

Aus der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Antikoagulation und Katheterablation bei Vorhofflimmern –
Periinterventionelle Komplikationen und deren Prädiktoren**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Scott Achterkamp
aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
1 Abstract	8
2 Einleitung	12
2.1 Definition.....	12
2.2 Epidemiologie des Vorhofflimmerns	13
2.3 Klinik und Komplikationen	15
2.4 Pathophysiologie	16
2.5 Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern.....	17
2.6 Behandlungsformen.....	18
2.6.1 Frequenzkontrolle	19
2.6.2 Rhythmuskontrolle durch Antiarrhythmika	20
2.6.3 Rhythmuskontrolle durch elektrische Kardioversion	21
2.6.4 Katheterablation	22
2.6.5 Chirurgische Ablation.....	25
2.7. Prävention von Thrombembolien	26
2.7.1 ASS	26
2.7.2 Cumarin-Derivate	27
2.7.3 Direkte orale Antikoagulanzen	28
2.7.3.1 Direkter Thrombin-Inhibitor Dabigatran	29
2.7.3.2 Direkte Xa-Inhibitoren.....	30
2.7.4 Mechanischer Vorhofohrverschluss.....	31
2.8 Fragestellung	32
3 Methodik	33

3.1 Datenerhebung.....	33
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	33
3.3 Patientencharakteristika.....	33
3.4 Risikostratifizierung	34
3.4.1 CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score.....	34
3.4.2 HAS-BLED-Score	35
3.5 Antikoagulation und Durchführung der Katheterablation.....	36
3.6 Aufgetretene Komplikationen	38
3.7 Nachbeobachtung	39
3.8 Statistische Verfahren.....	40
4 Ergebnisse	41
4.1 Antikoagulationsregime bei Aufnahme und Entlassung	41
4.2 Patientencharakteristika.....	42
4.3 Prozedurale Daten.....	47
4.4 Periinterventionelle Komplikationen.....	48
4.5 Nachbeobachtung	58
4.6 Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf das Auftreten einer periinterventionellen Thrombembolie	62
4.7 Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf das Auftreten einer periinterventionellen Major-Blutung	64
4.8 Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf das Auftreten einer periinterventionellen Minor-Blutung.....	66
5 Diskussion	69
5.1 Limitationen.....	69
5.2 Eigenschaften des untersuchten Patientenkollektivs	70
5.3 Prozedurale Daten und periprozedurale Komplikationen	72
5.4 Auswirkungen des Antikoagulationsregimes auf die intraprozedurale Sicherheit.....	75
5.5 Risikofaktoren für das Auftreten periinterventioneller Komplikationen	78

5.6 Zusammenfassung	82
6 Literaturverzeichnis.....	83
7 Eidesstattliche Versicherung.....	100
8 Lebenslauf.....	101
9 Danksagung.....	102

Abkürzungsverzeichnis

ACT	activated clotting time
ASS	Acetylsalicylsäure
CHA ₂ DS ₂ -VASc	cardiac failure, h ypertension, a ge (doubled), d iabetes, s troke (doubled), v ascular disease history
CFAE	complex fractionated atrial electrograms
CPVI	circumferential pulmonary vein isolation
DOAK/DOAC	Direktes orales Antikoagulant/Directly acting oral anticoagulant
EHRA	European Heart Rhythm Association
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HASBLED	h ypertension, a bnormal liver function, a bnormal renal function, s troke, b leeding, l abile INRs, e lderly, d rug therapy, alcohol intake
HR	Hazard Ratio
INR	international normalized ratio
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LMWH	low molecular weight heparin
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
n	Anzahl
OAK	Orale Antikoagulation
OR	Odds Ratio
PVAC	pulmonary vein ablation catheter
RR	Relatives Risiko
TEE	transesophageal echocardiography
TIA	Transiente ischämische Attacke
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VKA	Vitamin K-Antagonist

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Multivariate logistische Regression von Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern	18
Tabelle 2: CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	34
Tabelle 3: Jährliches Schlaganfallrisiko nach dem CHA ₂ DS ₂ -VASc-Scorewert	35
Tabelle 4: HAS-BLED-Score.....	36
Tabelle 5: Patientendaten	44
Tabelle 6: Patientendaten unter Antikoagulation mit DOAK	45
Tabelle 7: Prozedurale Daten	48
Tabelle 8: Periinterventionelle Komplikationen	51
Tabelle 9: Klinische Details zu den 14 Patienten mit lebensbedrohlichen periinterventionelle Komplikationen.....	52
Tabelle 10: Anzahl der fehlenden Wiedervorstellungen nach Ablation	58
Tabelle 11: Komplikationen aller Antikoagulanzen im Follow-up-Zeitraum	60
Tabelle 12: Komplikationen bei DOAK im Follow-up-Zeitraum	61
Tabelle 13: Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf das Auftreten einer periinterventionellen Thrombembolie	62
Tabelle 14: Prädiktoren für periinterventionelle Thrombembolien	64
Tabelle 15: Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf das Auftreten einer periinterventionellen Major-Blutung.....	64
Tabelle 16: Prädiktoren für periinterventionelle Major-Blutungen	66
Tabelle 17: Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf das Auftreten einer periinterventionellen Minor-Blutung.....	67
Tabelle 18: Prädiktoren für periinterventionelle Minor-Komplikationen.....	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EKG-Beispiel Vorhofflimmern.....	12
Abbildung 2: Hochrechnung der Erwachsenen mit Vorhofflimmern (in Millionen) in den USA zwischen 1995 und 2050.....	14
Abbildung 3a und 3b: Darstellungen einer Radiofrequenz-Ablation.....	24
Abbildung 4: Antikoagulation bei Aufnahme.....	41
Abbildung 5: Antikoagulation bei Entlassung.....	42
Abbildung 6: Verteilung der Vorhofflimmerntypen.....	46
Abbildung 7: Periinterventionelle Komplikationen.....	50
Abbildung 8: Anteil der OAK-Gruppen im Verlauf.....	59
Abbildung 9: Anteil der DOAK-Gruppen im Verlauf.....	59

1 Abstract (Deutsch)

Einleitung: Patienten mit Vorhofflimmern leiden unter einer erhöhten Morbidität und Mortalität mit dem ischämischen Schlaganfall als gravierendste Komplikation. Die Thrombembolieprophylaxe mittels oraler Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ist seit Jahrzehnten etabliert. Seit einigen Jahren bietet die Gruppe der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) eine Alternative hierzu. Deren Nutzen und Sicherheit werden in aktuellen Studien veranschaulicht. Als nicht-medikamentöse Behandlungsmethode des Vorhofflimmerns stellt die Rhythmisierung mittels kathetergestützter Ablation eine symptomatische Therapie dar. Außerdem konnte für bestimmte Patientengruppen eine Mortalitätsreduktion nachgewiesen werden. Im Rahmen des Eingriffs besteht ein erhöhtes Risiko für Thrombembolien und für Blutungskomplikationen. Außerdem bergen das Vorhofflimmern selbst ein Risiko für ischämische Schlaganfälle und die Antikoagulation ein erhöhtes Blutungsrisiko. Für das periinterventionelle Bridging bei VKA-behandelten Patienten besteht jahrzehntelange Erfahrung, für das Bridging beim DOAK-behandelten Patienten ist dies jedoch kaum der Fall. Die vorliegende Arbeit soll die Sicherheit und Effektivität von VKA und DOAK bei der Katheterablation von Vorhofflimmern im klinischen Alltag untersuchen.

Methodik: Zwischen dem 1. Januar 2012 und dem 31. Juni 2014 wurden im Charité Virchow-Klinikum (Berlin) bei der Katheterablation von Vorhofflimmern sämtliche Komplikationen im stationären Aufenthalt sowie 3, 6, und 12 Monate postinterventionell dokumentiert. Zudem wurden Personenmerkmale, die Art der oralen Antikoagulation und technische Daten zur Ablation erhoben. Die Risikostratifikation für Schlaganfälle und Blutungen erfolgte mittels CHA₂DS₂-VASc- und HASBLED-Score. Alle Daten wurden retrospektiv mit dem Ziel analysiert, periinterventionelle Komplikationen der Katheterablation von Vorhofflimmern zu erheben und die dabei eingesetzte Antikoagulation in Sicherheit und Effektivität zu evaluieren.

Ergebnisse: Im Beobachtungszeitraum wurden 568 Katheterablationen bei 536 Patienten (65 ± 15 Jahre, 62,5% männlich) zur Behandlung ihres Vorhofflimmerns durchgeführt. Die durchschnittlichen Scorewerte von CHA₂DS₂-VASc (2,4 ± 1,7) waren hoch und von HASBLED (1,8 ± 1,2) mäßig erhöht. Lebensbedrohliche Komplikationen traten bei 2,5% der Ablationen auf, mit 12 Major-Blutungen (2,1%), 45 Minor-Komplikationen (7,9%), und zwei thrombembolischen Ereignissen (0,4%). In der binären logistischen Regressionsanalyse für Prädiktoren erweisen sich

unter den prozedur- und personenbezogenen Variablen höhere CHA₂DS₂-VASc- und HASBLED-Scorewerte als unabhängige Risikofaktoren für periinterventionelle Komplikationen. Insbesondere anamnestisch vorhandene Blutungsereignisse wiesen auf das Auftreten von Minor-Blutungen hin.

Zusammenfassung: In dieser Arbeit zeigten sich die DOAK Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban ebenso effektiv und sicher wie Phenprocoumon während der Katheterablation von Vorhofflimmern. Höhere Risikoscorewerte waren mit höheren periinterventionellen Komplikationen assoziiert. Insgesamt traten lebensbedrohliche Komplikationen selten auf.

Abstract (English)

Introduction: Patients with atrial fibrillation suffer from higher morbidity and mortality with the ischemic stroke as the most serious complication. Anticoagulation with oral vitamin K antagonists (VKA) as a method to prevent thromboembolisms has been established for decades. Directly acting oral anticoagulants (DOAC) have recently emerged as an alternative. Their benefits and safety have been shown in several studies. As a non-drug treatment for atrial fibrillation, rhythmization by means of catheter-based ablation can improve symptoms and in specific patient groups a reduction in all-cause mortality has been shown. During the procedure there is an increased risk of thromboembolic and hemorrhagic complications. Moreover, atrial fibrillation by itself and oral anticoagulation comprise these risks, too. For the peri-interventional bridging of VKA long-term data is available. In contrast, there is limited data about the anticoagulation regime bridging of DOAC. This dissertation investigates the safety and effectiveness of VKA and DOAC in catheter-based ablation of atrial fibrillation in a real-world setting.

Methods: Between January 1. 2012 and June 31. 2014 all complications of atrial fibrillation catheter ablation were documented at the Charité Virchow-Klinikum (Berlin) during the inpatient stay, as well as 3, 6 and 12 months after the procedure during follow-up. In addition, patient characteristics, the method of oral anticoagulation and technical data of the ablation procedures were collected. The risk stratification of strokes and bleeding was assessed using the CHA₂DS₂-VASc and HASBLED score. All data was retrospectively analyzed with the intention of ascertaining periinterventional complications during atrial fibrillation catheter ablation and evaluating the safety and effectiveness of the chosen anticoagulation method.

Results: During the observation period 568 catheter ablations in 536 patients with atrial fibrillation (65 ± 15 years, 62,5% male) were performed. In average the CHA₂DS₂-VASc-Scores (2.4 ± 1.7) were high, and the HASBLED-Scores (1.8 ± 1.2) were moderately high. Life-threatening complications occurred in 2.5% of the procedures, with 12 events of major bleeding (2.1%), 45 events of minor bleeding (7.9%) and two thromboembolic complications (0.4%). The binary logistic regression analysis suggests increased CHA₂DS₂-VASc- and HASBLED- scores can be used as independent predictors of increased periprocedural complications. Especially patients with a past hemorrhagic event in their clinical history exhibited a higher risk for Minor-Bleeding.

Conclusion: In this study the DOAC Rivaroxaban, Dabigatran and Apixaban were shown to be as safe and effective as phenprocoumon during atrial fibrillation catheter ablation. Higher risk stratification scores were associated with an increased complication rate during atrial fibrillation ablation. The overall rate of life-threatening complications was low.

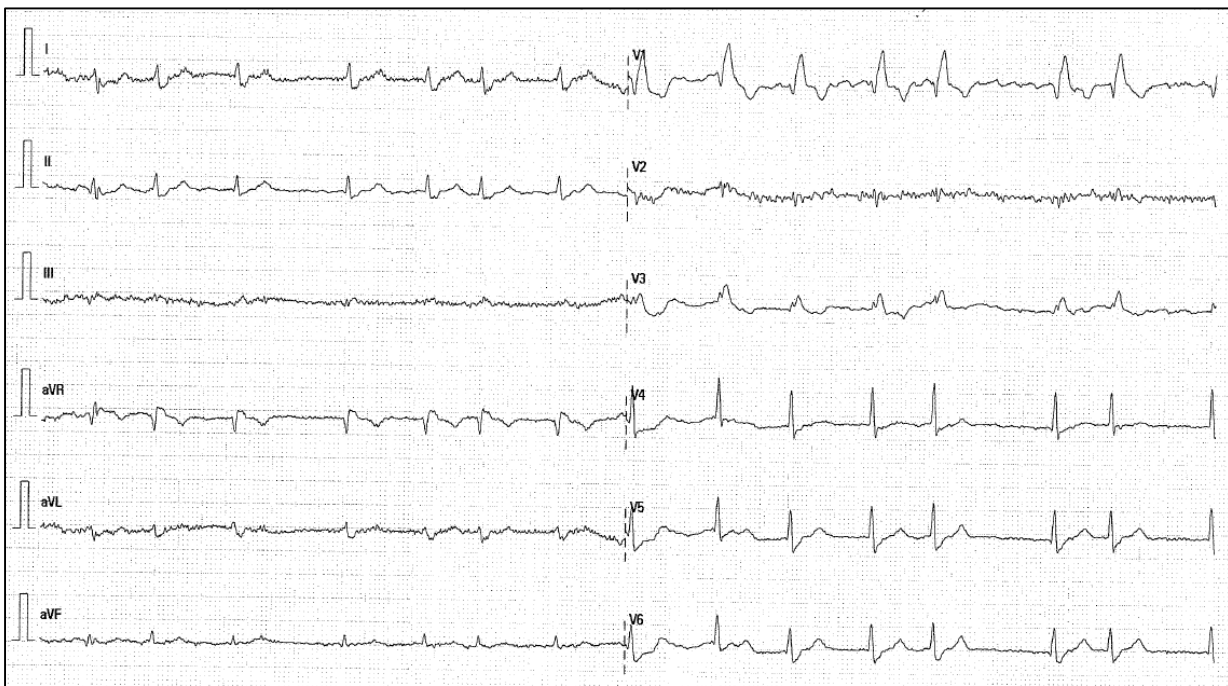
2 Einleitung

2.1 Definition

Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) von 2010 wird Vorhofflimmern als Herzrhythmusstörung klassifiziert, die im EKG mindestens über eine Dauer von 30 Sekunden nachweisbar die folgenden Merkmale zeigt (Camm et al., 2010b):

1. Das Oberflächen-EKG zeigt absolut irreguläre RR-Intervalle, weshalb Vorhofflimmern auch als absolute Arrhythmie bekannt ist. Konkret bedeutet dies, dass die RR-Intervalle keinem sich wiederholenden Muster folgen.
2. Die P-Wellen im EKG sind nicht eindeutig abzugrenzen. Scheinbar reguläre elektrische Vorhofaktivität kann in einigen EKG-Ableitungen sichtbar sein, meistens in Ableitung V1.
3. Die Vorhof-Zykluslänge (das Intervall zwischen zwei Vorhofaktivierungen) ist, wenn abgrenzbar, typischerweise variabel und kleiner als 200 ms ($> 300/\text{min}$).

Abbildung 1: EKG-Beispiel Vorhofflimmern*



**Mit komplettem Rechtsschenkelblock (rSR'-Konfiguration in V1 und QRS-Zeit > 120 ms). Auf die zusätzliche Abbildung eines Rhythmusstreifens zum Nachweis einer > 30 Sekunden anhaltenden Rhythmusstörung wurde verzichtet*

Ein valvuläres Vorhofflimmern liegt vor bei Vorhandensein von mechanischen Herzklappenprothesen und/oder einer mittleren bis schweren Mitralklappenstenose (Heidbuchel et al., 2015, Kirchhof et al., 2016). In Abwesenheit dieser zwei Kriterien besteht ein nicht-valvuläres Vorhofflimmern.

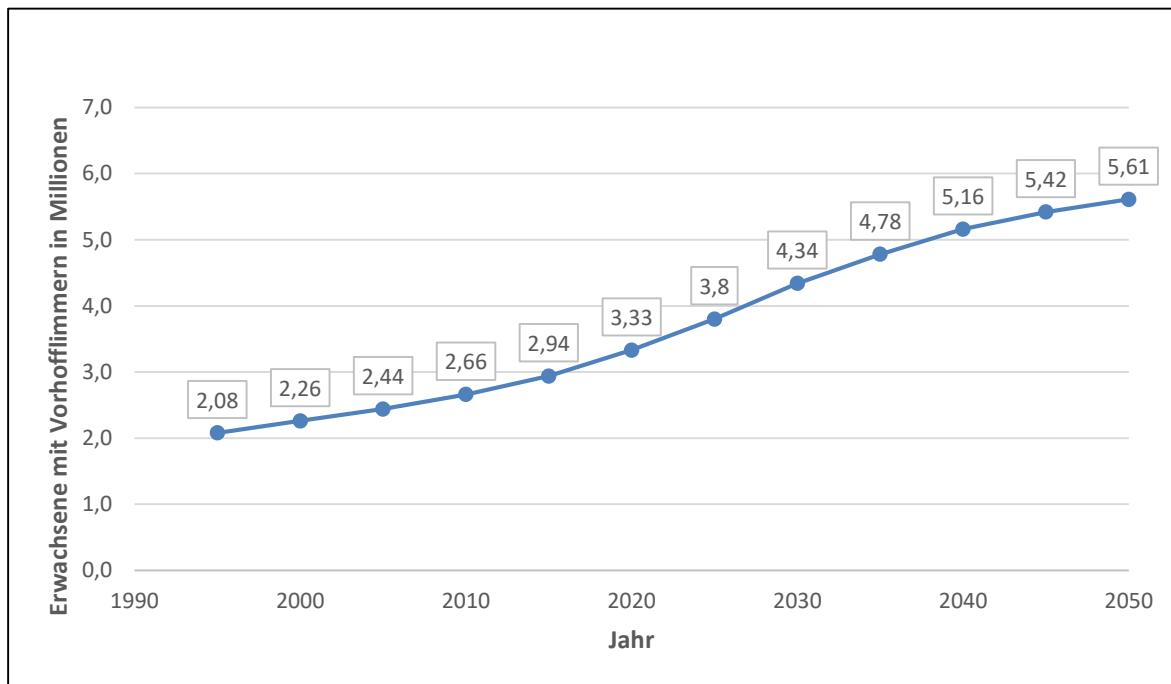
Klinisch wird das Vorhofflimmern anhand der Bestehensdauer seit Erstdiagnose in fünf verschiedene Typen eingeteilt (Kirchhof et al., 2016).

- Als erstdiagnostiziertes Vorhofflimmern gilt jedes Vorhofflimmern, das bisher noch nicht diagnostiziert worden ist, unabhängig von der Beschwerdedauer oder der Symptomintensität.
- Paroxysmal auftretendes Vorhofflimmern bezeichnet eine Vorhofflimmernepisode, welche gewöhnlich bis zu 48 Stunden und maximal sieben Tage andauert.
- Eine Arrhythmie wird als persistierendes Vorhofflimmern bezeichnet, wenn sie entweder mehr als sieben Tage andauert oder die Beendigung eine Kardioversion benötigt.
- Sollte das Vorhofflimmern länger als ein Jahr andauern, gilt es als langanhaltend persistierend.
- Persistiert das Vorhofflimmern trotz jeglicher rhythmuserhaltenden Therapie, sodass es vom Patienten als dauerhafter Zustand akzeptiert wird, ist dies als permanentes Vorhofflimmern definiert, bei welchem keine Wiederherstellung des Sinusrhythmus angestrebt wird.

2.2 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern tritt mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 2,1 bis 2,5% in der deutschen Bevölkerung und europaweit 2% auf. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu (Schnabel et al., 2012, Wilke et al., 2013, Zoni-Berisso et al., 2014, Ball et al., 2013, Go et al., 2001). In der Altersgruppe zwischen 65 und 69 Jahren liegt sie bereits bei 5,1% und steigt zwischen 85 und 89 Jahre auf bis zu 19,7% an (Ohlmeier et al., 2013). Bei Frauen in Deutschland gehört Vorhofflimmern zu den häufigsten zehn Todesursachen durch plötzlichen Herztod/ Arrhythmien und Herzinsuffizienz mit einem Anteil von 2,5%, obwohl es bei Männern häufiger auftritt (55,5% zu 44,5%) (Destatis, 2019, Wilke et al., 2013).

Abbildung 2: Hochrechnung der Erwachsenen mit Vorhofflimmern (in Millionen) in den USA zwischen 1995 und 2050*, adaptiert nach (Go et al., 2001)



*Angabe der Mittelwerte

Auch die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter von 0,5 pro 1000 Personenjahren bei den unter 50-Jährigen auf bis zu 9,7 pro 1000 Personenjahre ab einem Alter von 70 Jahren (Krahn et al., 1995). Aufgrund des anhaltenden demografischen Wandels ist anzunehmen, dass Prävalenz und Inzidenz weiter zunehmen werden (Go et al., 2001): Für das Jahr 2030 werden in der Europäischen Union schätzungsweise 14-17 Millionen Patienten mit Vorhofflimmern erwartet mit einem Anstieg der Neudiagnosen von 100.000 bis 200.000 (Stand 2014) auf 120.000 bis 215.000 pro Jahr (Zoni-Berisso et al., 2014). Zudem zeigten große europäische Beobachtungsstudien wie EUROASPIRE I, II, III und IV von 1995 bis 2013 eine Zunahme des Auftretens kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Adipositas und Diabetes mellitus, die wiederum das Risiko für KHK, Herzinfarkt und konsekutiv auch das Risiko für Vorhofflimmern erhöhen (Backer et al., 2016) (Näheres hierzu unter 2.5 Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern).

Beobachtungsstudien zeigen, dass permanentes Vorhofflimmern die häufigste Form von Vorhofflimmern ist (Zoni-Berisso et al., 2014, Nabauer et al., 2009). Sie liegt bei 40-50% der Patienten mit Vorhofflimmern vor, während die paroxysmale und persistierende Form zu je 20-30% bestehen (Zoni-Berisso et al., 2014).

2.3 Klinik und Komplikationen

Bei Vorhofflimmern besteht eine unkoordinierte und unregelmäßige Vorhofaktivität, dessen klinische Symptomatik stark variieren kann. Die unregelmäßige Aktivierung der Ventrikel wird oft als Herzstolpern (Palpitationen) wahrgenommen. Bei unbehandelten Patienten liegt die ventrikuläre Frequenz in Anhängigkeit von der AV-Knoten-Überleitung üblicherweise zwischen 120 und 160 Schlägen pro Minute. Weiterhin begünstigt die inadäquate Vorhofentleerung während des Flimmerns die Thrombusbildung, bevorzugt im linken Herzohr. Bereits vor 160 Jahren stellte der in Berlin praktizierende Pathologe Rudolf Virchow (1821-1902) fest, dass bei Veränderungen in der Hämodynamik sowie steigender Viskosität des Blutes und Läsionen am Gefäßendothel die Bildung von Thromben begünstigt wird (Virchow, 1856). Die gravierendste Komplikation des Vorhofflimmerns ist damit die Ausschwemmung eines im Vorhof entstandenen Thrombus in die Peripherie mit Embolie einer zerebralen Arterie, die wiederum zu einem ischämischen Schlaganfall führen kann. Den Ergebnissen der umfangreichen epidemiologischen Framingham-Studie zufolge weisen Patienten mit Vorhofflimmern im Laufe des Lebens im Vergleich zur Normalbevölkerung ein fünffach erhöhtes Risiko auf, einen Schlaganfall zu erleiden (Wolf et al., 1991). 15% aller Schlaganfälle sind auf Thrombembolien bei Vorhofflimmern zurückzuführen (Wolf, 1987). Das durchschnittliche Risiko für einen Schlaganfall beträgt bei Vorhofflimmerpatienten pro Jahr circa 1,5% (Kirchhof et al., 2013). Mindestens 5% der mit akutem Schlaganfall eingelieferten Patienten leiden unter einem bislang nicht diagnostizierten Vorhofflimmern (Grond et al., 2013). Die Diagnose eines solchen asymptomatischen Vorhofflimmerns kann erst mit Auftreten einer typischen Komplikation gestellt werden. Die prognostische Bedeutung wurde in der AFFIRM-Studie an 4060 Patienten mit Vorhofflimmern untersucht: 14% der Patienten wiesen keine Symptome auf, besaßen aber ein gleichhohes Thrombembolierisiko wie symptomatische Patienten (Flaker et al., 2005). Daher ist anzunehmen, dass paroxysmales Vorhofflimmern ein mit permanentem Vorhofflimmern vergleichbares Schlaganfallrisiko birgt (o.A., 1994). Neben großflächigen Territorialinfarkten treten auch klinisch zunächst unauffällige Mikroembolien auf, wodurch Vorhofflimmern als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer jeglichen Form von Demenz gilt (Kalantarian et al., 2014, Bunch et al., 2010).

Der Verlust einer adäquaten Vorhofkontraktion beeinträchtigt die ventrikuläre Füllung insbesondere bei hoher Ventrikelfrequenz. Je nach Schweregrad treten die Symptome Dyspnoe, Schwindel und Synkopen auf. Eine akute Linksherzinsuffizienz kann durch das abnehmende Herzminutenvolumen zu schwerer Hypotonie und Angina pectoris führen. Als Folge einer

anhaltenden Tachykardie kommt es zur Entwicklung einer Kardiomyopathie mit Dilatation des linken Atriums und Hypertrophie des linken Ventrikels, was bereits seit Anfang der 1970er Jahre am Tiermodell erforscht wurde und bei 10 bis 50% der Vorhofflimmer-Patienten präsent ist (Shinbane et al., 1997). Nach Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus ist solch eine tachykardieinduzierte Kardiomyopathie vollständig reversibel (Gopinathannair et al., 2015). In einer Analyse der Framingham-Kohorte entwickelte sich in Folge einer erstdiagnostizierten Herzinsuffizienz bei 57% der Patienten ein Vorhofflimmern, während bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern in 37% der Fälle eine Herzinsuffizienz hinzukam, woraus sich eine wechselseitige Kausalität ableitet (Santhanakrishnan et al., 2016). Patienten mit beiden Erkrankungen weisen eine höhere Mortalitätsrate auf als mit einer alleiniger Herzinsuffizienz (Dries et al., 1998).

2.4 Pathophysiologie

Der Sinusknoten ist das primäre Erregungsbildungszentrum des Herzens und an der Einmündung der Vena cava superior im rechten Vorhof lokalisiert, wobei das Herz als funktionelles Synzytium fungiert. Die Zellen des Vorhofmyokards leiten die vom Sinusknoten generierten Aktionspotenziale mittels Gap Junctions untereinander und abschließend in den AV-Knoten weiter. Der AV-Knoten ist durch eine verzögerte Erregungsweiterleitung von 0,12-0,2 Sekunden maßgeblich an der Koordination von Vorhof- und Ventrikelkontraktion beteiligt. Über schnell leitende His- Bündel und Purkinje-Fasern erreichen diese Signale das Ventrikelmyokard.

Die Zellen des Reizleitungssystems und des Arbeitsmyokards unterscheiden sich durch die spezifische Ausstattung ihrer Ionenkanäle. Die spannungsabhängigen Kanäle ändern bei Überschreitung ihres Schwellenpotenzials ihre Konformation und durch Ein- und Auswärtsströme von Natrium-, Kalium- und Kalziumionen verändern sie entsprechend ihrer intrinsischen Eigenschaft die Aktionspotenzialform und -dauer.

Beim Vorhofflimmern wird der physiologische Ablauf durch chaotische, hochfrequente, atriale Erregungskreise gestört. Strukturell bedingte elektrische Hindernisse und eine für die relative Refraktärzeit der Myozyten ausreichend langsame Leitungsgeschwindigkeit ermöglichen eine Reaktivierung von Myokardzellen während desselben Erregungszyklus. Die abnorme Impulsbildung beruht im Wesentlichen auf fokaler Autonomie, wodurch die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotenzials nicht mehr gewährleistet werden kann. Diese abnorme Impulsbildung tritt infolge struktureller Schädigungen des Herzens auf. Die Mechanismen, welche

zur Auslösung und Erhaltung von Vorhofflimmern beitragen, sind zahlreich und von interindividueller Variabilität. Wijffels und Kollegen konnten am Ziegenmodell demonstrieren, dass das Vorhofflimmern bei normalem Vorhofmyokard selbstlimitierend ist und nur über kurze Zeit besteht. Jedoch rief künstlich aufrechterhaltenes Vorhofflimmern elektrophysiologische und strukturelle Veränderungen am Vorhofsubstrat hervor, die dazu führen, dass Vorhofflimmern leichter auslösbar und stabiler ist, wodurch es selbst aufrechterhält (Wijffels et al., 1995). Pathophysiologisch werden Veränderungen im anatomischen Substrat und Trigger, welche das Vorhofflimmern initiieren, unterschieden. Die Veränderungen im anatomischen Substrat begünstigen als Hindernis der Erregungsweiterleitung die Unterhaltung multipler Mikro-Reentry-Erregungskreise. Die Trigger entsprechen hauptsächlich hochfrequent-feuernden Foci im Bereich der Pulmonalvenenostien (Haïssaguerre et al., 1998).

Als Veränderungen in der atrialen Ultrastruktur bei Vorhofflimmern treten Myozytenhypertrophie, Glykogen-Einlagerung, Veränderungen an interzellulären Proteinen, mitochondriale Veränderungen, Fibrose und Myolyse auf (Ausma et al., 1997, Schotten et al., 2011). Diskutiert wird, inwiefern eine intrazelluläre Ca^{2+} -Überladung infolge repetitiver hochfrequenter Myozytenaktivierung während des Vorhofflimmerns für das strukturelle Remodeling verantwortlich ist (Daoud et al., 1996). Folgen der adaptiven Vorgänge sind der Verlust der atrialen Kontraktilität und die Dilatation des Myokards, welche wiederum durch verminderte Blutströmung die Entstehung von Thromben fördern (Berger and Schweitzer, 1998). An der Verkürzung der Refraktärzeit und der Verlängerung der Aktionspotenzialdauer sind unter anderem die Herabregulation vom L-Typ- Ca^{2+} -Kanal und mehreren Kaliumkanälen beteiligt, die genauen Mechanismen des elektrischen Remodelings sind allerdings noch nicht vollständig erforscht. Diese Vorgänge zeigen sich nach Beendigung des Vorhofflimmerns reversibel (Daoud et al., 1996, Franz et al., 1997, Brundel et al., 2001, Raitt et al., 2004).

