

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Prof. Dr. Carolin Tonus

Sicherheitsprofil elektrophysiologischer Eingriffe unter Vollantikoagulation oder unter Verwendung der direkten oralen Antikoagulanzen mit Fokus auf die Pulmonalvenenisolation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Joaquina Sofia Plesmann
aus Itzehoe

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 04.07.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Florian Langer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Roland Richard Tilz

Inhaltsverzeichnis

1. Fragestellung	6
2. Einleitung	7
2.1 Definition	7
2.2 Epidemiologie	7
2.3 Klassifikation	7
2.4 Pathophysiologie	8
2.5 Symptome und Begleiterkrankungen	10
2.6 Therapie	12
2.6.1 Medikamentöse Therapie	12
2.6.2 Interventionelle Therapie	13
2.6.3 Chirurgische Therapie	15
2.7 Thromboembolieprophylaxe	16
2.7.1 Risikoevaluierung des Schlaganfall- oder Blutungsrisikos	16
2.7.2 Vitamin-K-Antagonisten	19
2.7.3 Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)	21
3. Material und Methoden	25
3.1 Datenerhebung	25
3.2 Ablation	25
3.3 Antikoagulationsregime	28
3.4 Definition Komplikationen	29
3.5 Statistik	30
4. Ergebnisse	31
4.1 Basisdaten	31
4.2 Verteilung der direkten oralen Antikoagulanzen	34
4.3 Prozedur-Details	36
4.4 Komplikationen	39

5. Diskussion	41
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	41
5.2 Verteilung der Antikoagulationsregime	41
5.3. Sicherheit der Direkten Oralen Antikoagulanzen	42
5.4 Sicherheit beim Wechsel der Antikoagulation	44
5.5. Limitationen	45
5.6 Fazit	45
6. Zusammenfassung	46
7. Summary	48
8. Abkürzungsverzeichnis	50
9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	51
10. Zusätzliche Abbildungen	52
11. Literaturverzeichnis	54
12. Danksagung	69
13. Lebenslauf	70
14. Eidesstattliche Versicherung	71

1. Fragestellung

Die Katheterablation (Pulmonalvenenisolation) ist ein effektives Behandlungsverfahren zur Therapie von Vorhofflimmern, insbesondere bei Patienten mit therapierefraktärem Vorhofflimmern. Ein Großteil der Patienten benötigt bereits vor dem Eingriff eine orale Antikoagulation. Nach dem Eingriff benötigen alle Patienten zumindest zeitlich begrenzt eine Blutverdünnung. Lange Zeit wurde vor einer Katheterablation die bestehende Antikoagulation pausiert und ein sogenanntes „Bridging“ mittels niedermolekularen Heparinen vorgenommen. Neuere Studien konnten zeigen, dass eine Katheterablation unter therapeutischem INR ebenfalls sicher ist.

Seit 2008 gibt es mit den direkten oralen Antikoagulanzen eine neue orale Antikoagulation (Synonym: neue orale Antikoagulanzen). Um das Sicherheitsprofil dieser direkten oralen Antikoagulanzen bei elektrophysiologischen Eingriffen optimal einschätzen zu können sind neben randomisierten Studien auch sogenannte „real-life“ Daten von Bedeutung, welche den Einsatz der neuen Antikoagulanzen in unselektierten Patientenkohorten evaluieren.

Hypothese

Die Katheterablation bei Patienten mit Vorhofflimmern ist unter ununterbrochener Therapie mittels Phenprocoumon vergleichbar sicher wie unter Antikoagulation mit den direkten oralen Antikoagulanzen.

2. Einleitung

2.1 Definition

Vorhofflimmern (VHF) ist eine kardiale Rhythmusstörung, die durch eine unorganisierte Depolarisation und Kontraktion des Vorhofmyokards charakterisiert ist. Dies führt im Elektrokardiogramm (EKG) zu einem Fehlen der P-Welle und zu unregelmäßigen RR-Abständen bei unbeeinträchtigter Überleitung über den AV-Knoten. Dauern diese Veränderungen im Vorhof über 30 Sekunden kann die Diagnose Vorhofflimmern gestellt werden (1).

2.2 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Rhythmusstörung, von der weltweit geschätzt 20,9 Millionen Männer und 12,6 Millionen Frauen betroffen sind (2). Die Prävalenz nimmt mit steigendem Alter zu (3).

In Deutschland sind, abhängig von der Quelle, rund ein Prozent der Bevölkerung (4) bzw. bis zu 2,3 Prozent der erwachsenen Bevölkerung betroffen (5). In der Gutenberg-Health-Study, die 10.000 Menschen im Raum Mainz im Alter von 35-74 Jahren einschloss, betrug die Prävalenz von Vorhofflimmern 3,1 % (6).

Weltweit nimmt die Prävalenz und Inzidenz zu, und es wird mit einer Verdopplung der Prävalenz bis 2050 gerechnet (7).

Als Gründe für die steigende Prävalenz von Vorhofflimmern sind die alternde Bevölkerung, aber auch die bessere Detektion und die Zunahme von Begleiterkrankungen und Risikofaktoren zu nennen (8,9).

2.3 Klassifikation

Vorhofflimmern kann nach dem klinischen Erscheinungsbild in 5 Gruppen eingeteilt werden: erstmalig auftretendes Vorhofflimmern, paroxysmales Vorhofflimmern, persistierendes Vorhofflimmern, lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern und permanentes Vorhofflimmern.

Als paroxysmales Vorhofflimmern (PAF) werden Episoden bezeichnet, die häufig innerhalb von 48 h selbstlimitierend enden, oder innerhalb von 7 Tagen, auch per

Kardioversion. Persistierendes Vorhofflimmern beschreibt Episoden, die länger als 7 Tage anhalten. Als lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern werden Episoden bezeichnet, die länger als 1 Jahr durchgehend anhalten, bevor es zu einer Rhythmuskontrolle kommt. Permanentes Vorhofflimmern ist ein Vorhofflimmern, das von Patient und Behandler akzeptiert wird und nicht per Rhythmuskontrolle behandelt wird (10).

Die Einteilung in valvuläres und nicht-valvuläres Vorhofflimmern ist laut aktueller Leitlinie aus dem Jahr 2020 der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) veraltet und sollte nicht mehr gebraucht werden (1).

Für die Zulassungsstudien der direkten oralen Antikoagulanzen war die Einteilung jedoch noch relevant, da nur Patienten mit einem nicht-valvulären Vorhofflimmern eingeschlossen wurden. Grund hierfür ist das signifikant erhöhte Risiko von Thromboembolien bei Klappenerkrankungen (11).

Die Definition des nicht-valvulären VHF war in den unterschiedlichen Studien jedoch nicht einheitlich, sodass einige Studien Patienten mit jeglichen Klappenveränderungen ausschlossen, während andere nur Patienten mit Herzklappenersatz von der Studie ausschlossen (11).

Mittlerweile wurde eine neue Klassifikation des VHF entwickelt, um die Behandlung der Patienten zu verbessern. Neben der Art des VHF werden in der Klassifikation auch die Schwere der Symptome, das Schlaganfallrisiko und mögliche Veränderungen des Myokards einbezogen. Das 4S-AF Schema (Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF Burden, Substrate severity) bedarf aber noch weiterer Studien zur Validierung (12).

2.4 Pathophysiologie

Vorhofflimmern ist eine heterogene Erkrankung mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Pathomechanismen (13). Für die Entstehung von Vorhofflimmern ist sowohl ein „Trigger“ als auch ein Substrat (anfälliges Myokard) notwendig, welches dann das Vorhofflimmern unterhält. Die Zusammensetzung dieses Substrates ist abhängig von Komorbiditäten, Geschlecht und Genetik. Durch die Veröffentlichung vieler Studien in den letzten Jahren ist das Verständnis der Erkrankung gewachsen und insbesondere

Risikofaktoren, welche VHF bedingen oder verstärken, konnten identifiziert werden (14).

Die Risikofaktoren, unterteilt in modifizierbare Risikofaktoren wie Übergewicht und Rauchen und nicht modifizierbare Risikofaktoren wie Alter und Geschlecht, führen zu strukturellen und histopathologischen Veränderungen. Aber auch VHF selber führt zu solchen Veränderungen (14).

Bei länger anhaltenden VHF-Episoden kann man Veränderungen des Myokards im Sinne einer Fibrose beobachten. Diese Fibrose begünstigt als Substrat die Chronifizierung von VHF (15). Dies lässt sich indirekt durch epidemiologische Studien belegen, die zeigen, dass kardiovaskuläre Komorbiditäten, die mit einer Myokardfibrose einhergehen, mit einem erhöhten Risiko für VHF in Zusammenhang stehen (16).

Eine Myokardfibrose der Vorhöfe kann jedoch auch unabhängig von kardiovaskulären Begleiterkrankungen und unabhängig von der Dauer des VHF auftreten. Diese Fibrose stellt dann ein erhöhtes Risiko für ein Fortschreiten des VHF dar, aber auch ein Risiko für die Entwicklung anderer Rhythmusstörungen (17).

Neben den fibrotischen Veränderungen des Myokards kommt es bei langfristigem VHF auch zu Veränderungen der Reizweiterleitung. Diese Veränderungen sind vor allem durch Modifikationen des Calciumstroms bedingt. Zum einen führt eine verminderte Phosphorylierung zu einer Verkürzung des Aktionspotenzials, was atriale Ektopien begünstigt. Zum anderen kann eine Instabilität der Ryanodin-Rezeptoren zu ektopischen Schlägen führen (18). Eine Hochregulierung von Kaliumkanälen und eine Herabregulierung von Kalziumkanälen begünstigt das Fortbestehen von VHF (19,20).

Wie genau eine Vorhofflimmer-Episode entsteht, ist bis heute Gegenstand von Diskussionen.

In den Fünfzigerjahren postulierte Moe die Multiple-Wavelet-Theorie. Durch Tierversuche an Hunden beobachtete er, dass es bei VHF, bedingt durch unterschiedliche Refraktärzeiten und Überleitungsgeschwindigkeiten, zu vielen kleinen Tochterwellen kommt. Die Erregung trifft auf bereits zum Teil schon repolarisierte oder zum Teil noch

refraktäre Myokardzellen, und es entstehen so multiple Tochterwellen (21). In einem Computermodell konnte diese These unterstützt werden (22).

Entgegen der Multiple-Wavelet-Theorie zeigten Allesie et al. 1973 in ihren Versuchen an präparierten Kaninchenherzen, dass nach einem am Übergang zum Vorhof ab-gegebenen zusätzlichen Stimulus eine Tachykardie entstand, die nicht in kleinen Wellen, sondern in einem Wirbel fortgeleitet wurde (Circus Movement Theorie) (23).

In den Neunzigerjahren wurden dann das erste Mal fokale Trigger im intrakardialen Mapping nachgewiesen (24). Diese fokalen Trigger kommen meist aus dem linken Vorhof, genauer gesagt aus dem Übergang der Pulmonalvenen in den Vorhof, und können durch Ablation beendet werden.

Die Theorie der rotorförmigen Ablation wurde 2012 in einer Studie von Narayan et al. entwickelt. Im intrakardialen EKG-Mapping konnten sowohl fokale Trigger als auch rotorförmige, kreisende Erregungen nachgewiesen werden. Bei einigen Untersuchungen bestand nach zusätzlicher Ablation dieser Rotoren wieder ein Sinusrhythmus und die Patienten erlitten signifikant seltener Rezidive (25).

2.5 Symptome und Begleiterkrankungen

Patienten mit VHF können sowohl symptomatische als auch asymptomatische Vorhofflimmer-Episoden erleben (26). Zu den mit VHF assoziierten Symptomen gehören Palpitationen, Tachykardie, Dyspnoe, Müdigkeit und Schwindel (27).

Als häufigstes Symptom zeigten sich in einer Studie von Näbauer et al. Palpitationen bei 54 % der Patienten mit neu aufgetretenem VHF oder paroxysmalem VHF. Bei persistierendem VHF stand Dyspnoe bei 47 % der Patienten im Vordergrund (28).

Die European Heart Rhythm Association hat eine Skala entwickelt, um die Schwere der Symptome und die daraus resultierende Einschränkung der Alltagstätigkeiten besser zu klassifizieren.

Tabelle 1: Modifizierte EHRA-Klassifikation der mit VHF assoziierten Symptome (29): *The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification.*

Modifizierter EHRA-Score	Symptome	Beschreibung
1	Keine	VHF verursacht keinerlei Beschwerden
2a	Leicht	Normale Alltagstätigkeit ist nicht beeinträchtigt
2b	Mittelschwer	Normale Alltagstätigkeit ist nicht beeinträchtigt, aber Patienten sind durch die Symptome beunruhigt
3	Schwer	Normale Alltagstätigkeit ist durch VHF-bezogene Symptome beeinträchtigt
4	Behindernd	Normale Alltagstätigkeit ist nicht mehr möglich

Anmerkung: VHF = Vorhofflimmern.

Viele Erkrankungen erhöhen sowohl das Risiko für eine Entwicklung von Vorhofflimmern als auch für Komplikationen im Rahmen von VHF.

Die arterielle Hypertonie ist eine sehr häufige Begleiterkrankung bei Patienten mit VHF. In Studien konnte ein Hypertonus bei bis zu 90 % der Patienten nachgewiesen werden. Ein unkontrollierter Hypertonus erhöht das Risiko für einen Schlaganfall und Blutungen und wird als wichtigster Risikofaktor zur Entwicklung von VHF gewertet (30).

Herzinsuffizienz und VHF treten bei vielen Patienten gleichzeitig auf (31). Beide Erkrankungen haben ähnliche Risikofaktoren (32) und eine ähnliche Pathophysiologie (33). In der oben bereits erwähnten Studie von Näbauer lag die Prävalenz von Herzinsuffizienz in der Gruppe mit neu aufgetretenem VHF bei 31 % und bei Patienten mit permanentem VHF bei 45 % (28).

Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt begünstigen das Auftreten von Vorhofflimmern, gleichzeitig begünstigt Vorhofflimmern das Auftreten von Herzinsuffizienz oder einen Myokardinfarkt (14).

Eine weitere wichtige Begleiterkrankung sind Herzklappenerkrankungen. Circa 30 % der Patienten mit VHF haben zusätzlich eine Herzklappenerkrankung. Diese Patienten zeigen ein erhöhtes Schlaganfallrisiko (34). Das erhöhte Risiko wird mit einer Thromboembolie-Neigung bei Klappenerkrankungen in Zusammenhang gebracht (35).

Als sehr wichtige und häufige Folgeerkrankung ist der Schlaganfall zu nennen. Patienten mit Vorhofflimmern haben ein um das Fünffache erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall (36). Auch die Schwere des Schlaganfalls ist bei VHF erhöht, zudem kommt es häufiger zu Rezidiven oder zum Tod (37). Patienten mit VHF haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien in anderen Gefäßen (38).

Insgesamt ist bei Patienten mit Vorhofflimmern die Mortalität um das 3,5-fache erhöht, sowohl aufgrund der kardialen Begleiterkrankungen als auch wegen des erhöhten Schlaganfallrisikos (39,40).

Weitere Begleiterkrankungen beziehungsweise Risikofaktoren für die Entwicklung von VHF sind Diabetes Mellitus, Übergewicht, übermäßiger Alkoholkonsum, Niereninsuffizienz, COPD und das Schlafapnoe-Syndrom (41). Außerdem existieren, wie bereits oben erwähnt, nicht modifizierbare Risikofaktoren wie das Alter, das Geschlecht, genetische Faktoren und auch die Herkunft (14).

