

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen  
der Technischen Universität München  
Deutsches Herzzentrum München  
(Direktor: Prof. Dr. Heribert Schunkert)

Periphere Komplikationen nach Katheterablation von atrialen  
und ventrikulären Herzrhythmusstörungen unter  
Antikoagulation mit NOAK oder Marcumar

Claudia Verena Struger

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Ilka V. Ott
2. apl. Prof. Dr. Tareq Ibrahim

Die Dissertation wurde am 25.09.2018 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.02.2019  
angenommen

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Problemstellung	1
1.2	Herzrhythmusstörungen	2
1.2.1	Bradykarde Herzrhythmusstörungen	2
1.2.2	Tachykarde Herzrhythmusstörungen	2
1.2.2.1	Ventrikuläre Tachykardien (VT)	2
1.2.2.2	Supraventrikuläre Tachyarrhythmien und Präexzitation	4
1.3	Vorhofflimmern – die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung	9
1.3.1	Definition	9
1.3.2	Pathophysiologie	9
1.3.3	Epidemiologie	10
1.3.4	Ätiologie	10
1.3.5	Diagnosekriterien	11
1.3.6	Typen von Vorhofflimmern	11
1.3.7	Folgen und Komplikationen von Vorhofflimmern	12
1.4	Die Behandlung von Vorhofflimmern	12
1.4.1	Antithrombotische Therapie – Stroke Prävention - Antikoagulation	12
1.4.1.1	Schlaganfallrisiko vs. Blutungsrisiko	13
1.4.1.2	Orale Antikoagulanzen	15
1.4.2	Die frequenzregulierende Behandlung	19
1.4.3	Die rhythmuserhaltende Behandlung	20
1.4.3.1	Die akute Behandlung: elektrische vs. medikamentöse Kardioversion	21
1.4.3.2	Die medikamentös-antiarrhythmische Langzeitbehandlung	22
1.4.3.3	Die Katheterablation und Isolation der Pulmonalvenen	23
1.4.3.4	Die chirurgische Ablation	23
1.5	Die Katheterablation	24

1.5.1	Indikation .....	24
1.5.2	Technik.....	24
1.5.3	Ablationskonzepte zur Behandlung von Vorhofflimmern.....	25
1.5.4	Komplikationen nach Katheterablationen .....	26
1.5.5	Periphere, vaskuläre Komplikationen nach Katheterablationen .....	26
1.5.5.1	Ateriovenöse Fisteln (AV-Fisteln).....	26
1.5.5.2	Pseudoaneurysmen.....	27
1.5.5.3	Lokale Hämatome an der Punktionsstelle.....	29
1.5.5.4	Retroperitoneale Hämatome .....	29
<b>2</b>	<b>Methoden.....</b>	<b>30</b>
2.1	Aufbau der Studie, Einschluss und Ausschlusskriterien .....	30
2.2	Ziel der Studie und Endpunkte .....	30
2.3	Blutungsklassifikation .....	31
2.4	Periprozedurales Antikoagulationsmanagement .....	33
2.5	Ablationstechnik und Antikoagulationsmanagement.....	34
2.6	Statistische Auswertung .....	35
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
3.1	Klinische Parameter.....	36
3.1.1	Vorerkrankungen.....	36
3.1.2	Herzinsuffizienz .....	37
3.1.3	Katheterablationen in der Vorgeschichte .....	38
3.1.4	Herzrhythmusstörungen .....	39
3.1.5	Medikamente .....	40
3.1.6	Laborwerte .....	41
3.2	Prozedurale Parameter .....	44
3.3	Pseudoaneurysmen .....	45
3.4	AV-Fisteln .....	46

3.5	Blutungskomplikationen.....	47
3.5.1	Lebensbedrohliche Blutungen.....	48
3.5.2	Major Blutungen .....	49
3.5.3	Minor Blutungen .....	51
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>56</b>
4.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....	56
4.2	Thromboembolische Komplikationen und Blutungskomplikationen nach Katheterablationen.....	57
4.3	Periprozedurale Antikoagulation.....	58
4.4	Dabigatran vs. Vitamin K Antagonisten.....	59
4.5	Rivaroxaban vs. Vitamin K Antagonisten.....	60
4.6	Apixaban vs. Vitamin K Antagonisten.....	61
4.7	Pseudoaneurysmen und AV-Fisteln .....	63
4.8	Vergleichbarkeit verschiedener Studien.....	63
4.9	Antidots gegen NOAKs.....	64
4.10	Limitationen der Studie .....	65
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>67</b>
<b>6</b>	<b>Verzeichnisse .....</b>	<b>68</b>
6.1	Abkürzungsverzeichnis .....	68
6.2	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	70
6.3	Literaturverzeichnis .....	71
<b>7</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>91</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Problemstellung

Nach Calkins et. al und Naccarelli et al. ist Vorhofflimmern eine der häufigsten anhaltenden Herzrhythmusstörungen. Es ist mit einer gesteigerten Morbidität und Mortalität assoziiert. (Calkins et al. 2007, S. 335ff.) (Naccarelli et al. 2010, S. 270ff.) Vorhofflimmern tritt bei etwa 1-2 % der Bevölkerung auf und die Prävalenz von Vorhofflimmern wird nach den vorliegenden Daten mit zunehmender Alterung der Bevölkerung noch ansteigen (Kirchhof et al. 2010, S. 5). Eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen kann einen Großteil der ischämischen Schlaganfälle von Patienten mit Vorhofflimmern verhindern und deren Leben verlängern (Hart et al. 2007, 857–867) (Lip et al. 2014). Die ESC Leitlinie für das Management von Vorhofflimmern 2016 empfiehlt - unter Abwägung des Schlaganfallrisikos mit dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score - fast jedem Patienten mit Vorhofflimmern eine Antikoagulation (Kirchhof et al. 2016, S. 23). Seit wenigen Jahren sind neue orale Antikoagulanzen (NOAKs) wie Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban erhältlich und stellen eine Alternative zu den herkömmlichen Vitamin K Antagonisten in der Behandlung von Vorhofflimmern dar (Kirchhof et al. 2016, S. 27f.).

Im Management von Vorhofflimmern hat sich in den letzten Jahrzehnten die Katheterablation immer mehr etabliert (Calkins et al. 2012, S. 171ff.). Die ESC Leitlinie für das Management von Vorhofflimmern 2016 empfiehlt eine Katheterablation bei symptomatischen Patienten mit Vorhofflimmern bei vorheriger ineffektiver Antiarrhythmika-Therapie. Bei Patienten mit symptomatischem, paroxysmalem Vorhofflimmern ohne wesentliche strukturelle Herzerkrankung, kann die Katheterablation sogar als Therapie der ersten Wahl alternativ zur Behandlung mit Antiarrhythmika durchgeführt werden. (Kirchhof et al. 2016, S. 44) Das Risiko periprozeduraler thromboembolischer Komplikationen ist während einer Katheterablation wegen der Manipulation mittels Katheter im linken Atrium, der Abtragung und Verödung des Endothels und der Konversion in den Sinusrhythmus erhöht (Viles-Gonzalez und Mehta 2011, S. 38) (Spragg et al. 2008, S. 627ff.). Eine adäquate periprozedurale Antikoagulation kann zwar das thromboembolische Risiko reduzieren, birgt aber das Risiko für Blutungskomplikationen (Prudente et al. 2009, S. 59ff.). Wie die Studie von Di Biase 2014 zeigte ist trotz allem eine kontinuierliche periprozedurale Antikoagulation mittels Vitamin K Antagonisten während einer Katheterablation dem Bridging mit Heparin überlegen (Di Biase et al. 2014, S. 2638ff.). Das periprozedurale Management der NOAKs während einer Katheterablation und deren

Auswirkungen auf die periphere vaskuläre Komplikationsrate ist nach wie vor Gegenstand intensiver Forschungen. Diese Studie untersuchte mit Hilfe der klinischen Registrierungsdatenbank des Deutschen Herzzentrums München Katheterablationen im Zeitraum von 01. Januar 2013 bis 18. Juli 2014 und analysierte den Effekt von kontinuierlich periprozedural verabreichten Vitamin K Antagonisten im Vergleich zu kontinuierlich verabreichten Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban auf die periphere vaskuläre Komplikationsrate nach linksatrialer Katheterablation bezüglich Pseudoaneurysmen, arteriovenösen Fisteln (AV-Fisteln) und Blutungen.

## **1.2 Herzrhythmusstörungen**

In diesem Kapitel erfolgt die Einteilung nach der Herzfrequenz in bradykarde und tachykarde Herzrhythmusstörungen und nach dem Bildungsort in ventrikuläre und supraventrikuläre Rhythmusstörungen.

### **1.2.1 Bradykarde Herzrhythmusstörungen**

Unter einer Bradykardie versteht man eine Herzfrequenz  $< 60/\text{min}$ . Das umfasst die Sinusbradykardie, das Sick-Sinus-Syndrom, den atrio-ventrikulären Block (AV-Block) und die Bradyarrhythmia absoluta.

Die Bradyarrhythmia absoluta resultiert aus einer verzögerten Überleitung des AV-Knotens von den Vorhöfen auf die Ventrikel aufgrund von Vorhofflimmern. Bei einer bradykarden Kammerfrequenz und regelmäßigen RR-Abständen muss an einen kompletten AV-Block gedacht werden. (Pinger 2011, S. 584)

### **1.2.2 Tachykarde Herzrhythmusstörungen**

Von einer Tachykardie spricht man ab einer Herzfrequenz  $> 100/\text{min}$ . Tachykarde Herzrhythmusstörungen kann man je nach Ursprungsort in ventrikuläre und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen einteilen.

#### **1.2.2.1 Ventrikuläre Tachykardien (VT)**

Wie Pinger S. (2011, S. 546) formuliert, reicht das Spektrum der ventrikulären Herzrhythmusstörungen von einzelnen, asymptomatischen Extrasystolen bis hin zum Tod durch Kammerflimmern. Daher dient die Diagnostik und Therapie von ventrikulären Tachyarrhythmien vor allem der Prävention des plötzlichen Herztodes. (Pinger 2011, S. 546)

### 1.2.2.1.1 Ätiologie

Ventrikuläre Tachykardien entstehen meist aus einem Zusammenspiel von strukturellen Faktoren z.B. Hypertrophien, Dilatationen, akute Infarkte, Infarktfolgen, Fibrosen oder Entzündungen und funktionellen Faktoren z.B. passagere Ischämien, Hypokaliämien, Hypomagnesiämien, dem Proarrhythmischen Effekt von Medikamenten oder der Wirkung von Katecholaminen (Myerburg et al. 1992, I 2–10).

### 1.2.2.1.2 Diagnostik

Wie Pinger S. (2011, S. 548) beschreibt, zählt das EKG zur Basisdiagnostik einer ventrikulären Tachykardie. Ventrikuläre Tachykardien (Herzfrequenz 100-200/min) zeigen meistens einen verbreiterten, deformierten QRS-Komplex ( $QRS \geq 0,12$  s). Selten, wenn der Fokus im Ventrikel nahe dem His-Bündel mit Depolarisation über dem Faszikel liegt, zeigt sich der QRS-Komplex schmal mit geringer Deformierung. (Pinger 2011, S. 548)

### 1.2.2.1.3 Erscheinungsformen ventrikulärer Tachykardien

Ventrikuläre Tachykardien werden laut Pinger S. (2011, S.549) und Aliot EM et al. (2009, S. 772-773) in folgende Erscheinungsformen unterteilt:

- **Monomorphe VT:** stabile, uniforme Kammerkomplexe
- **Pleomorphe VT:** mehr als eine Morphologie der Kammerkomplexe in derselben Episode, die sich aber nicht kontinuierlich verändern;
- **Polymorphe VT:** kontinuierlich von Schlag zu Schlag wechselnde Morphologie der Kammerkomplexe
- **Nicht anhaltende VT:** mindestens 3 gekoppelte ventrikuläre Extrasystolen, enden innerhalb von 30 s spontan;
- **Anhaltende VT:**  $\geq 30$  s anhaltende ventrikuläre Extrasystolen, ein hämodynamischer Kollaps oder die Notwendigkeit einer Terminierung;
- **„electrical storm“:** 3 oder mehr separate Episoden anhaltender VT innerhalb von 24 Stunden, die jeweils terminiert werden müssen;
- **Kammerflattern:** hochamplitudige, monomorphe VT ohne isoelektrische Linie zwischen den QRS-Komplexen, Frequenz ca. 300/min;
- **Kammerflimmern:** Irregulärer, sehr schneller Kammerrhythmus ( $>300$ /min) mit starker Variabilität der Zykluslänge, Amplitude und Morphologie des QRS-Komplexes, pulslose Herzrhythmusstörung mit Kreislaufstillstand, ineffektive

Erregung des Ventrikels;  
(Pinger 2011, S. 549) (Aliot et al. 2009, S. 772f.)

### **1.2.2.2 Supraventrikuläre Tachyarrhythmien und Präexzitation**

#### **1.2.2.2.1 Definition**

Unter dem Begriff „supraventrikuläre Tachyarrhythmie“ werden unterschiedliche Formen der tachykarden Herzrhythmusstörungen zusammengefasst, die alle oberhalb der Ventrikel im Sinusknoten, in den Vorhöfen, im AV-Knoten oder über der Bifurkation des His-Bündels entstehen. Nach der ACC/AHA/ESC Leitlinie für das Management von supraventrikulären Arrhythmien 2003 sind alle supraventrikulären Tachyarrhythmien auf einen oder mehrere Mechanismen zurückzuführen, die die Impulsinitiation oder die Impulsweiterleitung beeinträchtigen. Häufig findet man neben dem Sinusknoten sekundäre Impulsgeber in den Vorhöfen, den Pulmonalvenen oder der V. cava. Oder es entstehen kreisende Erregungen sogenannte Reentry-Tachykardien durch akzessorische Leitungsbahnen zwischen den Vorhöfen und den Ventrikeln. (Blomström-Lundqvist C et al. 2003, S. 6)

Laut Pinger S. (2011, S.505) wird als Präexzitation eine vorzeitige Erregung des Myokards durch angeborene, akzessorische Leitungsbahnen bezeichnet. Diese werden nach ihrer Lokalisation, ihren Leitungseigenschaften oder nach der Leitungsrichtung (antegrad, retrograd oder bidirektional) differenziert. (Pinger 2011, S. 505)

#### **1.2.2.2.2 Diagnostik**

Laut Pinger S. (2011, S. 506) ist das wichtigste diagnostische Mittel zum Nachweis einer supraventrikulären Tachyarrhythmie das EKG. Klassischerweise treten bei supraventrikulären Tachykardien schmale QRS-Komplexe auf, außer bei supraventrikulären Tachykardien mit Schenkelblock und bei AV-Reentry-Tachykardien mit antegrader Leitung in die Ventrikel via akzessorischer Bahn. (Pinger 2011, S. 506)

#### **1.2.2.2.3 Erscheinungsformen supraventrikulärer Tachyarrhythmien**

Die häufigsten Erscheinungsformen der supraventrikulären Tachykardien werden nach Saudi N. et al. (2001, S. 852ff.) wie folgt definiert:

- Inadäquate Sinustachykardie
- Sinusknoten-Reentry-Tachykardie
- Ektope atriale Tachykardie, EAT (fokal, multifokal oder bei Reentry)
- AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT)



- AV-Reentry-Tachykardie bei akzessorischer Leitungsbahn (AVRT, WPW)
- AV-junktionale Tachykardie/permanente junctionale Reentry-Tachykardie (PJRT)
- Vorhofflattern
- Vorhofflimmern

(Saoudi et al. 2001, S. 852ff.)

#### **1.2.2.2.3.1 Die Sinustachykardie**

Wie Pinger S. (2011, S. 507) beschreibt, unterscheidet man eine physiologische Form der Sinustachykardie von einer inadäquaten Form. Physiologischerweise treten Sinustachykardien  $> 100/\text{min}$  bei Fieber, Hypovolämie, Infektion, Medikamenten und Hyperthyreose auf. Primäres Ziel ist hier die Therapie der Grunderkrankung. Bei der inadäquaten Sinustachykardie handelt es sich um eine gesteigerte Autonomie oder eine pathologische autonome Regulation. Dadurch kommt es zu Palpitationen, Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Schwindel. (Pinger 2011, S. 507)

#### **1.2.2.2.3.2 Die Sinusknoten-Reentry-Tachykardie**

Laut Pinger S. (2011, S.507) handelt es sich um paroxysmale Tachykardien  $< 180/\text{min}$ , die durch atriale Extrasystolen induziert sowie terminiert werden. Ursache ist meist eine organische Herzerkrankung. Therapeutisch sind sowohl Adenosin als auch Vagusreize effektiv. Eine AV-Blockierung ist zwecklos, da der AV-Knoten nicht im Reentry-Kreis liegt. (Pinger 2011, S. 507)

#### **1.2.2.2.3.3 Die ektope (fokale) atriale Tachykardie (AT, EAT, FAT)**

Fokale atriale Tachykardien entstehen unabhängig vom Sinusknoten in ektopen Loki im Vorhofmyokard. Die folgende Beschreibung ist zurückzuführen auf Saoudi et al. (2001, S. 852-866). Ursache für die fokale Aktivität kann eine gesteigerte Autonomie, eine getriggerte Aktivität oder ein Mikro-Reentry sein. Typische Lokalisationen der fokal atrialen Tachykardien sind bei linksatrialem Fokus die Pulmonalvenen und bei rechtsatrialem Fokus die Crista terminalis. Im Unterschied zu Vorhofflattern ist für fokal atriale Tachykardien eine isoelektrische Linie zwischen den P-Wellen typisch, die nur bei sehr breiten P-Wellen fehlt. (Saoudi et al. 2001, S. 852ff.)

Laut Pinger S. (2011 S.508f.) und Herold G. (2017, S. 286) unterscheidet man je nach Anzahl der Loki unifokale atriale Tachykardien von multifokalen Tachykardien. Unifokale Tachykardien treten häufig bei Gesunden nach Herzoperationen auf. Charakteristisch für

unifokale Tachykardien ist ein Warming-up und Cooling-down-Phänomen d.h. eine Zunahme der Frequenz am Beginn bzw. eine Abnahme der Frequenz am Ende der Tachykardie. Multifokale Tachykardien haben mindestens drei verschiedene P-Wellen-Konfigurationen. Folgende Ursachen kommen in Frage: COPD, Theophyllin- oder Digitalis-Überdosierung oder eine Herzinsuffizienz. Möglich ist ein Übergang in Vorhofflimmern. (Pinger 2011, S. 508f.) (Herold 2017, S. 286)

#### **1.2.2.2.3.4 Die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT)**

Die folgende Erklärung beruht auf Pinger S. (2011, S.509f.) und der ACC/AHA/ESC Leitlinie für das Management von supraventrikulären Arrhythmien (2003, S.20). Die AVNRT zählt zu den regelmäßigen, supraventrikulären Tachykardien. Sie wird meist durch eine Vorhofextrasystole abrupt ausgelöst und endet ebenso plötzlich. Die Dauer und die Häufigkeit der Episoden sind unterschiedlich. Die QRS-Komplexe sind meist schmalkomplexig (Ausnahme: Rechtsschenkelblock oder Linksschenkelblock) bei einer Frequenz von 140/min bis 250/min. Die AV-Knoten-Leitung besteht aus zwei Bahnen: einem langsam leitenden „slow pathway“ mit kurzer Refraktärzeit und einem schnell leitenden „fast pathway“ mit langer Refraktärzeit. Fällt eine Vorhofextrasystole ein, wird diese typischerweise antegrade über den „slow pathway“ auf das Ventrikelmyokard übertragen und dann retrograde über den inzwischen nicht mehr refraktären „fast pathway“ zurück auf das Vorhofmyokard geleitet. Es entsteht eine in sich kreisende Erregung, die AVNRT. Bei den seltenen, atypischen Formen findet der Erregungsablauf umgekehrt statt. Initial kann mit Hilfe eines Vagusmanövers versucht werden die AVNRT zu stoppen, ist dies erfolglos werden folgende Antiarrhythmika empfohlen: Verapamil, Diltiazem oder Adenosin, alternativ Betablocker, Flecainid, Propafenon oder Ajmalin. Alternativ kann eine elektrische Kardioversion durchgeführt werden. Bei rezidivierenden, symptomatischen AVNRTs wird die Katheterablation oder eine Therapie mit Antiarrhythmika z.B. Verapamil, Betablocker oder Diltiazem empfohlen. Bei hämodynamisch schlecht tolerierten Tachykardien wird dringend zu einer Ablation geraten, die medikamentöse Therapie ist nachrangig. Klassischerweise wird der „slow pathway“ in der posteroseptal gelegenen Region des Trikuspidalanulus verödet. Die Katheterablation kann auf Wunsch schon nach der ersten Tachykardiepisode durchgeführt werden und hat eine Erfolgsrate von 96%. (Blomström-Lundqvist C et al. 2003, S. 20f.) (Pinger 2011, S. 510)

#### **1.2.2.3.5 Die AV-Reentry-Tachykardie bei akzessorischer Leitungsbahn (AVRT, WPW)**

Der folgende Absatz beruht auf Herold (2017, S. 284). Der AVRT liegt immer eine akzessorische Leitungsbahn zwischen Vorhof- und Ventrikelmyokard zugrunde. Rezidivierende Reentry-Tachykardien können durch kreisende Erregungen unter Einbeziehung des spezifischen Reizleitungssystems, des Vorhof- und Ventrikelmyokards und der akzessorischen Leitungsbahn entstehen. Je nach Richtung der sich ausbreitenden Erregung unterscheidet man orthodrome und antidrome AVRTs. Bei der orthodromen AVRT erfolgt die antegrade Erregung über das spezifische Reizleitungssystem und die retrograde Erregung über die akzessorische Leitungsbahn. Es resultiert ein schmaler, normal konfigurierter QRS-Komplex. Bei der antidromen AVRT findet die Erregungsausbreitung in umgekehrter Richtung statt, es entsteht ein breiter QRS-Komplex. Die häufigste Form der AVRT ist das Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW-Syndrom). (Herold 2017, S. 284)

Nach Pinger S. (2011, S. 511f.) handelt es sich beim WPW-Syndrom um eine angeborene, akzessorische, atrioventrikuläre Leitungsbahn, dem Kent-Bündel. Im Sinusrhythmus werden die Ventrikel über das Kent-Bündel vorzeitig und über den AV-Knoten etwas zeitverzögert erregt (Präexitationssyndrom). Im EKG zeigt sich die vorzeitige Erregung der Ventrikel an der Delta-Welle. Ein normaler Stromkurvenverlauf entsteht bei intermittierender Leitung oder ausschließlich retrograder Leitung über das Kent-Bündel. Dann spricht man von einer latenten oder verborgenen Leitungsbahn. (Pinger 2011, S. 511f.) Nach Al-Khatib SM et al. (1999, S.403-413) sprechen folgende EKG-Kriterien für ein WPW-Syndrom: verkürztes Q-Intervall  $\leq 0,12$  s, QRS-Komplex  $> 0,12$  s, durch eine Delta-Welle deformierte Kammerkomplexe, eine mehr oder weniger veränderte Repolarisation; (Al-Khatib SM et al. 1999; 138: 403-13)

Zur medikamentösen Terminierung der Tachykardie werden nach Pinger S. (2011, S. 513f.) folgende Antiarrhythmika empfohlen: Ajmalin, Propafenon und Flecainid. Droht ein kardiogener Schock infolge einer hochfrequenten Tachykardie wird zur elektrische Kardioversion geraten. (Pinger 2011, S. 513f.) Laut ACC/AHA/ESC Leitlinie für das Management von supraventrikulären Arrhythmien 2003 ist die Katheterablation bei WPW mit symptomatischen Tachykardien Mittel der ersten Wahl (Klasse-I-Indikation). (Blomström-Lundqvist C et al. 2003, S. 514).

#### **1.2.2.2.3.6 Vorhofflattern**

Nach der ACC/AHA/ESC Leitlinie für das Management von supraventrikulären Arrhythmien (2003, S. 33) ist Vorhofflattern ein organisierter atrialer Rhythmus mit einer Frequenz von 250-350/min. Dabei erstrecken sich kreisenden Erregungen, sogenannten Makro-Reentrys, über große Areale des Vorhofmyokards. Zur Aufrechterhaltung der Makro-Reentrys ist der Cavotrikuspidale Isthmus entscheidend. Daher spricht man beim typischen Vorhofflattern auch vom isthmusabhängigen Vorhofflattern. (Blomström-Lundqvist C et al. 2003, S. 33) Laut Pinger S. (2011, S.535) beruht typisches Vorhofflattern auf einem rechtsatrialen Makro-Reentry, der meist gegen den Uhrzeigersinn (counter-clockwise type) um die Trikuspidalklappe verläuft. Einer kranial orientierten Erregung des Vorhofseptums folgt eine kaudale Erregung der lateralen Wand. Verläuft die Erregung im Uhrzeigersinn um die Trikuspidalklappe spricht man vom „clockwise type“. (Pinger 2011, S. 535) Nach der ACC/AHA/ESC Leitlinie für das Management von supraventrikulären Arrhythmien (2003, S33) werden noch ein Lower-loop-Reentry um die V. cava inferior und ein Double-wave-Reentry beschrieben (Blomström-Lundqvist C et al. 2003, S. 33). Folgende EKG Kriterien richten sich nach der ACC/AHA/ESC Leitlinie für das Management von Patienten mit Vorhofflimmern (2006, S.711f.): Beim typischen Vorhofflattern gegen den Uhrzeigersinn zeigt sich im EKG ein „Sägezahnbild“, negative P-Wellen in Ableitung II, III und aVF und positive P-Wellen in Ableitung V<sub>1</sub>. Verläuft die Erregung in die entgegengesetzte Richtung im Uhrzeigersinn um die Trikuspidalklappe zeigen sich positive P-Wellen in Ableitung II, III und aVF und negative P-Wellen in Ableitung V<sub>1</sub>. (Fuster V. et al. 2006, S. 711f.)

Der folgende Absatz beruht auf der ESC Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern (2016, S. 56f.). Viele Patienten mit Vorhofflattern entwickeln im Verlauf Vorhofflimmern (Brembilla-Perrot et al. 2014, S. 813ff.), auch das Embolierisiko unterscheidet sich nicht wesentlich (Vadmann et al. 2015, S. 1446). Eine Antikoagulationstherapie sollte daher wie bei Vorhofflimmern durchgeführt werden. Zur Frequenzkontrolle werden dieselben Medikamente wie bei Vorhofflimmern empfohlen. Die medikamentöse Kardioversion kann mit Flecainid, Propafenon, Dofetilid oder Ibutilid erfolgen. Diese sollten mit frequenzkontrollierenden Wirkstoffen kombiniert werden um eine 1:1 Übertragung der langsam werdenden Flutterwellen auf die Ventrikel zu vermeiden. Alternativ kann eine elektrische Kardioversion mit 50-100 J durchgeführt werden (Reisinger et al. 2010, S. 164). Eine Katheterablation des

cavotrikuspidalen Isthmus beim typischen Vorhofflattern hat eine Erfolgsrate von 90-95% (Spector et al. 2009, S. 674). (Kirchhof et al. 2016, S. 56f.)

#### **1.2.2.2.3.7 Vorhofflimmern**

Vorhofflimmern zählt neben den Extrasystolen zu den häufigsten Herzrhythmusstörungen (Herold 2017, S. 287). Daher wird Vorhofflimmern in einem gesonderten Kapitel näher erörtert (siehe Kapitel 1.3 Vorhofflimmern).

### **1.3 Vorhofflimmern – die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung**

#### **1.3.1 Definition**

Wie Pinger S. (2011, S. 518) definiert, handelt es sich bei Vorhofflimmern um eine hochfrequente (350-600/min), unregelmäßige und unkoordinierte elektromechanische Vorhofftätigkeit, meistens infolge multipler Reentry-Erregungen. Im EKG zeigen sich irreguläre RR-Intervalle und niedrigamplitudige, oszillierende, unregelmäßige Signale ohne erkennbare P-Wellen. Dies führt zum Verlust der adäquaten Vorhofkontraktion und bedingt einen unregelmäßigen, tachykarden Ventrikelrhythmus. Dadurch kann sich das Herzzeitvolumen um 20-25% vermindern. (Pinger 2011, S. 518) Häufig initiieren Triggerarrhythmien aus den Pulmonalvenen (Haissaguerre et al. 1998, S. 659) oder anderen Loci wie dem Koronarvenensinus an der linksposterioren freien Wand, der V. cava superior oder an der Crista terminalis Vorhofflimmern (Pinger 2011, S. 519).