2.5 Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern

Mit der Auswertung von 38 Jahren Nachverfolgungsdaten einer Subgruppe von Männern und Frauen zwischen 55 und 94 Jahren, die bis zur ersten Untersuchung frei von Vorhofflimmern waren, ermittelte die Framingham-Studie Risikofaktoren für die Inzidenz von Vorhofflimmern (Benjamin, 1994). Hierunter fielen die häufigsten Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, welche das Auftreten und die Progression des Vorhofflimmerns begünstigen (siehe **Tabelle 1**) und die bei beiden Geschlechtern in annähernd gleichem Ausmaß auftraten (Kirchhof et al., 2016,

Benjamin, 1994). Männer waren gegenüber Frauen mit einer 1,5-Fache erhöhten Wahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern betroffen, während wiederum Frauen mit Herzklappenerkrankungen gegenüber herzklappenerkrankten Männer um das Zweifache häufiger an Vorhofflimmern litten (Benjamin, 1994). Ab einem Lebensalter von 55 Jahren verdoppelt sich mit jeder weiteren Dekade die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Vorhofflimmern, bei herzinsuffizienten Patienten vervierfacht es sich sogar. Liegen eine arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder eine koronare Herzkrankheit vor, besteht eine um je das 1,5-Fache erhöhte Chance für Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten ohne kardiovaskulären Risikofaktor (Benjamin, 1994).

Tabelle 1: Multivariate logistische Regression von Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern, adaptiert nach (Benjamin, 1994)

Risikofaktoren	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)			
	Männer	p-Wert	Frauen	p-Wert
Alter (je Lebensdekade)	2,1 (1,8 – 2,5)	≤0,0001	2,2 (1,9 – 2,6)	≤0,0001
Arterielle Hypertonie	1,5 (1,2 – 2,0)	≤0,01	1,4 (1,1 – 1,8)	≤0,05
Diabetes mellitus	1,4 (1,0 – 2,0)	≤0,05	1,6 (1,1 – 2,2)	≤0,01
Herzinsuffizienz	4,5 (3,1 – 6,6)	≤0,0001	5,9 (4,2 – 8,4)	≤0,0001
Herzklappenerkrankungen	1,8 (1,2 – 2,5)	≤0,01	3,4 (2,5 – 4,5)	≤0,0001
Männliches Geschlecht	1,5 (1,3 – 1,8)	≤0,0001		
Koronare Herzkrankheit (KHK)	1,4 (1,0 – 2,0)	≤0,05	1,2 (0,8 – 1,8)	>0,05

Desweiteren leiden Menschen mit manifester Hyperthyreose mit 8,3% wesentlich häufiger an Vorhofflimmern als ihre Vergleichsgruppe ohne Schilddrüsenerkrankung (Frost et al., 2004). Ursache hierfür ist unter anderem eine im 24-Stunden-EKG dokumentierbare, erhöhte ektope supraventrikuläre Aktivität, die man bei Patienten mit neu diagnostizierter unbehandelter Hyperthyreose nachwies (Wustmann et al., 2008).

2.6 Behandlungsformen

Aufgrund der Symptombelastung und potenzieller Komplikationen, vor allem durch die Assoziation zur chronischen Herzinsuffizienz, ist die Lebensqualität bei Patienten mit Vorhofflimmern deutlich beeinträchtigt (Thrall et al., 2006). Als symptomatische Therapien des Vorhofflimmerns existieren Therapiestrategien der Frequenzkontrollen sowie der

Rhythmuskontrolle. Die Frequenzkontrolle zielt auf die Normalisierung der Ventrikelfrequenz durch die Verlangsamung der AV-Überleitung ab durch Antiarrhythmika. Eine konservative Rhythmuskontrolle erfolgt durch Antiarrhythmika oder durch elektrische Kardioversion. Invasive rhythmuswiederherstellende Verfahren stellen Katheterablation und die chirurgische Ablation dar. In den randomisierten Studien AFFIRM und RACE konnten die Überlegenheit keines der beiden Therapieregime (Frequenzkontrolle gegenüber einer Rhythmuskontrolle) belegt werden (Wyse et al., 2002, van Gelder et al., 2002). Die Entscheidung über das Vorgehen bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern ist abhängig von der klinischen Dringlichkeit aufgrund hämodynamischer Einschränkungen und bestehender Komorbiditäten, mit besonderem Augenmerk auf strukturellen Herzerkrankungen. Die Überlegenheit einer in den Leitlinien bevorzugten Frequenzkontrolle gegenüber einer Rhythmuskontrolle wird noch untersucht (Kirchhof et al., 2013). Die kürzlich publizierten Ergebnisse der CABANA-Studie weisen daraufhin, dass Vorhofflimmerablationen besser als antiarrhythmische Medikamente ein Rezidiv verhindern. Darüber hinaus konnte keine signifikante Reduktion von Tod, Schlaganfällen oder lebensbedrohlichen Blutungen demonstriert werden (Packer et al., 2019).

2.6.1 Frequenzkontrolle

Der Zielbereich für die Ventrikelfrequenz in Ruhe liegt bei unter 80 Schlägen pro Minuten. Hämodynamisch stabile Patienten können bevorzugt durch Betablocker oder Kalziumkanalblocker vom Nicht-Dihydropyridin-Typ in eine Normofrequenz überführt werden. Metoprolol oder Verapamil erreichen eine wirksame Frequenzkontrolle bei bereits eingeschränkter Hämodynamik. Amiodaron wird bei stark reduzierter linksventrikulärer Funktion eingesetzt. Bei nicht ausreichender Wirksamkeit einer Monotherapie kann die Kombination mit einem Herzglykosid (Digitoxin oder Digoxin) dabei zusätzlich frequenzsenkend wirken und unterstützt durch seine positiv inotrope Wirkung die Aufrechterhaltung des Herzminutenvolumens (Camm et al., 2010b). Im Rahmen des Vorhofflimmerns kann neben einer Tachykardie auch eine Bradyarrhythmia absoluta auftreten. Eine hierdurch hervorgerufene Bradykardie wird kurzfristig mit i.v. verabreichtem Atropin behandelt und langfristig mittels frequenzadaptiven Schrittmachersystemen.

Bei therapierefraktärem Vorhofflimmern bleibt als Ultima Ratio zur Kontrolle von Frequenz und Symptomlast die Ablation des AV-Knotens und Implantation eines Herzschrittmachers. Der AV-

Knoten wird dabei irreparabel geschädigt und durch einen permanenten Herzschrittmacher ersetzt (Kirchhof et al., 2016).

2.6.2 Rhythmuskontrolle durch Antiarrhythmika

Bei zwei Dritteln der Patienten konvertiert Vorhofflimmern innerhalb von 24 Stunden spontan in einen Sinusrhythmus (Danas et al., 1998). Geschieht dies nicht, stehen zur medikamentösen Behandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen zahlreiche Substanzen zu Verfügung, die nach Singh und Vaughan Williams in vier Klassen eingeteilt werden (Singh and Vaughan Williams, 1970). Eine rhythmuskontrollierende Medikation dient hauptsächlich einer symptomatischen Therapie und weist keine nennenswerte Senkung von Mortalität und dem Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen auf (Al-Khatib et al., 2014). Die Auswahl eines geeigneten Antiarrhythmikums erfolgt unter Berücksichtigung pharmakodynamischer und patientenbezogener Eigenschaften (Kirchhof et al., 2016).

Klasse I Antiarrhythmika blockieren die spannungsabhängigen Na^+ -Kanäle und führen durch eine Verringerung des Na^+ -Einstroms während der Depolarisation zu einer verminderten Erregbarkeit und Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit, sowie zu einer Verlängerung der Refraktarität. In der Behandlung des Vorhofflimmerns werden Klasse Ic-Antiarrhythmika (Flecainid, Propafenon) verwendet, da sie die Länge des Aktionspotenzials nicht beeinflussen. Sie sind nur bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen indiziert, da sie aufgrund ihres proarrhythmogenen Effekts insbesondere bei bestehender linksventrikulärer Dysfunktion oder KHK ein zu hohes Risiko für einen plötzlichen Herztod bergen (Kirchhof et al., 2016).

β -Adrenozeptor-Antagonisten (β -Blocker) werden der Klasse II zugeordnet und nur bei ihnen konnte unter allen Antiarrhythmika eine Mortalitätssenkung bei Patienten mit Erkrankungen des kardiovaskulären Systems nachgewiesen werden (Group, 1986). Durch die Blockade kardialer β -Adrenozeptoren wirken sie negativ chronotrop, negativ dromotrop sowie negativ inotrop (Freissmuth et al., 2012).

Antiarrhythmika der Klasse III verlängern vorrangig durch die Hemmung des repolarisierenden K^+ -Auswärtsstroms die Aktionspotenzialdauer und damit auch QT- und Refraktärzeit (Freissmuth et al., 2012). Bei der Wiederherstellung und dem Erhalt des Sinusrhythmus weist Amiodaron die höchste Wirksamkeit auf. Es ist bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung und

Herzinsuffizienz erprobt und indiziert (Connolly, 1999, Lafuente-Lafuente et al., 2012). Dennoch sind regelmäßige ärztliche Kontrollen aufgrund diverser ernsthafter UAW indiziert. Neben Amiodaron induzierten Arrhythmien, können in Kombination mit anderen QT-Zeit-verlängernden Pharmaka oder bei Überdosierung ein potenziell letales Long-QT-Syndrom mit Torsade-de-Pointes-Tachykardie sowie extrakardial neben einer interstitiellen Lungenfibrose noch Hepatotoxizität, Korneaablagerungen, zentralnervöse Störungen und aufgrund des Iodgehaltes Schilddrüsenfunktionsstörungen auftreten (Freissmuth et al., 2012). In einer Analyse der ARISTOTLE-Studie durch Flaker und Kollegen war der Einsatz von Amiodaron in Kombination mit einem VKA mit signifikant erhöhtem Schlaganfallrisiko und mit geringerer Zeit innerhalb des Ziel-INR-Bereiches assoziiert (Flaker et al., 2014). Das dem Amiodaron ähnliche Dronedaron besitzt kaum die für Amiodaron typischen UAW und kann im Gegensatz zu Flecainid und Propafenon bei bestehender KHK eingesetzt werden. Allerdings führt es nicht selten zu Leberschädigungen und ist insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (o.A., 2011, Connolly et al., 2011). Das Antiarrhythmikum Vernakalant wurde zur raschen Konversion von neu aufgetretenem Vorhofflimmern zugelassen. Rasch bedeutet hierbei 50% innerhalb der ersten zehn Minuten nach Gabe, wobei das Vorhofflimmern hierbei nicht länger als sieben Tage vorliegen darf. Erste Studien deuten darauf hin, dass Vernakalant Amiodaron überlegen ist (Flaker et al., 2014, Camm et al., 2011).

Unter den Klasse IV-Antiarrhythmika wird der Kalziumantagonist Verapamil frequenzkontrollierend eingesetzt (Kirchhof et al., 2016). Er blockiert spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle des L-Typs und wirkt somit negativ chronotrop, negativ dromotrop und negativ inotrop. Der Einsatz von Kalziumantagonisten bei Vorhofflimmerpatienten mit systolischer Herzinsuffizienz sollte aufgrund deren negativ inotropen Effektes vermieden werden (Freissmuth et al., 2012). Eine langfristige medikamentöse Rhythmuskontrolle ist wiederum bei persistierenden Symptomen trotz adäquater Frequenzkontrolle unter Berücksichtigung vorhandener kardialer Vorerkrankungen zu erwägen.

2.6.3 Rhythmuskontrolle durch elektrische Kardioversion

Die externe elektrische Kardioversion ist eine klinisch etablierte und erfolgreiche Methode, um Vorhofflimmern in einen Sinusrhythmus zu überführen. Aktuelle Leitlinien empfehlen die Anwendung eines biphasischen externen Kardioverters mit antero-posteriorer Elektrodenposition (Camm et al., 2010b). Unter Monitoring der Vitalparameter wird unter Analgosedierung dem

nüchternen Patienten ein R-Zacken getriggert biphasischer Stromimpuls von 150-200 J verabreicht. Die unmittelbare Durchführung einer elektrischen Kardioversion wird empfohlen, bei Erstmanifestation der Erkrankung mit unter 48 Stunden bestehendem Vorhofflimmern oder bei hämodynamischer Instabilität mit vitaler Bedrohung (Kirchhof et al., 2016). Besteht das Vorhofflimmern länger als 48 Stunden und beträgt die Dauer der Antikoagulation unter drei Wochen, wird vor der Durchführung der elektrischen Kardioversion eine TEE zum Thrombusausschluss empfohlen (Kirchhof et al., 2016, Klein et al., 2001). Infolge der elektrischen Kardioversion kann es zu thrombembolischen Ereignissen und Arrhythmien sowie zu Komplikationen im Rahmen der Analgosedierung kommen. Nicht ausreichend antikoagulierte Patienten weisen nach 48 Stunden unter Vorhofflimmern ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Embolie auf eine starke Gefährdung für das Auftreten einer Embolie auf (Berger and Schweitzer, 1998). Zusätzlich erhöht eine Vorbehandlung mit Antiarrhythmika die Wahrscheinlichkeit für eine Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des normofrequenten Sinusrhythmus (Oral et al., 1999). Nach 16 Monaten sind unter einer Kombination von Amiodaron und elektrischer Kardioversion 65% der Patienten rezidivfrei (Roy et al., 2000).

2.6.4 Katheterablation

Die kathetergestützte Vorhofablation gilt als Verfahren der ersten Wahl zur Behandlung von medikamentenrefraktärem Vorhofflimmern, wobei der Einsatz eines Radiofrequenzablators am weitesten verbreitet ist (7, 61). Ziele der Katheterablation sind eine Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus als kurativer Therapieansatz. Cappato und Kollegen stellten in ihren Untersuchungen fest, dass bis zu 80% der Patienten nach einem Zeitraum von 18 Monaten frei von Vorhofflimmern blieben. Bei mehr als zwei Dritteln der Patienten gelang dies ohne den Einsatz antiarrhythmischer Medikamente (Cappato et al., 2010). Nach dem systematischen Review von Ganesan sind nach einmaliger Ablation ca. 54% der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und ca. 42% mit persistierenden Vorhofflimmern langfristig im Sinusrhythmus; insgesamt nach mehrfacher Ablation sind es bis zu 70-80% der Patienten (Ouyang et al., 2010, Tzou et al., 2010, Ganesan et al., 2013). Damit ist die kathetergestützte Ablation erfolgreicher in der Prävention von Vorhofflimmern-Rezidiven als eine medikamentöse Behandlung (Calkins et al., 2009). Daten aus dem schwedischen Gesundheitsregister zufolge ergeben sich deutliche Hinweise darauf, dass eine Katheterablation das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall und für den Tod infolge von Vorhofflimmern-assoziierten Komplikationen vor allem bei Patienten mit CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 verringert (Friberg et al., 2016). In der 2018 publizierten

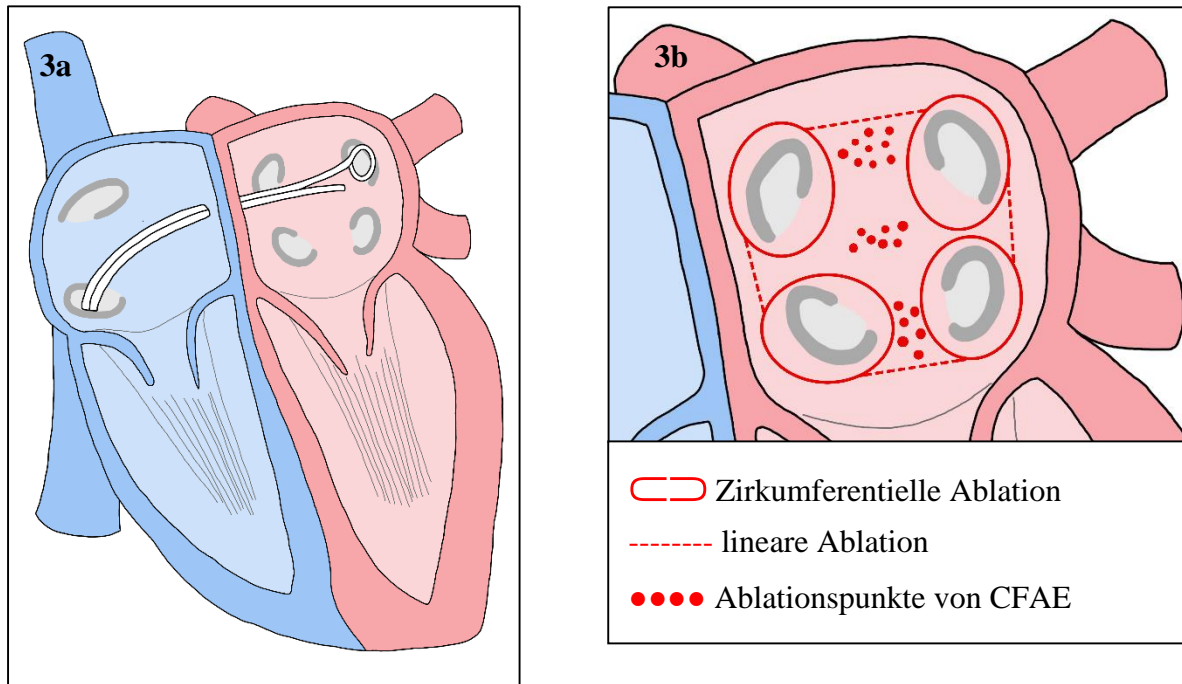
randomisierten CASTLE-AF-Studie konnte bei Vorhofflimmern-Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer LVEF von 35% oder weniger gegenüber einer rein medikamentösen Behandlung eine Halbierung der Mortalität innerhalb von 60 Monaten Follow-up gezeigt werden (11.2% vs. 22.3%; HR 0,49 [KI 95%, 0.29 – 0.84]; p = 0,009) (Marrouche et al., 2018).

Bei der Katheterablation ermöglicht eine durch Hochfrequenzstrom erhitze, zwei bis vier Millimeter lange Metallspitze ein punktförmiges Veröden des vom Katheter berührten Myokardgewebes. Durch das Herbeiführen einer Koagulationsnekrose und konsekutiv entstehenden myokardialen Narbengewebes wird die elektrische Leitfähigkeit in den ablatierten arrhythmogenen Bereichen ausgelöscht. Unter den verschiedenen Ablationstrategien wählt die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation (CPVI) die vollständige elektrische Isolation aller vier Pulmonalvenen als Endpunkt, wodurch die Ausbreitung der Störimpulse im Vorhof unterbrochen wird (siehe **Abbildung 2**) (Ouyang, 2004). Alternativen zur CPVI kann die Ablation linienförmig zwischen zwei Pulmonalvenen durchgeführt werden oder die Ablation von Orten mit komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE) erfolgen. Diese als CFAE bezeichneten Elektrogramme zeigen sehr kurze Zykluslängen auf und sind typischerweise an verschiedenen Stellen des linken Vorhofs zu finden. Es konnte jedoch in der multizentrischen und randomisierten STAR-AF-2-Studie kein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate gezeigt werden zwischen Patientengruppen, die eine Pulmonalvenenisolation plus CFAE erhalten haben (48% Sinusrhythmus über 18 Monate) und Patienten, die eine isolierte Pulmonalvenenisolation (59 % Sinusrhythmus) oder eine Pulmonalvenenisolation mit linearer Ablation (44% Sinusrhythmus) bekommen haben (Verma et al., 2015). Signifikante Unterschiede bezüglich prozedurabhängigen Komplikationen konnten weder in einer kleinen randomisierten Studie von Karch und Kollegen zwischen CPVI und dem Setzen linearer Läsionen, noch in einer Metaanalyse von Providência zwischen PVI mit CFAE und alleiniger PVI ermittelt werden (Karch et al., 2005, Providência et al., 2015).

Als Alternative zum Hochfrequenzstrom als Energiequelle wird zunehmend kryothermale Energie mittels eines mit Stickstoffdioxid gefüllten Ballons zur Ablation eingesetzt (Sarabanda et al., 2005), deren Ebenbüdigkeit Kuck und Kollegen in der großen randomisierten FIRE AND ICE-Studie mit insgesamt 762 Patienten in Wirksamkeit und prozeduraler Sicherheit demonstrierten (Kuck et al., 2016). Der Einsatz eines Kryoballons bietet sich vorzugsweise als Erstablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern an, bei der eine weniger differenzierte und weniger komplexe Isolation der Pulmonalvenenostien vorgesehen ist. Die Navigation erfolgt nur fluoroskopisch, mit

Verzicht auf ein intraatriales Mapping-System zur dreidimensionalen Darstellung der Vorhofmorphologie. Dadurch ist eine Pulmonalvenenisolation in kürzerer Prozedurdauer möglich (Kuck et al., 2016).

Abbildung 3a und 3b: Darstellungen einer Radiofrequenz-Ablation



3a: Der Ablationskatheter und der Mapping-Katheter werden über die Vena cava inferior in den rechten Vorhof eingeführt und mittels transseptaler Punktion an den Pulmonalvenenostien platziert.

3b: Darstellung von häufig angewandten Ablationsstrategien

Trotz der Effektivität dieser Therapie birgt jede Katheterablation als komplexes Verfahren die Gefahr von lebensbedrohlicher Komplikationen (Morillo et al., 2014). Da es sich um einen invasiven Eingriff handelt, wird neben dem Auftreten lebensgefährlicher Blutungen transient das ohnehin erhöhte Thromboembolierisiko periinterventionell erhöht auf 0-7%. (Calkins et al., 2012, Bohnen et al., 2011). Weiterhin ist das durch die Ablation zerstörte atriale Endothel für die Entstehung von Thromben prädisponiert. Diesem wird mit einer intrainerventionellen Heparin-gabe entgegengewirkt. An einer Umfrage von Cappato und Kollegen zur Durchführung und Sicherheit der Katheterablation bei Vorhofflimmern nahmen weltweit 85 elektrophysiologische Zentren mit 16.309 Patienten in 20.825 durchgeführten Prozeduren teil (Cappato et al., 2010). Mit einer Ereignisrate von 1,31% gehörten Perikardtamponaden zu den häufigsten schweren Komplikationen, die möglicherweise durch die transseptale Punktion oder direkt durch die Bedienung des Katheters hervorgerufen wurden. Als weitere Komplikationen

traten Aneurysmata spuria mit 0,91% und transitorische ischämische Attacken mit einer Häufigkeit von 0,71% auf. Schlaganfälle und Tod traten mit einer Rate von 0,23% bzw. 0,15% selten auf (Cappato et al., 2010). Letztlich sollte bedacht werden, dass die intraprozedurale Fluoroskopie mit ionisierender Strahlung (Röntgenstrahlung) durchgeführt wird, welche gesundheitsschädigend wirken kann.

2.6.5 Chirurgische Ablation

Die chirurgische Ablation stellt ein selten angewandtes Verfahren zur Terminierung des Vorhofflimmerns dar. Hierbei entsteht mittels Skalpell oder Ablationszange ein bestimmtes Narbenmuster in beiden Vorhöfe (Maze-Prozedur) oder radial vom Sinusknoten ausgehend. Im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs wie einer koronaren Bypass- oder Herzklappenoperationen kann sie zusätzlich vorgenommen werden (Calkins et al., 2012). In einer kleinen randomisierten Studie zeigte sich die chirurgische Ablation als erfolgreicher in der Behandlung von Arrhythmien als die etablierte Katheterablation, jedoch bei einer signifikant höheren Komplikationsrate durch Major-Blutungen und postoperativ häufiger notwendigen Schrittmacherimplantation (Boersma et al., 2012).

2.7. Prävention von Thrombembolien

Neben der Beendigung des Vorhofflimmerns selbst sind die Beurteilung des Risikos für und die Prävention von ischämischen Schlaganfällen und anderen systemischen Thrombembolien mittels antithrombotischer Medikamente ein essenzieller Bestandteil der Therapie. Trotz Symptomfreiheit nach kausaler Therapie besteht weiterhin ein erhöhtes Schlaganfall-Risiko, da 90% aller Rezidive asymptomatisch verlaufen und erst bei Kontrolluntersuchungen detektiert werden (Page et al., 1994). Eine orale Antikoagulation wird nahezu uneingeschränkt ab einem CHA₂DS₂-VASc-Scorewert von 2 bei Männer bzw. 3 bei Frauen von der EHRA empfohlen (Erklärung des CHA₂DS₂-VASc-Score im **Abschnitt 3 Methodik**) (Kirchhof et al., 2016). Ist das Schlaganfallrisiko nach CHA₂DS₂-VASc-Score gering und liegt bei 1 (bzw. 2 bei Frauen), ist eine Antikoagulation nicht obligat und kann in Rücksprache mit dem Patienten auch entfallen (Kirchhof et al., 2016).

Bei Durchführung einer Katheterablation kann ein Vitamin-K-Antagonist je nach Präparat fünf bis sieben Tage vor dem Eingriff abgesetzt und für die Dauer des Eingriffs mit Heparin überbrückt werden (Bridging) (Calkins et al., 2012). Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeiten können DOAK erst 24 Stunden vor Einleitung einer parenteralen Antikoagulation abgesetzt werden (Calkins et al., 2012). Wesentlicher Nachteil der Antikoagulation mit einem DOAK ist die Unfähigkeit, das Ausmaß der Antikoagulation zu bestimmen (Heidbuchel et al., 2015). Gängige Laborparameter, wie INR- und aPTT-Messung und Anti-Faktor-Xa-Aktivität, können bei aktueller Studienlage nicht zuverlässig angewendet werden mangels Tests mit ausreichender Sensitivität und Spezifität sowie fehlenden einheitlichen Grenzwerten (Cuker et al., 2014).

2.7.1 ASS

ASS als weit verbreiteter Thrombozytenaggregationshemmer führt zu einer irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase und zur Bildung von Thromboxan A₂ (Freissmuth et al., 2012). In der Aktualisierung der Leitlinien im Jahre 2012 wurde ASS nicht mehr bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≤ 1 , sondern nur noch bei Patienten empfohlen, die orale Antikoagulanzen ablehnen oder die aus nichtblutungsassoziierten Gründen diese Medikamente nicht einnehmen können (Camm et al., 2012). Der Gebrauch von ASS 75 – 300mg pro Tag verringert im Vergleich zur Placebo-Einnahme das Schlaganfallrisiko um 19% bei einer absoluten Risikoreduktion pro Jahr von 0,8% in der Primärprävention und 2,5% in der Sekundärprävention (Hart, 2007). Seit 2016 wird ASS zur Prophylaxe eines ischämischen Schlaganfalls als Monotherapie nicht mehr

empfohlen, da es bei gleichem Blutungsrisiko wie unter einem VKA weniger wirksam ist (Kirchhof et al., 2016, Hart, 2007, Investigators, 2006). In der BAFTA-Studie konnte demonstriert werden, dass Warfarin im Vergleich zur Monotherapie mit ASS bei gleichem Blutungsrisiko eine deutliche Schlaganfallreduktion herbeiführt (RR 0,52 [0,33 – 0,80], p=0,002) (Mant et al., 2007).

2.7.2 Cumarin-Derivate

Unter den oralen Antikoagulanzen sind Cumarin-Derivate weltweit am längsten etabliert (o.A., 1990). Sie hemmen die Vitamin-K-abhängige γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X in der Leber und die antikoagulatorischen Proteine C und S und zählen dadurch zur Gruppe der Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Hart und Kollegen haben in ihrer Metaanalyse 28.000 Patienten aus 29 multizentrischen randomisierten Studien eingeschlossen. Sie konnten nachweisen, dass der Einsatz eines VKA im Placebovergleich das relative Risiko für einen ischämischen Schlaganfall im Mittel um 64% und die mit einem Schlaganfall assoziierte Mortalität im Mittel um 26% reduziert (Hart, 2007). Zudem demonstrierte die randomisierten ACTIVE-W-Studie die Überlegenheit einer Antikoagulation mit VKA gegenüber dem kombinierten Einsatz von ASS und Clopidogrel (Investigators, 2006). Für eine effektive Antikoagulation mit VKA wird ein INR-Bereich zwischen 2 und 3 empfohlen (Kirchhof et al., 2016). Während bei einem zu geringen INR von <2 eine unzureichende präventive Wirkung vorliegt, verdoppelt sich bei einem INR >3 die Rate von Major-Blutungen im Vergleich zu Patienten im angestrebten INR-Bereich von 2 – 3 (Hylek et al., 2003, Schulman et al., 2008). In den großen prospektiven DOAK-Studien wurden für intrakranielle Blutungen, die für ungefähr 90% der blutungsassoziierten Todesfälle unter VKA verantwortlich sind, eine jährliche Rate von 0,7 – 0,85% ermittelt (Granger et al., 2011, Giugliano et al., 2013, Patel et al., 2011, Connolly et al., 2009, Fang et al., 2007). VKA werden vorwiegend hepatisch eliminiert und erfordern aufgrund ihres hohen Interaktionspotentials und ihrer interindividuell unterschiedlichen Pharmakologie regelmäßige Laborkontrollen. Folgende Faktoren beeinflussen die Dosierung: die hohe Plasmaproteinbindung ($>90\%$), die ernährungsbedingte Vitamin K-Aufnahme eines Patienten, genetische Varianten von CYP2C9 und der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase, die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die als CYP2C9-Inhibitoren zu einer Wirkverstärkung bzw. als CYP2C9-Induktoren zu einer Wirkabschwächung führen. Als CYP2C9-Inhibitoren wirken beispielsweise Amiodaron, Erythromycin und Metronidazol, wohingegen Barbiturate, Rifampicin, Phenytoin oder Alkohol zu einer Wirkabschwächung führen können (Freissmuth et al., 2012).