2.6 Therapie

Die Therapie des Vorhofflimmerns kann mit dem Akronym ABC (Atrial fibrillation Better Care) abgekürzt werden. Dabei steht A für „Avoid Stroke“ und meint damit die Antikoagulation. B steht für „Better Symptom Management“ und meint damit die Symptomkontrolle per Rhythmus- oder Frequenzkontrolle. C steht für „Cardiovascular and comorbidity risk reduction“ und meint damit die Behandlung der Begleiterkrankungen und die Therapie der modifizierbaren Risikofaktoren (42). Die Therapieaspekte werden im Weiteren näher erläutert.

2.6.1 Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Therapie von VHF kann man zwischen der Frequenzkontrolle und der Rhythmuskontrolle unterscheiden.

Bei der frequenzkontrollierenden Therapie geht es um die Modulierung der Herzfrequenz bei Fortbestehen des VHF. Als Medikamente zur Frequenzkontrolle werden Betablocker, Calciumkanalblocker, Digoxin oder eine Kombination dieser Medikamente verwendet (1). Eine genaue Angabe, welche Herzfrequenz erreicht werden sollte, gibt

es nicht. Vorteile einer strikten Einstellung der Herzfrequenz auf $<80/\text{min}$ konnten nicht nachgewiesen werden (43). Laut der aktuellen ESC-Leitlinie ist zunächst eine milde Reduktion der Herzfrequenz akzeptabel, es sei denn die Symptome des Patienten erfordern eine striktere Frequenzkontrolle (1).

Eine frequenzkontrollierende Therapie kann bei Patienten mit persistierendem VHF Überlebensvorteile bieten (44). In der AFFIRM-Studie zeigte sich keine Unterlegenheit der Frequenzkontrolle im Vergleich zur Rhythmuskontrolle (45). In der neueren EAST-Studie allerdings zeigte sich eine frühe, das heißt < 12 Monate nach Diagnosestellung begonnene, rhythmuskontrollierende Therapie der Frequenzkontrolle überlegen, mit weniger kardiovaskulären Endpunkten (46).

Bei der rhythmuskontrollierenden Therapie geht es um die Wiederherstellung des Sinusrhythmus, um Symptome des VHF zu lindern (47). Als potente Medikamente zur Rhythmuskontrolle sind Klasse-I-Antiarrhythmika (Natriumkanalblocker: Flecainid, Propafenon) und Klasse-III-Antiarrhythmika (Kaliumkanalblocker: Amiodaron, Sotalol) zu nennen (48). In einer Teilstudie der AFFIRM-Studie zeigte sich Amiodaron im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika potenter (49).

Zur akuten Wiederherstellung des Sinusrhythmus im Sinne des „pill in the pocket“-Prinzips können Antiarrhythmika wie Flecainid und Propafenon benutzt werden (50).

2.6.2 Interventionelle Therapie

Elektrische Kardioversion

Bei der elektrischen Kardioversion wird ein mit dem Herzschlag synchronisierter Stromstoß abgegeben, um das Vorhofflimmern zu unterbrechen (51). Bereits 1963 konnte in einer Studie Vorhofflimmern mittels Kardioversion bei 90 % der Patienten in den Sinusrhythmus konvertiert werden (52).

Als effektiv zeigten sich dabei eine anteriore und posteriore Position der Elektroden (53) und die Applikation eines biphasischen Stromstoßes. Dies führt im Gegensatz zu einem monophasischen Schockmuster zu einer höheren Konversionsrate (54). Um Rezidive zu vermeiden, kann eine Therapie mit Antiarrhythmika prä- und

postinterventionell erfolgen (27). Ob dabei ein langfristiger Einsatz von Antiarrhythmika oder ein kurzfristiger Einsatz effektiver ist, hängt vom Patientenkollektiv ab (55).

Bei Patienten, die kardiovertiert werden, sollte je nach CHA₂DS₂-VASc-Score eine Antikoagulation in Betracht gezogen werden. Bei niedrigem Schlaganfallrisiko kann eine kurzzeitige Antikoagulation über 4 Wochen ausreichend sein (1). Die Notwendigkeit einer Antikoagulation beruht auf einem erhöhten Thromboembolie-Risiko, nicht nur durch die Kardioversion, sondern durch die meist gleichzeitig vorliegenden Risikofaktoren (56). Um kurzfristig eine Kardioversion durchführen zu können, sollte zum Ausschluss intrakardialer Thromben vorher eine Transösophageale Echokardiographie durchgeführt werden (57).

Ablation

In den letzten Jahren hat sich die Katheterablation von einer experimentellen Prozedur zu einem oft genutzten Verfahren in der Behandlung von VHF entwickelt (58). Ziel ist es, durch die Wiederherstellung des Sinusrhythmus die Symptome von VHF zu lindern.

Bei der Katheterablation zur Terminierung von Vorhofflimmern wird häufig eine Pulmonalvenenisolation (PVI) durchgeführt. Diese Isolation um die Ostien der Pulmonalvenen wird dabei entweder durch Punkt-zu-Punkt-Läsionen mit Hochfrequenzstrom, linearen Läsionen oder durch ein kryothermales Ballonverfahren erreicht. Dadurch soll die Weiterleitung von Triggerpotenzialen, die häufig aus den in die Pulmonalvenen reichenden Muskelbündel oder der Region um die Pulmonalvenen herum entstehen, unterbunden werden (58).

Die verschiedenen Energieformen sind vergleichbar wirksam (59). Eine durchgehende lineare Läsion führt zu weniger VHF-Rezidiven als eine inkomplette lineare Läsion (60).

Die Katheterablation wird für Patienten empfohlen, die unter einem symptomatischen, paroxysmalen oder persistierenden VHF leiden, das sich durch eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie nicht beherrschen lässt (58).

Die PVI kann bei Patienten, die bereits erfolglos mit antiarrhythmischen Medikamenten behandelt wurden, zu einer besseren Kontrolle des VHF führen als eine weitere Eskalation der medikamentösen Therapie (61,62). Auch kann eine früh begonnene

Rhythmuskontrolle, das heißt <12 Monate nach Diagnosestellung, kardiovaskuläre Komplikationen des VHF reduzieren (46)

Der Erfolg der Ablation wird auch durch den zugrundeliegenden Typ des VHF und die begleitende Herzerkrankung bestimmt. Demnach haben Patienten mit paroxysmalem VHF oder ohne Begleiterkrankungen eine höhere Chance auf Rezidivfreiheit nach Ablation als Patienten mit persistierendem VHF (63). Ein dilatierter linker Vorhof führt ebenso wie eine fortgeschrittene Fibrosierung des Vorhofmyokards häufiger zu Rezidiven (64,65).

In einer Metaanalyse zum langfristigen Erfolg von Katheterablationen zeigte sich bei 53,1 % der Patienten mit vorherigem PAF nach einer Katheterablation nach einem Beobachtungszeitraum von im Durchschnitt 24 Monaten eine Rezidivfreiheit. Bei den Patienten, die vorher persistierendes oder lang-anhaltend persistierendes VHF hatten, lag die Quote niedriger.

Mit mehreren Interventionen, im Durchschnitt 1,5 Prozeduren pro Patient, konnte die Erfolgsrate gesteigert werden, unabhängig von der zugrundeliegenden Art des VHF (66).

Um die Rezidivfreiheit bei Patienten mit persistierendem VHF zu erhöhen, kann die Ablation um zusätzliche lineare Läsionen oder um eine Ablation beruhend auf komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE) erweitert werden. Dies führt jedoch nicht zu weniger Rezidiven im Vergleich zur alleinigen PVI (67).

Die Rate an Komplikationen bei Katheterablationen liegt bei etwa 3-5 %. Zu den häufigsten Komplikationen gehören Herzbeutelamponade, Perikarderguss sowie vaskuläre Komplikationen (arteriovenöse Fistel, Pseudoaneurysma). Selten, aber schwerwiegender sind thromboembolische Ereignisse wie ein Schlaganfall oder eine Transitorische Ischämische Attacke (TIA). Als weitere schwerwiegende Komplikationen sind eine Pulmonalvenenstenose oder Verletzungen des Ösophagus zu nennen (68).

2.6.3 Chirurgische Therapie

Als chirurgische Therapieoption steht bereits seit 1991 die Cox-Maze-Prozedur zur Verfügung. In dieser Prozedur wird operativ das linke Vorhofohr entfernt und es

werden Inzisionen in beiden Vorhöfen so gesetzt, dass keine VHF-Wellen mehr fortgeleitet werden können. In der initialen Studie konnte damit bei allen 22 Patienten das VHF terminiert werden, ohne die kardiale Funktion zu beeinträchtigen (69).

Die von Cox entwickelte Maze-Operation wurde über die Jahre weiterentwickelt und wird nun meist während einer geplanten operativen Versorgung von Klappenerkrankungen oder Bypass-Operationen angewendet. Dies führt zu einer höheren Prävalenz von Sinusrhythmus, insbesondere bei Patienten mit lang-anhaltendem VHF, jedoch nicht zu einem Morbiditäts- oder Mortalitäts-Vorteil (70). In einem großen Review kam man zum gleichen Ergebnis; eine bei der Versorgung von Herzerkrankungen begleitende Cox-Maze-Prozedur führt zu einer doppelt so hohen Prävalenz von Sinusrhythmus, aber auch häufiger zu einer Implantation von Schrittmachern. Eine Auswirkung auf die Morbidität und Mortalität bleibt dabei unklar (71).

2.7 Thromboembolieprophylaxe

Wie bereits erwähnt, erhöht VHF das Risiko für einen Schlaganfall um das Fünffache (36). Das erhöhte Risiko lässt sich insbesondere durch Thrombenbildung im linken Vorhof erklären, die durch die Stase des Blutes bei verlangsamtem Blutfluss begünstigt wird (72).

Eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen wie Vitamin-K-Antagonisten kann das Schlaganfallrisiko um 64 % senken, wobei das Risiko für Blutungen pro Jahr bei 0,2 % liegt (73). Auch bei älteren Patienten mit Fallneigung übersteigen die Vorteile einer Schlaganfall-Prävention die Gefahr einer Blutung (74).

2.7.1 Risikoevaluierung des Schlaganfall- oder Blutungsrisikos

Um das Risiko eines Schlaganfalls besser einschätzen zu können, wurde Ende der Neunzigerjahre der CHADS₂-Score entwickelt. Dieser gibt das Schlaganfallrisiko pro Jahr an und berechnet sich aus Vorerkrankungen wie Diabetes, Herzinsuffizienz, Hypertonus, Schlaganfall oder Transitorische Ischämische Attacke (TIA) in der Vorgeschichte und einem Alter von über 75 Jahren. Für Zutreffendes gibt es jeweils einen Punkt, für einen bereits stattgehabten Schlaganfall oder eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) berechnet man zwei Punkte. Patienten mit 0 Punkten haben das niedrigste Risiko für einen Schlaganfall, pro Punkt mehr im CHADS₂-Score steigt das Risiko für einen Schlaganfall um 1,5 % pro Jahr (75).

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Risikofaktor	Punktzahl
Herzinsuffizienz	+1
Hypertonus	+1
Alter ≥75 Jahre	+2
Diabetes Mellitus	+1
Schlaganfall, TIA, Thromboembolie	+2
Gefäßerkrankung (Infarkt, pAVK)	+1
Alter 65-74 Jahre	+1
Geschlecht (weiblich)	+1

Tabelle 2: Stratifizierung des Schlaganfallrisikos mittels CHA₂DS₂-VASc-Score (76): Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation).

Der CHADS₂-Score wurde 2010 zum CHA₂DS₂-VASc-Score weiterentwickelt. Dabei gibt es wie im CHADS₂-Score jeweils einen Punkt für Herzinsuffizienz, Hypertonus und Diabetes und wie bereits vorher zwei Punkte für einen stattgefundenen Schlaganfall oder eine TIA. Neu hinzugekommen sind jeweils ein Punkt für vaskuläre Erkrankungen (Myokardinfarkt, Periphere Arterielle Verschlusskrankheit), Alter zwischen 65-74 und weibliches Geschlecht. Zusätzlich gibt es nun für ein Alter über 75 zwei Punkte. Die addierten Punkte ergeben dann ein niedriges Risiko, wenn null Punkte zusammenkommen, ein mittleres Risiko mit einem Punkt und ein hohes Risiko ab zwei Punkten (76).

In der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) wird empfohlen, den CHA₂DS₂-VASc-Score zur Risikostratifizierung zu benutzen. Eine Antikoagulation wird für männliche Patienten mit einem oder mehr Punkten und für Frauen mit zwei oder mehr Punkten empfohlen, da sie ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall haben und von einer Antikoagulation profitieren können (siehe Abbildung 1 (10)).

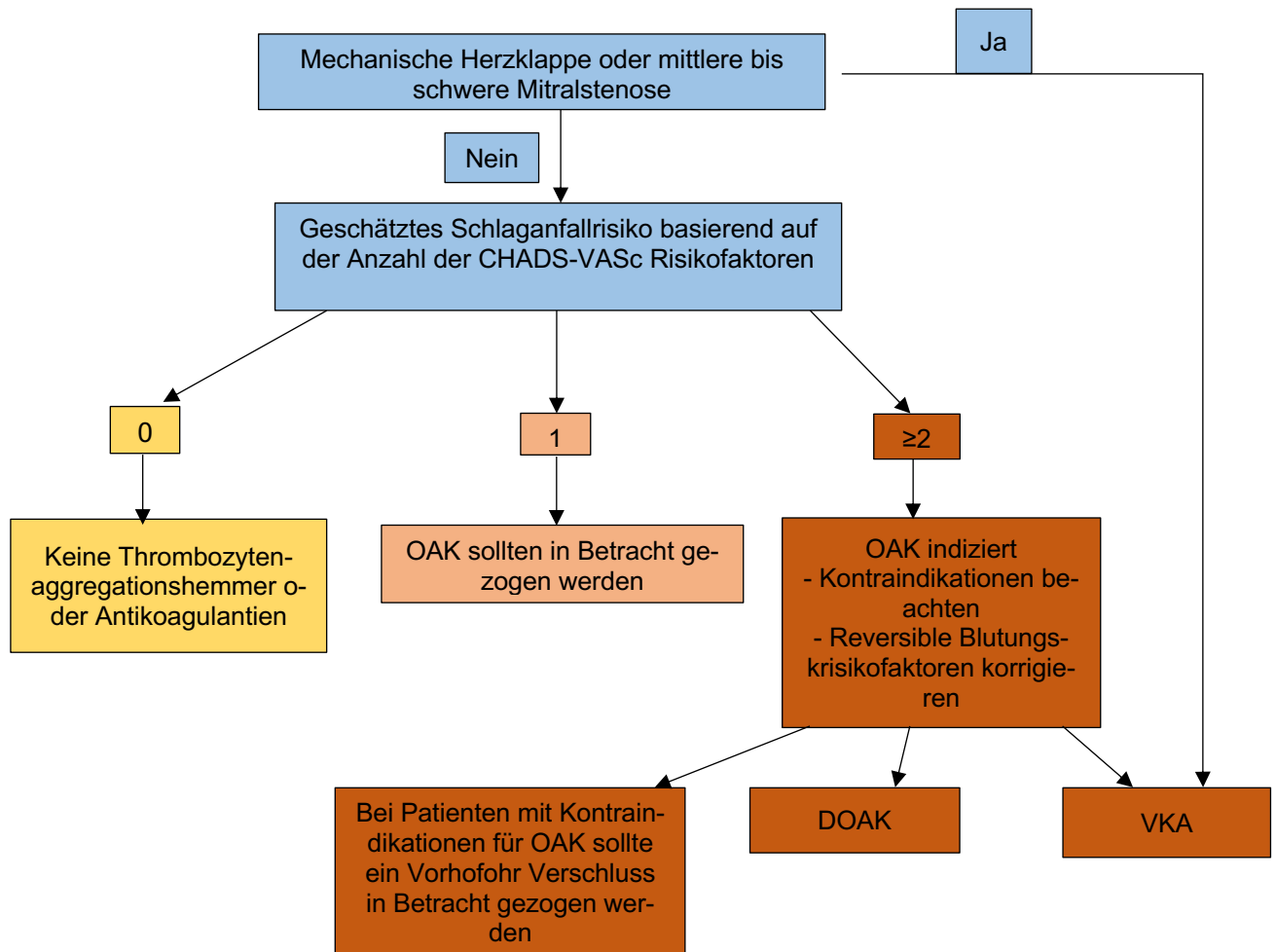


Abbildung 1: Wahl der Antikoagulation bei VHF (10) : ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

Die Entscheidung, welche Antikoagulation verwendet wird, hängt sowohl von den Vorerkrankungen des Patienten als auch von der Therapieadhärenz ab. Um diese einschätzen zu können, wurde der SAME-TT₂R₂-Score entwickelt. Mit diesem Score werden Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Rauchen, ethnische Zugehörigkeit und bereits eingenommene Medikamente erfasst und mit einer Punktzahl versehen. Bei einer Punktzahl von >2 ist mit einer niedrigen TTR (time in therapeutic range) und damit einer schwierigen Einstellung des VKA zu rechnen. Patienten mit VHF und mit einer Punktzahl von >2 sollte eher ein DOAK verschrieben werden, oder es sollte eine engmaschige Betreuung initiiert werden, wenn doch VKA verschrieben werden (77).

