF-Patienten im Rahmen einer Herzoperation zu LAA-Entfernung oder nicht randomisiert, wird hier hoffentlich wichtige Daten erbringen.

Eine geplante Katheterablation von AF sollte entsprechend den vorhandenen Daten unter kontinuierlicher Antikoagulation mit einem VKA (IIaB) oder einem NOAK (IIaC) erfolgen. Für 2 NOAKs (Dabigatran und Rivaroxaban) liegen die Ergebnisse randomisierter Studien mit VKA vor, die die Sicherheit einer

kontinuierlichen Einnahme dieser Medikamente bei AF-Ablation in erfahrenen Zentren belegen [49, 50]. Eine Pause am Morgen der Ablation bei 1-mal täglicher morgendlicher Einnahme (Rivaroxaban oder Edoxaban) oder eine Pause am Abend vor der Ablation bei 2-mal täglicher Einnahme (Apixaban, Dabigatran) ist unseres Erachtens zu erwägen. In der Regel sollte die OAK einige Stunden nach Entfernung der Schleusen fortgesetzt werden. Ein Beenden einer OAK nach zumindest 8-wöchiger Therapie sollte auch bei anscheinend erfolgreicher Ablation nur bei Patienten mit niedrigem Risiko für thromboembolische Ereignisse ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} < 2$) erfolgen. Es existieren lediglich Registerdaten, die eine nicht über dem Normalkollektiv gelegene Schlaganfallrate ohne OAK nach einer effektiven AF-Ablation (mit stabilem Sinusrhythmus) dokumentieren [51]. Weitere Daten müssen im Hinblick auf das individuelle Risiko, das ein Absetzen einer OAK erlaubt, abgewartet werden (Optimal Anticoagulation for Higher Risk Patients Post-Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Trial [OCEAN, NCT02168829]; Prevention of Silent Cerebral Thromboembolism by Oral Anticoagulation With Dabigatran After Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation [ODIn-AF, NCT02067182]).

Ob Patienten mit alleinigem Vorhofflattern nach rechtsatrialer Isthmusablation dauerhaft antikoaguliert werden sollten, ist ebenfalls offen. Eine dauerhafte Antikoagulation ist angesichts des häufig zusätzlich vorhandenen asymptomatischen oder im Verlauf auftretenden AF in Abwägung des Schlaganfall- und Blutungsrisikos immer individuell zu überlegen, ist aber möglicherweise bei Patienten mit lediglich moderat erhöhtem Schlaganfallrisiko, bedingt durch die sehr hohe Erfolgsrate einer AFla-Ablation, nicht erforderlich. Betrachtet man Patienten mit AFla ohne anamnestische Hinweise für AF, so ließ sich bei 25 % der Patienten im Follow-up von $2,5 \pm 1,8$ Jahren AF nachweisen [52], wobei auch hier die Intensität der Nachbeobachtung entscheidend ist. Bei Nachsorge mit einem implantierten Ereignisrekorder ($n = 54$) fand sich bei 48 % AF.

Auch bei postoperativem AF (nach Herzoperation) sollte unter Risikoabwägung bei entsprechendem Risikoscore eine dauerhafte OAK erwogen werden (IIaB) [53]. Inwieweit der Zeitpunkt des Auftretens, die Art der Operation und die AF-Dauer dabei eine Rolle spielen, bleibt aktuell offen, sodass im Zweifel jeder Patient mit postoperativen AF zunächst eine zumindest mehrmonatige OAK erhalten sollte, um dies im Verlauf zu reevaluieren [54].

Frequenzregulierende und rhythmusstabilisierende (antiarrhythmische) Therapie bei Vorhofflimmern

Unverändert finden sich in der überarbeiteten Leitlinie ausführliche Hinweise zur Frequenzregulation und antiarrhythmischen Therapie mit elektrischer Kardioversion, dem Einsatz von Antiarrhythmika und zum Stellenwert der Katheterablation. Eine antiarrhythmische Therapie dient weder dem Vermeiden einer Antikoagulation noch einer Reduktion des Schlaganfallrisikos oder der Prognoseverbesserung. Ziel einer rhythmuserhaltenden Behandlung ist, zumindest aktuell, eine Symptomverbesserung (IB).

Zur Frequenzregulation werden unverändert Betablocker, Digoxin sowie Diltiazem/Verapamil empfohlen, wobei Kalziumantagonisten lediglich bei einer LVEF $\geq 40\%$ eingesetzt werden sollten (IB). Die ehemalige Empfehlung, Digitalis nicht als alleinige Therapie bei paroxysmalen AF einzusetzen, entfällt in der aktuellen Leitlinie. Dies steht im Gegensatz zu der US-amerikanischen Leitlinie [3], die primär Betablocker und Kalziumantagonisten zur Frequenzregulation empfiehlt und Digitalis lediglich für herzinsuffiziente Patienten mit AF vorsieht. Es wird in Abhängigkeit von den Beschwerden eine zurückhaltende Frequenzregulation empfohlen (mittlere HF $< 110/\text{min}$). Gegebenenfalls sollte eine kombinierte medikamentöse Behandlung erfolgen (IIaC). Vom Einsatz von Antiarrhythmika zur alleinigen Frequenzregulation bei permanentem Vorhofflimmern wird abgeraten (II-IA). Lediglich bei hämodynamischer Instabilität und reduzierter linksventri-

kulärer Funktion kann Amiodaron zur Frequenzregulation erwogen werden, wenn andere frequenzregulierende Medikamente auch in Kombination nicht ausreichen (IIbB). Bei frequenzregulierender Therapie sollte bei Nichtansprechen der medikamentösen Therapie und persistierenden Beschwerden eine AV-Knoten-Ablation mit Schrittmacherversorgung erwogen werden (IIaB).