Da die Halbwertszeit der fibrinolytischen Faktoren Protein C und Protein S kürzer als die der Gerinnungsfaktoren ist, besteht bei VKA ein erhöhtes Thromboserisiko in der Einstellungsphase,

dem mit einer vorübergehenden Gabe von Heparin begegnet werden muss. Als UAW sind Teratotoxizität, eine Transaminasenerhöhung, Haarausfall und subkutane Nekrosen zu berücksichtigen (Freissmuth et al., 2012). Auch eine effektive Antikoagulation mit INR im Zielbereich birgt das Risiko lebensgefährlicher Blutungen durch die Verzögerung der Blutgerinnung (Schulman et al., 2008, Granger et al., 2011, Giugliano et al., 2013, Patel et al., 2011, Connolly et al., 2009, Fang et al., 2007). Unter den durch Warfarin verursachten Todesfällen aufgrund von Blutungsereignissen sind intrakranielle Blutungen deutlich am häufigsten (Fang et al., 2007).

2.7.3 Direkte orale Antikoagulanzen

Mit den DOAK steht eine unter den oralen Antikoagulanzen vergleichsweise junge Medikamentengruppe für die Prävention von Thrombembolie bei Vorhofflimmern zur Verfügung (Lip et al., 2014). Sie wirken über den Antagonismus jeweils eines einzigen Gerinnungsfaktors. Nach ihrer Wirkweise unterscheidet man aktivierte Faktor Xa-Inhibitoren und direkte Thrombin-Inhibitoren. Ihr Gebrauch bietet eine Erleichterung in der Therapie, da engmaschige Laboruntersuchungen zur Kontrolle des INR-Wertes entfallen. Zudem wird die Dosierung der DOAK nicht nennenswert durch Änderungen der Ernährungsgewohnheiten beeinflusst. Der Einsatz von VKA wird bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bevorzugt, deren zu erwartende GFR unter oder gleich $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (weniger als $25 \text{ ml/min/1,73m}^2$ bei Apixaban) liegt. Weiterhin sind DOAK bei gleichzeitiger Einnahme Enzym-induzierender Antikonvulsiva, systemischer Gabe von Antimykotika und bei HIV-positiven Patienten mit Einnahme von Protease-Inhibitoren kontraindiziert (Camm et al., 2010b). Bei asiatischen Patienten (aus China, Japan, Südkorea, Taiwan, Hong Kong, Philippinen, Singapur, Malaysia, Thailand und Indien) können DOAK präferiert werden, da in dieser Population unter VKA vergleichsweise häufiger Blutungsereignissen auftreten (Chiang et al., 2014). In allen Zulassungsstudien der DOAK erreichten die Substanzen eine im Vergleich zu Warfarin um 20-30% reduzierte Rate an ischämischen Schlaganfällen (Granger et al., 2011, Giugliano et al., 2013, Patel et al., 2011, Connolly et al., 2009). Jedoch wurden Patienten mit valvulär bedingtem Vorhofflimmern ausgeschlossen, weshalb mechanische Herzklappenprothesen eine Kontraindikation für den Einsatz eines DOAK darstellen bis neuere Studien deren Sicherheit belegen (Heidbuchel et al., 2015).

2.7.3.1 Direkter Thrombin-Inhibitor Dabigatran

Als bislang einziger in Europa zugelassener oraler direkter Thrombin-Inhibitor steht Dabigatranetexilat seit September 2011 zur Verfügung (Agency, 2009a). Als Prodrug muss der Wirkstoff erst in der Leber durch Esterasen katalysierte Hydrolyse in seine aktive Form Dabigatran überführt werden. Seine Bioverfügbarkeit beträgt 3 – 7% und seine Plasmaproteinbindung liegt bei 35%. Kompetitiv und reversibel hemmt es sowohl freies als auch fibringebundenes Thrombin und verhindert somit die Thrombusentstehung. Die Elimination erfolgt zum Großteil renal und nur teilweise hepatisch. Dabigatran wird weder durch das Cytochrom-P450-System metabolisiert noch hat es selbst Wirkung auf dieses (Agency, 2009a). In der Phase-III-Studie Re-LY wurde Dabigatran auf seine Effektivität gegenüber Warfarin an 18.113 Patienten randomisiert erprobt. In der Dosierung von 300 mg, auf eine zweimal tägliche Gabe verteilt, zeigte sich Dabigatran gegenüber Warfarin signifikant überlegen mit einer relativen Risikoreduktion von Schlaganfall und systemischer Embolie um 34% und es zeigte sich ebenbürtig bezüglich auftretender Major-Blutungen (3,11% vs. 3,36%/ Jahr). In Hinblick auf Blutungskomplikationen traten unter Dabigatran intrakranielle Blutungen vermindert (0,23% vs. 0,74%), jedoch gastrointestinale Blutungen erhöht auf (1,51% vs. 1,02%/ Jahr). In der reduzierten Dosis von 110mg Tagesdosis für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 – 49 ml/min) zeigte sich Dabigatran als ebenbürtig gegenüber Warfarin. Die primären Endpunkte der Studie, Schlaganfall und systemischer Embolie, traten pro Jahr bei 1,53% der Patienten auf gegenüber 1,69% unter Warfarin-Therapie mit signifikant weniger Major-Blutungen unter Dabigatran (2,71% vs. 3,36%/ Jahr). Beide Dosierungen von Dabigatran verfehlten letztlich den Nachweis einer signifikanten Mortalitätssenkung gegenüber Warfarin (Connolly et al., 2009).

Seit November 2015 steht in Europa Idarucizumab zur Verfügung, ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment, das als spezifisches Antidot für Dabigatran dient. Es bindet Dabigatran (sowohl frei als auch an Thrombin gebunden) im Vergleich zu Thrombin mit einer 350-fachen höheren Affinität. Mit einer Dosierung von 5g wird nach 30 Minuten bereits bei 55% der Patienten eine Normalisierung der Gerinnung erreicht (Pollack et al., 2015). Die mediane Zeit bis zu einem Stopp der Blutung betrug ca. 11,4 Stunden bei Patienten mit intrakraniellen oder retroperitonealen Blutungen. Idarucizumab antagonisierte die antikoagulatorische Wirkung Dabigatrans in 88 zu 98% der Patienten.

2.7.3.2 Direkte Xa-Inhibitoren

Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sind direkte Inhibitoren des Gerinnungsfaktors Xa. Sie weisen jedoch untereinander relevante Unterschiede in ihren pharmakologischen Eigenschaften auf.

Rivaroxaban besitzt eine bei gleichzeitiger Nahrungseinnahme variable und hohe Bioverfügbarkeit von ca. 80 – 100% sowie eine hohe Plasmaproteinbindung von 92%. Zu zwei Dritteln wird Rivaroxaban hepatisch mittels CYP450-Enzyme metabolisiert, zum übrigen Drittel je zur Hälfte renal und fäkal ausgeschieden (Heidbuchel et al., 2015). Die doppelblind randomisierte ROCKET AF-Studie mit 14.264 Patienten belegte die Ebenbürtigkeit Rivaroxabans bei einer einmaligen Tagesdosis von 20 mg oder von 15 mg bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 – 49 ml/min) in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei gleichzeitig geringerer Rate intrazerebraler Blutungen (0,5% vs. 0,7%) gegenüber Warfarin (1,7% vs. 2,2%/ Jahr) (Patel et al., 2011).

Wie in der RE-LY-Studie bei Dabigatran veröffentlicht, traten in der ROCKET AF-Studie in der Rivaroxaban-Gruppe signifikant weniger intrakranielle Blutungen (0,5% vs. 0,7%/ Jahr), jedoch mehr gastrointestinale Blutungen (3,2 % vs. 2,2%) im Vergleich zu Warfarin auf (Patel et al., 2011, Connolly et al., 2009).

Apixaban ist mit einer hohen Plasmaproteinbindung von 87% zu 50% bioverfügbar. Zu drei Vierteln wird es hepatisch CYP450-abhängig metabolisiert (Agency, 2011). In seiner Zulassungsstudie ARISTOTLE mit 18.201 Patienten erwies sich Apixaban gegenüber Warfarin in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien überlegen (0,79% vs. 1,6%). Zudem traten bei den Patienten unter Apixaban weniger Major-Blutungen (2,13% vs. 3,09%/ Jahr) auf, insbesondere durch eine Reduktion hämorrhagischer Schlaganfälle (Granger et al., 2011). Zusätzlich erreichte eine minimale Mortalitätssenkung unter Apixaban (3,52% vs. 3,94%) eine statistische Relevanz (Granger et al., 2011).

Seit dem 19. Juni 2015 ist als bislang viertes direktes orales Antikoagulanzen Edoxaban in der Europäischen Union zugelassen (Agency, 2015). Edoxaban ist zu 62% bioverfügbar und ungefähr zur Hälfte an Plasmaproteine gebunden. Je zur Hälfte wird es renal und hepatisch ausgeschieden. Bei einer Dosis von 30mg bzw. 60 mg wurde dessen Ebenbürtigkeit zu Warfarin 2013 in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 nachgewiesen (Giugliano et al., 2013). Pharmakokinetische Interaktionen bestehen sowohl mit P-Glykoproteininduktoren (wie z.B. Rifampicin und Carbamazepin), die

geringere Plasmaspiegel hervorrufen, als auch mit P-Glykoproteinhemmern (wie z.B. Amiodaron oder Verapamil), die den Efflux in den Darm unterbinden und somit zu einer höheren Plasmakonzentration und zu erhöhten Area under the curve (AUC) führen (Agency, 2009a). Die Wirkdauer von DOAK ist im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten kurz, der Plasma-Talspiegel wird bereits 12-24 Stunden nach der letzten Einnahme erreicht (Heidbuchel et al., 2013).

Seit dem 26.04.2019 steht der Wirkstoff Andexanet alfa zur Aufhebung lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen unter Rivaroxaban und Apixaban zur Verfügung (Agency, 2019). Es handelt sich um ein modifiziertes humanes Faktor Xa-Molekül, das Rivaroxaban oder Apixaban bindet. Ein direkter Einfluss auf die hämostatische Kaskade besteht nicht. Innerhalb von 12 Stunden nach intravenöser Gabe kann eine gute bis sehr gute Blutstillung bei einer akuten Blutung bei 82 % der Patienten demonstriert werden. Es wurde eine Abnahme der Anti-Faktor-Xa-Aktivität um 92 Prozent (von durchschnittlich 212 ng/ml auf 14 ng/ml bei den Rivaroxaban-Patienten und von durchschnittlich 150 ng/ml auf 11 ng/ml bei den Apixaban-Patienten) beschrieben (Connolly et al., 2019). In Aussicht steht das sich in Entwicklung befindliche Ciraparantag (Aripazine oder PER977), welches als universelles Antidot einer Überdosierung von Faktor Xa-Hemmern, Thrombinhemmern und Heparin entgegenwirken soll (Ansell et al., 2014). Im Juli 2020 wurden Ergebnisse der Phase-2-Studie veröffentlicht, in welcher Apixaban und Rivaroxaban nach einmaliger Gabe rasch antagonisiert werden konnten (Ansell J, 2020). Zwar stehen zahlreiche klinische Studien für einen signifikanten Wirkungsnachweis und sicheren Handhabung aus, jedoch könnte Ciraparantag die Sicherheit einer therapeutischen Antikoagulation deutlich erhöhen.

2.7.4 Mechanischer Vorhofohrverschluss

Seit mehr als 10 Jahren steht mit dem mechanischen Verschluss des linken Vorhofohrs eine nichtmedikamentöse Alternative bei hohem Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation in der Thrombembolieprävention zur Verfügung (Camm et al., 2012). Ähnlich wie bei der Katheterablation wird ausgehend vom rechten Vorhof über einen venösen, femoralen Zugang transseptal punktiert und das Verschlusssystem fluoroskopisch-gesteuert in das linke Vorhofohr eingebracht. In der randomisierten Protect-AF-Studie erwies sich dieses Vorgehen als gleichermaßen effektiv gegenüber einer Antikoagulation mit Warfarin (Holmes et al., 2009).

2.8 Fragestellung

Die kathetergestützte Ablation des Vorhofflimmerns ist nach umfangreicher Studienlage ein effektives und sicheres Therapieverfahren mit geringem Risiko für das Auftreten von Thrombembolien und Blutungen (Cappato et al., 2010, Calkins et al., 2012, Deshmukh et al., 2013, Di Biase et al., 2014). Da der Nutzen einer jedweden Behandlung mit potenziell auftretenden Komplikationen abgewogen werden muss, besteht die Notwendigkeit, Inzidenz und Prädiktoren für periinterventionelle Komplikationen zu ermitteln. Das in der interventionellen Therapie erhöhte Thrombembolie- und Blutungsrisiko wird durch eine notwendige Antikoagulation zusätzlich beeinflusst. Bisher gibt es wenige klinische Studien mit sogenannten Real-World-Kohorten, bei welchen jenseits randomisierter kontrollierter Studien das Komplikationsprofil von oralen Antikoagulanzen während einer Katheterablation untersucht wird. Für das periinterventionelle Bridging bei VKA-behandelten Patienten besteht jahrzehntelange Erfahrung, jedoch kaum für das Bridging beim DOAK-behandelten Patienten. Die vorliegende Untersuchung soll die Sicherheit und Effektivität von VKA und DOAK bei der Katheterablation von Vorhofflimmern im klinischen Alltag beschreiben und dadurch das Risikoprofil verschiedener Antithrombotika untersuchen. Zusätzlich wird in dieser Arbeit die Aussagekraft der etablierten Scores zur Risikostratifizierung CHA₂DS₂-VASc und HASBLED in Bezug auf aufgetretene Komplikationen erforscht.

3 Methodik

3.1 Datenerhebung

Die retrospektive Datenerhebung umfasst alle Patienten, die im Charité Virchow-Klinikum Berlin vom 01.01.2012 bis zum 31.06.2014 aufgrund von Vorhofflimmern stationär eine Katheterablation erhielten. Anhand der elektronischen Patientenakte wurden diverse Daten zu Vorerkrankungen, eingesetzter Medikation, Laborparametern und periinterventionellen Komplikationen erhoben. Eine Wiedervorstellung in der Hochschulambulanz war für 3, 6 und 12 Monate nach Ablation vorgesehen.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die vorliegende Untersuchung wurden Patienten jeglichen Geschlechts ab 18 Jahren eingeschlossen, die eine Katheterablation bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern im Untersuchungszeitraum erhalten haben. Ebenso berücksichtigt wurden alle Patienten unabhängig von der verwendeten Form der Pulmonalvenenisolation. Lediglich Patienten mit permanentem Vorhofflimmern, das sich der Rhythmuskontrolle entzieht und ein anderes Therapieregime erfordert, schieden aus der Untersuchung aus.

3.3 Patientencharakteristika

Mittels elektronischer Patientenakten wurden folgende Parameter erfasst: Name, Alter, Geschlecht, Vorhofflimmertyp, BMI, antithrombotische Therapie bei Aufnahme, bei Entlassung und im Follow-up, bestehende Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, vorherige Schlaganfälle (inklusive TIA), vaskuläre Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, vorherige Myokardinfarkte), Herzinsuffizienz, Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion, Alkoholabusus und vorherige Blutungsereignisse.

Desweiteren wurden die Laborparameter Hämoglobin, INR, TSH, Kreatinin (und die daraus errechnete GFR) vor und nach Ablation miteinbezogen. Aus den Patientencharakteristika wurden vor Ablation für jeden Patienten der CHA₂DS₂-VASc-Score (siehe **Tabelle 2**) und HAS-BLED-Score (siehe **Tabelle 4**) berechnet.

3.4 Risikostratifizierung

3.4.1 CHA₂DS₂-VASc-Score

Als Werkzeug zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos hat sich der CHA₂DS₂-VASc-Score weltweit bewährt (Olesen et al., 2011, Zhu et al., 2015a, Lip, 2011). Jeder Buchstabe des Akronyms enthält einen Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern. Ein Punkt im Score wird jeweils für das Bestehen einer chronischen Herzinsuffizienz oder einer moderaten bzw. schweren linksventrikulären Dysfunktion (Ejektionsfraktion 40% oder weniger), arterieller Hypertonie, Patientenalter zwischen 65 und 74 Jahren, Diabetes mellitus, vaskulären Erkrankungen (Myokardinfarkt, komplexe Aortenplaques, Karotisstenose und periphere arterielle Verschlusskrankheit) und für ein weibliches Geschlecht vergeben. Zwei Punkte erhalten Patienten für ein Alter über 75 Jahre und bei Vorhandensein einer vaskulären Erkrankung. Mit steigendem Punktwert erhöht sich das jährliche Risiko für einen ischämischen Schlaganfall (siehe Tabelle 3). Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Scorewert von 0 oder bei Frauen unter 65 Jahren wird keine permanente Antikoagulation empfohlen (Kirchhof et al., 2016). Die Indikationsschwelle für eine orale Antikoagulation liegt bei einem Scorewert von 2 bei Männern bzw. 3 bei Frauen.

Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASc-Score, adaptiert nach (Lip et al., 2010)

Akronym	Risikofaktor	Punkte
C (cardiac failure)	Chronische Herzinsuffizienz	1
H (hypertension)	Arterielle Hypertonie	1
A ₂ (age)	Alter ≥ 75 Jahre	2
D (diabetes)	Diabetes mellitus	1
S ₂ (stroke)	Schlaganfall/ TIA/ TE	1
V (vascular disease)	Vaskuläre Erkrankungen	2
A (age)	Alter 65-74 Jahre	1
Sc (sex category)	Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 3: Jährliches Schlaganfallrisiko nach dem CHA₂DS₂-VASc-Scorewert, adaptiert nach (Lip et al., 2012)

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Jährliches Schlaganfall-Risiko
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2 %

3.4.2 HAS-BLED-Score

Zur Einschätzung des Blutungsrisikos wird der HAS-BLED-Score als einfach zu handhabendes Werkzeug angewendet. Jeder Buchstabe des Akronyms enthält einen Risikofaktor für das Auftreten einer Blutung (Pisters et al., 2010). Diesem wiederum wird jeweils ein Punkt im Score zugeordnet. Arterielle Hypertonie wird beschrieben als systolischer Blutdruck über 160 mmHg. Eine Nierenfunktionsstörung wird als chronisch intermittierende Dialyse, Zustand nach einer Nierentransplantation oder Serumkreatinin $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ definiert. Eine chronische Lebererkrankung (z. B. Leberzirrhose) oder der biochemische Nachweis einer hepatischen Störung (z. B. Bilirubin größer als das Zweifache des oberen Normalwertes und Erhöhung von GOT/GPT/AP größer als das dreifache des oberen Normalwertes) gelten als Leberfunktionsstörung. Blutung bedeutet eine vorausgegangene Blutung in der Anamnese oder eine Blutungsprädisposition, z. B. hämorrhagische Diathese oder Anämie. Befindet sich der Patient für geringe Zeitintervalle im therapeutischen Bereich oder liegen hohe INR- Werte vor, wird dies als labiler INR-Wert beschrieben. Der Punkt Medikamente oder Alkohol umfasst die Einnahme von Medikamenten wie z. B. Thrombozytenaggregationshemmern, nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) oder die Abhängigkeit von Alkohol.

Daraus resultiert eine mögliche Gesamtpunktzahl von 9 Punkten, wobei ein Wert ab 3 Punkten auf ein hohes Blutungsrisiko hinweist. Ein hoher HAS-BLED-Score soll dabei Hilfestellung leisten, ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Antikoagulation zu erkennen und deren Nutzen gegenüber dem

präventiven Effekt kritisch abzuwägen. Ein Scorewert über 3 stellt jedoch keine Indikation für einen Verzicht auf eine Antikoagulation dar (Kirchhof et al., 2016).

Tabelle 4: HAS-BLED-Score, adaptiert nach (Pisters et al., 2010)

Akronym	Risikofaktor	Punkte
H (hypertension)	Arterielle Hypertonie	1
A (abnormal renal/ liver function)	Eingeschränkte Leber- u./o. Nierenfunktion	1 oder 2
S (stroke)	Schlaganfall	1
B (bleeding)	Positive Blutungs-Anamnese	1
L (labile INRs)	Labile INR-Einstellung	1
E (elderly)	Alter \geq 65 Jahre	1
D (drugs and alcohol)	Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR u./o. Alkoholabusus	1 oder 2

3.5 Antikoagulation und Durchführung der Katheterablation

Bereits vor dem stationären Aufenthalt erhielten alle Patienten eine antithrombotische Therapie mit Phenprocoumon, ASS oder einem der DOAK Rivaroxaban, Dabigatran oder Apixaban. Phenprocoumon als Antikoagulanzen wurde fünf bis sieben Tage vor der geplanten Ablation abgesetzt. Die letzte Gabe von Dabigatran und Apixaban erfolgte 12 Stunden, bei Rivaroxaban 24 Stunden vor dem geplanten Eingriff. Die orale Antikoagulation wurde am Morgen nach der Ablation fortgesetzt. Bei Phenprocoumon wurde die therapeutische Antikoagulation bei einem INR-Wert unter 2,0 sichergestellt mit zweimaliger täglicher Gabe von Nadroparin s.c. 0,01ml/kg bzw. 1 mg/kg oder 0,5 mg/kg bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bis der INR einen Wert von 2 überschritten hatte.

Am Tag vor der geplanten Katheterablation unterzogen sich alle Patienten einer trans-ösophagealen Echokardiographie (TEE) zum Ausschluss eines linksatrialen Thrombus. Die für die Ablation notwendige Analgosedierung wurde mit Midazolam (0,03 mg/kg KG) als Bolus eingeleitet und mit einer kontinuierlichen Gabe von Propofol (4mg/kg KG/h) mittels Perfusor aufrechterhalten.

Um hämodynamische Veränderungen zeitnah zu detektieren, erfolgte eine invasive arterielle Blutdruckmessung an der Arteria radialis oder femoralis. Zur Prävention thermaler Verletzungen am Ösophagus wurde zudem eine ösophageale Temperatursonde (SensiTherm™, St. Jude Medical) platziert. Bei der Wahl einer Kryoablation erfolgte stattdessen eine kontinuierliche Messung des rechten Nervus phrenicus mittels Katheter in der Vena cava superior.

Unter sonografischer Kontrolle wurden ein Zugang über die Vena femoralis dextra oder Vena subclavia sinistra etabliert und mehrere Zuführschleusen für das Vordringen des Diagnostik-, des Mapping- und des Ablationskatheters eingebracht. Nun erfolgte der Vorschub des Diagnostikkatheters in den Koronarsinus zur Messung der elektrischen Aktivität von Vorhof und Ventrikel. Anschließend wurde vor der transseptalen Punktion ein UFH-Bolus (140 IU/kg KG) verabreicht, um das Risiko für eine Thrombusbildung an der eingebrachten Schleuse zu verringern. Für den intraprozeduralen Erhalt der activated clotting time (ACT) zwischen 300 und 400 Sekunden (Normbereich: 60-180 Sekunden) erfolgte eine kontinuierliche Spülung mittels heparinisierter NaCl-Lösung (UFH 15 UI/kg KG/h) (Sticherling et al., 2015). Der ACT-Wert wurde alle 15-20 Minuten kontrolliert. Zum Einbringen von Mapping- und Ablationskatheter war insgesamt eine zweimalige septale Punktion erforderlich, wobei bestehende Pulmonalvenenstenosen fluoroskopisch ausgeschlossen werden konnten. Danach wurde der spiralförmige Mappingkatheter (Lasso™, Biosense Webster oder Inquiry Optima™, IBI/ St. Jude Medical, Connecticut, USA) an den Pulmonalvenenostien platziert, welcher es ermöglichte, durch ein elektroanatomisches Mappingsystem (CARTO™ System, Biosense Webster oder EnSite NavX™, St. Jude Medical) die Vorhofgeometrie über ein Magnetfeld virtuell dreidimensional zu rekonstruieren und damit eine akkurate Handhabung der Katheter durch den Untersucher zu erlauben. Die Stromabgaben wurden simultan im virtuellen Modell dargestellt. Alternativ konnte auch unter fluoroskopischer Beurteilung ohne dreidimensionale Rekonstruktion navigiert werden. Hierbei wurde die Platzierung der Stromabgaben anhand lokaler Potentiale am Ablationskatheter und anhand von Signalsequenzen des Spiralkatheters am jeweiligen Pulmonalvenenostium gesteuert.

Die Behandlung paroxysmalen Vorhofflimmerns erfolgte mittels zirkumferenzieller Pulmonalvenenisolation, bei persistierendem Vorhofflimmern zusätzlich mit linearen Läsionen am Vorhofdach zwischen oberer lateraler und oberer septaler Pulmonalvene, sowie durch eine anteriore Linie zwischen lateraler oberer Pulmonalvene und Mitralklappenring. An den Pulmonalvenenostien wurden die Läsionen punktförmig durch den mit Heparin-gespülten Ablationskatheter gesetzt (Therapy™ Cool Flex™, IBI/ St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA oder

AlCath Flux eXtra Gold®, Biotronik, Berlin, Germany oder NAVISTAR® ThermocoolR®, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). Als Energiequelle lieferte der Stockert 70 Radiofrequenz-Generator (Biosense Webster) eine maximale Temperatur von 43°C mit einer maximalen Energie von 35 W.

Bei der Ablation mittels Kryoballon (Arctic Front Advance™, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) wird dieser zunächst im linken Atrium inflatiert und anschließend jede Pulmonalvene zweimalig für je 240 Sekunden ablatiert. Dieser über einen mit flüssigen Stickstoffmonoxid (N₂O) vermittelten Wärmeentzug führt durch die Entstehung intrazellulärer Eiskristalle im ablatierten Bereich zu einer Vernarbung. Im Anschluss wurde mittels Mapping- und Ablationskatheter jedes Ostium auf elektrische Isolation und damit auf eine bidirektionale Leitungsblockade überprüft und der Leitungsblock bei linearen Läsionen durch elektrische Stimulation auf beiden Seiten der Linie nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus bestätigt.

Bevor alle Katheter entfernt wurden, wurde die Propofolzufuhr gestoppt und bei ACT >300 zunächst 3.000 IE Protamin verabreicht. Eine Gabe von Nadroparin mit einer Dosierung von 0,005 ml/kg KG erfolgte zwei Stunden nach der Prozedur und eine weitere Dosis von 0,01 ml/kg KG nach 9 Stunden. Nach 10-minütiger manueller Kompression der Punktionsstelle wurde ein Kompressionsverband angelegt. Eine EKG-telemetrische Überwachung erfolgte für mindestens 12 Stunden nach Eingriff. Zum Ausschluss eines Perikardergusses und zur Beurteilung von Klappenfunktion und LVEF wurde am Folgetag eine TTE durchgeführt und die Punktionsstelle auf Anzeichen für eine Blutung oder ein Aneurysma untersucht.

Mindestens 60 Tage nach der Ablation war eine weitere orale Antikoagulation indiziert, wobei eine Fortsetzung darüber hinaus vom bestehendem CHA₂DS₂-VASc-Score abhängig war (Sticherling et al., 2015). Für die ersten drei Monate wurden bevorzugt Patienten mit persistierenden Vorhofflimmern trotz vollständiger Pulmonalvenenisolation zur Vermeidung interventionsbedingter atrialen Tachykardien auf ein Antiarrhythmikum eingestellt.

3.6 Aufgetretene Komplikationen

Die aufgetretenen Komplikationen wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit nach dem Zeitpunkt ihres Eintritts und ihrem Schweregrad aufgeteilt. Als periinterventionelle Komplikationen werden hierbei Komplikationen definiert, die zwischen dem Zeitpunkt des Eingriffs bis 3 Tage nach dem

erfolgten Eingriff stattfanden. Als thrombembolische Ereignisse werden die akute, partielle oder vollständige Verlegung venöser oder arterieller Gefäße durch einen verschleppten Thrombus bezeichnet. Im Speziellen wird für die Auswertung zwischen einem ischämischen Schlaganfall, der nach Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) als ein akutes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns bezeichnet wird, und jeglicher anderen systemischen Embolie, wie beispielsweise einem Mesenterialinfarkt, unterschieden (Neurologie, 2012). Die TIA wird beschränkt auf eine Symptombdauer unter 24 Stunden und auf Patienten ohne Läsionsnachweis in der Magnetresonanztomographie (MRT) mit diffusionsgewichteten Sequenzen (Neurologie, 2012).

Blutungsereignisse werden in Major-Blutungen und Minor-Komplikationen aufgeteilt. Zu den Major-Blutungen zählen lebensbedrohliche Blutungen, die eine Intervention (in Form eines chirurgischen Eingriffes oder einer Gabe von Thrombin) erforderten. Hierzu gehören z. B. das Auftreten einer Perikardtamponade, massive Hämoptysen, Hämatothoracis, retroperitoneale Blutungen, jegliche transfusionspflichtige Blutung sowie lebensbedrohliche Blutungen, die zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes führten. Im Gegensatz hierzu werden Minor-Komplikationen als geringfügige Blutungen definiert, wie Blutungen der Punktionsstelle, Oberschenkel-Ekchymosen, geringe gastrointestinale Blutungen, Epistaxis, Blutungen, die konservativ und ohne den Einsatz von Transfusionen behandelt werden, sowie nicht hämodynamisch relevante seröse und hämorrhagische Perikardergüsse. Nach erfolgter Ablation sollte die orale Antikoagulation für mindestens 3 Monate nach Entlassung fortgeführt werden.

3.7 Nachbeobachtung

Zur Evaluation des Krankheitsverlaufes in Bezug auf Vorhofflimmern-Rezidive und postinterventionellen Komplikationen erfolgte ein reguläres Follow-up nach 3, 6 und 12 Monaten in der Hochschulambulanz für Herzrhythmusstörungen des Charité Virchow-Klinikums Berlin. Zudem war eine Wiedervorstellung bei Auftreten von Symptomen möglich, die suspekt auf ein Vorhofflimmern-Rezidiv waren. Bei den Untersuchungen erfolgte die Anfertigungen eines 12-Kanal- und eines 72-Stunden-EKG, wobei jede Episode von Vorhofflimmern mit einer Länge von ≥ 30 Sekunden als Rezidiv gewertet wurde. Zudem wurde das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse oder Blutungsereignisse abgefragt.

3.8 Statistische Verfahren

Die Datenerfassung und die statistische Auswertung erfolgten mit IBM SPSS Statistics Version 25.0 und 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnov-Tests erfolgte die Überprüfung des Datensatzes hinsichtlich einer Normalverteilung. Kontinuierliche Variablen wurden mit der durchschnittlichen Standardabweichung bzw. dem Median mit Interquartilbereich bei Nicht-Normalverteilung angegeben, diskrete Variablen in absoluten Zahlen mit ihrem prozentualen Verhältnis, wobei Patientendaten mit einzelnen fehlenden Werten fallweise ausfielen. Lag eine Normalverteilung vor, wurden zwei intervallskalierte Merkmale mittels unverbundenem t-Test und mehr als zwei Merkmalen mittels einfaktorielles Varianzanalyse (one-way analysis of variance, ANOVA) verglichen. Nichtnormalverteilte Merkmale wurden dagegen mittels U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney bzw. bei mehr als zwei Merkmalen mittels Kruskal-Wallis-Test auf signifikante Unterschiede überprüft. Auch der Vergleich ordinaler Variablen nach Kruskal-Wallis wurde durchgeführt. Fielen signifikante Unterschiede in den drei Behandlungsgruppen auf, erfolgten Paarvergleiche zwischen den einzelnen Gruppen. Die Gegenüberstellung nominaler Merkmale erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test, ausgenommen der Wert einer Variable in der 2x2 Kontingenztafel war unter fünf, was den Einsatz des Exakten Tests nach Fisher als Signifikanztest erforderte. Ausgewählte Parameter wurden in der logistischen Regressionsanalyse als abhängige Variablen definiert, um den Einfluss auf periinterventionell aufgetretene Thrombembolien, Major-Blutungen und Minor-Komplikationen zu analysieren. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt, wobei ein p-Wert $<0,05$ als statistisch signifikant angesehen wurde.

