UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Kardiologie
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Einfluss der Art der oralen Antikoagulation auf die intrakardiale Thrombenbildung im Rahmen der elektrischen Kardioversion

Dissertation

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

vorgelegt von:

Lea Mi-Zung Juliane Rüden

aus Hamburg

Hamburg 2021

(Wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.09.2021

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

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

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Boris A. Hoffmann

Inhaltsverzeichnis

1 Ziel der Arbeit 1

2 Einleitung 2

2.1 Einführung 2
2.2 Epidemiologie 3
2.2.1 Inzidenz und Prävalenz 3
2.2.2 Morbidität und Mortalität 4
2.3 Pathophysiologische und elektrophysiologische Aspekte 4
2.4 Klassifikation 6
2.5 Therapie von Vorhofflimmern 8
2.5.1 Frequenzkontrolle und Rhythmuserhalt 8
2.5.2 Elektrische Kardioversion 9
2.5.3 Katheterablation 11
2.5.4 Chirurgische Therapie 12
2.6 Thrombembolierisiko bei Vorhofflimmern 12
2.6.1 Patholphysiologische Aspekte des Thrombembolierisikos 12
2.6.2 Prävention von Thromben und orale Antikoagulation 13
2.6.3 Diagnostik von Vorhofthromben 18

3 Material und Methoden 20

3.1 Patientenkollektiv 20
3.2 Datenerhebung 20
3.2.1 Anamnese, Demografische und allgemeine Patientendaten 20
3.2.2 Dokumentation der Rhythmusstörung (EKG-Dokumentation) 21
3.2.3 Aktuelle Medikation / Antikoagulation und Labor 21
3.3 Transösophageale Echokardiografie und elektrische Kardioversion 23
3.3.1 Präprozedurales Management 23
3.3.2 Periprozedurales Management 23
3.3.3 Transösophageale Echokardiografie (TEE) 24
3.3.4 Elektrische Kardioversion 25
3.4 Follow-Up 26
3.5 Geräte und Hilfsmittel 27

3.6 Statistik 28

4 Ergebnisse 29

4.1 Studienpopulation 29
4.1.1 Patientencharakteristika 31
4.2 Orale Antikoagulation 33
4.2.1 Thrombusformation unter NOAK- und VKA-Therapie 37
4.2.2 Patienten mit VKA-Therapie 41
4.3 Prädiktoren einer Thrombusformation 43
4.3.1 Univariate Analyse von Prädiktoren 43
4.3.2 Multivariate Analyse von Prädiktoren 45
4.4 Charakteristika durchgeführter Kardioversionen 46

5 Diskussion 48

5.1 Zentrale Erkenntnisse 48
5.2 Thrombusformation und orale Antikoagulation 50
5.3 Thrombusformation unter optimaler OAK mit NOAK und VKA 52
5.4 Prädiktoren der Thombusformation 55
5.5 Folgerungen der Ergebnisse 56
5.6 Studienlimitationen 58
5.7 Klinische Implikation 59

6 Zusammenfassung 60

6.1 Summary 61

7 Abkürzungsverzeichnis 63

8 Literaturverzeichnis 66

9 Danksagung 88

10 Lebenslauf 89

11 Eidesstattliche Erklärung 90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenkollektiv 30
Abbildung 2: Antikoagulationsregime 36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ermittlung des Risiko-Scores, ausgedrückt als Punktesystem mit dem Akronym CHA_2DS_2-VASc-Score 15
Tabelle 2: Adjustierte Schlaganfallrate gemäß dem CHA_2DS_2-VASc-Score, Modifiziert nach (Wynn et al. 2014). 15
Tabelle 3: Blutungsrisiko für Vorhofflimmerpatienten unter oraler Antikoagulationstherapie, modifiziert nach (Pisters et al. 2010). 16
Tabelle 4: Patientencharakteristika des Studienkollektives 32
Tabelle 5: Orale Antikoagulation 35
Tabelle 6: Charakteristika von Patienten unter NOAK- und VKA-Therapie 38
Tabelle 7: Subgruppenanalyse von Patienten mit optimaler OAK 40
Tabelle 8: Patienten unter VKA-Therapie 42
Tabelle 9: Univariate Analyse von Prädiktoren einer Thrombusformation 44
Tabelle 10: Multivariate Analyse von Prädiktoren einer Thrombusformation 45
Tabelle 11: Charakteristika durchgeführter Kardioversionen 47

1 Ziel der Arbeit

Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) und atrialen Tachykardien sind einem erhöhten Risiko thromboembolischer Komplikationen ausgesetzt (Hart et al. 2007, Ruff et al. 2014). Beim Ziel einer Rhythmuskontrolle mittels elektrischer Kardioversion müssen intrakardiale Thromben daher sicher ausgeschlossen werden (Hindricks et al. 2020, Nuotio et al. 2014). Die medikamentöse Prävention dieser Thromben erfolgt durch Therapie mit oralen Antikoagulanzien, wie Vitamin K-Antagonisten (VKA) und neuere Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzien (NOAK). Die Wirksamkeit und Sicherheit von NOAK zur Schlaganfallprävention wurde in großen klinischen Studien belegt (Ruff et al. 2014, Granger et al. 2011, Patel et al. 2011, Giugliano et al. 2013, Connolly et al. 2009). Über die Wirksamkeit von NOAK in der Prävention intrakardialer Thromben im Rahmen der elektrischen Kardioversion im klinischen Alltag ist wenig bekannt.

In dieser Arbeit soll die Inzidenz intrakardialer Thromben unter NOAK-Therapie und Vitamin-K-Therapie bei Patienten vor elektrischer Kardioversion im klinischen Alltag evaluiert werden. Im Rahmen einer prospektiven Observationsstudie sollen folgende Hypothesen untersucht werden:

1) NOAK sind effektiv in der Prävention intrakardialer Thromben und hierbei genauso wirksam wie eine optimal dosierte VKA-Therapie.

2) Bei Patienten mit Vorhofflimmern und atrialen Tachykardien mit Indikation zur elektrischen Kardioversion unter Therapie mit NOAK, können elektrische Kardioversionen und transösophageale echokardiografische Untersuchungen im klinischen Alltag sicher durchgeführt werden.

2 Einleitung

2.1 Einführung

Vorhofflimmern (VHF) ist die weltweit häufigste, anhaltende Herzrhythmusstörung (Röther und Crijns 2010). Die Prävalenz in Deutschland liegt bei etwa 2,5 % (Schnabel et al. 2012). Vorhofflimmern ist charakterisiert durch schnelle, irreguläre atriale Erregung und folgender unkoordinierter mechanischer Vorhofaktion. Eine regelmäßige Überleitung des Sinusknotenimpulses auf die Kammern findet nicht mehr statt, vielmehr kommt es zu einer meist tachykarden, arrhythmischen Erregung der Herzkammern über den Atrioventrikular-(AV)-Knoten (Camm et al. 2010). Vorhofflimmern ist typischerweise eine Erkrankung, die mit höherem Lebensalter einhergeht und dem häufig eine kardiale, strukturelle Vorerkrankung zugrunde liegt. Seltener ist eine genetische Vorbelastung bekannt oder keine offensichtliche Ursache definierbar (Oyen et al. 2012).

Das klinische Krankheitsbild beim Vorhofflimmern kann sich sehr unterschiedlich präsentieren. Es kann von asymptomatischen Patienten bis hin zu Symptomen wie Palpitationen, Luftnot, Herzrasen, Schwindel, Synkopen, Müdigkeit, verminderter Leistungsfähigkeit, Thoraxschmerzen und Symptome kardialer Dekompensation reichen (Dadkhah und Sharain 2016). Trotz zunehmender Sensibilität für Vorhofflimmern, einhergehend mit verbesserter Diagnostik und adäquater Behandlung, bleibt diese Erkrankung eine Hauptursache für den ischämischen Schlaganfall (Kotecha und Kirchhof 2014), welcher ein schwerwiegendes Risiko für Patienten mit Vorhofflimmern darstellt.

Die orale Antikoagulationstherapie (OAK) wird erfolgreich eingesetzt, um dieser Komplikation entgegenzuwirken. Dabei kommen nach Leitlinien Vitamin K-Antagonisten (VKA) oder direkte orale Antikoagulanzien (Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzien, NOAK) zum Einsatz (Hindricks et al. 2020, Ruff et al. 2014, Granger et al. 2011, Patel et al. 2011, Giugliano et al. 2013, Connolly et al. 2009, Hart et al. 2007). Die jährliche Rate von antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern, mit einem ischämischen Schlaganfall konnte somit

auf 1,5 % und die jährlich durchschnittliche Todesrate auf 3 % gesenkt werden (Kirchhof et al. 2013).

In dieser Arbeit wird die Abkürzung NOAK für „Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzien“ verwendet. In der Literatur ist teilweise NOAK als „neue orale Antikoagulanzien“ oder DOAK für „direkte orale Antikoagulanzien“ zu finden.

2.2 Epidemiologie

2.2.1 Inzidenz und Prävalenz

Die Prävalenz bei Vorhofflimmern der Gesamtbevölkerung beträgt 1,5 − 2,5 % (Schnabel et al. 2012). Im Jahr 2010 lag die geschätzte Zahl der betroffenen Männer weltweit bei 20,9 Millionen und die der Frauen bei 12,6 Millionen. Die Inzidenz ist altersabhängig mit deutlicher Zunahme in höherem Alter (Chugh et al. 2014).

Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, Herzfehler, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung (KHK), Herzklappenerkrankungen, Übergewicht, Diabetes mellitus, chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen oder chronische Nierenerkrankungen können Vorhofflimmern verursachen oder dessen Fortschreiten begünstigen (Kotecha und Piccini 2015, Manolis et al. 2012, Furberg et al. 1994, Du et al. 2009, Huxley et al. 2014).

Mit etwa 120.000 – 215.000 Erstdiagnosen pro Jahr (Colilla et al. 2013, Krijthe et al. 2013) in der EU, kann bis zum Jahr 2030 von etwa 14 − 17 Millionen VHF-Patienten ausgegangen werden. Es wird mit einer Prävalenz von 3 % bei Erwachsenen mittleren Alters (20 Jahre oder älter) und sogar höher bei älteren Menschen und Patienten mit den oben genannten Vorerkrankungen gerechnet (Björck et al. 2013, Haim et al. 2015). Die erhöhte Prävalenz wird zum einen einer besseren Detektion von asymptomatischem Vorhofflimmern (Wang et al. 2003), zum anderen der demografischen Entwicklung der Bevölkerung und damit einhergehenden Prädisposition beigemessen (Schnabel et al. 2015).

2.2.2 Morbidität und Mortalität

Die mit Vorhofflimmern assoziierte Sterblichkeitsrate geht bei Frauen mit einem zweifach- und bei Männern mit einem eineinhalbfach erhöhtem Risiko einher (Benjamin et al 1998, Stewart et al. 2002, Andersson et al. 2013). Mit ischämischem Schlaganfall assoziierte Todesfälle bei VHF können größtenteils durch Antikoagulation entgegengewirkt werden. Orale Antikoagulation führen zu einer signifikanten Reduktion von ischämischen Schlaganfällen und Mortalität (Ruff et al. 2014, Kirchhof et al. 2013, Lip et al. 2014). Weitere therapeutische Maßnahmen, wie rhythmuserhaltende Behandlungen führen zu einer Reduktion der mit VHF einhergehenden Symptomatik und können Mortalität und Hospitalisierung reduzieren (Marrouche et al. 2018).

2.3 Pathophysiologische und elektrophysiologische Aspekte

Vorhofflimmern ist begleitet von komplexen pathophysiologischen Prozessen, die zu reaktiven Umbauprozessen des (atrialen) Myokards führen, es kommt zum sogenannten "*Remodelling*" (Anné et al. 2005). Charakteristisch sind unter anderem zelluläre Kalziumüberladung, Hypokontraktilität, inflammatorische Prozesse, Hypertrophie und Apoptose, was in einer zunehmenden Fibrosierung münden kann (Frustaci et al. 1997, Schotten et al. 2001, Röcken et al. 2002, Anné et al. 2005, Nguyen et al. 2009, Chimenti et al. 2010). Makroskopisch zeigte sich oft eine Dilatation der Vorhöfe. Diese kann einerseits zu funktionellen Veränderungen systolischer und diastolischer Volumina und Druckparameter führen und andererseits gestörte myokardiale Zell-Zell-Kontakte begünstigen und damit die elektrische Homogenität der Vorhöfe beeinflussen (Allessie et al. 2010). Diese Alterationen können das Auftreten pathologischer Erregungsbildung und -weiterleitung inklusiver kreisender Erregungsleitung (*Reentry*) und somit Auftreten und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern (persistierendes Vorhofflimmern) fördern (Spach und Josephson 1994).

Die Elektrophysiologie von Vorhofflimmern ist komplex, traditionell werden zwei wesentliche Mechanismen beschrieben: paroxysmales (anfallsartiges) Vorhofflimmern und persistierendes (anhaltendes) Vorhofflimmern. Beim

paroxysmalen Vorhofflimmern konnten vornehmlich in den Bereichen der Pulmonalvenenostien ektope Foci, welche eine gesteigerte Automatizität aufweisen, als Auslöser (*Trigger*) von Vorhofflimmern identifiziert werden (Haïssaguerre et al. 1998). Diese können erfolgreich durch Ablation mit dem Ziel einer elektrischen Isolation der Pulmonalvenen behandelt werden (Jaïs et al. 1997, Haïssaguerre et al. 1998).

Die Mechanismen des persistierenden Vorhofflimmerns hingegen sind komplex. Als eine grundlegende Hypothese zur Entstehung von VHF entwickelten Moe und Abildskov bereits 1959 die *„Multiple-Wavelet“*-Hypothese (Moe und Abildskov 1959). Demnach kommt es zur Ausbildung von multiplen simultanen Kreiserregungen im Bereich des Vorhofs. Es entsteht ein sich selbst aufrechterhaltender Reentry-Mechanismus (Patterson et al. 2007, Atienza et al. 2006). Ungeordnete Mikro-Reentry-Kreisläufe verändern sich stetig in den Parametern Ort und Größe und es treten ständig Kollisionen, Fusionen und Teilungen der beteiligten Wellenfronten auf, wobei eine Wellenfront immer wieder auf nicht-refraktäres Myokard bzw. erregbares Myokard treffen muss, um nicht zu terminieren. Es liegt ein Circulus vitiosus vor, welcher die These von Wijffels et al., dass Vorhofflimmern wiederum Vorhofflimmern erzeugt, reflektiert (Wijffels et al. 1995).

2.4 Klassifikation

Vorhofflimmern wird nach der internationalen Klassifikation der *European Society of Cardiology* in folgende 5 Gruppen unterteilt. Maßgebliches Kriterium ist dabei die Dauer des Vorhofflimmerns sowie die Terminierung.

Patienten, die sich das erste Mal mit Vorhofflimmern vorstellen, unabhängig von Dauer der Herzrhythmusstörung und des Schweregrads der mit Vorhofflimmern assoziierten Symptomatik, werden als Patienten mit *erstmals diagnostiziertem Vorhofflimmern* bezeichnet (Hindricks et al. 2020).

Paroxysmales Vorhofflimmern besteht meist für wenige Stunden. In der Regel ist es selbstterminierend und die Zeitdauer ist dabei von klinischer Relevanz, da eine spontane Konversion oft innerhalb von 48 Stunden erfolgt. Per Definition bestehen diese Episoden von Vorhofflimmern bis zu 7 Tage. Allerdings treten teilweise auch länger anhaltende Episoden mit spontaner Terminierung auf (Hindricks et al. 2020).

Als *persistierendes Vorhofflimmern* bezeichnet man eine Episode von Vorhofflimmern, die länger als 7 Tage andauert, oder welche von einem Arzt durch elektrische oder medikamentöse Kardioversion terminiert wird.

Lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern liegt vor, wenn das Vorhofflimmern durchgehend länger als ein Jahr besteht und eine rhythmuserhaltende Behandlung erfolgen soll (Hindricks et al. 2020).

Permanentes Vorhofflimmern ist dadurch gekennzeichnet, dass die vorliegende Herzrhythmusstörung vom Patienten und vom Arzt akzeptiert wird. Die frequenzkontrollierende Therapie steht dabei im Vordergrund, demzufolge werden keine rhythmuserhaltenden Maßnahmen durchgeführt (Hindricks et al. 2020).

Eine weitere Einteilung des Vorhofflimmerns kann gemäß der *European Heart Rhythm Association* (EHRA) nach der Schwere der vorhofflimmer-assoziierten Symptome erfolgen (Kirchhof et al. 2016).

Weiterhin wird Vorhofflimmern hinsichtlich der Genese bzw. nach klinischen Gesichtspunkten unterteilt, dabei ist grundsätzlich valvuläres Vorhofflimmern von nicht-valvulärem Vorhofflimmern zu differenzieren. Valvuläres Vorhofflimmern ist sekundär durch Volumen- bzw. Druckbelastung bedingt, insbesondere bei relevanter Mitralklappenstenose oder Mitralklappeninsuffizienz (Hindricks et al. 2020).

2.5 Therapie von Vorhofflimmern

2.5.1 Frequenzkontrolle und Rhythmuserhalt

Grundsätzlich wird bei der Therapie von Vorhofflimmern ein frequenzkontrollierendes von einem rhythmuserhaltenden Therapieregime unterschieden. Letzteres hat das Ziel, den Sinusrhythmus wiederherzustellen und zu erhalten (Lafuente-Lafuente et al. 2012).

Ziel der Frequenzkontrolle ist es, eine normofrequente AV-Knotenüberleitung mit folgender normofrequenter Ventrikelkontraktion zu erreichen, um somit einerseits eine Symptomkontrolle zu gewährleisten und andererseits eine arrhythmieinduzierte Kardiomyopathie zu verhindern. Akut wird eine Ruhefrequenz < 110 /Min. angestrebt (Hindricks et al. 2020). Wenn der Patient keine oder nur wenig Symptome aufweist, ist eine weniger strikte Frequenzkontrolle akzeptabel. Bleibt der Patient jedoch symptomatisch, so ist eine strikte Frequenzregulierung mit einer Ruhefrequenz < 80 /Min. und kontrollierter Anstieg der Frequenz bei mäßiger Belastung wünschenswert (Hindricks et al. 2020). Die Auswahl der Medikamente orientiert sich an den zugrunde liegenden kardiovaskulären Erkrankungen. Eine akute Regulierung der Kammerfrequenz kann bei stabilen Patienten durch die orale Verabreichung von Betablockern oder Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ erzielt werden (Segal et al. 2000, Scheuermeyer et al. 2013). Patienten mit einem kritischen Allgemeinzustand, wie beispielsweise einer stark reduzierten LV-Funktion, kann Amiodaron intravenös verabreicht werden (Clemo et al. 1998, Delle Karth et al. 2001, Hou et al. 1995). Bei paroxysmalem, persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern werden Betablocker, Kalziumantagonisten, Digitalis oder Kombinationen dieser Medikamente empfohlen (Kirchhof et al. 2016). Wenn der Patient trotz adäquater Frequenzregulierung symptomatisch bleibt, oder beispielsweise eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion aufweist, kann eine rhythmuserhaltende Behandlung durchgeführt werden (Anselmino et al. 2014, Wilber et al. 2010). Die rhythmuserhaltende Therapie ist auch bei Patienten mit lang-anhaltend persistierendem Vorhofflimmern indiziert, die Entscheidung hierzu sollte jedoch individuell getroffen und sorgfältig diskutiert werden (Jones et

al. 2013, Calkins et al. 2009, Mont et al. 2014). Wenn Medikamente zur Frequenzregulierung nicht ausreichend effektiv sind und eine rhythmuserhaltende Behandlung nicht indiziert ist, bietet die AV-Knoten-Ablation eine effektive frequenzregulierende Therapiemaßnahme, welche jedoch seltener eine Anwendung findet, da dies mit einer permanenten Schrittmacherabhängigkeit einhergeht (Lim et al. 2007, Chatterjee et al. 2012, Ozcan et al. 2001).