Um das Risiko für Blutungen einschätzen zu können, wurde der HAS-BLED-Score entwickelt. Der Score berechnet sich aus jeweils einem Punkt für Hypertonus, Leber- oder Nierenfunktionsstörung, Schlaganfall, stattgefundene Blutung oder Blutungsneigung, instabiler INR (International Normalized Ratio), Alter über 65 Jahre,

Medikamente oder Alkoholabusus. Mit steigender Punktzahl steigt auch das Risiko für intrakranielle oder andere schwere Blutungen (78).

Kürzel	Risikofaktor	Punkte
H	Hypertonus	+1
A	Leber- oder Nierenfunktionsstörung (je 1 Punkt)	+1-2
S	Schlaganfall	+1
B	Blutung	+1
L	Labiler INR (<60 % der Zeit im therapeutischen Bereich)	+1
E	Alter >65 Jahre	+1
D	Medikamente, die für Blutungen prädisponieren oder übermäßiger Alkoholkonsum (je 1 Punkt)	+1-2

Tabelle 3: HAS-BLED-Score (79): A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey

(H = Hypertension, A = abnormal liver or renal function, S = stroke, B = bleeding, L = labile INR, E = elderly, D = drugs or alcohol)

Einige Risikofaktoren für Blutungen sind auch Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse und damit eine Indikation für orale Antikoagulanzen (OAK) (80). Die ESC-Leitlinie empfiehlt auch bei erhöhtem Blutungsrisiko, wenn nötig, die Verschreibung von OAK, dann aber gleichzeitig die Identifizierung von behandlungsfähigen Blutungsrisikofaktoren (1).

Ein 2016 neu entwickelter Score ist der ABC-Score, der das Alter der Patienten, spezielle Biomarker und Blutungen in der Anamnese kombiniert, um das Blutungsrisiko einschätzen zu können (81).

2.7.2 Vitamin-K-Antagonisten

Vitamin-K-Antagonisten (VKA) werden seit über 60 Jahren für die Antikoagulation verwendet. Die meist genutzten sind Warfarin (Coumadin®), Phenprocoumon (Marcumar®) und Acenocoumarol (Sintrom®). VKA behindern die Vitamin-K-Synthese in der Leber, so dass weniger Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren wie Prothrombin, Faktor 7, Faktor 9 und Faktor 10 hergestellt werden.

Die Pharmakokinetik von VKA ist sehr heterogen und wird durch die Ernährung und andere Medikamente beeinflusst. Eine Überwachung der Therapie erfolgt mittels des INR-Wertes, der aus einer Umrechnung des Quick-Wertes entsteht. Die Patienten müssen daher regelmäßig zu Blutuntersuchungen. Bei Beginn einer VKA-Therapie sollte überlappend die Therapie mit niedermolekularen Heparinen erfolgen, da der Wirkeintritt der VKA verzögert ist (82).

Bei einer Unterbrechung der VKA-Therapie kann eine Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen sichergestellt werden (Bridging). Für interventionelle Eingriffe wie eine Katheterablation kann Phenprocoumon jedoch weitergegeben werden, ohne das Risiko für schwere Blutungen zu erhöhen (83). Auch bei kleineren operativen Eingriffen ist eine Unterbrechung der Therapie ohne Bridging möglich. Ohne Bridging treten weniger Blutungen auf (84).

Vitamin-K-Antagonisten können das Risiko für Schlaganfälle um 64 % senken (73). Dabei sollte der Patient einen INR zwischen 2-3 haben, um das Schlaganfallrisiko effektiv zu senken (85). Die Zeit, in der Patienten im Zielbereich des INR liegen, wird als Time in the therapeutic range (TTR) beschrieben. Patienten, die häufiger im Zielbereich liegen, haben eine deutlichere Schlaganfallrisiko-Reduktion, im Vergleich zu Patienten, die seltener im Zielbereich liegen (86).

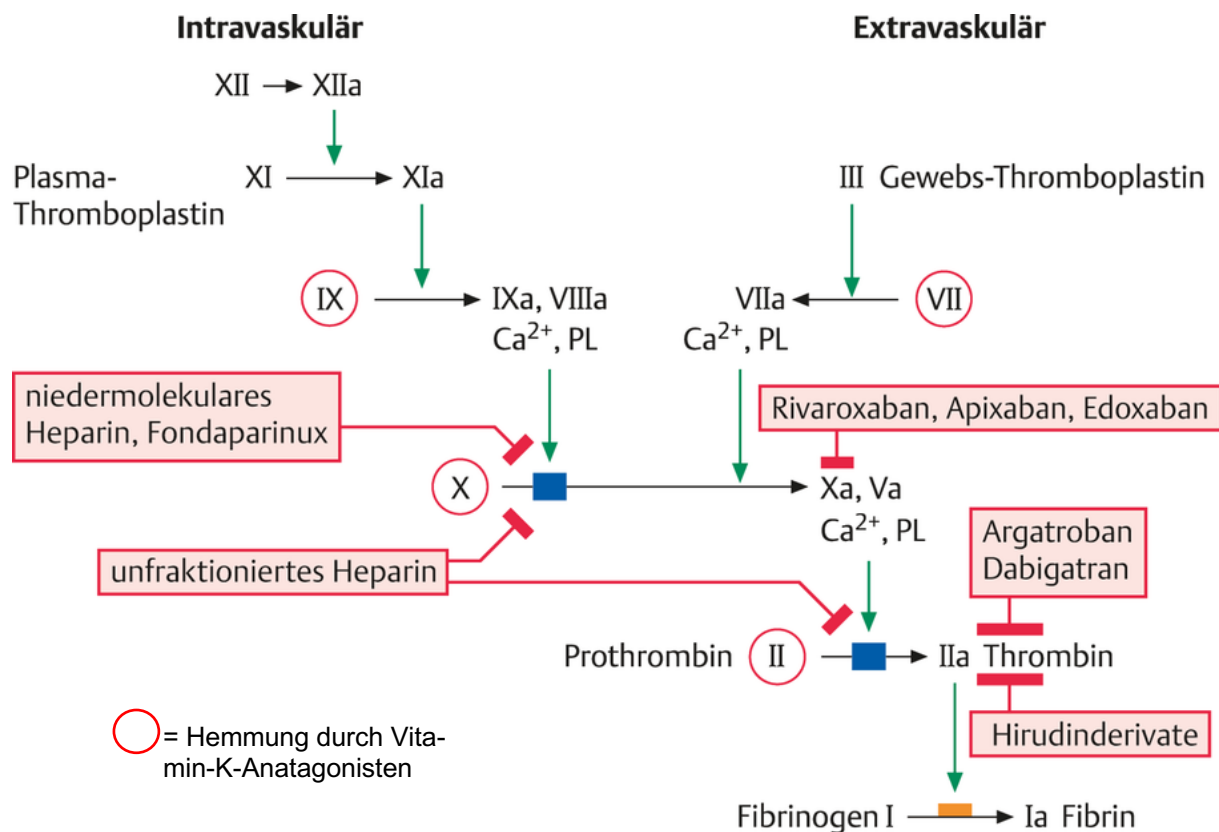


Abbildung 2: Gerinnungskaskade und Einfluss der Antikoagulanzen (nach 87).

2.7.3 Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)

Als Alternative zu VKA sind seit 10 Jahren die neuen oralen Antikoagulanzen zugelassen, auch direkte orale Antikoagulanzen genannt. Bei vergleichbarer Reduktion des Schlaganfallrisikos sind DOAK leichter zu handhaben, da keine Gerinnungskontrolle anhand des INR notwendig ist.

In einer dänischen Studie konnte ein Rückgang von VKA und die Zunahme der Verschreibung von DOAK gezeigt werden (88).

Eine Therapie mit DOAK ist bei Patienten mit einer mechanischen Herzklappe oder einer schweren Mitralstenose kontraindiziert (89,90).

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung zugelassen und zu den direkten oralen Antikoagulanzen gehörend sind Dabigatran als direkter Thrombin-Inhibitor und Apixaban sowie Rivaroxaban als Faktor-Xa-Inhibitoren zu nennen. Seit 2015 ist Edoxaban als weiterer direkter Faktor-Xa-Inhibitor zugelassen.

Dabigatran

Dabigatran ist ein direkter Thrombin-Inhibitor zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, der 2008 zugelassen wurde.

Die Standard-Dosis bei VHF beträgt 2 x tgl. 150 mg. Eine Reduktion der Dosis auf 2 x tgl. 110 mg ist für Patienten über 80 Jahren, mit erhöhtem Blutungsrisiko oder mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-50ml/min) empfohlen. Auch Patienten mit Vorerkrankungen wie Gastritis und Gastroösophagealem Reflux sollten eine reduzierte Dosis erhalten.

Treten schwere Blutungen auf, sollte die Therapie beendet werden. Ist eine rasche Aufhebung der Antikoagulation notwendig, steht mit Praxbind ein spezifisches Antidot zur Verfügung. Eine Unterbrechung der Dabigatran-Therapie für eine Katheterablation ist nicht zwingend notwendig.

Die Therapie mit Dabigatran erfordert keine regelmäßige Gerinnungsparameter-Kontrolle, kann aber über die aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT) abgeschätzt werden (91).

Die Wirksamkeit von Dabigatran wurde in der RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)-Studie untersucht. Dabigatran zeigte sich in zwei Dosen (2 x tgl. 150 mg vs 2 x tgl. 110 mg) im Vergleich zu Warfarin in der Risiko-Reduktion von thromboembolischen Ereignissen nicht unterlegen. Das Risiko für Gastrointestinale Blutungen zeigte sich jedoch erhöht (92).

Apixaban

Apixaban ist ein direkter Faktor-Xa-Hemmer, der 2011 zugelassen wurde. Durch die Hemmung wird die Bildung von Thrombin und damit die Entstehung von Thromben verhindert. Daher wird Apixaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern eingesetzt.

Die Standard-Dosis beträgt 2 x tgl. 5 mg, die bei Patienten mit zwei von 3 der folgenden Kriterien: älter als 80 Jahre, Serumkreatinin >1,5 mg/dl oder Gewicht unter 60 kg auf eine Dosis von 2 x tgl. 2,5 mg reduziert werden sollte. Eine Unterbrechung der Apixaban-Therapie für eine Katheterablation ist nicht zwingend notwendig.

Apixaban ist bei Patienten mit akuten Blutungen oder Leberfunktionsstörungen mit klinisch relevantem Blutungsrisiko kontraindiziert. Eine gleichzeitige Gabe mit Plättchenhemmern wie ASS erhöht das Blutungsrisiko.

Apixaban wirkt sich durch die Thrombinhemmung auch auf die Gerinnungsparameter aPTT und INR aus, jedoch im geringen Maße. Eine Überwachung der Apixaban Wirkung ist über die Messung der Faktor-Xa-Enzymaktivität möglich (93).

In der Studie ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation), die Patienten mit nicht-valvulärem VHF und Risikofaktoren randomisierte und entweder mit Apixaban oder Warfarin behandelte, zeigte sich eine Überlegenheit von Apixaban in der Vermeidung von Schlaganfällen und systemischen Embolien. Gleichzeitig zeigten sich weniger schwere Blutungen (94).

In einer weiteren Studie wurde die Apixaban-Therapie mit einer Therapie mit ASS verglichen. Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da sich eine signifikante Reduktion des Schlaganfallrisikos unter Apixaban zeigte (95).

Rivaroxaban

Rivaroxaban ist ebenfalls ein direkter Faktor-Xa-Hemmer, der 2008 zugelassen wurde. Rivaroxaban wird zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern verwendet. Die Wirkweise ist die gleiche wie bei Apixaban; der Faktor Xa wird gehemmt, und damit die Bildung von Thrombin. Eine Überwachung der Therapie ist nicht notwendig, kann aber über einen Anti-Faktor-Xa-Test erfolgen.

Die Standard-Dosis beträgt 1 x tgl. 20 mg, die bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung auf 1 x tgl. 15mg reduziert werden sollte. Eine Kontraindikation besteht für Patienten mit Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie einhergehen.

Eine gleichzeitige Therapie mit anderen Antikoagulanzen sollte vermieden werden, außer bei einer Umstellung der Therapie oder bei Interventionen, wo die Durchgängigkeit von Kathetern sichergestellt werden soll. Sollte es zu einer schweren Blutung kommen, kann die Antagonisierung mittels Andexanet Alfa erfolgen (96).

Die Wirksamkeit von Rivaroxaban wurde in der ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)-Studie untersucht.

In der randomisierten doppelblinden Studie zeigte sich Rivaroxaban in der Vermeidung von Schlaganfällen und systemischen Embolien im Vergleich zu VKA nicht unterlegen und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit von schweren Blutungen. Gastrointestinale Blutungen traten unter Rivaroxaban-Therapie häufiger auf (97).

3. Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Zwischen Februar 2013 und Oktober 2014 wurden insgesamt 570 Patienten mit symptomatischem VHF, die in der Elektrophysiologie der Asklepios Klinik St. Georg eine Pulmonalvenenisolation (PVI) erhielten, in die vorliegende Analyse eingeschlossen.

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patientendaten. Die Daten der Patienten wurden auf einem für dieses Register entwickelten Fragebogen von den behandelnden Ärzten gesammelt. Auf dem Bogen wurden Basisdaten, Vorerkrankungen, prä-, peri- und postinterventionelle Antikoagulation, Details zur Ablation und Komplikationen nach der Katheterablation erfasst (siehe Anhang). Die erhobenen Daten wurden in einem zentralen Register zusammengefasst und anschließend ausgewertet.

3.2 Ablation

Einschlusskriterien

Alle Patienten wurden vor der Ablation über mögliche Komplikationen und Risiken aufgeklärt und es wurde ein schriftliches Einverständnis eingeholt. Einen Tag vor dem Eingriff erhielten alle Patienten eine transösophageale Echokardiographie, um die linksventrikuläre Funktion zu beurteilen und intrakardiale Thromben auszuschließen. Bei Thromben oder höhergradigen Klappenvitien wurde sich gegen eine PVI entschieden. Voraussetzung für die Ablation war ebenfalls ein per EKG dokumentiertes VHF.