#### **1.3.2 Pathophysiologie**

Für die Entstehung von Vorhofflimmern ist sowohl ein Trigger, v.a. bei paroxysmalem Vorhofflimmern, als auch ein empfängliches Substrat, v.a. bei persistierendem Vorhofflimmern, nötig (Schaffer et al. 2014, S. 214). Es gibt sehr unterschiedliche Vorstellungen von den pathophysiologischen Entstehungsmechanismen und der Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern (Deisenhofer 2014, S. 220). Die fundamentale Arbeit von Haissaguerre et al. 1998 zeigte, dass fokale Entladungen aus den Pulmonalvenen, sogenannte Trigger, Vorhofflimmern initiieren können (Haissaguerre et al. 1998, S. 659). „Sleeves“, Myokard-Ausläufer, erstrecken sich 1-3 cm weit in die Pulmonalvenen (Wakili et al. 2011, S. 2957). Die typische Ionenkanalzusammensetzung und die Aktionspotentiale dieser Zellen prädisponieren für fokale Automatie (Ehrlich et al. 2003, S. 812). Das Auftreten von pulmonalvenösen fokalen Entladungen scheint auch von der autonomen kardialen Innervation durch den Ganglienplexus im epikardialen Fettgewebe in der Nähe der Pulmonalvenen und des Marshall-Bandes (embryonales Relikt der linken V. cava superior) abhängig zu sein (Schaffer

et al. 2014, S. 214). Laut Lemery et al. reagiert das pulmonalvenöse Gewebe mit einer erhöhten Sensibilität auf die autonome, kardiale Innervation (Lemery et al. 2006, S. 387ff.). Ein weiteres pathophysiologisches Konzept zur Entstehung von Vorhofflimmern sind „multiple wavelets“, darunter versteht man multiple, chaotische Erregungswellen im linken und rechten Atrium, die zu Vorhofflimmern führen können (Moe et al. 1964, S. 200ff.). Nach Stiles M. et al (2009, S. 1186ff.) kann ein arrhythmogenes Substrat im linken Vorhof für fokale Entladungen außerhalb der Pulmonalvenen ursächlich sein. Bei Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern werden gehäuft abnormale strukturelle Veränderungen der Vorhöfe gefunden, beispielsweise der Verlust von Vorhofmyokard oder eine Vorhofdilatation, die die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigen. Gleichzeitig werden Leitungsabnormalitäten z.B. die Verlangsamung der Erregungsausbreitung, eine veränderte Sinusknotenfunktion und eine verlängerte atriale Refraktärzeit beschrieben. All diese Veränderungen gelten als arrhythmogenes Substrat und tragen zur Entwicklung und zum Progress von Vorhofflimmern bei. (Stiles MK et al. 2009, S. 1186ff.) Ein zusätzlicher Faktor zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern ist nach Schaffer et al. (2014, S. 214f.) das atriale Remodeling. Neben dem strukturellen und mechanischen atrialen Remodeling, hat das elektrische Remodeling große Bedeutung. (Schaffer et al. 2014, S. 214f.) Eine Studie von Fareh et al (1998, S. 2204ff.) zeigte, dass einmal initiiertes Vorhofflimmern das Auftreten weiterer Vorhofflimmerepisoden durch die Verlangsamung der Erregungsausbreitung und die Verkürzung und die Heterogenität der Refraktärzeit fördert (Fareh et al. 1998, S. 2204ff.).

### **1.3.3 Epidemiologie**

Nach den Pocket Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern 2010 ist Vorhofflimmern die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. 1-2 % der Bevölkerung, d.h. über 6 Millionen Menschen in Europa leiden an dieser Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz von Vorhofflimmern ist altersabhängig und beträgt für Personen < 55 Jahre 0,1 %, im Alter > 85 Jahre 9 % (Go et al. 2001, S. 2372f.). Berücksichtigt man die zunehmende Alterung der Bevölkerung, wird nach den vorliegenden Daten die Prävalenz von Vorhofflimmern in den nächsten 50 Jahren um den Faktor 2,5 zunehmen. (Kirchhof et al. 2010, S. 5)

### **1.3.4 Ätiologie**

Folgende Ursachen bzw. Risikofaktoren für Vorhofflimmern kommen nach Pinger S. (2011, S. 518) und den ESC Leitlinien für Vorhofflimmern (2016, S.15-19) in Frage: Vitien, hypertensive Herzerkrankung, KHK, Myokardinfarkt, Kardiomyopathien, arterielle Hypertonie,

zunehmendes Alter, endokrinologische Erkrankungen, Adipositas, Alkohol, emotionaler Stress, Schlafapnoe, COPD, chronische Niereninsuffizienz, ischämischer Apoplex, Subarachnoidalblutung, familiäre Prädisposition und iatrogene Faktoren wie beispielsweise elektrophysiologische Untersuchungen, Einschwemmkatheter, Chemotherapeutika, Antidepressiva, Digitalis, Theophyllin, Betamimetika oder Herzoperationen; (Pinger 2011, S. 518) (Kirchhof et al. 2016, S. 15ff.)

### 1.3.5 Diagnosekriterien

Nach den Pocket Leitlinien Vorhofflimmern (2010, S. 6) ist eine Dokumentation von Vorhofflimmern im EKG oder implantierten Geräten für die Diagnosestellung erforderlich. Folgende Charakteristika für Vorhofflimmern werden in den Leitlinien erwähnt:

1. Das Oberflächen-EKG zeigt absolut irreguläre RR-Intervalle.
2. Es gibt keine eindeutig abgrenzbaren P-Wellen im EKG. Eine scheinbar reguläre elektrische Aktivität kann in einigen EKG-Ableitungen sichtbar sein, meistens in der Ableitung V<sub>1</sub>.
3. Die Vorhof-Zykluslänge (das Intervall zwischen zwei Vorhofaktivierungen) ist wenn abgrenzbar typischerweise variabel und kleiner als 200 ms (> 300/min). (Kirchhof et al. 2010, S. 6)

### 1.3.6 Typen von Vorhofflimmern

Die folgenden Definitionen beruhen auf der Pocket Leitlinie für Vorhofflimmern (Kirchhof et al. 2010, S. 6ff.) und der ESC Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 (Kirchhof et al. 2016, S. 13):

- **Erstmalig diagnostiziertes Vorhofflimmern:**  
Jeder Patient, der sich zum ersten Mal mit Vorhofflimmern vorstellt, ist ein Patient mit erstmals diagnostiziertem Vorhofflimmern, unabhängig von der Dauer der Episode oder den damit verbundenen Symptomen.
- **Paroxysmales Vorhofflimmern:** Paroxysmales Vorhofflimmern endet spontan, üblicherweise innerhalb von 48 Stunden. Allerdings können Paroxysmen teilweise bis zu 7 Tagen anhalten. Die angegebenen 48 Stunden sind klinisch relevant, da danach die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Konversion immer geringer wird und eine Antikoagulation erwogen werden muss. Die ESC Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 definiert paroxysmales Vorhofflimmern neu und zählt Vorhofflimmern, das innerhalb

von 7 Tagen durch einen Arzt konvertiert wird, nicht mehr zum persistierenden sondern zum paroxysmalen Vorhofflimmern.

- **Persistierendes Vorhofflimmern:** Persistierendes Vorhofflimmern liegt vor, wenn eine Episode länger als 7 Tage andauert (siehe Änderung der Definition zur Leitlinie für Vorhofflimmern 2010).
- **Lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern:** Von lang anhaltend persistierendem Vorhofflimmern spricht man, wenn es ein Jahr oder länger angehalten hat, bevor die Entscheidung zu einer rhythmuserhaltenden Therapie getroffen wird.
- **Permanentes Vorhofflimmern:** Permanentes Vorhofflimmern besteht, wenn das Vorliegen der Herzrhythmusstörung durch den Patienten und den Arzt akzeptiert wird und rhythmuserhaltende Maßnahmen nicht mehr durchgeführt werden. Entscheidet man sich doch für eine rhythmuserhaltende Behandlung, wird die Herzrhythmusstörung neu als lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern definiert.  
(Kirchhof et al. 2010, S. 6ff.) (Kirchhof et al. 2016, S. 13)

### **1.3.7 Folgen und Komplikationen von Vorhofflimmern**

Wie die Pocket Leitlinie für Vorhofflimmern (2010, S. 5) zusammenfasst verdoppelt Vorhofflimmern die Todesrate, erhöht das Schlaganfallrisiko, reduziert vor allem durch die zahlreichen Krankenhausaufenthalte die Lebensqualität der Betroffenen und kann die linksventrikuläre Funktion und damit die Belastbarkeit stark einschränken. Die Vermeidung dieser gravierenden Folgen ist ein wesentliches Therapieziel. (Kirchhof et al. 2010, S. 5)

## **1.4 Die Behandlung von Vorhofflimmern**

Die Behandlung von Vorhofflimmern stützt sich auf 4 Therapiesäulen: der Antikoagulation, der frequenzregulierende Behandlung, der rhythmuserhaltende Behandlung und der Behandlung zugrunde liegender Erkrankungen (Kirchhof et al. 2010, S. 12).

### **1.4.1 Antithrombotische Therapie – Stroke Prävention - Antikoagulation**

Nach Herold 2017 (S. 288) ist eine häufige Komplikation von Vorhofflimmern die Bildung von Vorhofthromben, die zu arteriellen Embolien und Schlaganfällen führen können. Bei paroxysmale Vorhofflimmern mit einer kurzen Flimmerepisode < 48 Stunden ist das Embolierisiko geringer, als bei persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern. Relevant ist auch die Anzahl aller zusätzlich vorhandenen Thromboembolie-Risikofaktoren. (Herold 2017, S. 288) Eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen kann einen Großteil der ischämischen



Schlaganfälle verhindern und das Leben von Patienten mit Vorhofflimmern verlängern (Hart et al. 2007, 857ff.). Eine Therapie mit ASS ist einer oralen Antikoagulation deutlich unterlegen (Go et al. 2005, S. 110). Auch die Kombination von ASS plus Clopidogrel schnitt im Vergleich zu Warfarin in der ACTIVE-W Studie mit einer jährlichen Apoplexrate von 2,4 % vs. 1,4 % schlechter ab. Infolgedessen kam es zum vorzeitigen Studienabbruch. (Connolly S et al. 2006, S. 1906f.) In den Leitlinien für Vorhofflimmern (2016, S. 22) wird von einem beinahe universalen klinischen Vorteil oraler Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern gesprochen, mit Ausnahme der Patienten mit sehr geringem Apoplexrisiko (Kirchhof et al. 2016, S. 22).

#### **1.4.1.1 Schlaganfallrisiko vs. Blutungsrisiko**

Vorhofflimmern ist eine häufige Ursache für Schlaganfälle und benötigt daher eine Thromboembolie-Prophylaxe. Die orale Antikoagulation birgt aber ein erhöhtes Blutungsrisiko und ist daher immer eine Nutzen-Risiko-Abwägung. Jeder Patient muss individuell beurteilt werden. Daher wurden in den letzten Jahren Scores zur Risiko-Stratifizierung entwickelt. In den Leitlinien für Vorhofflimmern (2016, S. 23f.) werden der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score und der HAS-BLED-Score empfohlen (Kirchhof et al. 2016, S. 23f.).

##### **1.4.1.1.1 Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score**

Folgende Beschreibung beruht auf der Leitlinie für Vorhofflimmern (2016, S. 23). Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ist ein Akronym und dient der Risiko-Stratifizierung von Schlaganfällen unter Berücksichtigung von 7 Risikofaktoren (siehe Tabelle 1, S. 15). Die Summe aller Punkte entscheidet über die Indikation zur Antikoagulation. Patienten ohne Risikofaktoren (0 Punkte) benötigen keine Antikoagulation. Patienten mit einer mechanischen Herzklappe oder einer moderaten bis schweren Mitralstenose benötigen immer eine orale Antikoagulation. Hierfür sind ausschließlich Vitamin-K-Antagonisten zugelassen (Eikelboom et al. 2013, S. 1213f.). Bei Männern mit einem Punkt und Frauen mit zwei Punkten sollte eine orale Antikoagulation erwogen werden. Weibliches Geschlecht alleine ohne weitere Risikofaktoren erhöht das Schlaganfallrisiko nicht. Frauen mit Vorhofflimmern  $\geq 75$  Jahren haben aber ein signifikant höheres thromboembolisches Risiko als Männer (Mikkelsen et al. 2012, S. 1747). Vor allem das Alter ab 65 Jahren birgt ein relativ hohes Schlaganfallrisiko und potenziert weitere Risikofaktoren. Ab  $\geq 2$  Punkten bei Männern und  $\geq 3$  Punkten bei Frauen ist eine Antikoagulation indiziert. (Kirchhof et al. 2016, S. 23f.)

Tabelle 1: Der CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score			
C	„Congestive heart failure“	Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1 Punkt
H	„Hypertension“	Arterielle Hypertonie	1 Punkt
A <sub>2</sub>	„Age ≥ 75 years“	Alter ≥ 75 Jahre	2 Punkte
D	„Diabetes mellitus“	Zuckerkrankheit	1 Punkt
S <sub>2</sub>	„Stroke“	TIA oder Schlaganfall	2 Punkte
V	„Vascular disease“	Gefäßerkrankungen z.B. Z.n. Myokardinfarkt, KHK, pAVK, venöse Thrombose	1 Punkt
A	„Age 65- 74 years“	Alter 65- 74 Jahre	1 Punkt
Sc	“sex category”	Weibliches Geschlecht	1 Punkt

#### 1.4.1.1.2 Der HAS-BLED-Score

Der HAS-BLED-Score ist ebenfalls ein Akronym und dient der Einschätzung des individuellen Blutungsrisikos. Nach den Pocket-Leitlinien für Vorhofflimmern (2010, S. 18) werden im HAS-BLED-Score folgende Risikofaktoren berücksichtigt:

Tabelle 2: Der HAS-BLED-Score			
H	„Hypertension“	Arterielle Hypertonie > 160 mmHg	1 Punkt
A	„Abnormal renal or liver function“	pathologische Nieren- oder Leberfunktion	je 1 Punkt
S	„Stroke“	Z.n. Schlaganfall	1 Punkt
B	„Bleeding“	Blutungsanamnese oder Prädisposition z.B. hämorrhagische Diathese oder Anämie	1 Punkt
L	„Labile INR“	Labiler INR, instabile oder zu hohe Werte	1 Punkt
E	„Elderly“	Alter > 65 Jahre	1 Punkt
D	„Drugs“	Plättchenhemmer oder Alkoholabusus	je 1 Punkt

Die Summe aller Risikofaktoren hilft das Blutungsrisiko des Patienten besser einzuschätzen. Nach der Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 sollte ein hoher HAS-BLED-Score niemals der Grund dafür sein eine indizierte Antikoagulation nicht durchzuführen. Vielmehr sollten alle reversiblen Risikofaktoren behoben werden. Der HAS-BLED-Score hilft ein geeignetes Antikoagulans zu wählen und zeigt an, ob eine intensivere Überwachung der Therapie sinnvoll ist. (Kirchhof et al. 2010, 17f.) (Kirchhof et al. 2016, S. 24)

### **1.4.1.2 Orale Antikoagulanzen**

Man unterscheidet Vitamin K Antagonisten z.B. Phenprocoumon oder Warfarin von den neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) z.B. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban. Edoxaban, der neueste Wirkstoff, kam erst 2015 auf den Markt und konnte daher noch nicht berücksichtigt werden (Magnuson et al. 2015, S. 1140ff.). Im Folgenden werden alle relevanten oralen Antikoagulanzen näher erläutert.

#### **1.4.1.2.1 Vitamin K Antagonisten**

##### **1.4.1.2.1.1 Wirkungsweise**

Laut Lüllmann H. et al. (2010, S. 201f.) sind Vitamin-K-Antagonisten 4-Hydroxycumarinderivate, die in der Leber Vitamin K hemmen und damit die Carboxylierung, den letzten Schritt der Synthese Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, blockieren. Der Wirkeintritt von Vitamin-K-Antagonisten erfolgt langsam, da die vorhandenen Gerinnungsfaktoren erst verbraucht werden müssen. In den ersten Tagen der Anwendung von Cumarinen kommt es zu einer paradox erscheinenden Thrombophilie. Wahrscheinlich auf Grund eines Mangels an Protein C, dessen Synthese auch Vitamin-K-abhängig ist und durch Cumarine ebenfalls gehemmt wird. Deshalb sollten Cumarine initial mit niedermolekularem Heparin kombiniert werden. (Lüllmann et al. 2010, S. 201f.)

##### **1.4.1.2.1.2 Anwendung und Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung**

Die Therapie mit Cumarinen darf nur unter ständiger Kontrolle des INRs erfolgen. Der therapeutische Bereich des INRs befindet sich zwischen 2,0 und 3,0 (INR-Normwert = 1,0). Wird die Zufuhr der Cumarine unterbrochen, beginnt die Leber langsam wieder Gerinnungsfaktoren zu synthetisieren und die Gerinnung normalisiert sich innerhalb von einigen Tagen. Die Hemmwirkung der Cumarine lässt sich schneller mit der Zufuhr hoher Vitamin K Konzentrationen antagonisieren. Ein akuter Mangel an Gerinnungsfaktoren z.B. auf Grund von einer Blutung kann nur durch die Gabe von Gerinnungsfaktor-Konzentraten kompensiert werden. Die in Deutschland gebräuchlichsten Cumarine sind Phenprocoumon und Warfarin. Sie unterscheiden sich im Wesentlichen nur in ihrer Halbwertszeit (HWZ): Phenprocoumon hat eine HWZ von 150 Stunden und Warfarin eine HWZ von 37-50 Stunden. (Lüllmann et al. 2010, S. 201f.)

Warfarin und Phenprocoumon zählen zu den ersten oralen Antikoagulanzen (Kirchhof et al. 2016, S. 24). Sie senken das Schlaganfallrisiko um zwei Drittel und die Mortalität um ein Viertel im Vergleich zu Kontrollgruppen mit ASS oder keiner Therapie (Hart et al. 2007,

S. 857ff.). Sie wurden über viele Jahre weltweit intensiv genutzt und gelten nach wie vor im therapeutischen Bereich als effektiv und sicher (Sjogren et al. 2015, S. 1370). Bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer mechanischen Herzklappenprothese sind ausschließlich Vitamin K Antagonisten zugelassen (Eikelboom et al. 2013, S. 1213f.). Ihre Schwäche liegt vor allem in der Anwendung, beide haben nur einen schmalen therapeutischen Bereich und benötigen eine intensive Überwachung und eine ständige Dosisanpassung (Kirchhof et al. 2016, S. 24).

#### **1.4.1.2.1.3 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen von Cumarinen sind Blutungen, hämorrhagische Hautnekrosen, verlangsamte Heilung von Knochenbrüchen und die Teratogenität (Lüllmann et al. 2010, S. 201f.).

#### **1.4.1.2.2 Dabigatran**

##### **1.4.1.2.2.1 Wirkungsweise und Indikation**

Nach dem Leitfaden für Orale Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (2016, S.18ff.) zählt Dabigatran zu den kompetitiven, reversiblen, direkten Thrombin-Inhibitoren und ist seit September 2011 zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit mindestens einem Risikofaktor in einer Dosierung von zweimal täglich 110 mg oder 150 mg zugelassen. Zu den Risikofaktoren zählen: Z.n. Schlaganfall, TIA, linksventrikuläre EF < 40%, symptomatische Herzinsuffizienz, Alter  $\geq 75$  Jahre, Alter  $\geq 65$  Jahre mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie. Der Wirkungseintritt erfolgt nach 2 Stunden. Die Halbwertszeit bei normaler Nierenfunktion beträgt 12-14 Stunden. Eine Normalisierung der Gerinnung nach dem Absetzen ist nach 12 bis  $\geq 48$  Stunden zu erwarten. (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft September 2016, S. 18ff. und S.36ff.) (Boehringer Ingelheim International GmbH Dezember 2015a) (Boehringer Ingelheim International GmbH Dezember 2015b)

Die RE-LY Studie (2009) war die Grundlage für die Zulassung von Dabigatran bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Es handelte sich um eine dreiarmlige, randomisierte Studie, die Dabigatran 110 mg zweimal täglich und Dabigatran 150 mg zweimal täglich mit Warfarin verglich. (Connolly SJ et al. 2009, S. 1139ff.)

##### **1.4.1.2.2.2 Kontraindikationen und Nebenwirkungen**

Nach dem Leitfaden für Orale Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (2016, S.18ff.) wird Dabigatran zu ca. 85 % renal ausgeschieden. Daher sollte Dabigatran ab einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min auf 2 x täglich 110 mg reduziert werden, ab < 30 ml/min

ist Dabigatran kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen sind: akute Blutungen, Organschäden, Einschränkungen der Hämostase, gleichzeitige Einnahme von Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Dronedaron, künstliche Herzklappen und Lebererkrankungen. Relevante Nebenwirkungen von Dabigatran sind: Blutungen, Dyspepsie, Übelkeit, ein erhöhtes Risiko für akute Koronarsyndrome und abnorme Leberfunktionstests. Anstiege der Transaminasen und hepatische Nebenwirkungen werden unter allen neuen oralen Antikoagulanzen gelegentlich beobachtet. (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft September 2016, S. 18ff.) (Boehringer Ingelheim International GmbH Dezember 2015a) (Boehringer Ingelheim International GmbH Dezember 2015b)

Der erste oral anwendbare, direkte Thrombin-Inhibitor, Ximelagatran (Exanta®), ein Vorläufer von Dabigatran, wurde 2006 wegen Hepatotoxizität vom Markt genommen (AstraZeneca GmbH 2006, S. 1f.).

#### **1.4.1.2.2.3 Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung**

Ein großer Vorteil von Dabigatran, wie auch von anderen NOAKs ist, dass keine routinemäßigen Kontrollen der gerinnungshemmenden Wirkung nötig sind. Falls klinisch notwendig, kann die Wirkung von direkten Thrombininhibitoren mit Hilfe der Ecarin-Gerinnungszeit („Ecarin Clotting Time“, ECT) gemessen werden. Weniger präzise sind die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Thrombinzeit. Nicht geeignet ist der INR. (DeRemer et al. 2011, S. 1f.) (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft September 2016, S. 18ff.) (Boehringer Ingelheim International GmbH Dezember 2015a) (Boehringer Ingelheim International GmbH Dezember 2015b)

#### **1.4.1.2.2.4 Dabigatran Antidot Idaruzizumab**

Idarucizumab ist ein Antikörperfragment, das spezifisch freies und gebundenes Dabigatran bindet und dadurch neutralisiert. Es wurde im November 2015 für die rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran bei Notfalloperationen oder lebensbedrohlichen Blutungen zugelassen. Es ist das erste zugelassene Antidot gegen ein neues orales Antikoagulans. (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft September 2016, S. 31) (Boehringer Ingelheim International GmbH November 2015)

#### **1.4.1.2.3 Rivaroxaban**

##### **1.4.1.2.3.1 Wirkungsweise und Indikation**

Rivaroxaban zählt zu den kompetitiven, reversiblen Hemmern des Faktor Xa. Es ist seit 2011 für Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit mindestens einem Risikofaktor zur

Schlaganfall- und Embolieprophylaxe in einer Dosierung von 15 mg und 20 mg einmal täglich zugelassen. Risikofaktoren sind kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter  $\geq 75$  Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Der Wirkeintritt erfolgt nach 2-4 Stunden. Die Halbwertszeit beträgt je nach Nierenfunktion 5-9 Stunden bei Jüngeren und 11-13 Stunden bei Älteren. Die Normalisierung der Gerinnung ist 12-24 Stunden nach dem Absetzen zu erwarten. Die Grundlage für die Zulassung von Rivaroxaban lieferte eine doppelt verblindete, randomisierte Studie, die Rivaroxaban mit Warfarin verglich (Becker R et al. 2010). (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft September 2016, S. 28-30, S. 36-38) (Bayer Pharma AG September 2016).

#### **1.4.1.2.3.2 Kontraindikationen und Nebenwirkungen**

Rivaroxaban wird zu 33% unverändert und zu 33% nach der Inaktivierung renal ausgeschieden. Daher rät die Fachinformation zur Reduktion von Rivaroxaban auf 15 mg einmal täglich ab einer Kreatinin-Clearance von  $< 50$  ml/min. Ab einer Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min ist Rivaroxaban kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen sind: akute, klinisch relevante Blutung, ein erhöhtes Blutungsrisiko, Lebererkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit. Zu den Nebenwirkungen zählen: Blutungen, Tachykardien, Leberfunktionsstörungen und Einschränkungen der Nierenfunktion. (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft September 2016, S. 28-30, S. 36-38) (Bayer Pharma AG September 2016)

#### **1.4.1.2.3.3 Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung**

Nach dem Leitfaden für Orale Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (2016, S. 30) ist eine Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung nicht nötig. Falls dennoch notwendig kann sie über die Anti-Xa-Aktivität mit einer Eichkurve für Rivaroxaban bestimmt werden (Samama et al. 2012, S. 382ff.) (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft September 2016, S. 30).

#### **1.4.1.2.4 Apixaban**

##### **1.4.1.2.4.1 Wirkungsweise und Indikation**

Apixaban zählt zu den direkten, reversiblen Hemmern von Faktor Xa. Es ist seit 2012 in einer Dosierung von zweimal täglich 5 mg oder 2,5 mg zur Prophylaxe von Schlaganfällen und Embolien für Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem Risikofaktor zugelassen. Zu den Risikofaktoren zählen: ein Schlaganfall oder eine TIA in der Vorgeschichte, Alter  $\geq 75$  Jahre, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$  II). Der Wirkungseintritt erfolgt nach 3-4 Stunden. Die

HWZ beträgt 12 Stunden. Die Normalisierung der Gerinnung nach Absetzen ist 12-24 Stunden nach dem Absetzen zu erwarten. (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft September 2016, S. 22-24, 36-38) (Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG Stand: Februar 2017a, S. 1ff.) (Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG Stand: Februar 2017b, S. 1ff.) Die ARISTOTLE-Studie lieferte wichtige Erkenntnisse für die Zulassung von Apixaban. Es handelte sich um eine doppelt verblindete, randomisierte Studie die Apixaban (2 x 5 mg/d) mit Warfarin in adjustierter Dosis bei 18201 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor im Hinblick auf hämorrhagische oder ischämische Schlaganfälle oder andere Gefäßembolien verglich. (Granger Christopher B. et al. 2011, S. 981ff.)