Unabhängig vom $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ wird für jede pharmakologische und/oder elektrische Kardioversion von AF/AFla eine anschließende effektive Antikoagulation für wenigstens 4 Wochen empfohlen (IB). Eine Kardioversion mittels medikamentöser antiarrhythmischer Therapie als „pill-in-the-pocket“-Behandlung ist hiervon bei Patienten mit niedrigem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score unseres Erachtens ausgenommen. Eine Kardioversion kann nach 3-wöchiger effektiver OAK oder nach Ausschluss kardialer Thromben mittels TEE (IB) sowohl unter Heparin als auch unter einem NOAK durchgeführt werden (IIaB) [55, 56]. Die Indikation zu einer dauerhaften Antikoagulation nach Kardioversion richtet sich nach dem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score (IB). Auf eine TEE vor Kardioversion kann lediglich bei Patienten mit sicherer AF-Dauer unter 48 h verzichtet werden (IIa). Da bei der Mehrzahl der Patienten die genaue Dauer des AF unbekannt ist und viele Episoden asymptomatisch verlaufen, sollte aber im Zweifel immer eine TEE-Untersuchung erfolgen. Bei Nachweis eines Thrombus sollte nach zumindest 3-wöchiger Antikoagulation vor Kardioversion eine erneute TEE-Untersuchung erfolgen (IIaC).

Im Mittelpunkt der rhythmuserhaltenden Therapie stehen der Einsatz von Antiarrhythmika sowie die interventionelle und/oder chirurgische Behandlung von AF. Da die Übergänge von paroxysmalen und persistierenden AF in der Regel fließend sind und keine eindeutigen Unterschiede zwischen beiden Entitäten bestehen, schlägt die Leitlinie einen ähnlichen Ansatz bei der Rhythmuskontrolle vor. Die Indikation zur medikamentösen antiarrhythmischen Therapie sollte regelmäßig überprüft werden (IIaC). Dabei sollte auf EKG-

Veränderungen besonders geachtet werden. Die Wahl eines Antiarrhythmikums richtet sich neben der AF-Last unverändert nach Vorhandensein und Ausmaß einer strukturellen Herzerkrankung, vorhandener Komorbiditäten und dem Patientenwunsch (IA). Dronedaron, Flecainid, Propafenon oder Sotalol werden bei normaler LV-Funktion gleichwertig empfohlen (IA). Angesichts des größeren Nebenwirkungsprofils wird Amiodaron trotz besserer antiarrhythmischer Wirksamkeit als Mittel der zweiten Wahl betrachtet (IIaC). Bei stabiler KHK und fehlender Herzinsuffizienz wird Dronedaron empfohlen (IA), während Amiodaron bei Herzinsuffizienz empfohlen wird (IB). Bei einem QT-Intervall $>0,5$ s werden Antiarrhythmika nicht empfohlen (III). Andere Medikamente („Nicht-Antiarrhythmika“) spielen in der AF-Prävention eine untergeordnete Rolle. Zur Prophylaxe von AF sollten bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF Betablocker erwogen werden (IIaB). ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten lediglich bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter systolischer Funktion und bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie sowie arterieller Hypertonie erwogen werden (IIaB).

Unverändert wird die Katheterablation als Alternative zu einer medikamentösen Rezidivprophylaxe bei symptomatischem AF und vorheriger ineffektiver Antiarrhythmikatherapie eingestuft, wenn die Ablation durch einen erfahrenen Elektrophysiologen erfolgt (IA). Ebenso unverändert ist die Option einer First-line-Ablation unter Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung des Patientenwunsches (IIaB). Bei vermuteter Tachykardiomyopathie und/oder Herzinsuffizienz sollte eine Ablation bei symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz erwogen werden (IIaC). Endpunkt einer AF-Ablation ist die vollständige Isolation der Pulmonalvenen mittels Radiofrequenzstrom oder Kryoablation (IIaB). Die Ergebnisse und Gesamtkomplikationsraten beider Verfahren sind vergleichbar [57]. Bei persistierenden oder lang anhaltend persistierenden AF sollte unter besonderer Nutzen-Risiko-Abwägung

eine interventionelle oder chirurgische Ablation erwogen werden (IIaC). Bei erfolgloser Katheterablation soll eine minimalinvasive chirurgische Pulmonalvenenisolation erwogen werden (IIaC). Eine biatriale Maze-Operation sollte bei symptomatischen Patienten, bei denen eine Herzoperation ohnehin geplant ist, erwogen werden (IIaA).