Das Ziel von rhythmuserhaltenden Maßnahmen ist die Wiederherstellung und der Erhalt des Sinusrhythmus. Im Rahmen der „pharmakologischen Kardioversion“ kommen Antiarrhythmika der Klasse IC (z. B. Flecainid, Propafenon) und Klasse III (z. B. Amiodaron, Dronedaron) zum Einsatz (Camm et al. 2010, Roy et al. 2000, Kirchhof et al. 2012, Hohnloser et al. 2009). Flecainid und Propafenon (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A) stellen effektive Medikamente mit einer hohen Konversionsrate dar, die jedoch bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen kontraindiziert sind (Echt et al. 1991, Hindricks et al. 2020). Eine weitere Alternative stellen Ibutilide dar, die hingegen das Risiko einer Torsade-de-pointes-Tachykardie erhöhen und daher selten zum Einsatz kommen (Reisinger et al. 2004).
In ca. 50 % der Fälle von Patienten mit neu aufgetretenem VHF kann eine medikamentöse Wiederherstellung des Sinusrhythmus erreicht werden (Dankner et al. 2009, Chen et al. 2013, Gitt et al.2013). Eine alternative, sichere und effiziente Methode zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus stellt die elektrische Kardioversion dar (Mittal et al. 2000, Kirchhof et al. 2002).

2.5.2 Elektrische Kardioversion

Die elektrische Kardioversion (KV) ist eine Maßnahme zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus, bei welcher durch die gezielte Abgabe eines externen Stromimpulses eine synchrone Depolarisation aller Kardiomyozyten erreicht wird (Beck et al. 1947, Mittal et al. 2000). Nach anschließender Repolarisation depolarisieren die Myozyten des Sinusknotens aufgrund charakteristischer Ionenkanäle am frühesten, wodurch eine geordnete elektrische Aktivität der Herzmuskelzellen erreicht werden kann (Kirchhof et al. 2002). Die Prozedur erfolgt unter Sedierung und ist eine synchronisierte, R-Zacken *getriggerte* Abgabe

von Gleichstrom zwischen zwei Thoraxelektroden (Furniss und Sneyd 2015). Das Prinzip gleicht dem der Defibrillation. Biphasische Impulsformen sind effektiver als monophasische und haben sich in der klinischen Praxis etabliert (Mittal et al. 2000). Oft wird eine anterior-posterior oder eine antero-laterale Elektrodenpositionierung gewählt (Mittal et al. 2000). Eine Vorbehandlung der Patienten mit Amiodaron, Sotalol (Singh et al. 2009), Ibutilide (Oral et al. 1999) und Vernakalant (Müssigbrodt et al. 2016) können die Effizienz der elektrischen Kardioversion steigern. Ähnliche Effekte wurden für Flecainid (Kirchhof et al. 2012) und Propafenon (Bianconi et al. 1996) beschrieben. Wenn im Anschluss zur elektrischen Kardioversion, zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus eine Therapie mit Antiarrhythmika geplant ist, wird eine Gabe der Medikamente 1 – 3 Tage vor der Prozedur empfohlen (Amiodaron einige Wochen vorher), um einen adäquaten Wirkspiegel zu erreichen (Kirchhof et al. 2012).

Die Durchführung einer elektrischen Kardioversion stellt ein hohes Risiko für thromboembolische Komplikationen und insbesondere den ischämischen Schlaganfall bei nicht antikoagulierten Patienten dar (Airaksinen et al. 2013). Eine effiziente Antikoagulation kann dieses Risiko im Wesentlichen reduzieren (Hansen et al. 2015). Eine sofortige Antikoagulation ist somit für alle Patienten mit einem geplanten Eingriff unerlässlich (Schadlich et al. 2007, Schmidt-Lucke et al. 2007, Stellbrink et al. 2004). Bei Patienten mit VHF, welches länger als 48 Stunden besteht, sollte eine orale Antikoagulation bereits mindestens 3 Wochen vorher begonnen werden (Nuotio et al. 2014). Aufgrund einer kardioversion-assoziierten Dysfunktion („*atrial stunning*“) des linken Vorhofs, ist das thromboembolische Risiko nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion weiterhin erhöht, weshalb eine Fortführung der oralen Antikoagulation für mindestens 4 Wochen im Anschluss empfohlen wird (Hindricks et al. 2020). Sofern Vorhofflimmern länger als 48 Stunden besteht und der Patient nicht nachweislich suffizient antikoaguliert wurde, müssen mittels transösophagealer Echokardiografie (TEE) intraatriale Thromben ausgeschlossen werden (Airaksinen et al. 2013, Nuotio et al. 2014). Bei hämodynamisch instabilen Patienten kann eine sofortige elektrische Kardioversion unter Heparingabe (unfraktioniertes Heparin oder niedermolekulares Heparin) unter Umständen notwendig sein. In der Regel wird im Anschluss überlappend eine OAK veranlasst (Hindricks et al. 2020).

2.5.3 Katheterablation

Die Katheterablation ist eine Methode zur effektiven Wiederherstellung und Erhalt des Sinusrhythmus bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalen, persistierendem und lang-anhaltend persistierendem VHF, wenn der Therapieerfolg mit Antiarrhythmika ausbleibt oder nicht fortgeführt werden kann (Jones et al. 2013, Wilber et al. 2010, Calkins et al. 2009, Mont et al. 2014, Schreiber et al. 2015, Scherr et al. 2015, Al Halabi et al. 2015). Eckpfeiler der Katheterablation ist die Pulmonalvenenisolation, wobei eine elektrische Isolation der Pulmonalvenen vom restlichen (linken) Vorhof erreicht werden soll. Sie beruht auf der von Haïssaguerre entscheidenden und erstmals 1998 beschriebenen Beobachtung von ektopen Foci in und an den Ostien der Pulmonalvenen, welche Vorhofflimmern initiiert (Haïssaguerre et al. 1998). Als Standard hat sich die antrale zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation mittels Hochfrequenz oder Kryotechnik etabliert (Hindricks et al. 2020, Kuck et al. 2016, Verma et al. 2015, Vogler et al. 2015).

Bei persistierendem Vorhofflimmern, welches oft mit weitgehenden strukturellen Veränderungen der Vorhöfe einhergeht, kann eine über die Pulmonalvenenisolation hinausführende Ablation notwendig sein (Schreiber et al. 2015). Insgesamt sind die Erfolgsraten bei persistierendem Vorhofflimmern geringer als bei paroxysmalem Vorhofflimmern, so können bei einigen Patienten mehrere Eingriffe erforderlich sein, um rezidivierende Symptome zu eliminieren (Calkins et al. 2009, Ganesan et al. 2013, Schreiber et al. 2015). Generell ist die Prognose bei jüngeren Patienten, mit kurzen VHF-Episoden und ohne strukturelle Herzerkrankung besser einzuschätzen (Lee et al. 2011).

2.5.4 Chirurgische Therapie

Die Cox-MAZE-Operation wurde erstmals vor ca. 30 Jahren durchgeführt und stellt eine Operation am offenen Herzen dar (Cox et al. 1991). Durch gezielte Inzisionen im Bereich der Vorhöfe werden elektrische Isolationslinien geschaffen, sodass die einzelnen Segmente zu klein zur Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns sind (Cox et al. 1991). Trotz einer Erfolgsquote von bis zu 93 % und weiterer Vereinfachungen (Mini-Thorakotomie), wird die Operation nur noch in Einzelfällen, oder in Kombination mit anderen Operationen am offenen Herzen durchgeführt (Huffman et al. 2016).

2.6 Thrombembolierisiko bei Vorhofflimmern

2.6.1 Patholphysiologische Aspekte des Thrombembolierisikos

Die funktionellen und strukturellen Veränderungen des Myokards des linken Vorhofohrs (*left atrial appendage*, LAA), welche durch Vorhofflimmern gefördert werden, generieren ein prothrombotisches Milieu (Lim et al. 2013). Bereits kurze VHF-Episoden können das Vorhofmyokard schädigen und die Expression von prothrombotischen Faktoren auf dem Oberflächenendothel des Vorhofs und Aktivierung von Thrombozyten und Entzündungszellen begünstigen (Hijazi et al. 2013). Auch das Gerinnungssystem wird aktiviert (Freestone und Lip 2008, Watson, Shantsila und Lip 2009, Lip et al. 1995, Patti et al. 2017). Dies erklärt das schon mit kurzen VHF-Episoden zusammenhängende Langzeitrisiko für den ischämischen Schlaganfall. Teilweise sind die genannten Vorgänge irreversibel, weshalb eine frühe Behandlung wünschenswert ist (Shinagawa et al. 2002).

Dem linken Vorhofohr und dessen Anatomie wird für die Thrombenbildung und dem Embolierisiko bei VHF eine bedeutende Rolle zugeschrieben. Untersuchungen haben eine große Variation in der Morphologie des linken Vorhofohrs gezeigt (Di Biase et al. 2018). Das Vorhofohr stellt sich entwicklungsgeschichtlich als ein embryonales Relikt des linken Vorhofs dar. Bekannt ist eine dehnungsreiz-getriggerte Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) aus den Myozyten des Vorhofohres, welches eine Steigerung der Diurese bewirkt (Lang et al. 1985, Lüllmann et al. 2016).

Das Vorhofohr lässt sich morphologisch als ein fingerförmiges, häufig multilobuläres und trabekelartiges, blind endendes Anhängsel des linken Vorhofs beschreiben und ist mit diesem durch eine Öffnung verbunden (Beigel et al. 2014). Dieser anatomische Aufbau und die Struktur an sich begünstigen eine Hämostase (Patti et al. 2017). Die pathologische mechanische Einschränkung der Kontraktion bei Vorhofflimmern und die Zunahme des linksatrialen Volumens sind Faktoren, welche die Strömungsgeschwindigkeiten im Vorhofohr weiter reduzieren und Thrombusformationen begünstigen. Weiterhin scheinen Endothelschäden (Patti et al. 2017) und Hyperkoagulabilität (Freestone und Lip 2008, Lip et al. 1995) zu einem prothrombotischen Milieu beizutragen.

Unter diesen Umständen lässt sich bei der transösophagealen Echokardiografie eine vermehrte Echogenität darstellen (s. u.), was den Blutfluss wie Rauch oder Nebelschlieren sichtbar macht (Black et al. 1991). Dieser spontane Echokontrast („*Smoke“ oder „Sludge“*) stellt einen Marker für ein hyperkoaguliertes Stadium dar und wird stark mit einer LAA-Thrombusformation assoziiert (Black et al. 1991, Lowe et al. 2014).

2.6.2 Prävention von Thromben und orale Antikoagulation

Um einer Thrombusbildung und dem damit einhergehenden Schlaganfallrisiko entgegenzuwirken, wird eine orale Antikoagulation (OAK) entsprechend des individuellen Risikoprofils bei Vorhofflimmern empfohlen (Kirchhof et al. 2016). Die orale Antikoagulation hat somit einen wesentlichen Stellenwert in der klinischen Behandlung und Betreuung von Patienten mit Vorhofflimmern (Hart et al. 2007, Raunso et al. 2012, Ruff et al. 2014, Sjogren et al. 2015, Olesen et al. 2015).

Zur Abschätzung des individuellen Schlaganfallrisikos dient der seit 2010 in den ESC-Leitlinien eingeführte CHA_2DS_2-VASc-Score (Lip et al. 2010, Camm et al. 2010). Er ermöglicht die Identifizierung von VHF-Patienten mit signifikant erhöhtem Schlaganfallrisiko, die von einer OAK als Langzeittherapie profitieren (Olesen et al. 2011, Friberg et al. 2015).

Bei einem CHA_2DS_2-VASc-Score von 1 oder mehr bei Männern und 2 oder mehr

bei Frauen ist eine OAK indiziert (Olesen et al. 2011, Chao et al. 2015, Lip et al. 2015, Fauchier et al. 2016, Joundi et al. 2016). Der CHA_2DS_2-VASc-Score setzt sich aus den in Tabelle 1 dargestellten Parametern zusammen (Camm et al. 2010). Weiterhin ist das jährliche Schlaganfallrisiko des entsprechenden Scores aufgeführt (Tabelle 2), (Lip et al. 2010).

Tabelle 1: Ermittlung des Risiko-Scores, ausgedrückt als Punktesystem mit dem Akronym CHA_2DS_2-VASc-Score

Risikofaktor	Score
C – Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
H – Hypertonie (Bluthochdruck)	1
A_2 – Alter ≥ 75 Jahre	2
D – Diabetes mellitus	1
S_2 – Schlaganfall/TIA/Thrombembolie	2
V – Vaskuläre Vorerkrankung	1
A – Alter 65 − 74 Jahre	1
S – (*Sex*) Weibliches Geschlecht	1
Maximaler Score	9
(Da das Alter mit 0, 1 oder 2 Punkten bewertet werden kann, beträgt der maximale Score 9) * vorausgegangener Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Aortenplaques	

modifiziert nach (Kirchhof et al. 2016)

Tabelle 2: Adjustierte Schlaganfallrate gemäß dem CHA_2DS_2-VASc-Score, modifiziert nach (Wynn et al. 2014).

CHA_2DS_2-VASc-Score	Patienten (n = 7329)	Adjustiertes Schlaganfallrisiko pro Jahr
0	1	0
1	422	1,3 %
2	1230	2,2 %
3	1730	3,2 %
4	1718	4,0 %
5	1159	6,7 %
6	679	9,8 %
7	294	9,6 %
8	82	6,7 %
9	14	15,2 %

Beim Einsatz von Antikoagulanzien ist grundsätzlich Nutzen und Risiko gegeneinander abzuwägen. Das Nutzen der OAK zur Prävention von Thromben im Rahmen der Schlaganfallprävention ist durch eine umfassende Datenbasis belegt und somit unverzichtbar (Hart et al. 2007, Ruff et al. 2014, Alonso-Coello et al. 2008). Neben der Beurteilung des Schlaganfallrisikos mittels des CHA_2DS_2-VASc-Scores sollte zusätzlich das Blutungsrisiko mit einbezogen werden (Roskell et al. 2013). Hierfür kann der HAS-BLED-Score herangezogen werden (Tabelle 3), (Pisters et al. 2010). Allerdings ist ein hoher Wert des HAS-BLED-Scores häufig kein Grund, eine eigentlich induzierte Antikoagulation auszuschließen. Vielmehr dient der HAS-BLED-Score als Unterstützung für die Auswahl des geeigneten Antikoagulans, ebenso wie das Ausmaß und Beobachtung der Behandlung (Camm et al. 2012).

Tabelle 3: Blutungsrisiko für Vorhofflimmerpatienten unter oraler Antikoagulationstherapie, modifiziert nach (Pisters et al. 2010).

Risikofaktor	Punkt
H – Hypertonie	1
A – Abnormale Nierenfunktion/Leberfunktion	Je 1
S – Schlaganfall/TIA/Thrombembolie	1
B – Blutungen in der Anamnese	1
L – Labile INR-Einstellung	1
E – Alter >65 Jahre (elderly)	1
D – Medikamente, Alkohol (Drugs)	Je 1
Maximaler Score	9
Die höchstmögliche Punktzahl ist 9. Bei einer Punktzahl von ≥ 3 ist von einem erhöhten Blutungsrisiko durch die Antikoagulation auszugehen.	

Vitamin K-Antagonisten aus der Gruppe der 4-Hydroxycumarine (z. B. Warfarin, Phenprocoumon) waren die ersten Antikoagulanzien, die bei VHF-Patienten eingesetzt wurden (Hart et al. 2007). Vitamin K ist im Aktivierungsprozess der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X beteiligt (Ko-Faktor der γ-Glutamylcarboxylase). Ihre Hemmung führt somit zu einer antikoagulatorischen Wirkung (Campbell und Link 1974).

Eine Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten bieten die direkten oralen Antikoagulanzien (Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzien, NOAK) (Olesen et al. 2015). Der Wirkmechanismus der NOAK unterscheidet sich von denen der Vitamin-K-Antagonisten indem sie direkt einzelne Schritte der Gerinnungskaskade hemmen. Der Wirkstoff Dabigatran hemmt direkt den Gerinnungsfaktor IIa (Thrombin) und wird daher als direkter Thrombin-Inhibitor bezeichnet, Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban hemmen den Gerinnungsfaktor Xa (Granger et al. 2011, Patel et al. 2011, Giugliano et al. 2013, Connolly et al. 2009).

Bei einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten ist für die Dosierung des Medikaments große Sorgfalt geboten (Apostolakis et al. 2013). VKA haben eine geringe therapeutische Breite und aus pharmakokinetischen Gründen ist der individuelle Bedarf unterschiedlich. Zusätzlich weisen sie viele Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln auf (Di Minno et al. 2017).

Aufgrund des schwankenden Wirkspiegels und dem Risiko einer verstärkten Blutungsneigung bei Überdosierung und nicht effektiver Therapie bei Unterdosierung, sollte eine regelmäßige Messung der Blutgerinnung mit Hilfe des *International Normalized Ratio*-(INR)-Wertes durchgeführt werden (Kirchhof et al. 2016, Wallentin et al. 2010). NOAK hingegen sind leichter zu dosieren, da sie in der Regel in gleichbleibender Dosis verabreicht werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass keine Labormessungen notwendig sind. NOAK weisen ein gutes Sicherheitsprofil auf (Olesen et al. 2015). Es treten im Vergleich zu VKA tendenziell weniger lebensbedrohliche Blutungen (Hirnblutungen, Magenblutungen) auf, bei gleichbleibender Effektivität in der Vermeidung thromboembolischer Komplikationen (Ruff et al. 2014, Piccini et al. 2014). NOAK

haben sich somit als sichere und effektive Alternative etabliert und werden als primäre OAK Therapie im klinischen Alltag eingesetzt (Olesen et al. 2015). Ausgenommen sind Patienten mit einer Kontraindikation gegen NOAK, wie beispielsweise Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit und mechanischer Herzklappenersatz (Zimmerman et al. 2012, Del-Carpio et al. 2016).

2.6.3 Diagnostik von Vorhofthromben

Die transösophageale Echokardiografie (TEE) gilt als Goldstandard in der Detektion intrakardialer Thromben und wird bei Patienten mit oben genannter Indikation vor elektrischer Kardioversion zwingend empfohlen bei denen keine, eine ungenügende bzw. unklare OAK besteht (Hindricks et al. 2020). Die hohe Verfügbarkeit und geringe Kosten sind Vorteile der TEE-Untersuchung gegenüber anderen Verfahren wie Kontrastmittel gestützte Bildgebung mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) (Kim et al. 2007, Patel et al. 2008, Budoff et al. 2014, Roifman et al. 2015, Patti et al. 2017).

Aufgrund der Lokalisation der Ultraschallsonde in der Speiseröhre ist eine genaue Beurteilung der posterioren kardialen Strukturen einschließlich des linken Vorhofs und des linken Vorhofohrs möglich, diese Strukturen sind mittels transthorakaler Echokardiografie nur schwer bzw. nicht einsehbar. Thrombusformation ist durch die Darstellung einer intrakavitären Masse erhöhter Echogenität gekennzeichnet. (Mügge et al. 1994, Patti et al. 2017, Handke et al. 2005). Oft ist weiterhin *spontaner Echokontrast* nachweisbar, der sich im 2-D Bild als echoreiche Schlieren bzw. „Rauch“ („*Smoke*“) darstellt (Lowe et al. 2014).

Während und nach einer elektrischen Kardioversion besteht ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen (Airaksinen et al. 2013). Zum einen können bestehende Thromben durch die Kardioversion und dem Einsetzen des Sinusrhythmus mobilisiert werden, andererseits entsteht nach der Kardioversion ein temporäres thrombogenes Milieu (*Atrial stunning*). Es kann daher erforderlich sein, Patienten vor dem Eingriff mittels transösophagealer Echokardiografie (TEE) auf mögliche Embolie verursachende thrombotische Formationen im Vorhof zu untersuchen (Airaksinen et al. 2013). Leitlinien empfehlen dies, sofern keine oder

keine adäquate OAK-Therapie erfolgte und das Vorhofflimmern länger als 48 Stunden besteht oder von unbekannter Dauer ist (Hindricks et al. 2020).