4 Ergebnisse

4.1 Antikoagulationsregime bei Aufnahme und Entlassung

Im Untersuchungszeitraum erfolgten 568 Katheterablationen an 536 Patienten zur Behandlung von Vorhofflimmern. Zwei Drittel der Patienten (66,4%) waren präprozedural auf Phenprocoumon und das letzte Drittel überwiegend auf Rivaroxaban (21,6%) eingestellt (siehe **Abbildung 3**). Die Anteile von Dabigatran (6,5%), ASS (4,5%) sowie Apixaban (1,1%) zeigten sich vergleichsweise sehr gering. Nach erfolgter Ablation verschob sich das Verhältnis zu Gunsten der DOAK. Circa die Hälfte aller Patienten (45,5%) wurde mit einem DOAK entlassen, die andere Hälfte (54,5%) wurde mit Phenprocoumon weiterbehandelt (siehe **Abbildung 4**). Patienten, die bereits vor Eingriff mit einem DOAK antikoaguliert wurden, erhielten nach der Ablation fast immer dasselbe DOAK (96%). Auf eine Medikation mit ASS als alleinigen thrombembolischen Schutz wurde postinterventionell vollständig verzichtet. In 19 Fällen (79,2%) wurde ASS durch Rivaroxaban ersetzt, in drei Fällen durch Phenprocoumon und in je einem Fall durch Dabigatran und Apixaban. Bei 466 Ablationen (82%) erfolgte kein Wechsel des Antikoagulans postprozedural.

Abbildung 4: Antikoagulation bei Aufnahme

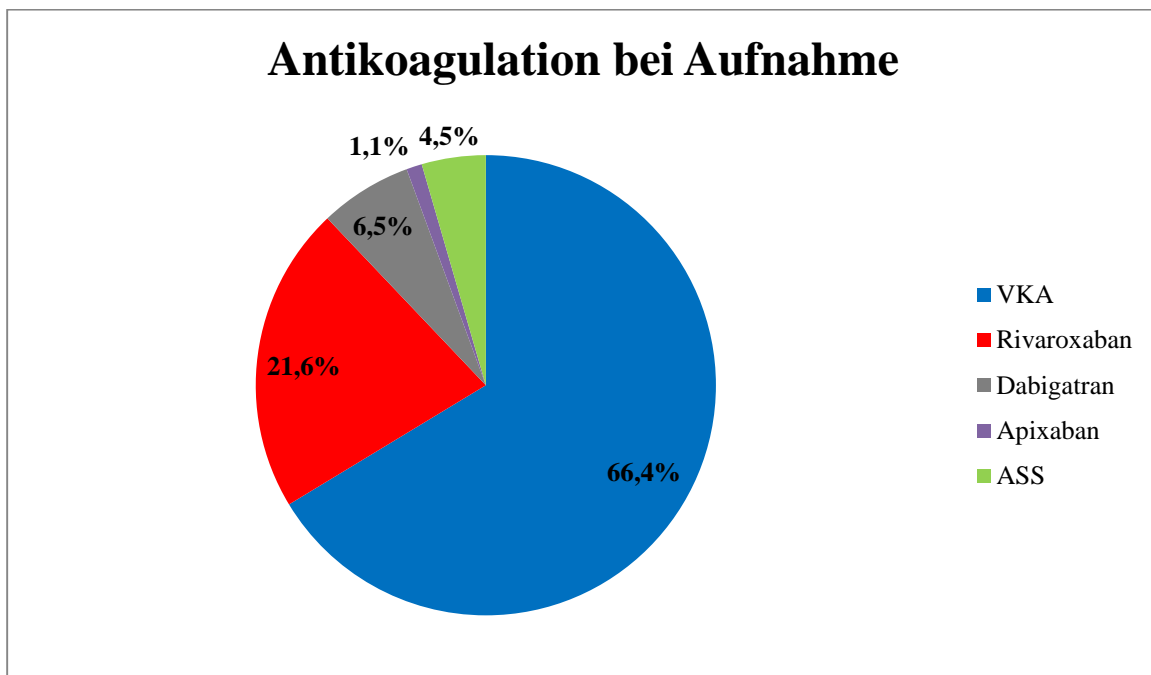
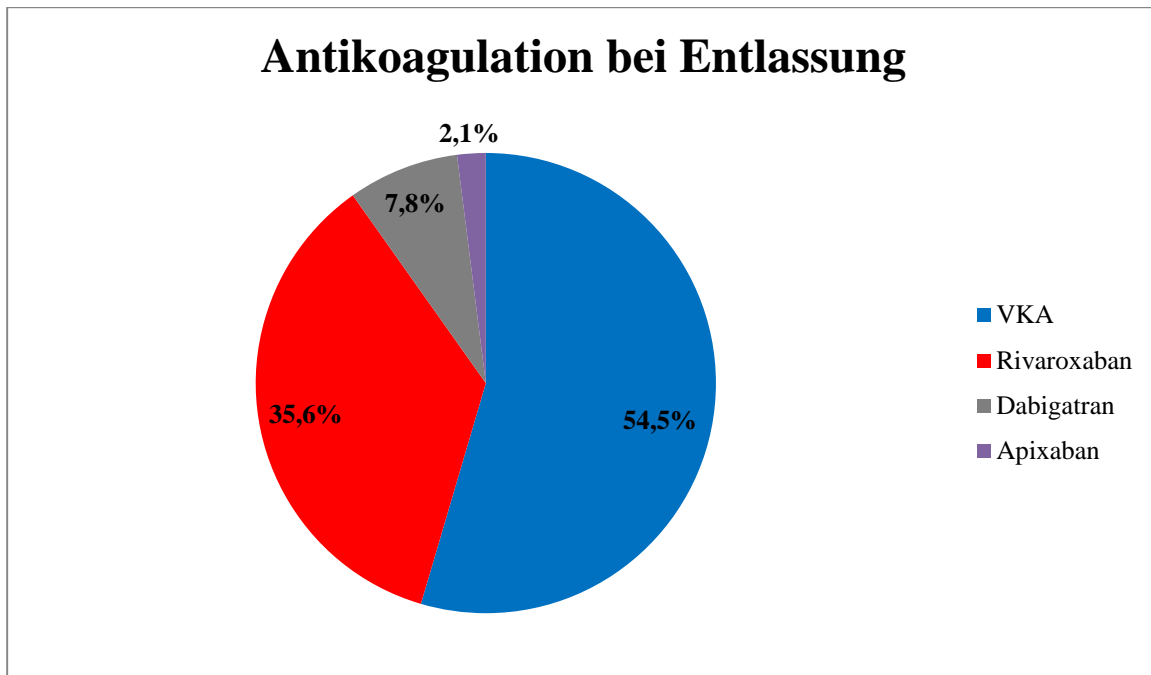


Abbildung 5: Antikoagulation bei Entlassung



4.2 Patientencharakteristika

In **Tabelle 5** werden die klinischen Merkmale der Patienten dargestellt, wobei eine Gruppeneinteilung nach der präablationär gegebenen Antikoagulation erfolgte. Das Kollektiv war im Median 65 ± 15 Jahre alt und vorwiegend männlichen Geschlechts (62,4%). Hinsichtlich der Inzidenz kardiovaskulärer Komorbiditäten glichen sich die Gruppen, die nach dem Antithrombotikum vor der Katheterablation unterschieden wurden. So war bei allen Patienten eine arterielle Hypertonie mit 75% die mit Abstand häufigste Komorbidität, gefolgt von einer Hyperlipoproteinämie mit 42,7%. Eine vaskuläre Erkrankung im Sinne des CHA₂DS₂-VASc-Scores lag bei einem Drittel der Patienten vor, die Hälfte hiervon war auf eine bestehende KHK zurückzuführen. Bei fast einem Fünftel der Patienten bestand eine chronische Niereninsuffizienz. Ein bestehender Nikotinkonsum wurde bei 13,2% der Patienten dokumentiert. Vergleichsweise seltene Komorbiditäten stellten ein diagnostizierter Diabetes mellitus (12,1%), eine chronische Herzinsuffizienz (9,7%) und der Zustand nach einem Schlaganfall (7,3%) dar. Kardiomyopathien, welche vor allem dilatativer Form waren, bestanden bei 3% der Patienten. Sehr selten lag eine Leberfunktionsstörung (0,7%) vor.

Differenzen zwischen den untersuchten Gruppen bei der Prävalenz von Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, KHK und positiver Anamnese für ischämische Schlaganfälle verfehlten das Signifikanzniveau. In den drei Subgruppen erreichte kein Häufigkeitsunterschied in den

vorliegenden Begleiterkrankungen eine statistische Signifikanz. Das thrombembolische Risiko (CHA₂DS₂-VASc-Score $2,4 \pm 1,7$) war im Mittel hoch und das Blutungsrisiko (HASBLED-Score $1,8 \pm 1,2$) geringfügig erhöht. Die mediane linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) war mit 60 ± 5 % normwertig. Der überwiegende Patientenanteil (88,2%) besaß dabei eine LVEF ≥ 50 %. Im Durchschnitt lag eine moderate linksatrialen Vergrößerung des mediolateralen Durchmessers von 43 ± 6 mm vor. Die echokardiographisch gewonnenen Parameter des Herzens unterschieden sich nicht signifikant innerhalb des Patientenkollektivs.

Zwischen den Patienten mit oraler Antikoagulation (n = 512) und der vergleichsweise kleinen Gruppe (n = 24), die lediglich einen thrombembolischen Schutz durch ASS erhielten, bestanden signifikante Unterschiede in Alter (p = 0,014), in der Geschlechterverteilung (p = 0,037) sowie in den Scorewerten von CHA₂DS₂ –VASc (p = 0,002) und HASBLED (p = 0,006). Aus den Subgruppenvergleichen ging hervor, dass der Männeranteil in der ASS-Gruppe im Vergleich zur VKA-Gruppe (59,6% vs. 83,3%, p = 0,03) signifikant größer war. Der durchschnittliche Patient aus der ASS-Gruppe war verglichen mit der VKA-Gruppe (60 ± 21 vs. 67 ± 14 , p = 0,004) und DOAK-Gruppe signifikant jünger (67 ± 14 , p = 0,028). Aus der ASS-Gruppe wiesen Patienten niedrigere Werte im CHA₂DS₂-VASc-Score auf im Vergleich zu der VKA-Gruppe ($1,4 \pm 1,5$ vs. $2,4 \pm 1,7$, p = 0,001) bzw. im Vergleich zur DOAK-Gruppe ($2,4 \pm 1,6$, p < 0,001) und HASBLED-Score im Vergleich zu der VKA-Gruppe ($1,3 \pm 1,2$ vs. $1,8 \pm 1,2$, p = 0,002) bzw. im Vergleich zur DOAK-Gruppe ($1,8 \pm 1,0$, p = 0,003). Zudem litten Patienten aus der ASS-Gruppe seltener an arterieller Hypertonie im Vergleich zu der VKA-Gruppe (41,7% vs. 75%, p < 0,001) bzw. im Vergleich zur DOAK-Gruppe (80,1%, p < 0,001).

Die Mehrheit der Patienten (68,2%) litt unter paroxysmalem Vorhofflimmern, gefolgt von 24,2% mit persistierendem und 7,6% mit chronisch persistierendem Vorhofflimmern (siehe **Abbildung 6** für die Verteilung der Typen innerhalb der Gruppen). Zwischen allen drei Gruppen bestanden diesbezüglich keine signifikanten Differenzen.

Es gab keine statischen Unterschiede hinsichtlich der demografischen Faktoren zwischen der VKA- und der DOAK-Gruppe. Auch innerhalb der DOAK-Gruppe bestanden zwischen den Patienten mit Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Patienteneigenschaften (siehe **Tabelle 6**).

Tabelle 5: Patientendaten^a angegeben als Mittelwert mit Standardabweichung

	Alle Patienten (n = 536)	Vitamin-K – Antagonisten (n = 356)	DOAK (n = 156)	ASS (n = 24)	p-Wert
Alter (Jahre)	65 ± 15	67 ± 14	65 ± 17	60 ± 21	0,014
Männliches Geschlecht, n (%)	335 (62,5)	212 (59,6)	103 (66)	20 (83,3)	0,037
Paroxysmales Vorhofflimmern, n (%)	366 (68,2)	242 (68)	104 (66,7)	20 (83,3)	0,247
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score ^a	2,4 ± 1,7	2,4 ± 1,7	2,4 ± 1,6	1,4 ± 1,5	0,002
HAS-BLED-Score ^a	1,8 ± 1,2	1,8 ± 1,2	1,8 ± 1,0	1,3 ± 1,3	0,006
Arterielle Hypertonie, n (%)	402 (75)	267 (75)	125 (80,1)	10 (41,7)	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	65 (12,1)	42 (11,8)	22 (14,1)	1 (4,2)	0,420
Vaskuläre Erkrankungen, n (%)	185 (34,5)	128 (36)	52 (33,3)	5 (20,8)	0,316
KHK, n (%)	102 (19)	70 (19,7)	28 (17,9)	4 (16,7)	0,903
Chronische Herzinsuffizienz, n (%)	52 (9,7)	36 (9,9)	14 (9)	2 (8,3)	0,930
Kardiomyopathie, n (%)	16 (3)	12 (3,4)	3 (1,9)	1 (4,2)	0,496
Schlaganfall/ TIA, n (%)	39 (7,3)	25 (7)	13 (8,3)	1 (4,2)	0,753
Blutungsanamnese, n (%)	14 (2,6)	9 (2,5)	5 (3,2)	0	0,879
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	105 (19,6)	76 (21,3)	26 (16,7)	3 (12,5)	0,337
Leberfunktionsstörung, n (%)	4 (0,7)	4 (1,1)	0	0	0,433
Hyperlipoproteinämie, n (%)	229 (42,7)	159 (44,7)	65 (41,7)	5 (20,8)	0,066
Raucher, n (%)	71 (13,2)	49 (13,8)	18 (11,5)	4 (16,7)	0,772
Linker Vorhofdurchmesser (mm)	43 ± 7	43 ± 6	42,5 ± 8	41 ± 8	0,401
LVEF (%)	60 ± 5	55 ± 10	55 ± 7	60 ± 5	0,507

	Alle Patienten (n = 536)	Vitamin-K – Antagonisten (n = 356)	DOAK (n = 156)	ASS (n = 24)	p-Wert
LVEF ≤ 50%, n (%)	63 (11,8)	41 (11,5)	19 (12,2)	3 (12,5)	0,856
BMI (kg/m ²)	26,6 ± 5,7	26,7 ± 6,7	27,8 ± 5,1	25,9 ± 5	0,298
Kreatinin (mg/dl)	0,93 ± 0,26	0,95 ± 0,26	0,95 ± 0,24	0,91 ± 0,3	0,519
Glomeruläre Filtrationsrate [nach CKD-EPI] (ml/min)	70 ± 26	70 ± 26	67,5 ± 23,5	83 ± 23	0,084
Hämoglobin (g/dl)	14,1 ± 1,8	14,1 ± 1,7	14 ± 2,2	14,5 ± 1,9	0,122
TSH (µU/ml)	1,2 ± 0,9	1,2 ± 0,91	1,2 ± 0,9	1,3 ± 1,3	0,402

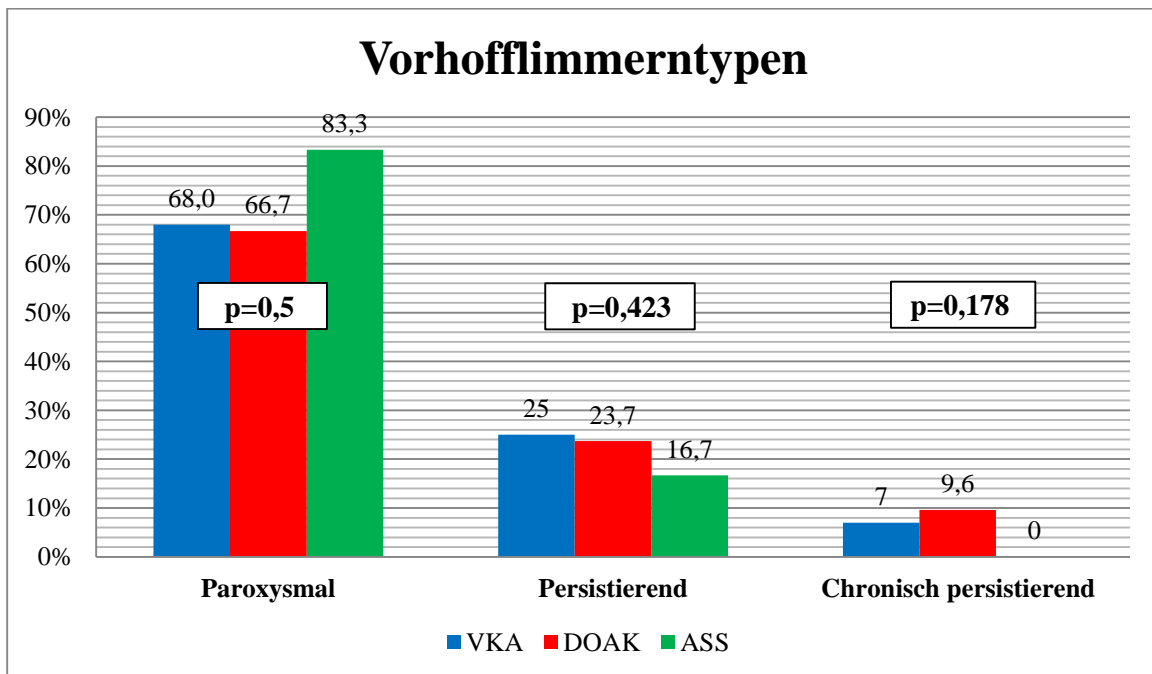
Tabelle 6: Patientendaten unter Antikoagulation mit DOAK

^a angegeben als Mittelwert mit Standardabweichung

	Rivaroxaban (n = 115)	Dabigatran (n = 35)	Apixaban (n = 6)	p-Wert
Alter (Jahre)	64 ± 18	64 ± 13	63 ± 28	0,678
Männliches Geschlecht, n (%)	73 (63,5)	25 (71,4)	5 (83,3)	0,487
Paroxysmales Vorhofflimmern, n (%)	80 (69,6)	19 (55,3)	5 (83,3)	0,176
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score ^a	2,4 ± 1,6	2,5 ± 1,4	2,5 ± 1,2	0,621
HAS-BLED-Score ^a	1,7 ± 1,1	1,9 ± 0,9	2,5 ± 1,2	0,423
Arterielle Hypertonie, n (%)	88 (76,5)	31 (88,6)	6 (100)	0,204
Diabetes mellitus, n (%)	16 (13,9)	5 (14,3)	1 (16,7)	1
Vaskuläre Erkrankungen, n (%)	39 (33,9)	10 (28,6)	3 (50)	0,514
KHK, n (%)	20 (17,4)	6 (17,1)	2 (33,3)	0,518
Chronische Herzinsuffizienz, n (%)	11 (9,6)	3 (8,6)	6 (100)	1
Kardiomyopathie, n (%)	3 (2,6)	0	0	1
Schlaganfall/ TIA, n (%)	8 (7)	5 (14,3)	0	0,345
Blutungsanamnese, n (%)	4 (3,5)	0	1 (16,7)	0,117
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	19 (16,5)	5 (14,3)	2 (33,3)	0,488
Leberfunktionsstörung, n (%)	0	0	0	
Hyperlipoproteinämie, n (%)	43 (37,4)	20 (57,1)	2 (33,3)	0,119
Raucher, n (%)	12 (10,4)	5 (14,3)	1 (16,7)	0,529
Linker Vorhofdurchmesser (mm)	42 ± 8	43 ± 5	41 ± 3	0,815
LVEF (%)	55 ± 10	56 ± 8	58 ± 3	0,213

	Rivaroxaban (n = 115)	Dabigatran (n = 35)	Apixaban (n = 6)	p-Wert
LVEF ≤ 50%, n (%)	15 (13)	4 (11,4)	0	1
BMI (kg/m ²)	26,6 ± 7	28,0 ± 5,1	26,6 ± 2,4	0,583
Kreatinin (mg/dl)	0,94 ± 0,2	0,9 ± 0,17	1,01 ± 0,26	0,837
Glomeruläre Filtrationsrate [nach CKD-EPI] (ml/min)	65,5 ± 25,5	72,5 ± 13,3	64,3 ± 12,8	0,490
Hämoglobin (g/dl)	14,0 ± 2,1	14,4 ± 1,4	13,4 ± 2,2	0,90
TSH (μU/ml)	1,2 ± 0,7	1,3 ± 0,9	1,5 ± 0,8	0,962

Abbildung 6: Verteilung der Vorhofflimmerntypen



4.3 Prozedurale Daten

Die ausgewerteten, prozeduralen Daten schließen sowohl Erstablationen als auch Rezidivablationen ein (siehe **Tabelle 7**). Lediglich 5,6% (n = 32) der Ablationen erfolgte als Rezidivablation. In der Einnahme verschiedener Thrombozytenaggregationshemmer bestanden zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich der Ablationsform wurden überwiegend zirkumferenzielle Pulmonalvenenisolationen durchgeführt (98,2%, p = 0,681). Von diesen Ablationen erhielt ein Teil (17%) zusätzlich lineare Läsionen, komplex-fraktionierte Elektrogramme (CFAE; 2,5%) oder beides (Linien und CFAE; 2,5%). Jeweils nur ein Patient (je 0,2%) wurde ausschließlich mit linearen Läsionen oder dem bidirektionalen Multielektrodenkatheter (PVAC) behandelt und lediglich sieben Patienten (1,4%) erhielten eine Kryo-Ablation. Bezüglich der Wahl der durchgeführten Ablationsstrategie treten zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Im Mittel dauerte die Prozedur 174 Minuten (95% KI 131-217 Minuten, p = 0,42). Signifikante Unterschiede bestanden in der intraprozeduralen ACT zwischen den Subgruppen DOAK vs. VKA (272 ± 45 vs. 299 ± 49 s, p < 0,001) und ASS vs. VKA (277 ± 41 vs. 299 ± 49 , p = 0,037), wobei die ACT in der VKA-Gruppe im Mittel um 22 bis 27 Sekunden verlängert war. Zudem waren bei Ablationen in der VKA-Gruppe Hochfrequenz-Abgaben (p = 0,007) und die Durchleuchtungszeit (p = 0,025) signifikant länger verglichen mit der DOAK-Gruppe. Zwar war die Durchleuchtungszeit in der VKA-Gruppe ebenfalls durchschnittlich länger, jedoch verfehlten diese Unterschiede zu den anderen Gruppen statistische Signifikanz (p = 0,015). Die vollständige elektrische Isolation der ablatierten Bereiche konnte in 98,2% der Ablationen unmittelbar und erfolgreich durchgeführt werden (p = 0,50).

Tabelle 7: Prozedurale Daten

	Alle Prozeduren (n = 568)	VKA (n = 376)	DOAK (n = 168)	ASS (n = 24)	p-Wert
Plättchenhemmung vor der Ablation					
ASS, n (%)	135	77	35	23	0,925 ^a
Clopidogrel, n (%)	21	13	8	0	0,585
ASS + Clopidogrel, n (%)	10	6	4	0	0,529 ^a
Ablationsverfahren					
CPVI, n (%)	558 (98,2)	370 (98,4)	164 (97,6)	24 (100)	0,681
Kryoablation, n (%)	8 (1,4)	4 (1,1)	4 (1)	0	0,477
PVI-Linien, n (%)	1 (0,2)	1 (0,3)	0	0	1
PVAC, n (%)	1 (0,2)	1 (0,3)	0	0	1
Dauer der Prozedur (Minuten)	174 ± 43	176 ± 42	171 ± 44	176 ± 49	0,475
ACT (Mittel in Sekunden)	289 ± 49	299 ± 49	272 ± 45	277 ± 41	<0,001
Dauer der Hochfrequenz-Abgaben (Sekunden)	2189 ± 921	2319 ± 985	1899 ± 691	2135 ± 853	0,003
Durchleuchtungszeit (Minuten)	29 ± 13	30 ± 13	26 ± 12	26 ± 7	0,016

^a nur Vergleich zwischen VKA- und DOAK-Gruppe

4.4 Periinterventionelle Komplikationen

Die Gesamtrate an periinterventionellen Komplikationen liegt im Untersuchungszeitraum bei 10,3%. Werden nur Thrombembolien und Major-Blutungen berücksichtigt, liegt der Anteil lebensbedrohlicher Komplikationen bei 2,5%. Die Verteilung der periinterventionellen Komplikationen werden übersichtlich in der **Abbildung 7** und im Detail in der **Tabelle 8** dargestellt. Nach 568 Ablationen traten innerhalb von drei Tagen nach dem Eingriff 12 Major-Blutungen (2,1%), 45 Minor-Komplikationen (7,9%) und zwei thrombembolischen Vorfälle (0,2%) auf. Hierbei ist zu beachten, dass bei je einem Patienten jeweils ein thrombembolisches Ereignis bzw. eine Major-Blutung gleichzeitig mit einer Minor-Blutung aufgetreten sind. Diese

beiden Ergebnisse wurden im Chi-Quadrat-Test bei der dichotomen Variable, ob eine periinterventionelle Komplikation aufgetreten ist, nicht doppelt gezählt. Die beiden dokumentierten Thrombembolien wurden bei den Patienten durch ischämische Schlaganfälle verursacht, wobei beide Patienten ein erhöhtes Schlanganfallrisiko (CHA₂DS₂-VASc-Score 5) aufwiesen und der Vitamin-K-Antagonisten-Gruppe zugeordnet waren. Der 71-jährige Mann erlitt eine Hemianopsie nach links und Parästhesien am linken Arm und Bein, was am Ehesten auf einen Verschluss der A. cerebri posterior zurückzuführen war. Bei der 70-jährigen Frau traten postinterventionell vertikale Doppelbilder auf. Nachdem ein neurologisches Konsil den Verdacht auf einen Hirnstamminfarkt erhoben hatte, wurde eine CT-gestützte Angiografie eingeleitet. Ein frischer Infarkt und intrazerebralen Blutungen konnten ausgeschlossen werden, jedoch zeigten sich im supratentoriellen Marklager mehrere punktförmige Hypodensitäten. Bei der Patientin waren die neurologischen Defizite im weiteren Verlauf regredient, es blieben keine Residuen zurück. Die periinterventionellen Major-Blutungen sind je zur Hälfte auf das Auftreten von Perikardtampnaden (n = 6) und von interventionspflichtigen inguinalen Blutungen (n = 6) mit einem Anteil von 1,1% zurückzuführen. In **Tabelle 9** werden die klinischen Details aller periinterventionellen Komplikationen aufgelistet. Insgesamt traten Minor-Komplikationen (n = 45) am häufigsten auf, wobei Perikardergüsse (4%) hiervon den Großteil ausmachten. Großflächige Hämatome (2,5%) und AV-Fisteln (1,4%) waren vergleichsweise selten anzutreffen. Keine der beobachteten Komplikationen trat unter einem bestimmten antithrombotischen Regime signifikant häufiger auf. Perinterventionell traten keine Todesfälle ein. Atrioösophageale Fisteln wurden ebenfalls nicht beobachtet. Der Einsatz eines Kryoablatoren zeigte bei seltenem Einsatz (n = 8) kein signifikant höheres Auftreten periprozeduraler Komplikationen.