Kommentar. Bei der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie ist aus deutscher Sicht erfreulich, dass Sotalol gegenüber 2012 in der Leitlinie an Bedeutung verloren hat, zumal in niedriger Dosis (bis 3-mal 80 mg) kein zusätzlicher Nutzen gegenüber einem konventionellen Betablocker besteht. In der Leitlinie wird zudem explizit auf das proarrhythmische Risiko hingewiesen (Abb. 17 der ESC-Leitlinie [2]). Eine engmaschige Kontrolle der QTc-Zeit sowie ein Absetzen bzw. eine Dosisreduktion bei einer $\text{QTc} > 0,5$ s sind ebenfalls nachvollziehbar und richtig, wobei bei Amiodaron, das gegenüber Sotalol ein lediglich geringes proarrhythmisches Potenzial besitzt, unseres Erachtens im Einzelfall unter Berücksichtigung der Morphologie der Repolarisation und der QT-Dispersion auch eine QT-Verlängerung $>0,5$ s toleriert werden kann.

Vernakalant, das in den vorherigen Leitlinien [1] umfangreich und gesondert dargestellt wurde, wird in Deutschland wesentlich kritischer und realistischer gesehen. Es spielt bei medikamentöser Kardioversion trotz seines Empfehlungsgrades (IA) bei fehlender struktureller Herzerkrankung und bei postoperativen AF (IIbB) kaum eine Rolle. Lediglich moderate Konversionsraten bei relativ hohen Kosten schränken die Bedeutung entscheidend ein.

In Bezug auf Digitalis hätte man sich eine kritischere Diskussion und vorsichtigere Empfehlung gewünscht. Analysen der PALLAS-Studie [58], aber auch experimentelle Daten [59, 60], die vor einer Kombination von Dronedaron mit Digitalis mit erhöhter Mortalität (relatives Risiko der Kombination bis zu 7,3-mal höher als unter Digitalis oder Dronedaron-Monotherapie) warnen, werden leider nicht diskutiert. Zudem ist festzuhalten, dass Daten aus großen Meta-

analysen [61], aus Registerstudien [62] sowie aus Post-hoc-Analysen randomisierter Studien [63] eine im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen erhöhte Gesamtmortalität unter Digitalis belegen. Zwar konnte in einer jüngeren Metaanalyse zum Einsatz von Digitalis bei verschiedenen Krankheitsbildern keine erhöhte Mortalität gezeigt werden [64], diese schloss aber sowohl Patienten mit Sinusrhythmus als auch AF ein. Daten aus randomisierten Studien bei Patienten mit AF existieren nicht.

Zu Recht betonen die Leitlinien den Stellenwert einer Katheterablation bei symptomatischen Patienten in erfahrenen Zentren mit niedrigen Komplikationsraten sowie entsprechendem Patientenwunsch. Diese Empfehlung stützt sich auf eine Reihe von Studien, die insbesondere bei paroxysmalen AF einen Vorteil der Ablation gegenüber Antiarrhythmika nachgewiesen haben. Die Datenlage ist bei persistierendem AF weit weniger eindeutig, sodass unseres Erachtens hierfür lediglich symptomatische Patienten nach besonders ausführlicher Aufklärung über mögliche Risiken und Erfolgchancen infrage kommen. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung ist insofern bedeutsam, weil vorhandene klinische Studien [65, 66] Patienten in der täglichen Praxis nur unzureichend abbilden. In Registerdaten aus Deutschland [67] sind Patienten mit persistierendem AF deutlich älter als in den der Leitlinienempfehlung zugrunde liegenden Studien und haben überwiegend relevante Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung oder Herzklappenerkrankungen. Die Bedeutung der Pulmonalvenen als Trigger von AF bei Vorhandensein einer alters- und durch Komorbiditäten bedingten atrialen Kardiomyopathie insbesondere bei lang anhaltend persistierendem oder permanentem AF tritt deutlich in den Hintergrund, während das Substrat, das im Wesentlichen unvollständig verstanden ist, in den Vordergrund rückt. Dass andererseits eine AF-Ablation auch bei Herzinsuffizienz möglicherweise bedeutsam sein kann, wird durch die kürzlich publizierte randomisierte AATAC-Studie unterstützt [68], in der eine Ablation ($n = 102$) im

Vergleich zu Amiodaron ($n = 101$) zu einer signifikanten Abnahme von Hospitalisierungen (32 % vs. 58 %, $p < 0,001$) und Mortalität (8 % vs. 18 %, $p = 0,037$) führte.

Die Empfehlung zum gleichwertigen Einsatz von Kryo- und Radiofrequenzstromablation zur Pulmonalvenenisolation ist angesichts der aktuellen Datenlage in erfahrenen Zentren gerechtfertigt [57]. Zusätzliche Empfehlungen zum Einsatz neuartiger Ablationstechnologie wie „contact force“ erfolgen trotz überzeugender Studienlage [69] leider nicht. Bei der phasenverschobenen bipolaren Ablation (PVAC) werden u. a. im Hinblick auf mittels MRT detektierter zerebraler Läsionen und anderer Komplikationen wie Folgearrhythmien nach Pulmonalvenenisolation aktuelle Daten zur zweiten Kathetergeneration leider nicht berücksichtigt [70–72]. Außerdem ist die Empfehlung der Leitlinie, bei vorhandenem AF und AFla eine Pulmonalvenenisolation mit einer rechtsatrialen Isthmusablation zu kombinieren (IIaB), angesichts der wenigen vorhandenen Daten nicht überzeugend.