Als adäquate OAK-Therapie wird die durchgehende therapeutische Antikoagulation für 3 bzw. 4 Wochen angesehen (Schadlich et al. 2007, Nuotio et al. 2014). Bei Vitamin-K-Antagonisten ist dies dementsprechend ein INR-Wert ≥ 2 und bei NOAK die durchgehende Einnahme der indizierten Dosis (Hindricks et al. 2020). Dieses Vorgehen hat sich weitgehend durchgesetzt, auch wenn dies nie in randomisierten Studien verifiziert wurde.

Da trotz Präventionsmaßnahmen thromboembolische Komplikationen in 0,4 − 1,4 % der Fälle auftreten (Dagres et al. 2009, Scherr et al. 2009, Bertaglia et al. 2007), wird in einigen Kliniken, sowie auch im Universitärem Herzzentrum UKE Hamburg-Eppendorf, die Indikation zum TEE bei Patienten, die sich zur nicht-notfallmäßigen Kardioversion vorstellen großzügig gestellt.

Trotz der weiten Verbreitung nach ihrer Einführung ist die Effektivität von NOAK zur Prävention von Thromben in diesem Kontext wenig untersucht (Ezekowitz et al. 2016, Barysienė et al. 2017).

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Patienten, die eine elektive elektrische Kardioversion im Universitären Herzzentrum Hamburg zwischen März 2013 und März 2015 erhalten haben, wurden prospektiv in diese Untersuchung eingeschlossen. Das Studienkollektiv umfasst 1600 Patienten. Die hier einbezogenen Patienten wurden durch niedergelassene Kardiologen oder Hausärzte an das Universitäre Herzzentrum überwiesen, haben sich ambulant in der Rhythmusambulanz vorgestellt oder wurden über die zentrale Notaufnahme zugewiesen. Ausschlusskriterien waren hämodynamisch instabile Patienten, Patienten mit selbstterminierenden Vorhofflimmerepisoden, die unter 48 Stunden andauerten und Patienten, bei denen intrakardiale Thromben nicht als Erstdiagnose auftraten.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war der Nachweis intrakardialer Thromben im TEE vor geplanter Elektrokardioversion.

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Anamnese, Demografische und allgemeine Patientendaten

Die aus dem Patientenkollektiv gesammelten Daten umfassten klinische Basisdaten wie das Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe der Patienten. Vorerkrankungen und Begleiterkrankungen sowie die aktuelle Medikation inklusive OAK wurden dokumentiert. Insbesondere wurden kardiovaskuläre Erkrankungen, wie arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankungen (KHK), Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus Typ 2 und obstruktive Schlafapnoe-Syndrom notiert. Weiterhin wurden vorausgegangene kardiale Operationen und thromboembolische Ereignisse wie transitorische ischämische Attacken (TIA) und Schlaganfälle dokumentiert.

Die anamnestische Erhebung des klinischen Beschwerdebildes erfolgte unter besonderer Wertung der exakten Dauer, Zeitverlauf, Charakter und Schwere der

Symptome. Patienten, die ihre Symptomatik klar und eindeutig zeitlich einordnen konnten und diese < 48 Stunden betrug, wurden nicht in der Studie aufgenommen. Ein nicht eindeutiger Zeitverlauf oder unklare Symptome wurden als eine Dauer ≥ 48 Stunden gewertet.

Mithilfe der erfassten Daten wurden unter anderem der Body-Mass-Index (BMI), CHA_2DS_2-VASc-Scores und EHRA-Score berechnet. Zur Datenerfassung wurde ein standardisierter Fragebogen verwendet. Zusätzliche Datenerhebung erfolgte mithilfe der elektronischen Patientenakte und Vorberichten, sofern diese verfügbar waren.

3.2.2 Dokumentation der Rhythmusstörung (EKG-Dokumentation)

Nach stationärer Aufnahme bzw. Übernahme in die Kardiologie wurde zunächst der aktuelle Rhythmus mittels 12-Kanal-EKG (CS-200, Schiller Inc., Baar, Schweiz und Corpuls C3, GS Elektromedizinische Geräte, Kaufering, Deutschland) dokumentiert und ausgewertet. Bei Bestätigung der Vorhofrhythmusstörung, Verifizierung der Indikation zur elektrischen Kardioversion und Ausschluss von Kontraindikationen wurde diese vorbereitet.

3.2.3 Aktuelle Medikation / Antikoagulation und Labor

Im Rahmen der Datenerhebung wurde die aktuelle Medikation erfasst. Insbesondere wurde die orale Antikoagulationstherapie erfragt, sofern vorhanden. Auch eine Einnahme von Blutgerinnungshemmern anderer Wirkklassen, wie Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. ASS, Clopidogrel) oder (nieder)molekularer Heparine (z. B. Enoxaparin) wurden vermerkt. Patienten wurden explizit bezüglich der Einnahmen von OAK befragt. Bei NOAK wurde dabei im Besonderen die eingenommene Dosis und die letzte Einnahme erfragt. Weiterhin wurde geprüft, ob die Therapie seit mindestens 3 bzw. 4 Wochen besteht und ob eine regelmäßige Einnahme des Medikaments erfolgte. Zweifelhafte, unklare oder eine unsichere Einnahme wurde als versäumte Einnahme gewertet.

Bei Patienten, die eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten erhielten, wurde der Patientenausweis mit den darin vermerkten Laborwerten und Zeitpunkten der Laborbestimmung ausgewertet. Die Werte des *International Normalized Ratio* (INR-Wert) wurden zusammen mit den Zeitpunkten der Laborbestimmung erfasst und mithilfe der Rosendaal-Methode die TTR (*Time in Therapeutic Range*) errechnet. Dieser Wert spiegelt den prozentualen Anteil der Zeit wider, in welcher Patienten einen Wirkspiegel im Zielbereich erreicht haben (Rosendaal et al. 1993). Der INR-Zielwert liegt in der Regel zwischen 2 – 3 und nur in Ausnahmefällen darüber (z. B. bestimmter mechanischer Herzklappenersatz). Darüber hinaus wurde erfasst, ob die Patienten in den 3 bzw. 4 Wochen vor TEE und EKV durchgehend einen INR-Wert ≥ 2 dokumentiert hatten.

Aktuelle INR-Werte wurden bei allen Patienten vor TEE im klinikinternen Labor (Siemens BCS® XP, Siemens Healthcare Diagnostic, Eschborn, Deutschland) oder mittels ampherometrischem System (CoaguChek® XS Plus System, Roche, Basel, Schweiz) bestimmt. Bei INR Werten über 3 erfolgte die TEE-Untersuchung und elektrische Kardioversion bei erhöhtem Blutungsrisiko nur nach individueller Risikoabschätzung und Aufklärung.

Bei einer Antikoagulation mit NOAK ist ein Monitoring des Wirkspiegels nur mittels spezieller Labordiagnostik möglich und in der Regel nicht notwendig, da NOAK in fester Standarddosierung verabreicht werden. Eine Dosisreduktion ist entsprechend der Herstellerangabe der einzelnen Wirkstoffe maßgeblich durch die Nierenfunktion bestimmt. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde der Kreatininspiegel im Serum bestimmt. Weiterhin wurde die abgeschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) mithilfe der MDRD-(*Modification of Diet in Renal Disease*)-Formel (in ml/min/1,73 m^2) berechnet.

$$\text{eGFR} = 186 \times \text{Serum Kreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203}$$

[x 0,742 nur bei Frauen] [x 1,21 bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe]

Als optimale (effektive) OAK-Therapie wurden bei VKA-Patienten kontinuierliche INR-Werte ≥ 2 in den 3 Wochen vor TEE/EKV gewertet, als optimale NOAK-Therapie die ununterbrochene Einnahme des Präparates in der indizierten Dosis.

3.3 Transösophageale Echokardiografie und elektrische Kardioversion

3.3.1 Präprozedurales Management

Eine TEE-Untersuchung wurde nur durchgeführt, wenn der INR-Wert ≤ 3 war, um mögliche Blutungskomplikation zu vermeiden, oder nach individueller Risikoabschätzung und Aufklärung bei höheren INR-Werten. Eine entsprechende ärztliche Indikationsstellung wurde vorausgesetzt. Patienten mussten mindestens 6 Stunden nüchtern sein und über den Hergang sowie mögliche Risiken und Komplikationen der Prozedur aufgeklärt worden sein. Eine schriftliche Dokumentation der Aufklärung wurde festgehalten. Eine periphere Venenverweilkanüle wurde gelegt (Venflon™ Pro Safety, Becton Dickinson, Helsingborg, Schweden) und Blutproben zur Analyse (S-Monovette®, Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) entnommen. Bei herausnehmbarem Zahnersatz musste dieser entfernt werden. Vor Einführen der Ultraschallsonde wurde ein Beißschutz (Endo-Technik GmbH, Solingen, Deutschland) eingesetzt um Verletzungen der Lippen und Zähne zu vermeiden.

3.3.2 Periprozedurales Management

Die verwendeten Sedativa wurden intravenös verabreicht. Zum Einsatz kamen Propofol (10 mg/ml, B. Braun, Melsungen, Deutschland), oder Etomidat (2 mg/ml, B. Braun, Melsungen, Deutschland) und Midazolam (Dormicum® 5 mg/ml, Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und oblag der Einschätzung des behandelnden Arztes oder Ärztin. Die Gabe erfolgte fraktioniert und wurde bis zum erforderlichen Grad der Sedierung titriert. Eine stetige Sauerstoffverabreichung von 2 l/Min. erfolgte unter Verwendung einer Nasenbrille (Sauerstoffbrille für Erwachsene, Dahlhausen®, P. J. Dahlhausen & Co. GmbH, Köln, Deutschland). Patienten erhielten periprozedural isotonische Infusionslösung (Sterofundin® ISO, B. Braun GmbH, Melsungen, Deutschland). Vor, während und nach der Untersuchung erfolgte ein kontinuierliches nicht-invasives Monitoring der Herzfrequenz, O_2-Sättigung und des Blutdrucks. Während der Prozedur wurde ein EKG-Monitoring mit dem Corpuls C3 Patientenmonitor mit integriertem Defibrillator bzw. Schrittmacher (GS Elektromedizinische Geräte, Kaufering, Deutschland) gewährleistet.

3.3.3 Transösophageale Echokardiografie (TEE)

Ziel der TEE war es, intrakardiale Thrombusformationen und spontane Echokontraste zu erkennen beziehungsweise auszuschließen, um ein thromboembolisches Risiko bei der anschließenden elektrischen Kardioversion zu minimieren. Mittels einer 6T-RS TEE-Sonde (6 MHz, GE Medical Systems Israel Ltd., Tirat Carmel, Israel) und eines Ultraschallgerätes (Vivid S6, GE Medical Systems, Israel Ltd, Tirat Carmel, Israel) wurde die TEE durchgeführt. Um ein atraumatisches Einführen der Sonde zu gewährleisten, wurde ein Ultraschallgel (Lidocainhydrochlorid 2 %) zur Lokalanästhesie (Apothekenrezeptur UKE, Hamburg, Deutschland) verwendet. Das linke Vorhofohr wurde lokalisiert und in optimierter, zweidimensionaler Bildgebung in der Längsachse zur Beurteilung dargestellt. Mittels Puls-Dopplermessung erfolgte die Bestimmung der maximalen LAA-Flussgeschwindigkeit während einer 5 Sekunden andauernden Periode. Um die maximale Flussgeschwindigkeit zu erfassen, wurden die Messungen im LAA-Ostium oder im ersten Drittel des LAA-Kavums vorgenommen.

Intrakardiale Thrombusformationen waren definiert als eindeutig abgrenzbare echoreiche Masse. Typischerweise zeigten diese eine unterschiedliche Echogenität zum umliegenden Herzgewebe sowie eine unabhängige Mobilität (Black et al. 1991). Darstellung und Nachweis von Thromben erfolgte in mehreren Ebenen. Unterstützend wurde eine Farbfluss-Bildgebung verwendet, um den Blutfluss zu visualisieren. Das Auftreten von spontanem Echokontrast wurde ebenfalls berücksichtigt, da dieser als Anzeichen einer Blutstase im Vorhof gewertet werden kann und bei der Entstehung eines Thrombus eine bedeutende Rolle spielt. Im Falle von stark verdichtetem und organisierten spontanen Echokontrast (sog. *sludge*) sowie verlangsamter LAA-Flussgeschwindigkeit (≤ 0,2 m/s), wurde von einer Thrombuspräformation ausgegangen (Black et al. 1991). Sowohl ein solider Thrombus als auch eine Thrombuspräformation wurde als intrakardialer Thrombus gewertet und folglich keine elektrische Kardioversion durchgeführt.

Funktion und Morphologie der Herzklappen wurden ebenfalls evaluiert und eine Einschätzung der linksventrikulären Funktion vorgenommen. Bei auffälligen

Abweichungen von vorherigen Diagnosen oder pathologischen Befunden wurden weitere diagnostische Maßnahmen eingeleitet.

3.3.4 Elektrische Kardioversion

Ziel der elektrischen Kardioversion war eine synchronisierte Schockabgabe zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Nach dem Ausschluss von Vorhofthromben wurde eine elektrische Kardioversion mittels Corpuls C3 Defibrillator (GS Elektromedizinische Geräte, Kaufering, Deutschland) durchgeführt. Dabei wurde ein biphasischer, R-Zacken getriggerter Schock abgegeben. Es wurden *Elektrodenpaddles* und oder selbstadhäsive *Patches* (Defib-Pads®, 3M Health Care, Neuss, Deutschland) verwendet, die entweder in anterior-lateral oder anterior-posterior Position am Thorax positioniert wurden. Bei der Auswahl des Energielevels des abzugebenden Schocks wurde die Art und Dauer der Rhythmusstörung, sowie die allgemeine Konstitution des Patienten berücksichtigt und vom behandelnden Arzt bzw. Ärztin individuell entsprechend angepasst. Die maximale biphasische Energie betrug 200 Joule. Nach Abgabe des ersten Schocks wurde im Idealfall ein Sinusrhythmus erzielt. War dies nicht der Fall, wurde wenn möglich die Kardioversionsenergie angehoben, die Position der Thoraxelektroden verändert und/oder der Kontakt der Elektroden verstärkt. Nach Ermessen des behandelnden Kardiologen wurden zusätzlich supportive antiarrhythmische Medikation wie Amiodaron (150 mg/3 ml, Sanofi-Aventis, Frankfurt am Main, Deutschland) oder Flecainid (10 mg/ml, Meda Pharma, Bad Homburg, Deutschland) intravenös mittels Kurzinfusion in Glukose 5 % (B. Braun Melsungen, Deutschland) verabreicht.

Die Anzahl der abgegebenen Schocks, sowie die Kardioversionsenergie und das Ergebnis der Behandlung wurden in das Kardioversionsprotokoll aufgenommen.

Im Anschluss an TEE und elektrische Kardioversion wurde das nicht-invasive Monitoring für mindestens eine Stunde fortgeführt. Anschließend wurden Patienten zurück auf Station gebracht oder bei tagesstationärem Aufenthalt für weitere zwei Stunden klinisch beobachtet.

3.4 Follow-Up

Unter den Patienten die im TEE einen Thrombus aufwiesen und zu dem Zeitpunkt mit NOAK antikoaguliert waren oder ohne Antikoagulation, fand eine Umstellung bzw. Neueinstellung auf VKA-Therapie statt ggf. unter überlappender Gabe niedermolekularen Heparins. Bei Patienten, die unter einer Therapie mit VKA einen Thrombus aufwiesen, wurde ein optimierter oder teilweise erhöhter INR-Wert (INR-Zielwert 3,5) für 4 Wochen angestrebt (Hindricks et al. 2020).

Alle Patienten mit Thrombusformation wurden zu einer Kontrolluntersuchung nach 4 Wochen optimierter OAK eingeladen. Dort wurde der aktuelle INR-Wert bestimmt und erneute bildgebende Diagnostik mittels TEE durchgeführt. War die Auflösung des Thrombus erfolgreich und keine intrakardialen Thromben im TEE mehr nachweisbar, konnte die elektrische Kardioversion durchgeführt werden. Bei Darstellung eines weiterhin bestehenden Thrombus im TEE erfolgte ein zweites Follow-Up und der Patient wurde nach weiteren 4 Wochen eingeladen. Im zweiten Follow-Up verfuhr man wie bei der ersten Nachuntersuchung. Patienten, die auch im zweiten Follow-Up weiterhin einen bestehenden Thrombus aufwiesen, wurden zum dritten Follow-Up nach 4 Wochen gebeten. Das Prozedere war auch hier wie in der ersten und zweiten Nachbehandlung.

3.5 Geräte und Hilfsmittel

Hilfsmittel / Gerät	Hersteller
Amiodaron	150 mg / 3 ml, Sanofi-Aventis, Frankfurt am Main, Deutschland
12-Kanal-EKG	CS-200 Schiller Inc., Baar, Schweiz, Corpuls C3, GS Elektromedizinische Geräte Kaufering, Deutschland
Venenverweilkanüle	Venflon™ Pro Safety, Becton Dickinson, Helsingborg, Schweden
Beißschutz	Endo-Technik, Solingen, Deutschland
Propofol	10 mg/ml, B. Braun GmbH, Melsungen, Deutschland
Etomidat	2 mg/ml, B. Braun GmbH, Melsungen, Deutschland
Midazolam	Dormicum®, Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland
Sauerstoffbrille für Erwachsene	Dahlhausen®, P. J. Dahlhausen & Co. GmbH, Köln, Deutschland
Isotonische Infusionslösung	Sterofundin® ISO, B. Braun GmbH, Melsungen, Deutschland
Corpuls C3 Patientenmonitor mit integriertem Defibrillator bzw. Schrittmacher	GS Elektromedizinische Geräte, Kaufering, Deutschland
6T-RS TEE-Sonde	6 MHz, GE Medical Systems Israel Ltd., Tirat Carmel, Israel
Ultraschallgerät	Vivid S6, GE Medical Systems Israel Ltd., Tirat Carmel, Israel
Ultraschallgel (Lidocainhydrochlorid 2 %)	Apothekenrezeptur UKE, Hamburg, Deutschland
Corpuls C3 Defibrillator	GS Elektromedizinische Geräte, Kaufering, Deutschland
Elektrische Paddles	GS Elektromedizinische Geräte, Kaufering, Deutschland
Selbstadhäsive Patches	Defib-Pads®, 3M Health Care, Neuss, Deutschland
Flecainid	10 mg/ml, Meda Pharma, Bad Homburg, Deutschland
Klinikinternes Labor	Siemens BCS® XP, Siemens Healthcare Diagnostic, Eschborn, Deutschland
Ampherometrisches System	CoaguChek® XS Plus System, Roche, Basel, Schweiz
S-Monovette	Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland
Glukose 5 %	B. Braun, Melsungen, Deutschland

3.6 Statistik

Das Erstellen einer Datenbank erfolgte mithilfe einer Tabellenkalkulationssoftware (Microsoft Excel, Version 15.30), in welcher die gesammelten Patientendaten pseudonymisiert erfasst wurden.

Alle kontinuierlichen Variablen wurden als Mittelwerte und Standardabweichung angezeigt und kategoriale Variablen als Aufzählungen und in Prozentzahl (%) angegeben. Gruppenvergleiche von kontinuierlichen Variablen wurden von Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt und bei kategorialen Variablen mittels Fisher's-exact-Test. Mittels Regressionsanalyse wurden uni- und multivariate Prädiktoren für das Auftreten eines Thrombus bestimmt. Die multivariate Analyse wurde hinsichtlich des Vorhandenseins von mechanischem Herzklappenersatz und orale Antikoagulationstherapie adjustiert. Von allen unabhängigen Variablen wurden, nur die in der univariaten Analyse signifikanten Variablen in die multivariate Analyse einbezogen und mittels schrittweiser Regression (Rückwärtsselektion) analysiert. Die kontinuierlichen, unabhängigen Variablen eGFR, Kalium, Serumkreatinin und die maximale LAA-Flussgeschwindigkeit wurden in binären Logarithmen dargestellt, bevor sie in der logistischen Regression miteinbezogen wurden.

Alle Ergebnisse wurden als Quotenverhältnis (Odds-Verhältnis, *Odds ratio*s) mit 95 % Konfidenzintervall und dem P-Wert dargestellt. Ein P-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Alle Analysen wurden unter Anwendung einer Statistiksoftware (IBM Statistics for Windows, Version 24.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) von Herrn Dr. Hans O. Pinnschmidt aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie am UKE durchgeführt.