#### **1.4.1.2.4.2 Kontraindikationen und Nebenwirkungen**

Apixaban wird zu ca. 27 % renal ausgeschieden. Eine Dosisreduktion auf 2 x 2,5 mg/d wird ab einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min empfohlen und ab einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min ist Apixaban kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen sind Lebererkrankungen mit Koagulopathien, akute Blutungen, Schwangerschaft und Stillzeit. (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft September 2016, S. 22-24, 36-38)

#### **1.4.1.2.4.3 Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung**

Eine Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung von Apixaban ist nicht nötig. Falls dennoch notwendig kann ein kalibrierter quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test durchgeführt werden. (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft September 2016, S. 24)

#### **1.4.1.2.4.4 Antidota gegen Faktor-Xa-Hemmer**

Derzeit befinden sich Antidota gegen Faktor-Xa-Hemmer noch in Entwicklung. Ein vielversprechendes anti-Faktor-Xa-Antidot ist Andexanet alfa. Es bindet, als inaktive Form von Faktor Xa, Faktor-Xa-Hemmer wie Rivaroxaban oder Apixaban. (Siegal et al. 2015, S. 2413) (Connolly et al. 2016, S. 1131)

### **1.4.2 Die frequenzregulierende Behandlung**

Nach der Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 (S. 34) zählt die Frequenzkontrolle zu den grundlegenden Therapiesäulen von Vorhofflimmern. Das Ziel ist eine suffiziente Besserung der mit Vorhofflimmern assoziierten Symptome. Sie kann akut als auch als Langzeittherapie erfolgen. Pharmakologisch kommen Beta-Blocker, Digoxin, Calciumkanalblocker wie Diltiazem oder Verapamil und Kombinationstherapien zum Einsatz. (Kirchhof et al. 2016,

S. 34) Nach der Leitlinien für Vorhofflimmern 2016 (S. 36) werden zur akuten Frequenzkontrolle bei Patienten mit einer LVEF > 40% bevorzugt Betablocker oder Calciumkanalblocker eingesetzt, da sie einen schnelleren Wirkeintritt haben und bei hohem sympathischen Tonus effektiver sind als Digoxin (Scheuermeyer et al. 2013, S. 229) (Siu et al. 2009, S. 6). Bei Patienten mit einer LVEF < 40% sollte die Frequenzkontrolle bevorzugt mit Betablockern in geringerer Dosierung, Digitalis oder einer Kombination aus beidem erfolgen (Darby und DiMarco 2012, S. 948). Bei schwer eingeschränkter LVEF oder hämodynamisch instabilen Patienten kann Amiodaron intravenös versucht werden (Karth et al., S. 1149ff.). (Kirchhof et al. 2016, S. 36) Die angestrebte Herzfrequenz ist nach wie vor unklar. Die Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 (S. 38f.) empfiehlt eine initial zurückhaltende Frequenzkontrolle auf < 110 /min, die bei Persistenz der Symptome verschärft werden kann (Van Gelder IC et al. 2010, S. 1363). Zur langfristigen Frequenzkontrolle empfiehlt die Leitlinie dieselben Medikamente wie in der Akutbehandlung in abgeänderter Dosierung. Bei einer LVEF > 40 % werden zur Langzeittherapie Calciumkanalblocker, Beta-Blocker oder Digoxin eingesetzt. Digoxin kann mit den Calciumkanalblockern oder den Beta-Blockern kombiniert werden. Bei einer LVEF < 40 % werden Beta-Blocker, Digoxin oder beide kombiniert angewandt. Sollte die pharmakologische Frequenzkontrolle versagen gibt es alternativ nach Lim et al. noch die Möglichkeit der AV-Knoten- oder His-Bündel-Ablation mit Implantation eines VVI Schrittmachers, der die Ventrikelstimulation übernimmt. Dieser kann biventrikulär, rechtsventrikulär, mit oder ohne Defibrillator implantiert werden. Da der Patient nach dem Eingriff ein Leben lang von dem Schrittmacher abhängig ist, sollte die Implantation nur in letzter Instanz erfolgen. (Lim et al. 2007, S. 504) (Kirchhof et al. 2016, S. 38f.)

### **1.4.3 Die rhythmuserhaltende Behandlung**

Als Rhythmuskontrolle bezeichnet man den Versuch Vorhofflimmern in einen Sinusrhythmus zu konvertieren und diesen in der Folge zu erhalten. Die rhythmuserhaltende Behandlung umfasst sowohl die medikamentöse Behandlung mit Antiarrhythmika, die elektrische Kardioversion, die Katheterablation als auch die chirurgische Ablation. Vergleicht man die Frequenzkontrolle mit der Rhythmuskontrolle in Bezug auf die kardiovaskuläre Todesrate sind beide Therapieformen unter angemessener Antikoagulation gleichwertig (Roy et al. 2008, S. 2673) (Wyse et al. 2002, S. 1825ff.). Die Rhythmuskontrolle ist dann indiziert, wenn Symptome des Vorhofflimmerns trotz Frequenzkontrolle persistieren (Kirchhof et al. 2016, S. 39). Wie der Kommentar zur ESC Leitlinie 2016 treffend äußert, dient die



Rhythmuskontrolle weder der Vermeidung einer Antikoagulation noch der Reduktion des Schlaganfallrisikos, noch der Prognoseverbesserung. Sie verbessert lediglich die Symptome des Patienten. (Eckardt et al. 2017, S. 198)

#### **1.4.3.1 Die akute Behandlung: elektrische vs. medikamentöse Kardioversion**

Die Konversion in den Sinusrhythmus kann sowohl medikamentös als auch elektrisch erfolgen. Wie die Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 (S. 39) zeigt, ist die pharmakologische Kardioversion bei ca. 50 % der Patienten mit erst kürzlich aufgetretenem Vorhofflimmern erfolgreich (Gitt et al. 2013, S. 713) (Dankner et al. 2009, S. 270) und benötigt im Gegensatz zur elektrischen Kardioversion weder Sedierung noch Nüchternheit. Hingegen erfolgt die elektrische Kardioversion schneller und effektiver und ist mit einer kürzeren Hospitalisierungsrate verbunden (Cristoni et al. 2011, S. 932). (Kirchhof et al. 2016, S. 39)

Zur akuten pharmakologischen Kardioversion empfiehlt die ESC Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung Propafenon oder Flecainid (Khan 2001, S. 542ff.) (Khan 2003, S. 121ff.). Bei Patienten mit ischämischer und/oder struktureller Herzerkrankung einschließlich Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III und IV wird Amiodaron empfohlen (Chevalier et al. 2003, S. 255). (Kirchhof et al. 2016, S. 39f.)

Nach der ESC Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 (S. 40) ist die elektrische Kardioversion Mittel der Wahl bei hämodynamisch instabilen Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern. Die Behandlung erfolgt am sedierten Patienten. (Kirchhof et al. 2016, S. 40) Ein Monitoring von Blutdruck und Sauerstoffsättigung (Furniss und Sneyd 2015, S. 1526ff.), die biphasische Stromabgabe (Mittal et al. 2000, S. 1282ff.) und eine anterior-posteriore Elektrodenposition wird empfohlen (Kirchhof et al. 2002, S. 1275ff.).

Jede Kardioversion birgt das Risiko eines Schlaganfalls (Airaksinen et al. 2013), welches erheblich durch eine Antikoagulation reduziert werden kann (Hansen et al. 2015, S. 18ff.). Die ESC Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 (S. 40) empfiehlt daher, dass jeder Patienten, der länger als 48 Stunden Vorhofflimmern hat, 3 Wochen vor einer Kardioversion und mindestens 4 Wochen nach einer Kardioversion antikoaguliert werden muss. Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko sollten dauerhaft antikoaguliert werden. (Kirchhof et al. 2016, S. 40) Ist eine frühere Kardioversion erwünscht, kann der Ausschluss von intrakardialen Thromben im linken Vorhof alternativ mittels TEE erfolgen (Klein Allan L. et al. 2001, S. 1411).

### **1.4.3.2 Die medikamentös-antiarrhythmische Langzeitbehandlung**

Bei der Entscheidung zur medikamentös-antiarrhythmischen Langzeitbehandlung müssen sowohl die Symptomatik des Vorhofflimmerns, die möglichen Nebenwirkungen der Medikamente als auch die jeweilige Präferenz des Patienten berücksichtigt werden (Kirchhof et al. 2016, S. 40). In den Pocket-Leitlinien für Vorhofflimmern 2010 (S. 39) wurden sechs Grundsätze zur medikamentös-antiarrhythmischen Langzeitbehandlung formuliert:

1. Behandlungsziel ist eine Reduktion der durch Vorhofflimmern verursachten Symptome.
2. Die Wirksamkeit von Antiarrhythmika ist moderat.
3. Eine klinisch erfolgreiche Behandlung zielt auf eine Reduktion der Vorhofflimmerepisoden ab. Eine vollständige Vermeidung von Vorhofflimmern ist unwahrscheinlich.
4. Ein Wechsel der Antiarrhythmika kann den klinischen Erfolg erhöhen.
5. Nebenwirkungen und Proarrhythmie sind häufig.
6. Die Auswahl eines Antiarrhythmikums sollte primär durch Sicherheitserwägungen, nicht durch Effektivitätsüberlegungen getragen werden.

(Kirchhof et al. 2010, S. 39)

Folgende Antiarrhythmika stehen laut ESC Leitlinie 2016 zur Prävention von Vorhofflimmerepisoden zur Verfügung: Dronedaron, Flecainid, Propafenon, Sotalol, Amiodaron, Quinidin, Disopyramid und Dofetilid; (Kirchhof et al. 2016, S. 41ff.)

Die ESC Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 (S.41ff.) empfiehlt folgendes Vorgehen: Bei Patienten ohne oder mit nur minimaler struktureller Herzerkrankung können Dronedaron, Flecainid, Propafenon oder Sotalol eingesetzt werden (Singh et al. 2007, S. 987) (Kirchhof et al. 2012) (Singh et al. 2005, S. 1861). Flecainid oder Propafenon sollten, aufgrund von möglichen lebensbedrohlichen ventrikularen Arrhythmien, keinesfalls bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz verwendet werden (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators 1989, S. 406ff.). Amiodaron ist zwar sehr effektiv (Roy et al. 2000, S. 913), wird aber auf Grund von starken Nebenwirkungen (Goldschlager et al. 2007) bei Patienten, die für andere Antiarrhythmika geeignet sind, nur als „Second-line“-Therapie verwendet. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird Amiodaron hingegen als „First-line“-Therapie empfohlen (Singh et al. 1995, S. 77). (Kirchhof et al. 2016, S. 41ff.)

### **1.4.3.3 Die Katheterablation und Isolation der Pulmonalvenen**

Seit man 1998 erstmals die Pulmonalvenen als Bildungszentrum für paroxysmales Vorhofflimmern erkannt hat (Haïssaguerre et al. 1998, S. 661), hat sich die Katheterablation und Isolation der Pulmonalvenen bei Vorhofflimmern klinisch immer mehr etabliert (Calkins et al. 2012, S. 171ff.). Wird die Katheterablation in spezialisierten Zentren durchgeführt, ist sie sogar effektiver in der Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus als die medikamentöse Antiarrhythmika-Therapie (Cosedis Nielsen et al. 2012, S. 1587) (Mont et al. 2014, S. 501ff.). (Kirchhof et al. 2016, S. 43f.) Weitere Informationen zur Indikation, Technik und möglichen Komplikationen finden Sie im Kapitel „1.5 Die Katheterablation“.

### **1.4.3.4 Die chirurgische Ablation**

1987 führte der Herzchirurg James Cox Maze erstmals die sogenannte Cox-Maze-Operation durch. Mit Hilfe der „Cut and Sew“-Technik gelang es ihm durch gezielte chirurgische Inzisionen, die elektrische Erregung durch einen „Narben-Irrgarten“ vom Sinusknoten zum AV-Knoten zu lenken. (Cox et al. 1991, S. 1976ff.) Durch den Einsatz neuer Technologien zur Bildung von Narbengewebe wurde die chirurgische Ablationstherapie modifiziert und vereinfacht (Lall und Damiano 2007, S. 73) (Melby et al. 2006, S. 583). Chirurgische Ablationsverfahren werden häufig im Rahmen von anderen Operationen am Herzen, beispielsweise der Mitralklappenchirurgie, durchgeführt (Budera et al. 2012, S. 2644) (Gillinov et al. 2015, S. 1399ff.). Die Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 (S. 48ff.) empfiehlt eine biatriale Maze-Operation bei symptomatischen Patienten, bei denen eine Herzoperation ohnehin geplant ist zu erwägen (Budera et al. 2012, S. 2644) (Gillinov et al. 2015, S. 1399ff.) (Blomström-Lundqvist et al. 2007, S. 2902) (Barnett und Ad 2006, S. 1029) (Cheng et al. 2010) (Chevalier et al. 2009, S. 769ff.). Ferner empfiehlt die Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 bei symptomatischen persistierenden oder lang anhaltend persistierenden Vorhofflimmern und Versagen der antiarrhythmischen Therapie unter besonderer Nutzen-Risiko-Abwägung eine interventionelle oder alternativ eine chirurgische Ablation durchzuführen (Boersma et al. 2012, S. 23ff.) (Verma et al. 2015, S. 1812ff.) (Weimar et al. 2012, S. 8ff.) (Huffman et al. 2016, S. 1ff.). Bei erfolgloser Katheterablation bei symptomatischem Vorhofflimmern sollte eine minimalinvasive chirurgische Pulmonalvenenisolation erwogen werden (Boersma et al. 2012, S. 23ff.) (Krul et al. 2011, S. 262ff.) (Wang et al. 2014, S. 213). (Kirchhof et al. 2016, S. 48ff.) Im Kommentar 2017 zur Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 werden die Gleichstellung von Katheterablation und chirurgischer Ablation und die Empfehlung zur chirurgischen Ablation

bei erfolgloser Katheterablation kritisiert (Eckardt et al. 2017, S. 200ff.). Die Entwicklung des Stellenwertes der chirurgischen Ablation im Vergleich zur Katheterablation bleibt abzuwarten.

## **1.5 Die Katheterablation**

Die Katheterablation zählt zu den rhythmuskontrollierenden Therapieverfahren. Mit einem über die V. femoralis eingeführten Katheter wird Gewebe, das falsche elektrische Impulse im Herzen weiterleitet und Arrhythmien verursacht, gezielt mit Wärme oder alternativen Energiequellen verödet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 16.02.2018, S. 1).

### **1.5.1 Indikation**

Die Empfehlungen zur Durchführung einer Katheterablation reichen von ventrikulären bis zu atrialen Herzrhythmusstörungen z.B. Sinustachyarrhythmien, AVNRTs, fokale junctionale Tachykardien, AVRTs, fokale atriale Tachykardien, Vorhofflimmern und Vorhofflattern (Kuck et al. 2007, S. 833ff.). Der Schwerpunkt dieser Studie liegt auf Katheterablationen bei Vorhofflimmern. Nach der ESC Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 (S. 44) sollte eine Katheterablation bei Vorhofflimmern nur bei entsprechender Symptomatik erfolgen. Die Katheterablation ist bei symptomatischem, paroxysmalem, persistierendem und lang anhaltend persistierendem Vorhofflimmern nach einem erfolglosen Behandlungsversuch mit Antiarrhythmika indiziert und ist in diesen Fällen sogar effektiver als die antiarrhythmische Medikation (Wilber et al. 2010, S. 333) (Calkins et al. 2009, S. 349) (Mont et al. 2014, S. 501ff.) (Scherr et al. 2015, S. 18) (Al Halabi et al. 2015, S. 201). Bei Patienten mit symptomatischem, paroxysmalem Vorhofflimmern ohne wesentliche strukturelle Herzerkrankung, kann die Katheterablation als Therapie der ersten Wahl, alternativ zur Behandlung mit Antiarrhythmika, durchgeführt werden (Cosedis Nielsen et al. 2012, S. 1587) (Hakalahti et al. 2015, S. 370). Die Komplikationsrate unterscheidet sich kaum, vorausgesetzt die Ablation wird in spezialisierten Zentren durchgeführt (Cosedis Nielsen et al. 2012, S. 1592f.) (Mont et al. 2014, S. 505) (Wazni et al. 2005, S. 2637f.). Vor allem Patienten mit rezidivierenden symptomatischen Vorhofflimmerepisoden trotz antiarrhythmischer Medikation profitieren von einer Katheterablation (Wilber et al. 2010, S. 333) (Calkins et al. 2009, S. 349ff.). (Kirchhof et al. 2016, S. 44)

### **1.5.2 Technik**

1982 wurde die transvenöse Katheterablation mittels Gleichstromschocks (DC-Ablation) zur Kontrolle tachykarder Herzrhythmusstörungen eingeführt und erst Ende der 1980er Jahre durch die komplikationsärmere Hochfrequenzstrom-Technik (HF-Technik) ersetzt (Kuck et al. 2007,

S. 834). Die „Punkt für Punkt“-Ablation mit Hochfrequenzstrom unter Verwendung eines elektroanatomischen 3-D-Mapping-Systems ist zur Zeit die am häufigsten genutzte Technik (Kuck et al. 2017, S. 163). Wie Kuck et al. (2007, S. 835) erklärt, ermöglichen Mapping-Systeme mit Hilfe einer dreidimensionalen Rekonstruktion eine genaue Untersuchung komplexer Arrhythmien. Durch die Verknüpfung dieser Systeme mit 3D CT- oder MR-Bildern können stabile oder instabile, atriale oder ventrikuläre Arrhythmien genau lokalisiert und verödet werden. (Kuck et al. 2007, S. 835)

Folgende Erläuterung der HF-Technik beruht auf der Leitlinie zur Katheterablation 2007 (Kuck et al. 2007, S. 835f.): Im Frequenzbereich zwischen 350 und 750 kHz hat der Strom eine rein thermische Wirkung auf das umliegende Gewebe, daher arbeiten die meisten HF-Generatoren bei 500 kHz. In der Regel wird die Energie im unipolaren Modus zwischen der distalen Elektrode des Ablationskatheters und einer großflächigen Neutralelektrode auf der Haut des Patienten appliziert. Der Strom versetzt gelöste Salzionen in den Myokardzellen in Schwingungen. Stoßen diese Teilchen zusammen, wird kinetische Energie frei und als elektrische Verlustwärme in die Umgebung abgegeben. Nach dem Joule'schen Gesetz entsteht die Wärme immer am Ort der höchsten Stromdichte, d.h. am distalen Ende der Katheter-Elektrode. An der Gewebeoberfläche entsteht auf Grund des hohen Übergangswiderstandes die meiste Wärme. Allerdings wird nur ein schmaler Gewebesaum von etwa 2 mm direkt erhitzt, da die Stromdichte mit der 4. Potenz der Entfernung zur Elektrode abnimmt. Die Läsion im Gewebe entsteht vor allem durch die Fortleitung der Wärme vom Ort der Widerstandserwärmung. Der Elektrodendurchmesser und die Temperatur bestimmen im Wesentlichen das Ausmaß der Läsion. Bei Gewebetemperaturen von  $> 50^{\circ}\text{C}$  denaturieren Gewebeproteine und es bildet sich eine Koagulationsnekrose mit hämorrhagisch-inflammatorischem Saum. Nach acht Wochen kommt es zur Bildung von Narbengewebe. Die Rückbildung der inflammatorischen Reaktion im Bereich der Randzone der Läsion kann für die Erholung der elektrischen Leitfähigkeit und dem Auftreten von Rezidiven verantwortlich sein. (Kuck et al. 2007, S. 835f.)

### **1.5.3 Ablationskonzepte zur Behandlung von Vorhofflimmern**

Es gibt unterschiedliche Ablationskonzepte zur Behandlung von Vorhofflimmern. Ziel ist es, durch die Bildung von Narbengewebe die Erregungsausbreitung und die Aufrechterhaltung der Arrhythmien zu unterbrechen. (Deisenhofer 2014, S. 220) Die am besten dokumentierte Ablationsstrategie von Vorhofflimmern ist die komplette Pulmonalvenenisolation (McLellan

et al. 2015, S. 1812) (Verma et al. 2012), die sowohl durch eine „Punkt für Punkt“-Ablation, als auch durch die Anlage linearer Läsionen rings um die Pulmonalvenen oder einer Kryoablation erzielt werden kann (Luik et al. 2015, S. 1311) (Kuck et al. 2016a, S. 2235ff.). Die komplette Isolation der Pulmonalvenen ist effektiver als die inkomplette Isolation (Kuck et al. 2016b). Nach der Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 (S. 46) sollten zusätzliche Läsionen nur bei wiederkehrendem Vorhofflimmern nach einer kompletten Pulmonalvenenisolation in einem sekundären Verfahren erwogen werden (Scherr et al. 2015, S. 18ff.) (Kirchhof et al. 2016, S. 46).

#### **1.5.4 Komplikationen nach Katheterablationen**

Wie die Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 (S. 47) zusammenfasst, treten nach Katheterablationen 5-7 % schwere Komplikationen, 2-3 % lebensbedrohliche Komplikationen (Cappato et al. 2010, S. 36) (Dagues et al. 2009, S. 1015ff.) (Gupta et al. 2013, S. 1082ff.) und < 0,2 % tödliche Komplikationen auf (Cappato et al. 2011, S. 2696) (Dagues et al. 2009, S. 1015ff.). Zu den wichtigsten schweren Komplikationen zählen der Schlaganfall oder die TIA (< 1 %), Herzbeutelamponaden (1-2 %), Stenosen der Pulmonalvenen (> 1 %) und Perforationen oder Fisteln des Ösophagus (< 0,5 %). (Kirchhof et al. 2016, S. 47)

#### **1.5.5 Periphere, vaskuläre Komplikationen nach Katheterablationen**

In Bezug auf Katheterablationen haben folgenden peripher vaskuläre Komplikationen besondere Relevanz (Dagues et al. 2009, S. 1017) (Gupta et al. 2013, S. 1083f.) und werden in dieser Studie näher analysiert: AV-Fisteln, Pseudoaneurysmen, lokale Hämatome an der Einstichstelle und retroperitoneale Blutungen. Folgende Faktoren begünstigen das Auftreten von vaskulären Komplikationen nach Herzkatheteruntersuchungen (Lapp und Krakau Ingo 2014, S. 54f.): Schleusengröße und Schleusenverweildauer, höheres Lebensalter, weibliches Geschlecht, unkontrollierte Hypertonie, mangelnde Compliance (Bettruhe nach Intervention), Adipositas, ausgeprägte Atherosklerose der Aa. femoralis, wiederholte Katheteruntersuchungen mit identischem Zugangsweg, falsche Punktionstechnik oder arterielle Mehrfachpunktionen, Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, Vorbehandlung mit Steroiden und eine aggressive Antikoagulation;

##### **1.5.5.1 Ateriovenöse Fisteln (AV-Fisteln)**

Eine AV-Fistel ist eine Kurzschlussverbindung zwischen einer Arterie und einer Vene. Durch die hohe Druckdifferenz zwischen Arterie und Vene kann es zur Strömungsumleitung von der Arterie direkt in die Vene kommen. Daraus kann ein Versorgungsdefizit des arteriellen

Versorgungsgebietes resultieren. Nach Lapp und Krakau Ingo (2014, S. 55) können AV-Fisteln bei der Anlage femoraler Gefäßzugänge iatrogen entstehen. Prädilektionsstellen dafür sind zwischen: A. femoralis communis und V. femoralis communis, A. femoralis superficialis und V. femoralis superficialis, A. femoralis profunda und V. femoralis profunda und zwischen A. femoralis communis und V. cutanea anterior femoris; Charakteristisch für eine AV-Fistel ist ein systolisch-diastolisches Strömungsgeräusch im Bereich der Punktionsstelle. In der Regel gelingt auch eine farbdopplersonografische Darstellung der Fistel. Auf Grund einer hohen Spontanverschlussrate wird in den meisten Fällen konservativ therapiert. Therapeutisch kann auch eine erneute Kompression versucht werden. Nur in Ausnahmefällen ist eine chirurgische Intervention erforderlich. (Lapp und Krakau Ingo 2014, S. 55)

### **1.5.5.2 Pseudoaneurysmen**

Die folgende Definition beruht im Wesentlichen auf Mlekusch W et al. (2005, Seite 9). Das Pseudoaneurysma, auch Aneurysma spurium oder Aneurysma falsum genannt, ist ein pulsierendes, extravasales Perfusat. Dabei handelt es sich nicht um eine Aussackung der gesamten Gefäßwand, wie beim echten Aneurysma, sondern um eine Perforation der Gefäßwand, die einen Hohlraum im Gewebe kontinuierlich mit Blut füllt. Es wird im Verlauf von einer instabilen Bindegewebskapsel umgeben, die nicht den klassischen Aufbau einer normalen, arteriellen Gefäßwand zeigt. Pseudoaneurysmen finden sich am häufigsten nach iatrogenen Traumen durch arterielle Gefäßpunktionen. (Mlekusch W et al. 2005, S. 9) Da die Bindegewebskapsel instabil ist und es zu massiven Einblutungen in den Oberschenkel kommen kann, besteht akuter Behandlungsbedarf. Klinische Hinweise für ein Pseudoaneurysma sind nach Lapp und Krakau Ingo (2014, S. 55): eine Leistenschwellung nach A. femoralis-Punktion, ein tastbarer pulsierender Tumor, persistierende Schmerzen im Bereich der Punktionsstelle sowie ein systolisches Strömungsgeräusch. Mit der Farbdopplersonografie lässt sich die Diagnose sichern. (Lapp und Krakau Ingo 2014, S. 55)

Es gibt drei mögliche Therapieformen: die doppler-gesteuerte Kompressionstherapie, die ultraschallgesteuerte Injektion von Thrombin in das Aneurysma spurium und die chirurgische Sanierung.

#### **1.5.5.2.1 Kompressionsbehandlung**

Die folgende Beschreibung der Kompressionsbehandlung beruht auf Lapp und Krakau Ingo (2014, S. 55f.). Die ultraschallgesteuerte Kompressionsbehandlung lässt sich in gleicher Sitzung mit der diagnosesichernden Farbdopplersonografie durchführen und erübrigt häufig die

chirurgische Sanierung. Vor der Kompression ist die A. femoralis mit dem Aneurysma spurium über einen Aneurysmahals verbunden. Bei ausreichender Kompression ist kein Blutfluss im Aneurysmahals nachweisbar und es beginnt die Thrombosierung. Dafür ist eine Kompressionsdauer von mindestens 30 bis 60 Minuten notwendig. Kontraindikationen der Kompressionsbehandlung sind: eine infizierte Leiste, ein Kompartmentsyndrom, ein nicht darstellbarer Fistelgang, ein Aneurysma kranial des Leistenbandes, eine Okklusion der A. femoralis bei Kompression, eine Hautischämie oder ein länger als 4 Wochen bestehendes Aneurysma spurium. (Lapp und Krakau Ingo 2014, S. 55f.)

#### **1.5.5.2.2 Ultraschallgesteuerte Thrombin-Injektionsbehandlung**

Die folgende Beschreibung der ultraschallgesteuerten Thrombin-Injektionsbehandlung beruht auf Lapp und Krakau Ingo (2014, S. 56). Das Pseudoaneurysma wird ultraschallgesteuert mit einer 20-G-Nadel punktiert. Mit einer kräftigen Aspiration und Re-Injektion von Blut wird duplexsonografisch die korrekte Lage der Nadelspitze dokumentiert. Zusätzlich kann mit einer Echokontrastmittel-Injektion ein spontaner Rückfluss in die A. oder V. femoralis ausgeschlossen werden. 1000 IU Thrombin, gelöst in 0,9 % NaCl-Lösung, werden in Portionen von 100 IU langsam in das Aneurysma spurium unter Duplexkontrolle injiziert, bis kein Flusssignal mehr nachweisbar ist. Das geschieht innerhalb von Sekunden. (Lapp und Krakau Ingo 2014, S. 56) Die distale Embolisation, die gefürchtetste Komplikation nach Thrombin-Injektion in ein Pseudoaneurysma, wird in der Literatur mit 2 % angegeben (Erik K. Paulson et al. 2001, S. 315). Wie Mlekusch W et al. (2005, S.10) feststellt, fallen in den meisten Fällen arterielle Verschlüsse klinisch nur kurzfristig auf. Meistens erfolgt die spontane Lyse bei intaktem Fibrinolyse-System innerhalb von wenigen Stunden. Wegen der hohen Erfolgsquote, der minimal-invasiven und raschen Durchführbarkeit und der Tatsache, dass dieses Verfahren sicher und effektiv ist, setzt sich die perkutane Thrombin-Injektion immer mehr durch (Mlekusch W et al. 2005, S. 10).