Eine Vorhofflimmerablation sollte entsprechend der Leitlinie auch zur Vermeidung einer Schrittmacherimplantation bei Bradykardie im Zusammenhang mit AF erwogen werden (IIaC). Hier gilt sicherlich eine besondere Nutzen-Risiko-Abwägung, die Klinik und v. a. das Alter der Patienten individuell würdigt. Bei geringer Symptomatik seitens des AF halten wir eine SM-Versorgung insbesondere bei älteren Patienten für sinnvoller als eine oder mehrere AF-Ablationen.

Für Patienten bedeutsam ist die Empfehlung, eine OAK auch nach anscheinend erfolgreicher Ablation bei erhöhtem Schlaganfallrisiko fortzusetzen (IIaC). Der Wunsch auf Verzicht einer OAK stellt zu Recht keine Indikation für eine Ablation dar!

Der hohe Stellenwert chirurgischer Ablationsverfahren in der Leitlinie hat zu viel Diskussion, insbesondere in der interventionellen Elektrophysiologie geführt. Das Gleichsetzen von Katheterablation und chirurgischer Ablation bei Patienten mit symptomatischem persistierendem AF (IIaC) spiegelt die

aktuelle Datenlage nur unzureichend wider. So soll entsprechend der Leitlinie jeder Patient mit symptomatischem, persistierendem AF unter besonderer Berücksichtigung seines Wunsches, einer Nutzen-Risiko-Abwägung und nach Diskussion im „AF Heart Team“ vor die gleichwertige Wahl Katheterablation oder AF-Chirurgie gestellt werden. Diese Forderung ist durch kontrollierte Studiendaten unzureichend belegt und ist zudem in Deutschland nicht umsetzbar. Die Empfehlung stützt sich im Wesentlichen auf die FAST-Studie [73], in der eine relativ kleine Gruppe von 124 Patienten mit AF (und überwiegend nicht erfolgreicher Katheterablation im Vorfeld) zu einer Katheterablation oder minimalinvasiver chirurgischer Ablation randomisiert wurde. Nach 12 Monaten fand sich bei mittels 7 d-Holter-EKG nachgesorgten Patienten ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Freiheit von Rezidiven zugunsten des chirurgischen Arms (65,6 % vs. 36,5 %), wobei allerdings im katheterinterventionellen Arm deutlich weniger (58,8 % gegenüber 73,8 %) paroxysmales AF hatten und zudem signifikant häufiger Komplikationen (34,4 % gegenüber 15,9 %) beim chirurgischen Vorgehen auftraten. Während sehr viele Studien auch für persistierendes AF den Nutzen einer interventionellen Ablation bei überschaubaren Risiken zeigen, ist die Datenlage für eine chirurgische Ablation viel kleiner. Die Erfahrung mit minimalinvasiver Pulmonalvenenisolation ist in Deutschland zudem auf wenige Zentren beschränkt. Hier sind die nationalen Fachgesellschaften gefordert, in die Fort-, aber auch Weiterbildung eine entsprechende Ausbildung aufzunehmen. Den zahlreichen durch die DGK [74] zertifizierten Elektrophysiologen und elektrophysiologischen Zentren steht eine bislang begrenzte Zahl an Herzchirurgen und herzchirurgischen Zentren gegenüber, die Expertise im Management von AF besitzen. Hier, wie in der Leitlinie geschehen, auf „AF Heart Teams“ zu verweisen, ist in Deutschland in den meisten Ablationszentren nicht umsetzbar. Die Empfehlung, bei erfolgloser Katheterablation eine minimalinvasive chirurgische, epikardiale Pulmonalve-

Tab. 1: Empfehlungen der aktuellen ESC-Leitlinie mit dem Evidenzgrad A (Daten beruhen auf multiplen randomisierten Studien oder einer Metaanalyse) [2]