4 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie wurden 2018 im *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* veröffentlicht (Schaeffer et al. 2018):

Incidence of intracardiac thrombus formation prior to electrical cardioversion in respect to the mode of oral anticoagulation.

Schaeffer B, **Rüden L**, Salzbrunn T, Pinnschmidt HO, Akbulak RÖ, Moser JM, Jularic M, Meyer C, Eickholt C, Sultan A, Lüker J, Steven D, Willems S, Hoffmann BA.

J Cardiovasc Electrophysiol. 2018 Apr;29(4):537-547. doi: 10.1111/jce.13447. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29377448.

4.1 Studienpopulation

Von 1600 Patienten mit Indikation zur elektrischen Kardioversion wurden 1264 unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in dieser Studie analysiert. Bei diesen Patienten wurden insgesamt 1397 TEE-Untersuchungen durchgeführt. Patienten, die in der Vergangenheit bereits eine intrakardiale Thrombusformation aufwiesen, wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt (n = 111; 7,9 %), sodass 1286 Fälle in die Auswertung eingingen. Davon wurde bei 60 Patienten erstmalig eine intrakardiale Thrombusformation dokumentiert. Somit erreichten 4,7 % den primären Endpunkt der Studie. Die Abbildung 1 gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv, den erreichten Endpunkt und das Antikoagulationsregime.

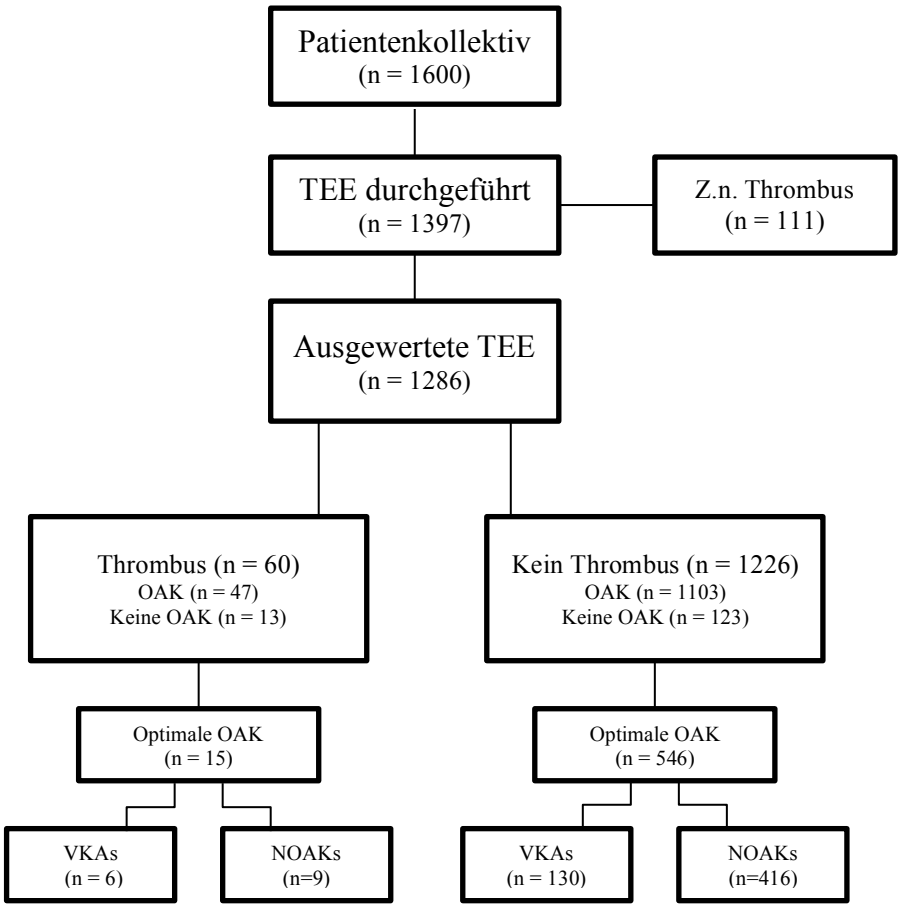

Abbildung 1: Patientenkollektiv

Übersicht des Patientenkollektivs und das Auftreten von Thromben vs. keine Thromben bei Patienten mit oder ohne oraler Antikoagulation (OAK) und optimaler oraler Antikoagulation. TEE, Transösophageale Echokardiografie; VKA, Vitamin K-Antagonisten; NOAK, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzien.

4.1.1 Patientencharakteristika

In Tabelle 4 sind die Charakteristika des Patientenkollektivs zusammengefasst. Dargestellt ist die Übersicht aller Patienten, sowie die Gruppe der Patienten bei denen ein Thrombus detektiert wurde und die Gruppe ohne Thrombusformation. Patienten mit Thrombusformation zeigten einen signifikant höheren CHA_2DS_2-VASc-Score (P ≤ 0,001). Die Hälfte dieser Patienten (50 %, n = 30) wiesen einen CHA_2DS2-VASc-Score ≥ 4 auf. Weiterhin zeigte sich eine höhere Rate von Patienten mit arteriellem Hypertonus (P = 0,013), vorangegangenen embolischen Ereignissen (P ≤ 0,001), koronaren Bypässen (P = 0,007) und höheren Serumkreatininwerten (P = 0,004) mit einer daraus resultierenden niedrigeren eGFR (P = 0,025). Betrachtet man die Messwerte der Echokardiografie, so zeigte sich, dass Patienten mit Thrombus häufiger eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion (LVEF) aufwiesen und seltener eine normale LVEF (jeweils P ≤ 0,001). Außerdem war die Rate spontanen Echokontrasts höher in dieser Patientengruppe (P ≤ 0,001) und die LAA-Flussgeschwindigkeit reduziert (P ≤ 0,001).

Weiterhin konnte beobachtet werden, dass Kardiomyopathien (CMP) unterschiedlicher Genese in dieser Gruppe der Patienten häufiger vorlagen: Ischämische CMP (P = 0,031), dilatative CMP (P = 0,019), arrhythmieinduzierte Kardiomyopathie (P = 0,001) und CMP anderer Genese (P = 0,005). Die Art der Arrhythmie (Vorhofflimmern, Vorhofflattern vom gewöhnlichen Typ, atriale Tachykardie) war nicht unterschiedlich in beiden Gruppen (P = 0,142). Antiarrhythmika der Klasse IC wurden seltener von Patienten mit Thrombusformation eingenommen.

Es traten keine TEE-assoziierten Komplikationen oder andere embolische Zwischenfälle auf.

Tabelle 4: Patientencharakteristika des Studienkollektives

	Gesamt (n = 1286)	**Thrombus (n = 60, 4,7 %)**	**Kein Thrombus (n = 1226, 95,3 %)**	**P-Wert**
Alter, Jahre	67,6 ± 11,2	68,3 ± 10,8	67,5 ± 11,2	0,673
Männliches Geschlecht, n (%)	896 (69,7)	46 (67,7)	863 (70,4)	0,157
Body-Mass-Index, kg/m^2	27,6 ± 5,3	29,2 ± 5,5	27,5 ± 5,2	0,240
CHA_2DS_2-VASc-Score				
• Mittelwert, Range	3 (0 − 9)	3.5 (1 − 8)	3 (0 − 9)	
• 0, n (%)	85 (6,7)	0	85 (6,9)	
• 1, n (%)	188 (14,6)	4 (6,7)	184 (15)	**< 0,001**
• 2, n (%)	292 (22,7)	12 (20)	280 (22,8)	
• 3, n (%)	309 (24)	14 (23,3)	295 (24,1)	
• ≥4, n (%)	412 (32)	30 (50)	382 (31,2)	
EHRA-Score (n, %)				
• I	111 (8,6)	4 (6,7)	107 (8,7)	
• II	633 (49,2)	24 (40)	609 (49,5)	0,393
• III	489 (38)	28 (46,7)	461 (37,6)	
• IV	53 (4,1)	4 (6,7)	49 (4)	
LAA-Flussgeschwindigkeit, m/s	0,37 ± 0,19	0,18 ± 0,13	0,38 ± 0,18	**< 0,001**
Spontaner Echokontrast, n (%)	125 (9.7)	50 (83.3)	75 (6.1)	**<0,001**
LVEF (%)				
• ≥ 55 %	871 (67,7)	24 (40)	847 (69,1)	**< 0,001**
• 45-54 %	135 (10,5)	3 (5)	132 (10,7)	0,196
• 30-44 %	143 (11,1)	12 (20)	132 (10,7)	0,350
• < 30 %	138 (10,7)	21 (35)	117 (9,5)	**< 0,001**
Serumkreatinin, mg/dl	1,1 ± 0,6	1,3 ± 0,4	1,1 ± 0,6	**0,004**
Glomeruläre Filtrationsrate, ml/Min.	70,3 ± 23,9	66,3 ± 34,6	70,5 ± 23,2	**0,025**
Kalium, mmol/l	4,2 ± 1,1	4,2 ± 0,6	4,2 ± 0,5	0,857
Art der Arrhythmie, n (%)				
• Vorhofflimmern	924 (71,9)	50 (83,3)	874 (69,1)	0,142
• Vorhofflattern	144 (11,2)	4 (6,7)	140 (11,4)	
• Atriale Tachykardie	218 (17)	6 (10)	212 (17,3)	
Koronare Herzerkrankung, n (%)	368 (28.6)	24 (40)	344 (28.1)	0,056
Kardiomyopathie (CMP), n (%)				
• Ischämische CMP	110 (8,6)	10 (16,7)	100 (8,2)	**0,031**
• Dilatative CMP	89 (6,9)	9 (15)	80 (6,5)	**0,019**
• Arrhythmieinduzierte CMP	48 (3,7)	8 (13,3)	40 (3,3)	**0,001**
• Hypertrophe CMP	26 (2)	3 (5)	23 (1,9)	0,117
• Andere	16 (1,2)	4 (6,7)	12 (1)	**0,005**
Bypass-Operation	104 (8,1)	11 (18,3)	93 (7,6)	**0,007**
Herzklappen-OP	60 (4,7)	1 (1,7)	59 (4,8)	0,213
Diabetes mellitus Typ 2	208 (16,2)	15 (25)	193 (15,7)	0,071
Arterielle Hypertonie	909 (70,7)	51 (85)	858 (70)	**0,013**
Z. n. Embolie	151 (11,7)	17 (28,3)	134 (10,9)	**< 0,001**
Betablocker	828 (64,4)	47 (78,3)	781 (63,7)	0,081
Antiarrhythmika				
• Klasse I	121 (9,4)	1 (1,7)	120 (9,8)	**0,026**
• Klasse III	267 (20,8)	15 (25)	252 (20,6)	0,412
• Klasse IV	8 (0,6)	0	8 (0,7)	1

CMP, Kardiomyopathie; EHRA, European Heart Rhythm Association; LAA, linkes Vorhofohr; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

4.2 Orale Antikoagulation

Ein Großteil der in der Studie analysierten Patienten wurde antikoaguliert. Nur etwa 10,6 % der Patienten (n = 136) erhielten weder eine OAK noch niedermolekulares Heparin. Von den Patienten mit Antikoagulationstherapie wurde der überwiegende Anteil mit NOAK therapiert (40,9 %). Etwa ein Drittel der Patienten erhielt eine VKA-Therapie (30,8 %). Mit 17,7 % machten Patienten unter Therapie mit niedermolekularen Heparinen den geringsten Anteil aus. Rivaroxaban war das am häufigsten eingesetzte NOAK (68,4 %), gefolgt von Dabigatran (20,2 %) und Apixaban (60/526, 11,4 %) (Tabelle 5). Edoxaban war zum Zeitpunkt der Studie noch nicht verfügbar.

Tabelle 5 gibt eine detaillierte Übersicht der Antikoagulationstherapie in der Gruppe von Patienten mit nachgewiesener Thrombusformation und der Gruppe von Patienten ohne Thrombus. Die höchste Rate an Thromben fand sich bei Patienten, die keine Antikoagulation erhielten (9,6 %; 13/136; P = 0,009). Es zeigte sich jedoch auch, dass 4,1 % (47/1150) der Patienten trotz OAK einen Thrombus aufwiesen.

Von allen Patienten, bei denen ein Thrombus nachgewiesen wurde, nahmen 21,7 % NOAKs ein, 35 % VKAs, 21,7 % Heparin und 21,7 % waren ohne OAK. Abbildung 2 zeigt das Verhältnis des Antikoagulationsregimes bei Patienten mit und ohne Thrombusformation.

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich, scheinen Patienten unter einer Therapie mit NOAK seltener Thromben aufzuweisen als Patienten die VKA einnahmen (2,5 vs. 5,3 %, P = 0,019). Weiterhin zeigte sich ein Unterschied der Thrombusrate zwischen der Gruppe der Patienten unter NOAK-Therapie, VKA-Therapie und *Bridging* mit LMWH (2,5 % vs. 5,3 % vs. 5,7 %, P = 0,032). Es gab keinen signifikanten Unterschied unter den eingenommenen NOAKs (Tabelle 5).

Bei den 13 Patienten, die eine NOAK-Therapie erhielten und einen Thrombus aufwiesen erfolgte die Behandlung in 53,8 % der Fälle (7/13) mit Rivaroxaban. Die eingenommene Dosis war bei vier Patienten 20 mg/d und bei drei Patienten auf

15 mg/d reduziert. Eine Indikation für eine reduzierte Dosis war bei keinem der drei Patienten gegeben. 23,1 % (3/13) der Patienten nahmen Dabigatran ein, von denen zwei 2 x 150 mg und einer 2 x 110 mg bekamen. 23,1 % (3/13) erhielten Apixaban, davon ein Patient 2 x 5 mg und ein Patient 2 x 2,5 mg zweimal täglich. Einer der Patienten unter regulärer Apixaban-Dosis von 2 x 5 mg hatte eine unterbrochene Therapie.

Die Dosisreduktion der Patienten unter Dabigatran und Apixaban war aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion indiziert.

Tabelle 5: Orale Antikoagulation

Orale Antikoagulation	**Gesamt (n = 1286)**	**Thrombus (n = 60)**	**Kein Thrombus (n = 1226)**	**P**
Antikoagulation inkl. LMWH (n, %) Keine orale Antikoagulation (n, %)	1150 (89,4) 136 (10,6)	47 (78,3) 13 (21,7)	1103 (90) 123 (10)	**0,009**
Gruppe der OAK gesamt (n, %): • Vitamin K Antagonisten • NOAK (gesamt)	922 (100) 396 (43,0) 526 (57,0)	34 (100) 21 (61,8) 13 (38,2)	888 (100) 375 (42,2) 513 (57,8)	**0,019**
Orale Antikoagulation gesamt (n, %): • Vitamin-K-Antagonist • Rivaroxaban reguläre Dosis • Rivaroxaban reduzierte Dosis • Rivaroxaban unterbrochen • Dabigatran reguläre Dosis • Dabigatran reduzierte Dosis • Dabigatran unterbrochen • Apixaban reguläre Dosis • Apixaban reduzierte Dosis • Apixaban unterbrochen • Niedermolekulares Heparin	1150 (100) 396 (34,4) 296 (25,7) 51(4,4) 13 (1,2) 71 (6,2) 32 (2,8) 3 (0,3) 42 (3,7) 15 (1,3) 3 (0,3) 228 (19,8)	47 (100) 21 (44,7) 4 (8,5) 3 (6,4) 0 (0) 2 (4,3) 1 (2,1) 0 (0) 1 (2,1) 1 (2,1) 1 (2,1) 13 (27,7)	1103 (100) 375 (34,0) 292 (26,5) 48 (4,4) 13 (1,1) 69 (6,3) 31 (2,8) 3 (0,3) 41 (3,7) 14 (1,3) 2 (0,2) 215 (19,5)	0,055

LMWH, niedermolekulares Heparin; NOAK, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzien; OAK, orale Antikoagulation.

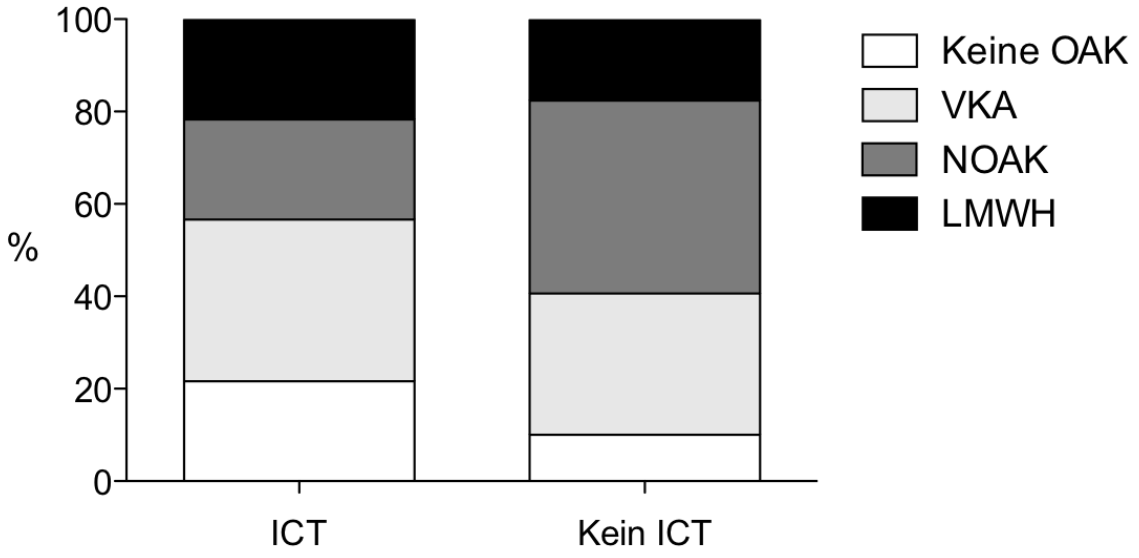

Abbildung 2: Antikoagulationsregime

Übersicht der Antikoagulationstherapien bei Patienten mit und ohne intrakardialem Thrombus (ICT). OAK, orale Antikoagulation; VKA, Vitamin K-Antagonisten; NOAK, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzien; LMWH, niedermolekulares Heparin.

4.2.1 Thrombusformation unter NOAK- und VKA-Therapie

Um die Unterschiede in den Gruppen der NOAK und VKA behandelten Patienten besser zu verstehen, wurden die Charakteristika dieser Patientengruppen näher untersucht.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in grundlegenden Patientencharakteristika dieser beiden Gruppen. Insgesamt erschienen NOAK-Patienten ein geringeres Risikoprofil für embolische Komplikationen aufzuweisen als VKA-Patienten (Tabelle 6).

Patienten die VKA erhielten, zeigten demnach höhere BMI-Werte, EHRA-Scores, CHA_2DS_2-VASc-Scores, litten häufiger an arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Kardiomyopathien, wiesen eine geringere LAA-Flussgeschwindigkeit und ein erhöhtes Serumkreatinin mit resultierender reduzierter glomerulärer Filtrationsrate auf (Tabelle 6).