#### **1.5.5.2.3 Operative Behandlung**

Mlekusch W et al. (2005, S. 9) beschreibt eine Erfolgsquote von nahezu 100 % bei der chirurgischen Sanierung von Pseudoaneurysmen. Meistens ist eine Versorgung der Punktionsstelle in Lokalanästhesie mit einer Gefäßnaht möglich. Ein Vorteil der chirurgischen Sanierung ist, dass das lokale Hämatom ausgeräumt werden kann und durch die Einlage einer Drainage die Auswirkung eines diffusen Hämatoms gering gehalten werden kann. Zur Inzidenz



von postoperativen Komplikation liegen leider keine systematischen Untersuchungen vor. (Mlekusch W et al. 2005, S. 9)

### **1.5.5.3 Lokale Hämatome an der Punktionsstelle**

Wie Lapp und Krakau Ingo (2014, S. 55) beschreiben zählt das lokale Hämatom oder eine Nachblutung aus der Punktionsstelle zu den häufigsten Komplikationen nach Katheteruntersuchungen. Risikofaktoren sind: die Fortführung intravenöser Heparintherapie nach Schleusenentfernung, die Anzahl der Katheterinterventionen während eines stationären Aufenthaltes, die Zahl der notwendigen Gefäßpunktionen, die Einhaltung der erforderlichen Ruhigstellung der punktierten Extremität, der Konstitutionstyp und die Begleiterkrankungen des Patienten. Die erneute manuelle Kompression ist das Mittel der Wahl, um eine Nachblutung zu stillen und die Bildung eines Hämatoms zu begrenzen. Wichtig ist eine ausreichende Analgesie, da die Hämatomentstehung sehr schmerzhaft sein kann. Je nach Größe des Hämatoms und je nach Ausmaß des Blutverlustes kann eine Transfusionstherapie oder eine gefäßchirurgische Intervention bei drohendem Kompartmentsyndrom oder persistierender Blutung notwendig werden. Zum Ausschluss eines Pseudoaneurysmas sollte immer eine Farbdopplersonografie durchgeführt werden. (Lapp und Krakau Ingo 2014, S. 55)

### **1.5.5.4 Retroperitoneale Hämatome**

Wie Lapp und Krakau Ingo (2014, S.55) beschreiben, ist ein retroperitoneales Hämatom von außen nicht zu erkennen. Charakteristisch sind diffuse abdominale Schmerzen oder Rückenschmerzen. Gelegentlich kommt es auch zu neurologischen Ausfällen des punktierten Beines. Klinische Symptome und laborchemische Veränderungen finden sich bei starkem Blutverlust oft erst spät. Daher ist bei Verdacht auf ein retroperitoneales Hämatom eine frühzeitige Diagnostik mittels Sonografie (nicht immer aussagekräftig) oder mittels Computertomografie notwendig. Häufige Ursachen sind eine zu hohe Punktion der Leiste bei gleichzeitiger effektiver Antikoagulation. Therapeutisch ist sowohl eine chirurgische Sanierung als auch ein konservatives Vorgehen möglich. Persistiert die Blutung, muss die Punktionsstelle chirurgisch übernäht werden, da bei Punktionen über dem Leistenband eine Kompression nicht möglich ist. Kann die Antikoagulation beendet werden, sistiert die Blutung häufig und das Hämatom wird im Laufe von 1-2 Wochen vollständig resorbiert. (Lapp und Krakau Ingo 2014, S. 55)

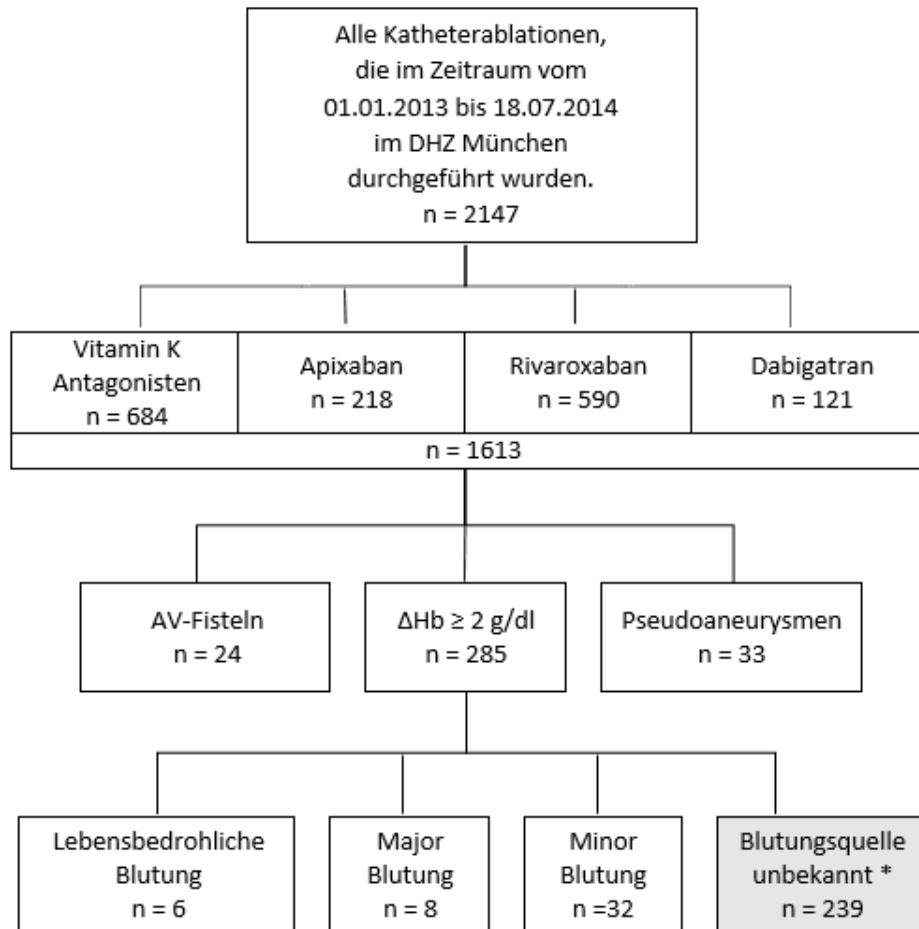
## **2 Methoden**

### **2.1 Aufbau der Studie, Einschluss und Ausschlusskriterien**

Mit Hilfe der klinischen Datenbank des Deutschen Herzzentrums München wurden 2147 Katheterablationen, die im Deutschen Herzzentrum München zwischen 01. Januar 2013 und 18. Juli 2014 durchgeführt wurden, retrospektiv analysiert. Die Patienten wurden in unterschiedliche Antikoagulationsregime eingeteilt: 684 Patienten erhielten Vitamin K Antagonisten, 590 Patienten Rivaroxaban, 121 Patienten Dabigatran und 218 Patienten Apixaban. 534 Patienten, die bei Aufnahme ins Krankenhaus nicht antikoaguliert waren, wurden ausgeschlossen. Alle anderen 1613 Patienten, die mittels Vitamin K Antagonisten, Rivaroxaban, Dabigatran oder Apixaban antikoaguliert waren und sich im Zeitraum 01. Januar 2013 bis 18. Juli 2014 einer Katheterablation unterzogen, wurden in die Studie eingeschlossen. (siehe Abbildung 1: Aufbau der Studie, S. 31)

### **2.2 Ziel der Studie und Endpunkte**

Das Ziel der Studie war den Effekt von periprozedural, kontinuierlich verabreichten Vitamin K Antagonisten oder NOAKs auf die vaskuläre Komplikationsrate nach linksatrialer Radiofrequenz-Katheterablation zu untersuchen. Primäre Endpunkte waren: Pseudoaneurysmen, AV-Fisteln und Blutungen. Pseudoaneurysmen wurden je nach erfolgtem Therapieschema in drei verschiedene Gruppen eingeteilt: Kompressionsbehandlungen, Thrombin-Injektionen oder chirurgische Interventionen. AV-Fisteln wurden je nach erfolgtem Therapieschema differenziert in: konservativ beobachtendes Verfahren und chirurgische Intervention. Bei Blutungen wurde zwischen: lebensbedrohlichen Blutungen, Major Blutungen und Minor Blutungen unterschieden. (siehe Abbildung 1: Aufbau der Studie, S. 31)



\* Blutungsquelle unbekannt: Wegen der massiven Flüssigkeitszufuhr während einer Katheterablation kann der  $\Delta\text{Hb}$  Wert auch ohne stattgefundene Blutung Werte  $\geq 2$  g/dl erreichen.

Abbildung 1: Aufbau der Studie

### 2.3 Blutungsklassifikation

Die Klassifikation der Blutungen orientierte sich am Konsensusreport für standardisierte Blutungsdefinitionen bei kardiovaskulär klinischen Studien der akademischen Forschungsgemeinschaft für Blutungen. (Mehran et al. 2011, S. 2743f.)

Lebensbedrohliche Blutungen erfüllten mindestens eines der folgenden Kriterien:

- fatale Blutungen, die den Tod verursachen (vgl. BARC type 5)
- Blutungen in ein kritisches Organ  
z.B. Perikardtamponaden die eine Punktion erfordern, intrakranielle Blutungen, oder ähnliche lebensbedrohliche Blutungen (vgl. BARC type 3b und 3c)

- Blutungen, die einen Hypovolämischen Schock verursachen und eine chirurgische Intervention oder den Einsatz von Vasopressoren erfordern (vgl. BARC type 3b)
- Blutungen, die einen periprozeduralen Hämoglobin-Abfall von  $\geq 5$  g/dl verursachen (vgl. BARC type 3b)
- Blutungen, die den Einsatz von  $> 4$  U Erythrozytenkonzentrate erfordern

Als Major Blutung wurden alle offensichtlichen Blutungen gewertet, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten und nicht den Kriterien einer lebensbedrohlichen Blutung entsprachen:

- Blutungen mit einem Hämoglobin-Abfall von  $\geq 3$  g/dl und  $< 5$  g/dl (vgl. BARC type 3a)
- Blutungen, die den Einsatz von 2 bis 3 U Erythrozytenkonzentrate erfordern.
- Blutungen, die ursächlich für einen Krankenhausaufenthalt, für eine dauerhafte Schädigung oder für eine chirurgische Intervention sind.

Als Minor Blutungen galten alle weiteren klinisch erwähnenswerten offensichtlichen Blutungen, die nicht die Kriterien einer Major Blutung oder einer lebensbedrohlichen Blutung erfüllten (vgl. BARC type 2) aber mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Offensichtliche Blutungen mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 2$  g/dl und  $< 3$  g/dl
- Hämatome an der Einstichstelle  $\geq 5$  cm
- Pseudoaneurysmen, die eine Thrombin-Injektion oder Kompression erfordern

Ein Hämatom  $< 5$  cm an der Einstichstelle wurde nicht als Minor Blutung gewertet. Alle Blutungen wurden retrospektiv mit Hilfe der Datenbank über den periprozeduralen Hämoglobin-Abfall der Patienten ermittelt. Wenn möglich, wurden bei jedem Patienten sowohl der Hb-prae, der Hämoglobin-Wert vor jeder Katheterablation als auch der Hb-min, der kleinste Hämoglobin-Wert nach jeder Katheterablation, im jeweiligen Krankenhausaufenthalt eruiert. Aus der Differenz von Hb-prae und Hb-min wurde  $\Delta$ Hb, der periprozedurale Hämoglobin-Abfall im Krankenhausaufenthalt errechnet. Bei 109/1613 (6,76 %) Patienten konnte der  $\Delta$ Hb-Wert retrospektiv nicht eruiert werden, da Laborwerte in der Datenbank fehlten. Daher wurden diese aus der Statistik für Blutungen ausgeschlossen. Alle anderen 1504 (n = 100%) Patienten mit bekanntem  $\Delta$ Hb-Wert wurden nach der Höhe des Hämoglobin-Abfalls sortiert und in zwei Gruppen differenziert: Patienten mit  $\Delta$ Hb  $\geq 2$  g/dl (285/1504; 18,95 %) und Patienten mit  $\Delta$ Hb  $< 2$  g/dl (1219/1504; 81,05 %). Ein Hämoglobin-Abfall  $< 2$  g/dl wurde als üblicher

periprozeduraler Blutverlust gewertet und nicht näher analysiert. Bei allen Patienten mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 2$  g/dl erfolgte eine genaue Analyse der möglichen Blutungsursachen. Insgesamt konnte nur bei 46 Patienten der 285 Patienten mit  $\Delta\text{Hb} \geq 2$  g/dl eine Blutungsursache ermittelt werden, bei allen anderen 239 Patienten mit  $\Delta\text{Hb} \geq 2$  g/dl konnte keine Blutungsquelle gefunden werden. Zurückzuführen ist das höchst wahrscheinlich auf die massive Flüssigkeitszufuhr während einer Katheterablation und der daraus resultierenden Verdünnung des Blutes. Alle 46 Patienten mit bekannter Blutungsquelle wurden in lebensbedrohliche Blutungen (6/1504; 0,40 %), Major Blutungen (8/1504; 0,53 %) und Minor Blutungen (32/1504; 2,13 %) eingeteilt. Zusätzlich wurde bei allen Patienten mit  $\Delta\text{Hb} \geq 2,00$  g/dl auf weitere Interventionen im Zeitraum Hb-prae bis Hb-min geachtet, die  $\Delta\text{Hb}$  beeinflussen könnten z.B. zusätzliche Herzkatheteruntersuchungen, Schrittmacherimplantationen oder weitere Katheterablationen im selben Krankenhausaufenthalt. Zusätzliche Herzkatheteruntersuchungen oder Schrittmacherimplantationen wurden in der Kategorie „zusätzliche Interventionen im Zeitraum Hb-prae bis Hb-min“ in der Statistik der Blutungen jeweils aufgezählt. Mehrere Ablationen, die im selben Krankenhausaufenthalt stattgefunden haben, wurden wenn möglich getrennt bewertet. Konnten Katheterablationen im selben Krankenhausaufenthalt nicht getrennt bewertet werden, da Hämoglobinwerte zwischen beiden Interventionen in der Datenbank fehlten, wurde nur eine Ablation gewertet. In der Kategorie „zusätzliche Interventionen im Zeitraum Hb-prae bis Hb-min“ der Statistik wurde eine zusätzliche Ablation im Krankenhausaufenthalt angegeben, die möglicherweise  $\Delta\text{Hb}$  beeinflusst hat. In zwei Fällen - beide in der Apixabangruppe - konnten zwei Ablationen, die im selben Krankenhausaufenthalt stattgefunden haben, auf Grund von fehlenden Hb-Werten zwischen beiden Ablationen, nicht getrennt bewertet werden. In beiden Fällen handelt es sich um Minor Blutungen. (siehe Tabelle 6: Blutungskomplikationen, Minor Blutungen, S. 58f.)

#### **2.4 Periprozedurales Antikoagulationsmanagement**

Die Dosierung der Antikoagulanzen vor und nach dem Krankenhausaufenthalt entsprach der üblichen Dosierung und wurde dem behandelten Arzt überlassen. Am Tag der Ablation erhielten die Patienten der neuen oralen Antikoagulationsgruppen die halbe Morgendosis der sonst üblichen Medikation und abends mindestens 4 Stunden nach Entfernung der Schleusen ihre übliche Abenddosis. Die Patientengruppe der Vitamin K Antagonisten erhielten am Abend vor der Ablation und abends am Tag der Ablation mindestens 4 Stunden nach Entfernung der Schleusen ihre übliche Dosis der Dauermedikation. Daten über gleichzeitig verabreichte

Thrombozytenaggregationshemmer und ASS wurden ebenfalls gesammelt und in der Statistik angeführt.

## **2.5 Ablationstechnik und Antikoagulationsmanagement**

Der folgende Abschnitt beschreibt die im Studienzeitraum aktuelle Ablationstechnik des Deutschen Herzzentrums München in Anlehnung an die Beschreibung von Kaess et al. (2015, S. 47ff.). Vor jeder Ablation wurden bei allen Patienten mittels Dual-Source-Computertomografie oder Transoesophagealer Echokardiografie intrakardiale Thromben ausgeschlossen. Jeder Patient unterschrieb nach einer gründlichen Aufklärung die Einverständniserklärung bezüglich Bildgebung und Ablation. Alle Patienten wurden nüchtern und unter Analgosedierung abladiert. Der vaskuläre Zugang erfolgte über die femorale Vene in Seldinger Technik. Zur Überwachung wurde zusätzlich ein 4 F-Katheter in die A. femoralis gelegt. Ein steuerbarer 6 F-Katheter (EP-XT, C.R. Bard, Inc., Lowell, Massachusetts) wurde als Referenz über die V. femoralis bis in den rechten Vorhof geschoben und im Sinus coronarius platziert. Der linke Vorhof wurde über eine einmalige transseptale Punktion (oder über ein persistierendes Foramen ovale) erreicht und sowohl die steuerbare Einführungsschleuse (Agilis; St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota) als auch der Ablationskatheter wurden durch diese Einstichstelle (oder das persistierende Foramen ovale) in den linken Vorhof eingeführt. Ein zirkulärer Mapping-Katheter wurde dann durch die Einführungsschleuse in den linken Vorhof platziert um mit einem 3D-elektroanatomischen-Mapping-System mit CT-Integration, Carto 3 (Biosense Webster, DiamondBar, California) oder NavXVelocity (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota) ein dreidimensionales Bild des linken Vorhofs zu rekonstruieren. Die Ablation selbst wurde mit einem 3,5 mm gekühlten Ablationskatheter durchgeführt. Bei paroxysmale Vorhofflimmern erfolgte eine zirkumferentielle en bloc Isolation der Pulmonalvenen. Bei persistierendem Vorhofflimmern wurde eine sequentielle Ablation mit Pulmonalvenenisolation und Substratmodifikation durchgeführt. Bestehende oder während der Ablation einsetzende atriale Tachykardien wurden mittels Entrainment-Manövern abgebildet und je nach identifizierter Rhythmusstörung wurden fokale oder lineare Läsionen gesetzt. Konnte während der Ablation kein Sinusrhythmus erreicht werden, erfolgte direkt eine Kardioversion. (Kaess et al. 2015, S. 47ff.)

Am Tag der Ablation erhielten die Patienten der neuen oralen Antikoagulationsgruppen die halbe Morgendosis der sonst üblichen Medikation. Patienten der Phenprocoumon Gruppe erhielten am Abend vor der Ablation ihre übliche Dosis der Dauermedikation.

Die „Activated Clotting Time“ (ACT) wurde nach korrekter Anlage der Gefäßzugänge in der Leiste ermittelt. Nach Vervollständigung des Zugangs zum linken Vorhof, wurde ein 50-60 IU/kg Bolus Heparin intravenös verabreicht. Zuerst nach 15 Minuten, danach jeweils nach 30 Minuten wurde die ACT überprüft. Der Zielbereich der ACT lag in allen Gruppen zwischen 250 und 300 Sekunden. Die Schleusen wurden routinemäßig 4 Stunden nach Ende der Ablation entfernt. Danach wurde für 2 bis 4 Stunden eine Kompressionsbandage angelegt. Patienten der NOAK-Gruppe erhielten ihre übliche Abenddosis nach Entfernung der Schleusen. Alle Phenprocoumon Patienten erhielten abends ihre übliche Dauermedikation. Die Leisten aller Patienten wurde nach dem Entfernen der Kompressionsbandage auskultatorisch und palpatorisch untersucht. Eine duplexsonografische Kontrolluntersuchung des Gefäßzugangs in der Leiste wurde bei fast allen Patienten am nächsten Tag durchgeführt. Direkt nach der Ablation und am nächsten Tag erfolgte eine Echokardiografie. (Kaess et al. 2015, S. 47ff.)

## **2.6 Statistische Auswertung**

Alle Katheterablationen zwischen 01. Januar 2013 und 18. Juli 2014 des Deutschen Herzzentrums München wurden in den Zeilen einer Microsoft Excel Tabelle gesammelt und die klinisch und prozedural relevanten Daten in den dazugehörigen Spalten der Tabelle vermerkt. Kategorische Daten wurden als Prozentwerte angegeben und verglichen, kontinuierliche Variablen wurden durch Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. Für die statistische Auswertung der Daten wurde ein zweiseitiger t-Test Typ 3 (zwei Stichproben, ungleiche Varianz, heteroskedastisch) in Microsoft Excel verwendet. Die Apixaban Gruppe, Dabigatran Gruppe und Rivaroxaban Gruppe wurden jeweils mit der Vitamin K Antagonisten Gruppe verglichen. Insgesamt ermittelten wir pro Merkmal 3 p-Werte: Apixaban vs. Vitamin K Antagonisten, Dabigatran vs. Vitamin K Antagonisten, Rivaroxaban vs. Vitamin K Antagonisten; p- Werte < 0,05 wurden als signifikant gewertet. Um alle Tabellen übersichtlich zu gestalten, wurden nicht alle p-Werte in den Tabellen aufgezeichnet, sondern im Text erläutert. In den Tabellen 5 und 6 wurden Ergebnisse mit signifikanten p-Werten mit Symbolen in den einzelnen Zellen vermerkt. Folgende Symbole wurden verwendet: für Vitamin K Antagonisten „V“, für Apixaban „A“, für Dabigatran „D“ und für Rivaroxaban „R“; War zum Beispiel der p-Wert Dabigatran vs. Vitamin K Antagonisten eines Merkmals signifikant unterschiedlich wurde in der Vitamin K Antagonisten-Spalte beim jeweiligen Wert dieses Merkmals ein hochgestelltes „D“ vermerkt und in der Dabigatran-Spalte ein hochgestelltes „V“ vermerkt. Alle signifikanten p-Werte werden im Ergebnisteil der Studie im Text aufgelistet.

## 3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 1613 Patienten, an denen zwischen dem 01. Januar 2013 und dem 18. Juli 2014 im Deutschen Herzzentrum München eine Katheterablation unter periprozedural kontinuierlicher Antikoagulation durchgeführt wurde, retrospektiv in vier Antikoagulationsgruppen eingeteilt: 684 Patienten erhielten Vitamin K Antagonisten, 218 Patienten erhielten Apixaban, 121 Patienten erhielten Dabigatran und 590 Patienten erhielten Rivaroxaban. Die Gruppen der NOAKs wurden jeweils mit der Gruppe der Vitamin K Antagonisten verglichen.

### 3.1 Klinische Parameter

Alle klinischen Parameter sind in Tabelle 3 (S. 43-44) zusammengefasst. Relevante Unterschiede zwischen den Gruppen werden im folgenden Text angeführt.

Retrospektiv zeigte sich, dass die Gruppe der Vitamin K Antagonisten ( $66,18 \pm 13,53$  Jahre) signifikant älter war als die Apixaban Gruppe ( $63,25 \pm 13,51$  Jahre;  $p = 0,00382$ ) oder die Rivaroxaban Gruppe ( $63,85 \pm 10,89$  Jahre;  $p = 0,00014$ ). Die Dabigatran Gruppe ( $65,13 \pm 9,99$  Jahre;  $p = 0,293$ ) war bezüglich des Alters mit der Gruppe Vitamin K Antagonisten vergleichbar.

Der Anteil der Frauen unterschied sich in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten (40,21 %) nicht wesentlich von dem Anteil der Frauen in der Dabigatran Gruppe (36,36 % vs. 40,21 %;  $p = 0,4223$ ) und in der Apixaban Gruppe (37,16 % vs. 40,21 %;  $p = 0,4203$ ). Hingegen waren in der Rivaroxaban Gruppe signifikant weniger Frauen als in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten (31,86 % vs. 40,21%;  $p = 0,00193$ ).

Der Body Mass Index war in allen Gruppen vergleichbar (Vitamin K Antagonisten Gruppe  $27,76 \pm 4,88$  kg/m<sup>2</sup>; Apixaban Gruppe  $27,68 \pm 5,40$  kg/m<sup>2</sup>; Dabigatran Gruppe  $27,61 \pm 4,80$  kg/m<sup>2</sup>; Rivaroxaban Gruppe  $27,68 \pm 5,43$  kg/m<sup>2</sup>).

#### 3.1.1 Vorerkrankungen

Auch die Anzahl der Diabetes mellitus Patienten unterschied sich nicht wesentlich voneinander (Vitamin K Antagonisten Gruppe 12,87 %; Apixaban Gruppe 8,72 % ( $p = 0,0743$ ); Dabigatran Gruppe 10,74 % ( $p = 0,462$ ); Rivaroxaban Gruppe 10 % ( $p = 0,102$ )). Lediglich die mit Insulin therapierten Patienten waren in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten signifikant häufiger vertreten als in der Dabigatran Gruppe (1,6 % vs. 0,0%;  $p = 0,00088$ ).



In der Vitamin K Antagonisten Gruppe (78,51 %) litten signifikant mehr Patienten unter arterieller Hypertonie als in der Apixaban Gruppe (64,22 % vs. 78,51 %;  $p = 0,00009$ ) und in der Rivaroxaban Gruppe (68,47 % vs. 78,51 %;  $p = 0,00002$ ). In der Dabigatran Gruppe (80,17 % vs. 78,51 %;  $p = 0,821$ ) war die Anzahl der Patienten mit arterieller Hypertonie vergleichbar mit der Vitamin K Antagonisten Gruppe.

Die Anzahl der Patienten mit Hyperlipidämie unterschied sich in den vier Antikoagulationsgruppen nicht wesentlich voneinander (Vitamin K Antagonisten 40,50 %; Apixaban Gruppe 45,41 % ( $p = 0,143$ ); Dabigatran Gruppe 42,15 % ( $p = 0,896$ ); Rivaroxaban Gruppe 43,73 % ( $p = 0,476$ )).

In der Vitamin K Antagonisten Gruppe hatten signifikant mehr Patienten eine Koronare Herzerkrankung (29,39%) als in der Apixaban Gruppe (22,48 % vs. 29,39 %;  $p = 0,03848$ ) oder in der Rivaroxaban Gruppe (19,66 % vs. 29,39 %;  $p = 0,00005$ ). In der Dabigatran Gruppe (24,79 % vs. 29,39 %;  $p = 0,288$ ) war die Anzahl der Patienten mit Koronarer Herzerkrankung der Gruppe der Vitamin K Antagonisten ähnlicher.

Auch bei den zerebrovaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte schnitt die Gruppe der Vitamin K Antagonisten schlechter ab als die Apixaban Gruppe (10,23 % vs. 4,19 %;  $p = 0,00071$ ) oder die Rivaroxaban Gruppe (10,23 % vs. 7,12%;  $p = 0,04471$ ). In der Dabigatran Gruppe (10,74 % vs. 10,23 %;  $p = 0,894$ ) waren die zerebrovaskulären Ereignisse in der Vorgeschichte vergleichbar zur Gruppe der Vitamin K Antagonisten.

### **3.1.2 Herzinsuffizienz**

Insgesamt litten mehr Patienten in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten (67,70 %) an einer Herzinsuffizienz als in der Apixaban Gruppe (47,71 %) und in der Rivaroxaban Gruppe (55,43 %). Die Dabigatran Gruppe (66,12 %) verhielt sich diesbezüglich ähnlich zur Gruppe der Vitamin K Antagonisten (67,70 %). In einigen wenigen Fällen konnte mit Hilfe der Datenbank retrospektiv nicht mehr eruiert werden ob eine Herzinsuffizienz bestand (Vitamin K Antagonisten Gruppe 3,80 %, Apixaban Gruppe 4,13 %, Dabigatran Gruppe 3,31 %, Rivaroxaban Gruppe 0 %).

In der Subkategorie „NYHA I“ zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen der Gruppe der Vitamin K Antagonisten und der jeweiligen Gruppe der NOAKs (Vitamin K Antagonisten 24,42 %, Apixaban Gruppe 21,10 %, Dabigatran Gruppe 30,58 %, Rivaroxaban Gruppe 21,53 %).

In der Subkategorie „NYHA II“ waren signifikant mehr Patienten in der Vitamin K Antagonisten Gruppe (33,19 %) als in der Apixaban Gruppe (22,02 % vs. 33,19 %;  $p = 0,0009$ ) und in der Rivaroxaban Gruppe (27,80 % vs. 33,19 %;  $p = 0,0368$ ) vertreten. Die Dabigatran Gruppe (29,75 % vs. 33,19 %;  $p = 0,45$ ) verhielt sich in der Subkategorie „NYHA II“ ähnlich zur Gruppe der Vitamin K Antagonisten.

In der Subkategorie „NYHA III“ waren signifikant mehr Patienten der Vitamin K Antagonisten Gruppe (9,80 %) vertreten als in der Apixaban Gruppe (4,59 % vs. 9,80 %;  $p = 0,0044$ ), der Dabigatran Gruppe (4,96 % vs. 9,80 %;  $p = 0,0354$ ) und der Rivaroxaban Gruppe (5,93 % vs. 9,80 %;  $p = 0,01$ ).

In der Subkategorie „NYHA IV“ waren alle 4 Antikoagulationsgruppen miteinander vergleichbar (Vitamin K Antagonisten Gruppe 0,29 %, Apixaban Gruppe 0,00%, Dabigatran Gruppe 0,83 %, Rivaroxaban Gruppe 0,17 %).