Empfehlungen	Klasse
Die Erfassung der Nierenfunktion anhand von Serumkreatinin oder Kreatinin-Clearance wird bei allen AF-Patienten empfohlen, um eine Nierenerkrankung zu erkennen und eine korrekte Dosierung der AF-Therapie zu gewährleisten	I
Der CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score wird zur Vorhersage des Schlaganfallrisikos bei AF-Patienten empfohlen	I
Eine orale Antikoagulation zur Thrombembolieprävention wird für alle männlichen AF-Patienten mit einem CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score von 2 oder höher empfohlen	I
Eine orale Antikoagulation zur Thrombembolieprävention wird für alle weiblichen AF-Patienten mit einem CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score von 3 oder höher empfohlen	I
Wenn eine orale Antikoagulation bei AF-Patienten eingeleitet wird, die für einen NOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban) infrage kommen, wird ein NOAK gegenüber Vitamin-K-Antagonisten bevorzugt empfohlen	I
Wenn Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, sollte die Zeit im therapeutisch wirksamen Bereich (TTR) so groß wie möglich gehalten und genau überwacht werden	I
Bei Patienten ohne Vorgeschichte von ischämischer oder struktureller Herzkrankheit werden Flecainid, Propafenon oder Vernakalant zur medikamentösen Kardioversion von neu auftretendem AF empfohlen	I
Bei Patienten mit ischämischer und/oder struktureller Herzerkrankung wird Amiodaron zur Kardioversion des AF empfohlen	I
Die Wahl des Antiarrhythmikums muss sorgfältig getroffen werden, unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen, kardiovaskulärem Risiko und Potenzial für Proarrhythmie, extrakardialen toxischen Effekten, Patientenpräferenzen und Symptombelastung	I
Dronedaron, Flecainid, Propafenon oder Sotalol werden zur Prävention von symptomatischen AF-Rezidiven bei Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion und ohne pathologische linksventrikuläre Hypertrophie empfohlen	I
Dronedaron wird zur Prävention von symptomatischen AF-Rezidiven bei Patienten mit stabiler KHK und ohne Herzinsuffizienz empfohlen	I
Eine Katheterablation von symptomatischem paroxysmalem AF wird empfohlen, um AF-Symptome bei Patienten zu bessern, die unter Antiarrhythmikatherapie (Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Propafenon, Sotalol) symptomatische AF-Rezidive haben und eine weitere Rhythmus-erhaltende Therapie bevorzugen – vorausgesetzt, die Prozedur wird von einem Elektrophysiologen mit entsprechender Ausbildung und in einem Zentrum mit Erfahrung durchgeführt	I
Moderate regelmäßige körperliche Aktivität wird zur AF-Prävention empfohlen. Sportler sollten aufgeklärt werden, dass anhaltende intensive sportliche Aktivität AF fördern kann	I
ACE-I, ARB und Betablocker sollten zur Prävention von neu auftretendem AF bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion erwogen werden	Ila
Bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen, sollte eine Maze-Prozedur, bevorzugt biatrial, erwogen werden, um die AF-bedingte Symptomatik zu verbessern, wobei das zusätzliche Risiko der Prozedur gegen den Nutzen einer Rhythmus-erhaltenden Therapie abzuwägen ist	Ila
Eine gezielte genetische Untersuchung sollte bei AF-Patienten mit Verdacht auf eine erbliche Kardiomyopathie oder Kanalopathie (auf Basis der klinischen Anamnese, Familienanamnese oder des EKG-Phänotyps) erfolgen	Ila
Perioperatives Amiodaron sollte als prophylaktische Therapie zur Vermeidung von AF nach Herzchirurgie erwogen werden	Ila
Bei AF-Patienten, die bereits mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, könnten NOAK erwogen werden, wenn die TTR trotz Therapieadhärenz nicht stabil ist oder der Patient bei fehlenden Kontraindikationen (z. B. Klappenprothese) ein NOAK bevorzugt	Ilb
Antikoagulation mit Heparin oder LMWH sofort nach einem ischämischen Schlaganfall wird bei AF-Patienten nicht empfohlen	III
Bei Patienten mit permanentem AF (d. h. wenn kein Versuch zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus geplant ist) sollten Antiarrhythmika nicht routinemäßig zur Frequenzkontrolle eingesetzt werden	III
ACE-I, ARB und Betablocker sollten zur Prävention von neu auftretendem AF bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion erwogen werden	III
Eine Thrombozytenaggregationshemmer-Monotherapie zur Schlaganfallprävention wird bei AF-Patienten ungeachtet des Schlaganfallrisikos nicht empfohlen	III

nenisolation zu erwägen (IIaB), muss auch deshalb kritisch betrachtet werden, weil Rezidive nach einer einmaligen Ablation häufig sind und sich gerade bei paroxysmalen AF durch eine Re-Ablation mit gezielter Ablation der in der Regel nachweisbaren Leitungslücken an den Pulmonalvenen gut und meist schneller als eine Erst-PVI behandeln

lassen. Ob Patienten nach anhaltender Isolation der Pulmonalvenen von einer weiteren minimalinvasiven Chirurgie profitieren, ist in kontrollierten Studien nicht belegt. Deshalb kann angesichts der vorhandenen begrenzten Datenlage und dem Fehlen kontrollierter randomisierter Studien die Empfehlung zur chirurgischen Ablation nur im Einzelfall

v. a. bei lang anhaltend persistierendem AF, aber nicht bei paroxysmalem und auch nicht primär bei persistierendem AF zum Tragen kommen.

Auch bei ohnehin geplanter Herzchirurgie rechtfertigt die alleinige Diagnose von AF keine Ablation. Entsprechend der Leitlinie kann eine begleitende biatriale Maze-Operation oder Pulmonalve-

nenisolation bei seitens des AF asymptomatischen (!) Patienten erwogen werden, bei denen eine Herzoperation durchgeführt wird (IIbC). Diese Empfehlung ist vermutlich dadurch erklärbar, dass bei Patienten vor einem herzchirurgischen Eingriff eine Differenzierung des Anteils des AF an den Gesamtbeschwerden nur schwerlich möglich ist. Da Daten für einen prognostischen Vorteil einer AF-Ablation fehlen, ist es dennoch verwunderlich, dass hier überhaupt für „asymptomatische“ Patienten eine Empfehlung zur Ablation ausgesprochen wird. In einer kontrollierten randomisierten Studie einer begleitenden AF-Ablation bei Mitralklappenchirurgie waren zwar 63 % der ablatierten gegenüber 29 % der nicht ablatierten Patienten im Follow-up von 1 Jahr bei Detektion mittels 3 d-Holter-EKG frei von AF, aber dieser Erfolg ging zulasten eines nahezu 3-fach erhöhten Risikos für eine permanente Schrittmacherversorgung als Folge der Ablation [75].