Tabelle 6: Charakteristika von Patienten unter NOAK- und VKA-Therapie

	VKA (n=396)	NOAK (n=526)	P-Wert
Alter, Jahre	67,8 (10,1)	67,2 (11,1)	0,284
Männliches Geschlecht, n (%)	274 (69,2)	337 (64,1)	0,106
Body-Mass-Index, kg/m^2	28,1 (5,0)	27,3 (5,2)	**0,009**
CHA_2DS_2-VASc-Score	2,95 (1,4)	2,62 (1,5)	**0,001**
EHRA-Score, n (%)			
• I	20 (5,0)	53 (10,0)	
• II	212 (53,5)	261 (49,6)	**0,029**
• III	146 (36,9)	197 (37,5)	
• IV	18 (4,5)	15 (2,9)	
LAA-Flussgeschwindigkeit, m/s	0.34 (0,17)	0,37 (0,19)	**0,003**
Spontaner Echokontrast, n (%)	49 (12,4)	36 (6,8)	**0,006**
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, (%):			
• 55 %	269 (67,9)	383 (72,8)	0,109
• 45-54 %	35 (8,8)	52 (9,9)	0,649
• 30-44 %	49 (12,4)	46 (8,7)	0,080
• < 30 %	43 (10,9)	45 (8,6)	0,258
Serumkreatinin, mg/dl	1,19 (0,57)	1,06 (0,37)	**< 0,001**
Glomeruläre Filtrationsrate, ml/min.	68,3 (26,4)	71,9 (21,3)	**0,001**
Kalium, mmol/l	4,2 (0,46)	4,2 (0,44)	0,124
Art der Arrhythmie, n (%)			
• Vorhofflimmern	292 (73,7)	377 (71,7)	
• Vorhofflattern	24 (6,1)	48 (9,1)	0,229
• Atriale Tachykardie	80 (20,2)	101 (19,2)	
KHK, n (%)	111 (28,0)	128 (24,3)	0,225
Kardiomyopathie (CMP)			
• Ischämische CMP	30 (7,6)	36 (6,8)	0,700
• Dilatative CMP	39 (9,8)	29 (5,5)	**0,015**
• Arrhythmieinduzierte CMP	15 (3,8)	19 (3,6)	1
• HCM	14 (3,5)	6 (1,1)	**0,02**
• Andere	6 (1,5)	5 (1,0)	0,544
Bypass-OP	30 (7.6)	29 (5,5)	0,223
Diabetes mellitus Typ 2	71 (17.9)	63 (12,0)	**0,014**
Hypertonie	304 (76.8)	350 (66,5)	**0,001**
Z. n. Embolie	58 (14.7)	54 (10,3)	0,053
Klasse-I-Antiarrhythmika	32 (8,1)	54 (10,3)	0,303
Betablocker	273 (68,9)	342 (65,0)	0,230
Klasse-III-Antiarrhythmika	108 (27,3)	123 (23,4)	0,192

CMP, Kardiomyopathie; EHRA, European Heart Rhythm Association; KHK, Koronare Herzkrankheit; LAA, linkes Vorhofohr; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

In einer weiteren Analyse erfolgte der Vergleich von NOAK und VKA therapierten Patienten, die eine effektive OAK-Therapie erhielten. Bei VKA-Therapie war eine effektive bzw. optimale OAK-Therapie gegeben, wenn der INR-Wert nachweislich und kontinuierlich ≥ 2 innerhalb 3 Wochen vor der TEE war. Bei NOAK-Therapie musste eine ununterbrochene Einnahme mit induzierter Dosis des Medikaments eingenommen werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

In dieser Subgruppenanalyse aller Patienten mit optimaler OAK betrug die Thrombusrate 2,7 % (15/561). Hierbei zeigten sich keine Unterschiede beim Auftreten einer Thrombusformation zwischen den Patienten mit VKA-Therapie und NOAK-Therapie (4,4 vs. 2,1 %, P = 0,216; Tabelle 7).

Im Durchschnitt waren die 15 Patienten mit Thrombusformation höheren Alters (71,3 ± 8,7 vs. 66,6 ± 10,4 Jahre, P = 0,042), hatten häufiger eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion (26,7 vs. 7,9 %, P = 0,03) und eine eingeschränkte Nierenfunktion, was sich im Serumkreatinin und in der eGFR widerspiegelte (P = 0,017, bzw. P = 0,017). Weiterhin hatten diese Patienten öfter eine vorangegangene Bypass-Operation (20 vs. 4,8 %, P = 0,037) und embolische Ereignisse (46,7 vs. 10,3 %, P = 0,001).

Dies resultierte in einem höheren CHA_2DS_2-VASc-Score (4,1 ± 1,5 vs. 2,6 ± 1,5, P ≤ 0,0001). Acht Patienten (53,3 %) wiesen einen CHA_2DS_2-VASc-Score ≥ 4 auf. Zusätzlich hatten zwei weitere Patienten frühere embolische Ereignisse bei einem niedrigeren CHA_2DS_2-VASc-Score und die übrigen Patienten (n=5) waren älter als 70 Jahre (75 ± 6 Jahre).

Tabelle 7: Subgruppenanalyse von Patienten mit optimaler OAK

Optimale orale Antikoagulation	**Gesamt (n = 561)**	**Thrombus (n = 15)**	**Kein Thrombus (n = 546)**	**P**
Optimale VKA-Therapie Optimale NOAK-Therapie	136 (24,2) 425 (75,8)	6 (40) 9 (60)	130 (23,8) 416 (76,2)	0,216
Alter, Jahre	66,7 ± 10,3	71,3 ± 8,7	66,6 ± 10,4	**0,042**
Männliches Geschlecht, n (%)	374 (66,7)	10 (66,7)	364 (66,7)	1
Body Mass Index, kg/m^2	27,5 ± 5,1	27,9 ± 5,9	26,6 ± 5,1	0,967
CHA_2DS_2-VASc-score (Mittel, Range) • 0, n (%) • 1, n (%) • 2, n (%) • 3, n (%) • ≥4, n (%)	 3 (0 − 9) 36 (6,4) 100 (17,8) 132 (23,5) 145 (25,8) 148 (27,1)	 4 (2 − 7) 0 0 1 (6,7) 6 (40) 8 (53,3)	 3 (0 − 9) 36 (6,6) 100 (18,3) 131 (24) 139 (25,5) 140 (24,9)	**< 0,001**
EHRA-Score (n, %) • I • II • III • IV	 50 (8,9) 280 (49,9) 211 (37,6) 20 (3,6)	 2 (13) 5 (33,3) 8 (53,3) 0	 48 (8,8) 275 (50,4) 203 (37,2) 20 (3,7)	0,432
LAA-Flussgeschwindigkeit, m/s	0,4 ± 0,2	0,2 ± 0,1	0,4 ± 0,2	**< 0,001**
Spontaner Echokontrast, n (%)	42 (7,5)	13 (86,7)	29 (5,3)	**< 0,001**
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%) • ≥ 55 % • 45-54 % • 30-44 % • < 30 %	 421 (75) 51 (9,1) 42 (7,5) 47 (8,4)	 10 (66,7) 1 (6,7) 0 4 (26,7)	 411 (75,3) 50 (9,2) 42 (7,7) 43 (7,9)	 0,549 1 0,618 **0,03**
Serumkreatinin, mg/dl	1,1 ± 0,4	1,4 ± 0,5	1,1 ± 0,3	**0,017**
Glomeruläre Filtrationsrate, ml/min.	71,3 ± 21,6	57 ± 18,7	71,7 ± 21,5	**0,013**
Kalium, mmol/l	4,2 ± 0,5	3,9 ± 0,5	4,2 ± 0,5	0,071
Art der Arrhythmie, n (%) • Vorhofflimmern • Vorhofflattern • Atriale Tachykardie	 395 (70,4) 49 (8,7) 117 (20,9)	 12 (80) 0 3 (20)	 383 (70,1) 49 (9) 114 (20,9)	0,689
Koronare Herzerkrankung, n (%)	127 (22,6)	5 (33,3)	122 (22,3)	0,348
Kardiomyopathie (CMP), n (%) • Ischämische CMP • Dilatative CMP • Arrhythmieinduzierte CMP • HCM • Andere Ursachen von CMP	 34 (6,1) 31 (5,5) 21 (3,7) 11 (2) 5 (0,9)	 1 (6,7) 2 (13,3) 0 1 (6,7) 1 (6,7)	 33 (6) 29 (5,3) 21 (3,8) 10 (1,8) 4 (0,7)	 0,613 0,199 1 0,260 0,127
Bypass-Operation	29 (5,2)	3 (20)	26 (4.8)	**0,037**
Herzklappen OP				
Diabetes mellitus Typ 2	65 (11,6)	4 (26,7)	61 (11,2)	0,084
Hypertonie	389 (69,3)	12 (80)	377 (69)	0,571
Z. n. Embolie	63 (11,2)	7 (46,7)	56 (10,3)	**0,001**
Betablocker Antiarrhythmika • Klasse I • Klasse III • Klasse IV	370 (66) 56 (10) 142 (25,3) 3 (0,5)	10 (66,7) 1 (6,7) 6 (40) 0	360 (65,9) 55 (10,1) 136 (24,9) 3 (0,5)	1 1 0,226 1

4.2.2 Patienten mit VKA-Therapie

396 Patienten (30,8 % des gesamten Studienkollektives) nahmen Vitamin K-Antagonisten ein. Bei 280 Patienten (70,7 %) waren die INR-Werte vor der TEE-Untersuchung dokumentiert und wurden vom Patienten mitgebracht. Die *Time in therapeutic range* (TTR) konnte anhand dieser berechnet werden. Bei 29,3 % (116/396) der Patienten gab es keine vorhandene Dokumentation der INR-Werte. Die TTR aller VKA-Patienten lag bei 60 ± 29 %. Nur 34,3 % (136/396) der VKA-Patienten hatten durchgehend einen INR-Wert von 2 oder höher innerhalb 3 Wochen vor TEE und somit eine optimale VKA-Therapie. 30,6 % (121/396) hatten einen INR-Wert von ≥ 2 innerhalb vier Wochen vor TEE. Im Vergleich der VKA-Patienten mit Thrombus und ohne zeigten sich keine Unterschiede beim INR-Wert am Tag der TEE-Untersuchung und nur die Tendenz zu einer geringeren TTR bei Patienten mit Thrombus (50 ± 22 vs. 60 ± 31 %, P = 0,075). Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Bei sechs Patienten (4,4 %) wurde im TEE trotz effektiver OAK mit Vitamin K-Antagonisten ein Thrombus entdeckt. 130 Patienten mit effektiver OAK wiesen keinen Thrombus auf. Vergleicht man die Thrombenrate anhand optimaler VKA-Therapie und Patienten dessen INR-Werte kleiner als 2 waren innerhalb 3 Wochen vor TEE, ist kein geringeres Auftreten von Thromben ersichtlich (4,4 vs. 6,1 %, P = 0,644; Tabelle 8).

Tabelle 8: Patienten unter VKA-Therapie

	Gesamt (n = 396)	**Thrombus (n = 21)**	**Kein Thrombus (n = 375)**	**P-Wert**
INR-Werte am Tag der TEE	2,41 ± 0,6	2.35±0.6	2,41 ± 06	0,505
TTR vorhanden, n (%)	280 (70,7)	19 (90.5)	261 (69,6)	**0,048**
Time in therapeutic range, %	60 ± 29	50 ± 22	61 ± 30	0,075
INR ≥ 2 innerhalb der letzten 3 Wochen, n (%)	136 (34,3)	6 (28,6)	130 (34,7)	0,644
INR ≥ 2 innerhalb der letzten 4 Wochen, n (%)	121 (30,6)	6 (28,6)	115 (30,7)	1

VKA, Vitamin K-Antagonisten, INR, international normalized ratio; TEE, transösophageale Echokardiografie; TTR, time in therapeutic range.

4.3 Prädiktoren einer Thrombusformation

4.3.1 Univariate Analyse von Prädiktoren

Patienten mit positivem Thrombusbefund im TEE wiesen häufiger kardiovaskuläre Komorbiditäten auf, welche auch mit erhöhtem Schlaganfallrisiko assoziiert sind. So hatten diese Patienten einen höheren CHA_2DS_2-VASc-Score und BMI. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war häufig hochgradig reduziert und die Nierenfunktion beeinträchtigt, was aus höheren Serumkreatinin- und niedrigeren eGFR-Werten ersichtlich wird. Die Patienten litten vermehrt unter arterieller Hypertonie und Kardiomyopathien unterschiedlicher Genese und wiesen in der Vorgeschichte gehäuft eine koronare Bypass-Operation und einen thromboembolischen Vorfall, wie z. B. Schlaganfall oder TIA auf. Zusätzlich nahmen die Patienten häufiger Medikamente wie Thrombozytenaggregationshemmer und Beta-Blocker ein. Wurde ein Thrombus im TEE festgestellt, war häufig die LAA-Flussgeschwindigkeit verlangsamt und ein spontaner Echokontrast sichtbar. Die Therapie mit oralen Antikoagulanzien im Allgemeinen und mit Rivaroxaban im Besonderen war ein negativer Prädiktor für das Auftreten eines Thrombus (Tabelle 8).

Tabelle 9: Univariate Analyse von Prädiktoren einer Thrombusformation

Univariate Prädiktoren	Odds ratio	95 %-Konfidenz-Intervall	P-Wert
CHA_2DS_2-VASc-Score	1,41	1,20 – 1,66	≤ 0,001
Body Mass Index	1,05	1,01 – 1,10	0,023
Z.n. Embolie	3,24	1,79 – 5,84	≤ 0,001
> 3 vorangegangene EKV	0,49	0,49 – 0,24	0,047
Orale Antikoagulation	0,40	0,21 – 0,77	0,006
Rivaroxaban	0,13	0,04 – 0,04	≤ 0,001
Aspirin	2,23	1,10 – 4,53	0,027
Beta-Blocker	2,07	1,11 – 3,86	0,023
Koronare Herzerkrankung	1,71	1,01 – 2,91	0,048
Bypass-OP	2,74	1,38 – 5,44	0,004
Arterielle Hypertonie	2,43	1,18 – 4,99	0,015
Dilatative CMP	2,53	1,20 – 5,32	0,015
Ischämische CMP	2,25	1,11 – 4.58	0,025
CMP anderer Genese	7,23	2,26 – 23,12	0,001
Arrhythmieinduzierte Kardiomyopathie	4,56	2,03 – 10,24	≤ 0,001
LV-Funktion			
• 55 %	0,31	0,18 – 0,52	≤ 0,001
• 30-44 %	2,07	1,07 – 4,00	0,030
• < 30 %	5,10	2,91 – 8,97	≤ 0,001
Spontaner Echokontrast	76,7	37,43 – 157,33	≤ 0,001
LAA-Flussgeschwindigkeit	0,09	0,05 – 0,15	≤ 0,001
Serumkreatinin	1,97	1,18 – 3,31	0,010
Glomeruläre Filtrationsrate	0,64	0,42 – 0,99	0,047
Mechanischer Klappenersatz	5,18	0,57 – 47,05	0,144

EKV, elektrische Kardioversion, LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CMP, Kardiomyopathie; LAA, linkes Vorhofohr

4.3.2 Multivariate Analyse von Prädiktoren

In der multivariaten Analyse zeigten sich arrhythmieinduzierte Kardiomyopathien (P ≤ 0,001), GFR (P = 0,002), Serumkreatinin (P = 0,004), spontaner Echokontrast (P ≤ 0,001), arterielle Hypertonie (P = 0,003), Z. n. Embolie (P = 0,019), BMI (P = 0,045) und eine verringerte LAA-Flussgeschwindigkeit (P ≤ 0,001) als unabhängigen Prädiktoren für Thrombusformation. Die Einnahme einer oralen Antikoagulationstherapie war in der multivariaten Analyse ein negativer Prädiktor für Thrombusformation (P = 0,002; Tabelle 10).

Tabelle 10: Multivariate Analyse von Prädiktoren einer Thrombusformation

	Odds-Verhältnis	**95 %-Konfidenzintervall**	**P-Wert**
Z. n. Embolie	2,79	1,19 – 6,57	**0,019**
Orale Antikoagulation	0,17	0,06 – 0,52	**0,002**
Body-Mass-Index	1,07	1,00 – 1,15	**0,045**
Arterielle Hypertonie	5,54	1,79 – 17,13	**0,003**
Arrhythmieinduzierte Kardiomyopathie	8,70	2,63 – 28,77	**≤ 0,001**
Spontaner Echokontrast	71,34	29,36 – 173,36	**≤ 0,001**
Flussgeschwindigkeit, linkes Vorhofohr	0,2	0,10 – 0,40	**≤ 0,001**
Serumkreatinin	29,4	2,97 – 291,76	**0,004**
Glomeruläre Filtrationsrate	17,94	2,91 – 110,53	**0,002**
Mechanischer Klappenersatz	3,42	0,06 – 182,81	0,544

4.4 Charakteristika durchgeführter Kardioversionen

Innerhalb des Patientenkollektivs wurden 1226 Kardioversionen durchgeführt. Die Charakteristika durchgeführter Kardioversionen sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Das mit Abstand am häufigsten eingesetzte Hypnotikum war Propofol mit 98,1 % (1203/1226), lediglich 1,9 % der Patienten wurden mit Midazolam/Etomidat (23/1226) sediert. Als Elektrodentyp wurde bei der Mehrheit (88,4 %) selbsthaftende Klebeelektroden (*Patches*) (1084/1226) verwendet, bei 5,3 % (65/1226) kamen primäre manuelle Elektroden (*Paddles*) zum Einsatz. In 6,3 % (77/1226) der Fälle wurden sowohl *Patches* als auch *Paddles* verwendet. In mehr als der Hälfte der Fälle (79,4 %; 973/1226) wurden die Schockelektroden antero-lateral positioniert. Der Median der notwendigen Schockabgaben betrug 1 (Bereich 1 – 6) und einen Mittelwert von 1,3 ± 0,8 Schockabgaben. Supportive Medikation mittels Kurzinfusion von Klasse-IC- oder Klasse-III-Antiarrhythmika erfolgte in 8,7 % der Fälle. Eine primär erfolgreiche Elektrokardioversion mit Etablierung eines Sinusrhythmus konnte bei 91,6 % (1123/1226) erreicht werden. Der mittlere arterielle Blutdruck der Patienten betrug 108 ± 17 mmHg bei einer Herzfrequenz von 81 ± 27 /Min. Es traten keine schwerwiegenden TEE- oder Kardioversions-assoziierten Komplikationen auf.

Tabelle 11: Charakteristika durchgeführter Kardioversionen

	Elektrokardioversionen (n=1226)
Elektrodentyp	
• Paddels (n, %)	65 (5,3)
• Patches (n, %)	1084 (88,4)
• Beides (n, %)	77 (6,3)
Position der Schockelektroden:	
• Antero-lateral (n, %)	973 (79,4)
• Antero-posterior (n, %)	222 (18,1)
• Beides	31 (2,5)
Maximal gewählte Energie (Ws/Joule)	154 ± 39
Tatsächlich aufgebrachte Energie (Ws/Joule)	149 ± 40
Impedanz (Ohm)	70 ± 17
Anzahl der Schockabgaben (Median, Range)	1 (1 − 6)
Erfolgreiche Kardioversion in Sinusrhythmus (n, %)	1123 (91,6)
Supportive Medikation (Klasse IC oder III; n, %)	107 (8,7)
Blutdruck systolisch (mmHg)	140 ± 23
Blutdruck diastolisch (mmHg)	91 ± 17
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	108 ± 17
Herzfrequenz (/Min.)	81 ± 27
Narkotika:	
• Propofol (n, %)	1203 (98,1)
• Midazolam/Etomidat (n, %)	23 (1,9)

5 Diskussion

5.1 Zentrale Erkenntnisse

Seit den ersten Zulassungen von NOAKs im Jahr 2011, haben inzwischen vier direkte orale Antikoagulanzien den Einzug in den klinischen Alltag erhalten und werden sicher und effektiv zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern eingesetzt (Connolly et al. 2009, Patel et al. 2011, Granger et al. 2011, Giugliano et al. 2013, Ruff et al. 2014). Patienten mit Vorhofflimmern haben insbesondere während und nach einer Elektrokardioversion mit dem Ziel der Wiederherstellung des Sinusrhythmus ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen (Lowe et al. 2014, Nuotio et al. 2014, Airaksinen et al. 2013, Klein et al. 2006). Dies ist unter anderem dadurch begründet, dass intrakardiales thrombotisches Material, insbesondere aus dem linken Vorhofohr, mobilisiert werden kann (Airaksinen et al. 2013). Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie war es, die Effizienz von NOAK in der Prävention intrakardialer Thromben im Rahmen der Elektrokardioversion mittels transösophagealer Echokardiografie in der klinischen Routine zu untersuchen und mit der etablierten oralen Antikoagulationstherapie mittels VKA zu vergleichen. Des Weiteren sollte die These gestützt werden, dass beim Einsatz von NOAK eine sichere Durchführung von TEE und Elektrokardioversion im klinischen Alltag gewährleistet ist. Zentrale Erkenntnisse dieser Untersuchung sind, dass:

1) Die erstmalige Diagnose eines intrakardialen Thrombus mittels TEE, vor Kardioversion im klinischen Alltag bei Patienten unter NOAK-Therapie geringer zu sein scheint, als bei Patienten unter VKA-Therapie.