### **3.1.3 Katheterablationen in der Vorgeschichte**

Insgesamt waren in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten mehr Patienten, die sich schon einmal einer Katheterablation unterzogen haben (47,22 %), als in der Apixaban Gruppe (32,11 %) oder in der Rivaroxaban Gruppe (36,79 %). Die Dabigatran Gruppe (40,49 %) verhielt sich in Bezug auf Katheterablationen in der Vorgeschichte ähnlicher zur Gruppe der Vitamin K Antagonisten.

Retrospektiv konnte in einigen wenigen Fällen mit Hilfe der Datenbank nicht mehr eruiert werden, ob in der Vorgeschichte der Patienten schon einmal eine Katheterablation durchgeführt wurde. Hierbei ergab sich kein wesentlicher Unterschied in den vier Antikoagulationsgruppen (Vitamin K Antagonisten Gruppe 3,51 %, Apixaban Gruppe 4,13 %, Dabigatran Gruppe 2,48 %, Rivaroxaban Gruppe 2,54 %).

Keine Ablation in der Vorgeschichte hatten in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten 49,27 %, in der Apixaban Gruppe 63,76 % ( $p < 0,001$ ), in der Rivaroxaban Gruppe 60,68 % ( $p < 0,001$ ) und in der Dabigatran Gruppe 57,03 % ( $p = 0,11591$ ).

In der Subkategorie „eine Katheterablation in der Vorgeschichte“ waren alle Gruppen vergleichbar (Vitamin K Antagonisten Gruppe 25,59 %, Apixaban Gruppe 23,85 %, Dabigatran Gruppe 22,31 %, Rivaroxaban Gruppe 21,36 %).

In der Subkategorie „zwei Katheterablationen in der Vorgeschichte“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Vitamin K Antagonisten und der Apixaban Gruppe (12,57 % vs. 5,96 %;  $p = 0,00133$ ). Die Dabigatran Gruppe (12,40 %) und die Rivaroxaban Gruppe (11,02 %) verhielten sich ähnlich zur Gruppe der Vitamin K Antagonisten (12,57 %).

In der Subkategorie „drei Katheterablationen in der Vorgeschichte“ zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Vitamin K Antagonisten und der Apixaban Gruppe (5,41 % vs. 0,92 %;  $p = 0,00437$ ). Die Dabigatran Gruppe (4,13 %) und die Rivaroxaban Gruppe (3,39 %) verhielten sich ähnlich zur Gruppe der Vitamin K Antagonisten (5,41 %).

In der Subkategorie „mehr als drei Katheterablationen in der Vorgeschichte“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten (3,66 %) im Vergleich zur Apixaban Gruppe (3,66 % vs. 0,92 %;  $p = 0,0333$ ) und im Vergleich zur Rivaroxaban Gruppe (3,66 % vs. 1,02 %;  $p = 0,00149$ ).

### **3.1.4 Herzrhythmusstörungen**

Folgende Herzrhythmusstörungen wurden in der Statistik unterschieden: permanentes Vorhofflimmern, paroxysmales Vorhofflimmern, Vorhofflattern, supraventrikuläre Tachykardien und Ventrikuläre Tachykardien.

Retrospektiv zeigte sich, dass in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten signifikant mehr Patienten permanentes Vorhofflimmern (30,99 %) hatten als in der Apixaban Gruppe (23,85 % vs. 30,99 %;  $p = 0,0359$ ). Die Dabigatran Gruppe (39,67 % vs. 30,99 %;  $p = 0,0728$ ) und Rivaroxaban Gruppe (26,1 % vs. 30,99 %;  $p = 0,0535$ ) waren diesbezüglich der Gruppe der Vitamin K Antagonisten ähnlicher. Die Dabigatran Gruppe hatte den größten Anteil an Patienten mit permanentem Vorhofflimmern (39,67 %).

In der Gruppe der Vitamin K Antagonisten waren signifikant weniger Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (25,88 %) als in der Apixaban Gruppe (46,33 % vs. 25,88 %;  $p < 0,001$ ) und in der Rivaroxaban Gruppe (39,49 % vs. 25,88 %;  $p < 0,001$ ). Die Dabigatran Gruppe (32,23 %) war diesbezüglich der Gruppe der Vitamin K Antagonisten (32,23 % vs. 25,88 %;  $p = 0,168$ ) ähnlicher. Insgesamt hatte die Apixaban Gruppe den größten Anteil an Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (46,33 %).

In Bezug auf den Anteil der Patienten mit Vorhofflattern zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Vitamin K Antagonisten (35,09 %) und der Apixaban Gruppe (24,77 % vs. 35,09 %;  $p = 0,029$ ). Die Dabigatran Gruppe (26,45% vs. 35,09 %;  $p = 0,0522$ ) und die Rivaroxaban Gruppe (32,03 % vs. 35,09 %;  $p = 0,2497$ ) waren der Vitamin K Antagonisten Gruppe diesbezüglich ähnlicher. Die Gruppe der Vitamin K Antagonisten hatte jedoch den höchsten Anteil an Patienten mit Vohofflattern (35,09 %).

In Bezug auf alle weiteren supraventrikulären Tachykardien zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den vier Antikoagulationsgruppen. Im Vergleich zur Gruppe der Vitamin K Antagonisten (1,46 %) unterschied sich der Anteil der Patienten mit supraventrikulären Tachykardien kaum von der Apixaban Gruppe (4,13 % vs. 1,46%;  $p = 0,105$ ), der Dabigatran Gruppe (1,65 % vs. 1,46 %;  $p = 0,879$ ) und der Rivaroxaban Gruppe (1,36 % vs. 1,46 %;  $p = 0,873$ ).

Ventrikuläre Tachykardien waren in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten signifikant häufiger (6,58 %) als in der Apixaban Gruppe (1,38 % vs. 6,58 %;  $p < 0,001$ ), der Dabigatran Gruppe (0 % vs. 6,58 %;  $p < 0,001$ ) und der Rivaroxaban Gruppe (1,02 % vs. 6,58 %;  $p < 0,001$ ).

### **3.1.5 Medikamente**

Im folgenden Abschnitt wird die Anzahl der zusätzlich eingenommenen Medikamente zwischen den NOAK Gruppen und der Gruppe der Vitamin K Antagonisten verglichen.

ACE-Hemmer oder AT2-Blocker wurden signifikant häufiger in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten (59,50 %) eingenommen als in der Apixaban Gruppe (40,83% vs. 59,50%;  $p < 0,001$ ) und der Rivaroxaban Gruppe (44,07 % vs. 59,50 %;  $p < 0,001$ ). In der Dabigatran Gruppe (61,98 % vs. 59,50 %;  $p = 0,629$ ) zeigte sich diesbezüglich kein wesentlicher Unterschied zur Gruppe der Vitamin K Antagonisten.

Bezüglich der Einnahme von Digitalis unterschieden sich die drei NOAK Gruppen kaum von der Gruppe der Vitamin K Antagonisten (Vitamin K Antagonisten Gruppe 7,16 %; Apixaban Gruppe 5,05 % ( $p = 0,266$ ); Dabigatran Gruppe 4,13 % ( $p = 0,133$ ); Rivaroxaban Gruppe 4,75 % ( $p = 0,067$ )).

ADP- Antagonisten wurden in der Vitamin K Antagonisten Gruppe (5,41 %) signifikant häufiger eingenommen als in der Dabigatran Gruppe (1,65 % vs. 5,41 %;  $p = 0,001$ ) und in der Rivaroxaban Gruppe (2,20 % vs. 5,41 %;  $p = 0,002$ ). In der Apixaban Gruppe (4,13 % vs. 5,41

%;  $p = 0,422$ ) wurden ADP-Antagonisten in etwa gleich häufig eingenommen wie in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten.

Der Anteil der Patienten, die Aspirin einnahmen, war in allen vier Antikoagulationsgruppen vergleichbar (Vitamin K Antagonisten Gruppe 19,74 %; Apixaban Gruppe 22,02 % ( $p = 0,476$ ); Dabigatran Gruppe 18,18 % ( $p = 0,686$ ); Rivaroxaban Gruppe 15,76 % ( $p = 0,063$ )).

In der Gruppe der Vitamin K Antagonisten nahmen 5,41 % der Patienten Thrombozytenaggregationshemmer ein, in einem Fall (0,15%) konnte retrospektiv mit Hilfe der Datenbank nicht mehr eruiert werden ob Thrombozytenaggregationshemmer eingenommen wurden. 94,44 % der Patienten in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten nahmen keine Thrombozytenaggregationshemmer ein. In der Dabigatran Gruppe (98,35 % vs. 94,44 %;  $p = 0,01$ ) und in der Rivaroxaban Gruppe (97,80 % vs. 94,44 %;  $p = 0,002$ ) wurden Thrombozytenaggregationshemmer signifikant seltener eingenommen als in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten. Zwischen der Apixaban Gruppe (95,87 % vs. 94,44 %;  $p = 0,428$ ) und der Vitamin K Antagonisten Gruppe zeigte sich diesbezüglich kein wesentlicher Unterschied. In allen Gruppen wurde am häufigsten Clopidogrel verwendet (Vitamin K Antagonisten Gruppe 4,82 %; Apixaban Gruppe 4,13 % ( $p = 0,943$ ); Dabigatran Gruppe 1,65 % ( $p = 0,065$ ); Rivaroxaban Gruppe 2,2 % ( $p = 0,038$ )). Lediglich in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten wurde in 3 Fällen Prasugrel (0,44%) und in einem Fall Ticagrelor (0,15 %) eingesetzt. In den Gruppen der NOAKs wurde in keinem Fall Prasugrel oder Ticagrelor eingesetzt.

### **3.1.6 Laborwerte**

Im folgenden Abschnitt werden die Laborwerte vor der Katheterablation der drei NOAK Gruppen mit den Laborwerten vor der Katheterablation der Gruppe der Vitamin K Antagonisten verglichen.

Kreatinin war in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten ( $1,006 \pm 0,379$  mg/dl) signifikant niedriger als in den drei NOAK Gruppen (Apixaban Gruppe  $1,015 \pm 0,260$  mg/dl ( $p = 0,0325$ ); Dabigatran Gruppe  $0,973 \pm 0,240$  mg/dl ( $p < 0,001$ ); Rivaroxaban Gruppe  $1,003 \pm 0,224$  mg/dl ( $p < 0,001$ )).

Die GFR war in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten ( $72,12 \pm 19,95$  ml/min) signifikant schlechter als in der Apixaban Gruppe ( $78,58 \pm 19,21$  ml/min;  $p < 0,001$ ), in der Dabigatran

Gruppe ( $80,96 \pm 20,27$  ml/min;  $p < 0,001$ ) und in der Rivaroxaban Gruppe ( $79,20 \pm 18,35$  ml/min;  $p < 0,001$ ).

Die Thrombozytenanzahl war in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten ( $211800 \pm 58900/\mu\text{l}$ ) vor der Katheterablation signifikant niedriger als in der Apixaban Gruppe ( $221900 \pm 581300/\mu\text{l}$ ;  $p = 0,0335$ ). Die Thrombozytenanzahl der Dabigatran Gruppe ( $214400 \pm 53700/\mu\text{l}$ ;  $p = 0,629$ ) und der Rivaroxaban Gruppe ( $214800 \pm 54600/\mu\text{l}$ ;  $p = 0,359$ ) verhielten sich ähnlicher zur Gruppe der Vitamin K Antagonisten.

Das Fibrinogen war in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten ( $362,7 \pm 98,5$  mg/dl) signifikant höher als in der Dabigatran Gruppe ( $312,3 \pm 109,9$  mg/dl;  $p = 0,012$ ) und in der Rivaroxaban Gruppe ( $334,7 \pm 90,7$  mg/dl;  $p = 0,009$ ). Im Vergleich zur Apixaban Gruppe ( $341,2 \pm 95,49$  mg/dl;  $p = 0,153$ ) zeigte sich kein wesentlicher Unterschied.

Die Leukozytenwerte der drei NOAK Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich von den Leukozytenwerten der Gruppe der Vitamin K Antagonisten (Vitamin K Antagonisten  $6721 \pm 1698/\mu\text{l}$ ; Apixaban Gruppe  $6962 \pm 1893$  ( $p = 0,108$ ); Dabigatran Gruppe  $6916 \pm 3824$  ( $p = 0,586$ ); Rivaroxaban Gruppe  $6781 \pm 2077$  ( $p = 0,583$ )).

Der INR war in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten im Durchschnitt bei  $2,492 \pm 0,69$  und somit zwischen 2 und 3. In der Apixaban Gruppe lag der INR bei  $1,056 \pm 0,184$ , in der Dabigatran Gruppe bei  $1,147 \pm 0,123$  und in der Rivaroxaban Gruppe bei  $1,182 \pm 0,222$ .

Die PTT war signifikant länger in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten ( $44,30 \pm 10,07$  s) als in der Apixaban Gruppe ( $31,74 \pm 7,07$  s;  $p < 0,001$ ) und in der Rivaroxaban Gruppe ( $37,39 \pm 8,73$  s;  $p < 0,001$ ). In der Dabigatran Gruppe ( $46,10 \pm 15,49$  s;  $p = 0,225$ ) war die PTT vergleichbar mit der PTT in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten.

**Tabelle 3: Klinische Parameter**

	<b>Vitamin K Antagonisten n = 684</b>	<b>Apixaban n = 218</b>	<b>Dabigatran n = 121</b>	<b>Rivaroxaban n = 590</b>
Alter (Jahre)	66,18 ± 13,53	63,25 ± 13,51	65,13 ± 9,99	63,85 ± 10,89
Weibliches Geschlecht	275 (40,21 %)	81 (37,16 %)	44 (36,36 %)	188 (31,86 %)
BMI	27,76 ± 4,88	27,68 ± 5,40	27,61 ± 4,80	27,68 ± 5,43
Diabetes mellitus	88 (12,87 %)	19 (8,72 %)	13 (10,74 %)	59 (10,00 %)
Insulin Diabetes	11 (1,60 %)	4 (1,83 %)	0 (0,00 %)	6 (1,02 %)
Arterielle Hypertension	537 (78,51 %)	140 (64,22 %)	97 (80,17 %)	404 (68,47 %)
Hyperlipidemie	277 (40,50 %)	99 (45,41 %)	51 (42,15 %)	258 (43,73 %)
Koronare Herzerkrankung zerebrovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte	201 (29,39 %) 70 (10,23 %)	49 (22,48 %) 9 (4,19 %)	30 (24,79 %) 13 (10,74 %)	116 (19,66 %) 42 (7,12 %)
<b>Vorherige Ablationen</b>				
unbekannt	24 (3,51 %)	9 (4,13 %)	3 (2,48 %)	15 (2,54 %)
0	337 (49,27 %)	139 (63,76 %)	69 (57,03 %)	358 (60,68 %)
1	175 (25,59 %)	52 (23,85 %)	27 (22,31 %)	126 (21,36 %)
2	86 (12,57 %)	13 (5,96 %)	15 (12,40 %)	65 (11,02 %)
3	37 (5,41 %)	2 (0,92 %)	5 (4,13 %)	20 (3,39 %)
> 3	25 (3,66 %)	3 (1,38 %)	2 (1,65 %)	6 (1,02 %)
<b>Herzinsuffizienz NYHA</b>				
unbekannt	26 (3,80 %)	9 (4,13 %)	4 (3,31 %)	0 (0,00 %)
0	195 (28,51 %)	105 (48,17 %)	37 (30,58 %)	263 (44,58 %)
1	167 (24,41 %)	46 (21,10 %)	37 (30,58 %)	127 (21,53 %)
2	227 (33,19 %)	48 (22,02 %)	36 (29,75 %)	164 (27,80 %)
3	67 (9,80 %)	10 (4,59 %)	6 (4,96 %)	35 (5,93 %)
4	2 (29,24 %)	0 (0,00 %)	1 (0,83 %)	1 (0,17 %)
<b>Herzrhythmusstörungen</b>				
Permanentes Vorhofflimmern	212 (30,99 %)	52 (23,85 %)	48 (39,67 %)	154 (26,1 %)
Paroxysmales Vorhofflimmern	177 (25,88 %)	101 (46,33 %)	39 (32,23 %)	233 (39,49 %)
Vorhofflattern	240 (35,09 %)	54 (24,77 %)	32 (26,45 %)	189 (32,03 %)
Supraventrikuläre Tachykardie	10 (1,46 %)	9 (4,13 %)	2 (1,65 %)	8 (1,36 %)
Ventrikuläre Tachykardie	45 (6,58 %)	3 (1,38 %)	0 (0,00 %)	6 (1,02 %)
<b>Medikamente</b>				
ACE-Hemmer oder AT <sub>2</sub> - Blocker	407 (59,50 %)	89 (40,83 %)	75 (61,98 %)	260 (44,07 %)
Digitalis	49 (7,16 %)	11 (5,05 %)	5 (4,13 %)	28 (4,75 %)
ADP-Antagonisten	36 (5,26 %)	9 (4,13 %)	2 (1,65 %)	13 (2,20 %)
Aspirin	135 (19,74 %)	48 (22,02 %)	22 (18,18 %)	93 (15,76 %)
Duale Plättchenhemmung	27 (3,95 %)	5 (2,29 %)	1 (0,83 %)	4 (0,68 %)

### Thrombozytenaggregationshemmer

unbekannt	1 (0,15 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
keine	646 (94,44 %)	209 (95,87 %)	119 (98,35 %)	577 (97,80 %)
Clopidogrel	33 (4,82 %)	9 (4,13 %)	2 (1,65 %)	13 (2,20 %)
Prasugrel	3 (0,44 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Ticagrelor	1 (0,15 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

### Laborwerte vor der Ablation

Kreatinin (mg/dl)	1,006 ± 0,379	1,015 ± 0,260	0,973 ± 0,240	1,003 ± 0,224
Thrombozyten / $\mu$ l	211800 ± 58900	221900 ± 58130	214400 ± 53700	214800 ± 54600
Fibrinogen (mg/dl)	362,7 ± 98,5	341,2 ± 95,49	312,3 ± 109,9	334,7 ± 90,7
Leukozyten / $\mu$ l	6,721 ± 1,698	6,962 ± 1,893	6,916 ± 3,824	6,781 ± 2,077
GFR (ml/min)	72,12 ± 19,95	78,58 ± 19,21	80,96 ± 20,27	79,20 ± 18,35
INR	2,492 ± 0,69	1,056 ± 0,184	1,147 ± 0,123	1,182 ± 0,222
PTT (s)	44,30 ± 10,07	31,74 ± 7,07	46,10 ± 15,49	37,39 ± 8,73

## 3.2 Prozedurale Parameter

Alle prozeduralen Parameter werden in Tabelle 4 (S. 45) angeführt. Die relevanten Unterschiede der einzelnen Parameter werden im folgenden Abschnitt zusammengefasst.

Die durchschnittliche Ablationsdauer war in allen vier Gruppen vergleichbar (Vitamin K Antagonisten Gruppe 51,97 ± 160,42 min; Apixaban Gruppe 43,29 ± 28,98 min (p = 0,187); Dabigatran Gruppe 46,47 ± 29,31 min (p = 0,437); Rivaroxaban Gruppe 47,83 ± 81,84 min (p = 0,561)).

Auch bei der mittleren Ablationsenergie (Watt) zeigten sich keine relevanten Unterschiede (Vitamin K Antagonisten Gruppe 31,55 ± 4,35; Apixaban Gruppe 31,74 ± 3,54 (p = 0,521); Dabigatran Gruppe 31,46 ± 3,48 (p = 0,799); Rivaroxaban Gruppe 31,61 ± 3,69 (p = 0,795)).

Die mittlere Ablationstemperatur war in allen vier Antikoagulationsgruppen ähnlich (Vitamin K Antagonisten Gruppe 34,72 ± 16,92 °C, Apixaban Gruppe 35,16 ± 20,55 °C (p = 0,794); Dabigatran Gruppe 34,9 ± 16,32 °C (p = 0,917); Rivaroxaban Gruppe 34,16 ± 13,49 °C (p = 0,590)).

In der Gruppe der Vitamin K Antagonisten (8351 ± 4166 Units) wurde während der Katheterablation signifikant weniger Heparin verwendet als in der Apixaban Gruppe (10328 ± 10460 Units; p = 0,009) und der Rivaroxaban Gruppe (8836 ± 4219 Units; p = 0,043). Die



Dabigatran Gruppe ( $8696 \pm 3454$  Units;  $p = 0,333$ ) war diesbezüglich der Gruppe der Vitamin K Antagonisten ähnlicher.

Die Röntgenstrahlendosis während der gesamten elektrophysiologischen Untersuchung, die „X-ray dose“, war in der Vitamin K Antagonisten Gruppe ( $1757 \pm 3489 \mu\text{Gym}^2$ ) signifikant höher als in der Apixaban Gruppe ( $1295 \pm 1411 \mu\text{Gym}^2$ ;  $p = 0,0056$ ). In der Dabigatran Gruppe ( $1409 \pm 1426 \mu\text{Gym}^2$ ;  $p = 0,0658$ ) und in der Rivaroxaban Gruppe ( $1490 \pm 1687 \mu\text{Gym}^2$ ;  $p = 0,079$ ) war die Röntgenstrahlendosis ähnlicher der der Vitamin K Antagonisten Gruppe.

Die Dauer der Röntgenbestrahlung war in der Vitamin K Antagonisten Gruppe am kürzesten ( $17,84 \pm 12,43$  min). Es zeigte sich allerdings kein statistisch relevanter Unterschied zu den Gruppen der NOAKs (Apixaban Gruppe  $33,11 \pm 262,12$  min ( $p = 0,398$ ); Dabigatran Gruppe  $349,5 \pm 273,2$  min ( $p = 0,159$ ); Rivaroxaban Gruppe  $28,7 \pm 212,66$  min ( $p = 0,11$ )).

**Tabelle 4: Prozedurale Parameter**

	<b>Vitamin K Antagonisten n= 684</b>	<b>Apixaban n= 218</b>	<b>Dabigatran n= 121</b>	<b>Rivaroxaban n= 590</b>
Mittlere Ablationsenergie (W)	$31,55 \pm 4,35$	$31,74 \pm 3,54$	$31,46 \pm 3,48$	$31,61 \pm 3,69$
Radiofrequenzdauer (min)	$51,97 \pm 160,42$	$43,29 \pm 28,98$	$46,67 \pm 29,31$	$47,83 \pm 81,84$
Mittlere Ablationstemperatur (°C)	$34,72 \pm 16,95$	$35,16 \pm 20,55$	$34,9 \pm 16,32$	$34,16 \pm 13,49$
Heparin (units)	$8351 \pm 4166$	$10328 \pm 10460$	$8696 \pm 3454$	$8836 \pm 4219$
EPU X-ray dose ( $\mu\text{Gym}^2$ )	$1757 \pm 3489$	$1295 \pm 1411$	$1409 \pm 1426$	$1490 \pm 1687$
EPU X-ray duration (min)	$17,84 \pm 12,43$	$33,11 \pm 262,12$	$32,59 \pm 113,7$	$28,7 \pm 212,66$

### 3.3 Pseudoaneurysmen

Alle Pseudoaneurysmen werden in Tabelle 5 (S. 47) angeführt. Insgesamt wurden in 33 (33/1613; 2,05 %) Fällen Pseudoaneurysmen beschrieben.

In der Gruppe der Vitamin K Antagonisten traten postinterventionell 15 (2,19 %) Pseudoaneurysmen auf. In 8 Fällen wurden die Pseudoaneurysmen durch manuelle Kompression und die Anlage eines Druckverbandes verschlossen. In 7 Fällen erfolgte der Verschluss mittels Thrombin-Injektionen. In keinem Fall war eine chirurgische Intervention erforderlich.

In der Apixaban Gruppe traten postinterventionell 2 (0,92 %) Pseudoaneurysmen auf. Einmal konnte das Pseudoaneurysma durch manuelle Kompression und die Anlage eines Druckverbandes verschlossen werden. Im zweiten Fall erfolgte eine Thrombin-Injektion. Eine chirurgische Intervention war nicht nötig.

In der Dabigatran Gruppe trat postinterventionell nur ein (0,83 %) Pseudoaneurysma auf. Dieses wurde durch manuelle Kompression und die Anlage eines Druckverbandes erfolgreich behandelt. Eine Thrombin-Injektion oder chirurgische Intervention war nicht erforderlich.

In der Rivaroxaban Gruppe traten 15 (2,54 %) Pseudoaneurysmen auf. In 12 Fällen wurden sie durch manuelle Kompression und die Anlage eines Druckverbandes verschlossen. In 3 Fällen erfolgte eine Thrombin-Injektion. Eine chirurgische Intervention war in keinem Fall nötig.

Vergleicht man die Gruppe der Vitamin K Antagonisten (2,19 %) mit der Apixaban Gruppe (0,92 %;  $p = 0,137$ ), der Dabigatran Gruppe (0,83 %;  $p = 0,172$ ) und der Rivaroxaban Gruppe (2,54 %;  $p = 0,684$ ) in Bezug auf das Auftreten von Pseudoaneurysmen nach einer Katheterablation, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

### **3.4 AV-Fisteln**

Alle AV-Fisteln werden in Tabelle 5 (S. 47) zusammengefasst. Insgesamt traten postinterventionell 24 (24/1613; 1,49 %) AV-Fisteln auf.

In der Gruppe der Vitamin K Antagonisten wurden 15 (2,19 %) AV-Fisteln beschrieben. Davon wurden 13 AV-Fisteln konservativ behandelt und nur 2 AV-Fisteln operativ saniert.

In der Apixaban Gruppe wurde lediglich eine (0,46 %) AV-Fistel beobachtet. Diese wurde operativ behandelt.

In der Dabigatran Gruppe traten keine (0%) AV-Fisteln auf.

In der Rivaroxaban Gruppe wurden 8 (1,36%) AV-Fisteln beschrieben. Davon konnten 5 AV-Fisteln konservativ behandelt werden, 3 AV-Fisteln wurden operativ saniert.

Vergleicht man die Gruppe der Vitamin K Antagonisten (2,19 %) mit der Apixaban Gruppe (0,46 %;  $p = 0,017$ ) und der Dabigatran Gruppe (0 %;  $p < 0,001$ ) bezüglich des Auftretens von AV-Fisteln nach einer Katheterablation, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der beiden NOAKs. Die Rivaroxaban Gruppe (1,36 %;  $p = 0,255$ ) war diesbezüglich der Gruppe der Vitamin K Antagonisten ähnlicher.

**Tabelle 5: Pseudoaneurysmen und AV-Fisteln**

	<b>Vitamin K Antagonisten n = 684</b>	<b>Apixaban n = 218</b>	<b>Dabigatran n = 121</b>	<b>Rivaroxaban n = 590</b>
<b>Pseudoaneurysmen</b>	<b>15 (2,19%)</b>	<b>2 (0,92%)</b>	<b>1 (0,83%)</b>	<b>15 (2,54%)</b>
Kompression	8 (1,17%)	1 (0,46%)	1 (0,83%)	12 (2,03%)
Thrombin-Injektion	7 (1,02%)	1 (0,46%)	0 (0%)	3 (0,51%)
Operation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>AV-Fisteln</b>	<b>15 (2,19%)<sup>A D</sup></b>	<b>1 (0,46%)<sup>V</sup></b>	<b>0 (0%)<sup>VR</sup></b>	<b>8 (1,36%)<sup>D</sup></b>
konservativ	13 (1,90%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (0,85%)
operativ	2 (0,29%)	1 (0,46%)	0 (0%)	3 (0,51%)

### 3.5 Blutungskomplikationen

In Tabelle 6 (S. 54-55) werden alle Blutungskomplikationen zusammengefasst. Alle Blutungen wurden retrospektiv mit Hilfe der Datenbank über den periprozeduralen Hämoglobin-Abfall der Patienten ermittelt. Wenn möglich wurden bei jedem Patienten sowohl der Hb-prae, der Hämoglobinwert vor jeder Katheterablation, als auch der Hb-min, der kleinste Hämoglobinwert nach jeder Katheterablation im jeweiligen Krankenhausaufenthalt, eruiert. Aus der Differenz von Hb-prae und Hb-min wurde  $\Delta\text{Hb}$ , der periprozedurale Hämoglobin-Abfall im Krankenhausaufenthalt, errechnet. Bei insgesamt 109/1613 (6,76 %) Patienten konnte der  $\Delta\text{Hb}$ -Wert retrospektiv nicht eruiert werden, da Laborwerte in der Datenbank fehlten (Vitamin K Antagonisten Gruppe 45/684 (6,58 %); Apixaban Gruppe 19/218 (8,72 %); Dabigatran Gruppe 6/121 (4,96 %); Rivaroxaban Gruppe 39/590 (6,61 %)). Daher wurden diese Patienten aus der Statistik für Blutungen ausgeschlossen. Bei 1504 (n = 100 %) Patienten, 639 Patienten in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten, 199 Patienten in der Apixaban Gruppe, 115 Patienten in der Dabigatran Gruppe und 551 Patienten in der Rivaroxaban Gruppe, konnte der Hämoglobin-Abfall retrospektiv erhoben werden.