Fazit

Die 2016 ESC-Leitlinie zum AF gibt einen detaillierten Überblick über den aktuellen Wissensstand in der Behandlung von Patienten mit AF. Die Klassifikation von paroxysmalem und persistierendem AF wurde an andere Leitlinien angepasst. Im Vergleich zur letzten Aktualisierung aus dem Jahr 2012 sind der Patient und die interdisziplinäre Zusammenarbeit stärker in den Vordergrund gerückt. Ob dies tatsächlich die Versorgung von Patienten mit AF verbessert, bleibt abzuwarten.

Der längste Abschnitt der Leitlinie beschäftigt sich mit der Antikoagulation, was die enorme Bedeutung der Schlaganfallprävention unterstreicht. Blutungsscores treten im Vergleich zum CHA₂DS₂-VASc in den Hintergrund und begründen in der Regel nicht den Verzicht auf eine Antikoagulation. Die Leitlinie spricht eine eindeutige Präferenz zugunsten von NOAK gegenüber VKA aus. ASS hat unverändert zur letzten Leitlinie keinen Stellenwert in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit AF. Die Bedeutung des weiblichen Geschlechts als Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse wurde abgewertet.

Frequenzregulation und Rhythmus-erhaltende Therapie weisen demgegenüber kaum Änderungen auf, wobei chirurgische Ablationsverfahren in der Leitlinie größere Bedeutung erlangen. Spezielle Situationen werden gesondert diskutiert und Lücken im aktuellen Wissen formuliert.

Wie alle Leitlinien stellt auch die aktuelle AF-Leitlinie eine Richtschnur dar, an der sich behandelnde Ärzte orientieren sollten und von der unter individueller Nutzen-Risiko-Abwägung in begründeten Fällen abgewichen werden kann. Von 154 Empfehlungen wurden 23 (15 %) mit dem Evidenzgrad A versehen (■ Tab. 1). Viele Empfehlungen beruhen auf einem Expertenkonsensus und bedürfen einer Überprüfung in zukünftigen Studien.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. L. Eckardt

Abteilung für Rhythmologie, Department für Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, Deutschland
lars.eckardt@ukmuenster.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, ESC Committee for Practice Guidelines-CPG, Document Reviewers (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 14(10):1385–1413
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castellà M, Diener HC, Heidbüchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Alexandru Popescu B, Schotten U, Van Putte B, Vardas P (2016) 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37:2893–2962
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW, ACC/AHA Task Force Members (2014) 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 130:2071–2104
- Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB (2013) Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemostasis* 110:213–222
- GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G (2009) Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 360:1606–1617
- Goette A, Schön N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Häusler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T (2012) Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTI-PAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5:43–51
- Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P (2015) Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 65:2159–2169
- European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbüchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohnloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, ESC Committee for Practice Guidelines (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 12:1360–1420
- Charitos EI, Pürerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD (2014) Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 63:2840–2848
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Baillieu C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH, ASSERT Investigators (2012) Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 366:120–129
- Ziegler PD, Rogers JD, Ferreira SW, Nichols AJ, Sarkar S, Koehler JL, Warman EN, Richards M (2015) Real-world experience with insertable cardiac monitors to find atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *Cerebrovasc Dis* 40:175–181
- Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loefer LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A (2014) Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 7:620–625
- Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ (2006) Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J* 27:96–106
- Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, Pison LA, Blaauw Y, Tieleman RG (2012) Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care