2) Ein Unterschied zwischen dem eingesetzten NOAK nicht zu verzeichnen war.

3) Die Ausbildung von Thrombusformationen trotz leitliniengerechter und optimaler OAK weder mit Vitamin K-Antagonisten, noch mit NOAKs vollständig zu verhindern war.

4) In einer Subgruppenanalyse keine Unterschiede in der Thrombusrate unter optimaler Therapie mit NOAK oder VKA deutlich wurden.

5) Unabhängige Prädiktoren für eine Thrombusformation das Fehlen einer OAK, sowie das Vorliegen von vorausgegangener embolischer Ereignisse, arrhythmieinduzierte Kardiomyopathie, arterieller Hypertonie, erhöhter BMI, eingeschränkte Nierenfunktion, eine reduzierte LAA-Flussgeschwindigkeit und spontaner Echokontrast sind.

6) Die TEE und Elektrokardioversion unter NOAK-, wie auch VKA-Therapie sicher durchgeführt werden kann.

5.2 Thrombusformation und orale Antikoagulation

Betrachtet man die großen Studien (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48) der direkten oralen Antikoagulanzien, zeigt sich bezüglich der Effizienz von direkten Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran) und Faktor-Xa-Hemmern (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) zur Prävention thromboembolischer Komplikationen insbesondere des ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie mit Vitamin K-Antagonisten ein gleichwertiger Schutz, bei vorteilhaftem Sicherheitsprofil mit geringen Blutungsraten (Connolly et al. 2009, Patel et al. 2011, Granger et al. 2011, Giugliano et al. 2013, Ruff et al. 2014). Weiterhin konnte in Post-hoc-Analysen und prospektiven Studien gezeigt werden, dass unmittelbare periinterventionelle thrombembolische Komplikationen unter NOAK-Therapie während der Elektrokardioversion sich auf ähnlich niedrigem Niveau befinden wie bei VKA (Flaker et al. 2014, Nagarakanti et al. 2011, Ezekowitz et al. 2016, Goette et al. 2016). Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass auch das weitere postprozedurale Langzeitrisiko für einen Schlaganfall oder eines embolischen Ereignisses mit der Einnahme von NOAK genauso gering ist, wie bei einer regelrechten VKA-Therapie.

Patienten mit einer Indikation zur elektrischen Kardioversion wird nach aktuellen Leitlinien eine periprozedurale OAK empfohlen, die eine 3-wöchige kontinuierliche Vorbehandlung mit einem (N)OAK oder ein kurzfristiges TEE-gestütztes Vorgehen beinhaltet, um das Risiko zu minimieren, dass sich ein bereits existierender Thrombus durch die Kardioversion lösen und einen ischämischen Insult verursachen kann. Die Gefahr einer Thrombusformation im thrombogenen Milieu der Vorhöfe nach Elektrokardioversion wird durch leitliniengerechte OAK ebenfalls reduziert.

In unserer Studie haben wir die erstmalige Diagnose von intrakardialen Thromben bei allen Patienten, die sich zur Elektrokardioversion vorstellten, prospektiv untersucht und hinsichtlich der oralen Antikoagulationstherapie in diesem „*real world*“ Szenario analysiert.

Bei insgesamt 4,7 % (n=60) der Patienten wurde ein Thrombus nachgewiesen. Patienten, die keine OAK erhielten, zeigten die höchste Rate an Thromben mit 9,5 %. Die hohe Prozentzahl an Thromben bei nicht vorhandener OAK verdeutlicht die Notwendigkeit einer adäquaten periprozeduralen OAK.

Patienten mit einer OAK (inklusive Patienten mit LMWH) hatten mit 4,1 % eine zu erwartende niedrigere Thrombenrate. Diese Daten sind im Einklang mit vorangegangenen Studien und einer aktuellen Metaanalyse (Ezekowitz et al. 2016, Airaksinen et al. 2013, Di Minno et al. 2016, Klein et al. 2006, Barysienė et al. 2017).

Die Rate an erstmalig detektierten Thromben bei Einnahme von NOAK war mit 2,5 % signifikant geringer, als bei einer Therapie mit VKA (5,3 %, P = 0,019). In weiteren Untersuchungen dieser zwei Gruppen wurde dies in unserer Studie näher analysiert. Zum einen konnten wir zeigen, dass eine ungleichmäßige Verteilung von Risikofaktoren zwischen VKA und NOAK Patienten vorlag. Es ist anzunehmen, dass das Vorliegen von Begleiterkrankungen und klinischen Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus Typ 2, Kardiomyopathien, Nierenfunktionsstörungen, vorausgegangene embolische Ereignisse, die in einem höheren CHA_2DS_2-VASc-Score in der VKA-Gruppe resultierten, dieses Resultat wesentlich beeinflusst haben.

Ein zweiter bedeutender Punkt erscheint die Schwierigkeit der optimalen Einstellung der VKA-Therapie. Nur 34,4 % der VKA-Patienten hatten nachweislich einen INR-Wert ≥ 2 in den 3 Wochen vor TEE und Elektrokardioversion. Außerdem fehlten bei 29 % Informationen bzw. die Dokumentation der aktuellen INR-Werte. Diese Daten verdeutlichen die Herausforderung und Schwierigkeiten einer Therapie mit Vitamin K-Antagonisten. VKA-Patienten, die einen Thrombus aufwiesen, hatten die Tendenz zu geringeren TTR-Werten (50 ± 22 %). Etwas mehr als die Hälfte aller Patienten, die mit VKA therapiert wurden, hatten während des Beobachtungszeitraumes der Behandlung einen therapeutischen Zielbereich (TTR 60 ± 29 %). Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen größerer Registerdaten (Haas et al. 2016).

Hingegen zeigten NOAK-Patienten in 81 % der Fälle eine ununterbrochene Einnahme der Medikation in der entsprechend indizierten Dosis.

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass VKA-Patienten ein höheres Risikoprofil für thromboembolische Komplikationen aufwiesen und eine optimale Einhaltung des therapeutischen Bereichs oft nicht erreicht werden konnte.

5.3 Thrombusformation unter optimaler OAK mit NOAK und VKA

Aufgrund der oben aufgeführten Unterschiede in den VKA und NOAK Patienten erfolgte die Analyse einer Subgruppe, bei der jeweils nur die Patienten mit einer optimalen OAK einbezogen wurden. Eine optimale OAK war definiert nach den Leitlinien als eine VKA-Therapie mit INR-Werten, die nachweislich und kontinuierlich ≥ 2 innerhalb 3 Wochen vor TEE waren und unter NOAK-Behandlung als kontinuierliche Einnahme mit indizierter Dosis ebenfalls in 3 Wochen vor TEE bzw. EKV.

Hierbei wurde deutlich, dass es keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Thrombusformationen zwischen Gruppen mit optimaler OAK gab (2,4 % (NOAK) vs. 4,4 % (VKA), P = 0,216). Unsere Erkenntnisse kongruieren teilweise mit den Ergebnissen größerer Studien, wie beispielsweise der RE-LY-Studie, in welcher in einer Subgruppe mittels TEE bei 1,8 bzw. 1,2 % der Patienten (für die 110 mg bzw. die 150 mg Dosis) ein Thrombus detektiert wurde. In der ARISTOTLE-Studie, welche eine längere Behandlungsphase vor elektrischer KV beinhaltete, als die RE-LY Studie, ergab eine Subgruppenanalyse keinen Fall von Thrombennachweis im TEE (Flaker et al. 2014, Nagarakanti et al. 2011). In unserer Studie nahmen 81 % der NOAK-Patienten ihre Medikation kontinuierlich und in adäquater Dosis ein und nur 34 % der VKA-Patienten zeigten einen INR-Wert ≥ 2 innerhalb der 3 Wochen vor TEE und waren somit optimal antikoaguliert. Trotz optimaler VKA-Therapie, durch welche eine potenziell ungeschützte elektrische Kardioversion berechtigt wäre, wurden bei 4,4 % Thromben detektiert. Ähnlich zeigt sich eine Rate von 2,1 % von Thromben bei Patienten mit optimaler NOAK-Therapie. Fügt man alle Patienten mit einer optimalen OAK zusammen, wurde bei 2,7 % ein Thrombus erfasst. Die zentrale Erkenntnis, dass auch bei

optimaler OAK das Ausbilden eines Thrombus nicht vollständig zu verhindern ist, spiegelt sich in dieser Rate wider.

Eine kürzlich erschienene kleinere retrospektive Arbeit (Barysiené et al. 2017) nahm sich dieser Fragestellung an und versuchte Faktoren für Thrombenbildung unter optimaler OAK zu identifizieren. Es wurde eine Thrombusrate von 5,8 % unter optimaler OAK beschrieben, die doppelt so hoch lag wie in unserem Kollektiv. Diese Patienten wiesen allerdings hohe CHA_2DS_2-VASc-Scores (≥ 5) und eingeschränkte LV-Funktionen auf. Auch in einer größeren Untersuchung von 2015 (Zylla et al. 2015) wurden trotz optimaler OAK, Thromben in 18,3 % unter optimaler VKA und in 3,8 % unter optimaler NOAK-Therapie beschrieben. Diese Untersuchung hatte jedoch ein retrospektives Design (Zylla et al. 2015).

In einer prospektiven Beobachtungsstudie von 2002 zeigten 7,7 % der optimal behandelten VKA-Patienten einen Thrombus im TEE. Die zweite Gruppe in diesem Kollektiv wurde ohne TEE-Evaluation elektrokardiovertiert, ohne dass sich ein Unterschied in der Rate thrombotischer Ereignisse gezeigt hat (Seidl et al. 2002). Auch die ACUTE-Studie, eine prospektiv randomisierte Studie, zeigte keinen Unterschied thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit TEE-gestützter Kardioversion und nicht gestützter Kardioversion nach adäquater OAK-Periode. Allerdings traten in der TEE-gestützten Gruppe weniger hämorrhagische Ereignisse auf (Klein et al. 2006). Keine dieser Studien untersuchte jedoch die NOAK-Therapie.

Um eine bessere Identifizierung von Patienten mit Risiko für Thrombenausbildung trotz adäquater OAK zu erreichen, erscheint es von Bedeutung die klinischen Ursachen und echokardiografische Charakteristika der Patienten zu erkennen, die mit einer Thrombenausbildung korrespondieren und ggf. unbekannte Risikofaktoren in weiteren Studien zu ermitteln. Eine Metaanalyse zeigte, dass vornehmlich hochgradige LV-Funktionseinschränkungen und Herzinsuffizienz mit dem Auftreten intrakardialer Thromben assoziiert sind (Di Minno et al. 2016). Niedrige Flussgeschwindigkeiten im LAA und ein großer linksatrialer Durchmesser stellten ebenso Faktoren dar, die mit einer Thrombusformation verbunden sind (Handke et al. 2005). In unserer Studie lässt sich ebenfalls ein Zusammenhang

zwischen klinischen und echokardiografischen Charakteristika von Patienten mit Thrombus und den bekannten Risiken einer Thrombenbildung erfassen. So lag der CHA_2DS_2-VASc-Score bei Patienten mit optimaler OAK und Thrombenbildung bei 2/3 der Patienten bei 4 oder höher. Des Weiteren war ein vorangegangenes thromboembolisches Ereignis (bei einem kleineren CHA_2DS_2-VASc-Score) häufig zu finden.

Da sich bei 1/3 der Patienten mit optimaler OAK und Thrombenbildung keine der genannten Charakteristika zeigten, ist anzunehmen, dass hierfür andere zugrunde liegende noch unbekannte Mechanismen verantwortlich sein müssen, welche weiterer Untersuchungen bedürfen. Folglich lässt sich festhalten, dass davon auszugehen ist, dass sich auch trotz leitliniengerechter OAK intrakardiale Thromben ausbilden können.

In den Ergebnissen der ARISTOTLE-Studie wird beschrieben, dass eine adäquate OAK vor Kardioversion mit NOAK schneller erreicht wird als mit VKA und somit eine Verkürzung der Vorbehandlungszeit die Folge ist (Flaker et al. 2014). Eine optimale OAK-Einstellung mit VKA zeigte eine mittlere Dauer von ca. 2 Monaten (Flaker et al. 2014). Es bleibt jedoch unklar, wie lang die Mindestdauer einer Therapie mit NOAK sein sollte, um das Risiko eines embolischen Ereignisses zu minimieren.

Eine optimale Antikoagulationstherapie wird nach aktuellen Leitlinien über 3 Wochen vor Kardioversion empfohlen (Hindricks et al. 2020). Niedrige periinterventionelle Ereignisraten für thromboembolische Komplikationen in der klinischen Praxis rechtfertigen dieses Vorgehen. Diese Empfehlungen stützen sich jedoch auf einer retrospektiven Untersuchung aus der FINCV (*finnish cardioversion study)*-Studie (Airaksinen et al. 2013). Aktuelle Empfehlungen sprechen sich daher auch für eine individuelle Entscheidung aus, ob eine TEE-Untersuchung vor EKV erfolgen sollte (Heidbüchel et al. 2015). Parameter wie der CHA_2DS_2-VASc-Score, eingeschränkte LV-Funktion oder vorausgegangene thromboembolische Ereignisse könnten dabei helfen, den Risikopatienten gezielter zu identifizieren.

Die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie suggerieren, dass eine längere Therapiedauer mit einer niedrigeren Prävalenz von Thromben assoziiert sein könnte (Flaker et al. 2014).

Die optimale OAK-Behandlungsdauer bleibt Gegenstand der Diskussion. Auffällig erscheint jedoch die Diskrepanz der beschriebenen Rate an detektierten Thromben in vorausgegangen (und in unserer) Studie(n) von 2,7 − 18 % unter optimaler OAK und der wesentlich niedrigeren Prävalenz klinischer thromboembolischer Ereignisse im Rahmen der Elektrokardioversion (≤ 1 % in den großen NOAK-Studien) (Barysienė et al. 2017, Cappato et al. 2014, Goette et al. 2016). Dies könnte darin begründet sein, dass sich das Patientenkollektiv in großen Zulassungsstudien durch geringe Raten and Komorbiditäten und Risikofaktoren auszeichnet. So lag der mittlere CHA_2DS_2-VASc-Score in unserer Studie bei 3,0. Weiterhin erscheint es möglich, dass Thrombus-Charakteristika einen Einfluss auf die Mobilisationsrate haben könnten. So hätte ein breitbasig, festansitzender Thrombus eventuell ein geringeres Risiko sich abzulösen, als ein locker anhaftender oder flottierender Thrombus. Es bleibt also unklar, ob und bis zu welchem Grad thromboembolisches Material im linken Vorhofohr verbleibt, ohne durch elektrische Kardioversion mobilisiert zu werden. Der direkte Zusammenhang zwischen klinischen Komplikationen und Thrombusausbildung scheint noch nicht genügend geklärt. Entsprechend der Leitlinie hat bei Detektion eines Thrombus im LAA die Durchführung einer elektrischen Kardioversion bei einem hämodynamisch stabilen Patienten zu unterbleiben (Hindricks et al. 2020).

5.4 Prädiktoren der Thombusformation

Frühere Untersuchungen identifizierten eine verringerte LAA-Flussgeschwindigkeit und einen CHA_2DS_2-VASc-Score größer gleich 2 als Prädiktoren für die primäre Bildung intrakardialer Thromben (Mügge et al. 1994, Scherr et al. 2009). In unserer Studiengruppe litten Patienten mit einem Thrombusbefund im TEE häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen, woraus ein höherer CHA_2DS_2-VASc-Score resultierte. Des Weiteren wiesen Patienten häufiger pathologische echokardiografische Befunde auf. Echokardiografische Parameter, wie eine reduzierte LV-Funktion, eine verringerte LAA-Flussgeschwindigkeit und das

Auftreten von spontanem Echokontrast waren univariate Prädiktoren. Durch multivariate Analysen wurden folgende unabhängige Risikofaktoren für die Ausbildung eines Thrombus identifiziert: das Fehlen einer oralen Antikoagulation, ein höherer Body-Mass-Index, vorausgegangene embolische Ereignisse, arterielle Hypertonie, arrhythmieinduzierte Kardiomyopathie, das Auftreten eines spontanen Echokontrasts, eine verringerte LAA-Flussgeschwindigkeit und eine eingeschränkte Nierenfunktion.

Diese Prädiktoren entsprechen somit denen vorausgegangener Untersuchungen. Bekanntlich erhöht ein vorangegangenes embolisches Ereignis die Wahrscheinlichkeit eines weiteren ischämischen Ereignisses. Betrachtet man die echokardiografischen Befunde, so kann beispielsweise eine eingeschränkte Funktion der Ventrikel als Zeichen einer Herzinsuffizienz zu einer verminderten diastolischen Füllung führen und die Entleerung des linken Vorhofes inklusive des Vorhofohres reduziert sein, was sich in der Echokardiografie in Form einer verringerten LAA-Flussgeschwindigkeit darstellen lassen könnte.

Die genannten Parameter und klinischen Risikofaktoren könnten eine Orientierung für die Entscheidung sein, ob eine TEE vor elektrischer Kardioversion trotz (optimaler) OAK durchgeführt werden sollte und bei der Einordnung von Risikopatienten helfen. Einige der identifizieren Parameter können anamnestisch erfragt werden, wohin gegen andere Parameter wie LV-Funktion oder LAA-Entleerungsgeschwindigkeit, nur für solche Patienten relevant sind, die vorausgegangene TEE/TTE-Untersuchungen bereits hatten.

5.5 Folgerungen der Ergebnisse

In dieser Studie haben wir gezeigt, dass sich das Auftreten von Thromben vor Elektrokardioversion bei Patienten mit optimaler direkter oralen Antikoagulationstherapie und optimaler VKA-Therapie nicht gänzlich vermeiden lässt. Im Klinikalltag war die Thrombenrate bei Patienten unter einer NOAK-Therapie geringer als unter VKA-Therapie. Die Ursache hierfür scheint in der ungleichmäßigen Verteilung der Risikofaktoren der Patienten zu liegen, welcher vermehrt in der Gruppe der Patienten mit VKA-Therapie aufzufinden war und in

der Schwierigkeit eine optimale VKA-Einstellung mit wirksamen Dosisspiegeln zu erreichen. Eine optimale OAK mit einem INR im Zielbereich erscheint deutlich erschwert erreichbar.

In der Analyse einer Subgruppe mit optimalen Antikoagulationsregime (NOAK und VKA) wurden keine signifikanten Unterschiede beim erstmaligen Auftreten eines Thrombus deutlich. Es stellt sich die Frage, inwiefern eine optimale OAK bei jedem Patienten umzusetzen ist, um der Ausbildung eines Thrombus entgegenzuwirken. Vor allem aber wie Risikopatienten zu identifizieren sind, die trotz regelrechter OAK potenziell einen Thrombus aufweisen könnten. Ein höherer CHA_2DS_2-VASc-Score und vorausgegangene thromboembolische Ereignisse scheinen Risikofaktoren hierfür zu sein. Im Allgemeinen erscheint eine Funktionseinschränkung der Ventrikel und der Nieren, arterieller Hypertonus, eine reduzierte LAA-Flussgeschwindigkeit sowie das Fehlen von OAK Prädiktoren für Thrombenbildung zu sein. Diese Prädiktoren könnten als Orientierung im Klinikalltag dienen und bei der individuellen Entscheidung helfen, ob ein TEE vor Kardioversion durchgeführt werden sollte. In der Subgruppenanalyse wurde trotz optimaler OAK bei 2,7 % der Patienten ein intrakardialer Thrombus nachgewiesen. Bei 1/3 der Fälle lagen keine typischen Charakteristika vor, welche eine Thrombenbildung begünstigen. Diese Erkenntnis lässt annehmen, dass es weitere noch nicht erfasste Mechanismen gibt, die eine Thrombusformation fördern. Zum jetzigen Zeitpunkt kann trotz leitliniengerechter Anwendung, unabhängig vom Antikoagulationsregime, eine Thrombenbildung nicht vollständig verhindern werden. In zukünftigen Studien sollte der Frage nachgegangen werden, welche weiteren Mechanismen bei der Ausbildung intrakardialer Thromben beteiligt sind. Weitere noch nicht ermittelte Prädiktoren könnten dabei helfen noch individuellere Risiken zu erfassen.