Alle Patienten mit bekanntem  $\Delta\text{Hb}$ -Wert (1504 Patienten) wurden nach der Höhe des Hämoglobin-Abfalls in zwei Gruppen differenziert: Patienten mit  $\Delta\text{Hb} \geq 2\text{g/dl}$  (285/1504; 18,95 %) und Patienten mit  $\Delta\text{Hb} < 2\text{g/dl}$  (1219/1504; 81,05 %). Ein Hämoglobin-Abfall  $< 2\text{g/dl}$  wurde als üblicher periprozeduraler Blutverlust gewertet und nicht näher analysiert. Ein  $\Delta\text{Hb} \geq 2\text{g/dl}$  trat in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten in 111 (17,37 %) Fällen, in der

Apixaban Gruppe in 40 (20,10 %) Fällen, in der Dabigatran Gruppe in 23 (20 %) Fällen und in der Rivaroxaban Gruppe in 111 (20,15 %) Fällen auf. Bei allen Patienten mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 2$  g/dl (285 Patienten) erfolgte retrospektiv eine genaue Analyse der möglichen Blutungsursachen mit Hilfe der Datenbank. Insgesamt konnte retrospektiv nur bei 46 Patienten, der 285 Patienten mit  $\Delta\text{Hb} \geq 2$  g/dl, eine Blutungsursache ermittelt werden. Bei allen anderen 239 Patienten mit  $\Delta\text{Hb} \geq 2$  g/dl konnte keine Blutungsquelle gefunden werden. Wahrscheinlich ist das zurückzuführen auf die massive Flüssigkeitszufuhr während einer Katheterablation und der daraus resultierenden Verdünnung des Blutes.

Alle 46 Patienten mit bekannter Blutungsquelle wurden in lebensbedrohliche Blutungen (6/1504; 0,40 %), Major-Blutungen (8/1504; 0,53 %) und Minor-Blutungen (32/1504; 2,13 %) eingeteilt. Alle Blutungskomplikationen werden in Tabelle 6 zusammengefasst.

### **3.5.1 Lebensbedrohliche Blutungen**

In der Gruppe der Vitamin K Antagonisten traten 3 (0,47 %) lebensbedrohliche Blutungen auf. Zwei Patienten hatten einen Hämoglobin-Abfall  $\geq 5$  g/dl. Ein Patient entwickelte eine Perikardtamponade, die eine Punktion erforderte.

Einer der Patienten mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 5$  g/dl entwickelte nach der Katheterablation ein Pseudoaneurysma und ein ausgedehntes Hämatom ( $\geq 5$  cm) in der Leiste. Zwei Tage nach der Katheterablation musste der Patient bei Kammerflimmern und einer Stentthrombose bei bekannter KHK, kardiopulmonal reanimiert werden. Eine Herzkatheteruntersuchung mit Stentimplantation wurde durchgeführt. Aus der kardiopulmonalen Reanimation resultierten Rippenfrakturen beidseits.

Der zweite Patient mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 5$  g/dl entwickelte nach der Katheterablation eine retroperitoneale Blutung mit ausgedehntem Hämatom ( $\geq 5$  cm) in der Leiste. Daraufhin erlitt er einen hypovolämischen Schock und war kurzfristig katecholaminpflichtig. Nach den kreislaufstabilisierenden Maßnahmen erfolgte eine Verlegung in die Chirurgie des Klinikums Rechts der Isar. Zwei Tage vor der geplanten Ablation wurde eine Herzkatheteruntersuchung bei bekannter koronaren Herzerkrankung ohne höhergradige Stenose und bekannter Herzinsuffizienz mit Belastungsdyspnoe (NYHA 2-3) durchgeführt.

Der dritte Patient erlitt während der Katheterablation eine Perikardtamponade. Es erfolgte eine Punktion und die Anlage einer Drainage.

In der Apixaban Gruppe (0%) und in der Dabigatran Gruppe (0%) traten keine lebensbedrohlichen Blutungen auf.

In der Rivaroxaban Gruppe traten 3 (0,54%) lebensbedrohliche Blutungen auf. Alle drei Patienten erlitten eine Perikardtamponade. Zwei Patienten hatten einen Hämoglobin-Abfall  $\geq 5$  g/dl. Es erfolgten jeweils eine Punktion, die Anlage einer Drainage und weitere kreislaufstabilisierende Maßnahmen.

Vergleicht man die Gruppe der Vitamin K Antagonisten (0,47%) in Bezug auf lebensbedrohliche Blutungen nach Katheterablationen mit der Apixaban Gruppe (0%;  $p = 0,08$ ), der Dabigatran Gruppe (0%;  $p = 0,08$ ) und der Rivaroxaban Gruppe (0,54%;  $p = 0,57$ ), zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

### **3.5.2 Major Blutungen**

In der Gruppe der Vitamin K Antagonisten traten 6 (0,94 %) Major Blutungen auf. 5 Patienten hatten einen Hämoglobin-Abfall  $\geq 3$  g/dl und  $< 5$  g/dl. Im sechsten Fall wurden 3 Erythrozytenkonzentrate verabreicht. In einem Fall war eine chirurgische Intervention notwendig. In allen sechs Fällen war ein verlängerter oder erneuter Krankenhausaufenthalt erforderlich.

In drei Fällen mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 3$  g/dl und  $< 5$  g/dl traten postinterventionell Pseudoaneurysmen in der Leiste auf. Einer dieser Patienten stellte sich 2 Tage nach Entlassung mit einem ausgedehnten Hämatom und einem schmerzhaft, pulsierenden Tumor in der Leiste wieder vor. Nach manueller Kompression und Anlage eines Druckverbandes für 12 Stunden konnte der Patient nach duplexsonografischer Kontrolle erneut entlassen werden. Der zweite Patient zeigte ein Pseudoaneurysma in der Leiste, das mittels Thrombin-Injektion erfolgreich verschlossen wurde. Der dritte Patient hatte postinterventionell eine AV-Fistel und ein Pseudoaneurysma mit kurzem Hals, das sich nach zweimaliger manueller Kompression in der duplexsonografischen Kontrolle verschlossen zeigte.

Bei einem weiteren Patienten mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 3$  g/dl und  $< 5$  g/dl trat postinterventionell eine hämodynamisch relevante AV-Fistel auf, die eine chirurgische Intervention im Klinikum Rechts der Isar erforderte.

Bei einem weiteren Patienten mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 3$  g/dl und  $< 5$  g/dl kam es im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung bei respiratorischer Dekompensation zur

kardiopulmonalen Reanimation. Nach der darauffolgenden ZVK-Anlage entstand ein ausgeprägtes Hämatom nach Carotispunktion am rechten Hals.

Im letzten Fall handelt es sich um einen Hämoglobin-Abfall von nur 2,5 g/dl. Allerdings wurden periprozedural 3 Erythrozytenkonzentrate bei bekannter Hypermenorrhoe und Thalassämie verabreicht. Zusätzlich erfolgte im selben Krankenhausaufenthalt eine Schrittmacherimplantation. Auf Grund der Gabe von 3 Erythrozytenkonzentraten bei bekannter Blutungsquelle wurde die Patientin zu den Major Blutungen gerechnet.

In der Apixaban Gruppe trat eine (0,5 %) Major Blutung auf. Bei diesem Patienten kam es nach der Ablation zu einer retroperitonealen Blutung mit einem Hämoglobin-Abfall von 2 g/dl. Die Blutung war ursächlich für die Gabe von 2 Erythrozytenkonzentraten und einen verlängerten Krankenhausaufenthalt. Daher wurde sie trotz Hämoglobin-Abfall  $< 3$  g/dl zu den Major Blutungen gerechnet.

In der Dabigatran Gruppe traten keine (0 %) Major Blutungen auf.

In der Rivaroxaban Gruppe trat eine (0,18 %) Major Blutung auf. Postinterventionell zeigte sich, bei einem Hämoglobin-Abfall von 2,8 g/dl, ein großes Pseudoaneurysma und eine AV-Fistel in der Leiste, die trotz mehrfacher manueller Kompression persistierten und eine chirurgische Intervention im Klinikum Rechts der Isar erforderten. Die Blutung war ursächlich für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt und eine chirurgische Intervention und wurde daher zu den Major Blutungen gerechnet.

Insgesamt traten 8 (8/1504; 0,53 %) Major Blutungen auf. In der Gruppe der Vitamin K Antagonisten wurden 6 (0,94 %) Major Blutungen beschrieben. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Apixaban Gruppe (0,5 % vs. 0,94 %;  $p = 0,47$ ) und der Rivaroxaban Gruppe (0,18 % vs. 0,94 %;  $p = 0,07$ ). Die Dabigatran Gruppe (0 % vs. 0,94 %;  $p = 0,01$ ) schnitt signifikant besser ab als die Gruppe der Vitamin K Antagonisten.

In insgesamt 38 (38/1504; 2,53 %) Fällen konnte bei einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 3$  g/dl retrospektiv mit Hilfe der Datenbank keine Blutungsquelle ermittelt werden.

In der Gruppe der Vitamin K Antagonisten konnte bei 13 (2,03 %) Patienten mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 3$  g/dl keine relevante Blutungsquelle gefunden werden. In 5 Fällen wurde ein Hämatom  $< 5$  cm in der Leiste beschrieben und einmal erfolgte im selben Krankenhausaufenthalt zusätzlich eine Schrittmacherimplantation.

In der Apixaban Gruppe konnte bei 7 (3,52 %) Patienten mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 3$  g/dl keine relevante Blutungsquelle gefunden werden. Viermal wurde ein Hämatom  $< 5$  cm in der Leiste beschrieben und zweimal erfolgte im selben Krankenhausaufenthalt zusätzlich eine Schrittmacherimplantation.

In der Dabigatran Gruppe konnte bei 3 (2,61 %) Patienten mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 3$  g/dl keine relevante Blutungsquelle gefunden werden. Zweimal wurde ein Hämatom  $< 5$  cm beschrieben und in keinem Fall erfolgte eine zusätzliche Intervention im selben Krankenhausaufenthalt.

In der Rivaroxaban Gruppe konnte bei 15 (2,72 %) Patienten mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 3$  g/dl keine relevante Blutungsquelle gefunden werden. Elfmal wurde ein Hämatom  $< 5$  cm in der Leiste beschrieben und in keinem Fall erfolgte eine zusätzliche Intervention im selben Krankenhausaufenthalt.

Aus diesem Grund wurden diese Patienten nicht als Major Blutung gewertet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 3$  g/dl und unbekannter Blutungsquelle zwischen der Gruppe der Vitamin K Antagonisten (2,03 %) und der jeweiligen Gruppe der NOAKs (Apixaban Gruppe 3,52 % ( $p = 0,3$ ); Dabigatran Gruppe 2,61 % ( $p = 0,72$ ); Rivaroxaban Gruppe 2,72 % ( $p = 0,44$ )).

### **3.5.3 Minor Blutungen**

In der Gruppe der Vitamin K Antagonisten traten 11 (1,72 %) Minor Blutungen mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 2$  g/dl und  $< 3$  g/dl auf.

Bei 9 Patienten ist postinterventionell ein ausgedehntes Hämatom ( $\geq 5$  cm) in der Leiste beschrieben. Bei zwei dieser Patienten trat postinterventionell ein Pseudoaneurysma in der Leiste auf. Die Behandlung erfolgte einmal mittels manueller Kompression und einmal durch eine Thrombin-Injektion. Bei drei weiteren Patienten mit einem Hämatom  $\geq 5$  cm wurde im selben Krankenhausaufenthalt zusätzlich eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Einer dieser Patienten hatte nebenbefundlich eine bekannte Thrombozytopenie und Mikrohämaturie.

Bei einem anderen Patienten trat im Rahmen des postprozeduralen Verlaufs nach Anlage eines Dauerkatheters eine Makrohämaturie auf.

Bei einem weiteren Patienten wurde postinterventionell von kaffeesatzartiges Erbrechen berichtet.

In der Apixaban Gruppe traten 5 (2,51 %) Minor Blutungen auf.

In einem Fall trat postinterventionell ein Pseudoaneurysma auf, das mittels Thrombin-Injektion erfolgreich verschlossen wurde.

In 4 weiteren Fällen wurde postinterventionell von einem ausgedehnten Hämatom ( $\geq 5$  cm) in der Leiste berichtet. Bei zwei dieser Patienten wurde im selben Krankenhausaufenthalt am Folgetag eine weitere Katheterablation durchgeführt, die wegen fehlenden Hämoglobinwerten zwischen beiden Interventionen nicht getrennt beurteilt werden konnte. Bei dem ersten Patienten wurde nach Ausschluss intrakardialer Thromben mittels transösophagealer Echokardiographie eine Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus durchgeführt. Nach einem Rezidiv der Tachykardie am folgenden Tag wurde mittels EKG pseudoregularisiertes paroxysmales Vorhofflimmern diagnostiziert und eine Pulmonalvenenisolation durchgeführt. Bei dem zweiten Patienten wurde bei Verdacht auf AVNRT (DD WPW) eine elektive Ablation durchgeführt, die keinen Hinweis auf eine AV-Knotendualität oder einen Anhalt für eine akzessorische Leitungsbahn lieferte. Allerdings zeigten sich zahlreiche supraventrikuläre Extrasystolen und Salven, weswegen nach Ausschluss transösophagealer Thromben am Folgetag eine elektrophysiologische Untersuchung mit Pulmonalvenenisolation durchgeführt wurde.

In der Dabigatran Gruppe traten 3 (2,61 %) Minor Blutungen auf. In allen drei Fällen wurde von einem ausgedehnten Hämatom ( $\geq 5$  cm) in der Leiste berichtet. Bei einem dieser Patienten zeigte sich zusätzlich laborchemisch eine Thrombozytopenie.

In der Rivaroxaban Gruppe traten 13 (2,36 %) Minor Blutungen auf.

In 4 Fällen trat postinterventionell ein Pseudoaneurysma in der Leiste auf. Dreimal wurde es erfolgreich mittels manueller Kompression behandelt, einmal erfolgte eine Thrombin-Injektion.

In 10 Fällen zeigte sich ein ausgedehntes Hämatom ( $\geq 5$  cm) in der Leiste. Einmal im Rahmen eines der oben erwähnten Pseudoaneurysmen. In einem Fall wurde im selben Krankenhausaufenthalt zusätzlich eine Herzkatheterablation durchgeführt. Bei einem weiteren Patienten wurde postinterventionell eine Sickerblutung aus der Einstichstelle in der Leiste bei bekannter essentieller Thrombozytopathie beschrieben.

Insgesamt traten in 32 (2,13 %) Fällen Minor Blutungen auf. Vergleicht man die Gruppe der Vitamin K Antagonisten (1,72 %) bezüglich Minor Blutungen mit der Apixaban Gruppe (2,51



% vs. 1,72 %;  $p = 0,54$ ), der Dabigatran Gruppe (2,61 % vs. 1,72 %;  $p = 0,56$ ) und der Rivaroxaban Gruppe (2,36 % vs. 1,72 %;  $p = 0,44$ ) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Insgesamt konnte in 201 (201/1504; 13,36 %) Fällen bei einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 2$  g/dl und  $< 3,0$  g/dl retrospektiv mit Hilfe der Datenbank keine relevante Blutungsquelle ermittelt werden.

In der Gruppe der Vitamin K Antagonisten wurde bei 78 (12,21 %) Patienten mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 2$  g/dl und  $< 3,0$  g/dl keine relevante Blutungsquelle gefunden. In 42 (6,57 %) Fällen wurde ein Hämatom  $< 5$  cm beschrieben. In drei Fällen erfolgte im selben Krankenhausaufenthalt zusätzlich eine Schrittmacherimplantation, einmal wurde zusätzlich eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt.

In der Apixaban Gruppe wurde bei 27 (13,57 %) Patienten mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 2$  g/dl und  $< 3,0$  g/dl keine relevante Blutungsquelle gefunden. In 13 (6,53 %) Fällen wurde ein Hämatom  $< 5$  cm beschrieben. Viermal erfolgte im selben Krankenhausaufenthalt zusätzlich eine Schrittmacherimplantation und einmal eine Herzkatheteruntersuchung.

In der Dabigatran Gruppe wurde bei 17 (14,78 %) Patienten mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 2$  g/dl und  $< 3,0$  g/dl keine relevante Blutungsquelle gefunden. In 8 (6,96 %) Fällen wurde ein Hämatom  $< 5$  cm beschrieben und einmal wurde im selben Krankenhausaufenthalt zusätzlich eine Schrittmacherimplantation durchgeführt.

In der Rivaroxaban Gruppe wurde bei 79 (14,34 %) Patienten mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 2$  g/dl und  $< 3,0$  g/dl keine relevante Blutungsquelle gefunden. In 35 (6,35 %) Fällen wurde ein Hämatom  $< 5$  cm beschrieben. Eine zusätzliche Intervention im selben Krankenhausaufenthalt wurde nicht durchgeführt.

Aus diesem Grund wurden diese Patienten nicht als Minor Blutung gewertet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Patienten mit einem Hämoglobin-Abfall  $\geq 2$  g/dl und  $< 3,0$  g/dl mit unbekannter Blutungsquelle zwischen der Gruppe der Vitamin K Antagonisten (12,21 %) und der jeweiligen Gruppe der NOAKs (Apixaban Gruppe 13,57 % ( $p = 0,62$ ); Dabigatran Gruppe 14,78 % ( $p = 0,47$ ); Rivaroxaban Gruppe 14,34 % ( $p = 28$ )).

**Tabelle 6: Blutungskomplikationen**

<b>ΔHb bekannt</b>	<b>Vitamin K Antagonisten<sup>V</sup> n = 639</b>	<b>Apixaban<sup>A</sup> n = 199</b>	<b>Dabigatran<sup>D</sup> n = 115</b>	<b>Rivaroxaban<sup>R</sup> n = 551</b>
<b>Lebensbedrohliche Blutung</b>	<b>3 (0,47%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>3 (0,54%)</b>
ΔHb ≥ 5g/dl	2 (0,31%)	0	0	2 (0,36%)
Gabe von > 4 EKs	0	0	0	0
Fatale Blutung †	0	0	0	0
Perikardtamponade	1 (0,16%)	0	0	3 (0,54%)
Hypovolämischer Schock mit chirurgischer Intervention oder Vasopressoren	1 (0,16%)	0	0	0
retroperitoneale Blutung	1 (0,16%)	0	0	0
Pseudoaneurysma	1 (0,16%)	0	0	0
Hämatom in der Leiste > 5cm	2 (0,31%)	0	0	0
<b>Zusätzliche Interventionen</b>	<b>2 (0,31%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Schrittmacherimplantation	0	0	0	0
Ablation	0	0	0	0
Herzkatheteruntersuchung	2 (0,31%)	0	0	0
<b>Major Blutung</b>	<b>6 (0,94%)<sup>D</sup></b>	<b>1 (0,50%)</b>	<b>0 (0%)<sup>V</sup></b>	<b>1 (0,18%)</b>
ΔHb ≥ 3 g/dl und < 5 g/dl	5 (0,78%)	0	0	0
Gabe von 2 bis 3 Eks	1 (0,16%)	1 (0,50%)	0	0
Ursache für einen verlängerten oder erneuten Krankenhausaufenthalt	6 (0,94%)	1 (0,50%)	0	1 (0,18%)
Ursache für eine dauerhafte Schädigung	0	0	0	0
Ursache für eine chirurgische Intervention	1 (0,16%)	0	0	1 (0,18%)
Retroperitoneale Blutung	0	1 (0,50%)	0	0
Pseudoaneurysma	3 (0,47%)	0	0	1 (0,18%)
Hämatom in der Leiste ≥ 5cm	1 (0,16%)	0	0	0
Andere Blutungsursachen	3 (0,47%)	0	0	0
<b>zusätzliche Interventionen</b>	<b>1 (0,16%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Schrittmacherimplantation	1	0	0	0
Ablation	0	0	0	0
Herzkatheteruntersuchung	0	0	0	0

<b>Minor Blutungen</b>				
<b>ΔHb ≥ 2,0 g/dl bis &lt; 3 g/dl</b>				
<b>mit bekannter Blutungsquelle</b>	<b>11 (1,72%)</b>	<b>5 (2,51%)</b>	<b>3 (2,61%)</b>	<b>13 (2,36%)</b>
Pseudoaneurysma	2 (0,31%)	1 (0,50%)	0	4 (0,73%)
Hämatom in der Leiste ≥5cm	9 (1,41%)	4 (2,01%)	3 (2,61%)	10 (1,81%)
Andere Blutungsursachen	3 (0,47%)	0	1 (0,87%)	1 (0,18%)
<b>zusätzliche Interventionen</b>	3 (0,47%)	2 (1,01%)	0	1 (0,18%)
Schrittmacherimplantation	0	0	0	0
Ablation	0	2 (1,01%)	0	0
Herzkatheteruntersuchung	3 (0,47%)	0	0	1 (0,18%)

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

- Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen periprozedural kontinuierlich verabreichten Vitamin K Antagonisten und periprozedural kontinuierlich verabreichten Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban bezüglich lebensbedrohlichen Blutungen (VKA 0,47 % vs. Apixaban 0 %,  $p = 0,08$ ; vs. Dabigatran 0 %,  $p = 0,08$  %; vs. Rivaroxaban 0,54 %,  $p = 0,57$ ) und Minor Blutungen (VKA 1,72 % vs. Apixaban 2,51 %,  $p = 0,54$ ; vs. Dabigatran 2,61 %,  $p = 0,56$ ; vs. Rivaroxaban 2,36 %,  $p = 0,54$ ).
- Bezüglich Major Blutungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen periprozedural kontinuierlich verabreichten Vitamin K Antagonisten und periprozedural kontinuierlich verabreichten Apixaban und Rivaroxaban (VKA 0,94 % vs. Apixaban 0,5 %,  $p = 0,47$ ; vs. Rivaroxaban 0,18 %,  $p = 0,07$ ). In der Gruppe, die periprozedural kontinuierlich Dabigatran einnahmen, traten signifikant weniger Major Blutungen auf als in der Gruppe, die periprozedural kontinuierlich Vitamin K Antagonisten einnahmen (VKA 0,94 % vs. Dabigatran 0 %,  $p = 0,01$ ).
- Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Pseudoaneurysmen zwischen periprozedural kontinuierlich verabreichten Vitamin K Antagonisten und periprozedural, kontinuierlich verabreichten Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban (VKA 2,19 % vs. Apixaban 0,92 %,  $p = 0,137$ ; vs. Dabigatran 0,83 %,  $p = 0,172$ ; vs. Rivaroxaban 2,54 %,  $p = 0,684$ ).
- In den Gruppen, die periprozedural kontinuierlich Dabigatran oder Apixaban einnahmen, traten signifikant weniger AV-Fisteln auf als in der Gruppe, die periprozedural, kontinuierlich Vitamin K Antagonisten einnahm (VKA 2,19 % vs. Apixaban 0,46 %,  $p = 0,017$ ; vs. Dabigatran 0 %,  $p < 0,001$ ). Zwischen der Rivaroxaban Gruppe und der Vitamin K Antagonisten Gruppe zeigte sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied (VKA 2,19 % vs. Rivaroxaban 1,36 %,  $p = 0,255$ ).

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse eines klinischen Registers von Patienten, die sich im Zeitraum von Januar 2013 bis Juli 2014 im deutschen Herzzentrum München einer Radiofrequenz-Katheterablation unter periprozedural kontinuierlicher Antikoagulation mit Apixaban, Dabigatran oder Rivaroxaban im Vergleich zu periprozedural kontinuierlichen Vitamin K Antagonisten unterzogen. Patienten der Vitamin K Antagonisten

Gruppe bekamen die übliche Dosis am Abend vor der Ablation und erneut am Abend des Interventionstages nach Entfernung der Schleusen, 4 Stunden nach der Katheterablation. Patienten der NOAK Gruppen erhielten am Interventionstag morgens die Hälfte der sonst üblichen Dosierung. Das Ziel war die Sicherheit periprozedural kontinuierlich verabreichter NOAKs bezüglich peripher vaskulärer Komplikationen wie Blutungen, Pseudoaneurysmen und AV-Fisteln im Vergleich zu periprozedural kontinuierlich verabreichten Vitamin K Antagonisten zu testen. Besonders ist in diesem Zusammenhang der Vergleich von Vitamin K Antagonisten mit allen drei kontinuierlich verabreichten NOAK Gruppen (Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban) in ein und derselben Studie. Zu dieser Zeit wurden in ähnlichen Studien NOAKs häufig periprozedural pausiert oder das Antikoagulationsmanagement war uneinheitlich (Armbruster et al. 2015, S. 283) (Stepanyan et al. 2014, S. 34). Edoxaban wurde erst 2015 in Europa zugelassen und daher noch nicht in dieser Studie berücksichtigt (Magnuson et al. 2015, S. 1140ff.) (Daiichi-Sankyo Europe GmbH Juli 2017, S. 1ff.). Der Interessenschwerpunkt liegt, anders als in anderen Studien, nicht im Vergleich von Effektivität und Sicherheit von periprozedural verabreichten NOAKs im Sinne von thromboembolischen Komplikationen und Blutungskomplikationen während einer Katheterablation (Lakkireddy et al. 2012, S. 1168ff.) (Lakkireddy et al. 2014, S. 982ff.) (Di Biase et al. 2015, S. 1162ff.), sondern lediglich auf der Frage nach der Sicherheit in Bezug auf peripher, vaskuläre Komplikationen wie Blutungen, Pseudoaneurysmen und AV-Fisteln.

#### **4.2 Thromboembolische Komplikationen und Blutungskomplikationen nach Katheterablationen**

Blutungskomplikationen und thromboembolische Komplikationen sind die häufigsten Komplikationen nach Katheterablationen (Spragg et al. 2008, S. 627ff.) (Cappato et al. 2009, 1798–1803). Das thromboembolische Risiko ist nicht zuletzt wegen der Komplexität der Prozedur durch wesentliche Bestandteile, wie der transseptalen Punktion, der Manipulation mit mehreren Kathetern im linken Atrium, der Abtragung und Verödung des Endothels, der Aktivierung einer Entzündungskaskade und der Konversion in den Sinusrhythmus erhöht (Viles-Gonzalez und Mehta 2011, S. 38) (Spragg et al. 2008, S. 627ff.) (Lakkireddy et al. 2014, S. 986) (Cappato et al. 2009, 1798–1803) (Takahashi et al. 2009, S. 221ff.). Aus diesem Grund ist die periprozedurale Antikoagulation ein wichtiger Aspekt zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen während einer Katheterablation. Eine adäquate

periprozedurale Antikoagulation kann zwar das thromboembolische Risiko reduzieren, birgt aber das Risiko für Blutungskomplikationen (Prudente et al. 2009, S. 59ff.).