Präprozedurale Vorbereitung

Nach Lagerung des Patienten wurden die EKG-Elektroden, die Defibrillator-Pads und die CARTO-Elektroden angebracht. Die Sedierung wurde im Anschluss mittels Bolusgaben von Midazolam, Fentanyl und Propofol initiiert. Im Weiteren fand eine Fortführung der Analgosedierung mittels kontinuierlicher 1 %iger Propofolinfusion statt.

Während der Prozedur erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter durch eine nichtinvasive Blutdruckmessung, ein 12-Kanal-Oberflächen-EKG und eine Pulsoxymetrie.

Katheterpositionierung

Nach der Hautdesinfektion im Bereich der Punktionsstelle erfolgte die dreifache Punktion der Vena Femoralis in der rechten Leiste und über Seldingertechnik die Anlage von drei Schleusen (zwei 8 French (Fr) Schleusen von St. Jude Medical, Inc. und eine 8 Fr Schleuse von Terumo Medical, Inc.). Über die Schleusen erfolgte dann die Positionierung eines Diagnostikkatheters (entweder 7 Fr Parahisian™ von Biosense-Webster, Inc., oder 6 Fr Inquiry™ von St. Jude Medical, Inc.) in den Koronarvenensinus.

Nachdem der Diagnostikkatheter positioniert worden war, wurde eine transseptale Schleuse vorgeschoben. Über diese Schleuse wurde dann nach Zurückziehen des Führungsdrahtes mittels modifizierter Brockenbrough-Technik das Septum im Bereich der Fossa Ovalis punktiert. Die Kontrolle der transseptalen Punktion erfolgte mittels Fluoroskopie.

Direkt im Anschluss an die Punktion erfolgte die Heparinisierung des Patienten mit einer activated clotting time (ACT) von mindestens 300 Sekunden. Alle 30 Minuten wurde die ACT gemessen und falls nötig per Boli von unfraktioniertem Heparin korrigiert. Zusätzlich erfolgte die kontinuierliche Spülung der transseptalen Schleusen mittels heparinisierten Infusionslösung, um Thrombenbildung oder Luftembolien zu vermeiden.

Über die Punktionsstelle wurde dann eine SL1-Schleuse (St. Jude Medical, Inc) in das linke Atrium vorgeschoben. Im Anschluss erfolgte die Kontrastmittel-Darstellung der Pulmonalvenen mit Imeron-Kontrastmittel in zwei verschiedenen Projektionen; 30° rechts anterior oblique (RAO) und 40° links anterior oblique (LAO).

Über die transseptale Schleuse wurde daraufhin ein spiralförmiger, 10-poliger Diagnostik-Katheter (Lasso®, Biosense Webster, Inc.) in den linken Vorhof und später in die Pulmonalvenen eingeführt.

Hiernach fand eine erneute transseptale Punktion über die Fossa Ovalis statt, es folgten das Einbringen einer SL1-Schleuse und das Vorschieben eines Ablationskatheters.

Elektroanatomische Rekonstruktion

Die dreidimensionale anatomische Rekonstruktion des linken Vorhofs erfolgte dann mit dem CARTO-System® (Carto3, Biosense Webster, Inc.) und einem konventionellen Ablationskatheter mit gekühlter Spitze (8 Fr Navi-Star® Thermo-Cool®, Biosense

Webster, Inc.), der über die zweite Schleuse in den linken Vorhof eingebracht wurde. Die Einmündungen der Pulmonalvenen wurden in der dreidimensionalen Rekonstruktion markiert.

Ablation

Nach der dreidimensionalen Rekonstruktion erfolgte die Positionierung des Lasso-Katheters in den Pulmonalvenen und des Ablationskatheters im antralen Bereich der Pulmonalvenen. Die Ablation erfolgte mittels Radiofrequenz-Ablation mit zirkulären Läsionen rund um die Pulmonalvenen. Die Lage der Ablationsstellen lag dabei antral, um Pulmonalvenenstenosen zu vermeiden. Ziel war eine komplette elektrische Isolation der Pulmonalvenen. Dabei wurde mit einer maximalen Leistung von 40 Watt und einer maximalen Temperatur von 43 °C ablatiert, unter kontinuierlicher Spülung der Katheterspitze mit einer Laufrate von 25 ml/min. Entlang der Hinterwand wurde die Leistung auf 30 Watt reduziert, um den retrokardial gelegenen Ösophagus vor thermischen Verletzungen zu schützen. Dabei wurde die Laufrate der Spülflüssigkeit auf 17 ml/min reduziert.

Der Endpunkt der Ablation war definiert als ein Fehlen von Potenzialen in den Pulmonalvenen nach einer Wartezeit von 30 Minuten, detektiert über den in den Pulmonalvenen platzierten Lasso-Katheter.

Wenn trotz PVI kein Sinusrhythmus erreicht werden konnte, wurde eine Kardioversion mit 200 Joule durchgeführt.

Re-Ablation

Sollten Patienten eine zweite Ablation wegen eines VHF-Rezidivs benötigen, wurde zunächst die vollständige Isolation der Pulmonalvenen überprüft. Dazu wurde erneut ein Lasso-Katheter zur Detektion möglicher Potenziale in den Pulmonalvenen platziert. Bei nicht vollständig isolierten Pulmonalvenen wurden alle noch bestehenden Überleitungsstellen ablatiert. Bei weiterhin vollständig isolierten Pulmonalvenen wurde die Ablation um zusätzliche lineare Läsionen oder komplex fraktionierte Potenziale (CFAE) erweitert.

Postinterventionelles Procedere

Direkt nach der Ablation wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt, um einen Perikarderguss auszuschließen. Nach Entfernung der Katheter und

Schleusen wurde ein Druckverband für 12 h über die Punktionsstelle der rechten Vena Femoralis angebracht.

In der Regel blieben die Patienten für weitere 2 Tage stationär. In dieser Zeit wurde eine erneute Echokardiographie durchgeführt und zum Nachweis eines Sinusrhythmus ein Langzeit-EKG angefertigt. Eine Endoskopie des Ösophagus erfolgte nur bei klinischen Hinweisen auf eine Läsion.

3.3 Antikoagulationsregime

Bei Patienten, die vorher Phenprocoumon erhielten, wurde die Weiterführung der Therapie mit einem Zielbereich des INR von 2-3 empfohlen. Der INR wurde engmaschig kontrolliert.

Bei Patienten, bei denen ein Bridging schon vom niedergelassenen Arzt initiiert wurde, wurde dieses fortgeführt und nach der Ablation entweder wieder mit Phenprocoumon oder einer Therapie mit DOAK begonnen. Dies war abhängig vom Wunsch der Patienten und von möglichen Vorerkrankungen. Das Bridging mittels niedermolekularen Heparinen wurde vor der Ablation mit je 0,01 mg/kg Körpergewicht (KG) 2 x tgl. gegeben. Die Therapie wurde 6 h nach der Entfernung der Schleusen und Katheter abends mit jeweils 0,005 mg/kg KG begonnen. Am nächsten Morgen wurde die Therapie dann wieder mit 0,01 mg/kg KG fortgeführt. Der Ziel-INR lag bei 2-3.

Patienten, die bereits vor der Ablation DOAK erhielten, wurden dazu angehalten, zwei Tage vor dem Eingriff das letzte Mal die Antikoagulation einzunehmen. 6 Stunden nachdem die Schleusen und Katheter entfernt worden waren, wurde mit der Hälfte der Standarddosierung wieder begonnen. Für Dabigatran lag die reduzierte Dosis bei 75 mg, Apixaban wurde mit 2,5 mg begonnen und Rivaroxaban mit 10 mg. Am nächsten Morgen wurde die Therapie dann wieder mit der normalen Dosierung fortgeführt. Diese Patienten erhielten kein Bridging.

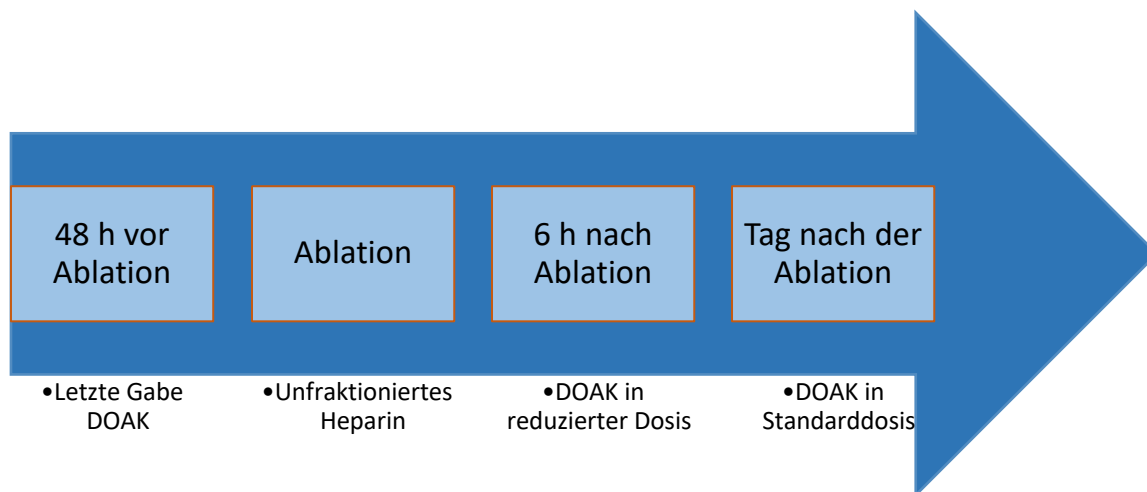


Abbildung 3: Antikoagulationsregime der Patienten, die mit direkten oralen Antikoagulanzen behandelt wurden.

Weiterhin gab es einige Patienten, die bis auf eine plättchenhemmende Therapie vor der Ablation keine Antikoagulation hatten. Bei diesen Patienten wurde dann 6 Stunden nach Beendigung der Ablation mit einer reduzierten Dosis der DOAK begonnen und am Folgetag mit der Standarddosierung weiterbehandelt.

Patienten, die vor der Ablation NMH erhielten, wurden, wie oben beschrieben, für die Ablation mit niedermolekularen Heparinen gebridget und 6 h nach der Ablation wurde eine Therapie mit DOAK initiiert.

3.4 Definition Komplikationen

Die auftretenden Komplikationen wurden anhand der zum Zeitpunkt der Datenerfassung aktuellen EHRA-Leitlinie von 2012 definiert. In dieser Leitlinie werden Komplikationen als schwerwiegend betrachtet, wenn sie zu einer permanenten Verletzung oder zum Tod führen, eine Intervention oder Behandlung benötigen oder zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes führten.

Dazu gehören Blutungskomplikationen, wenn es zu einem Hämatokrit-Abfall von über 20 % kommt oder eine Bluttransfusion benötigt wird. Dies beinhaltet auch Leistenhämatome oder Perikardergüsse, die therapiebedürftig sind.

Alle thromboembolischen Ereignisse wie Schlaganfall, TIA oder arterielle Embolie werden ebenfalls als schwerwiegende Komplikationen gewertet (58).

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung und Sammlung der Daten erfolgte unter der Verwendung von Excel (Microsoft Office Excel, Version 2010) sowie mithilfe der statistischen Analysesoftware SAS (Version 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Alle stetigen Variablen wurden, wenn die Daten normalverteilt waren, als Mittelwert mit Standardabweichungen angegeben, bei ungleicher Verteilung als Median mit den entsprechenden Quartilen.

Messbare Unterschiede zwischen den verschiedenen Antikoagulations-Regimen wurden als Varianz-Analysen berechnet, wenn die Verteilung der Werte normal verteilt war. Bei ungleicher Verteilung wurden die Daten mittels Kruskal-Wallis-Test analysiert. Kategoriale Variablen wurden beschrieben als absolute und relative Häufigkeiten. Unterschiede zwischen den Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder bei zu kleiner Stichprobe mittels exaktem Fisher-Test evaluiert.

Wenn zwei oder mehr Gruppen miteinander verglichen worden sind und der Test für Gruppeneffekte signifikant war, wurde mittels Permutations-Tests ein Zwei-Gruppen-Vergleich durchgeführt, um den p-Wert zu bestimmen.

Alle p-Werte waren zweiseitig. Ein p-Wert $<0,5$ wurde als signifikant angesehen und für Vergleiche wurden angepasste Signifikanz-Level benutzt.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 570 Patienten in das Register eingeschlossen, die anhand ihrer Antikoagulation in 6 unterschiedliche Gruppen eingeteilt wurden.

Die Gruppe 1 (Phen/DOAK) bestand aus 18 Patienten (3,2 %), die vor der Ablation eine Phenprocoumon-Therapie und nach der Ablation eine DOAK-Therapie erhielten.

Die Gruppe 2 (Phen/Phen) bestand aus 120 Patienten (21,1 %), die eine Phenprocoumon-Therapie ohne Bridging erhielten.

Die Gruppe 3 (Phen+NMH) bestand aus 29 Patienten (5,1 %), die eine Phenprocoumon-Therapie mit Bridging für die Ablation erhielten.

Die Gruppe 4 (TAH/DOAK) bestand aus 53 Patienten (9,3 %), die vor der Ablation Thrombozytenaggregationshemmer und keine Antikoagulation erhielten. Nach der Ablation wurden diese Patienten mit DOAK behandelt.

Die Gruppe 5 (DOAK/DOAK) bildete den größten Anteil mit 324 Patienten (56,8 %), die eine DOAK-Therapie sowohl vor als auch nach der Ablation erhielten.

Die Gruppe 6 (NMH/DOAK) bestand aus 26 Patienten (4,5 %), welche vor der Ablation eine NMH-Therapie und nach der Ablation eine DOAK-Therapie erhielten.

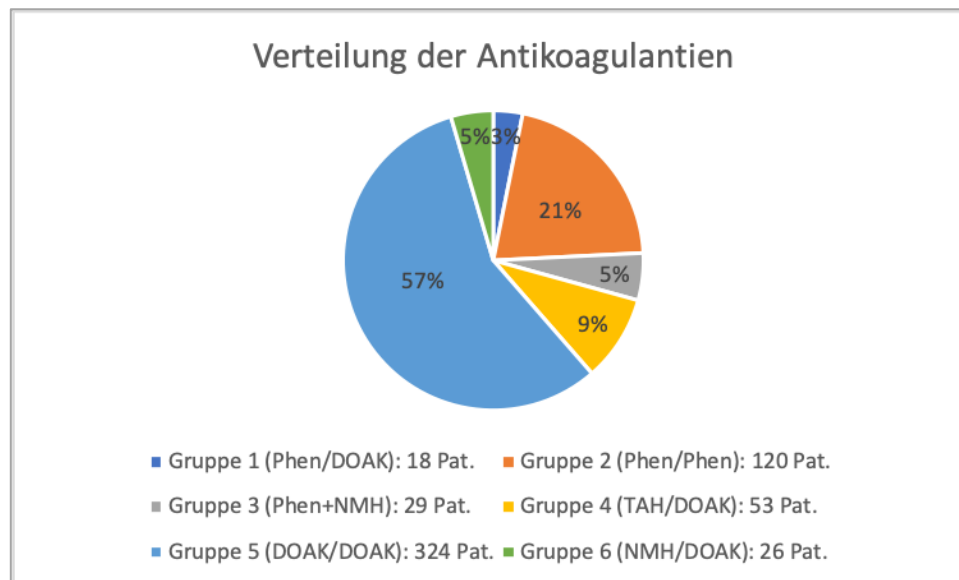


Abbildung 4: Verteilung der Antikoagulantien.