5.6 Studienlimitationen

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte prospektive Beobachtungsstudie. Unsere Studie legt Ergebnisse vor, welche die Rolle der Antikoagulationstherapie und das Auftreten von Vorhofthromben im Rahmen einer Kardioversion im klinischen Alltag widerspiegelt. Es erfolgte keine Langzeit-Nachbeobachtung, wodurch eventuelle spätere thromboembolische Ereignisse nicht erfasst wurden. Andere Studien zeigten jedoch, dass das Auftreten der meisten thromboembolischen Ereignisse kurze Zeit nach einer Kardioversion auftraten (Airakinsen et al. 2013).

Die Dauer des Vorhofflimmerns kann Einfluss auf die Thrombenformation haben (Nuotio et al. 2014). Eine detaillierte Untersuchung hinsichtlich der Dauer des Vorhofflimmerns ist in dieser Studie nicht untersucht worden, da die genaue Bestimmung im klinischen Alltag oft nicht möglich ist und zu ungenau erschien. Die Beurteilung über die Einnahme der NOAKs basiert auf Patientenaussagen, wodurch fehlerhafte Angaben nicht ausgeschlossen werden können. Edoxaban wurde zu dem Zeitpunkt der Studie nicht routinemäßig eingesetzt, weshalb für dieses Medikament kein abschließendes Fazit gezogen werden kann. Eine weitere Limitation stellt die geringe Anzahl an Patienten mit einer optimalen VKA-Therapie dar. Die VKA-Patienten erhielten zum größten Teil Phenprocoumon. Die Ergebnisse lassen sich daher nicht vollständig auf eine Behandlung mit anderen Vitamin-K-Antagonisten, wie z. B. Warfarin übertragen.

Ob ein vorhandener Thrombus im Sinne einer Thrombembolie klinisch relevant wird kann nicht beurteilt werden, da eine elektrische Kardioversion entsprechend der Leitlinienempfehlungen kontraindiziert ist.

5.7 Klinische Implikation

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung (Röther und Crijns 2010), welche mit erhöhter Mortalität, erhöhtem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und eines ischämischen Schlaganfalles (Kotecha und Kirchhof 2014) einhergeht. Um diesen Komplikationen entgegenzuwirken, werden nach den aktuellen Leitlinien Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzien (NOAK) eingesetzt, welche das Schlaganfallrisiko beachtlich senken (Kirchhof et al. 2016, Ruff et al. 2014, Granger et al. 2011, Patel et al 2011, Giugliano et al. 2013, Connolly et al. 2009). Zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei symptomatischen Patienten wird neben der medikamentösen Therapie oft eine elektrische Kardioversion durchgeführt (Beck et al. 1947, Mittal et al. 2000). In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine TEE und Elektrokardioversion sicher durchgeführt werden kann. Die meisten Patienten, die zur Elektrokardioversion vorgestellt wurden, erhielten bereits präinterventionell eine OAK, welche vornehmlich mit NOAKs durchgeführt wurde. Die optimale Einstellung mittels VKA ist und bleibt eine klinische Herausforderung auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv. Die vorgelegte Arbeit hebt hervor, dass sich im klinischen Alltag Thromben auch unter einer optimalen OAK, sowohl unter NOAK als auch unter VKA-Therapie ausbilden können. NOAK scheinen eine geringe Rate an Thrombenbildung aufzuweisen, wenngleich diese Patienten weniger schwer erkrankt waren. Die Rate an Thrombusformationen bei Patienten ohne OAK war deutlich erhöht. Ein weiterer wichtiger Aspekt, den diese Arbeit betont ist, dass neben einer nicht vorhandenen OAK das Vorliegen von vorausgegangener embolischer Ereignisse, die arrhythmieinduzierte Kardiomyopathie, das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, ein erhöhter BMI, eine eingeschränkte Nierenfunktion sowie eine reduzierte LAA-Flussgeschwindigkeit und spontaner Echokontrast unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von Thromben war. Patienten, die diese Merkmale aufweisen, sollten auch außerhalb klinisch evaluierter Risikoscores besondere Beachtung bei der Elektrokardioversion erhalten und die Indikation zur TEE individuell und gemäß des Risikoprofiles gestellt werden.

6 Zusammenfassung

Aufgrund der hohen Prävalenz von Vorhofflimmern hat dessen Therapie und dabei insbesondere die orale Antikoagulation (OAK) zur Prävention thromboembolischer Ereignisse einen hohen Stellenwert im klinischen Alltag. Seit 2011 kommen dabei neben Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auch direkte orale Antikoagulanzien (NOAK) zum Einsatz. Trotz OAK, die an das Risikoprofil jedes einzelnen Patienten angepasst sein sollte, kann es zur Ausbildung intrakardialer Thrombusformationen kommen welche insbesondere das Risiko eines ischämischen Insults birgt. Ein Ausschluss intrakardialer Thromben muss vor Kardioversion sichergestellt sein, da hierbei ein erhöhtes Risiko für Embolisation von Thromben besteht. In dieser prospektiven Beobachtungsstudie haben wir die Prävalenz intrakardialer Thromben in Bezug auf das OAK-Regime im Rahmen der Elektrokardioversion in der klinischen Routine beurteilt. Unser Patientenkollektiv umfasste 1600 Patienten. Der primäre Endpunkt war die erstmalige Diagnose intrakardialer Thromben. 1286 von 1397 TEE-Untersuchungen wurden analysiert. Ein Thrombus wurde bei insgesamt 60 (5 %) Patienten detektiert und trat signifikant häufiger auf, wenn keine OAK eingenommen wurde (10 vs. 4 %, P = 0,009). Insgesamt erhielten 1150 (89 %) Patienten eine OAK. Patienten unter NOAK-Therapie schienen eine geringe Rate an Thromben aufzuweisen als VKA-Patienten (2,5 vs. 5,3 %, P = 0,019). VKA-Patienten zeigten jedoch ein höheres Risikoprofil und erreichten seltener den therapeutischen Zielbereich. In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit optimaler OAK waren diese Unterschiede nicht mehr signifikant (2,4 % vs. 4,4 %, P = 0,216). Insgesamt war bei 2,7 % aller Patienten mit optimaler OAK ein Thrombus feststellbar. Unabhängige Risikofaktoren als Prädiktoren einer Thrombusformation waren das Nichtvorhandensein einer OAK-Therapie, ein erhöhter Body-Mass-Index, Z. n. Embolie, arterielle Hypertonie, arrhythmieinduzierte Kardiomyopathie, spontaner Echokontrast, verringerte Flussgeschwindigkeiten im linken Vorhofohr und eine eingeschränkte Nierenfunktion.

Es lässt sich somit festhalten, dass Thromben auch unter leitliniengerechter, optimaler OAK mit VKA als auch NOAK auftreten können. Weitere

Untersuchungen sind erforderlich, um die sichere Identifikation von Risikopatienten zu gewährleisten und ein individuelles periinterventionelles Management im Rahmen der Elektrokardioversion zu ermöglichen.

6.1 Summary

Atrial fibrillation (AF) is a highly prevalent disease which often necessitates anticoagulant therapy to reduce the risk of devastating thromboembolic events such as strokes. Novel (non-vitamin K) oral anticoagulant (NOAC) therapy has demonstrated comparable efficacy and improved safety when compared with traditional vitamin K antagonist (VKA) therapy in large randomized controlled trials. During electrical cardioversion of AF, patients are at risk of systemic thrombo-embolism due to dislodgement of pre-formed thrombi in the left atrium. NOAC and VKA therapies aim to prevent thrombus formation within the left atrium, thereby reducing the risk of cardioversion-associated thrombo-embolism.

In this study, we prospectively compared the prevalence of intracardiac thrombus before electrical cardioversion amongst patients treated with NOACs and those treated with VKAs. The primary endpoint was transesophageal echocardiography (TEE) detected intracardiac thrombus. Of 1,600 patients screened for this study, 1,286 TEE were eligible for inclusion. 60 patients (5%) demonstrated intracardiac thrombi. Thrombi were detected more frequently in patients who did not receive any OAC (10 vs. 4 %, P = 0.009). Patients treated with NOACs had a lower rate of intracardiac thrombus compared to patients who were on VKAs (2,5 vs 5,3 %, P = 0.019). However, patients in the VKA group had a higher burden of thrombotic risk factors and poor achievement of target drug levels (only 60 % of patients in target range). When examining only patients with effective OAC (which included VKA patients within target drug levels prior to TEE and those on uninterrupted NOAC therapy) the prevalence of intracardiac thrombus was no longer significantly different between NOACs and VKAs (2,4 vs. 4,4 %, P = 0.216).

Interestingly, even in patients with effective OAC, 2.7 % demonstrated intracardiac thrombus. Independent risk factors for intracardiac thrombus despite effective OAC were higher BMI, no OAC, a past history of embolism, hypertension,

arrhythmia-induced cardiomyopathy, the presence of spontaneous echo contrast, left atrial appendage flow and impaired renal function.

This study demonstrated a reduced prevalence of pre-cardioversion intracardiac thrombus in those treated with NOACs compared to VKAs. The apparent favorable effect of NOAC therapy was likely caused by difficulty in achieving VKA target drug levels in addition to differences in thrombotic risk factors between the groups. However, even effective OAC (with either VKA or NOAC) did not entirely prevent thrombus formation. This suggests a residual risk for cardioversion-associated thromboembolic events among effectively anticoagulated patients.

.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACUTE-Studie	Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography
AF Guidelines	Atrial Fibrillation Guidelines
AF-TIMI 48	Atrial Fibrillation–Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ASS	Acetylsalicylsäure
ARISTOTELE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
BMI	Body-Mass-Index
Bzw.	Beziehungsweise
cm	Centimeter
CMP	Kardiomyopathie
CHA_2DS_2-VASc	Herzinsuffizienz („**c**ongestive heart failure“), Hypertonie („**h**ypertension“), Alter („**a**ge“; ≥75 Jahre; zählt doppelt), Diabetes mellitus („**d**iabetes“), stattgehabte zerebrale Ischämie „**s**troke“; zählt doppelt), Gefäßerkrankung („**v**ascular disease“), Alter („**a**ge“; 65-74 Jahre), Geschlecht („**s**ex category“; **Sc**; weiblich)
CT	Computertomografie
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzien
EHRA	European Heart Rhythm Association
eGFR	abgeschätzte („estimated”) glomeruläre Filtrationsrate
ENGAGE AF-TIMI 48	Effective Antiocoagulation with Factor XA next Generation in Atrial Fibrillation
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii/ et aliae (und andere)
EKG	Elektrokardiogramm
EKV	elektrische Kardioversion
EU	Europäische Union

Ggf.	gegebenenfalls
HAS-BLED	Hypertonie („**Hypertension**“), abnormale Nieren-/Leberfunktion („**a**bnormal renal/ liver function”; jeweils 1 Punkt), stattgehabte zerebrale Ischämie („**s**troke“), Blutungsanamnese oder – prädisposition (“**B**leeding history or preposition”), labiler INR („**l**abile INR“), ältere Patienten („**e**ldery“; >65 Jahre), Drogen/Alkoholkonsum begleitend (“**Drugs**/alcohol concomitantly”; jeweils 1 Punkt)
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HCl	Hydrogenchlorid/Wasserstoffchlorid
INR	International Normalized Ratio
J	Joule
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KV	Kardioversion
LAA	Linkes Vorhof-/ Herzohr (Left Atrial Appendage)
LMWH	Low molecular weight heparin
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-Funktion	linksventrikuläre Funktion
MDRD	Modification of Diet In Renal Disease
mg	Milligramm
mg/d	Milligramm pro Tag
Min.	Minuten
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
n	Anzahl der Variablen/Probanden
MRT	Magnetresonanztomographie
NOAK	Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzien
OAK	Orale Antikoagulanzien/Antikoagulation
OP	Operation
RE-LY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy

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
Sog.	sogenannt
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TTR	Time in Therapeutic Range
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf
VKA	Vitamin K-Antagonist
VHF	Vorhofflimmern
Ws	Wattsekunde
vs.	versus/gegen
Z. n.	Zustand nach

8 Literaturverzeichnis

Airaksinen, K E Juhani, Toni Grönberg, Ilpo Nuotio, Marko Nikkinen, Antti Ylitalo, Fausto Biancari, and Juha E K Hartikainen. 2013. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: The fincv (finnish cardioversion) study. *J Am Coll Cardiol* 62 (13): 1187-92.

Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, Alraies MC, Jones DG, Wong T, MacDonald MR, Petrie MC, Cantillon D, Tarakji KG, Kanj M, Bhargava M, Varma N, Baranowski B, Wilkoff BL, Wazni O, Callahan T, SalibaW, Chung MK. 2015. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. JACC Clin Electrophysiol 1:200–209.

Allessie, Maurits A, Natasja M S de Groot, Richard P M Houben, Ulrich Schotten, Eric Boersma, Joep L Smeets, and Harry J Crijns. 2010. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: Longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3 (6): 606-15.

Alonso-Coello P, Montori VM, Sola I, Schunemann HJ, Devereaux P, Charles C, Roura M, Diaz MG, Souto JC, Alonso R, Oliver S, Ruiz R, Coll-Vinent B, Diez AI, Gich I, Guyatt G. 2008. Values and preferences in oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation, physicians' and patients' perspectives: protocol for a two-phase study. BMC Health Serv Res 8:221.

Andersson, Tommy, Anders Magnuson, Ing-Liss Bryngelsson, Ole Frøbert, Karin M Henriksson, Nils Edvardsson, and Dritan Poçi. 2013. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: A swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 34 (14): 1061-7.

Anne W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, Ector H, Heidbuchel H. 2005. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. Cardiovasc Res 67:655–666.

Anné, Wim, Rik Willems, Tania Roskams, Paul Sergeant, Paul Herijgers, Patricia Holemans, Hugo Ector, and Hein Heidbüchel. 2005. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 67 (4): 655-66.

Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, Bunch TJ, Schilling RJ, Hunter RJ, Pappone C, Neumann T, Noelker G, Fiala M, Bertaglia E, Frontera A, Duncan E, Nalliah C, Jais P, Weerasooriya R, Kalman JM, Gaita F. 2014. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Circ Arrhythm Electrophysiol 7:1011–1018.

Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. 2013. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT(2)R(2) score. Chest 144:1555–1563.

Atienza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J, Arenal A, Villacastin JP, Torrecilla EG, Sanchez A, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Berenfeld O. 2006. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. Circulation 114:2434–2442.

Barysienė, Jūratė, Aistė Žebrauskaitė, Dovilė Petrikonytė, Germanas Marinskis, Sigita Aidietienė, and Audrius Aidietis. 2017. Findings of transoesophageal echocardiogram in appropriately anticoagulated patients with persistent atrial fibrillation prior to planned cardioversion. *BMC Cardiovasc Disord* 17 (1): 67.

Beck CS, Pritchard WH, Feil HS. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. 1947. JAMA. 1947.

Beigel, Roy, Nina C Wunderlich, Siew Yen Ho, Reza Arsanjani, and Robert J Siegel. 2014. The left atrial appendage: Anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging* 7 (12): 1251-65.

Benjamin, E J, P A Wolf, R B D'Agostino, H Silbershatz, W B Kannel, and D Levy.

1998. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The framingham heart study. *Circulation* 98 (10): 946-52.

Bertaglia, Emanuele, Franco Zoppo, Claudio Tondo, Andrea Colella, Roberto Mantovan, Gaetano Senatore, Nicola Bottoni, et al. 2007. Early complications of pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation: A multicenter prospective registry on procedural safety. *Heart Rhythm* 4 (10): 1265-71.

Bianconi, L, M Mennuni, V Lukic, A Castro, M Chieffi, and M Santini. 1996. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: A placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 28 (3): 700-6.

Björck, Staffan, Bo Palaszewski, Leif Friberg, and Lennart Bergfeldt. 2013. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: A population-based study. *Stroke* 44 (11): 3103-8.

Black, I W, A P Hopkins, L C Lee, and W F Walsh. 1991. Left atrial spontaneous echo contrast: A clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol* 18 (2): 398-404.

Budoff MJ, Shittu A, Hacioglu Y, Gang E, Li D, Bhatia H, Alvergue J, Karlsberg RP. 2014. Comparison of transesophageal echocardiography versus computed tomography for detection of left atrial appendage filling defect (thrombus). American Journal of Cardiology 113, 173–177.

Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. 2009. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. Circ Arrhythm Electrophysiol 2:349–361.

Camm, A John, Paulus Kirchhof, Gregory Y H Lip, Ulrich Schotten, Irene Savelieva, Sabine Ernst, Isabelle C Van Gelder, et al. 2010. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC). *Europace* 12 (10): 1360-

420.

Campbell, Harold A. and Karl Paul Link. 1974. Nutrition classics from the journal of biological chemistry 138:21-33, 1941. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. IV. The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent by harold A. Campbell and karl paul link. *Nutr Rev* 32 (8): 244-6.

Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH; X-VeRT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2014 Dec 14(47):3346-55.

Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. 2015. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? J Am Coll Cardiol 65:635–642.

Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. 2012. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. Circ Arrhythm Electrophysiol;5:68–76.

Chen, Wen Sheng, Bing Ren Gao, Wen Qin Chen, Zhen Zhen Li, Zhi Yi Xu, Yan Hua Zhang, Kun Yang, and Xin Qiang Guan. 2013. Comparison of pharmacological and electrical cardioversion in permanent atrial fibrillation after prosthetic cardiac valve replacement: A prospective randomized trial. *J Int Med Res* 41 (4): 1067-73.

Chimenti, Cristina, Matteo A Russo, Angelo Carpi, and Andrea Frustaci. 2010. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother* 64 (3): 177-83.

Chugh, Sumeet S, Rasmus Havmoeller, Kumar Narayanan, David Singh, Michiel Rienstra, Emelia J Benjamin, Richard F Gillum, et al. 2014. Worldwide

epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation* 129 (8): 837-47.

Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. 1998. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. Am J Cardiol 81:594–598.

Colilla, Susan, Ann Crow, William Petkun, Daniel E Singer, Teresa Simon, and Xianchen Liu. 2013. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. Adult population. *Am J Cardiol* 112 (8): 1142-7.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. 2009 Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEngl J Med. 361:1139–1151.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, 2009. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 361:1139–1151.

Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK. et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. 1991. J Thorac Cardiovasc Surg. 101(3):406–426.

Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB Jr., Cain ME, Lindsay BD, Corr PB, Kater KM, Lappas DG. 1991. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. JAMA 266:1976–1980.

Dadkhah S, Sharain K: Symptoms of Atrial Fibrillation; in: Short Stay Management of Atrial Fibrillation, 1. Auflage; hrsg. v. Peacock WF, Clark CL; Humana Press, New York 2016, 51–59.

Dagres, Nikolaos, Gerhard Hindricks, Hans Kottkamp, Philipp Sommer, Thomas Gaspar, Kerstin Bode, Arash Arya, et al. 2009. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: Still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol* 20 (9): 1014-9.

Dankner, Rachel, Amir Shahar, Ilya Novikov, Uri Agmon, Arnona Ziv, and Hanoch Hod. 2009. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: A population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. *Cardiology* 112 (4): 270-8.

Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, Noseworthy PA. 2016. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. Am J Cardiol 117:69–75.

Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, Siostrzonek P, Heinz G. 2001. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. Crit Care Med 29:1149–1153.

Di Biase L, Natale A, Romero J. Thrombogenic and Arrhythmogenic Roles of the Left Atrial Appendage in Atrial Fibrillation. Circulation. 2018 Oct 30(18):2036-2050.

Di Minno, Matteo Nicola Dario, Pasquale Ambrosino, Antonio Dello Russo, Michela Casella, Elena Tremoli, and Claudio Tondo. 2016. Prevalence of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost* 115 (3): 663-77.

Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, Kitzmiller JP, Pepi M, Tremoli E, Baldassarre D. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev. 2017 Jul(4):193-203.

Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A. 2009. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among

patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. Eur Heart J 2009: 1128–1135.

Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med. 1991 Mar 21(12):781-8.