### **4.3 Periprozedurale Antikoagulation**

Derzeit ist die Gabe von unfraktioniertem Heparin mit einer angestrebten „Activated Clotting Time“ (ACT) zwischen 300 und 400 Sekunden, abgesehen von der zusätzlichen periprozeduralen Antikoagulation während einer Katheterablation, weit verbreitet (Calkins et al. 2012, S. 195). In unserer Studie wurde eine Ziel-ACT zwischen 250 und 300 Sekunden in allen Gruppen angestrebt. Dieser Zielwert ist zwar niedriger, erwies sich aber in der Studie von Kaess et al, die ebenfalls im Deutschen Herzzentrum München durchgeführt wurde, als sicher (Kaess et al. 2015, S. 50). Dieses Ergebnis deckt sich ebenfalls mit der Studie von Winkle et al, die zeigte, dass eine linksatriale Katheterablation auch mit einer angestrebten, durchschnittlichen  $ACT \leq 210$  Sekunden sicher durchgeführt werden kann (Winkle et al. 2014, S. 963ff.). In unserer Studie zeigte sich retrospektiv, dass in der Apixaban Gruppe und in der Rivaroxaban Gruppe durchschnittlich, signifikant mehr unfraktioniertes Heparin während der Ablation benötigt wurde um die Ziel-ACT zu erreichen als in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten. In der Dabigatran Gruppe wurde zwar mehr Heparin verwendet als in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten, das Ergebnis war allerdings nicht signifikant unterschiedlich. Kaess et al. beschreibt, dass in seiner Studie Apixaban Patienten niedrigere ACT-Zielwerte erreichten, obwohl ihnen mehr Heparin intraprozedural verabreicht wurde als Phenprocoumon Patienten (Kaess et al. 2015, S. 50). Auch in der VENTURE-AF Studie wurde signifikant mehr Heparin in der Rivaroxaban Gruppe benötigt um die angestrebte ACT zu erreichen als in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten (Cappato et al. 2015, S. 1805ff.). In der Studie von Armbruster et al. erhielten NOAK Patienten, auch Patienten die Dabigatran einnahmen, ebenfalls signifikant mehr Heparin um die Ziel-ACT zu erreichen (Armbruster et al. 2015, S. 278ff.). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse und die Konsequenz bezüglich der intraprozeduralen Dosierung von Heparin und der angestrebten ACT bei NOAK Patienten ist derzeit noch nicht geklärt.

Das periprozedurale Antikoagulationsmanagement vor, während und nach einer Katheterablation wurde lange Zeit nicht einheitlich durchgeführt (Bhave und Knight 2013, S. 463). Seit wenigen Jahren hat sich die kontinuierliche Gabe von Vitamin K Antagonisten bei therapeutischem INR, bei signifikant niedrigeren thromboembolischen Komplikationen und Blutungskomplikationen gegenüber dem Bridging mit niedermolekularem Heparin

durchgesetzt (Di Biase et al. 2014, S. 2638ff.). Allerdings haben Vitamin K Antagonisten auch bekannte Nachteile wie z.B. die Wechselwirkung mit bestimmten Nahrungsmitteln, die zahlreichen medikamentösen Interaktionen, die thrombogene Wirkung zu Beginn der Therapie, das schmale therapeutische Spektrum und die daraus resultierende Notwendigkeit der wiederholten Gerinnungskontrolle und Anpassung der Dosierung (Ansell et al. 2008, S. 160ff.). Das birgt das Risiko eines subtherapeutischen INRs und thrombogener Komplikationen zum Zeitpunkt der Ablation (Lakkireddy et al. 2014, S. 986).

Seit der Zulassung der neuen, oralen Antikoagulanzen zur Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern, werden immer mehr Patienten mit Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban oder Edoxaban behandelt. NOAKs haben in der Anwendung einige Vorteile gegenüber Vitamin K Antagonisten z.B. den schnellen Wirkungseintritt und die kurze Halbwertszeit, das Fehlen der Notwendigkeit einer Gerinnungskontrolle und weniger medikamentöse Wechselwirkungen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) - September 2012, S. 24f.). In der aktuellen Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 wird erstmals eine Empfehlung zugunsten der NOAKs ausgesprochen, ausgenommen sind Patienten mit Herzklappenprothesen, mit mittel- bis hochgradiger Mitralklappenstenose oder mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (Kirchhof et al. 2016, S. 27f.). Laut der Leitlinie sollten NOAKs bei einer Neueinstellung gegenüber Vitamin K Antagonisten bevorzugt werden, da bei der Behandlung mit NOAKs weniger kardiovaskuläre Todesfälle (9-13 %) und deutlich weniger intrakranielle Blutungen (ca. 50 % Reduktion) beobachtet wurden (Kirchhof et al. 2016, S. 28) (Eckardt et al. 2017, S. 196) (Ruff et al. 2014, S. 955ff.). Das bedeutet in Zukunft eine Zunahme an Patienten, die mit NOAKs behandelt werden und an denen eine Katheterablation durchgeführt wird. Die Sicherheit der NOAKs während einer Katheterablation bzw. das optimale periprozedurale Antikoagulationsmanagement ist nach wie vor Gegenstand intensiver Forschung.

#### **4.4 Dabigatran vs. Vitamin K Antagonisten**

Dabigatran wurde 2011 in Europa als erstes neues orales Antikoagulans zur Prävention von Schlaganfällen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern in einer Dosierung von 2 x 150 mg/d oder 2 x 110 mg/d zugelassen. Es ist ein direkter, reversibler Thrombinhemmer, hat einen Wirkungseintritt von 2 Stunden, eine HWZ von 12-14 Stunden und wird zu 85 % renal eliminiert. (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) - September 2012, S. 14ff.)

Für die Zulassung entscheidend war die RE-LY Studie, die Dabigatran mit Warfarin verglich.

Sie zeigte, dass im Vergleich zu Warfarin unter Dabigatran - in einer Dosierung von 150 mg - signifikant weniger thromboembolische Komplikationen auftraten, bei einer ähnlichen Anzahl schwerer Blutungskomplikationen. Unter Dabigatran - in einer Dosierung von 110 mg – zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der thromboembolischen Komplikationen im Vergleich zu Warfarin, aber es traten signifikant weniger schwere Blutungskomplikationen auf. In beiden Dosierungen war die Rate hämorrhagischer Schlaganfälle und intrakranieller Blutungen signifikant niedriger als unter Warfarin. (Connolly SJ et al. 2009, S. 1139ff.)

Wie sich Dabigatran periprozedural während einer Katheterablation verhält, war in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung. Kim et al. kam zu dem Schluss, dass Dabigatran gleich sicher und effektiv ist wie Warfarin, wenn es ca. 24 Stunden vor der Ablation pausiert wird und eine ACT von 300 bis 350 Sekunden während der Katheterablation angestrebt wird (Kim et al. 2013, S. 483ff.). Lakkireddy hingegen warnte vor einem erhöhten Blutungsrisiko bei gleichzeitig erhöhtem Thromboembolie-Risiko bei periprozedural nahezu kontinuierlicher Gabe von Dabigatran. Die Morgendosis von Dabigatran wurde am Interventionstag pausiert und während der Ablation wurde eine ACT von 300 bis 400 Sekunden angestrebt. (Lakkireddy et al. 2012, S. 1168ff.) In unserer Studie wurde die Hälfte der sonst üblichen Morgendosis am Tag der Ablation verabreicht. Es wurde periprozedural eine ACT von 250-300 Sekunden angestrebt. Bezüglich Blutungskomplikationen erwies sich Dabigatran als zumindest gleich sicher wie Warfarin. Tendenziell schnitt Dabigatran sogar besser ab als Warfarin, da sich signifikant weniger Major Blutungen zeigten. Bezüglich der Sicherheit von Dabigatran während einer Katheterablation bestand lange Zeit kein Konsensus. Bis im Jahr 2017 mit der RE-CIRCUIT Studie die erste randomisiert kontrollierte Studie erschien, die kontinuierlich verabreichtes Dabigatran (2 x 150 mg/Tag) mit kontinuierlich verabreichten Warfarin während einer Katheterablation untersuchte. Die Ergebnisse der RE-CIRCUIT Studie decken sich mit den Ergebnissen unserer Studie. Die Inzidenz von Major Blutungen war signifikant niedriger in der Dabigatran Gruppe ( $p < 0,001$ ) als in der Warfarin Gruppe. Bezüglich Minor Blutungen zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. (Calkins et al. 2017, S. 1627) Die kontinuierliche Gabe von Dabigatran scheint zumindest gleich sicher zu sein wie die kontinuierliche Gabe von Warfarin periprozedural während einer Katheterablation.

#### **4.5 Rivaroxaban vs. Vitamin K Antagonisten**

Rivaroxaban wurde 2011 als zweites NOAK in einer Dosierung von 15 mg/d oder 20 mg/d zur Prävention von Schlaganfällen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Es ist ein



direkter, reversibler Hemmer von Faktor Xa, hat einen Wirkungseintritt von 2- 4 Stunden, eine HWZ von 5- 9 Stunden bei Jüngeren (11- 13 Stunden bei Älteren) und wird zu 33 % renal eliminiert. (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft September 2016, S. 28) Grundlage für die Zulassung von Rivaroxaban war die ROCKET-AF Studie, die Rivaroxaban mit Warfarin verglich. Sie zeigte, dass Rivaroxaban Warfarin bezüglich thromboembolischer Komplikationen nicht unterlegen ist und schwere Blutungen insgesamt ähnlich häufig in beiden Gruppen auftraten. Intrakranielle Blutungen und tödliche Blutungen traten unter Rivaroxaban signifikant seltener auf als unter Warfarin. (Patel Manesh R. et al. 2011, S. 883ff.)

Wie sich Rivaroxaban während einer Katheterablation verhält wurde in den letzten Jahren intensiv erforscht. In unserer Studie wurde Rivaroxaban nicht pausiert. Es wurde die Hälfte der sonst morgendlichen Dosis am Tag der Intervention verabreicht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Blutungskomplikationen zwischen der Rivaroxaban Gruppe und der Gruppe der Vitamin K Antagonisten. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Studie von Lakkireddy et al., die zu dem Schluss kam, dass kontinuierlich verabreichtes Rivaroxaban während einer Katheterablation gleich sicher und effektiv ist wie kontinuierlich verabreichtes Warfarin. In der Studie von Lakkireddy et al. wurde Rivaroxaban in üblicher Dosis jeweils abends verabreicht, so auch am Tag der Intervention. Während der Ablation wurde eine ACT von 300 bis 400 Sekunden angestrebt. (Lakkireddy et al. 2014, S. 985f.) 2015 erschien die VENTURE-AF Studie, die erste prospektive randomisierte Studie, die kontinuierlich verabreichtes Rivaroxaban mit kontinuierlich verabreichten Vitamin K Antagonisten während einer Katheterablation verglich. In der VENTURE-AF Studie zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Blutungskomplikationen und Thromboembolien zwischen den beiden Gruppen. (Cappato et al. 2015, S. 1805ff.) Kontinuierlich verabreichtes Rivaroxaban während einer Katheterablation scheint gleich sicher zu sein wie kontinuierlich verabreichte Vitamin K Antagonisten.

#### **4.6 Apixaban vs. Vitamin K Antagonisten**

Nach dem Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“ (2012) wurde Apixaban 2012 als drittes NOAK in einer Dosierung von 2 x 5 mg/d zur Prävention von Schlaganfällen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Es ist ein direkter reversibler Hemmer von Faktor Xa, hat einen Wirkungseintritt von 3- 4 Stunden, eine Halbwertszeit von 12 Stunden und wird zu ca. 27 % renal eliminiert. (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft September 2016, S. 22ff.)

In der ARISTOTLE Studie wurde Apixaban gegen Warfarin bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem Risikofaktor getestet. Der kombinierte Endpunkt, ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle, zeigte sich signifikant seltener in der Apixaban Gruppe als in der Warfarin Gruppe, was auf eine Reduktion der Anzahl der hämorrhagischen Schlaganfälle zurückzuführen war. Die Rate schwerer Blutungen und die Gesamtmortalität waren ebenfalls signifikant niedriger in der Apixaban Gruppe. (Granger Christopher B. et al. 2011, S. 981ff.)

Wie sich Apixaban während einer Katheterablation verhält wurde in den letzten Jahren intensiv erforscht. In unserer Studie wurde die Hälfte der sonst üblichen Morgendosis von Apixaban am Tag der Ablation verabreicht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl an Blutungskomplikationen zwischen der Apixaban Gruppe und der Gruppe der Vitamin K Antagonisten. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Studie von Di Biase et al., der kontinuierlich verabreichtes Apixaban mit kontinuierlich verabreichtem Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern während einer Katheterablation verglich. Die Patienten erhielten am Tag der Intervention die übliche Morgendosis Apixaban. In der Studie von Di Biase et al. zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl an Blutungskomplikationen zwischen den beiden Gruppen. Thromboembolische Komplikationen traten in keiner der beiden Gruppen auf. (Di Biase et al. 2015, S. 1162ff.) In der Studie von Kaess et al. wurde am Tag der Ablation nur die Hälfte der sonst üblichen Morgendosis von Apixaban verabreicht. Während der Ablation wurde eine ACT von 250 bis 300 s angestrebt. Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl an Blutungskomplikationen zwischen der Apixaban Gruppe und der Phenprocoumon Gruppe. Thromboembolische Komplikationen traten in keiner der beiden Gruppen auf. (Kaess et al. 2015, S. 47ff.) Katheterablationen unter kontinuierlicher Antikoagulation mit Apixaban scheinen gleich sicher zu sein wie unter kontinuierlicher Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten. Die Bestätigung dieser Ergebnisse durch eine randomisiert kontrollierte Studie steht noch aus. Die AXAFA-AFNET 5 Studie, eine aktuell noch laufende, randomisierte, verblindete Studie, vergleicht kontinuierlich verabreichtes Apixaban mit kontinuierlich verabreichten Vitamin K Antagonisten während einer Katheterablation (Di Biase et al. 2017, S. 132ff.). Die Ergebnisse dieser Studie liegen zurzeit noch nicht vor.

#### **4.7 Pseudoaneurysmen und AV-Fisteln**

Wegen der hohen Komplexität der Katheterablation bei Vorhofflimmern mit einem notwendigen transeptalen Zugang zum linken Vorhof, intensiver Antikoagulation und komplexer Manipulationen von Kathetern im linken Vorhof sind Komplikationen unvermeidbar (Kuck et al. 2017, S. 166f.). Zu den wichtigsten schweren Komplikationen nach Katheterablationen zählen laut Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 (S. 47): Schlaganfälle und TIA (< 1 %), Perikardtamponaden (1-2 %), Pulmonalvenenstenosen (>1 %) und die Verletzungen des Ösophagus (< 0,5 %). Allerdings sind die vaskulären Komplikationen, mit 2-4 %, die häufigsten Komplikationen. (Kirchhof et al. 2016, S. 47) Der Schwerpunkt dieser Studie liegt auf den peripher vaskulären Komplikationen in der Leiste, den Pseudoaneurysmen und AV-Fisteln. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der NOAKs und der Gruppe der Vitamin K Antagonisten bezüglich der Anzahl an Pseudoaneurysmen. Die Detektion erfolgte routinemäßig über die körperliche und duplexsonografische Untersuchung der Leiste nach der Ablation. Alle Pseudoaneurysmen wurden entweder mittels Kompression oder mittels Thrombin-Injektion verschlossen, eine Operation war in keinem Fall nötig. Die Thrombin-Injektion erwies sich in unserer Studie als sicheres und effektives Mittel zur Behandlung von Pseudoaneurysmen.

In dieser Studie traten signifikant weniger AV-Fisteln in der Apixaban und Dabigatran Gruppe auf als in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten. Die Rivaroxaban Gruppe verhielt sich diesbezüglich ähnlicher zur Gruppe der Vitamin K Antagonisten. In 18 Fällen wurde konservativ behandelt und in 6 Fällen mussten die AV-Fistel operativ verschlossen werden. Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass multiple Einflussfaktoren denkbar sind z.B. die Erfahrung des behandelnden Arztes in der Punktion der Leistengefäße, der BMI des Patienten, eventuelle Voroperationen in der Leiste, vorherige Interventionen in der Leiste, anatomische Variationen der Gefäße etc.; Einflussfaktoren, die dieses Ergebnis möglicherweise verfälscht haben, wurden in dieser Studie nicht näher analysiert. Weitere Studien wären notwendig um die Auswirkungen von NOAKs auf das Auftreten von AV-Fisteln in der Leiste nach einer Katheterablation zu klären.

#### **4.8 Vergleichbarkeit verschiedener Studien**

Vergleicht man verschiedene Studien zum Thema Sicherheit von NOAKs während einer Katheterablation, stößt man auf unterschiedliche Schwierigkeiten. Zum einen gibt es

Differenzen bezüglich des periprozeduralen Antikoagulationsmanagements. In manchen Studien wurden NOAKs unterbrochen verabreicht und mit kontinuierlich verabreichten Vitamin K Antagonisten verglichen (Stepanyan et al. 2014, S. 34) (Armbruster et al. 2015, S. 283). In unserer Studie wurden NOAKs zwar kontinuierlich verabreicht, aber ähnlich wie in der Studie von Kaess et al. wurde am Tag der Ablation nur die Hälfte der sonst üblichen Dosis eingenommen (Kaess et al. 2015, S. 47ff.). In jüngeren randomisierten Studien werden NOAKs kontinuierlich in üblicher Dosierung auch am Interventionstag verabreicht (Cappato et al. 2015, S. 1806) (Calkins et al. 2017, S. 1629). Zum anderen werden Blutungskomplikationen häufig unterschiedlich definiert. Die Grundlage der Blutungsklassifikation dieser Studie war der Konsensusreport für standardisierte Blutungsdefinitionen bei kardiovaskulär klinischen Studien der akademischen Forschungsgemeinschaft für Blutungen (Mehran et al. 2011, S. 2743f.). Es wurde zwischen lebensbedrohlichen Blutungen, Major Blutungen und Minor Blutungen unterschieden. Andere Studien differenzierten lediglich Major Blutungen und Minor Blutungen. Calkins et al. berief sich auf die Blutungsdefinitionen der Internationalen Gemeinschaft für Thrombose und Hämostase (ISTH) (Calkins et al. 2017, S. 1629) (Schulman und Kearon 2005, S. 692ff.). Cappato et al. orientierte sich sowohl an der Blutungsdefinition von Mehran et al. als auch an der Blutungsdefinition der ISTH (Cappato et al. 2015, S. 1806) (Mehran et al. 2011, S. 2743f.) (Schulman und Kearon 2005, S. 692ff.).

#### **4.9 Antidots gegen NOAKs**

Die Angst vor Blutungskomplikationen bei Katheterablationen unter laufender Antikoagulation mit NOAKs ist groß, obwohl viele Studienergebnisse zeigen, dass NOAKs zumindest gleich sicher sind wie kontinuierlich verabreichte Vitamin K Antagonisten (Di Biase et al. 2015, S. 1162ff.) (Calkins et al. 2017, S. 1627) (Cappato et al. 2015, S. 1805ff.). Die Sorge über fehlende Handlungsmöglichkeiten bei lebensbedrohlichen Blutungen unter NOAKs, besteht nicht zuletzt auf Grund von fehlenden Antidots. Für Dabigatran wurde bereits 2015 ein Antidot zugelassen. Idarucizumab ist ein Antikörperfragment, das spezifisch freies und gebundenes Dabigatran bindet und dadurch neutralisiert (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft September 2016, S. 31). Ein Antidot für alle Faktor Xa Hemmer wird noch erwartet. Ein vielversprechendes anti-Faktor-Xa-Antidot ist Andexanet alfa. Es bindet, als inaktive Form von Faktor Xa, Faktor-Xa-Hemmer wie Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban (Connolly et al. 2016, S. 1131) (Siegal et al. 2015, S. 2413). Außerdem liegt eine Studie an gesunden Probanden vor, die zeigte, dass man die antikoagulatorische Wirkung von

Rivaroxaban mit Prothrombin Konzentraten antagonisieren kann (Eerenberg et al. 2011, S. 1573ff.). Die Sorge über mögliche Blutungskomplikationen unter kontinuierlicher Antikoagulation mit NOAKs während einer Katheterablation, wird wahrscheinlich erst dann schwinden, wenn Antidots gegen alle NOAKs zugelassen sind und Strategien für das Management von lebensbedrohlichen Blutungen vorliegen.

#### **4.10 Limitationen der Studie**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Register-Studie eines einzelnen medizinischen Zentrums, mit allen daraus resultierenden typischen Limitationen. Um eine möglichst große Fallzahl zu generieren wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich im Zeitraum 01. Januar 2013 bis 18. Juli 2014 einer Katheterablation im Deutschen Herzzentrum München unterzogen und bei Aufnahme mittels Vitamin K Antagonisten, Rivaroxaban, Dabigatran oder Apixaban antikoaguliert waren. Daraus ergaben sich einerseits unterschiedliche Gruppengrößen (Vitamin K Antagonisten n = 684, Apixaban n = 218, Dabigatran n = 121, Rivaroxaban n = 590), andererseits zeigten sich retrospektiv Differenzen zwischen den einzelnen Antikoagulationsgruppen in den klinischen Parametern der Patienten. Während die Dabigatran Gruppe in den klinischen Parametern der Gruppe der Vitamin K Antagonisten ähnlich war, unterschieden sich die Rivaroxaban Gruppe und die Apixaban Gruppe deutlich von der Gruppe der Vitamin K Antagonisten. Die Rivaroxaban Gruppe hatte einen niedrigeren Frauenanteil als die Gruppe der Vitamin K Antagonisten. Insgesamt wirkte die Apixaban und Rivaroxaban Gruppe etwas jünger und gesünder als die Gruppe der Vitamin K Antagonisten. Die Patienten der Apixaban und Rivaroxaban Gruppen hatten weniger Vorerkrankungen und weniger Katheterablationen in der Vorgeschichte. Auch die Verteilung der Herzrhythmusstörungen war nicht einheitlich zwischen den Antikoagulationsgruppen. Die Apixaban Gruppe hatte einen höheren Anteil an Patienten mit permanenten Vorhofflimmern und daher einen geringeren Anteil an Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern und Vorhofflattern als die Gruppe der Vitamin K Antagonisten. Die Rivaroxaban Gruppe hatte lediglich mehr Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern als die Gruppe der Vitamin K Antagonisten. Ventrikuläre Tachykardien zeigten sich vor allem in der Gruppe der Vitamin K Antagonisten. Diese Unterschiede in den klinischen Parametern der Patienten könnten das Ergebnis dieser Studie durchaus beeinflusst haben. Überdies spiegelt diese Studie nur den Zeitraum des Krankenhausaufenthaltes eines Patienten wieder. Es wurden keine Daten über den Antikoagulationszeitraum vor dem Krankenhausaufenthalt erhoben. Da die Daten retrospektiv

analysiert wurden, gab es auch kein Follow-up von einigen Wochen nach dem Krankenhausaufenthalt um spätere Komplikationen zu ermitteln. Insgesamt haben die einzelnen Antikoagulationsgruppen nur eine moderate Größe und die Komplikationsrate ist sehr gering. Daher hätte eine größere Studie wahrscheinlich mehr Power um signifikante Unterschiede in der periprozeduralen Sicherheit von NOAKs im Vergleich zu Vitamin K Antagonisten zu detektieren. Nichtsdestotrotz spiegelt diese Studie den klinischen Alltag wieder und die Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von randomisierten Kohortenstudien wie der VENTURE-AF und der RECIRCUIT-AF (Cappato et al. 2015, S. 1805ff.) (Calkins et al. 2017, S. 1627).

## **5 Zusammenfassung**

In dieser retrospektiven Registerstudie des Deutschen Herzzentrums München erwies sich die periprozedural kontinuierliche Antikoagulation mit Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban als gleich sicher wie die periprozedural kontinuierliche Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten während einer Katheterablation. Dabigatran schnitt bezüglich Blutungskomplikationen tendenziell etwas besser ab als die Gruppe der Vitamin K Antagonisten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Pseudoaneurysmen zwischen den Antikoagulationsgruppen. Weitere randomisierte Studien sind notwendig, um die Sicherheit von kontinuierlich verabreichten NOAKs, insbesondere die Sicherheit von Apixaban, während einer Katheterablation zu belegen und um den Einfluss von kontinuierlich verabreichten NOAKs auf die peripher vaskuläre Komplikationsrate nach Katheterablationen zu testen. Außerdem wäre ein Vergleich der einzelnen NOAKs untereinander bezüglich deren Sicherheit und Effektivität während einer Katheterablation wünschenswert.

## 6 Verzeichnisse

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
ACT	Activated Clotting Time
ASS	Aspirin
AT, EAT, FAT	ektope (fokale) atriale Tachykardie
AV-Fistel	aterio-venöse Fistel
AV-Block	atrioventrikulärer Block
AV-Überleitung	atrioventrikuläre Überleitung
AVRT	atrioventrikuläre Reentry-Tachykardie
AVNRT	AV-Knoten Reentrytachykardie
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
COPD	Chronisch obstructive Lungenerkrankung
DC-Ablation	Gleichstrom-Ablation
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
F	French
Faktor II	Gerinnungsfaktor zwei (II)
Faktor VII	Gerinnungsfaktor sieben (VII)
Faktor IX	Gerinnungsfaktor neun (IX)
Faktor X	Gerinnungsfaktor Zehn (X)
Faktor Xa	Aktivierter Gerinnungsfaktor Zehn (X)
Hb	Hämoglobin
HF	Hochfrequenzstrom
HWZ	Halbwertszeit
INR	International Normalized Ratio
ISTH	International Society of Thrombosis and Haemostasis
IU	International Units, Internationale Einheit
J	Joule
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion



ms	Millisekunden
NaCl	Natrium-Chlorid
NOAKs	Neue Orale Antikoagulantien (Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban)
NYHA	New York Heart Association
RF	Radiofrequenz
s	Sekunden
SA-Block	Sinuatraler Block
TEE	Transesophageal Echocardiography
V.	Vene
v.a.	Vor allem
VKA	Vitamin K Antagonisten
vs.	versus
VVI	Ventrikel-Ventrikel-Inhibierungs-Schrittmacher
WPW	Wolff-Parkinson-White Syndrom
Z.n.	Zustand nach

## **6.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abbildung 1: Aufbau der Studie	Seite 31
Tabelle 1: Der CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	Seite 14
Tabelle 2: Der HAS-BLED-Score	Seite 14
Tabelle 3: Klinische Parameter	Seite 43-44
Tabelle 4: Prozedurale Parameter	Seite 45
Tabelle 5: Pseudoaneurysmen und AV-Fisteln	Seite 47
Tabelle 6: Blutungskomplikationen	Seite 54-55

### 6.3 Literaturverzeichnis

#### Literatur

Airaksinen KEJ, Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, Hartikainen JEK (2013) Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation; The FinCV (Finnish CardioVersion) study. *Journal of the American College of Cardiology* 62:1187–1192. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.089

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, Saliba W, Chung MK (2015) Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients; A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC. Clinical electrophysiology* 1:200–209. doi:10.1016/j.jacep.2015.02.018

Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, Della Bella P, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, Kautzner J, Kay GN, Kuck K-H, Lerman BB, Marchlinski F, Reddy V, Schalij M-J, Schilling R, Soejima K, Wilber D (2009) EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 11:771–817. doi:10.1093/europace/eup098

Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G (2008) Pharmacology and management of the vitamin K antagonists; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133:160-198. doi:10.1378/chest.08-0670

Armbruster HL, Lindsley JP, Moranville MP, Habibi M, Khurram IM, Spragg DD, Berger RD, Calkins H, Marine JE (2015) Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. *The Annals of pharmacotherapy* 49:278–284. doi:10.1177/1060028014563950

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (September 2016) Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“ (2., überarbeitete Auflage; V4); Empfehlungen zum Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzen Dabigatran (Pradaxa®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®):1–52

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) - September 2012 (2012) Leitfaden der AkdÄ: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern; Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®):1–32

AstraZeneca GmbH (2006) Melagatran AstraZeneca 3 mg/0,3 ml Injektionslösung/ Exanta® 24 mg Filmtabletten Marktrücknahme:1–2

Barnett SD, Ad N (2006) Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation; A meta-analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 131:1029–1035. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.10.020

Bayer Pharma AG (September 2016) Fachinformation "Xarelto® 20 mg Filmtabletten":1–12

Becker R, Berkowitz SD, Breithardt G, Califf RM, Fox K, Hacke W, Halperin J, Hankey G, Mahaffey K, Nessel C, Singer D et al. (2010) Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *American heart journal* 159:340-347.e1. doi:10.1016/j.ahj.2009.11.025

Bhave PD, Knight BP (2013) Optimal strategies including use of newer anticoagulants for prevention of stroke and bleeding complications before, during, and after catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter. *Current treatment options in cardiovascular medicine* 15:450–466. doi:10.1007/s11936-013-0242-9

Blomström-Lundqvist C, Johansson B, Berglin E, Nilsson L, Jensen SM, Thelin S, Holmgren A, Edvardsson N, Källner G, Blomström P (2007) A randomized double-blind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery; The SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *European heart journal* 28:2902–2908. doi:10.1093/eurheartj/ehm378

Blomström-Lundqvist C, Scheinman M M, Aliot E M, Alpert J S, Calkins H, Camm A J, Campbell W B, Haines D E, Kuck K H, Lerman B L, Miller D D, Shaeffer Ch W, Stevenson

W G, Tomaselli G F (2003) ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias; A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). Am Coll Cardiol

Boehringer Ingelheim International GmbH (November 2015) Fachinformation: Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung:1–6

Boehringer Ingelheim International GmbH (Dezember 2015a) Gebrauchsinformation "Pradaxa 110mg Hartkapseln":1–7

Boehringer Ingelheim International GmbH (Dezember 2015b) Gebrauchsinformation "Pradaxa 150mg Hartkapseln":1–5

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (16.02.2018) Katheter- und Kryoablation – das Vorhofflimmern mit Wärme oder Kälte ausschalten | Vorhofflimmern.