- in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 33:2692–2699
15. Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J, Blendea D, Nattel S, De Bono J, Conroy JM, Hess PL, Guasch E, Halperin JL, Kirchhof P, Cosio MD, Camm AJ (2014) Contemporary management of atrial fibrillation: What can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc* 3:e001179
 16. Makris M, Van Veen J, Tait CR, Mumford AD, Laffan M, British Committee for Standards in Haematology (2012) Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 160:35–46
 17. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI (2015) Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 373:511–520
 18. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY (2012) Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 33:1500–1510
 19. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ (2001) Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 104:2517–2524
 20. Elliott PM, Anastasakis A, Borgers MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H (2014) 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 35:2733–2779
 21. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, Casey SA, Gohman TE, Bongioanni S, Spirito P (2002) Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 39:301–307
 22. Björck F, Renlund H, Lip GY, Wester P, Svensson PJ, Själander A (2016) Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 1:172–180
 23. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, AVERROES Steering Committee and Investigator (2011) Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 364:806–817
 24. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerdts-Li JH, Carubicchio C, Kottkamp H (2005) Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 112:307–313
 25. Själander S, Holmqvist F, Smith JG, Platonov PG, Kesek M, Svensson PJ, Blomström-Lundqvist C, Tabrizi F, Tapanainen J, Poci D, Jönsson A, Själander A (2017) Assessment of use vs discontinuation of oral anticoagulation after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2:146–152
 26. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, Flechsenhauer J, Neugebauer H, Jüttler E, Grau A, Palm F, Röther J, Michels P, Hamann GF, Hüwel J, Hagemann G, Barber B, Terborg C, Trostdorf F, Bänzner H, Roth A, Wöhrle J, Keller M, Schwarz M, Reimann G, Volkmann J, Müllges W, Kraft P, Classen J, Hobohm C, Horn M, Milewski A, Reichmann H, Schneider H, Schimmel E, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Witte O, Günther A, Neumann-Haefelin T, Racs AE, Nueckel M, Erbguth F, Kloska SP, Dörfler A, Köhrmann M, Schwab S, Huttner HB (2015) Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 313:824–836
 27. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GY, Lane DA (2014) Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM* 107:955–967
 28. Martin RC, Burgin WS, Schabath MB, Kirby B, Chae SH, Fradley MG, Rose DZ, Labovitz AJ (2017) Gender-specific differences for risk of disability and death in atrial fibrillation-related stroke. *Am J Cardiol* 119:256–261
 29. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, Stroke Outcomes Research Working Group (2016) Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 47:1364–1367
 30. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM (2014) Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383:955–962
 31. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ, RE-LY investigators (2010) Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 376:975–983
 32. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, Becker RC, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators (2014) Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc* 3:e000521
 33. Darius H, Bosch R, Hindricks G, Hoffmeister HM, Hohnloser S, Israel CW, Kirchhof P, Willems S (2013) Kommentar: Fokus Update der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management des Vorhofflimmerns. *Kardiologie* 7:171–180
 34. Staerk L, Fosbøl EL, Lip GY, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C, Ozenne B, Gerdts TA, Gislason GH, Olesen JB (2016) Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehw496
 35. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, Noseworthy PA (2016) Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 5:e003725
 36. Hohnloser S, Basic E, Năbauer M (2016) Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol*. doi:10.1007/s00392-017-1098-x
 37. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND (2016) Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in nonvalvular atrial fibrillation. *Chest* 150:1302–1312
 38. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, Hylek EM, Kirchhof P, Lane DA, Verheugt FW, Veltkamp R, Lip GY (2016) Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehv643
 39. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, Hylek EM, Kirchhof P, Lane DA, Verheugt FW, Veltkamp R, Lip GY (2016) Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehw069
 40. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo J, Lopez-Sendon J, Goodman S, Leeds J, Wiens BL, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Nakamya J, Lim WT, Crowther M, ANNEXA-4 Investigators (2016) Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 375:1131–1141
 41. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA (2015) Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 373:2413–2424
 42. Thalji NK, Ivanciu L, Davidson R, Gimotty PA, Krishnaswamy S, Camire RM (2016) A rapid prohemostatic approach to overcome direct oral anticoagulants. *Nat Med* 22:924–932
 43. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M, Abdalla Y, Althaus K, Berrouschot J, Cangür H, Daffertshofer M, Edelbusch S, Gröschel K, Haase CG, Harloff A, Held V, Kauer A, Kraft P, Lenz A, Müllges W, Obermann M, Partowi S, Purucker J, Ringleb PA, Röther J, Rossi R, Schäfer N, Schneider A, Schuppner R, Seitz RJ, Szabo K, Wruck R (2017) Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – a national case collection. *Clin Res Cardiol*: in press
 44. Sharma D, Reddy VY, Sandri M, Schulz P, Majunke N, Hala P, Wiebe J, Mraz T, Miller MA, Neuzil P, Möbius-Winkler S, Sievert H, Sick P (2016) Left atrial appendage closure in patients with contraindications to oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 67:2190–2192
 45. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY (2014) 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* 64:1–12
 46. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P, PROTECT AF Investigators (2009) 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* 374:534–542
47. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C (2016) Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke* 47:895–900