Ezekowitz, Michael D, Charles V Pollack, Paul Sanders, Jonathan L Halperin, Judith Spahr, Nilo Cater, William Petkun, Andrei Breazna, Paulus Kirchhof, and Jonas Oldgren. 2016. Apixaban compared with parenteral heparin and/or vitamin K antagonist in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing cardioversion: Rationale and design of the EMANATE trial. *Am Heart J* 179:59-68.

Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, Bernard A, Angoulvant D, Ivanes F, Babuty D, Lip GY. 2016. Oral Anticoagulation and the Risk of Stroke or Death in Patients With Atrial Fibrillation and One Additional Stroke Risk Factor: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. Chest 149:960–968.

Flaker, Greg, Renato D Lopes, Sana M Al-Khatib, Antonio G Hermosillo, Stefan H Hohnloser, Brian Tinga, Jun Zhu, et al. 2014. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial (apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 63 (11): 1082-7.

Freestone, B and G Y H Lip. 2008. The endothelium and atrial fibrillation. The prothrombotic state revisited. *Hamostaseologie* 28 (4): 207-12.

Frustaci, A, C Chimenti, F Bellocci, E Morgante, M A Russo, and A Maseri. 1997. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 96 (4): 1180-4.

Friberg L, Skeppholm M, Terent A. 2015. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. J Am Coll Cardiol

65: 225–232.

Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. 1994 Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 74:236–241

Furniss SS, Sneyd JR. 2015. Safe sedation in modern cardiological practice. Heart 101:1526–1530.

Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. 2013. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2: e004549.

Gitt, Anselm K, Wenefrieda Smolka, Galin Michailov, Alexandra Bernhardt, David Pittrow, and Thorsten Lewalter. 2013. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: Results of the german RHYTHM-AF study. *Clin Res Cardiol* 102 (10): 713-23.

Goette, Andreas, Jose L Merino, Michael D Ezekowitz, Dmitry Zamoryakhin, Michael Melino, James Jin, Michele F Mercuri, et al. 2016. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): A randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 388 (10055): 1995-2003.

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. 2013 Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEngl J Med. 369:2093–2104.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. 2011. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 365:981–992.

Haas, Sylvia, Hugo Ten Cate, Gabriele Accetta, Pantep Angchaisuksiri, Jean-Pierre Bassand, A John Camm, Ramon Corbalan, et al. 2016. Quality of vitamin K antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: A global

perspective from the GARFIELD-AF registry. *PLoS One* 11 (10): e0164076.

Haim, Moti, Moshe Hoshen, Orna Reges, Yardena Rabi, Ran Balicer, and Morton Leibowitz. 2015. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 4 (1): e001486.

Haïssaguerre, M, P Jaïs, D C Shah, A Takahashi, M Hocini, G Quiniou, S Garrigue, A Le Mouroux, P Le Métayer, and J Clémenty. 1998. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339 (10): 659-66.

Handke, Michael, Andreas Harloff, Andreas Hetzel, Manfred Olschewski, Christoph Bode, and Annette Geibel. 2005. Left atrial appendage flow velocity as a quantitative surrogate parameter for thromboembolic risk: Determinants and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation--a transesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral ischemia. *J Am Soc Echocardiogr* 18 (12): 1366-72.

Hansen, Morten Lock, Rikke Malene H G Jepsen, Jonas Bjerring Olesen, Martin Huth Ruwald, Deniz Karasoy, Gunnar Hilmar Gislason, Jim Hansen, Lars Køber, Steen Husted, and Christian Torp-Pedersen. 2015. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 17 (1): 18-23.

Hart, Robert G, Lesly A Pearce, and Maria I Aguilar. 2007. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 146 (12): 857-67.

Heidbuchel, Hein, Peter Verhamme, Marco Alings, Matthias Antz, Hans-Christoph Diener, Werner Hacke, Jonas Oldgren, Peter Sinnaeve, A John Camm, and Paulus Kirchhof. 2015. Updated european heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 17 (10): 1467-507.

Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. 2013. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. Eur Heart J 34:1475–1480.

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020 Aug 29: ehaa612.

Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. 2009. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 360:668–678.

Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. 1995. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. Eur Heart J 16:521–528.

Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei A-C, Kruse J, McCarthy PM, Malaisrie CS. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; 8: CD011814.

Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A. 2014. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Circ Arrhythm Electrophysiol 7:620–625.

Jaïs, P, M Haïssaguerre, D C Shah, S Chouairi, L Gencel, M Hocini, and J Clémenty. 1997. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 95 (3): 572-6.

Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL,

McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. 2013. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. J Am Coll Cardiol 61:1894–1903.

Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, 2016. Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke 47:1364–1367.

Kim YY, Klein AL, Halliburton SS, Popovic ZB, Kuzmiak SA, Sola S, Garcia MJ, Schoenhagen P, Natale A, Desai MY. 2007. Left atrial appendage filling defects identified by multidetector computed tomography in patients undergoing radiofrequency pulmonary vein antral isolation: A comparison with transesophageal echocardiography. American Heart Journal 154, 1199–1205.

Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bo¨ cker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. 2002. Anterior-posterior versus anteriorlateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. Lancet 360:1275–1279.

Kirchhof, Paulus, Dietrich Andresen, Ralph Bosch, Martin Borggrefe, Thomas Meinertz, Ulli Parade, Ursula Ravens, et al. 2012. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (flec-sl): A prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 380 (9838): 238-46.

Kirchhof, Paulus, Günter Breithardt, A John Camm, Harry J Crijns, Karl-Heinz Kuck, Panos Vardas, and Karl Wegscheider. 2013. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: Rationale and design of the early treatment of atrial fibrillation for stroke prevention trial. *Am Heart J* 166 (3): 442-8.

Kirchhof, Paulus, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei, Manuel Castella, et al. 2016. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart*

J 37 (38): 2893-2962.

Klein, Allan L, Richard A Grimm, Susan E Jasper, R Daniel Murray, Carolyn Apperson-Hansen, Elizabeth A Lieber, Ian W Black, et al. 2006. Efficacy of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation at 6 months: A randomized controlled trial. *Am Heart J* 151 (2): 380-9.

Kotecha, Dipak and Paul Kirchhof. 2014. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. *Evid Based Med* 19 (6): 222-3.

Kotecha D, Piccini JP. 2015. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? Eur Heart J 36:3250–3257

Krijthe, Bouwe P, Anton Kunst, Emelia J Benjamin, Gregory Y H Lip, Oscar H Franco, Albert Hofman, Jacqueline C M Witteman, Bruno H Stricker, and Jan Heeringa. 2013. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the european union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 34 (35): 2746-51.

Kuck, Karl-Heinz, Josep Brugada, Alexander Fürnkranz, Andreas Metzner, Feifan Ouyang, K R Julian Chun, Arif Elvan, et al. 2016. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 374 (23): 2235-45.

Lang, R E, H Thölken, D Ganten, F C Luft, H Ruskoaho, and T Unger. 1985. Atrial natriuretic factor--a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 314 (6008): 264-6.

Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. 2012. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 5:CD005049.

Lee, Geoffrey, Paul B Sparks, Joseph B Morton, Peter M Kistler, Jitendra K Vohra, Caroline Medi, Raphael Rosso, Andrew Teh, Karen Halloran, and Jonathan M Kalman. 2011. Low risk of major complications associated with pulmonary vein

antral isolation for atrial fibrillation: Results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22 (2): 163-8.

Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnolda L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. 2007. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. Europace 9:498–505.

Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, Leong DP, Brooks AG, Young GD, Kistler PM, Kalman JM, Worthley MI, Sanders P. 2013. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. J Am Coll Cardiol 61:852–860.

Lip, G Y, G D Lowe, A Rumley, and F G Dunn. 1995. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: Effects of warfarin treatment. *Br Heart J* 73 (6): 527-33.

Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 2010. 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 137:263–272.

Lip, Gregory Y H, Cécile Laroche, Popescu Mircea Ioachim, Lars Hvilsted Rasmussen, Laura Vitali-Serdoz, Lucian Petrescu, Dan Darabantiu, et al. 2014. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by european cardiologists: One year follow-up of the eurobservational research programme-atrial fibrillation general registry pilot phase (EORP-AF pilot registry). *Eur Heart J* 35 (47): 3365-76.

Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. 2015. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. J Am Coll Cardiol 65:1385–1394.

Lowe, Boris S, Kenya Kusunose, Hirohiko Motoki, Brandon Varr, Kevin Shrestha,

Christine Whitman, W H Wilson Tang, James D Thomas, and Allan L Klein. 2014. Prognostic significance of left atrial appendage "sludge" in patients with atrial fibrillation: A new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor. *J Am Soc Echocardiogr* 27 (11): 1176-83.

Lüllmann H, Mohr K, Hein L, Wehling M: Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen: ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker. 18. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2016.

Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, Lip GY, Narkiewicz K, Parati G, Redon J, Schmieder R, Tsioufis C, Mancia G. 2012. 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. J Hypertens 30:239–252

Marrouche, Nassir F, Johannes Brachmann, Dietrich Andresen, Jürgen Siebels, Lucas Boersma, Luc Jordaens, Béla Merkely, et al. 2018. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 378 (5): 417-427.

Mittal, S, S Ayati, K M Stein, D Schwartzman, D Cavlovich, P J Tchou, S M Markowitz, D J Slotwiner, M A Scheiner, and B B Lerman. 2000. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: Comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 101 (11): 1282-7.

Moe, G K and Ablidskov JA. 1959. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 58 (1): 59-70.

Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, Arribas F, Fernandez-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matia R, Perez-Villacastin J, Guerra JM, Avila P, Lopez-Gil M, Castro V, Arana JI, Brugada J, SARA investigators. 2014. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA

study). Eur Heart J 35:501–507.

Mügge, A, H Kühn, P Nikutta, J Grote, J A Lopez, and W G Daniel. 1994. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: Identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 23 (3): 599-607.

Müssigbrodt, Andreas, Silke John, Jedrzej Kosiuk, Sergio Richter, Gerhard Hindricks, and Andreas Bollmann. 2016. Vernakalant-facilitated electrical cardioversion: Comparison of intravenous vernakalant and amiodarone for drug-enhanced electrical cardioversion of atrial fibrillation after failed electrical cardioversion. *Europace* 18 (1): 51-6.

Nagarakanti, Rangadham, Michael D Ezekowitz, Jonas Oldgren, Sean Yang, Michael Chernick, Timothy H Aikens, Greg Flaker, et al. 2011. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: An analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 123 (2): 131-6.

Nguyen, Bich Lien, Michael C Fishbein, Lan S Chen, Peng-Sheng Chen, and Saqib Masroor. 2009. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* 6 (4): 454-60.

Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. 2014. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. JAMA 312:647–649.

Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. 2011. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 342:d124.

Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. 2015. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish

nationwide descriptive data 2011–2013. Europace 17:187–193.

Oral, H, J J Souza, G F Michaud, B P Knight, R Goyal, S A Strickberger, and F Morady. 1999. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 340 (24): 1849-54.

Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, Wohlfahrt J, Melbye M. 2012 Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. J Am Coll Cardiol 60:917–921.

Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. 2001. Long-term survival ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med.

Patel A, Au E, Donegan K, Kim RJ, Lin FY, Stein KM, Markowitz SM, Iwai S, Weinsaft JW, Min JK, Lerman BB. 2008. Multidetector row computed tomography for identification of left atrial appendage filling defects in patients undergoing pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation: Comparison with transesophageal echocardiography. Heart Rhythm 5, 253–260.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. 2011 Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. NEngl J Med. 365:883–891.

Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ, Wu R, Po S. 2007. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. J Cardiovasc Electrophysiol 18:1067–1075.

Patti, Giuseppe, Vittorio Pengo, Rossella Marcucci, Plinio Cirillo, Giulia Renda, Francesca Santilli, Paolo Calabrò, et al. 2017. The left atrial appendage: From embryology to prevention of thromboembolism. *Eur Heart J* 38 (12): 877-887.

Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, Becker

RC, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, 2014. ROCKET AF Investigators. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. J Am Heart Assoc 3: e000521.

Pisters, Ron, Deirdre A Lane, Robby Nieuwlaat, Cees B de Vos, Harry J G M Crijns, and Gregory Y H Lip. 2010. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest* 138 (5): 1093-100.

Raunso J, Selmer C, Olesen JB, Charlot MG, Olsen AM, Bretler DM, Nielsen JD, Dominguez H, Gadsboll N, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Hansen ML. 2012. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 33: 1886–1892.

Reisinger, Johann, Edmund Gatterer, Wolfgang Lang, Thetis Vanicek, Geza Eisserer, Theresia Bachleitner, Christopher Niemeth, et al. 2004. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J* 25 (15): 1318-24.

Roifman I, Connelly KA, Wright GA, Wijeysundera HC. 2015. Echocardiography versus cardiac magnetic esonance imaging for the diagnosis of left ventricular thrombus: A systematic review. Canadian Journal of Cardiology 31, 785–791.

Rosendaal, F R, S C Cannegieter, F J van der Meer, and E Briët. 1993. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 69 (3): 236-9.

Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. 2013. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. Europace 15:787–797.

Röcken, Christoph, Brigitte Peters, Gina Juenemann, Wolfgang Saeger, Helmut U Klein, Christof Huth, Albert Roessner, and Andreas Goette. 2002. Atrial

amyloidosis: An arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 106 (16): 2091-7.

Röther, Joachim and Harry Crijns. 2010. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: The role of new antiarrhythmic and antithrombotic drugs. *Cerebrovasc Dis* 30 (3): 314-22.

Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. 2000. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 342:913–920

Ruff, Christian T, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, et al. 2014. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383 (9921): 955-62.

Schadlich PK, Schmidt-Lucke C, Huppertz E, Lehmacher W, Nixdorff U, Stellbrink C, Brecht JG. 2007. Economic evaluation of enoxaparin for anticoagulation in early cardioversion of persisting nonvalvular atrial fibrillation: a statutory health insurance perspective from Germany. Am J Cardiovasc Drugs 7:199–217.

Schaeffer, Benjamin, Lea Rüden, Tim Salzbrunn, Hans O Pinnschmidt, Ruken Özge Akbulak, Julia Magdalena Moser, Mario Jularic, et al. 2018. Incidence of intracardiac thrombus formation prior to electrical cardioversion in respect to the mode of oral anticoagulation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 29 (4): 537-547.

Scherr, Daniel, Darshan Dalal, Karuna Chilukuri, Jun Dong, David Spragg, Charles A Henrikson, Saman Nazarian, et al. 2009. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 20 (4): 379-84.

Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB,

Ramoul K, Komatsu Y, Roten L, Jadidi A, Linton N, Pedersen M, Daly M, O'Neill M, Knecht S, Weerasooriya R, Rostock T, Manninger M, Cochet H, Shah AJ, Yeim S, Denis A, Derval N, Hocini M, Sacher F, Haissaguerre M, Jais P. 2015. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. Circ Arrhythm Electrophysiol 8:18–24.

Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, McGrath L, Innes G. 2013. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus betablockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. Acad Emerg Med 20:222–230.

Schmidt-Lucke C, Paar WD, Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Meurer J, Grewe R, Daniel WG, Hanrath P, Mugge A, Klein HU, Schmidt-Lucke JA. 2007. Quality of anticoagulation with unfractionated heparin plus phenprocoumon for the prevention of thromboembolic complications in cardioversion for non-valvular atrial fibrillation. Sub-analysis from the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. Thromb Res 119:27–34.

Schnabel, Renate B, Sandra Wilde, Philipp S Wild, Thomas Munzel, and Stefan Blankenberg. 2012. Atrial fibrillation: Its prevalence and risk factor profile in the german general population. *Dtsch Arztebl Int* 109 (16): 293-9.

Schnabel, Renate B, Xiaoyan Yin, Philimon Gona, Martin G Larson, Alexa S Beiser, David D McManus, Christopher Newton-Cheh, et al. 2015. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the framingham heart study: A cohort study. *Lancet* 386 (9989): 154-62.

Schotten, U, J Ausma, C Stellbrink, I Sabatschus, M Vogel, D Frechen, F Schoendube, P Hanrath, and M A Allessie. 2001. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 103 (5): 691-8.

Schreiber D, Rostock T, Frohlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, Luker J,

Berner I, Schaffer B, Wegscheider K, Lezius S, Willems S, Steven D. 2015. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. Circ Arrhythm Electrophysiol 8: 308–317.

Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB 2000. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. In. J Fam Practice 49:47–59.

Seidl, Karlheinz, Monika Rameken, Axel Drögemüller, Margit Vater, Andreas Brandt, Harald Schwacke, Caroline Bergmeier, Ralf Zahn, and Jochen Senges. 2002. Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: Value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final results of the ludwigshafen observational cardioversion study. *J Am Coll Cardiol* 39 (9): 1436-42.

Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GY, Svensson PJ, Sjalander A. 2015. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. Thromb Haemost 113:1370–1377.

Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. 2002. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. Circulation 105:2672–2678.

Singh, Steven N, X Charlene Tang, Domenic Reda, and Bramah N Singh. 2009. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: A substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm* 6 (2): 152-5.

Spach, M S and M E Josephson. 1994. Initiating reentry: The role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol* 5 (2): 182-209.

Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Daniel WG, Hanrath P, Geller C, Mugge A, Sehnert W, Schmidt-Lucke C, Schmidt-Lucke JA. 2004. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral

anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. Circulation 109:997–1003.

Stewart, Simon, Carole L Hart, David J Hole, and John J V McMurray. 2002. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the renfrew/paisley study. *Am J Med* 113 (5): 359-64.

Verma, Atul, Chen-yang Jiang, Timothy R Betts, Jian Chen, Isabel Deisenhofer, Roberto Mantovan, Laurent Macle, et al. 2015. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 372 (19): 1812-22.

Vogler, Julia, Stephan Willems, Arian Sultan, Doreen Schreiber, Jakob Lüker, Helge Servatius, Benjamin Schäffer, Julia Moser, Boris A Hoffmann, and Daniel Steven. 2015. Pulmonary vein isolation versus defragmentation: The CHASE-AF clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 66 (24): 2743-2752.

Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ, 2010. RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 376:975–983.

Wang, Thomas J, Martin G Larson, Daniel Levy, Ramachandran S Vasan, Eric P Leip, Philip A Wolf, Ralph B D'Agostino, Joanne M Murabito, William B Kannel, and Emelia J Benjamin. 2003. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The framingham heart study. *Circulation* 107 (23): 2920-5.

Watson, Timothy, Eduard Shantsila, and Gregory Y H Lip. 2009. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 373 (9658): 155-66.

Wijffels, M C, C J Kirchhof, R Dorland, and M A Allessie. 1995. Atrial fibrillation

begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92 (7): 1954-68.

Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA, ThermoCool AF Trial Investigators. 2010. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. JAMA 303:333–340.

Wynn, Gareth J, Derick M Todd, Matthew Webber, Laura Bonnett, James McShane, Paulus Kirchhof, and Dhiraj Gupta. 2014. The european heart rhythm association symptom classification for atrial fibrillation: Validation and improvement through a simple modification. *Europace* 16 (7): 965-72.

Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. 2012. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. Nephrol Dial Transplant 27:3816–3822.

Zylla, Maura M, Mara Pohlmeier, Alexander Hess, Derliz Mereles, Meinhard Kieser, Thomas Bruckner, Eberhard Scholz, et al. 2015. Prevalence of intracardiac thrombi under phenprocoumon, direct oral anticoagulants (dabigatran and rivaroxaban), and bridging therapy in patients with atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 115 (5): 635-40.

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg, dem Direktor der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des UKE und bei Prof. Dr. med. Stephan Willems, dem ehemaligen Direktor der Klinik für Kardiologie mit dem Schwerpunkt Elektrophysiologie des UKE, für die Überlassung des Themas meiner Dissertation und die Unterstützung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. med. Boris A. Hoffmann für die hervorragende Betreuung, enorme Unterstützung und unendliche Geduld bei der Durchführung meiner Dissertation.

Für die Unterstützungen während der Arbeit an der Doktorarbeit bedanke ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester. Ich danke Benni, der mich stets ermutigt und unterstützt hat.

10 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

11 Eidesstattliche Erklärung

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.

Hamburg, den 05.05.2021

Unterschrift: .....