Abiding 7: Periinterventionelle Komplikationen

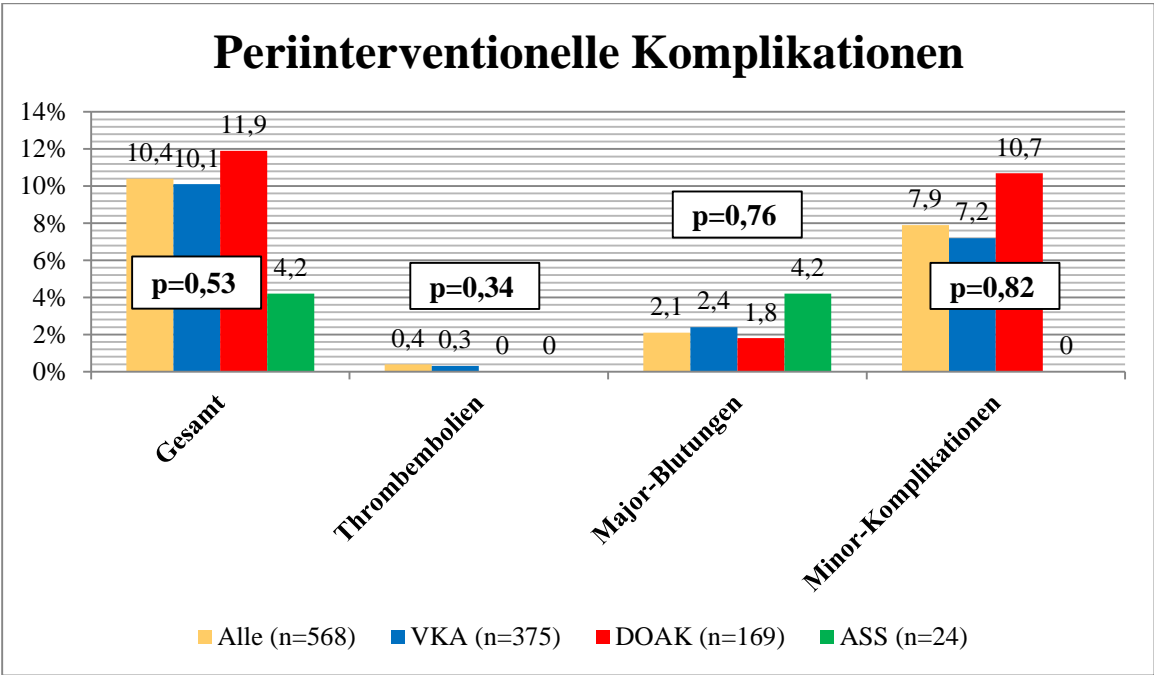


Tabelle 8: Periinterventionelle Komplikationen

	Alle (n = 568)	VKA (n = 376)	DOAK (n = 168)	Rivaroxaban (n = 124)	Dabigatran (n = 38)	Apixaban (n = 6)	ASS (n = 24)	p-Wert*
Komplikationen, n (%)	59 (10,4)	38 (10,1)	20 (11,9)	16 (12,9)	4 (10,5)	0	1 (4,2)	0,538
Thrombembolien, n (%)	2 (0,4)	2 (0,3)	0				0	1
Ischämischer Schlaganfall, n (%)	1 (0,2)	1 (0,3)	0				0	1
TIA, n (%)	1 (0,2)	1 (0,3)	0				0	1
Systemische Embolie, n (%)	0							
Major-Blutungen, n (%)	12 (2,1)	9 (2,4)	2 ()	1 (0,8)	1 (2,6)	0	1 (4,2)	0,373
Perikardtamponade, n (%)	6 (1,1)	4 ()	1 (0,6)	0	1 (2,6)	0	1 (4,2)	0,288
Leistenblutung, n (%)	6 (1,1)	5 (1,3)	1 (0,6)	1 (0,8)	1 (2,6)	0	0	0,747
Gastrointestinale Blutung, n (%)	0							
Sonstige Major-Blutungen, n (%)	0							
Minor-Komplikationen, n (%)	45 (7,9)	27 (7,2)	18 (10,7)	15 (12,1)	3 (7,7)	0	0	0,136
Perikarderguss, n (%)	23 (4,0)	13 (3,5)	10 (5,9)	8 (0,6)	2 (5,1)	0	0	0,306
Hämatom, n (%)	14 (2,5)	8 (2,1)	6 (3,5)	6 (0,5)	0	0	0	0,583
Arterio-venöse-Fistel, n (%)	8 (1,4)	6 (1,6)	2 (1,2)	1 (0,8)	1 (2,6)	0	0	1
Sonstige Minor-Blutung, n (%)	0							
Mortalität, n (%)	0							

* nur Gruppenvergleiche zwischen VKA, DOAK und ASS

Tabelle 9: Klinische Details zu den 14 Patienten mit lebensbedrohlichen periinterventionelle Komplikationen

Patientennummer	151	272	131	474	497
Alter (Jahre)	71	70	44	51	51
Geschlecht	männlich	weiblich	männlich	männlich	männlich
Relevante Diagnosen	Z.n. Schlaganfall, Arterielle Hypertonie, vaskuläre Erkrankung ^a	Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, vaskuläre Erkrankung ^a	Arterielle Hypertonie, ASS-Einnahme, Niereninsuffizienz	Arterielle Hypertonie	Herzinsuffizienz, vaskuläre Erkrankung ^a , ASS-Einnahme
Präinterventionelle Antikoagulation	VKA	VKA	VKA	Dabigatran	VKA
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	5	5	1	1	2
HASBLED-Score	3	3	3	1	0
Hämoglobin (mg/dl)	14,9	15,9	14,7	17,2	10,7
Vorhofflimmertyp	paroxysmal	persistierend	paroxysmal	persistierend	paroxysmal
Ablationsform	CPVI	CPVI	CPVI	CPVI	CPVI
Minimale ACT (s)	278	-*	-*	357	217
Maximale ACT (s)	350	-*	-*	357	266
Ereignis	Ischämischer Hirninfarkt	TIA	Major-Blutung	Major-Blutung	Major-Blutung

Patientennummer	151	272	131	474	497
Zeitraum des Ereigniseintritts	bis 24 Stunden post-interventionell	bis 6 Stunden post-interventionell	bis 6 Stunden post-interventionell	intrainterventionell	intraprozedural
Symptome bei Ereigniseintritt	Hemianopsie nach links, Parästhesien linker Arm/ Bein	Vertikale Doppelbilder	Leistenblutung	Perikardtamponade	Perikardtamponade
Läsionsort	Verschluss der A. cerebri posterior rechts	Transienter Hirnstamminfarkt mit Ausschluss eines frischen Infarktes und intrazerebraler Blutungen	Aneuysma spurium im Bereich der rechten Leiste, linken Arteria femoralis communis		
Behandlung	konservativ	konservativ	Manuelle Kompression, dann operative Revision	Perikarddrainage	Perikarddrainage

^a vorheriger Herzinfarkt, pAVK, Aortenplaque (Kronzon \geq III), *nicht verfügbar

Tabelle 9 (Fortsetzung): Klinische Details zu den 14 Patienten mit lebensbedrohlichen periinterventionelle Komplikationen

Patientennummer	332	347	65	75	294
Alter (Jahre)	56	64	64	67	70
Geschlecht	Männlich	Weiblich	Weiblich	männlich	weiblich
Relevante Diagnosen	Arterielle Hypertonie, vaskuläre Erkrankung ^a	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, ASS-Einnahme	Arterielle Hypertonie, ASS-Einnahme, Niereninsuffizienz	Z.n. Schlaganfall, Arterielle Hypertonie,	Arterielle Hypertonie
Präinterventionelle Antikoagulation	VKA	VKA	ASS	VKA	VKA
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	2	3	1	4	3
HASBLED-Score	1	3	3	3	2
Hämoglobin (mg/dl)	16,3	14,7	13,5	13,6	12,2
Vorhofflimmertyp	paroxysmal	paroxysmal	paroxysmal	paroxysmal	paroxysmal
Ablationsform	CPVI	CPVI	CPVI	CPVI	CPVI
Minimale ACT (s)	385	222	280	-*	292
Maximale ACT (s)	388	278	280	-*	292

Patientennummer	332	347	65	75	294
Ereignis	Major-Blutung	Major-Blutung	Major-Blutung	Major-Blutung	Major-Blutung
Zeitraum des Ereigniseintritts	bis 6 Stunden post-interventionell	intrainterventionell	intrainterventionell	bis 6 Stunden post-interventionell	bis 6 Stunden post-interventionell
Symptome bei Ereigniseintritt	Leistenblutung	Perikardtamponade	Perikardtamponade	Leistenblutung	Perikardtamponade
Läsionsort	AV-Fistel der A. femoralis und V. femoralis			A. femoralis	
Behandlung	Nahtverschluss	Perikarddrainage	Perikarddrainage	Rekonstruktion der A. femoralis, Ausräumung Hämatom des linken Oberschenkel	Perikarddrainage

^a vorheriger Herzinfarkt, pAVK, Aortenplaque (Kronzon \geq III), *nicht verfügbar

Tabelle 9 (Fortsetzung): Klinische Details zu den 14 Patienten mit lebensbedrohlichen periinterventionelle Komplikationen

Patientennummer	338	424	68	273
Alter (Jahre)	70	72	76	78
Geschlecht	männlich	männlich	weiblich	weiblich
Relevante Diagnosen	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, vaskuläre Erkrankung ^a , NSAR-Einnahme	Arterielle Hypertonie, vaskuläre Erkrankung ^a , Niereninsuffizienz, ASS-Einnahme, instabiler INR-Wert	Herzinsuffizienz, vaskuläre Erkrankung ^a	Arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz
Präinterventionelle Antikoagulation	VKA	VKA	VKA	VKA
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	4	3	4	4
HASBLED-Score	3	5	2	3
Hämoglobin (mg/dl)	14,1	13,8	14,5	12,8
Vorhofflimmertyp	paroxysmal	persistierend	paroxysmal	persistierend
Ablationsform	CPVI	CPVI	CPVI	CPVI
Minimale ACT (s)	164	217	-	243
Maximale ACT (s)	262	217	-	323
Ereignis	Major-Blutung	Major-Blutung	Major-Blutung	Major-Blutung
Zeitraum des Ereigniseintritts	bis 6 Stunden post-interventionell	intrainterventionell	postinterventionell	bis 6 Stunden post-interventionell

Patientennummer	338	424	68	273
Symptome bei Ereignis-eintritt	Leistenblutung	Perikardtamponade	Leistenblutung	Leistenblutung
Läsionsort	Aneurysma spurium im Bereich der Arteria femoralis superficialis rechts			Aneurysma spuriums und arteriovenöser Fistel im Bereich der Arteria femoralis links
Behandlung	manueller Kompression, Thrombin-Injektion und Übernähung der A. femoralis	Perikarddrainage	manuelle Kompression, Gabe von zwei Erythrozyten-Konzentraten	operative Revision

^a vorheriger Herzinfarkt, pAVK, Aortenplaque (Kronzon \geq III), *nicht verfügbar

4.5 Nachbeobachtung

Im gesamten Zeitraum der Analyse wurden die Daten von 330 (61,6%) der ursprünglich 536 Patienten in der Nachverfolgung erhoben (siehe **Tabelle 10**). Der mediane Follow-up-Zeitraum betrug sechs Monate. Der Anteil an Patienten, die mit einem DOAK entlassen wurden und sich nicht erneut in der Hochschulambulanz vorstellten, war im Vergleich zur VKA-Gruppe fast doppelt so hoch (49,4% vs. 29,0%; $p < 0,001$). Die Subgruppenvergleiche ergaben, dass dieser Unterschied auf den fehlenden Teil der Rivaroxaban-Gruppe (52,1%, $p < 0,001$) zurückzuführen ist.

Tabelle 10: Anzahl der fehlenden Wiedervorstellungen nach Ablation

	Alle (n = 536)	VKA (n = 292)	DOAK (n = 244)	Rivaroxaban (n = 191)	Dabigatran (n = 42)	Apixaban (n = 11)	ASS (n = 0)	p- Wert*
Lost to follow-up, n (%)	206 (38,4%)	86 (29,5%)	120 (49,2%)	100 (52,4)	14 (33,3)	6 (54,5)	0	<0,001

*Vergleich zwischen VKA-, DOAK- und ASS-Gruppe

Es konnte beobachtet werden, dass die Zahl der VKA-Patienten bei der Wiedervorstellung weiter abnahm (von 66,4 % auf 54,5% und schließlich auf 53,3%), während mehr Patienten mit DOAK behandelt wurden (29,1% auf 45,5% und schließlich auf 39,4%). Es wurde kein Patient ohne orales Antikoagulum entlassen. Vor Ablation erhielten 4,5% der Patienten nur ASS als einziges Antithrombotikum, wogegen dies im Follow-up nur bei 1,5% der Fälle war (siehe **Abbildung 8**). Trotz Entlassung mit oralem Antikoagulum gab es in der Follow-up-Untersuchung 5,8% der Patienten, die keinerlei Antithrombotikum erhielten. Innerhalb der DOAK-Gruppe nahmen die Anteile der Rivaroxaban-Gruppe und der Apixaban-Gruppen zu, während die Anzahl der Patienten, die Dabigatran erhielt abnahm (siehe **Abbildung 9**).

Abbildung 8: Anteil der OAK-Gruppen im Verlauf

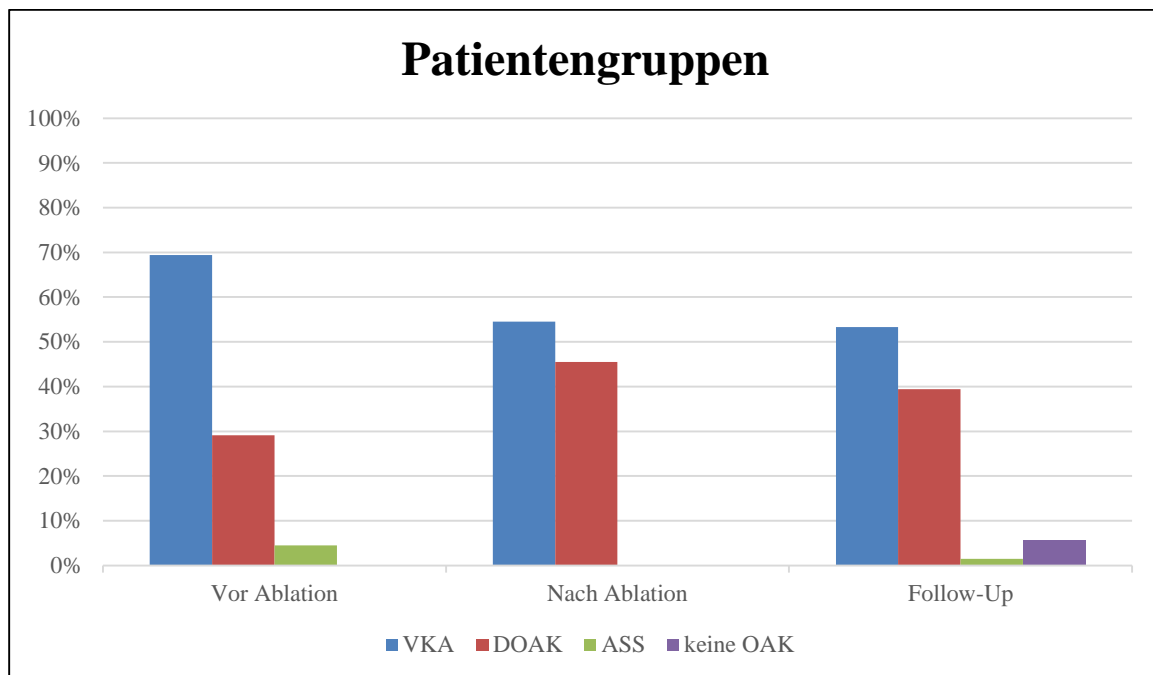
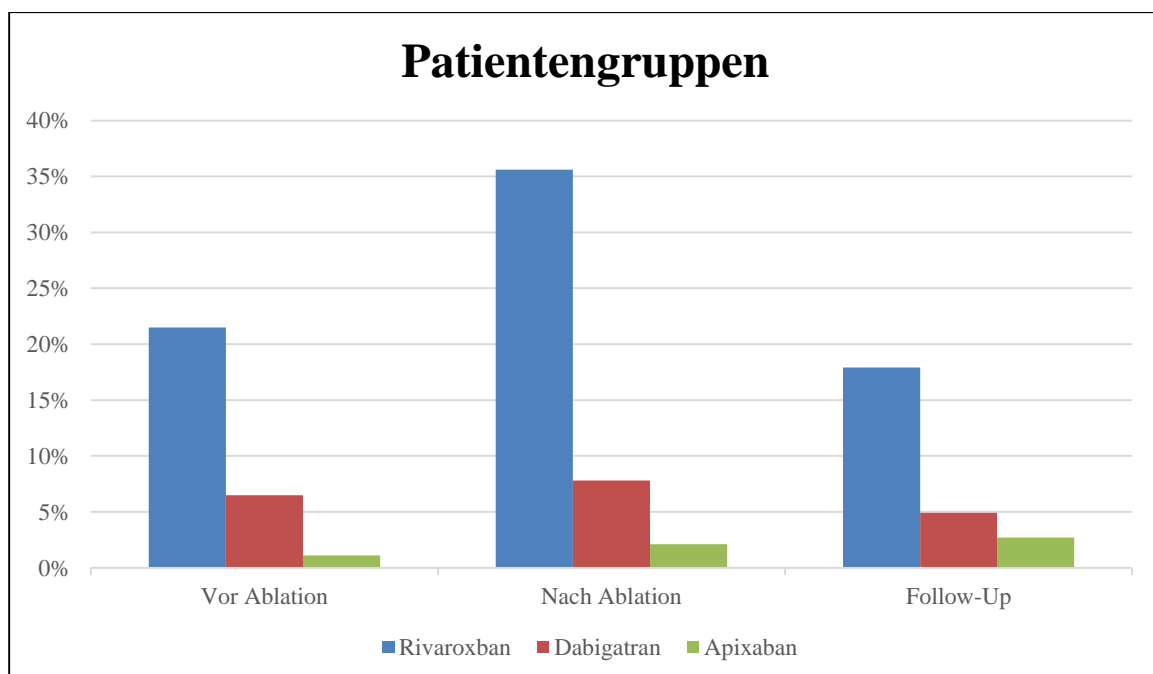


Abbildung 9: Anteil der DOAK-Gruppen im Verlauf



Bei den 330 im Follow-up untersuchten Patienten traten im Nachbeobachtungszeitraum fünf weitere Thrombembolien auf, zwei ischämische Schlaganfälle (0,6%, $p = 1$), eine TIA (0,2%, $p = 0,467$) und zwei systemische Embolien (0,6%, $p = 1$), die je einem NSTEMI und einem STEMI

zuzuordnen waren (siehe **Tabelle 11**). Im Follow-up wurden drei weitere Major-Blutungen (0,9%, $p = 0,956$) und vier weitere Minor-Komplikationen (1,2%, $p = 1$) dokumentiert. Zwischen der Phenprocoumon-Gruppe und der DOAK-Gruppe bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede im Komplikationsprofil. Eine einzige Patientin mit Rivaroxaban erlitt im Verlauf eine transfusionsbedürftige untere gastrointestinale Blutung. Innerhalb der DOAK-Gruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Auftreten von Komplikationen, bis auf eine einmalig TIA (9,1%, $p = 0,068$) in der Apixaban-Gruppe (siehe **Tabelle 12**). Bei 39,2% der Follow-up-Patienten konnte ein Vorhofflimmern-Rezidiv nachgewiesen werden, wobei es zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede bestanden.

Tabelle 11: Komplikationen aller Antikoagulanzen im Follow-up-Zeitraum

	Alle Follow-up-Patienten (n=330)	VKA (n=176)	DOAK (n=130)	ASS (n=5)	Keine OAK oder ASS (n=19)	p-Wert
Komplikationen, n (%)	12 (3,6)	6 (3,4)	6 (4,6)	0	0	0,907
Thrombembolien, n (%)	5 (1,5)	2 (1,1)	3 (2,3)	0	0	0,763
Schlaganfälle, n (%)	2 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,8)			1
TIA, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,8)			0,467
Systemische Embolien, n (%)	2 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,8)			1
Major-Blutungen, n (%)	3 (0,9)	2 (1,1)	1 (0,8)	0	0	0,956
Perikardtamponanden, n (%)	0	0	0			
Leistenblutungen, n (%)	0	0	0			
Gastrointestinale Blutungen, n (%)	2 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,8)			1
Sonstige Major-Blutungen, n (%)	1 (0,3)	1 (0,6)	0			1
Minor-Komplikationen, n (%)	4 (1,2)	2 (1,1)	2 (1,5)	0	0	1
Perikardergüsse, n (%)	0	0	0			
Hämatome, n (%)	0	0	0			

	Alle Follow-up-Patienten (n=330)	VKA (n=176)	DOAK (n=130)	ASS (n=5)	Keine OAK oder ASS (n=19)	p-Wert
AV- Fisteln, n (%)	0	0	0			
Sonstige Minor-Blutungen, n (%)	4 (1,2)	2 (1,1)	2 (1,5)			1
Vorhofflimmern-Rezidiv	128 (38,8)	66 (37,5)	55 (42,3)	2 (40)	0	0,534

Tabelle 12: Komplikationen bei DOAK im Follow-up-Zeitraum

	Rivaroxaban (n = 96)	Dabigatran (n = 26)	Apixaban (n = 9)	p-Wert
Komplikationen, n (%)	2 (1)	2 (4,5)	1 (9,1)	0,017
Thrombembolien, n (%)	1 (0,5)	1 (2,3)	1 (9,1)	0,087
Schlaganfälle, n (%)	1 (0,5)	0	0	1
TIA, n (%)	0	0	1 (9,1)	0,068
Systemische Embolien, n (%)	0	1 (2,3)	0	0,265
Major-Blutungen, n (%)	1 (2)	0	0	0,68
Perikardtamponaden, n (%)	0	0	0	
Leistenblutungen, n (%)	0	0	0	
Gastrointestinale Blutungen, n (%)	1 (2)	0	0	0,068
Sonstige Major-Blutungen, n (%)	0	0	0	
Minor-Komplikationen, n (%)	0	1 (2,3)	0	0,461
Perikardergüsse, n (%)	0	0	0	
Hämatome, n (%)	0	0	0	
Arteriovenöse Fistel, n (%)	0	0	0	
Sonstige Minor-Blutungen, n (%)	0	1 (2,3)	0	0,461
Vorhofflimmern-Rezidiv	38 (39,6)	11 (42,3)	6 (66,7)	0,334

4.6 Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf das Auftreten einer periinterventionellen Thrombembolie

Unter den zahlreichen untersuchten Faktoren bestand bei beiden Patienten mit einer periinterventionellen Thrombembolie ein signifikant höheres Schlaganfallrisiko als bei ablatierten Patienten ohne thrombembolisches Ereignis, gemessen an einem im Mittel höheren CHA₂DS₂-VASc-Scorewert. Beide Patienten mit einem periinterventionellen ischämischen Schlaganfall hatten einen CHA₂DS₂-VASc-Scorewert von 5. Aus der binär logistischen Regressionsanalyse zur Ermittlung der Prädiktoren für ein thrombembolisches Ereignis während einer Ablation trat die Höhe des CHA₂DS₂-VASc-Scorewerts als signifikanter positiver Prädiktor für eine Thrombembolie hervor (siehe **Tabelle 13** und **14**). Das Risiko, periinterventionell eine Thrombembolie zu erleiden, steigt in dieser Berechnung mit jedem Punkt um 120,7% (OR 2,207; [95% KI: 1,063-4,583]; p=0,034).

Tabelle 13: Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf das Auftreten einer periinterventionellen Thrombembolie

	Keine Thrombembolie (n = 566)	Thrombembolie (n = 2) ^a	p- Wert
Alter (Jahre)	65 ± 15	70 ± 1	0,359
Alter ≥ 65 Jahre	301 (53,2)	2	0,501
Männliches Geschlecht, n (%)	352 (62,2)	1 (50)	1
Paroxysmales Vorhofflimmern, n (%)	388 (68,5)	1 (50)	0,531
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score ^a	2,4 ± 1,6	5	0,033
HASBLED-Score ^a	1,8 ± 1,2	3	0,106
HASBLED-Score ≥ 3, n (%)	164 (29)	2 (100)	0,085
Komorbiditäten			
Vorheriger Schlaganfall, n (%)	41 (7,2)	1 (50)	0,143
Vorheriges Blutungsereignis, n (%)	15 (2,6)	0	1
Arterielle Hypertonie, n (%)	427 (75,4)	0	1
Diabetes mellitus, n (%)	67 (11,8)	0	1
Chronische Herzinsuffizienz, n (%)	54 (9,5)	1 (50)	0,184
Vaskuläre Erkrankung, n (%) ^b	198 (35,0)	2 (100)	0,124
KHK, n(%)	110 (19,4)	0	1
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	114 (20,1)	1 (50)	0,364

	Keine Thrombembolie (n = 566)	Thrombembolie (n = 2) ^a	p- Wert
Kreatinin (mg/dl)	0,98 ± 0,39	0,97 ± 0,04	0,689
Hyperlipoproteinämie, n (%)	242 (42,8)	2 (100)	0,184
Raucher, n (%)	78 (13,8)	0	1
Hämoglobin (g/dl)	14,0 ± 1,7	15,4 ± 0,7	0,134
TSH (mU/ml)	1,5 ± 1,1	1,3 ± 0,1	0,704
BMI (kg/m ²)	27,8 ± 4,7	26,4 ± 2,5	0,729
Leberfunktionsstörung, n (%)	4 (0,7)	0	1
ASS oder NSAR, n (%)	137 (24,2)	0	1
Ablation			
CPVI, n (%)	558 (98,6)	2 (100)	1
Kryoablation, n (%)	8 (1,4)	0	1
INR vor Ablation	1,4 ± 0,4	1,9 ± 1,7	0,057
ACT (Mittel in Sekunden)	289 ± 48	314	0,412
Untersuchungsdauer (Minuten)	174 ± 43	199	0,428
Medikamentöse Behandlung			
VKA, n (%)	373 (65,9)	2 (100)	0,551
DOAK, n (%)	169 (29,9)	0	1
Rivaroxaban, n (%)	124 (21,9)	0	1
Dabigatran, n (%)	39 (6,9)	0	1
Apixaban, n (%)	6 (1,1)	0	1
Nur ASS und ohne OAK, n (%)	24 (4,2)	0	1
ASS, n (%)	136 (24)	0	1
Duale Plättchenhemmung, n (%)	10 (1,8)	0	1

^a angegeben als Mittelwert mit Standardabweichung

^b vorheriger Herzinfarkt, pAVK, Aortenplaque (Kronzon ≥ III)

Tabelle 14: Prädiktoren für periinterventionelle Thrombembolien

Risikofaktor	OR	95% KI	p-Wert
Alter (Jahre)	1,094	0,904-1,325	1,094
BMI (kg/m ²)	0,927	0,662-1,298	0,660
CHADS-VASC-Score	2,207	1,063-4,583	0,034
HASBLED-Score	2,258	0,698-7,301	0,174
INR vor Ablation	7,641	0,787-74,203	0,080
Kreatinin (mg/dl)	0,927	0,016-52,917	0,927
ACT (Mittel in Sekunden)	1,010	0,972-1,049	0,615
Gesamtdauer der Untersuchung (min)	1,015	0,989-1,041	0,254

4.7 Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf das Auftreten einer periinterventionellen Major-Blutung

Wie aus der **Tabelle 15** hervorgeht, wurde beim Auftreten einer periinterventionellen Major-Blutung zweimal so häufig ASS eingenommen (23,4% vs. 50%, $p = 0,043$) als bei Patienten ohne Blutungsereignis. Zudem bestand bei einer Major-Blutung doppelt so häufig (28,3% vs. 58,3%, $p = 0,047$) ein hohes Blutungsrisiko mit einem HASBLED-Scorewert von drei oder höher. In der **Tabelle 16** sind alle Faktoren aufgelistet, die als Prädiktor für eine periinterventionelle Major-Blutung dienen können. In der binär logistischen Regressionsanalyse war ein HASBLED-Score ≥ 3 (OR 3,496; [95% KI: 1,093-11,176]; $p=0,035$) und die Einnahme von ASS (OR 3,277 [95% KI: 1,039-10,334]; $p=0,043$) mit einem dreifach erhöhten Risiko für eine Major-Blutung verbunden.

Tabelle 15: Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf das Auftreten einer periinterventionellen Major-Blutung

	Keine Major-Blutung (n = 556)	Major-Blutung (n = 12)	p-Wert
Alter (Jahre)	65 ± 15	66 ± 19	0,95
Alter ≥ 65 Jahre	297 (53,4)	6 (50)	1
Männliches Geschlecht, n (%)	346 (62,2)	7 (58,3)	0,772
Paroxysmales Vorhofflimmern, n (%)	380 (68,3)	9 (75)	0,761
CHA ₂ DS ₂ -VASC-Score ^a	2,38 ± 1,66	2,67 ± 1,23	0,397
HASBLED-Score ^a	1,84 ± 1,16	2,42 ± 1,31	0,095

	Keine Major-Blutung (n = 556)	Major-Blutung (n = 12)	p-Wert
HASBLED-Score \geq 3, n (%)	159 (28,6)	7 (58,3)	0,047
Komobiditäten			
Vorheriger Schlaganfall, n (%)	41 (7,4)	1 (8,3)	0,606
Vorheriges Blutungsereignis, n (%)	15 (2,7)	0	1
Arterielle Hypertonie, n (%)	418 (75,2)	11 (91,7)	0,310
Diabetes mellitus, n (%)	65 (11,7)	2 (16,7)	0,642
Chronische Herzinsuffizienz, n (%)	53 (9,5)	2 (16,7)	0,327
Vaskuläre Erkrankung, n (%) ^b	196 (35,2)	4 (33,3)	1
KHK, n (%)	106 (19,1)	4 (33,3)	0,260
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	110 (24,7)	5 (41,7)	0,074
Kreatinin (mg/dl)	0,979 \pm 0,386	1,021 \pm 0,291	0,373
Hyperlipoproteinämie, n (%)	77 (13,8)	1 (8,3)	1
Raucher, n (%)	4 (0,7)	0	1
Hämoglobin (g/dl)	14 \pm 1,7	14 \pm 1,7	0,884
TSH (μ U/ml)	1,47 \pm 1,13	1,42 \pm 1,73	0,990
BMI (kg/m ²)	27,8 \pm 4,7	26,8 \pm 3,5	0,501
Leberfunktionsstörung, n (%)	4 (0,7)	0	1
ASS oder NSAR, n (%)	132 (23,7)	5 (41,7)	0,173
Ablation			
CPVI, n (%)	548 (98,6)	12 (100)	1
Kryoablation, n (%)	8 (1,4)	0	1
INR vor Ablation	1,5 \pm 0,4	1,3 \pm 0,4	0,173
ACT (Mittel in Sekunden)	289 \pm 49	280 \pm 60	0,391
Untersuchungsdauer (Minuten)	174 \pm 43	188 \pm 43	0,307
Antithrombotika			
VKA, n (%)	366 (65,8)	9 (75)	0,759
DOAK, n (%)	167 (30,0)	2 (16,7)	0,524
Rivaroxaban, n (%)	123 (22,1)	1 (8,3)	0,478
Dabigatran, n (%)	38 (6,8)	1 (8,3)	0,578
Apixaban, n (%)	6 (1,1)	0	1
Nur ASS und ohne OAK, n (%)	23 (4,1)	1 (8,3)	0,407

	Keine Major-Blutung (n = 556)	Major-Blutung (n = 12)	p-Wert
ASS, n (%)	130 (23,4)	6 (50)	0,043
Duale Plättchenhemmung, n (%)	10 (1,8)	0	1

^a angegeben als Mittelwert mit Standardabweichung

^b vorheriger Herzinfarkt, pAVK, Aortenplaque (Kronzon \geq III)

Tabelle 16: Prädiktoren für periinterventionelle Major-Blutungen

Risikofaktor	OR	95% KI	p-Wert
Alter (Jahre)	0,998	0,944-1,056	0,954
BMI (kg/m ²)	0,948	0,829-1,084	0,432
CHADS-VASC-Score	1,106	0,790-1,548	0,558
HASBLED-Score	1,512	0,935-2,445	0,092
HASBLED-Score \geq 3	3,496	1,093-11,176	0,035
INR vor Ablation	0,459	0,081-2,613	0,459
Kreatinin (mg/dl)	1,222	0,426-3,503	0,710
ACT (Mittel in Sekunden)	0,996	0,982-1,010	0,556
Gesamtdauer der Untersuchung (Minuten)	1,007	0,992-1,022	0,376
ASS-Einnahme	3,277	1,039-10,334	0,043

4.8 Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf das Auftreten einer periinterventionellen Minor-Blutung

Wie in der **Tabelle 17** dargestellt, bestand bei einer periinterventionellen Minor-Komplikation signifikant häufiger ein Blutungsereignis in der Anamnese (1,7% vs. 13,3%, $p = 0,001$). Desweiteren wiesen Patienten einen signifikant höheren INR-Wert vor Ablation auf ($1,39 \pm 0,4$ vs. $1,52 \pm 0,4$, $p = 0,045$). In der binär logistischen Regressionsanalyse (**Tabelle 18**) zeigten sich anamnestische Blutungsereignisse als starker Prädiktor für Minor-Blutungen (OR 12,895 [95% KI: 3,607-46,096]; $p < 0,001$).