<https://www.vorhofflimmern.de/content/katheter-und-kryoablation-das-vorhofflimmern-mit-waerme-oder-kaelte-ausschalten>. Zugegriffen: 16. Februar 2018

Boersma LVA, Castella M, van Boven W, Berruezo A, Yilmaz A, Nadal M, Sandoval E, Calvo N, Brugada J, Kelder J, Wijffels M, Mont L (2012) Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST); A 2-center randomized clinical trial. Circulation 125:23–30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.074047

Brembilla-Perrot B, Girerd N, Sellal JM, Olivier A, Manenti V, Villemin T, Beurrier D, Chillou C de, Louis P, Selton O, de la Chaise, Arnaud Terrier (2014) Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation: impact of AF history, gender, and antiarrhythmic drug medication. Journal of cardiovascular electrophysiology 25:813–820. doi:10.1111/jce.12413

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG (Stand: Februar 2017a) Fachinformation "Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten":1–12

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG (Stand: Februar 2017b) Fachinformation "Eliquis® 5 mg Filmtabletten":1–10

Budera P, Straka Z, Osmančík P, Vaněk T, Jelínek Š, Hlavička J, Fojt R, Červinka P, Hulman M, Šmíd M, Malý M, Widimský P (2012) Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or

valvular heart disease plus atrial fibrillation; Final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *European heart journal* 33:2644–2652. doi:10.1093/eurheartj/ehs290

Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen S-A, Crijns HJG, Damiano RJ, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ (2007) HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation; Recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 9:335–379.

doi:10.1093/europace/eum120

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. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 2:349–361. doi:10.1161/CIRCEP.108.824789

Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al (2012) 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 33:171–257. doi:10.1007/s10840-012-9672-7

Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, Okumura K, Serota H, Nordaby M, Guiver K, Biss B, Brouwer MA, Grimaldi M (2017) Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine* 376:1627–1636. doi:10.1056/NEJMoa1701005

Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim Y-H, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A (2009) Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 53:1798–1803.

doi:10.1016/j.jacc.2009.02.022

Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim Y-H, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E (2010) Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 3:32–38. doi:10.1161/CIRCEP.109.859116

doi:10.1161/CIRCEP.109.859116

Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim Y-H, Klein G, Natale A, Packer D, Ricci C, Skanes A, Ranucci M (2011) Delayed cardiac tamponade after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation; A worldwide report. *Journal of the American College of Cardiology* 58:2696–2697. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.028

Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma C-S, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hügl BJ, Balasubramaniam R, Chillou C de, Davies DW, Fields LE, Natale A (2015) Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *European heart journal* 36:1805–1811. doi:10.1093/eurheartj/ehv177

Cheng DCH, Ad N, Martin J, Berglin EE, Chang B-C, Doukas G, Gammie JS, Nitta T, Wolf RK, Puskas JD (2010) Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery; A meta-analysis and systematic review. *Innovations (Philadelphia, Pa.)* 5:84–96.

doi:10.1097/IMI.0b013e3181d9199b

Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P (2003) Amiodarone versus placebo and classic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation; A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 41:255–262.

doi:10.1016/S0735-1097(02)02705-5

Chevalier P, Leizorovicz A, Maureira P, Carteaux J-P, Corbineau H, Caus T, DeBreyne B, Mabot P, Dechillou C, Deharo J-C, Barry S, Touboul P, Villemot J-P, Obadia J-F (2009) Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery; A prospective randomized multicentre study (SAFIR). *Archives of cardiovascular diseases* 102:769–775.

doi:10.1016/j.acvd.2009.08.010

Connolly SJ, Milling TJ, JR, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Goodman S, Leeds J, Wiens BL, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Nakamya J, Lim WT, Crowther M (2016) Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *The New England journal of medicine* 375:1131–1141. doi:10.1056/NEJMoa1607887

Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S (2006) Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W); A randomised controlled trial. *The Lancet* 367:1903–1912. doi:10.1016/S0140-6736(06)68845-4

Connolly SJ et al. (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 361:2671; author reply 2674-5. doi:10.1056/NEJMc0909962

Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS (2012) Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 367:1587–1595. doi:10.1056/NEJMoa1113566

Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB, 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

Cristoni L, Tampieri A, Mucci F, Iannone P, Venturi A, Cavazza M, Lenzi T (2011) Cardioversion of acute atrial fibrillation in the short observation unit; Comparison of a protocol focused on electrical cardioversion with simple antiarrhythmic treatment. *Emergency medicine journal* : EMJ 28:932–937. doi:10.1136/emj.2009.083196

Dagres N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT, Piorkowski C (2009) Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures; Still cause for concern? *Journal of cardiovascular electrophysiology* 20:1014–1019. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01493.x

Daiichi-Sankyo Europe GmbH (Juli 2017) Fachinformation Lixiana 60 mg Filmtabletten:1–



Dankner R, Shahar A, Novikov I, Agmon U, Ziv A, Hod H (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* 112:270–278. doi:10.1159/000151703

Darby AE, DiMarco JP (2012) Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation* 125:945–957. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019935

Deisenhofer I (2014) Katheterablation bei persistierendem Vorhofflimmern; Status 2014. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 25:220–225. doi:10.1007/s00399-014-0338-2

DeRemer CE, Gujral JS, Thornton JW, Sorrentino RA (2011) Dabigatran falsely elevates point of care international normalized ratio results. *The American journal of medicine* 124:e5-6. doi:10.1016/j.amjmed.2011.02.009

Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, Gallinghouse GJ, Themistoclakis S, Rossillo A, Lakkireddy D, Reddy M, Hao S, Hongo R, Beheiry S, Zagrodzky J, Rong B, Mohanty S, Elayi CS, Forleo G, Pelargonio G, Narducci ML, Russo AD, Casella M, Fassini G, Tondo C, Schweikert RA, Natale A (2014) Periprocedural Stroke and Bleeding Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation With Different Anticoagulation Management; Results From the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) Randomized Trial. *Circulation* 129:2638–2644. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006426

Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, Deneke T, Martinek M, Mohanty S, Mohanty P, Prakash S, Bai R, Reddy M, Gianni C, Horton R, Bailey S, Sigmund E, Derndorfer M, Schade A, Mueller P, Szoelloes A, Sanchez J, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Gallinghouse GJ, Hongo RH, Beheiry S, Pürerfellner H, Burkhardt JD, Natale A (2015) Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation; Results from a multicenter study. *Heart rhythm* 12:1162–1168. doi:10.1016/j.hrthm.2015.02.028

Di Biase L, Callans D, Häusler KG, Hindricks G, Al-Khalidi H, Mont L, Cosedis Nielsen J, Piccini JP, Schotten U, Kirchhof P (2017) Rationale and design of AXAFA-AFNET 5; An investigator-initiated, randomized, open, blinded outcome assessment, multi-centre trial to

comparing continuous apixaban to vitamin K antagonists in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 19:132–138.

doi:10.1093/europace/euw368

Eckardt L, Deneke T, Diener HC, Hindricks G, Hoffmeister HM, Hohnloser SH, Kirchhof P, Stellbrink C (2017) Kommentar zu den 2016 Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management von Vorhofflimmern. *Kardiologie* 11:193–204.

doi:10.1007/s12181-017-0141-5

Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M (2011) Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 124:1573–1579.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017

Ehrlich JR, Cha T-J, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, Nattel S (2003) Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *The Journal of physiology* 551:801–813.

doi:10.1113/jphysiol.2003.046417

Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt J-U, Simoons ML, van de Werf F (2013) Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *The New England journal of medicine* 369:1206–1214.

doi:10.1056/NEJMoa1300615

Erik K. Paulson, Rendon C. Nelson, Charles E. Mayes, Douglas H. Sheafor, Michael H. Sketch, Jr., and Mark A. Kliewer (2001) Sonographically Guided Thrombin Injection of Iatrogenic Femoral Pseudoaneurysms; further experience of a single institution. *Am J Roentgenol*:309–316

Fareh S, Villemaire C, Nattel S (1998) Importance of Refractoriness Heterogeneity in the Enhanced Vulnerability to Atrial Fibrillation Induction Caused by Tachycardia-Induced Atrial Electrical Remodeling. *Circulation* 98:2202–2209. doi:10.1161/01.CIR.98.20.2202

Furniss SS, Sneyd JR (2015) Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart (British Cardiac Society)* 101:1526–1530

Fuster V., Rydén L. E., Cannom D. S., Crijns H. J., Curtis A. B., Ellenbogen K. A., Halperin J. L., Le Heuzey JY., Kay G. N., Lowe J. E., Olsson S. B., Prystowsky E. N., Tamargo J. L., Wann S. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation--Executive Summary. *Circulation* 114:700–752.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177031

Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK et al (2015) Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *The New England journal of medicine* 372:1399–1409.

doi:10.1056/NEJMoa1500528

Gitt AK, Smolka W, Michailov G, Bernhardt A, Pittrow D, Lewalter T (2013) Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation; Results of the German RHYTHM-AF Study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 102:713–723. doi:10.1007/s00392-013-0586-x

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001)

Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. *JAMA* 285:2370.

doi:10.1001/jama.285.18.2370

Go AS, Fang MC, Singer DE (2005) Antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Progress in cardiovascular diseases* 48:108–124. doi:10.1016/j.pcad.2005.06.007

Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, Murphy E (2007) A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone; 2007. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 4:1250–1259.

doi:10.1016/j.hrthm.2007.07.020

Granger Christopher B., Alexander John H., McMurray John J.V. et al (2011) Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*:981–992

Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, Brooks AG, Sanders P (2013) Complications of catheter ablation of atrial fibrillation; A systematic review. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 6:1082–1088.

doi:10.1161/CIRCEP.113.000768

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by

ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England journal of medicine* 339:659–666. doi:10.1056/NEJM199809033391003

Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England journal of medicine* 339:659–666. doi:10.1056/NEJM199809033391003

Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJP (2015) Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation; Systematic review and meta-analysis. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 17:370–378. doi:10.1093/europace/euu376

Hansen ML, Jepsen RMHG, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Køber L, Husted S, Torp-Pedersen C (2015) Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 17:18–23. doi:10.1093/europace/euu189

Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI (2007) Meta-analysis; Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 146:857. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007

Herold GuM (Hrsg) (2017) *Innere Medizin 2017; Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Gerold Herold, Köln

Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei A-C, Kruse J, McCarthy PM, Malaisrie SC (2016) Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*:1-81. doi:10.1002/14651858.CD011814.pub2

Kaess BM, Ammar S, Reents T, Dillier R, Lennerz C, Semmler V, Grebmer C, Bourrier F, Buiatti A, Kolb C, Deisenhofer I, Hessling G (2015) Comparison of safety of left atrial catheter ablation procedures for atrial arrhythmias under continuous anticoagulation with

apixaban versus phenprocoumon. *The American journal of cardiology* 115:47–51.

doi:10.1016/j.amjcard.2014.10.005

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

Khan IA (2001) Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 37:542–547.

doi:10.1016/S0735-1097(00)01116-5

Khan IA (2003) Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *International journal of cardiology* 87:121–128.

doi:10.1016/S0167-5273(02)00467-9

Kim J-S, She F, Jongnarangsin K, Chugh A, Latchamsetty R, Ghanbari H, Crawford T, Suwanagool A, Sinno M, Carrigan T, Kennedy R, Saint-Phard W, Yokokawa M, Good E, Bogun F, Pelosi F, Morady F, Oral H (2013) Dabigatran vs warfarin for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm* 10:483–489.

doi:10.1016/j.hrthm.2012.12.011

Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer R-J, Seidl K-H, Böcker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M (2002) Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation; A randomised trial. *The Lancet* 360:1275–1279. doi:10.1016/S0140-6736(02)11315-8

Kirchhof P, Götte A, Gulba D, Hindricks G, Hohnloser SH (2010) 2010\_Pocket-Leitlinien\_Vorhofflimmern; Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern

Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, Ravens U, Samol A, Steinbeck G, Treszl A, Wegscheider K, Breithardt G (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. *The Lancet* 380:238–246. doi:10.1016/S0140-6736(12)60570-4

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed

with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European journal of cardiothoracic surgery* : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. doi:10.1093/ejcts/ezw313

Klein Allan L., Grimm Richard A., Murray R. Daniel, Apperson-Hansen Carolyn, Asinger Richard W., Black Ian W., Davidoff Ravin, Erbel Raimund, Halperin Jonathan L., Orsinelli David A., Porter Thomas R., Stoddard Marcus F., Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF (2001) Use of Transesophageal Echocardiography to Guide Cardioversion in Patients with Atrial Fibrillation // Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 344:1411–1420. doi:10.1056/NEJM200105103441901

Krul SPJ, Driessen AHG, van Boven WJ, Linnenbank AC, Geuzebroek GSC, Jackman WM, Wilde AAM, Bakker JMT de, Groot JR de (2011) Thoracoscopic video-assisted pulmonary vein antrum isolation, ganglionated plexus ablation, and periprocedural confirmation of ablation lesions; First results of a hybrid surgical-electrophysiological approach for atrial fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 4:262–270. doi:10.1161/CIRCEP.111.961862

Kuck K-H, Ernst S, Dorwarth U, Hoffmann E, Pitschner H, Tebbenjohanns J, Kottkamp H (2007) Leitlinien zur Katheterablation. *Clinical research in cardiology* : official journal of the German Cardiac Society 96:833–849. doi:10.1007/s00392-007-0590-0

Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque J-P, Tondo C (2016a) Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine* 374:2235–2245. doi:10.1056/NEJMoa1602014

Kuck K-H, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Treszl A, Metzner A, Eckardt L, Lewalter T, Breithardt G, Willems S (2016b) Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation; Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 9:e003337. doi:10.1161/CIRCEP.115.003337

Kuck K-H, Böcker D, Chun J, Deneke T, Hindricks G, Hoffmann E, Piorkowski C, Willems S (2017) Qualitätskriterien zur Durchführung der Katheterablation von Vorhofflimmern. *Kardiologie* 11:161–182. doi:10.1007/s12181-017-0146-0

Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vanga SR, Santangeli P, Swarup V, Pimentel R, Mansour MC, D'Avila A, Sanchez JE, Burkhardt JD, Chalhoub F, Mohanty P, Coffey J, Shaik N, Monir G, Reddy VY, Ruskin J, Natale A (2012) Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *Journal of the American College of Cardiology* 59:1168–1174. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.014

Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vallakati A, Mansour MC, Santangeli P, Gangireddy S, Swarup V, Chalhoub F, Atkins D, Bommana S, Verma A, Sanchez JE, Burkhardt JD, Barrett CD, Baheiry S, Ruskin J, Reddy V, Natale A (2014) Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *Journal of the American College of Cardiology* 63:982–988. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.039

Lall SC, Damiano RJ (2007) Surgical ablation devices for atrial fibrillation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 20:73–82. doi:10.1007/s10840-007-9186-x

Lapp H, Krakau Ingo (2014) *Das Herzkatheterbuch; Diagnostische und interventionelle Kathertertechniken*. Georg Thieme Verlag KG, s.l.

Lemery R, Birnie D, Tang ASL, Green M, Gollob M (2006) Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm* 3:387–396. doi:10.1016/j.hrthm.2006.01.009

Lim KT, Davis MJE, Powell A, Arnold L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R (2007) Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 9:498–505. doi:10.1093/europace/eum091

Lip GYH, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J, Blendea D, Nattel S, Bono J de, Conroy JM, Hess PL, Guasch E, Halperin JL, Kirchhof P, Cosio MDG, Camm AJ (2014) Contemporary management of atrial fibrillation; What can clinical registries tell us

about stroke prevention and current therapeutic approaches? *Journal of the American Heart Association* 3. doi:10.1161/JAHA.114.001179

Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hörmann P, Schmidt K, Horn N, Brinkmeier-Theofanopoulou M, Kunzmann K, Riexinger T, Schymik G, Merkel M, Schmitt C (2015) Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation; The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation* 132:1311–1319. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016871

Lüllmann H, Mohr K, Hein L (2010) *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]*. Thieme, Stuttgart

Magnuson EA, Vilain K, Wang K, Li H, Kwong WJ, Antman EM, Ruff CT, Giugliano RP, Cohen DJ (2015) Cost-effectiveness of edoxaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation based on results of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *American heart journal* 170:1140–1150. doi:10.1016/j.ahj.2015.09.011

McLellan AJA, Ling L-H, Azzopardi S, Lee GA, Lee G, Kumar S, Wong MCG, Walters TE, Lee JM, Looi K-L, Halloran K, Stiles MK, Lever NA, Fynn SP, Heck PM, Sanders P, Morton JB, Kalman JM, Kistler PM (2015) A minimal or maximal ablation strategy to achieve pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation; A prospective multi-centre randomized controlled trial (the Minimax study). *European heart journal* 36:1812–1821. doi:10.1093/eurheartj/ehv139

Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H (2011) Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 123:2736–2747. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449

Melby SJ, Zierer A, Bailey MS, Cox JL, Lawton JS, Munfakh N, Crabtree TD, Moazami N, Huddleston CB, Moon MR, Damiano RJ (2006) A new era in the surgical treatment of atrial fibrillation; The impact of ablation technology and lesion set on procedural efficacy. *Annals of surgery* 244:583–592. doi:10.1097/01.sla.0000237654.00841.26



Mikkelsen AP, Lindhardsen J, Lip GYH, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB (2012) Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 10:1745–1751. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04853.x

Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Scheiner MA, Lerman BB (2000) Transthoracic Cardioversion of Atrial Fibrillation; Comparison of Rectilinear Biphasic Versus Damped Sine Wave Monophasic Shocks. *Circulation* 101:1282–1287. doi:10.1161/01.CIR.101.11.1282

Mlekusch W, Haumer M, Minar E, Mlekusch I, Schillinger M (2005) Iatrogene Pseudoaneurysmen nach perkutanen Gefäßeingriffen. *Zeitschrift für Gefäßmedizin*:9–11

Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA (1964) A computer model of atrial fibrillation. *American heart journal* 67:200–220. doi:10.1016/0002-8703(64)90371-0

Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, Arribas F, Fernández-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matía R, Pérez-Villacastín J, Guerra JM, Ávila P, López-Gil M, Castro V, Arana JJ, Brugada J (2014) Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation; A multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *European heart journal* 35:501–507. doi:10.1093/eurheartj/eh457

Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A (1992) Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 85:I2-10

Naccarelli GV, Johnston SS, Lin J, Patel PP, Schulman KL (2010) Cost burden of cardiovascular hospitalization and mortality in ATHENA-like patients with atrial fibrillation/atrial flutter in the United States. *Clinical cardiology* 33:270–279. doi:10.1002/clc.20759

Patel Manesh R., Mahaffey Kenneth W., Garg Jyotsna, Pan Guohua, Singer Daniel E., Hacke Werner, Breithardt Günter, Halperin Jonathan L., Hankey Graeme J., Piccini Jonathan P., Becker Richard C., Nessel Christopher C., Paolini John F., Berkowitz Scott D., Fox Keith A.A., Califf Robert M. (2011) Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 365:883–891. doi:10.1056/NEJMc1112233

Pinger S (2011) *Repetitorium Kardiologie; Für Klinik, Praxis und Facharztprüfung ; mit 308 Tabellen.* Dt. Ärzte-Verl., Köln

Prudente LA, Moorman JR, Lake D, Xiao Y, Greebaum H, Mangrum JM, DiMarco JP, Ferguson JD (2009) Femoral vascular complications following catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 26:59–64. doi:10.1007/s10840-009-9402-y

Reisinger J, Gstrein C, Winter T, Zeindlhofer E, Hollinger K, Mori M, Schiller A, Winter A, Geiger H, Siostrzonek P (2010) Optimization of initial energy for cardioversion of atrial tachyarrhythmias with biphasic shocks. *The American journal of emergency medicine* 28:159–165. doi:10.1016/j.ajem.2008.10.028

Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagné 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. doi:10.1056/NEJM200003303421302

Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL, Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators (2008) Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *The New England journal of medicine* 358:2667–2677. doi:10.1056/NEJMoa0708789

Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JJ, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM (2014) Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation; A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 383:955–962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0

Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Guinet C, Gourmelin Y, Le Flem L, Rohde G, Martinoli JL (2012) Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thrombosis and haemostasis* 107:379–387. doi:10.1160/TH11-06-0391

Saoudi N, Cosio F, Waldo A, Chen SA, Iesaka Y, Lesh M, Saksena S, Salerno J, Schoels W (2001) A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases: a Statement from a Joint Expert Group from The Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and

the North American Society of Pacing and Electrophysiology; A Statement from a Joint Expert Group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European heart journal* 22:852–866. doi:10.1053/euhj.2001.2658

Schaffer B, Hoffmann BA, Sultan A, Schreiber D, Akbulak O, Moser J, Steven D, Willems S (2014) Katheterablation von paroxysmalem Vorhofflimmern - aktuelle Aspekte. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 25:214–219. doi:10.1007/s00399-014-0332-8

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. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 8:18–24. doi:10.1161/CIRCEP.114.001943

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 beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 20:222–230. doi:10.1111/acem.12091

Schulman S, Kearon C (2005) Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 3:692–694. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x

Siegel DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA (2015) Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *The New England journal of medicine* 373:2413–2424. doi:10.1056/NEJMoa1510991

Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D (1995) Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. N Engl J Med* 333:77–82. doi:10.1056/NEJM199507133330201

Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Raisch DW, Ezekowitz MD (2005) Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 352:1861–1872.

doi:10.1056/NEJMoa041705

Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJGM, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH (2007) Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *The New England journal of medicine* 357:987–999. doi:10.1056/NEJMoa054686

Siu C-W, Lau C-P, Lee W-L, Lam K-F, Tse H-F (2009) Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. *Critical care medicine* 37:2174-9; quiz 2180.

doi:10.1097/CCM.0b013e3181a02f56

Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GYH, Svensson PJ, Sjalander A (2015) Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thrombosis and haemostasis* 113:1370–1377. doi:10.1160/TH14-10-0859

Spector P, Reynolds MR, Calkins H, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I (2009) Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *The American journal of cardiology* 104:671–677. doi:10.1016/j.amjcard.2009.04.040

Spragg DD, Dalal D, Cheema A, Scherr D, Chilukuri K, Cheng A, Henrikson CA, Marine JE, Berger RD, Dong J, Calkins H (2008) Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 19:627–631.

doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01181.x

Stepanyan G, Badhwar N, Lee RJ, Marcus GM, Lee BK, Tseng ZH, Vedantham V, Olgin J, SCHEINMAN M, Gerstenfeld EP (2014) Safety of new oral anticoagulants for patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 40:33–38. doi:10.1007/s10840-014-9888-9

Stiles MK, John B, Wong CX, Kuklik P, Brooks AG, Lau DH, Dimitri H, Roberts-Thomson KC, Wilson L, Sciscio P de, Young GD, Sanders P (2009) Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the "second factor". *Journal of the American College of Cardiology* 53:1182–1191. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.054

Takahashi A, Kuwahara T, Takahashi Y (2009) Complications in the catheter ablation of atrial fibrillation; Incidence and management. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 73:221–226

The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators (1989) Preliminary report; Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 321:406–412.  
doi:10.1056/NEJM198908103210629

Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshoj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GYH, Larsen TB (2015) Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart (British Cardiac Society)* 101:1446–1455. doi:10.1136/heartjnl-2015-307550

Van Gelder IC, Groenveld Hessel F, Crijns Harry JGM, Tuininga Ype S, Tijssen Jan GP, Alings AM, Hillege HL., Bergsma-Kadijk JA., Cornel JH., Kamp O, Tukkie R, Bosker HA., Van Veldhuisen DJ., Van den Berg MP. (2010) Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 362:1363–1373

Verma A, Sanders P, Macle L, Deisenhofer I, Morillo CA, Chen J, Jiang C-y, Ernst S, Mantovan R (2012) Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial-Part II (STAR AF II); Design and rationale. *American heart journal* 164:1-6.e6.  
doi:10.1016/j.ahj.2012.04.002

Verma A, Jiang C-y, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque J-P, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P (2015) Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 372:1812–1822. doi:10.1056/NEJMoa1408288

Viles-Gonzalez JF, Mehta D (2011) Thromboembolic risk and anticoagulation strategies in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Current cardiology reports* 13:38–42. doi:10.1007/s11886-010-0153-2

Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S (2011) Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *The Journal of clinical investigation* 121:2955–2968.  
doi:10.1172/JCI46315

Wang J-G, Xin M, Han J, Li Y, Luo T-G, Wang J, Meng F, Meng X (2014) Ablation in selective patients with long-standing persistent atrial fibrillation; Medium-term results of the

Dallas lesion set. *European journal of cardio-thoracic surgery* : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 46:213–220. doi:10.1093/ejcts/ezt593

Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A (2005) Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation; A randomized trial. *JAMA* 293:2634–2640. doi:10.1001/jama.293.21.2634

Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL, Damiano RJ (2012) The cox-maze procedure for lone atrial fibrillation; A single-center experience over 2 decades. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 5:8–14. doi:10.1161/CIRCEP.111.963819

Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, Paola A de, 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 (2010) Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation; A randomized controlled trial. *JAMA* 303:333–340. doi:10.1001/jama.2009.2029

Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA (2014) Atrial fibrillation ablation using open-irrigated tip radiofrequency: experience with intraprocedural activated clotting times  $\leq 210$  seconds. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 11:963–968. doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.013

Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD (2002) A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation // A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 347:1825–1833. doi:10.1056/NEJMoa021328

## 7 Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Heribert Schunkert, dem Direktor der Klinik für Herz-Kreislaufkrankungen im Deutschen Herzzentrum München, für die Möglichkeit als Doktorandin in der Klinik tätig zu sein.

Mein besonderer Dank gilt vor allem Frau Prof. Dr. Ilka Ott, die mich in Ihr wissenschaftliches Team aufnahm und mir ermöglichte wissenschaftliches Arbeiten zu erlernen. Besonders dankbar bin ich Ihr für die exzellente und engagierte Betreuung in allen Phasen dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch Frau Prof. Dr. Isabel Deisenhofer und dem Team der Elektrophysiologie, die mir Fragen zum Thema Elektrophysiologie beantworteten und mir ermöglichten bei Elektrophysiologische Untersuchungen und Katheterablationen anwesend zu sein.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Mentor Dr. Philipp Groha, der mich vor allem in der Anfangsphase der Arbeit bei der Datenerhebung unterstützte und mir den Einstieg in das wissenschaftliche Arbeiten und in die Thematik erleichterte.

Mein Dank gilt auch meinem Studienkollegen Karl Dewitz, ebenfalls Doktorand von Frau Prof. Dr. Ilka Ott, der mir mit technischem Know-how bei der statistischen Auswertung der Daten zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Ärzten, die in der Angiologischen Ambulanz des DHZ-Münchens tätig waren und mir, wenn möglich, trotz des laufenden Klinikbetriebs immer die Räumlichkeit und das nötige Equipment zum Arbeiten zur Verfügung stellten.

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie bedanken. Durch ihre Unterstützung und Aufmunterung trugen sie wesentlich zur Fertigstellung der Arbeit bei.