4.1 Basisdaten

Insgesamt wurden 570 Patienten, davon 375 männlich (66 %), in das Register eingeschlossen. Bei 252 Patienten (44 %) bestand ein paroxysmales Vorhofflimmern, bei 306 Patienten (54 %) ein persistierendes Vorhofflimmern und bei 12 Patienten (2 %)

ein lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern. Das mittlere Alter betrug 64,1 Jahre (± 10 Jahre) und der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) $27,9 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 10,7 \text{ kg/m}^2$). Der CHA₂DS₂-VASC-Score betrug im Median 2,0 (1,0; 3,0) und der HASBLED-Score 2,0 (1,0; 2,0).

Als häufigste Vorerkrankung bestand bei 358 Patienten (63 %) eine Hypertension und bei 176 Patienten (31 %) eine strukturelle Herzerkrankung. Insgesamt 42 Patienten (7 %) hatten bereits einen Schlaganfall oder eine TIA in der Vorgeschichte.

Patienten, die vor der Ablation keine Antikoagulation erhielten, waren signifikant jünger und hatten weniger Vorerkrankungen. Der CHA₂DS₂-VASC-Score war in dieser Gruppe damit auch niedriger (im Median 0). Außerdem lag bei Patienten, die vorher keine Antikoagulation erhielten, im Vergleich zu Gruppe 2,3 und 5 mit 71,7 % (38/53) signifikant häufiger ein paroxysmales Vorhofflimmern vor und im Vergleich mit diesen Gruppen mit 24,5 % (13/53) seltener ein persistierendes Vorhofflimmern (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Basisdaten der verschiedenen Antikoagulationsgruppen.

Variable	Ge- samt N=570	Gruppe 1 (Phen/ DOAK) N=18	Gruppe 2 (Phen/ Phen) N=120	Gruppe 3 (Phen+ NMH) N=29	Gruppe 4 (TAH/ DOAK) N=53	Gruppe 5 (DOAK/ DOAK) N=324	Gruppe 6 (NMH/ DOAK) N=26	p- Wert
Alter (Jahre)	64.1 ± 10.0	68.8 ± 8.0*	66.7 ± 8.8 [¶]	64.6 ± 8.5 [§]	54.1 ± 10.8* ^{¶,§,#,*}	64.6 ± 9.6 [#]	62.8 ± 10.3**	<0.00 1
Männlich, n (%)	375 (66)	8 (44)	70 (58)	21 (72)	44 (83)	213 (66)	19 (73)	0.011
BMI	27.9 ± 10.7	26.5 ± 3.7	28.1 ± 4.2	28.5 ± 4.9	26.7 ± 4.7	28.1 ± 13.6	28.2 ± 5.3	0.95
Strukturelle Herzerkrankung, n (%)	176 (31)	5 (28)	46 (38)*	14 (48)**	5 (9)* ^{¶,§}	95 (29) [¶]	11 (42) [§]	<0.00 1
Hypertension, n (%)	358 (63)	11 (61)*	92 (77)**	24 (83) [¶]	10 (19)* ^{¶,§,#}	206 (64) [§]	15 (58) [#]	<0.00 1
Diabetes, n (%)	64 (11)	3 (17)	16 (13)	2 (7)	0 (0)	39 (12)	4 (15)	0.11
Stattehabter Schlagan- fall/TIA, n (%)	42 (7)	2 (11)	13 (11)	2 (7)	1 (2)	23 (7)	1 (4)	0.38
Paroxysmales VHF, n (%)	252 (44)	6 (33)	51 (42.5)*	10 (34.5)**	38 (71.7)* ^{¶,§}	129 (40) [¶]	18 (69)	<0.00 1
Persistieren- des VHF, n (%)	306 (54)	11 (61)	63 (52.5)*	18 (62.1)**	13 (24.5)* ^{¶,§}	193 (59) [¶]	8 (31)	<0.00 1
Lang-anhal- tend persistie- rendes VHF, n (%)	12 (2)	1 (6)	6 (5)	1 (3.4)	2 (3.8)	2 (1)	0 (0)	0.052
CHA ₂ DS ₂ Vasc -Score	2.0 (1.0, 3.0)	3.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.0, 4.0)	2.0 (2.0, 3.0)	0.0 (0.0, 1.0)	2.0 (1.0, 3.0)	2.0 (1.0, 4.0)	<0.00 1
HAS-BLED- Score	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 3.0)*	2.0 (2.0, 2.5)*	2.0 (2.0, 2.0)	0.0 (0.0, 1.0)	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 2.0)	<0.00 1

Anmerkung: VHF = Vorhofflimmern, DOAK = direkte orale Antikoagulanzen, NMH = Niedermolekulare Heparine, TIA = Transitorisch-ischämische Attacke, BMI = Body-Mass-Index, Phen = Phenprocoumon, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer

*,[¶],[§],[#],⁺,^{**}: Symbole geben signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen an. Werte als n (%), Durchschnitt ± Standardabweichung oder Median (25., 75. Perzentile) angegeben. p-Werte der Vergleiche zwischen den verschiedenen Antikoagulationsgruppen basieren auf Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen. p-Werte für kardinale Variablen basieren auf der Varianzanalyse (ANOVA) oder dem Kruskal-Wallis-Test für den Median.

4.2 Verteilung der direkten oralen Antikoagulantien

Gruppe 5 war mit 324 Patienten die größte Gruppe. Die Häufigkeit der verschiedenen direkten oralen Antikoagulantien war innerhalb dieser Gruppe ungleichmäßig verteilt.

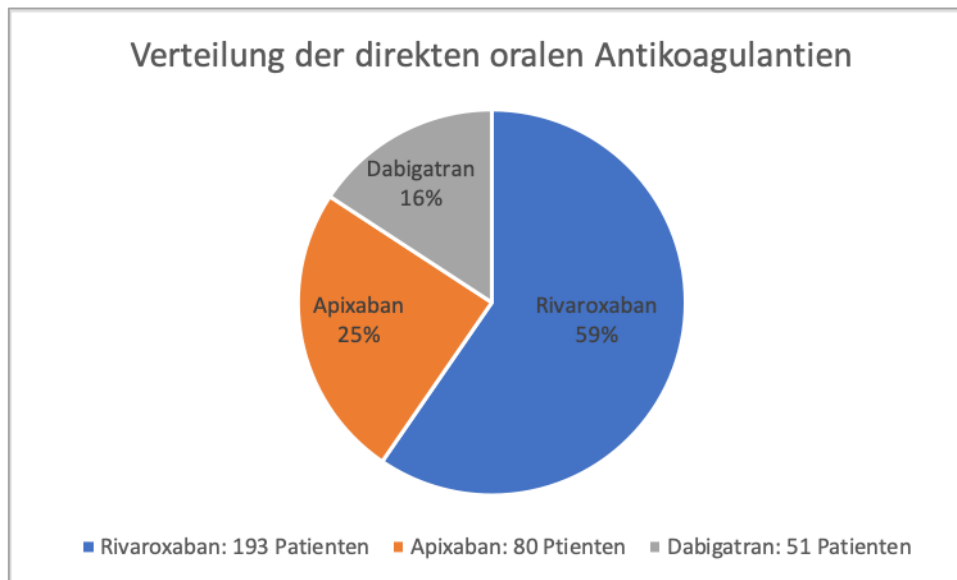


Abbildung 5: Verteilung der direkten oralen Antikoagulantien

Am häufigsten erfolgte die Therapie mit Rivaroxaban ($n = 193$, 59,6 %). Die Dosierung von Rivaroxaban erfolgte bei 176 der behandelten Patienten in der Standarddosierung mit 1 x tgl. 20 mg (91 %). Die reduzierte Dosis mit 1 x tgl. 15 mg erhielten nur 17 Patienten (9 %).

Mit Apixaban wurden 80 Patienten behandelt (24,7 %). Die Mehrheit der Patienten mit 78 Patienten (98 %) erhielt die Dosierung mit 2 x tgl. 5mg. Eine reduzierte Dosis mit 2 x tgl. 2,5 mg erhielten lediglich 2 Patienten (2 %).

Mit Dabigatran wurden lediglich 51 Patienten (15,7 %) behandelt. Auch hier erfolgte die Dosierung beim überwiegenden Teil der Patienten (37 Patienten, 73 %) mit der Standarddosierung mit 2 x tgl. 150 mg. Eine reduzierte Dosis mit 2 x tgl. 110 mg erhielten lediglich 14 der Patienten (27 %).

Auffällig ist, dass Patienten, die mit Dabigatran behandelt wurden, signifikant häufiger einen Schlaganfall oder eine TIA in der Vorgeschichte hatten als Patienten, die mit Apixaban behandelt wurden (6 vs. 1; $p = 0,044$). Bei Patienten hingegen, die mit Apixaban behandelt wurden, lag im Vergleich zu Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt wurden, signifikant häufiger eine strukturelle Herzerkrankung vor (41 vs. 23; $p = 0,006$).

Sowohl der CHA₂DS₂-VAsc-Score als auch der HAS-BLED-Score lagen im Median in allen DOAK-Gruppen bei 2.

Tabelle 5: Basisdaten der Patienten, die mit den direkten oralen Antikoagulanzen behandelt wurden (Gruppe 5).

Variable	Gesamt N=324	Rivaroxaban N=193	Apixaban N=80	Dabigatran N=51	p-Wert
Alter (Jahre)	64.6 ± 9.6	64.8 ± 9.7	64.1 ± 10.2	64.3 ± 8.6	0.83
Männlich, n (%)	213 (66)	131 (68)	45 (56)	37 (73)	0.1
BMI	28.1 ± 13.6	28.9 ± 17.3	26.9 ± 4.5	27.0 ± 4.2	0.45
Strukturelle Herz-erkrankung, n (%)	95 (29)	44 (23)*	33 (41)*	18 (35)	0.006
Hypertension, n (%)	206 (64)	127 (66)	44 (55)	35 (69)	0.17
Diabetes, n (%)	39 (12)	24 (12)	9 (11)	6 (12)	0.96
Stattgehabter Schlag-anfall/TIA, n (%)	23 (7)	16 (8)*	1 (1)**	6 (12)**	0.044
Paroxysmales VHF, n (%)	129 (40)	82 (42)	34 (42.5)	13 (25)	0.08
Persistierendes VHF, n (%)	193 (59)	109 (56)	46 (57.5)	38 (75)	0.06
Lang-anhaltend persistierendes VHF, n (%)	2 (1)	2 (1)	0 (0)	(0)	0.51
CHA ₂ DS ₂ Vasc-Score	2.0 (1.0, 3.0)	2.0 (1.0, 3.0)	2.0 (1.0, 3.0)	2.0 (2.0, 3.0)	0.67
HAS-BLED-Score	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (2.0, 2.0)	0.05

Anmerkung: VHF = Vorhofflimmern, TIA = Transitorisch-ischämische Attacke.

*, **: Symbole geben signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen an. Werte als n (%), Durchschnitt ± Standardabweichung oder Median (25., 75. Perzentile) angegeben. p-Werte der Vergleiche zwischen den verschiedenen Antikoagulationsgruppen basieren auf Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen. p-Werte für kardinale Variablen basieren auf der Varianzanalyse (ANOVA) oder dem Kruskal-Wallis-Test für den Median.

4.3 Prozedur-Details

Die Dauer des Eingriffs lag im Durchschnitt bei 130,4 Minuten ($\pm 49,7$ Minuten).

Die Anzahl der Re-Ablationen lag bei insgesamt 38 % (216/570). In Gruppe 2, in der Patienten Phenprocoumon ohne Bridging erhielten, war im Vergleich zu Gruppe 5 die dokumentierte Ablation häufiger eine Re-Ablation {Phen/Phen 58 Patienten (45 %) vs. DOAK/DOAK 112 Patienten (35 %)}. Die Anzahl der Re-Ablationen war innerhalb der DOAK-Gruppe vergleichbar.

Auch in Gruppe 4 (TAH/DOAK), in welcher die Patienten zunächst keine Antikoagulation, sondern nur Thrombozytenaggregationshemmer erhielten, war der dokumentierte Eingriff für 32 % der Patienten eine Re-Ablation (17 Patienten).

In den Gruppen, die vor der Ablation mit Phenprocoumon behandelt wurden (Gruppe 1, 2 und 3), lag der INR bei Aufnahme im Median interessanterweise lediglich in der Gruppe 2 im Zielbereich mit 2,3 (Gruppe 1: 1,7 vs. Gruppe 2: 2,3 vs. Gruppe 3: 1,9).

Insgesamt lag die ACT mit maximalen Werten von durchschnittlich 346 Sekunden ($\pm 68,7$) im Zielbereich. In Gruppe 2 (Phen/Phen) lag die ACT mit maximal durchschnittlich 388 Sekunden oberhalb des Zielbereiches und war signifikant höher als in Gruppe 5 (DOAK/DOAK) {Phen/Phen 388 Sekunden (± 53 Sekunden) vs. DOAK/DOAK 333 Sekunden (± 67 Sekunden)}.

Weitere Details finden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Prozedur-Details der verschiedenen Antikoagulationsgruppen.

Variable	Gesamt N=570	Gruppe 1 (Phen/ DOAK) N=18	Gruppe 2 (Phen/ Phen) N=120	Gruppe 3 (Phen+ NMH) N=29	Gruppe 4 (TAH/ DOAK) N=53	Gruppe 5 (DOAK/ DOAK) N=324	Gruppe 6 (NMH/ DOAK) N=26	p- Wert
Prozedur Dauer (min)	130.4 ± 49.7	126.2 ± 53.7	128.2 ± 39.7	136.4 ± 54.8	125.1 ± 40.1	129.7 ± 51.2	156.9 ± 73.3	0.11
Re-Ablation n (%)	216 (38%)	7 (39%)	58 (48%)	14 (48%)	17 (32%)	112 (35%)	8 (31%)	0.083
Schwer- wiegende Komplika- tionen, n (%)	13 (2)	3 (17)**	2 (2)*	1 (3)	1 (2)	6 (2)**	0 (0)	0.003
Minor Komplika- tionen n (%)	36 (6)	1 (7)	10 (8)	1 (4)	1 (2)	19 (6)	4 (15)	0.26
INR bei Auf- nahme	1.1 (1.0, 1.9)	1.7 (1.3, 1.9)	2.3 (2.1, 2.5)	1.9 (1.7, 2.5)	1.0 (0.9, 1.0)	1.1 (1.0, 1.2)	1.0 (1.0, 1.1)	<0.00 1
INR bei Ent- lassung	n.a.	1.8 ± 0.4	2.5 ± 0.5	1.8 ± 0.7	n.a.	n.a.	n.a.	<0.00 1
ASS-Thera- pie, n (%)	18 (3)	(0)	2 (2)*	(0)**	10 (19)**;¶	5 (2)¶	1 (4)	<0.00 1
Clopidogrel- Therapie, n (%)	5 (1)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1)	0 (0)	0.22
ACT min (sek)	190.5 ± 78.2	227.1 ± 82.1*	229.7 ± 91.6**;¶;§	204.5 ± 106.6	159.9 ± 56.9**	179.6 ± 68.1¶	168.6 ± 54.7§	<0.00 1
ACT max (sek)	346.9 ± 68.7	364.3 ± 48.0	388.3 ± 53.8**;¶	354.6 ± 104.6	328.0 ± 59.5*	333.9 ± 67.3**	337.3 ± 47.1¶	<0.00 1
Heparin gesamt (IU)	10407.2 ± 3255.6	8750.0 ± 1808.9	7833.3 ± 1758.9	9241.4 ± 3110.0	10764.2 ± 2399.1	11301.2 ± 3245.3	12865.4 ± 3623.7	<0.00 1

Anmerkung: *,¶,§,#,+, **: Symbole geben signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen an
VHF = Vorhofflimmern, DOAK = direkte orale Antikoagulanzen, NMH = Niedermolekulare Heparine,
Phen = Phenprocoumon, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer, ASS = Acetylsalicylsäure, ACT =
Activated Clotting Time.