 48. Budera P, Straka Z, Osmančik P, Vaněk T, Jelínek Š, Hlavička J, Fojt R, Červinka P, Hulman M, Šmíd M, Malý M, Widimský P (2012) 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* 33:2644–2652
 49. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hügel BJ, Balasubramaniam R, De Chillou C, Davies DW, Fields LE, Natale A (2015) VENTURE-AF Investigators Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 36:1805–1811
 50. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, Okumura K, Serota H, Nordaby M, Guiver B, Biss B, Brouwer MA, Grimaldi M, for the RE-CIRCUIT Investigators (2017) Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 115:1154–1155. doi: 10.1056/NEJMoa1701005
 51. Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Johannessen A, Køber L, Hvidtfeldt M, Özcan C, Torp-Pedersen C, Hansen ML (2015) Oral anticoagulation therapy after radiofrequency ablation of atrial fibrillation and the risk of thromboembolism and serious bleeding: long-term follow-up in nationwide cohort of Denmark. *Eur Heart J* 36:307–314
 52. Voight J, Akkaya M, Somasundaram P, Karim R, Valliani S, Kwon Y, Adabag S (2014) Risk of new-onset atrial fibrillation and stroke after radiofrequency ablation of isolated, typical atrial flutter. *Heart Rhythm* 11:1884–1889
 53. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, Schnabel RB, Walkey AJ, Magnani JW, Rahman F, McManus DD, Tadros TM, Levy D, Vasan RS, Larson MG, Ellinor PT, Benjamin EJ (2015) Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 131:1648–1655
 54. Anderson E, Dyke C, Levy JH (2014) Anticoagulation strategies for the management of postoperative atrial fibrillation. *Clin Lab Med* 34:537–561
 55. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH, X-VerT Investigators (2014) Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 35:3346–3355
 56. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, Mercuri MF, Grosso MA, Fernandez V, Al-Saady N, Pelekh N, Merkely B, Zenin S, Kushnir M, Spinar J, Batushkin V, de Groot JR, Lip GY, ENSURE-AF investigators (2016) Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 388:1995–2003
 57. Kuck KH, Brugada J, Fünkrantz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C, FIRE AND ICE Investigators (2016) Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 374:2235–2245
 58. Hohnloser SH, Halperin JL, Camm AJ, Gao P, Radzik D, Connolly SJ, PALLAS investigators (2014) Interaction between digoxin and dronedarone in the PALLAS trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 7:1019–1025
 59. Frommeyer G, Milberg P, Schulze Grotthoff J, Dechering DG, Kochhäuser S, Stypmann J, Fehr M, Breithardt G, Eckardt L (2015) Dronedarone and digitalis: individually reduced post-repolarization refractoriness enhances life-threatening arrhythmias. *Europace* 17:1300–1308
 60. Frommeyer G, Puckhaber D, Ellermann C, Dechering DG, Kochhäuser S, Leitz P, Reinke F, Eckardt L (2017) Interactions of digitalis and class-III antiarrhythmic drugs: amiodarone versus dronedarone. *Int J Cardiol* 228:74–79
 61. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH (2015) Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 36:1831–1838
 62. Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chen TJ, Chiang CE, Chen SA (2015) Rate-control treatment and mortality in atrial fibrillation. *Circulation* 132:1604–1612
 63. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Mahaffey KW, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Fox KA, Califf RM, Piccini JP, Patel MR, ROCKET AF Steering Committee and Investigators (2015) Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 385:2363–2370
 64. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D (2015) Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational studies and controlled clinical data. *BMJ* 351:h4451
 65. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, Arribas F, Fernández-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matía R, Pérez-Villacastín J, Guerra JM, Ávila P, López-Gil M, Castro V, Arana JJ, Brugada J, SARA investigators (2014) Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 35:501–507
 66. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P, STAR AF II Investigators (2015) Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 372:1812–1822
 67. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G (2009) The registry of the German competence NETWORK on atrial fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 11:423–434
 68. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A (2016) Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 133:1637–1644
 69. Afzal MR, Chatta J, Samanta A, Waheed S, Mahmoudi M, Vukas R, Gunda S, Reddy M, Dawn B, Lakkireddy D (2015) Use of contact force sensing technology during radiofrequency ablation reduces recurrence of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 12:1990–1996
 70. De Greef Y, Dekker L, Boersma L, Murray S, Wiecek M, Spitzer SG, Davidson N, Furniss S, Hocini M, Geller JC, Csanádi Z, PRECISION GOLD investigators (2016) Low rate of asymptomatic cerebral embolism and improved procedural efficiency with the novel pulmonary vein ablation catheter GOLD: results of the PRECISION GOLD trial. *Europace* 18:687–695
 71. Leitz P, Güner F, Wasmer K, Foraita P, Pott C, Dechering DG, Zellerhoff S, Kochhäuser S, Lange PS, Eckardt L, Mönnig G (2016) Data on procedural handling and complications of pulmonary vein isolation using the pulmonary vein ablation catheter GOLD. *Europace* 18:696–701
 72. Wasmer K, Krüsemann D, Leitz P, Güner F, Pott C, Zellerhoff S, Dechering D, Köbe J, Lange PS, Eckardt L, Mönnig G (2016) Lower rate of left atrial tachycardia after pulmonary vein isolation with PVAC versus irrigated-tip circumferential antral ablation. *Heart Rhythm* 13:1596–1601
 73. Boersma LV, Castella M, van Boven W, Berrueto A, Yilmaz A, Nadal M, Sandoval E, Calvo N, Brugada J, Kelder J, Wjffels M, Mont L (2012) Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation* 125:23–30
 74. Breithardt G, Krämer LL, Willems S (2012) Curriculum spezielle Rhythmologie. *Kardiologie* 6:219–225
 75. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose JJ Jr, Moskowitz AJ, Voisine P, Ailawadi G, Bouchard D, Smith PK, Mack MJ, Acker MA, Mullen JC, Rose EA, Chang HL, Puskas JD, Couderc JP, Gardner TJ, Varghese R, Horvath KA, Bolling SF, Michler RE, Geller NL, Ascheim DD, Miller MA, Bagliella E, Moquete EG, Williams P, Taddei-Peters WC, O’Gara PT, Blackstone EH, Argenziano M, CTSN Investigators (2015) Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med* 372:1399–1409