Tabelle 17: Vergleich der Patientengruppen in Bezug auf das Auftreten einer peri-interventionellen Minor-Blutung

	Keine Minor-Blutung (n = 523)	Minor-Blutung (n = 45)	p-Wert
Alter (Jahre)	65 ± 15	67 ± 10	0,435
Alter ≥ 65 Jahre	278 (53,1)	25 (55,5)	0,876
Männliches Geschlecht, n (%)	329 (62,9)	24 (53,3)	0,204
Paroxysmales Vorhofflimmern, n (%)	361 (69)	28 (62,2)	0,346
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score ^a	2,37 ± 1,65	2,64 ± 1,57	0,199
HASBLED-Score ^a	1,84 ± 1,17	1,98 ± 1,13	0,451
HASBLED-Score ≥ 3, n (%)	159 (29,6)	7 (15,6)	0,528
Komorbiditäten			
Vorheriger Schlaganfall, n (%)	38 (7,3)	4 (8,9)	0,764
Vorheriges Blutungsereignis, n (%)	9 (1,7)	6 (13,3)	0,001
Arterielle Hypertonie, n (%)	394 (75,3)	35 (77,7)	0,715
Diabetes mellitus, n (%)	60 (11,5)	7 (15,5)	0,642
Chronische Herzinsuffizienz, n (%)	51 (9,7)	4 (8,9)	1
Vaskuläre Erkrankung, n (%) ^b	180 (34,4)	20 (44,4)	0,177
KHK, n (%)	103 (19,7)	7 (15,6)	0,501
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	109 (20,8)	6 (13,3)	0,230
Kreatinin (mg/dl)	0,986 ± 0,397	0,903 ± 0,184	0,194
Hyperlipoproteinämie, n (%)	223 (42,6)	21 (46,7)	0,601
Raucher, n (%)	75 (14,3)	3 (6,7)	0,18
Hämoglobin (g/dl)	14 ± 1,7	13,7 ± 1,8	0,181
TSH (µU/ml)	1,46 ± 1,07	1,61 ± 1,69	0,753
BMI (kg/m ²)	27,8 ± 4,6	27,7 ± 5,0	0,666
Leberfunktionsstörung, n (%)	4 (0,8)	0	1
ASS oder NSAR, n (%)	124 (23,7)	13 (28,9)	0,436
Ablation			
CPVI, n (%)	515 (98,5)	45 (100)	1
Kryoablation, n (%)	8 (1,5)	0	1
INR vor Ablation	1,39 ± 0,4	1,52 ± 0,4	0,045
ACT (Mittel), n (%)	289 ± 48	290 ± 55	0,835

	Keine Minor-Blutung (n = 523)	Minor-Blutung (n = 45)	p-Wert
Untersuchungsdauer (Minuten)	175 ± 43	174 ± 47	0,809
Medikamentöse Behandlung			
VKA, n (%)	348 (66,5)	27 (60,0)	0,360
DOAK, n (%)	151 (28,9)	18 (40,0)	0,117
Rivaroxaban, n (%)	109 (20,8)	15 (33,3)	0,052
Dabigatran, n (%)	36 (6,9)	3 (6,7)	1
Apixaban, n (%)	6 (1,1)	0	1
Nur ASS, n (%)	24 (4,6)	0	0,245
ASS, n (%)	126 (24,1)	10 (22,2)	0,142
Duale Plättchenhemmung, n (%)	8 (1,5)	2 (4,4)	0,154

^a angegeben als Mittelwert mit Standardabweichung

^b vorheriger Herzinfarkt, pAVK, Aortenplaque (Kronzon ≥ III)

Tabelle 18: Prädiktoren für periinterventionelle Minor-Komplikationen

Risikofaktor	OR	95% KI	p-Wert
Alter (Jahre)	1,012	0,981-1,043	0,471
BMI (kg/m ²)	0,993	0,930-1,061	0,844
CHADS-VASC-Score	1,104	0,922-1,322	0,283
HASBLED-Score	1,107	0,855-1,434	0,440
INR vor Ablation	2,010	0,918-4,400	0,081
Kreatinin (mg/dl)	0,271	0,061-1,192	0,084
ACT (Mittel)	1,000	0,994-1,007	0,923
Gesamtdauer der Untersuchung (Minuten)	0,999	0,992-1,007	0,883
Vorheriges Blutungsereignis	12,895	3,607-46,096	<0,001

5 Diskussion

5.1 Limitationen

Das offene Design dieser retrospektiven Beobachtungsstudie mit Erhebung eines Real-World-Datensatzes erlaubt eine praxisnahe, sowie kosten- und arbeitseffiziente Darstellung der komplexen Zusammenhänge von Antikoagulation, Katheterablation und deren Komplikationen im Setting des klinischen Alltages. Dennoch ist die Interpretation dieser Daten zahlreichen Limitationen unterworfen, die im Folgenden ausführlich beschrieben werden.

Da es sich um eine unizentrisch Datenerhebung handelt, schränken mögliche Abweichungen bei Vorgängen im Vergleich zu anderen Einrichtungen und ein homogenes demografisches Profil der Patientengruppe eine Übertragbarkeit auf andere Kliniken ein. Um dem zu begegnen, wurden in **Abschnitt 5.2** die demografischen Daten mit jenen des Deutschen Ablationsregisters aus dem Jahr 2009 verglichen (Nabauer et al., 2009).

Da es sich nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie, sondern um ein retrospektives Studiendesign handelt, ist eine Vergleichbarkeit der Patientengruppen hinsichtlich prognostischer Faktoren nicht fehlerfrei möglich. Es besteht eine heterogene Verteilung der verordneten Antithrombotika im untersuchten Patientenkollektiv, wodurch die Beurteilung des inhärenten Risikoprofils erschwert wird.

Die geringe Anzahl an periinterventionellen Komplikationen beeinträchtigt die Identifikation einer statistisch signifikanten Korrelation mit dem gewählten antithrombotischen Regime in der Regressionsanalyse. Die Untersuchung ist durch fehlende Parameterwerte und unzureichender Detektion klinisch inapparenter Ereignisse, insbesondere asymptomatische zerebraler Embolien, anfällig für Verzerrung.

Letztlich ist bei der vorliegenden Untersuchung die Anzahl der fehlenden Patienten im Nachbeobachtungszeitraum hoch (41,5%), weshalb die Evaluation nachstationären Komplikationen durch nicht erfasste Ereignisse und Todesfälle stark eingeschränkt ist und die Durchführung eine Überlebenszeitanalyse mittels Cox-Regression nicht durchgeführt werden kann.

Die untersuchte Population litt vorwiegend an paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern. In der retrospektiven Datenerhebung konnte anhand der Epikrisen nur unzureichend zwischen persistierendem und langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern unterschieden werden. Hierdurch sind die Erkenntnisse nur bedingt auf chronisch persistierendes Vorhofflimmern extrapolierbar.

Der in Deutschland am häufigsten verordnete Vitamin-K-Antagonist Phenprocoumon besitzt gegenüber Warfarin eine deutlich kürzere Halbwertszeit. Da die meisten klinischen Studien über die Wirksamkeit von Vitamin-K-Antagonisten mit Warfarin durchgeführt wurden, bestehen für dessen Anwendung umfangreiche und zuverlässige Daten. Jensen et al. stellten nach den Ergebnissen ihrer retrospektiven Studie die Hypothese auf, dass sich mit Phenprocoumon antikoagulierte Patienten über einen geringfügig längeren Zeitraum innerhalb des INR-Zielbereiches befinden als mit Warfarin antikoagulierte (Jensen et al., 2009).

Neben den herkömmlichen Radiofrequenzablationen wurden auch Kryoablationen in diese Untersuchung eingeschlossen, was bei der Bewertung technischer Einflussfaktoren auf periinterventionelle Komplikationen berücksichtigt werden muss.

5.2 Eigenschaften des untersuchten Patientenkollektivs

Die demografischen Eigenschaften der hier beschriebenen 536 Patienten gleichen weitgehend den Daten aus dem Deutschen Ablationsregister (AFNET). Dieses untersuchte zwischen 2004 und 2006 9582 ambulante und stationäre Patienten in 194 Zentren. Außerdem liegen Daten aus dem SAFER-Register vor, das zwischen 2010 und 2017 in 85 HELIOS-Kliniken 21.141 Vorhofflimmerablationen in 1.079.415 Behandlungsfällen untersuchte. (Nabauer et al., 2009, Bollmann et al., 2018). Das mittlere Alter der 9582 Patienten betrug 68.4 ± 11.0 Jahre mit einem Anteil an über 75-Jährigen von 29,2%. Im Deutschen SAFER-Register betrug das Durchschnittsalter 63 ± 10 Jahre. Das in der hier vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv war 65 ± 15 Jahren alt, jedoch mit einem Anteil von nur 11,6 % an über 75-Jährigen. In beiden Datensätzen betrug das Verhältnis Männer zu Frauen etwa 1,6 zu 1.

Geringe Unterschiede bestehen zu Daten aus dem umfangreichen systematischen Review von Gupta und Kollegen mit 83.236 Patienten in 192 global eingeschlossenen Studien (Gupta et al., 2013). Die dort behandelten Patienten waren durchschnittliche jünger (im Mittel $57 \pm 3,5$ Jahre) und mit einem Anteil von 75% überwiegend männlich. Demografische Unterschiede zu anderen Ländern lassen sich unter anderem auf den zunehmenden Anteil älterer Patienten in Deutschland zurückführen (Destatis, 2019). Da mit höherem Alter die Risiken für Schlaganfall und Blutungsereignis steigen, ist anzunehmen, dass die Unterschiede in Alters- und

Geschlechterverteilung zu einer höheren Inzidenz an Komplikationen in diesem Datensatz beitragen (Lip et al., 2010, Pisters et al., 2010).

Das Verteilungsmuster der Vorhofflimmerntypen war verglichen mit den AFNET-Daten sehr ähnlich. Paroxysmales Vorhofflimmern trat mit einem Anteil von 68,2% gering häufiger auf (64,6%) als in der AFNET-Studie (Nabauer et al., 2009). Jedoch wurde innerhalb dieser zusätzlich neu aufgetretenes Vorhofflimmern (2,9%) differenziert. Die Anteile an persistierenden (24,2% vs. 20%) und permanentes Vorhofflimmern (7,6 vs. 10,3%) waren geringer im Vergleich zu den AFNET Daten (Nabauer et al., 2009).

Bezüglich der Komorbiditäten ähneln die hier erhobenen Parameter denjenigen aus der Veröffentlichung der AFNET-Daten (Nabauer et al., 2009). Die Prävalenz von arterieller Hypertonie (75% vs. 69,2%), Hyperlipoproteinämie (42,7% vs. 46,4%), anamnestisch stattgehabtem Schlaganfall (7,3% vs. 6%), anamnestisch positiven Blutungsereignis (2,6% vs. 1,9%) und BMI ($26,6 \pm 5,7$ vs. $27,6 \pm 4,7$) stimmen weitgehend überein. Währenddessen lagen in der AFNET-Kohorte deutlich häufiger eine Herzinsuffizienz vor (9,7% vs. 35,6%) und eine KHK (19% vs. 27,8%) vor. Dieser Unterschied erklärt sich teilweise durch den größeren Anteil an Patienten mit lang bestehendem Vorhofflimmern, das wiederum die Inzidenz und Progression einer Herzinsuffizienz fördert (Santhanakrishnan et al., 2016). Ursachen für die Unterschiede in der Inzidenz von Diabetes mellitus (12,1% vs. 21,7%) und chronischer Niereninsuffizienz (19,6% vs. 11,1%) sind nicht mit Sicherheit bestimmbar.

Im SAFER-Register war dagegen die Inzidenz von Diabetikern mit 13,5% ähnlich zur hier vorliegenden Untersuchung. (Bollmann et al., 2018). Nach Auswertung von GKV-Daten aus dem Jahr 2017 der Barmer-Versicherung bestand für Diabetes mellitus Typ 2 eine der Alters- und Geschlechtsstruktur standardisierte Prävalenz von 10% für das Bundesland Berlin, gegenüber einem niedrigeren landesweiten Durchschnitt von 9,2% (Graf, 2018).

Der aus den Risikofaktoren in dieser Arbeit ermittelte mittlere CHA_2DS_2-VASc -Score ($2,4 \pm 1,7$) weicht von demjenigen aus dem AFNET (CHA_2DS_2-VASc -Score: $1,5 \pm 1,2$) ab und überschreitet somit im Mittel den definierten Grenzwert von 2 für ein hohes Schlaganfall-Risiko. Trotz vieler Ähnlichkeiten im Patientenprofil kann ein relevanter Unterschied im Blutungsrisiko nicht ausreichend bewertet werden, da keine Bewertung des Blutungsrisikos durch Erhebung eines HASBLED-Scorewertes im AFNET erfolgte (Nabauer et al., 2009).

Die Patientencharakteristika in der VKA- und der DOAK-Gruppe innerhalb dieser Arbeit zeigen keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede. Daher ist anzunehmen, dass demografische Faktoren für Unterschiede im Komplikationsprofil nur einen untergeordneten Einfluss ausüben. Die verhältnismäßig kleine Gruppe mit ASS als einziges Antithrombotikum wich dagegen in seinen demografischen Daten und den daraus ermittelten Risikoscorewerten deutlich von den übrigen Patientengruppen ab. Der durchschnittliche Patient aus der ASS-Gruppe war jünger und zeigte gemessen an den Risikoscores weniger kardiovaskulär relevante Vorerkrankungen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass 2010 ASS bis zu einem CHA₂DS₂-VASc-Scorewert 1 oder niedriger noch eine Option als Alternative zu VKA und DOAK darstellte (Camm et al., 2010a).

In Zusammenschau aller Patientencharakteristika ist davon auszugehen, dass eine mögliche Verzerrung der Häufigkeiten von Komplikationen durch die Beschaffenheit der demografischen Daten im unizentrischen Setting nur gering ausfällt.

5.3 Prozedurale Daten und periprozedurale Komplikationen

Die Durchführung einer zirkumferenziellen Pulmonalvenenisolation mittels Radiofrequenzablatoren wurde im Beobachtungszeitraum zwischen Januar 2012 und Juni 2014 bevorzugt (98,2%), obwohl im deutschlandweiten Vergleich der Einsatz der Kryoballon-Ablation zunehmend an Bedeutung gewinnt (Schmidt et al., 2014). Annähernd alle Patienten wurden im Beobachtungszeitraum mittels CPVI behandelt, sodass im Zuge dieser Arbeit kein sinnvoller Rückschluss auf auftretende, von der Ablationsmethode abhängige Komplikationen möglich ist. Bislang setzte sich in Studien bei der Katheterablation von Vorhofflimmern kein Verfahren in Effektivität und Sicherheit durch (Calkins et al., 2012, Luik et al., 2015). Technische Aspekte der Ablationen besitzen in dieser Untersuchung eine untergeordnete Bedeutung auf periprozeduralen Komplikationen, da keine der untersuchten Variablen statistisch relevanten Einfluss nahm. Zwar waren RF-Abgabezeiten und fluoroskopische Durchleuchtungszeit in der VKA-Gruppe signifikant länger, jedoch wiesen diese Unterschiede nicht auf eine höhere Komplikationsrate hin. Prozedurale Charakteristika, wie Ablationsstrategie, Dauer der Energieabgaben und Prozedurdauer, zeigen in der Zusammenschau der verfügbaren Daten keinen signifikanten Einfluss auf periprozedural auftretende Komplikationen (Kuck et al., 2016, Baman et al., 2011).

Lebensbedrohliche periprozedurale Komplikationen traten in der Untersuchung mit 2,5% relativ selten auf, während diese in der weltweit durchgeführten Umfrage von Cappato 4,5% betrug

(Cappato et al., 2010). In der prospektiven Studie von Bohnen et al. mit 1.676 Ablationen, kam es nach 30 Tagen Nachbeobachtungszeit bei 3,8% der Prozeduren zu lebensbedrohlichen Komplikationen (Bohnen et al., 2011). In der unizentrischen Studie von Yang et al. Traten traten zwischen 2003 und 2015 3,9% lebensbedrohliche Komplikationen nach Ablation auf (Yang et al., 2016).

In der AFNET-Studie wurde bei 20,8% der Patienten eine Katheterablation durchgeführt und die dabei aufgetretenen Komplikationen dokumentiert. Abzüglich der von Nabauer und Kollegen zusätzlich erhobenen Komplikationen, wie Pneumothorax (0,09%), Sepsis (0,01%), iatrogene Herzklappenbeschädigungen (0,07%), Parese des N. phrenicus (0,17%), Hämatothorax (0,02%) Pulmonalvenenstenose (0,29%) und atrial-ösophagealer Fistel (0,04%), verbleibt eine immer noch höhere Komplikationsrate von 3,85% (Nabauer et al., 2009). In der Bewertung dieser Komplikationen muss berücksichtigt werden, dass unter den bei Cappato und Nabauer befragten Kliniken auch Einrichtungen mit einer geringen Anzahl an Ablationen pro Jahr teilnahmen (Cappato et al., 2010, Nabauer et al., 2009). Die Erfahrung des behandelnden Arztes ist ein bedeutender Faktor der intraprozeduralen Sicherheit. Eine Ablation, durchgeführt von einem Untersucher mit weniger als 25 Prozeduren pro Jahr, hat eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen als eine Ablation, die durch Untersucher mit 50 oder mehr Prozeduren pro Jahr erfolgt (OR: 0,38) (Deshmukh et al., 2013). Die Charité Berlin zählt zu den größten Universitätskliniken Europas, in der zur Behandlung verschiedener tachykarder Herzrhythmusstörungen alleine im Elektrophysiologie-Labor des Virchow-Klinikums mehr als 300 Ablationen pro Jahr von erfahrenem Personal durchgeführt werden.

Im Allgemeinen nimmt seit dessen Etablierung die Sicherheit der Katheterablation von Vorhofflimmern stetig zu (Cappato et al., 2010, Hoyt et al., 2011). Durch den Einsatz moderner Ablationskatheter und zunehmender Erfahrung der Ablateure konnte in verschiedenen Studien eine kontinuierliche Abnahme lebensbedrohlicher Komplikationen innerhalb der letzten 20 Jahre nachgewiesen werden. Nach der Umfrage von Cappato sank die Rate weltweit zwischen 1995 und 2006 von 6% auf 4,5% ab, im systematischen Review von Gupta mit Analyse von Studien aus den Jahren 2000 bis 2012 von 4,0% auf 2,6% (Cappato et al., 2010, Gupta et al., 2013, Cappato et al., 2005).

Die Inzidenz einer Thrombembolie in Abhängigkeit von individuellem Risikoprofil und periprozeduralem Antikoagulationsregime erreicht laut European Heart Rhythm Association (EHRA) bis zu 7% (Calkins et al., 2012). Die gemeinsame Häufigkeit von ischämischem

Schlaganfall und TIA liegt zwischen 0,5 – 3,7% (Gupta et al., 2013, Calkins et al., 2012, Bohnen et al., 2011, Deshmukh et al., 2013, Di Biase et al., 2014, Kosiuk et al., 2014, Yang et al., 2016). Auch zu Perikardtamponaden kam es vergleichsweise selten (1,1%). Sie entsprachen in ihrer Häufigkeit derjenigen großer Studien (0,9 – 1,5%.) (Gupta et al., 2013, Deshmukh et al., 2013, Cappato et al., 2010, Bollmann et al., 2018, Yang et al., 2016). Auch die in dieser Arbeit beobachtete sehr niedrige Mortalität von 0% ist mit einer Rate von 0,6 bis 4,5 auf 1000 Ablationen konsistent mit Ergebnissen anderer größerer Studien (Gupta et al., 2013, Cappato et al., 2010, Deshmukh et al., 2013). Die beiden am stärksten befürchteten Komplikationen der Katheterablation, die Pulmonalvenenstenose und die atrio-ösophageale Fistel, wurden in dieser Untersuchung gar nicht und werden auch im Allgemeinen nur sehr selten beobachtet (Deshmukh et al., 2013, Cappato et al., 2010, Nabauer et al., 2009).

Hingegen traten Minor-Komplikationen bei 7,9% der Ablationen auf, wovon seröse und hämorrhagische Perikardergüsse die Hälfte ausmachten. Es besteht eine hohe Spannweite über die Inzidenz lokaler Komplikationen in der verfügbaren Literatur. In der Analyse des U.S.-amerikanischen National Insurance Scheme (NIS) durch Deshmukh und Kollegen traten von 2000 bis 2010 im Allgemeinen bei 6,29% der Ablationen Komplikationen auf, wobei hiervon vaskuläre Komplikationen 3,38% betrugten (Deshmukh et al., 2013). Im Real-World-Datensatz von Providência, in dem 556 Patienten zwischen 2012 und 2013 zunehmend mit den DOAK Rivaroxaban und Dabigatran antikoaguliert wurden, zeigten sich Minor-Blutungen wesentlich seltener (1,8%), 0,4% hiervon waren Perikardergüssen geschuldet (Providência et al., 2014). Ähnlich häufig wurden in Guptas systematischem Review vaskuläre Komplikationen (1,4%) und Perikardergüsse (0,7%) ermittelt (Gupta et al., 2013). Im japanischen Ablationsregister betrug die Häufigkeit jeglicher Komplikationen insgesamt 4,8% mit einer Rate an Perikardergüssen von 1,0% (Murakawa et al., 2017). Das Komplikationsprofil dieser Arbeit entspricht demjenigen anderer größerer Studien. Insgesamt sind lebensbedrohliche Komplikationen bei einer Katheterablation jedoch selten.

Studien stärken zunehmend die Rolle der Katheterablation bei Vorhofflimmern als first-line Therapie, vor allem bei jüngeren Patienten mit hohem Thrombembolierisiko ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$) und paroxysmalen Vorhofflimmern (Kirchhof et al., 2016, Friberg et al., 2016, Packer, 2009). Es fehlen noch weitere prognostische Daten, um den Nutzen einer frühen Ablation bzw. dem Einsatz von Antiarrhythmika mit dem Konzept einer Frequenzkontrolle vergleichen zu können. Erkenntnisse hierzu soll die seit 2011 durchgeführte, paneuropäische, randomisierte EAST-Studie

(early treatment of atrial fibrillation for stroke prevention trial) liefern (Kirchhof et al., 2013). Bisher ist nicht erwiesen, dass eine Katheterablation, vor allem bei alten Patienten mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren und entsprechend erhöhtem Schlaganfall- und Blutungsrisiko gegenüber einer medikamentös rhythmuserhaltenden Therapie langfristig einen Überlebensvorteil bietet. Mit dem Wissen um den Einfluss von Faktoren, welche die periprozedurale Sicherheit beeinflussen, können Eingriffe im Sinne einer Risiko-Nutzen-Abwägung besser bewertet werden. Vor allem bei älteren multimorbiden Patienten bestehen komplexe Risikokonstellationen, welche es genauer zu untersuchen gilt.

5.4 Auswirkungen des Antikoagulationsregimes auf die intraprozedurale Sicherheit

Gemäß den europäischen Leitlinien erfolgte in dieser Studie keine Entlassung aus dem stationären Aufenthalt ohne Antikoagulation (Providência et al., 2014, Camm et al., 2010b, Lip et al., 2016). Im Beobachtungszeitraum erhielten mehr als die Hälfte der Vorhofflimmern-Patienten im Charité Virchow-Klinikum eine orale Antikoagulation mit einem VKA. Seit 2012 erhielten Patienten zunehmend häufig DOAK in der Entlassungsmedikation, wobei Rivaroxaban (35,7%) deutlich häufiger als Dabigatran (7,8%) verordnet wurde (Agency, 2009a, Agency, 2009b). Eine Antikoagulation mit Apixaban (2%) wurde kaum durchgeführt. Die Bevorzugung von Rivaroxaban kann unter Umständen auf das offensive Marketing des Herstellers BAYER zurückgeführt werden. In dieser Untersuchung war kein orales Antikoagulanz signifikant mit einer erhöhten Rate an Komplikationen verbunden, wobei die Apixaban-Gruppe unterrepräsentiert war. In der prospektiven Studie von Providência hat sich im Zeitraums Oktober 2012 bis September 2013 der Anteil an mit einem DOAK antikoagulierten Patienten von etwa 10% auf bis zu 70% erhöht. Hierbei waren VKA, Rivaroxaban und Dabigatran jeweils zu einem Drittel innerhalb des Patientenkollektives vertreten (Providência et al., 2014).

Hervorgehend aus aktuellen Studien stellte sich unter den DOAK bislang keine Substanz hinsichtlich Risiko und Nutzen als überlegen heraus (Heidbuchel et al., 2015, Sticherling et al., 2015). In einer kürzlich von Lip et al. veröffentlichten Arbeit wurde mittels statistischem Matching eine umfangreiche Real-World-Kohorte (n = 45.361) aus neu auf ein orales Antikoagulanz eingestellten Patienten mit Vorhofflimmern untersucht (Lip et al., 2016). Patienten unter Antikoagulation mit Apixaban und Dabigatran erlitten im Untersuchungszeitraum Januar 2012 bis Dezember 2014 im Vergleich zu ihrer Vergleichsgruppe unter Warfaringabe signifikant weniger

Major-Blutungen (Lip et al., 2016). Verglichen mit Apixaban traten unter Rivaroxaban häufiger Major-Blutungen auf. Da es sich jedoch um eine retrospektive Beobachtungsstudie handelt, sind diese Daten nur zurückhaltend als Nachweis für eine Unterlegenheit von Rivaroxaban in Hinsicht auf dessen Sicherheit zu werten.

In der aktuellen Metaanalyse von Ruff und Kollegen wurden alle Phase III-Studien der DOAK analysiert. Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban zeigten hierbei gegenüber Warfarin eine reduzierte Rate an Schlaganfällen und systemischen Thrombembolien (RR 0,81), sowie eine geringere Gesamtmortalität (RR 0,90), welche hauptsächlich auf eine Halbierung von hämorrhagischen Schlaganfällen zurückgeführt werden kann (RR 0,49) (Ruff et al., 2014). Jedoch zeigten Zulassungsstudien vermehrt gastrointestinalen Blutungen unter DOAK im Vergleich zu VKA (RR 1,25) (Ruff et al., 2014). Zwar treten Major-Blutungen insgesamt selten auf, hierunter weisen jedoch intrakranielle Blutungen die höchste Mortalität sowie eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine langfristige, schwere Beeinträchtigung auf (Ruff et al., 2014). Umfangreichen retrospektiven Analysen verschiedener Autoren zufolge verstarben in dem Zeitraum von Krankenhausaufnahme bis 30 Tage nach Entlassung und bei Antikoagulation mit Warfarin 36-49% und bei den DOAK Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban 35-48% der Patienten an einer intrakraniellen Blutung (Fang et al., 2007, Hankey et al., 2014, Hart et al., 2012, Held et al., 2015). Zwei systematische Reviews der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2014 verglichen das Komplikationsprofil aller bis dato zugelassenen DOAK mit dem von Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern. Faktor-Xa-Inhibitoren wie Apixaban und Rivaroxaban verringern demnach das Risikoverhältnis für mögliche Thrombembolien (OR 0,81), Major-Blutungen (OR 0,89) und sogar für Mortalität (OR 0,88) (Bruins Slot and Berge, 2013). Direkte Thrombininhibitoren wie Dabigatran zeigten sich unter Berücksichtigung der gleichsam seltenen Major-Blutungen nicht effektiver in der Prävention ischämischer Ereignisse und Todesfällen als Warfarin (OR 0,87) (Salazar et al., 2014). Wie bereits in **Abschnitt 2.2** beschrieben sind ältere Personen häufiger von Vorhofflimmern betroffen und weisen zudem nach **Abschnitt 3.4** ein höheres Risiko für Thrombembolien und Blutungen auf. In der ARISTOTLE-Studie profitierten Patienten zwischen 65–74 Jahren (HR 0,35 [95% KI 0,20 – 0,60]) und ≥ 75 Jahren (HR 0,34 [95% KI 0,20 – 0,57]) besonders von einer Antikoagulation mit Apixaban statt Warfarin bei einer deutlich geringeren Rate an intrazerebralen Blutungen (Halvorsen et al., 2014). Diese Studien liefern Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten Apixaban als bevorzugtes Antikoagulanz vorzuziehen ist.

Im Beobachtungszeitraum wurden Katheterablationen von Vorhofflimmern stets unter Pausierung der oralen Antikoagulation und Bridging mit low molecular weight heparin (LMWH) durchgeführt. In Hinblick auf eine Katheterablation empfiehlt die EHRA seit Juni 2015 die periinterventionelle Fortführung der oralen Antikoagulation mit einem VKA (Sticherling et al., 2015). Bei DOAK kann sowohl eine Fortführung als auch eine Unterbrechung von 24 Stunden vor der geplanten Ablation erwogen werden, bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Dabigatran für 36-48 Stunden (Sticherling et al., 2015). Eine umfassende Datenlage weist auf vermehrte Thrombembolien während des Bridgings mit UFH hin im Vergleich zu einer ununterbrochener oraler Antikoagulation (Di Biase et al., 2014, Page et al., 2011, Santangeli et al., 2012a). Innerhalb des therapeutischen INR-Bereichs von 2 – 3 kam es in der randomisierten Studie von Di Biase bei fortgesetzter VKA-Einnahme zusätzlich zu signifikant weniger Minor-Blutungen (Di Biase et al., 2014). Dabei ist nach Katheterablation von Vorhofflimmern ein postprozedurales Bridging eines VKA mit UFH oder LMWH als gleichermaßen sicher einzustufen (Loughlin et al., 2016).

In der randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie von Douketis erwies sich eine Unterbrechung von Warfarin gegenüber des Bridgings mit dem LMWH Dalteparin in Bezug auf Thrombembolien ebenbürtig (0,4% vs. 0,3%) bei weniger Major-Blutungen (1,3% vs. 3,2%) (Douketis et al., 2015). Eine 2016 veröffentlichte Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Studien und Beobachtungsstudien belegt, dass ebenfalls periinterventionell fortgeführtes Rivaroxaban mit keinem signifikant höheren Risiko für Thrombembolien oder dem Auftreten von Major-Blutungen verbunden ist (Garg et al., 2016). Zwei im Januar 2016 publizierte Metaanalysen weisen darauf hin, dass die periprozedural fortgesetzte Antikoagulation mit DOAK einer ununterbrochenen Antikoagulation mit VKA ebenbürtig ist in Sicherheit und Nutzen (Nairooz et al., 2015, Wu et al., 2015). Trotz der umfangreichen Anzahl der eingeschlossenen Patienten bestand der Großteil der eingeschlossenen Studien aus Beobachtungsstudien. Dieses retrospektive Studiendesign ist grundsätzlich anfällig für statistische Verzerrungen. Zusätzlich waren die Antikoagulationsregime in diesen Studien heterogen, weswegen RCT für eine zuverlässigere kausale Zuordnung von Antikoagulationsregime und Komplikationen erforderlich sind. Als erste prospektiv randomisierte Studie zeigte die VENTURE AF-Studie, dass ununterbrochenes Rivaroxaban ähnlich häufig zu Komplikationen führte wie bei einer fortgesetzte VKA-Gabe (Cappato et al., 2015).

Kuramatsu und Kollegen konnte in einer multizentrischen retrospektiven Beobachtungsstudie in Deutschland zeigen, dass bei Patienten nach intrazerebraler Blutung unter OAK und Fortführung der OAK nach im Median 31 Tagen innerhalb der ersten 12 Monate nach intrazerebralem

Blutungsereignis weniger ischämische Ereignisse (5,2 vs. 15,0%) ohne signifikant erhöhtes Blutungsrisiko (8,1 vs. 6,6%) auftraten (Kuramatsu et al., 2015).

Wie bereits in **Abschnitt 2.2** beschrieben, sind ältere Personen häufiger von Vorhofflimmern betroffen und weisen zudem nach **Abschnitt 3.4** ein höheres Risiko für Thrombembolien und Blutungen auf. In der ARISTOTLE-Studie profitierten Patienten zwischen 65–74 Jahren (HR 0,35) und ≥ 75 Jahren (HR 0,34) besonders von einer Antikoagulation mit Apixaban anstatt Warfarin unter einer deutlich geringeren Rate an intrazerebralen Blutungen (Halvorsen et al., 2014). In der Deutschen CARBOS-Studie mit 35.013 Patienten wurde in einer retrospektiven Datenanalyse bei Patienten mit Apixaban trotz höheren Alters und CHA₂DS₂-VASc-Score ein geringeres Risiko für Major-Blutungen (HR 0,68) sowie gastrointestinalen Blutungen (HR 0,53) (Hohnloser et al., 2017). In einer großen US-amerikanischen retrospektiven Studie war Apixaban gegenüber Rivaroxaban, Dabigatran und Warfarin neben einer geringen Rate an Major-Blutungen (HR 0,45) sogar mit einer geringeren Rate an ischämischen Schlaganfällen (HR 0,67) assoziiert (Yao et al., 2016). Bei älteren Patienten bietet sich demzufolge Apixaban bevorzugt als orale Antikoagulation an.

Selbst in großen, kontrollierten Phase-III-Studien von Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban befanden sich Patienten im Mittel nur zu 55-66% der Zeit im therapeutischen Bereich, der bei einem INR von <2 statt >3 verlassen wird (Ansell et al., 2007, Granger et al., 2011, Patel et al., 2011, Connolly et al., 2009). Eine mögliche Ursache stellte unter anderem die Therapieadhärenz des Patienten dar. So wurde in einer kleinen prospektiven Studie mit 146 Patienten beobachtet, dass 40% der mit Warfarin antikoagulierten Patienten in mehr als 20% der beobachteten Zeit ihre Antikoagulation nicht korrekt einnahmen, wodurch eine Anpassung des Antikoagulationsregimes notwendig wurde (Kimmel et al., 2007). Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten konnte kein Rückschluss auf auftretende Blutungen oder Thrombembolien erfolgen. Dennoch sollte der Einsatz von DOAK jenseits des Klinikaufenthaltes vor allem bei älteren polypharmazierten Patienten als eine sichere Alternative erwogen werden.

5.5 Risikofaktoren für das Auftreten periinterventioneller Komplikationen

Das individuelle Komplikationsrisiko setzt sich aus den inhärenten Eigenschaften des Patienten wie Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen sowie dessen Medikation und der Sicherheit des

durchgeführten Eingriffs zusammen. Im Allgemeinen zählen Herzkatheteruntersuchungen zu den minimalinvasiven Verfahren, die sich durch eine schnelle Wundheilung sowie ein geringeres Infektionsrisiko auszeichnen und unabhängig von spezifischen Patientenunterschieden ein inhärentes Thrombembolie- und Blutungsrisiko aufweisen.

Die zwei Thrombembolien traten im Verlauf der beobachteten Ablationen jeweils bei einem vorbestehenden hohen Risiko für einen Schlaganfall (CHA₂DS₂-VASc-Score = 5) auf, welches verglichen mit der Grundgesamtheit deutlich erhöht war (CHA₂DS₂-VASc-Score = 2,4 ± 1,6). Aufgrund dessen fand die Regressionsanalyse im Anstieg des CHA₂DS₂-VASc-Scorewerts einen Prädiktor für periinterventionelle Thrombembolien. Diese hohen Scorewerte resultierten aufgrund eines Alters von über 65 Jahren, arterieller Hypertonie und KHK, wobei der 71-jährige Mann bereits in der Anamnese einen Schlaganfall erlitten hatte und bei der 70-jährigen Frau eine Herzinsuffizienz diagnostiziert war. Beide erhielten als orale Antikoagulation vor stationärer Aufnahme Phenprocoumon. In dieser Arbeit konnte keinem Antithrombotikum ein erhöhtes periprozedurales Risikoprofil nachgewiesen werden.

Zu den Major-Blutungen zugeordnete Komplikationen (n = 12, 2,1%) traten doppelt so häufig bei Patienten mit ASS (23,4% vs. 50%, p = 0,043) und nach dem HASBLED-Score bereits erhöhtem Blutungsrisiko (Scorewert ≥3) auf (28,6% vs. 58,3%; p = 0,047), wobei kein weiterer Faktor aus dem Score statistisch signifikant hervortrat. Als Prädiktoren für eine periinterventionelle Major-Blutung stellten sich ein HASBLED-Scorewert ≥3 (OR 3,496; 95% KI: 1,093-11,176, p=0,035). und die Einnahme von ASS (OR 3,277; 95% KI: 1,039-10,334, p=0,043) dar.

Die in dieser Arbeit verwendeten Scores sind Werkzeuge, die zur Risikostratifizierung in einem definierten ambulanten Real-World-Setting validiert wurden (Lip et al., 2010, Pisters et al., 2010). Einige Studien geben Hinweise darauf, dass erhöhte CHA₂DS₂-VASc- und HASBLED-Scorewerte ebenfalls mit einem periprozeduralen Risiko verknüpft sind (Beyer-Westendorf et al., 2014, Yang et al., 2016, Kosiuk et al., 2014, Zhu et al., 2015b). Zusätzlich zu dem Vorhofflimmern inhärenten Thrombembolierisikos führen verschiedene Mechanismen während der Ablation zu einer Erhöhung dieses Risikos. Eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus kann einen präformierten und nicht in der TEE detektierten Thrombus mobilisieren. Desweiteren kann sich ein Thrombus am ablatierten Endokard oder an der erhitzten Katheterspitze formieren, wobei letzterem mit dem Einsatz einer mit Heparin-bewässerten Katheterspitze begegnet wird (Luik et al., 2015).

In der unizentrischen Studie von Yang et al. zeigte sich keineswegs überraschend ein erhöhter CHA₂DS₂-VASc-Scorewert als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Komplikationsrate bei Katheterablationen, mit einem HR von 3,5 bei einem Scorewert von 1 bzw. 4,1 bei einem Scorewert von 2 und 4,9 bei einem Scorewert ≥ 3 (Yang et al., 2016). In einer umfangreichen retrospektiven Analyse von Medicare-Daten aus den USA wurden 43.248 Patienten zwischen 2010 und 2012 eingeschlossen, die aufgrund mindestens einer dokumentierten Kontraindikation keinerlei orale Antikoagulation erhalten hatten (Redfors et al., 2017). Hier stieg das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall proportional zum steigendem CHA₂DS₂-VASc-Scorewert und etwas schwächer proportional die Rate intrakranieller Blutungen. Bei Patienten mit bereits stattgehabter intrazerebraler Blutung hatten 12,2% ein thrombembolisches Ereignis bzw. 20,3% ein lebensbedrohliches Blutungsereignis.

Kosiuk und Kollegen haben zwischen 2007 und 2012 3.360 RF-Abationen analysiert und den CHA₂DS₂-VASc-Score als unabhängigen Prädiktor für Thrombembolien ermittelt (OR 1,35) (Kosiuk et al., 2014). In der Metaanalyse von Zhu und Kollegen zeigte sich ein hoher HASBLED-Scorewert stark positiv prädiktiv für das Auftreten von Major-Blutungen bei Vorhofflimmernpatienten (Zhu et al., 2015b).

Als Prädiktor für das Auftreten einer periinterventionellen, lebensbedrohlichen Komplikation bei der Ablation verschiedener tachykarder Herzrhythmusstörungen identifizierten Bohnen und Kollegen in ihrer Studie einen präprozeduralen Kreatininwert $> 1,5$ mg/dl (OR 2,48), hinweisend auf eine eingeschränkte Nierenfunktion (Bohnen et al., 2011). Andere patienten-bezogene Faktoren wie Alter, Geschlecht, BMI und Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie, KHK und Diabetes mellitus erreichten hingegen keine statistische Signifikanz (Bohnen et al., 2011).

Patienten ab 80 Jahren sind in den meisten Studien über Vorhofflimmerablationen unterrepräsentiert. Der in diesen Studien beobachtete Altersdurchschnitt lag um das sechste Lebensjahrzehnt (Bohnen et al., 2011, Cappato et al., 2010, Kuck et al., 2016, Ganesan et al., 2013, Morillo et al., 2014, Boersma et al., 2012, Deshmukh et al., 2013, Di Biase et al., 2014, Gupta et al., 2013, Baman et al., 2011, Bin Abdulhak et al., 2013). Zu den wenigen großen Ablationsstudien mit hohem Altersdurchschnitt zählend, bestand das Patientenkollektiv von Deshmukh zu rund einem Drittel aus Patienten zwischen 65 und 79 und sogar zu einem Zehntel aus Patienten über 80 Jahren (Deshmukh et al., 2013). In dieser Studie traten bei über 80-jährigen bis zu 9,3% häufiger

Komplikationen auf als bei jüngeren Patienten. Verantwortlich dafür können nicht nur im Laufe des Lebens akkumulierte Komorbiditäten, sondern auch funktionelle Veränderungen der Leberpharmakologie und der Nierenfunktion sein. Trotzdem gibt es auch vielfach Hinweise, dass höheres Alter nicht per se mit einem höheren periprozeduralem Risiko vergesellschaftet ist (Santangeli et al., 2012b, Lioni et al., 2014).

Linksventrikuläre Hypertrophie gehört zu den unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen (Bikkina, 1994). In einer prospektiven Studie mit 2.384 Patienten führte das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie bei älteren Patienten mit chronischem Vorhofflimmern im mittleren Alter von 81 im Vergleich zu Patienten ohne Hypertrophie zu einer höheren Inzidenz thrombembolischer Schlaganfälle (Aronow et al., 1999). Bei fortschreitender Verschiebung der Altersverteilung sollte diese Altersgruppe stärkere Berücksichtigung erhalten und mehr Patienten über 75 Jahren in Studien zur Vorhofflimmerablation eingeschlossen werden (Go et al., 2001, Ohlmeier et al., 2013). Ein vergrößerter linker Vorhof (LA) stellt ebenso wie Vorhofflimmern, diastolische Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Todesfälle einen bekannten Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Patienten mit moderater oder schwerer LA-Vergrößerung haben ein signifikant höheres Schlaganfallrisiko (Benjamin et al., 1995). Mit einer Vergrößerung des LA-Durchmesser um 10 mm steigt das relative Risiko für Schlaganfälle bei Frauen um das 1,2-fache und verdoppelt sich sogar bei Männern (Benjamin et al., 1995). In den Ergebnissen dieser Arbeit zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der echokardiografisch beschriebenen Herzstruktur und dem Auftreten von Komplikationen.

5.6 Zusammenfassung

Die Katheter-gestützte Ablation von Vorhofflimmern stellt eine sichere Behandlungsmethode für symptomatische Patienten dar. Aufgrund der aktuellen Studienlage kann derzeit kein Therapieregime bezüglich der periinterventionellen Antikoagulation favorisiert werden. In dieser Arbeit zeigten sich die DOAK Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban ebenso effektiv und sicher wie Phenprocoumon, weswegen keine generelle Empfehlung für ein bestimmtes Antikoagulanzen ausgesprochen werden kann. DOAK werden zunehmend statt VKA eingesetzt. Insgesamt traten lebensbedrohliche periprozedurale Komplikationen selten auf. Höhere Summenwerte in den Risikoscores waren mit häufigeren periinterventionellen Komplikationen assoziiert. Patienten mit oraler Antikoagulation und ASS erlitten signifikant häufiger lebensbedrohliche Blutungen.

Real-World-Daten gewähren Einsicht in die medizinische Versorgung älterer multimorbiden Patienten jenseits standardisierter Patientenkollektiven in randomisierten kontrollierten Studien und sind potenziell nützlich in der Nutzenbewertung. In diesem Forschungsbereich sind weitere prospektive Studien zur Bewertung oraler Antikoagulanzen in Vorhofflimmerablationen erforderlich.

6 Literaturverzeichnis

- AGENCY, E. M. 2009a. *Pradaxa (Dabigatranetexilat): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels* [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf [Accessed 29.02.2016].
- AGENCY, E. M. 2009b. *Xarelto (Rivaroxaban): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels* [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000944/WC500057109.pdf [Accessed 29.02.2016].
- AGENCY, E. M. 2011. *Eliquis (Apixaban): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels* [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf [Accessed 29.02.2016].
- AGENCY, E. M. 2015. *Lixiana (Edoxaban): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels* [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf [Accessed 29.02.2016].
- AGENCY, E. M. 2019. *Ondexxa : EPAR - Product Information* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxa-epar-product-information_en.pdf [Accessed 21.06.2019].
- AL-KHATIB, S. M., ALLEN LAPOINTE, N. M., CHATTERJEE, R., CROWLEY, M. J., DUPRE, M. E., KONG, D. F., LOPES, R. D., POVSIC, T. J., RAJU, S. S., SHAH, B., KOSINSKI, A. S., MCBROOM, A. J. & SANDERS, G. D. 2014. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 160, 760–773.
- ANSELL J, B. S., VILLANO S, LUO X. . 2020. Efficacy and Safety of Ciraparantag in Reversing Apixaban and Rivaroxaban as Measured by Whole Blood Clotting Time in Healthy Adults [abstract]. Available: <https://abstracts.isth.org/abstract/efficacy-and-safety-of-ciraparantag-in-reversing-apixaban-and-rivaroxaban-as-measured-by-whole-blood-clotting-time-in-healthy-adults/> [Accessed 02.08.2020].
- ANSELL, J., HOLLOWELL, J., PENGU, V., MARTINEZ-BROTTONS, F., CARO, J. & DROUET, L. 2007. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM): *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. *J Thromb Thrombolysis*, 23, 83–91.
- ANSELL, J. E., BAKHRU, S. H., LAULICHT, B. E., STEINER, S. S., GROSSO, M., BROWN, K., DISHY, V., NOVECK, R. J. & COSTIN, J. C. 2014. Use of PER977 to Reverse the Anticoagulant Effect of Edoxaban. *New England Journal of Medicine*, 371, 2141-2142.
- ARONOW, W. S., AHN, C., KRONZON, I. & GUTSTEIN, H. 1999. Association of left ventricular hypertrophy and chronic atrial fibrillation with the incidence of new thromboembolic stroke in 2,384 older persons. *The American journal of cardiology*, 84, 468–469.

- AUSMA, J., WIJFFELS, M., THONÉ, F., WOUTERS, L., ALLESSIE, M. & BORGERS, M. 1997. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*, 96, 3157–3163.
- BACKER, G., BACQUER, D., RYDEN, L., KOTSEVA, K., GAITA, D., GEORGIEV, B., GOTCHEVA, N., MANCAS, S., MILICIC, D., PAJAK, A., REINER, Z. & WOOD, D. 2016. Lifestyle and risk factor management in people at high cardiovascular risk from Bulgaria, Croatia, Poland, Romania and the United Kingdom who participated in both the EUROASPIRE III and IV primary care surveys. *European journal of preventive cardiology*.
- BALL, J., CARRINGTON, M. J., MCMURRAY, J. J. V. & STEWART, S. 2013. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *International journal of cardiology*, 167, 1807–1824.
- BAMAN, T. S., JONGNARANGSIN, K., CHUGH, A., SUWANAGOOL, A., GUIOT, A., MADENCI, A., WALSH, S., ILG, K. J., GUPTA, S. K., LATCHAMSETTY, R., BAGWE, S., MYLES, J. D., CRAWFORD, T., GOOD, E., BOGUN, F., PELOSI, F., MORADY, F. & ORAL, H. 2011. Prevalence and predictors of complications of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 22, 626–631.
- BENJAMIN, E. J. 1994. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort. *JAMA*, 271, 840.
- BENJAMIN, E. J., D'AGOSTINO, R. B., BELANGER, A. J., WOLF, P. A. & LEVY, D. 1995. Left Atrial Size and the Risk of Stroke and Death: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 92, 835–841.
- BERGER, M. & SCHWEITZER, P. 1998. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: A retrospective analysis. *The American journal of cardiology*, 82, 1545–1547.
- BEYER-WESTENDORF, J., GELBRICHT, V., FÖRSTER, K., EBERTZ, F., KÖHLER, C., WERTH, S., KUHLISCH, E., STANGE, T., THIEME, C., DASCHKOW, K. & WEISS, N. 2014. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *European heart journal*, 35, 1888–1896.
- BIKKINA, M. 1994. Left Ventricular Mass and Risk of Stroke in an Elderly Cohort. *JAMA*, 272, 33.
- BIN ABDULHAK, A. A., KHAN, A. R., TLEYJEH, I. M., SPERTUS, J. A., SANDERS, S. U., STEIGERWALT, K. E., GARBATI, M. A., BAHMAID, R. A. & WIMMER, A. P. 2013. Safety and efficacy of interrupted dabigatran for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a 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*, 15, 1412–1420.
- BOERSMA, L. V. A., 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.
- BOHNEN, M., STEVENSON, W. G., TEDROW, U. B., MICHAUD, G. F., JOHN, R. M., EPSTEIN, L. M., ALBERT, C. M. & KOPLAN, B. A. 2011. Incidence and predictors of major complications from contemporary catheter ablation to treat cardiac arrhythmias. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, 8, 1661–1666.
- BOLLMANN, A., UEBERHAM, L., SCHULER, E., WIEDEMANN, M., REITHMANN, C., SAUSE, A., TEBBENJOHANNIS, J., SCHADE, A., SHIN, D.-I., STAUDT, A., ZACHARZOWSKY, U., ULBRICH, M., WETZEL, U., NEUSER, H., BODE, K., KUHLEN, R. & HINDRICKS, G. 2018. Cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: German-wide analysis of 21 141 procedures in the Helios atrial fibrillation ablation registry (SAFER). *EP Europace*, 20, 1944-1951.
- BRUINS SLOT, K. M. H. & BERGE, E. 2013. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8, CD008980.
- BRUNDEL, B. J., VAN GELDER, I. C., HENNING, R. H., TIELEMAN, R. G., TUINENBURG, A. E., WIETSES, M., GRANDJEAN, J. G., VAN GILST, W. H. & CRIJNS, H. J. 2001. Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 103, 684–690.
- BUNCH, T. J., WEISS, J. P., CRANDALL, B. G., MAY, H. T., BAIR, T. L., OSBORN, J. S., ANDERSON, J. L., MUHLESTEIN, J. B., HORNE, B. D., LAPPE, D. L. & DAY, J. D. 2010. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, 7, 433–437.
- CALKINS, H., KUCK, K. H., CAPPATO, R., BRUGADA, J., CAMM, A. J., CHEN, S.-A., CRIJNS, H. J. G., DAMIANO, R. J., DAVIES, D. W., DIMARCO, J., EDGERTON, J., ELLENBOGEN, K., EZEKOWITZ, M. D., HAINES, D. E., HAISSAGUERRE, M., HINDRICKS, G., IESAKA, Y., JACKMAN, W., JALIFE, J., JAIS, P., KALMAN, J., KEANE, D., KIM, Y.-H., KIRCHHOF, P., KLEIN, G., KOTTKAMP, H., KUMAGAI, K., LINDSAY, B. D., MANSOUR, M., MARCHLINSKI, F. E., MCCARTHY, P. M., MONT, J. L., MORADY, F., NADEMANEE, K., NAKAGAWA, H., NATALE, A., NATTEL, S., PACKER, D. L., PAPPONE, C., PRYSTOWSKY, E., RAVIELE, A., REDDY, V., RUSKIN, J. N., SHEMIN, R. J., TSAO, H.-M. & WILBER, D. 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. *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*, 14, 528–606.
- CALKINS, H., REYNOLDS, M. R., SPECTOR, P., SONDHI, M., XU, Y., MARTIN, A., WILLIAMS, C. J. & 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.

- CAMM, A. J., CAPUCCI, A., HOHNLOSER, S. H., TORP-PEDERSEN, C., VAN GELDER, I. C., MANGAL, B. & BEATCH, G. 2011. A Randomized Active-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Vernakalant to Amiodarone in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 57, 313–321.
- CAMM, A. J., KIRCHHOF, P., LIP, G. Y., SCHOTTEN, U., SAVELIEVA, I., ERNST, S., VAN GELDER, I. C., AL-ATTAR, N., HINDRICKS, G., PRENDERGAST, B., HEIDBUCHEL, H., ALFIERI, O., ANGELINI, A., ATAR, D., COLONNA, P., DE CATERINA, R., DE SUTTER, J., GOETTE, A., GORENEK, B., HELDAL, M., HOHLOSER, S. H., KOLH, P., LE HEUZEY, J. Y., PONIKOWSKI, P. & RUTTEN, F. H. 2010a. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 31, 2369-429.
- CAMM, A. J., KIRCHHOF, P., LIP, G. Y. H., SCHOTTEN, U., SAVELIEVA, I., ERNST, S., VAN GELDER, I. C., AL-ATTAR, N., HINDRICKS, G., PRENDERGAST, B., HEIDBUCHEL, H., ALFIERI, O., ANGELINI, A., ATAR, D., COLONNA, P., CATERINA, R., SUTTER, J., GOETTE, A., GORENEK, B., HELDAL, M., HOHLOSER, S. H., KOLH, P., LE HEUZEY, J.-Y., PONIKOWSKI, P. & RUTTEN, F. H. 2010b. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 31, 2369–2429.
- CAMM, A. J., LIP, G. Y. H., CATERINA, R., SAVELIEVA, I., ATAR, D., HOHNLOSER, S. H., HINDRICKS, G., KIRCHHOF, P., BAX, J. J., BAUMGARTNER, H., CECONI, C., DEAN, V., DEATON, C., FAGARD, R., FUNCK-BRENTANO, C., HASDAI, D., HOES, A., KNUUTI, J., KOLH, P., MCDONAGH, T., MOULIN, C., POPESCU, B. A., REINER, Z., SECHTEM, U., SIRNES, P. A., TENDERA, M., TORBICKI, A., VAHANIAN, A., WINDECKER, S., VARDAS, P., AL-ATTAR, N., ALFIERI, O., ANGELINI, A., BLOMSTROM-LUNDQVIST, C., COLONNA, P., SUTTER, J., ERNST, S., GOETTE, A., GORENEK, B., HATALA, R., HEIDBUCHEL, H., HELDAL, M., KRISTENSEN, S. D., LE HEUZEY, J.-Y., MAVRAKIS, H., MONT, L., FILARDI, P. P., PONIKOWSKI, P., PRENDERGAST, B., RUTTEN, F. H., SCHOTTEN, U., VAN GELDER, I. C. & VERHEUGT, F. W. A. 2012. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European heart journal*, 33, 2719–2747.
- 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.
- CAPPATO, R., CALKINS, H., CHEN, S.-A., DAVIES, W., IESAKA, Y., KALMAN, J., KIM, Y.-H., KLEIN, G., PACKER, D. & SKANES, A. 2005. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*, 111, 1100–1105.
- CAPPATO, R., MARCHLINSKI, F. E., HOHNLOSER, S. H., NACCARELLI, G. V., XIANG, J., WILBER, D. J., MA, C.-S., HESS, S., WELLS, D. S., JUANG, G., VIJGEN, J., HUGL,

- B. J., BALASUBRAMANIAM, R., CHILLOU, C., DAVIES, D. W., FIELDS, L. E. & NATALE, A. 2015. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *European heart journal*, 36, 1805–1811.
- CHIANG, C.-E., WANG, K.-L. & LIP, G. Y. H. 2014. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. *Thrombosis and haemostasis*, 111, 789–797.
- CONNOLLY, S. J. 1999. Evidence-Based Analysis of Amiodarone Efficacy and Safety. *Circulation*, 100, 2025–2034.
- CONNOLLY, S. J., CAMM, A. J., HALPERIN, J. L., JOYNER, C., ALINGS, M., AMERENA, J., ATAR, D., AVEZUM, Á., BLOMSTRÖM, P., BORGGREFE, M., BUDAJ, A., CHEN, S.-A., CHING, C. K., COMMERFORD, P., DANS, A., DAVY, J.-M., DELACRÉTAZ, E., DI PASQUALE, G., DIAZ, R., DORIAN, P., FLAKER, G., GOLITSYN, S., GONZALEZ-HERMOSILLO, A., GRANGER, C. B., HEIDBÜCHEL, H., KAUTZNER, J., KIM, J. S., LANAS, F., LEWIS, B. S., MERINO, J. L., MORILLO, C., MURIN, J., NARASIMHAN, C., PAOLASSO, E., PARKHOMENKO, A., PETERS, N. S., SIM, K.-H., STILES, M. K., TANOMSUP, S., TOIVONEN, L., TOMCSÁNYI, J., TORP-PEDERSEN, C., TSE, H.-F., VARDAS, P., VINEREANU, D., XAVIER, D., ZHU, J., ZHU, J.-R., BARET-CORMEL, L., WEINLING, E., STAIGER, C., YUSUF, S., CHROLAVICIUS, S., AFZAL, R. & HOHNLOSER, S. H. 2011. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 365, 2268–2276.
- CONNOLLY, S. J., CROWTHER, M., EIKELBOOM, J. W., GIBSON, C. M., CURNUTTE, J. T., LAWRENCE, J. H., YUE, P., BRONSON, M. D., LU, G., CONLEY, P. B., VERHAMME, P., SCHMIDT, J., MIDDELDORP, S., COHEN, A. T., BEYERWESTENDORF, J., ALBALADEJO, P., LOPEZ-SENDON, J., DEMCHUK, A. M., PALLIN, D. J., CONCHA, M., GOODMAN, S., LEEDS, J., SOUZA, S., SIEGAL, D. M., ZOTOVA, E., MEEKS, B., AHMAD, S., NAKAMYA, J., MILLING, T. J., JR. & INVESTIGATORS, A.-. 2019. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*, 380, 1326-1335.
- CONNOLLY, S. J., EZEKOWITZ, M. D., YUSUF, S., EIKELBOOM, J., OLDGREN, J., PAREKH, A., POGUE, J., REILLY, P. A., THEMELES, E., VARRONE, J., WANG, S., ALINGS, M., XAVIER, D., ZHU, J., DIAZ, R., LEWIS, B. S., DARIUS, H., DIENER, H.-C., JOYNER, C. D. & WALLENTIN, L. 2009. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 361, 1139–1151.
- CUKER, A., SIEGAL, D. M., CROWTHER, M. A. & GARCIA, D. A. 2014. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*, 64, 1128–1139.
- DANIAS, P. G., CAULFIELD, T. A., WEIGNER, M. J., SILVERMAN, D. I. & MANNING, W. J. 1998. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Journal of the American College of Cardiology*, 31, 588–592.
- DAOUD, E. G., BOGUN, F., GOYAL, R., HARVEY, M., MAN, K. C., STRICKBERGER, S. A. & MORADY, F. 1996. Effect of Atrial Fibrillation on Atrial Refractoriness in Humans. *Circulation*, 94, 1600–1606.

- DESHMUKH, A., PATEL, N. J., PANT, S., SHAH, N., CHOTHANI, A., MEHTA, K., GROVER, P., SINGH, V., VALLURUPALLI, S., SAVANI, G. T., BADHEKA, A., TULIANI, T., DABHADKAR, K., DIBU, G., REDDY, Y. M., SEWANI, A., KOWALSKI, M., MITRANI, R., PAYDAK, H. & VILES-GONZALEZ, J. F. 2013. In-Hospital Complications Associated With Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in the United States Between 2000 and 2010: Analysis of 93 801 Procedures. *Circulation*, 128, 2104–2112.
- DESTATIS 2019. *Statistisches Jahrbuch Deutschland 2019*, Wiesbaden, Statistisches Bundesamt (Destatis).
- DI BIASE, L., BURKHARDT, J. D., SANTANGELI, P., MOHANTY, P., SANCHEZ, J. E., HORTON, R., GALLINGHOUSE, G. J., THEMISTOCLAKIS, S., ROSSILLO, A., LAKKIREDDY, D., REDDY, M., HAO, S., HONGO, R., BEHEIRY, S., ZAGRODZKY, J., RONG, B., MOHANTY, S., ELAYI, C. S., FORLEO, G., PELARGONIO, G., NARDUCCI, M. L., DELLO RUSSO, A., CASELLA, M., FASSINI, G., TONDO, C., SCHWEIKERT, R. A. & 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.
- DOUKETIS, J. D., SPYROPOULOS, A. C., KAATZ, S., BECKER, R. C., CAPRINI, J. A., DUNN, A. S., GARCIA, D. A., JACOBSON, A., JAFFER, A. K., KONG, D. F., SCHULMAN, S., TURPIE, A. G. G., HASSELBLAD, V. & ORTEL, T. L. 2015. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 373, 823–833.
- DRIES, D. L., EXNER, D. V., GERSH, B. J., DOMANSKI, M. J., WACLAWIW, M. A. & STEVENSON, L. W. 1998. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 32, 695–703.
- FANG, M. C., GO, A. S., CHANG, Y., HYLEK, E. M., HENAULT, L. E., JENSVOLD, N. G. & SINGER, D. E. 2007. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *The American journal of medicine*, 120, 700–705.
- FLAKER, G., LOPES, R. D., HYLEK, E., WOJDYLA, D. M., THOMAS, L., AL-KHATIB, S. M., SULLIVAN, R. M., HOHNLOSER, S. H., GARCIA, D., HANNA, M., AMERENA, J., HARJOLA, V.-P., DORIAN, P., AVEZUM, A., KELTAI, M., WALLENTIN, L. & GRANGER, C. B. 2014. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 64, 1541–1550.
- FLAKER, G. C., BELEW, K., BECKMAN, K., VIDAILLET, H., KRON, J., SAFFORD, R., MICKEL, M. & BARRELL, P. 2005. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *American heart journal*, 149, 657–663.