*,¶,§,#,+, **: Symbole geben signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen an
Werte als n (%), Durchschnitt ± Standardabweichung oder Median (25., 75. Perzentile) angegeben. p-
Werte der Vergleiche zwischen den verschiedenen Antikoagulationsgruppen basieren auf Chi-Quadrat-
Tests für kategoriale Variablen. p-Werte für kardinale Variablen basieren auf der Varianzanalyse (A-
NOVA) oder dem Kruskal-Wallis-Test für den Median.

Prozedur-Details der Patienten, die mit den neuen direkten oralen Antikoagulanzen
behandelt wurden (Gruppe 5), sind in Tabelle 7 angegeben.

Tabelle 7: Prozedur-Details der Patienten, die mit den direkten oralen Antikoagulanzen behandelt wurden (Gruppe 5).

Variable	Gesamt N=324	Rivaroxaban N=193	Apixaban N=80	Dabigatran N=51	p-Wert
Prozedur Dauer (min)	129.7 ± 51.2	128.8 ± 56.7	130.2 ± 46.0	132.2 ± 35.5	0.91
Re-Ablation n (%)	112 (35)	63 (33)	32 (40)	17 (33)	0.5
Schwerwiegende Komplikationen, n (%)	6 (2)	3 (2)	2 (3)	1 (2)	0.87
Minor Komplikationen, n (%)	19 (6)	11 (6)	3 (4)	5 (10)	0.35
INR bei Aufnahme	1.1 (1.0, 1.2)	1.1 (1.0, 1.2)*	1.0 (1.0, 1.1)	1.0 (1.0, 1.1)*	0.006
ASS- Therapie, n (%)	5 (2)	4 (2)	1 (1)	0 (0)	0.55
Clopidogrel- Therapie, n (%)	4 (1)	0 (0)*	2 (3)	2 (4)*	0.039
ACT min (sek)	179.6 ± 68.1	184.0 ± 65.5	175.0 ± 85.2	170.1 ± 43.5	0.34
ACT max (sek)	333.9 ± 67.3	335.9 ± 60.7*	315.7 ± 88.5**	354.6 ± 43.6***	0.005
Heparin gesamt (IU)	11301.2 ± 3245.3	11495.3 ± 3255.9	11250.0 ± 3386.5	10647.1 ± 2936.5	0.25

Anmerkung: ASS = Acetylsalicylsäure, ACT = Activated Clotting Time.

*, **: Symbole geben signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen an. Werte als n (%), Durchschnitt ± Standardabweichung oder Median (25., 75. Perzentile) angegeben. p-Werte der Vergleiche zwischen den verschiedenen Antikoagulationsgruppen basieren auf Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen. p-Werte für kardinale Variablen basieren auf der Varianzanalyse (ANOVA) oder dem Kruskal-Wallis-Test für den Median.

4.4 Komplikationen

Die Inzidenz schwerwiegender Komplikationen aller Patienten lag bei 2 % (13/570), die Inzidenz von nicht schwerwiegenden (minor) Komplikationen insgesamt bei 6 % (36/570).

Die höchste Inzidenz von schwerwiegenden Komplikationen wurde in Gruppe 1, in welcher die Patienten von Phenprocoumon auf direkte orale Antikoagulanzen umgestellt wurden, mit 17 % beobachtet (3 Patienten).

Die Inzidenz schwerwiegender Komplikationen war in Gruppe 1 statistisch signifikant erhöht im Vergleich zu Gruppe 2 (Phen/Phen) mit lediglich 2 % Komplikationen {Phen/DOAK 2 (17 %) vs. Phen/Phen 2 (2 %), $p = 0,04$ }. Auch im Vergleich zur Gruppe 5 (DOAK/DOAK), war die Inzidenz der Komplikationen in Gruppe 1 deutlich erhöht {Phen/DOAK 2 (17 %) vs. DOAK/DOAK 6 (2 %); $p = 0,021$ }.

Der Wechsel von einer Phenprocoumon-Therapie prä-prozedural und DOAK post-prozedural resultierte in einer höheren Komplikationsrate im Vergleich zur kontinuierlichen Phenprocoumon- oder DOAK-Therapie prä- und post-prozedural (siehe Tabelle 6).

Zwischen den Patienten der verschiedenen direkten oralen Antikoagulanzen wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit der Komplikationen gesehen (siehe Tabelle 7).

Als schwerwiegende Komplikationen entwickelte ein Patient in Gruppe 1 (Phen/DOAK) ein Aneurysma der Femoralarterie, das einer Intervention mittels Thrombininjektion bedurfte. Ein weiterer Patient hatte post-interventionell einen Perikarderguss entwickelt, der drainiert werden musste.

Als schwerwiegendste Komplikation erlitt ein Patient dieser Gruppe einen Hirnstamminfarkt. Am Abend der Ablation klagte der Patient über Doppelbilder und wurde auf die Stroke Unit verlegt. Im CT waren keine Zeichen einer Blutung oder Ischämie sichtbar. Auch im MRT am nächsten Tag konnte die akute Ischämie radiologisch nicht nachgewiesen werden.

Bei diesem Patienten lag der INR am Tag der Prozedur bei 2,0 und bei 1,89 am Tag nach dem Eingriff. Dieser Patient wurde nach der Ablation abends auf 1 x 2,5 mg Apixaban und am Folgetag auf 2 x tgl. 5mg umgestellt.

In der Gruppe 2 (Phenprocoumon ohne bridging) erlitten 2 Patienten (2/120, 2 %) eine schwerwiegende Komplikation. Ein Patient zeigte post-interventionell ein Aneurysma der Femoralarterie, das einer Thrombininjektion bedurfte. Ein weiterer Patient entwickelte ein Hämatom in der Leiste, welches einen HKT-Abfall von >20 % zur Folge hatte. Eine Transfusion wurde nicht notwendig.

In der Gruppe 3 (Phenprocoumon mit bridging) lag die Komplikationsrate bei 3 % (1 Patient). Dieser Patient entwickelte ein Leistenhämatom, welches einen HKT-Abfall von >20 % zur Folge hatte, jedoch keiner Therapie bedurfte.

In der Gruppe 4 (TAH/DOAK) gab es einen Patienten (1/53 Patienten, 3 %) mit einem Aneurysma der Femoralarterie, das einen HKT-Abfall von >20 % zur Folge hatte und einer Thrombininjektion bedurfte.

In der Gruppe 5, in welcher die Patienten nur mit direkten oralen Antikoagulanzen behandelt wurden, gab es insgesamt 6 schwerwiegende Komplikationen (2 %). 4 Patienten entwickelten einen Perikarderguss, der jeweils drainiert werden musste. Bei 3 Patienten wurde der Erguss während der Ablation oder direkt im Anschluss sonographisch nachgewiesen. Diese Patienten erhielten kurzfristig zur Überbrückung Fraxiparin, wurden aber mit der regulären DOAK-Therapie entlassen. Bei der anderen Patientin zeigte sich in der Kontroll-Echokardiographie zunächst kein Perikarderguss. Diese Patientin stellte sich 4 Tage nach der Ablation mit Dyspnoe in der Notaufnahme vor, mit einem hämodynamisch relevanten Perikarderguss.

Ein weiterer Patient entwickelte ein Hämatom in der Leiste, sodass eine Transfusion von zwei Erythrozytenkonzentraten notwendig wurde. Ein anderer Patient entwickelte eine Lungenembolie, die zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt von >48h führte.

In der Gruppe 6 (NMH/DOAK) wurden keine schwerwiegenden Komplikationen beobachtet.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Da es zum Zeitpunkt der Erhebung der Daten im Jahre 2013 nur wenige Studien zur Sicherheit der neuen direkten oralen Antikoagulanzen gab, war es das Ziel des Registers, die Sicherheit der DOAK bei Katheterablation zu evaluieren.

Die zentralen Ergebnisse dieser Studie sind:

1. Die Rate an schwerwiegenden Komplikationen zwischen Patienten, die mit DOAK behandelt werden, und Patienten, die mit Phenprocoumon behandelt werden, ist vergleichbar.
2. Zwischen den untersuchten drei direkten oralen Antikoagulanzen gibt es keine Unterschiede bezüglich der Komplikationsrate.
3. Eine Umstellung im Rahmen des Eingriffes von Phenprocoumon auf ein DOAK führt zu einer signifikant höheren Rate an schwerwiegenden Komplikationen.
4. Trotz der damals noch geringen Erfahrung mit DOAK ist bereits 2013/2014 der überwiegende Teil der Patienten mit den neuen oralen Antikoagulanzen behandelt worden.

5.2 Verteilung der Antikoagulationsregime

In der vorliegenden Studie konnten sechs verschiedene Antikoagulations-Gruppen identifiziert werden. Dies verdeutlicht, die inhomogene Situation der der Versorgung mit OAK von Patienten mit Vorhofflimmern zum damaligen Zeitpunkt.

Wie eingangs erwähnt, wurde der überwiegende Teil der Patienten (324 von 570 Patienten) mit DOAK behandelt. Innerhalb dieser Gruppe wurde von den Patienten am häufigsten Rivaroxaban eingenommen.

Die zweitgrößte Gruppe des Registers waren Patienten, die mit Phenprocoumon ohne Bridging behandelt wurden. Bereits zum Zeitpunkt der Studie wurde in den Leitlinien ein Bridging bei Phenprocoumon nicht mehr empfohlen, da sich unter Bridging vermehrt lokale Blutungskomplikationen gezeigt hatten (58).

Diese Empfehlung spiegelt sich auch in den erhobenen Daten wider. So war lediglich bei 5 % der Patienten bei subtherapeutischen INR ein Bridging mit Niedermolekularen Heparinen notwendig.

Da insgesamt nur wenige Patienten mit Bridging behandelt wurden, zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz schwerwiegender Komplikationen zwischen Patienten mit Phenprocoumon und Bridging (Gruppe 3) und Patienten mit Phenprocoumon ohne Bridging (Gruppe 2).

Der häufige Einsatz von DOAK deckt sich auch mit einer europaweiten Umfrage der EHRA, wo bereits 92,3 % der teilnehmenden Zentren angaben, Erfahrung mit DOAK zu haben (98). Auch in einer Metaanalyse von 2014 waren bereits 59,2 % der Patienten mit DOAK behandelt worden (99).

Diese Zunahme der Häufigkeit erfolgte recht rasch, wo doch 2013 in einer europaweiten Umfrage erst 6,1 % der Patienten mit DOAK als orale Antikoagulation behandelt worden waren (100).

Kombination von Antikoagulanzen mit Thrombozytenaggregationshemmern

In diesem Register wurde nur ein kleiner Teil der Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) wie Aspirin oder Clopidogrel behandelt. Die meisten Patienten, die mit TAH behandelt wurden, waren in der Gruppe, die vor der Ablation keine orale Antikoagulation erhielt (Gruppe 4), und sie wurden nach der Ablation auf DOAK umgestellt. Eine gleichzeitige Gabe von TAH und DOAK führt ebenso wie eine gleichzeitige Therapie von VKA mit THA zu einem erhöhten Risiko von schwerwiegenden Blutungen (101,102).

5.3. Sicherheit der Direkten Oralen Antikoagulanzen

Die Therapie mit Phenprocoumon ist eine gut erforschte und sichere Methode, um die Gefahr thromboembolischer Ereignisse für Patienten nach Katheterablation zu minimieren (103).

Die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen oralen Antikoagulanzen bei Kathetereingriffen hingegen war zum Zeitpunkt des Registers noch nicht ausreichend erforscht, großangelegte Studien wurden erst in den folgenden Jahren veröffentlicht (104,105).

Insbesondere fehlten Empfehlungen zur periinterventionellen Handhabung, was zu großen Unterschieden in verschiedenen Zentren in Europa führte (98). Auch gab es im Jahre 2013 noch keine Medikamente zur Antagonisierung im Falle einer schweren Blutung, was zu einem zunächst vorsichtigen Umgang mit den DOAK führte. Die Zulassung eines Antidotes für Dabigatran erfolgte 2015, seit 2019 gibt es auch ein Antidot für Rivaroxaban und Apixaban (106,107).

In unserem Register wurde die letzte DOAK-Dosis unabhängig von der Nierenfunktion oder des CHA₂DS₂-VASc-Scores 48 h vor Ablation gegeben. 6 h nach der Ablation wurde die Antikoagulation mit der Hälfte der ursprünglichen Dosis wieder begonnen, um am nächsten Morgen mit der vollen Dosis weiterzuthreatieren. Diese Strategie wurde so nur in wenigen Zentren verfolgt (98).

Auch Studien, die die Sicherheit und Wirksamkeit der DOAK während Kathetereingriffen mit VKA verglichen, fehlten zu dem Zeitpunkt. In unserer Studie zeigte sich im Vergleich der 2 größten Gruppen, Gruppe 2 (Phen/Phen) und Gruppe 5 (DOAK/DOAK), eine vergleichbare Inzidenz von schwerwiegenden Komplikationen mit 2 %.

Diese Beobachtung wird auch durch mittlerweile durchgeführte Studien unterstützt. So zeigt sich im Vergleich die Gabe von Rivaroxaban ohne Unterbrechung und die Gabe von VKA ohne Unterbrechung ähnlich sicher (108). Interessanterweise wurde beobachtet, dass Patienten, die Rivaroxaban erhielten, mehr Heparin benötigten, um die Ziel-ACT zu erreichen. Diese Beobachtung konnten wir in unserem Register nicht bestätigen.

Auch die Gabe von Dabigatran und Apixaban ist ebenso sicher wie die Gabe von VKA ohne Bridging in Bezug auf thromboembolische Ereignisse und schwerwiegende Blutungskomplikationen (109,110). Calkins et al. zeigten in ihrer Studie für Patienten, die Dabigatran einnahmen, sogar eine niedrigere Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen (109).

Ein großangelegtes Review unterstützt diese Beobachtungen ebenfalls. Eine Therapie mit DOAK, mit Unterbrechung oder ohne, ist ähnlich sicher wie die kontinuierliche Gabe von VKA und vergleichbar wirksam im Verhindern von thromboembolischen

Ereignissen. Für die Therapie mit DOAK spricht eine signifikant niedrigere Rate an nicht schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Interessanterweise konnten Wu et al. auch zeigen, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen der kontinuierlichen und der unterbrochenen Gabe von DOAK gibt, in Bezug auf schwerwiegende Komplikationen (111).

In unserem Register konnte man die signifikant erniedrigte Rate an nicht schwerwiegenden Blutungskomplikationen nicht bestätigen. Auch unter der DOAK-Therapie kam es mit 6 % zu nicht schwerwiegenden Blutungen, vergleichbar mit den anderen Antikoagulationsgruppen.

In unserem Register zeigte sich nicht nur eine vergleichbare Sicherheit hinsichtlich möglicher Blutungskomplikationen, sondern auch eine vergleichbare Wirksamkeit der DOAK, in Bezug auf das Verhindern von thromboembolischen Ereignissen. In der Gruppe, die mit DOAK behandelt wurde, gab es keinerlei thromboembolische Ereignisse. Der einzige Patient, der einen Insult zeigte, war in der Gruppe, die von VKA auf DOAK umgestellt wurde.

Unterschiede Low-Dose- und High-Dose-Therapie

Alle schwerwiegenden Komplikationen wurden in unserem Register bei Patienten beobachtet, die die höhere Dosis der DOAK bekamen (ergo Dabigatran 150mg 2 x tgl., Rivaroxaban 20 mg 1 x tgl., Apixaban 5 mg 2 x tgl.). Statistisch war diese Beobachtung nicht signifikant, da die Inzidenz der schwerwiegenden Komplikationen insgesamt niedrig war.