- FRANZ, M. R., KARASIK, P. L., LI, C., MOUBARAK, J. & CHAVEZ, M. 1997. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *Journal of the American College of Cardiology*, 30, 1785–1792.
- FREISSMUTH, M., OFFERMANN, S. & BÖHM, S. 2012. *Pharmakologie & Toxikologie*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
- FRIBERG, L., TABRIZI, F. & ENGLUND, A. 2016. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: Data from Swedish health registries. *European Heart Journal*, ehw087.
- FROST, L., VESTERGAARD, P. & MOSEKILDE, L. 2004. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Archives of internal medicine*, 164, 1675–1678.
- GANESAN, A. N., SHIPP, N. J., BROOKS, A. G., KUKLIK, P., LAU, D. H., LIM, H. S., SULLIVAN, T., ROBERTS-THOMSON, K. C. & SANDERS, P. 2013. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*, 2, e004549.
- GARG, J., CHAUDHARY, R., KRISHNAMOORTHY, P., SHAH, N., NATALE, A. & BOZORGNIA, B. 2016. Safety and efficacy of uninterrupted periprocedural rivaroxaban in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation: A metaanalysis of 1,362 patients. *International journal of cardiology*, 203, 906–908.
- GIUGLIANO, R. P., RUFF, C. T., BRAUNWALD, E., MURPHY, S. A., WIVIOTT, S. D., HALPERIN, J. L., WALDO, A. L., EZEKOWITZ, M. D., WEITZ, J. I., ŠPINAR, J., RUZYLO, W., RUDA, M., KORETSUNE, Y., BETCHER, J., SHI, M., GRIP, L. T., PATEL, S. P., PATEL, I., HANYOK, J. J., MERCURI, M. & ANTMAN, E. M. 2013. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 369, 2093–2104.
- GO, A. S., HYLEK, E. M., PHILLIPS, K. A., CHANG, Y., HENAULT, L. E., SELBY, J. V. & SINGER, D. E. 2001. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. *JAMA*, 285, 2370.
- GOPINATHANNAIR, R., ETHERIDGE, S. P., MARCHLINSKI, F. E., SPINALE, F. G., LAKKIREDDY, D. & OLSHANSKY, B. 2015. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management. *Journal of the American College of Cardiology*, 66, 1714–1728.
- GRAF, C. 2018. Barmer - Regionale Prävalenzendes Diabetes mellitus in Deutschland.
- GRANGER, C. B., ALEXANDER, J. H., MCMURRAY, J. J. V., LOPES, R. D., HYLEK, E. M., HANNA, M., AL-KHALIDI, H. R., ANSELL, J., ATAR, D., AVEZUM, A., BAHIT, M. C., DIAZ, R., EASTON, J. D., EZEKOWITZ, J. A., FLAKER, G., GARCIA, D., GERALDES, M., GERSH, B. J., GOLITSYN, S., GOTO, S., HERMOSILLO, A. G., HOHNLOSER, S. H., HOROWITZ, J., MOHAN, P., JANSKY, P., LEWIS, B. S., LOPEZ-SENDON, J. L., PAIS, P., PARKHOMENKO, A., VERHEUGT, F. W. A., ZHU, J. & WALLENTIN, L. 2011. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 365, 981–992.

- GROND, M., JAUSS, M., HAMANN, G., STARK, E., VELTKAMP, R., NABAVI, D., HORN, M., WEIMAR, C., KOHRMANN, M., WACHTER, R., ROSIN, L. & KIRCHHOF, P. 2013. Improved Detection of Silent Atrial Fibrillation Using 72-Hour Holter ECG in Patients With Ischemic Stroke: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Stroke*, 44, 3357–3364.
- GROUP, I-F. I. S. O. I. S. C. 1986. Randomized Trial of intravenous Atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *The Lancet*, 328, 57–66.
- GUPTA, A., PERERA, T., GANESAN, A., SULLIVAN, T., LAU, D. H., ROBERTS-THOMSON, K. C., BROOKS, A. G. & SANDERS, P. 2013. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 6, 1082–1088.
- HAÏSSAGUERRE, M., JAÏS, P., SHAH, D. C., TAKAHASHI, A., HOCINI, M., QUINIQU, 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. *New England Journal of Medicine*, 339, 659–666.
- HALVORSEN, S., ATAR, D., YANG, H., CATERINA, R., EROL, C., GARCIA, D., GRANGER, C. B., HANNA, M., HELD, C., HUSTED, S., HYLEK, E. M., JANSKY, P., LOPES, R. D., RUZYLLO, W., THOMAS, L. & WALLENTIN, L. 2014. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *European heart journal*, 35, 1864–1872.
- HANKEY, G. J., STEVENS, S. R., PICCINI, J. P., LOKHNYGINA, Y., MAHAFFEY, K. W., HALPERIN, J. L., PATEL, M. R., BREITHARDT, G., SINGER, D. E., BECKER, R. C., BERKOWITZ, S. D., PAOLINI, J. F., NESSEL, C. C., HACKE, W., FOX, K. A. A. & CALIFF, R. M. 2014. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 45, 1304–1312.
- HART, R. G. 2007. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine*, 146, 857.
- HART, R. G., DIENER, H.-C., YANG, S., CONNOLLY, S. J., WALLENTIN, L., REILLY, P. A., EZEKOWITZ, M. D. & YUSUF, S. 2012. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 43, 1511–1517.
- HEIDBUCHEL, H., VERHAMME, P., ALINGS, M., ANTZ, M., DIENER, H.-C., HACKE, W., OLDGREN, J., SINNAEVE, P., CAMM, A. J. & KIRCHHOF, P. 2015. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace : 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, 1467–1507.

- HEIDBUCHEL, H., VERHAMME, P., ALINGS, M., ANTZ, M., HACKE, W., OLDGREN, J., SINNAEVE, P., CAMM, A. J. & KIRCHHOF, P. 2013. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *European heart journal*, 34, 2094–2106.
- HELD, C., HYLEK, E. M., ALEXANDER, J. H., HANNA, M., LOPES, R. D., WOJDYLA, D. M., THOMAS, L., AL-KHALIDI, H., ALINGS, M., XAVIER, D., ANSELL, J., GOTO, S., RUZYLLO, W., ROSENQVIST, M., VERHEUGT, F. W. A., ZHU, J., GRANGER, C. B. & WALLENTIN, L. 2015. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *European heart journal*, 36, 1264–1272.
- HOHNLOSER, S. H., BASIC, E. & NABAUER, M. 2017. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol*, 106, 618–628.
- HOLMES, D. R., REDDY, V. Y., TURI, Z. G., DOSHI, S. K., SIEVERT, H., BUCHBINDER, M., MULLIN, C. M. & SICK, P. 2009. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, 374, 534–542.
- HOYT, H., BHONSALE, A., CHILUKURI, K., ALHUMAID, F., NEEDLEMAN, M., EDWARDS, D., GOVIL, A., NAZARIAN, S., CHENG, A., HENRIKSON, C. A., SINHA, S., MARINE, J. E., BERGER, R., CALKINS, H. & SPRAGG, D. D. 2011. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, 8, 1869–1874.
- HYLEK, E. M., GO, A. S., CHANG, Y., JENSVOLD, N. G., HENAULT, L. E., SELBY, J. V. & SINGER, D. E. 2003. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 349, 1019–1026.
- INVESTIGATORS, T. A. W. G. O. B. O. T. A. 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.
- JENSEN, C. F., CHRISTENSEN, T. D., MAEGAARD, M. & HASENKAM, J. M. 2009. Quality of oral anticoagulant therapy in patients who perform self management: Warfarin versus phenprocoumon. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 28, 276–281.
- KALANTARIAN, S., AY, H., GOLLUB, R. L., LEE, H., RETZEPI, K., MANSOUR, M. & RUSKIN, J. N. 2014. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 161, 650–658.
- KARCH, M. R., ZRENNER, B., DEISENHOFER, I., SCHREIECK, J., NDREPEPA, G., DONG, J., LAMPRECHT, K., BARTHEL, P., LUCIANI, E., SCHOMIG, A. & SCHMITT, C. 2005. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation*, 111, 2875–2880.
- KIMMEL, S. E., CHEN, Z., PRICE, M., PARKER, C. S., METLAY, J. P., CHRISTIE, J. D., BRENSINGER, C. M., NEWCOMB, C. W., SAMAHA, F. F. & GROSS, R. 2007. The

- influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Archives of internal medicine*, 167, 229–235.
- KIRCHHOF, P., BENUSSI, S., KOTECHA, D., AHLSSON, A., ATAR, D., CASADEI, B., CASTELLA, M., DIENER, H.-C., HEIDBUCHEL, H., HENDRIKS, J., HINDRICKS, G., MANOLIS, A. S., OLDGREN, J., POPESCU, B. A., SCHOTTEN, U., VAN PUTTE, B. & VARDAS, P. 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 heart journal*.
- KIRCHHOF, P., BREITHARDT, G., CAMM, A. J., CRIJNS, H. J., KUCK, K.-H., VARDAS, P. & WEGSCHEIDER, K. 2013. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: Rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *American heart journal*, 166, 442–448.
- KLEIN, A. L., GRIMM, R. A., MURRAY, R. D., APPERSON-HANSEN, C., ASINGER, R. W., BLACK, I. W., DAVIDOFF, R., ERBEL, R., HALPERIN, J. L., ORSINELLI, D. A., PORTER, T. R. & STODDARD, M. F. 2001. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 344, 1411–1420.
- KOSIUK, J., KORNEJ, J., BOLLMANN, A., PIORKOWSKI, C., MYRDA, K., ARYA, A., SOMMER, P., RICHTER, S., ROLF, S., HUSSER, D., GASPAR, T., LIP, G. Y. H. & HINDRICKS, G. 2014. Early cerebral thromboembolic complications after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: incidence, characteristics, and risk factors. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, 11, 1934–1940.
- KRAHN, A. D., MANFREDA, J., TATE, R. B., MATHEWSON, F. A. & CUDDY, T. E. 1995. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *The American journal of medicine*, 98, 476–484.
- KUCK, K.-H., BRUGADA, J., FURNKRANZ, A., METZNER, A., OUYANG, F., CHUN, K. R. J., ELVAN, A., ARENTZ, T., BESTEHORN, K., POCOCK, S. J., ALBENQUE, J.-P. & TONDO, C. 2016. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*, 374, 2235–2245.
- KURAMATSU, J. B., GERNER, S. T., SCHELLINGER, P. D., GLAHN, J., ENDRES, M., SOBESKY, J., FLECHSENHAR, J., NEUGEBAUER, H., JÜTTLER, E., GRAU, A., PALM, F., RÖTHER, J., MICHELS, P., HAMANN, G. F., HÜWEL, J., HAGEMANN, G., BARBER, B., TERBORG, C., TROSTDORF, F., BÄZNER, H., ROTH, A., WÖHRLE, J., KELLER, M., SCHWARZ, M., REIMANN, G., VOLKMANN, J., MÜLLGES, W., KRAFT, P., CLASSEN, J., HOBHOHM, C., HORN, M., MILEWSKI, A., REICHMANN, H., SCHNEIDER, H., SCHIMMEL, E., FINK, G. R., DOHMEN, C., STETEFELD, H., WITTE, O., GÜNTHER, A., NEUMANN-HAEFELIN, T., RACS, A. E., NUECKEL, M., ERBGUTH, F., KLOSKA, S. P., DÖRFLER, A., KÖHRMANN, M., SCHWAB, S. & HUTTNER, H. B. 2015. Anticoagulant Reversal, Blood Pressure Levels, and Anticoagulant Resumption in Patients With Anticoagulation-Related Intracerebral Hemorrhage. *JAMA*, 313, 824–836.

- LAFUENTE-LAFUENTE, C., LONGAS-TEJERO, M. A., BERGMANN, J.-F. & BELMIN, J. 2012. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5, CD005049.
- LIONI, L., LETSAS, K. P., EFREMIDIS, M., VLACHOS, K., GIANNOPOULOS, G., KARELIOTIS, V., DEFTEREOS, S. & SIDERIS, A. 2014. Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *Journal of geriatric cardiology : JGC*, 11, 291–295.
- LIP, G. Y. H. 2011. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 9 Suppl 1, 344–351.
- LIP, G. Y. H., CAMM, A. J., HYLEK, E. M., HALPERIN, J. L. & WEITZ, J. I. 2014. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: an appeal for consensus on terminology. *Chest*, 145, 1177–1178.
- LIP, G. Y. H., KESHISHIAN, A., KAMBLE, S., PAN, X., MARDEKIAN, J., HORBLYUK, R. & HAMILTON, M. 2016. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thrombosis and haemostasis*, 116.
- LIP, G. Y. H., NIEUWLAAT, R., PISTERS, R., LANE, D. A. & CRIJNS, H. J. G. M. 2010. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 137, 263–272.
- LIP, G. Y. H., TSE, H. F. & LANE, D. A. 2012. Atrial fibrillation. *The Lancet*, 379, 648–661.
- LOUGHLIN, G., ROMANIEGA, T. D., GARCIA-FERNANDEZ, J., CALVO, D., SALGADO, R., ALONSO, A., LI, X., ARENAL, A., GONZÁLEZ-TORRECILLA, E., ATIENZA, F. & FERNÁNDEZ-AVILÉS, F. 2016. Immediate post-procedure bridging with unfractionated heparin versus low molecular weight heparin in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation with an interrupted oral anticoagulation strategy. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*.
- LUIK, A., RADZEWITZ, A., KIESER, M., WALTER, M., BRAMLAGE, P., HORMANN, 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.
- MANT, J., HOBBS, F. R., FLETCHER, K., ROALFE, A., FITZMAURICE, D., LIP, G. Y. H. & MURRAY, E. 2007. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): A randomised controlled trial. *The Lancet*, 370, 493–503.
- MARROUCHE, N. F., BRACHMANN, J., ANDRESEN, D., SIEBELS, J., BOERSMA, L., JORDAENS, L., MERKELY, B., POKUSHALOV, E., SANDERS, P., PROFF, J., SCHUNKERT, H., CHRIST, H., VOGT, J. & BÄNSCH, D. 2018. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 378, 417-427.

- MORILLO, C. A., VERMA, A., CONNOLLY, S. J., KUCK, K. H., NAIR, G. M., CHAMPAGNE, J., STERNS, L. D., BERESH, H., HEALEY, J. S. & NATALE, A. 2014. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*, 311, 692–700.
- MURAKAWA, Y., YAMANE, T., GOYA, M., INOUE, K., NAITO, S., KUMAGAI, K., MIYAUCHI, Y., MORITA, N., NOGAMI, A., SHODA, M., OKUMURA, K., HIRAO, K. & JAPANESE HEART RHYTHM SOCIETY, M. 2017. Incidence and predictors of pericardial effusion as an early complication of catheter ablation for atrial fibrillation: The Japanese Catheter Ablation Registry of Atrial Fibrillation (J-CARAF). *J Arrhythm*, 33, 430-433.
- NABAUER, M., GERTH, A., LIMBOURG, T., SCHNEIDER, S., OEFF, M., KIRCHHOF, P., GOETTE, A., LEWALTER, T., RAVENS, U., MEINERTZ, T., BREITHARDT, G. & STEINBECK, G. 2009. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace : 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, 423–434.
- NAIROOZ, R., AYOUB, K., SARDAR, P., PAYNE, J., ALMOMANI, A., POTHINENI, N. V., SHAILESH, F., ARONOW, W. S. & MUKHERJEE, D. 2015. Uninterrupted New Oral Anticoagulants Compared With Uninterrupted Vitamin K Antagonists in Ablation of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *The Canadian journal of cardiology*.
- NEUROLOGIE, D. G. F. 2012. *S1-Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls* [Online]. Available: <http://www.dgn.org/leitlinien/2310-II-22-2012-akuttherapie-des-ischamischen-schlaganfalls> [Accessed 29.03.2016].
- O.A. 1990. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *The New England journal of medicine*, 323, 1505–1511.
- O.A. 1994. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*, 154, 1449–1457.
- O.A. 2011. *Rote Hand Brief vom 21.10.2011. Bedeutung einer Überprüfung der Nierenfunktion von Patienten, die mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelt werden. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH u. Co. KG* [Online]. Available: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20111027.pdf> [Accessed 16.01.16].
- OHLMEIER, C., MIKOLAJCZYK, R., HAVERKAMP, W. & GARBE, E. 2013. Incidence, prevalence, and antithrombotic management of atrial fibrillation in elderly Germans. *Europace*, 15, 1436–1444.
- OLESEN, J. B., LIP, G. Y. H., HANSEN, M. L., HANSEN, P. R., TOLSTRUP, J. S., LINDHARSEN, J., SELMER, C., AHLEHOFF, O., OLSEN, A.-M. S., GISLASON, G. H. & TORP-PEDERSEN, C. 2011. Validation of risk stratification schemes for predicting

- stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 342, d124.
- ORAL, H., SOUZA, J. J., MICHAUD, G. F., KNIGHT, B. P., GOYAL, R., STRICKBERGER, S. A. & MORADY, F. 1999. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *The New England journal of medicine*, 340, 1849–1854.
- OUYANG, F. 2004. Complete Isolation of Left Atrium Surrounding the Pulmonary Veins: New Insights From the Double-Lasso Technique in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation*, 110, 2090–2096.
- OUYANG, F., TILZ, R., CHUN, J., SCHMIDT, B., WISSNER, E., ZERM, T., NEVEN, K., KOKTURK, B., KONSTANTINIDOU, M., METZNER, A., FUERNKRANZ, A. & KUCK, K. H. 2010. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*, 122, 2368-77.
- PACKER, D. L. 2009. *The Cabana Trial - Catheter Ablation Versus Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial* [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911508?term=CABANA&rank=1> [Accessed 10.04.2016].
- PACKER, D. L., MARK, D. B., ROBB, R. A., MONAHAN, K. H., BAHNSON, T. D., POOLE, J. E., NOSEWORTHY, P. A., ROSENBERG, Y. D., JEFFRIES, N., MITCHELL, L. B., FLAKER, G. C., POKUSHALOV, E., ROMANOV, A., BUNCH, T. J., NOELKER, G., ARDASHEV, A., REVISHVILI, A., WILBER, D. J., CAPPATO, R., KUCK, K. H., HINDRICKS, G., DAVIES, D. W., KOWEY, P. R., NACCARELLI, G. V., REIFFEL, J. A., PICCINI, J. P., SILVERSTEIN, A. P., AL-KHALIDI, H. R., LEE, K. L. & INVESTIGATORS, C. 2019. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321, 1261-1274.
- PAGE, R. L., WILKINSON, W. E., CLAIR, W. K., MCCARTHY, E. A. & PRITCHETT, E. L. 1994. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*, 89, 224–227.
- PAGE, S. P., SIDDIQUII, M. S., FINLAY, M., HUNTER, R. J., ABRAMS, D. J., DHINOJA, M., EARLEY, M. J., SPORTON, S. C. & SCHILLING, R. J. 2011. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation on Uninterrupted Warfarin: Can It Be Done Without Echo Guidance? *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 22, 265–270.
- PATEL, M. R., MAHAFFEY, K. W., GARG, J., PAN, G., SINGER, D. E., HACKE, W., BREITHARDT, G., HALPERIN, J. L., HANKEY, G. J., PICCINI, J. P., BECKER, R. C., NESSEL, C. C., PAOLINI, J. F., BERKOWITZ, S. D., FOX, K. A. A. & CALIFF, R. M. 2011. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 365, 883–891.
- PISTERS, R., LANE, D. A., NIEUWLAAT, R., VOS, C. B., CRIJNS, H. J. G. M. & LIP, G. Y. H. 2010. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 138, 1093–1100.
- POLLACK, C. V., REILLY, P. A., EIKELBOOM, J., GLUND, S., VERHAMME, P., BERNSTEIN, R. A., DUBIEL, R., HUISMAN, M. V., HYLEK, E. M., KAMPHUISEN,

- P. W., KREUZER, J., LEVY, J. H., SELLKE, F. W., STANGIER, J., STEINER, T., WANG, B., KAM, C.-W. & WEITZ, J. I. 2015. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *New England Journal of Medicine*, 373, 511–520.
- PROVIDÊNCIA, R., LAMBIASE, P. D., SRINIVASAN, N., GANESH BABU, G., BRONIS, K., AHSAN, S., KHAN, F. Z., CHOW, A. W., ROWLAND, E., LOWE, M. & SEGAL, O. R. 2015. Is There Still a Role for Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation in Addition to Pulmonary Vein Isolation in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation? Meta-Analysis of 1415 Patients. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 8, 1017–1029.
- PROVIDÊNCIA, R., MARIJON, E., ALBENQUE, J.-P., COMBES, S., COMBES, N., JOURDA, F., HIRECHE, H., MORAIS, J. & BOVEDA, S. 2014. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *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*, 16, 1137–1144.
- RAITT, M. H., KUSUMOTO, W., GIRAUD, G. & MCANULTY, J. H. 2004. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 15, 507–512.
- REDFORS, B., GRAY, W. A., LEE, R. J., ELLENBOGEN, K. A., BONAFEDE, M. & BEN-YEHUDA, O. 2017. Patients With Atrial Fibrillation Who Are Not on Anticoagulant Treatment Due to Increased Bleeding Risk Are Common and Have a High Risk of Stroke. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 3, 1369-1376.
- ROY, D., TALAJIC, M., DORIAN, P., CONNOLLY, S., EISENBERG, M. J., GREEN, M., KUS, T., LAMBERT, J., DUBUC, M., GAGNE, P., NATTEL, S. & THIBAUT, B. 2000. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *The New England journal of medicine*, 342, 913–920.
- RUFF, C. T., GIUGLIANO, R. P., BRAUNWALD, E., HOFFMAN, E. B., DEENADAYALU, N., EZEKOWITZ, M. D., CAMM, A. J., WEITZ, J. I., LEWIS, B. S., PARKHOMENKO, A., YAMASHITA, T. & ANTMAN, E. M. 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.
- SALAZAR, C. A., DEL AGUILA, D. & CORDOVA, E. G. 2014. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3, CD009893.
- SANTANGELI, P., DI BIASE, L., HORTON, R., BURKHARDT, J. D., SANCHEZ, J., AL-AHMAD, A., HONGO, R., BEHEIRY, S., BAI, R., MOHANTY, P., LEWIS, W. R. & NATALE, A. 2012a. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 5, 302–311.
- SANTANGELI, P., DI BIASE, L., MOHANTY, P., BURKHARDT, J. D., HORTON, R., BAI, R., MOHANTY, S., PUMP, A., GIBSON, D., COUTS, L., HONGO, R., BEHEIRY, S. &

- NATALE, A. 2012b. Catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians: safety and outcomes. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 23, 687–693.
- SANTHANAKRISHNAN, R., WANG, N., LARSON, M. G., MAGNANI, J. W., MCMANUS, D. D., LUBITZ, S. A., ELLINOR, P. T., CHENG, S., VASAN, R. S., LEE, D. S., WANG, T. J., LEVY, D., BENJAMIN, E. J. & HO, J. E. 2016. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved vs. Reduced Ejection Fraction. *Circulation*.
- SARABANDA, A. V., BUNCH, T. J., JOHNSON, S. B., MAHAPATRA, S., MILTON, M. A., LEITE, L. R., BRUCE, G. K. & PACKER, D. L. 2005. Efficacy and Safety of Circumferential Pulmonary Vein Isolation Using a Novel Cryothermal Balloon Ablation System. *Journal of the American College of Cardiology*, 46, 1902–1912.
- SCHMIDT, M., DORWARTH, U., ANDRESEN, D., BRACHMANN, J., KUCK, K.-H., KUNISS, M., LEWALTER, T., SPITZER, S., WILLEMS, S., SENEGES, J., JÜNGER, C. & HOFFMANN, E. 2014. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 25, 1–7.
- SCHNABEL, R. B., WILDE, S., WILD, P. S., MUNZEL, T. & BLANKENBERG, S. 2012. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Deutsches Ärzteblatt international*, 109, 293–299.
- SCHOTTEN, U., VERHEULE, S., KIRCHHOF, P. & GOETTE, A. 2011. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiological reviews*, 91, 265–325.
- SCHULMAN, S., BEYTH, R. J., KEARON, C. & LEVINE, M. N. 2008. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133, 257S–298S.
- SHINBANE, J. S., WOOD, M. A., JENSEN, D. N., ELLENBOGEN, K. A., FITZPATRICK, A. P. & SCHEINMAN, M. M. 1997. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *Journal of the American College of Cardiology*, 29, 709–715.
- SINGH, B. N. & VAUGHAN WILLIAMS, E. M. 1970. A third class of anti-arrhythmic action. Effects on atrial and ventricular intracellular potentials, and other pharmacological actions on cardiac muscle, of MJ 1999 and AH 3474. *British journal of pharmacology*, 39, 675–687.
- STICHERLING, C., MARIN, F., BIRNIE, D., BORIANI, G., CALKINS, H., DAN, G.-A., GULIZIA, M., HALVORSEN, S., HINDRICKS, G., KUCK, K.-H., MOYA, A., POTPARA, T., ROLDAN, V., TILZ, R. & LIP, G. Y. H. 2015. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *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, 1197–1214.

- THRALL, G., LANE, D., CARROLL, D. & LIP, G. Y. H. 2006. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *The American journal of medicine*, 119, 448.e1-19.
- TZOU, W. S., MARCHLINSKI, F. E., ZADO, E. S., LIN, D., DIXIT, S., CALLANS, D. J., COOPER, J. M., BALA, R., GARCIA, F., HUTCHINSON, M. D., RILEY, M. P., VERDINO, R. & GERSTENFELD, E. P. 2010. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3, 237-42.
- VAN GELDER, I. C., HAGENS, V. E., BOSKER, H. A., KINGMA, J. H., KAMP, O., KINGMA, T., SAID, S. A., DARMANATA, J. I., TIMMERMANS, A. J. M., TIJSSEN, J. G. P. & CRIJNS, H. J. G. M. 2002. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 347, 1834–1840.
- VERMA, A., JIANG, C.-Y., BETTS, T. R., CHEN, J., DEISENHOFER, I., MANTOVAN, R., MACLE, L., MORILLO, C. A., 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.
- VIRCHOW, R. 1856. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin: Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion. 219–732.
- WIJFFELS, M. C. E. F., KIRCHHOF, C. J. H. J., DORLAND, R. & ALLESSIE, M. A. 1995. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation: A Study in Awake Chronically Instrumented Goats. *Circulation*, 92, 1954–1968.
- WILKE, T., GROTH, A., MUELLER, S., PFANNKUCHE, M., VERHEYEN, F., LINDER, R., MAYWALD, U., BAUERSACHS, R. & BREITHARDT, G. 2013. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *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*, 15, 486–493.
- WOLF, P. A. 1987. Atrial Fibrillation: A Major Contributor to Stroke in the Elderly. *Archives of Internal Medicine*, 147, 1561.
- WOLF, P. A., ABBOTT, R. D. & KANNEL, W. B. 1991. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*, 22, 983–988.
- WU, S., YANG, Y.-M., ZHU, J., WAN, H.-B., WANG, J., ZHANG, H. & SHAO, X.-H. 2015. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants Compared With Uninterrupted Vitamin K Antagonists in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *The American journal of cardiology*.
- WUSTMANN, K., KUCERA, J. P., ZANCHI, A., BUROW, A., STUBER, T., CHAPPUIS, B., DIEM, P. & DELACRETAZ, E. 2008. Activation of electrical triggers of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93, 2104–2108.

- WYSE, D. G., WALDO, A. L., DIMARCO, J. P., DOMANSKI, M. J., ROSENBERG, Y., SCHRON, E. B., KELLEN, J. C., GREENE, H. L., MICKEL, M. C., DALQUIST, J. E. & CORLEY, S. D. 2002. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 347, 1825–1833.
- YANG, E., IPEK, E. G., BALOUCH, M., MINTS, Y., CHRISPIN, J., MARINE, J. E., BERGER, R. D., ASHIKAGA, H., RICKARD, J., CALKINS, H., NAZARIAN, S. & SPRAGG, D. D. 2016. Factors impacting complication rates for catheter ablation of atrial fibrillation from 2003 to 2015. *EP Europace*, 19, 241-249.
- YAO, X., ABRAHAM, N. S., SANGARALINGHAM, L. R., BELLOLIO, M. F., MCBANE, R. D., SHAH, N. D. & NOSEWORTHY, P. A. 2016. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*, 5.
- ZHU, W.-G., XIONG, Q.-M. & HONG, K. 2015a. Meta-analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St. Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital*, 42, 6–15.
- ZHU, W., HE, W., GUO, L., WANG, X. & HONG, K. 2015b. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*, 38, 555-61.
- ZONI-BERISSO, M., LERCARI, F., CARAZZA, T. & DOMENICUCCI, S. 2014. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical epidemiology*, 6, 213–220.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Scott Achterkamp, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Antikoagulation und Katheterablation bei Vorhofflimmern – Periinterventionelle Komplikationen und deren Prädiktoren“ / „Anticoagulation and atrial fibrillation catheter ablation – periprocedural complications and its predictors“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde in der Zeit von Dezember 2014 bis April 2021 in der Klinik für Kardiologie am Charité Campus Virchow-Klinikum Berlin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Haverkamp angefertigt. Mein ausdrücklicher Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Abdul Shokor Parwani, der mich unablässig trotz geringer Zeitkapazitäten unterstützt hat.

Meinem verstorbenen Vater danke ich von Herzen, dessen Erziehung mich zu diesem Werdegang befähigt hat. Ich danke meiner Lebensgefährtin Kahina Toutaoui für ihren unermüdlichen Zuspruch und ihre Beratung im Bereich der Abbildungen und Layout. Desweiteren danke ich meinen Freunden für ihre moralische Unterstützung.

Zuletzt möchte ich Nadine Wahl danken für Ihr kritisches Feedback zu Beginn dieser Arbeit.