In einer Metaanalyse konnte mit niedriger Dosierung keine signifikante Reduktion von schwerwiegenden Blutungen erzielt werden. Gleichzeitig war die niedrigere DOAK-Dosierung aber ebenso effektiv, in Bezug auf die Verhinderung von Thromboembolien. Auch die Gesamt-Mortalität war vergleichbar reduziert, unabhängig von der Höhe der Dosierung (99).

5.4 Sicherheit beim Wechsel der Antikoagulation

Auffällig war in unserem Register, dass es vor allem in der Gruppe von Patienten, die von VKA auf DOAK umgestellt wurden, vermehrt zu schwerwiegenden Komplikationen

kam. Dies war statistisch signifikant, wenn man die Gruppe 1 (Phen/DOAK) mit der Gruppe 2 (Phen/Phen) oder Gruppe 5 (DOAK/DOAK) verglich. Diese Gruppe war jedoch auch die kleinste Gruppe. In der Literatur lassen sich für diesen Sonderfall kaum Daten finden.

Beschrieben sind bisher vor allem erhöhte Raten an thromboembolischen Ereignissen und Blutungskomplikationen beim Wechsel von Apixaban oder Rivaroxaban auf VKA (112).

5.5. Limitationen

Dieses Register ist eine Single-Center-Studie und keine Multi-Center-Studie, was trotz der großen Patientenzahl zu Verzerrungen führen kann.

Da es ebenfalls eine retrospektive Studie ist, fehlt eine Randomisierung der Patienten und eine gleichmäßige Verteilung auf die Gruppen. Daher sind die Ergebnisse dieser Studie nur hypothesengenerierend und müssen durch eine prospektive randomisierte Studie validiert werden.

Eine weitere Limitation ist der Beobachtungszeitraum der Komplikationen, der sich auf den stationären Aufenthalt beschränkt. Mit einem längeren Follow-up hätten auch noch spät auftretende Komplikationen erfasst werden können.

Es ist daher möglich, dass einige spätere Komplikationen nicht erfasst wurden, obwohl sie mit der Ablation in Zusammenhang stehen könnten.

5.6 Fazit

In dieser Studie zeigten alle 3 untersuchten DOAKs im Rahmen einer Katheterablation eine vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit wie eine Therapie mit Phenprocoumon. Ein Wechsel von Phenprocoumon zu DOAK post-interventionell führte zu einer höheren Rate an schwerwiegenden Komplikationen. Die Ergebnisse der Studie müssen noch durch eine prospektiv randomisierte Studie bestätigt werden.

6. Zusammenfassung

Ziel: Eine optimale Antikoagulation ist für Patienten mit Vorhofflimmern wichtig, um wirksam vor Thromboembolien geschützt zu sein. Gleichzeitig sollten möglichst wenige Blutungskomplikationen auftreten, insbesondere während der Katheterablation. Die Sicherheit und Wirksamkeit der direkten oralen Antikoagulanzen bei Katheterablation von Vorhofflimmern war 2013 noch wenig erforscht. Unser Ziel war es, die Sicherheit in einer großen Kohorte an einem Haus der Maximalversorgung zu untersuchen.

Methoden: Wir führten eine retrospektive monozentrische Studie mit 570 Patienten durch, die eine Pulmonalvenenisolation zur Behandlung von Vorhofflimmern erhielten. Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer Antikoagulation in Gruppen unterteilt und die auftretenden Komplikationen, definiert nach den Leitlinien der EHRA von 2012, erfasst.

Ergebnisse: Es wurden 570 Patienten in das Register eingeschlossen, wovon 252 (44 %) ein paroxysmales Vorhofflimmern hatten. Der überwiegende Teil der Patienten war männlich (66 %) und im Durchschnitt 64,1 Jahre alt (± 10 Jahre), mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score im Median von 2,0. Insgesamt fanden sich 6 verschiedene Antikoagulationsregime. Am häufigsten erhielten die Patienten DOAK, die 48 h vor Ablation pausiert und 6 h nach Ablation wieder begonnen wurden (324 Patienten, 56,8 %). In dieser Gruppe wurde die Mehrzahl der Patienten (193 Patienten, 59,6 %) mit Rivaroxaban behandelt. Die zweitgrößte Gruppe bestand aus 120 Patienten (21,1 %), die eine Therapie mit Phenprocoumon ohne Bridging erhielten.

Insgesamt kam es bei 2 % der Patienten (13/570) zu einer schwerwiegenden Komplikation. Die Rate an schwerwiegenden Komplikationen war für die Patienten, die durchgehend mit Phenprocoumon behandelt wurden, und die Patienten, die DOAK erhielten, gleich {Phen/Phen 2 (2 %) vs. DOAK/DOAK 6 (2 %); $p = 0,003$ }. Auch im Vergleich von Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran zeigten sich keine Unterschiede bei der Inzidenz von schwerwiegenden Komplikationen {Rivaroxaban 3 (2 %) vs. Apixaban 2 (3 %) vs. Dabigatran 1 (2 %); $p = 0,87$ }.

Nur in der Gruppe von Patienten, die vor der Ablation Phenprocoumon und nach der Ablation DOAK (insgesamt 18 Patienten) erhielten, zeigte sich eine signifikant höhere

Rate an schwerwiegenden Komplikationen {Phen/DOAK 3 (17 %) vs. Phen/Phen 2 (2 %) $p = 0,04$ } und {Phen/DOAK 3 (17 %) vs. DOAK/DOAK 6 (2 %); $p = 0,021$ }.

Insgesamt trat nur ein thromboembolisches Ereignis auf, ebenfalls in der Gruppe von Patienten, die nach der Ablation auf eine DOAK-Therapie umgestellt wurde.

Nicht schwerwiegende (Minor-) Komplikationen traten insgesamt bei 36 (6 %) Patienten auf, ohne signifikante Unterschiede in den unterschiedlichen Gruppen.

Fazit:

In dieser Studie zeigten alle 3 untersuchten DOAKs im Rahmen einer Katheterablation eine vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit wie eine Therapie mit Phenprocoumon. Ein Wechsel von Phenprocoumon zu DOAK post-interventionell führte zu einer höheren Rate an schwerwiegenden Komplikationen. Die Ergebnisse der Studie müssen noch durch eine prospektiv randomisierte Studie bestätigt werden.

7. Summary

Aim: Optimal anticoagulation for patients with atrial fibrillation is essential to prevent thromboembolic events and to keep bleeding-risk to a minimum. Data on the use of the new oral anticoagulants (NOAC) during catheter ablation were sparse. We evaluated the periprocedural complications of catheter ablation of atrial fibrillation while patients were treated with different anticoagulants regimens with special focus on the use of NOAC.

Methods: We enrolled 570 patients with atrial fibrillation in this study, who underwent pulmonary vein isolation. The patients were distributed in different groups based on their anticoagulation regimen and major complications were defined by the at that time current guidelines of the EHRA.

Results: 570 patients were enrolled of which 252 patients (44 %) had paroxysmal atrial fibrillation. The majority of patients were male (66 %) and the median age was 64,1 years (± 10 years). The median CHA₂DS₂-VASc-Score was 2,0 (1,0; 3,0) and the HAS-BLED-Score 2,0 (1,0; 2,0). There were 6 different anticoagulation regimens. The majority of the patients (324 patients, 56,8 %) were treated with novel oral anticoagulants prior to the ablation and after the ablation. The therapy was stopped 2 days before the procedure and restarted in half dose 6 h after sheath removal. Most of these patients were treated with Rivaroxaban (193 patients, 59,6 %).

The second biggest group consisted of 120 patients (21,1 %) who were treated with Phenprocoumon continuously without bridging.

All in all, 2 % of the patients (13/570) suffered from major complications. The rate for major complications was similar between patients using phenprocoumon vs NOAC therapy {Phen/Phen 2 (2 %) vs. NOAC/NOAC 6 (2 %); $p=0,003$ }. When comparing the three NOACs among each other there was no difference regarding major complications {Rivaroxaban 3 (2 %) vs. Apixaban 2 (3 %) vs. Dabigatran 1 (2 %); $p = 0,87$ }. Only patients switching from phenprocoumon pre-procedure to NOAC post-procedure had a significant higher incidence of major complications compared to patients using phenprocoumon unbridged or solely NOAC {Phen/NOAC 3 (17 %) vs. Phen/Phen 2 (2 %) $p = 0,04$ } and {Phen/NOAC 3 (17 %) vs. NOAC/NOAC 6 (2 %); $p = 0,021$ }.

There occurred only 1 thromboembolic event, also in the group of patients switching from phenprocoumon to NOAC.

Minor complications occurred in 36 patients (6 %) without significant differences regarding the different groups.

Conclusion: In this study, in patients undergoing atrial fibrillation ablation periprocedural anticoagulation using three different NOACs was as safe and effective as uninterrupted therapy with phenprocoumon. When comparing the three different NOACs, no difference in the incidence of major complications could be found. Switching from phenprocoumon to NOAC post-ablation was associated with an increased risk of major complications.

8. Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated Clotting Time
aPTT	aktivierte Partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
CFAE	Komplex fraktionierte atriale Elektrogramme
DOAK	direkte orale Antikoagulanzen
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
Fr	French
h	Stunden
HF	Herzfrequenz
HKT	Hämatokrit
INR	International Normalized Ratio
KG	Körpergewicht
LAO	Links-anteriore Schräglage (Left-Anterior Oblique)
NMH	niedermolekulares Heparin
NOAC	new oral anticoagulant
OAK	orale Antikoagulanzen
PAF	Paroxysmales Vorhofflimmern
Phen	Phenprocoumon
PVI	Pulmonalvenenisolation
RAO	rechts-anteriore Schräglage (Right-Anterior Oblique)
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Modifizierte EHRA-Klassifikation der mit VHF assoziierten Symptome (31): <i>The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification.</i> _____	11
Tabelle 2: Stratifizierung des Schlaganfallrisikos mittels CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score (77): <i>Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation).</i> _____	17
Tabelle 3: HAS-BLED-Score (81): A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey _____	19
Tabelle 4: Basisdaten der verschiedenen Antikoagulationsgruppen _____	33
Tabelle 5: Basisdaten der Patienten, die mit den direkten oralen Antikoagulanzen behandelt wurden (Gruppe 5) _____	35
Tabelle 6: Prozedur-Details der verschiedenen Antikoagulationsgruppen _____	37
Tabelle 7: Prozedur-Details der Patienten, die mit den direkten oralen Antikoagulanzen behandelt wurden (Gruppe 5) _____	38
Abbildung 1: Wahl der Antikoagulation bei VHF (12) : ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.....	18
Abbildung 2: Gerinnungskaskade und Einfluss der Antikoagulanzen (nach 88)	21
Abbildung 3: Antikoagulationsregime der Patienten, die mit direkten oralen Antikoagulanzen behandelt wurden.....	29
Abbildung 4: Verteilung der Antikoagulanzen.....	31
Abbildung 5: Verteilung der direkten oralen Antikoagulanzen	34

10. Zusätzliche Abbildungen

Erfassungsbogen

Complications EP



Klinik St. Georg

Asklepios Klinik St. Georg
Kardiologie
Lohmühlenstr. 5 · 20099 Hamburg
+49 (0) 40 18 18-85 24 68
www.asklepios.com/sanktgeorg/kardio



Baseline data

Case ID	<input type="text"/>	Patients initials	<input type="text"/>
Procedure date	<input type="text"/>	Weekday of procedure	<input type="text"/>
Start procedure (puncture time)	<input type="text"/>	End procedure (sheath out)	<input type="text"/>
Age [years]	<input type="text"/>		
Sex	<input type="checkbox"/> male <input type="checkbox"/> female		
Weight [kg]	<input type="text"/>	Height [cm]	<input type="text"/> BMI <input type="text"/>
CHA2DS2-Vasc-Score	<input type="text"/>	HASBLED-score	<input type="text"/>
Structural heart disease	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	Previous bleeding	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
Hypertension	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	Liver disease	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	Instable INR values	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
Stroke/TIA	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	Drugs or alcohol	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
PAF	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no		
Persistent	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	LS-Persistent	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no

Pre-Procedure

Hb [g/dl]	<input type="text"/>		
Creatinine [mg/dl]	<input type="text"/>		
INR	<input type="text"/>		
PTT [s]	<input type="text"/>		
Anticoagulation	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no		
Marcumar	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	<input type="text"/> INR day prior ablation	<input type="text"/> INR at day of discharge
LMWH	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no		
Rivaroxaban (Xarelto)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> when stopped	Date: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> 20mg <input type="checkbox"/> 15mg
Apixaban (Eliquis)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> when stopped	Date: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> 5mg <input type="checkbox"/> 2,5mg
Dabigatran (Pradaxa)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> when stopped	Date: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> 150mg <input type="checkbox"/> 110mg
Aspirin	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no		
Clopidogrel	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no		
Prasugrel	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no		
Ticagrelor	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no		

Procedure

ACT	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	ACT min [s]	<input type="text"/>	ACT max [s]	<input type="text"/>
Heparin total [IU]	<input type="text"/>				
Protamin [IU]	<input type="text"/>				
Max. vascular access size	<input type="text"/>				
Total number of sheaths	<input type="text"/>				

Procedure Type and Energy Settings

RFC yes no
Cryo yes no
Laser yes no
Other _____
Procedure duration [min] _____
Access arterial venous transep subclavian
Ablation yes no
Type of ablation manual STX Hansen
Procedure type AF AFL SVT VT VT: epicardial puncture yes no
First do Redo Re-Redo multiple procedures (no.) _____

Post Procedure

LMWH yes no
Frequency 1-0-1 1-0-1/2 1/2-0-1/2
Dosage _____ Nadroparin [Fraxiparin]
Clopidogrel yes no
Prasugrel yes no
Ticagrelor yes no
Aspirin yes no
Unfract. Heparin yes no
Marcumar yes no _____ INR day prior ablation _____ INR at day of discharge
Maintenance Dose
Rivaroxaban (Xarelto) yes no when started Date: _____ 20mg 15mg
Apixaban (Eliquis) yes no when started Date: _____ 5mg 2,5mg
Dabigatran (Pradaxa) yes no when started Date: _____ 150mg 110mg
PTT min-max _____

Complications

yes no
Bleeding yes no
Hematothorax yes no
Local hematoma no subclavian right groin left groin
Transfusion yes no Transfusion specify <2EK ≥2EK
AV fistula yes no AV fistula specify left groin right groin
Pseudoaneurysm yes no Aneurysma specify left groin right groin
Treatment of groin complication conservative thromboinjection operation
Tamponade yes no
Tamponade specify _____
Pneumothorax yes no
Stroke yes no
TIA yes no
Phrenic nerve palsy yes no
Esophageal lesion yes no
Additional comments _____

11. Literaturverzeichnis

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837–47.
3. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(8):949–53.
4. DGK. Deutscher Herzbericht: Herzrhythmus-Störungen nehmen wegen steigender Lebenserwartung zu – Verdoppelung in den nächsten 50 Jahren erwartet [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 28]. Available from: <https://dggk.org/pressemitteilungen/herzbericht-2016/deutscher-herzbericht-herzrhythmus-stoerungen-nehmen-wegen-steigender-lebenserwartung-zu-verdoppelung-in-den-naechsten-50-jahren-erwartet/>
5. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014 Jun 16;6:213–20.
6. Schnabel RB, Johannsen SS, Wild PS, Blankenberg S. Prävalenz und Risikofaktoren von Vorhofflimmern in Deutschland. *Herz*. 2015 Feb 1;40(1):8–15.
7. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006 Jul 11;114(2):119–25.

8. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015 Jul 11;386(9989):154–62.
9. Wang TJ, Larson Martin G., Levy Daniel, Vasan Ramachandran S., Leip Eric P., Wolf Philip A., et al. Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23):2920–5.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Nov;50(5):e1–88.
11. De Caterina R, Camm AJ. What is ‘valvular’ atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J*. 2014 Dec 14;35(47):3328–35.
12. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Gelder ICV, Heidbuchel H, et al. The 4S-AF Scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A Novel Approach to In-Depth Characterization (Rather than Classification) of Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost*. 2021 Mar;121(3):270–8.
13. Saad MN, Morin DP, Khatib S. Atrial Fibrillation: Current Perspective. *Ochsner J*. 2009;9(4):241–7.
14. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation - Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circulation Research*. 2017 Apr 28;120(9):1501–17.
15. Schotten U, Dobrev D, Kirchhof P, Käab S, Lewalter T, Goette A. Vorhofflimmern: Grundlagenforschung liefert neue Therapieansätze. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006 Jun 23;103(25):1743–8.
16. Smith JG, Platonov PG, Hedblad B, Engström G, Melander O. Atrial fibrillation

in the Malmö diet and cancer study: a study of occurrence, risk factors and diagnostic validity. *Eur J Epidemiol.* 2010 Feb 1;25(2):95–102.

17. Kottkamp H. Fibrotic Atrial Cardiomyopathy: A Specific Disease/Syndrome Supplying Substrates for Atrial Fibrillation, Atrial Tachycardia, Sinus Node Disease, AV Node Disease, and Thromboembolic Complications. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2012 Jul 1;23(7):797–9.

18. Schotten U, Dobrev D, Platonov PG, Kottkamp H, Hindricks G. Current controversies in determining the main mechanisms of atrial fibrillation. *Journal of Internal Medicine.* 2016 May 1;279(5):428–38.

19. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, et al. The G Protein-Gated Potassium Current $I_{K,ACh}$ Is Constitutively Active in Patients With Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2005 Dec 13;112(24):3697–706.

20. Van Wagoner DR, Pond Amber L., Lamorgese Michelle, Rossie Sandra S., McCarthy Patrick M., Nerbonne Jeanne M. Atrial L-Type Ca^{2+} Currents and Human Atrial Fibrillation. *Circulation Research.* 1999 Sep 3;85(5):428–36.

21. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* 1959 Jul;58(1):59–70.

22. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1964 Feb;67(2):200–20.

23. Allesie MA, Bonke Felix I. M., Schopman Francien J. G. Circus Movement in Rabbit Atrial Muscle as a Mechanism of Tachycardia. *Circulation Research.* 1973 Jul 1;33(1):54–62.

24. Jaïs P, Haïssaguerre Michel, Shah Dipen C., Chouairi Salah, Gencel Laurent, Hocini Méléze, et al. A Focal Source of Atrial Fibrillation Treated by Discrete Radiofrequency Ablation. *Circulation.* 1997 Feb 4;95(3):572–6.

25. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of Atrial Fibrillation By The Ablation Of Localized Sources. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 14;60(7):628–36.
26. Hindricks G, Piorkowski Christopher, Tanner Hildegard, Kobza Richard, Gerd-Li Jin-Hong, Carbucicchio Corrado, et al. Perception of Atrial Fibrillation Before and After Radiofrequency Catheter Ablation. *Circulation*. 2005 Jul 19;112(3):307–13.
27. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*. 2004 Aug 1;25(16):1385–94.
28. Năbauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009 Apr;11(4):423–34.
29. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014 Jul 1;16(7):965–72.
30. Manolis A, Rosei E, Coca A, Cifkova R, Erdine S, Kjeldsen S, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group ‘Hypertension Arrhythmias and Thrombosis’ of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2012 Feb;30(2):239–52.
31. Chiang CE, Naditch-Brûlé L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O’Neill James, et al. Distribution and Risk Profile of Paroxysmal, Persistent, and Permanent Atrial Fibrillation in Routine Clinical Practice. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012 Aug 1;5(4):632–9.
32. Trulock KM, Narayan SM, Piccini JP. Rhythm Control in Heart Failure Patients With Atrial Fibrillation: Contemporary Challenges Including the Role of Ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Aug 19;64(7):710–21.

33. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*. 2015 Dec 7;36(46):3250–7.
34. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978 Oct;28(10):973–7.
35. Hinton RC, Kistler JP, Fallon JT, Friedlich AL, Fisher CM. Influence of etiology of atrial fibrillation on incidence of systemic embolism. *The American Journal of Cardiology*. 1977 Oct 1;40(4):509–13.
36. Wolf PA, Abbott R D, Kannel W B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug 1;22(8):983–8.
37. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 1996 Oct 1;27(10):1760–4.
38. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Møller H, Henneberg EW, Husted S. Incident Thromboembolism in the Aorta and the Renal, Mesenteric, Pelvic, and Extremity Arteries After Discharge From the Hospital With a Diagnosis of Atrial Fibrillation. *Archives of Internal Medicine*. 2001 Jan 22;161(2):272–6.
39. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I, et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts. *Circulation*. 2017 Oct 24;136(17):1588–97.
40. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, et al. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2019 Jan 1;5(1):35–42.
41. Tonelo D, Providência R, Gonçalves L. Holiday Heart Syndrome Revisited after 34 Years. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Aug;101(2):183–9.
42. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF

management. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Nov;14(11):627–8.

43. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace*. 2006 Nov 1;8(11):935–42.

44. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1834–40.

45. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1825–33.

46. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 1;383(14):1305–16.

47. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014 Jun 3;160(11):760–73.

48. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 20];(3). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005049.pub4/full>

49. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jul 2;42(1):20–9.

50. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al. Outpatient Treatment of Recent-Onset Atrial Fibrillation with the “Pill-in-the-Pocket” Approach.

New England Journal of Medicine. 2004 Dec 2;351(23):2384–91.

51. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Oct 1;38(4):1266.

52. Lown B, Perlroth MG, Kaidbey S, Abe T, Harken DE. Cardioversion of Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 1963 Aug 15;269(7):325–31.

53. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Oct 26;360(9342):1275–9.

54. Mittal S, Ayati Shervin, Stein Kenneth M., Schwartzman David, Cavlovich Doris, Tchou Patrick J., et al. Transthoracic Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2000 Mar 21;101(11):1282–7.

55. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *The Lancet*. 2012 Jul 21;380(9838):238–46.

56. Airaksinen KEJ, Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, et al. Thromboembolic Complications After Cardioversion of Acute Atrial Fibrillation: The FinCV (Finnish CardioVersion) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Sep 24;62(13):1187–92.

57. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of Transesophageal Echocardiography to Guide Cardioversion in Patients

with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2001 May 10;344(19):1411–20.

58. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012 Mar 1;33(2):171–257.

59. Luik A, Radzewitz Andrea, Kieser Meinhard, Walter Marlene, Bramlage Peter, Hörmann Patrick, et al. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2015 Oct 6;132(14):1311–9.

60. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Treszl A, Metzner A, et al. Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Jun 5]; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCEP.115.003337>

61. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2008 Dec 9;118(24):2498–505.

62. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, et al. A Randomized Trial of Circumferential Pulmonary Vein Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation: The APAF Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Dec 5;48(11):2340–7.

63. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, et al. The Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study: an European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2014 Jun 7;35(22):1466–78.

64. D’Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L,

et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2013 Sep 1;167(5):1984–9.

65. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study. *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):498–506.

66. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013 Mar 18;2(2):e004549.

67. Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Lüker J, Servatius H, et al. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation: The CHASE-AF Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Dec 22;66(24):2743–52.

68. Gupta A, Perera Tharani, Ganesan Anand, Sullivan Thomas, Lau Dennis H., Roberts-Thomson Kurt C., et al. Complications of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013 Dec 1;6(6):1082–8.

69. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB, Cain ME, Lindsay BD, et al. Successful Surgical Treatment of Atrial Fibrillation: Review and Clinical Update. *JAMA*. 1991 Oct 9;266(14):1976–80.

70. Budera P, Straka Z, Osmančík P, Vaněk T, Jelínek Š, Hlavička J, 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 Nov 1;33(21):2644–52.

71. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei AC, Kruse J, McCarthy PM, et al. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2016 [cited 2019 Aug 21];(8).

Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011814.pub2/full>

72. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal Echocardiographic Correlates of Clinical Risk of Thromboembolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998 Jun 1;31(7):1622–6.
73. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857.
74. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing Antithrombotic Therapy for Elderly Patients With Atrial Fibrillation Who Are at Risk for Falls. *Arch Intern Med*. 1999 Apr 12;159(7):677–85.
75. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2864–70.
76. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010 Feb 1;137(2):263–72.
77. Proietti M, Lip GYH. Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAME-TT2R2 score. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2015 Jul 1;1(3):150–2.
78. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. 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*. 2012 Jun 1;33(12):1500–10.
79. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel

User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov 1;138(5):1093–100.

80. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Vílchez JA, Valdés M, et al. The HAS-BLED Score Has Better Prediction Accuracy for Major Bleeding Than CHADS2 or CHA2DS2-VASc Scores in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Dec 10;62(23):2199–204.

81. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *The Lancet*. 2016 Jun 4;387(10035):2302–11.

82. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). *Thromb Haemost*. 2013;110(12):1087–107.

83. Gopinath D, Lewis WR, Biase LD, Natale A. Pulmonary Vein Antrum Isolation for Atrial Fibrillation on Therapeutic Coumadin: Special Considerations. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;22(2):236–9.

84. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2015 Aug 27;373(9):823–33.

85. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2003 Sep 11;349:1019–26.

86. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, Staa TP van. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2011;106(11):968–77.

87. Lüllmann H, Mohr K, Hein L, Wehling M. *Pharmakologie und Toxikologie:*

Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen. 18th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 2016. 704 p.

88. Olesen JB, Sørensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naïve atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011–2013. *Europace*. 2015 Feb 1;17(2):187–93.

89. Szekely P. Systemic Embolism and Anticoagulant Prophylaxis in Rheumatic Heart Disease. *Br Med J*. 1964 May 9;1(5392):1209–12.

90. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *New England Journal of Medicine*. 2013 Sep 26;369(13):1206–14.

91. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Pradaxa® 150mg Hartkapseln [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 23]. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013108>

92. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361:1139–51.

93. Bristol-Myers Squibb/Pfizer. Fachinformation Eliquis® 5mg Filmtabletten [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 11]. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014392>

94. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 15;365(11):981–92.

95. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Mar 3;364(9):806–17.

96. Bayer AG. Fachinformation Xarelto® 20mg Filmtabletten [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 13]. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013452>
97. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.
98. Chen J, Todd DM, Hocini M, Larsen TB, Bongiorni MG, Blomström-Lundqvist C. Current periprocedural management of ablation for atrial fibrillation in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2014 Mar 1;16(3):378–81.
99. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955–62.
100. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014 Jan 1;16(1):6–14.
101. Dans AL, Connolly Stuart J., Wallentin Lars, Yang Sean, Nakamya Juliet, Brueckmann Martina, et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2013 Feb 5;127(5):634–40.
102. Rubboli A, Faxon DP, Airaksinen JKE, Schlitt A, Marin F, Bhatt DL, et al. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *Thromb Haemost*. 2017 Nov 17;112(12):1080–7.
103. Di Biase L, Burkhardt J. David, Santangeli Pasquale, Mohanty Prasant,

Sanchez Javier E., Horton Rodney, et al. Periprocedural Stroke and Bleeding Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation With Different Anticoagulation Management. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25):2638–44.

104. Nagao T, Inden Y, Shimano M, Fujita M, Yanagisawa S, Kato H, et al. Efficacy and Safety of Apixaban in the Patients Undergoing the Ablation of Atrial Fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2015;38(2):155–63.

105. Providência R, Marijon E, Albenque JP, Combes S, Combes N, Jourda F, et al. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2014 Aug 1;16(8):1137–44.

106. Deutsche Apotheker Zeitung. Pradaxa-Antidot ist zugelassen [Internet]. DAZ.online. 2015 [cited 2020 Jun 5]. Available from: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2015/11/26/pradaxa-antidot-ist-zugelassen>

107. Moll D. Xarelto- und Eliquis-Antidot zugelassen [Internet]. DAZ.online. 2019 [cited 2020 May 5]. Available from: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/05/07/xarelto-und-eliquis-antidot-zugelassen>

108. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015 Jul 21;36(28):1805–11.

109. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2017 Apr 27;376(17):1627–36.

110. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, Deneke T, Martinek M, Mohanty S, et al. Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter study. *Heart Rhythm*. 2015 Jun 1;12(6):1162–8.

111. Wu S, Yang Y min, Zhu J, Wan H bin, Wang J, Zhang H, et al. Meta-Analysis of

Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants Compared With Uninterrupted Vitamin K Antagonists in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2016 Mar 15;117(6):926–34.

112. Eikelboom JW, Vanassche T, Connolly SJ. Switching Patients From Blinded Study Drug to Warfarin at the End of the ENGAGE AF–TIMI 48 Trial: Setting a New Standard. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 12;64(6):585–7.

12. Danksagung

Zunächst danke ich Prof. Dr. Karl-Heinz Kuck, ehemaliger Chefarzt der Abteilung Kardiologie der Asklepiosklinik St. Georg, nun ärztlicher Direktor der LANS Cardio Hamburg, für die Bereitstellung der Arbeit.

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Roland Tilz, zunächst Oberarzt in der Elektrophysiologie der Asklepiosklinik St. Georg, nun Direktor der Klinik für Rhythmologie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, der mich auch nach 9 Jahren noch dazu motiviert hat, diese Arbeit fertig zu stellen. Auch Herr PD Dr. Andreas Rillig, ehemals tätig in der Asklepiosklinik St. Georg, nun stellvertretender Bereichsleiter der Rhythmologie des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg, war von Beginn an für Fragen jederzeit erreichbar.

Mein besonderer Dank gilt neben dem gesamten Team der Elektrophysiologie der Asklepios Klinik St. Georg, Frau Dr. Tina Lin, die unermüdlich die Patientenbögen ausgefüllt hat und Frau Dr. Christine Lemes, die mir freundlich und mit viel Geduld Fragen beantwortete. Weiterhin danke ich Herrn Dr. Peter Wohlmuth für die Unterstützung in allen statistischen Fragestellungen.

Ich danke meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglichten und weiterhin meinen Weg begleiten, ebenso wie meinen Geschwistern Catalina und Rafael für ihre Unterstützung. Für den besonderen emotionalen Beistand danke ich Dr. Annika Treitz und Dr. Alfonsa Buchen. Auch ohne die eindringlichen Worte meiner gelehrten Freunde Dr. Lena Langensiepen, Dr. Laura Holderied, Dr. Christoph Möller und Dr. Lukas Hoppe, hätte ich diese Dissertation wahrscheinlich nicht fertig gestellt.

Nicht zuletzt danke ich meinem Lieblings-Mitbewohner, Partner in crime und so viel mehr, Marius Kapp für die emotionale Unterstützung und das unerlässliche Anfeuern in allen Lebenslagen.

13. Lebenslauf

Name Joaquina Sofia Plesmann

Geburtsdatum 29 August 1989

Geburtsort Itzehoe

Arbeit

September 2017 – heute
gendmedizin, Altonaer Assistenzärztin der Kinder- und Ju-
Kinderkrankenhaus

Januar 2017 – September 2017
gendmedizin, Agaplesion Assistenzärztin der Kinder- und Ju-
Diakonieklinikum Rotenburg (an der
Wümme)

Studium

Oktober 2010 – November 2016 Studium der Humanmedizin, Universi-
tätsklinikum Eppendorf

April 2010 – August 2010 Studium der Zahnmedizin, Westfälische
Wilhelms-Universität Münster

Schulische Ausbildung

August 2000 – Juli 2009 Gymnasium Kaiser-Karl-Schule,
Itzehoe

14. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: