

Aus der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg  
PD Dr. med. Joachim Seegers  
Innere Medizin und Kardiologie

Intraprozedurale ACT-gesteuerte Heparin-Gabe – Einflussfaktoren auf das Erreichen  
und Erhalten der Ziel-ACT

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Michael Süß

2022



Aus der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg  
PD Dr. med. Joachim Seegers  
Innere Medizin und Kardiologie

Intraprozedurale ACT-gesteuerte Heparin-Gabe – Einflussfaktoren auf das Erreichen  
und Erhalten der Ziel-ACT

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Michael Süß

2022

Dekan:	Prof. Dr. med. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	PD Dr. med. Joachim Seegers
2. Berichterstatter:	PD Dr. med. Simon Schopka
Tag der mündlichen Prüfung:	05.04.2023

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	5
1.1 Vorwort .....	6
1.2 Thema und Herleitung der Fragestellung .....	7
2. Methodik .....	8
2.1. Patienten und Aufbau der Studie.....	8
2.2. Statistische Analyse .....	10
3. Ergebnisse .....	13
3.1. Deskriptive Statistik .....	13
3.1.1 Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index.....	13
3.1.2 Morbidität .....	13
3.1.3 Laborparameter und Dauermedikation .....	13
3.1.4 Orale Antikoagulanzen.....	16
3.2. ACT-Messungen.....	16
3.2.1 Ausgangs-ACT und Korrelation mit INR .....	16
3.2.2 Initialbolus .....	17
3.2.3 Ergebnisse der ACT-Messungen .....	18
3.3. Prädiktoren für das Verfehlen der <i>ersten</i> Ziel-ACT.....	19
3.3.1. Unterdosierung .....	19
3.3.2. Überdosierung .....	20
3.4 Prädiktoren für das Verfehlen der <i>folgenden</i> Ziel-ACTs .....	21
3.4.1 Unterdosierung .....	21
3.4.2 Überdosierung .....	22
4. Diskussion.....	24
4.1 Methodendiskussion.....	24
4.2 Diskussion der Ergebnisse .....	26

4.2.1 Ausgangs-ACT.....	26
4.2.2 Initialbolus.....	27
4.2.3 Prädiktoren Unterdosierung für die <i>erste</i> Ziel-ACT .....	28
4.2.4 Prädiktoren Überdosierung für die <i>erste</i> Ziel-ACT .....	29
4.2.5 Prädiktoren einer Unterdosierung für die <i>folgenden</i> Ziel-ACTs.....	30
4.2.6 Prädiktoren Überdosierung für die <i>folgenden</i> Ziel-ACTs.....	31
4.3 Limitationen der Studie.....	32
5. Zusammenfassung und Ausblick .....	34
6. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	37
7. Literaturverzeichnis.....	38

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACT	Activated clotting time
ALAT	Alanin-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
EF	Ejektionsfraktion
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
GFR	Glomere Filtrationrate
INR	International Normalised Ratio
LDL	Low Density Lipoprotein
NOAKs	Nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien
OR	Odds-Ratio
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
VKA	Vitamin K-Antagonist

# 1. Einleitung

## 1.1 Vorwort

Die Katheterablation stellt seit vielen Jahren das Standardverfahren in der Behandlung von Herzrhythmusstörungen dar. Sie dient zur Veränderung der elektrischen Aktivität des kardialen Gewebes und wurde erstmals in den 1980er Jahren vorgenommen [1].

Neben Vorhofflimmern werden auch andere Rhythmusstörungen wie z. B. supraventrikuläre Tachykardien, Vorhofflattern, Wolff-Parkinson-White-Syndrom ventrikuläre Extrasystolen oder ventrikuläre Tachykardien durch Katheterablation behandelt.

Die Ablation wird im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) vorgenommen. Hierbei wird ein spezieller Katheter über eine Vene, meist die sich in der Leiste befindliche Vena femoralis, bis zum Herzen vorgebracht. Anschließend kann mithilfe von Hochfrequenzstrom oder Kälte (Kryoablation) das Herzgewebe, welches die Rhythmusstörung verursacht, beseitigt werden (sog. „Verödung“ oder „Ablation“). Bei Herzrhythmusstörungen, die vom linken Teil des Herzens ausgehen, ist es notwendig, den Katheter zunächst auf die linke Herzhälfte zu führen. Dies geschieht meist durch eine Punktion der Vorhofscheidewand (transseptale Punktion). Der Katheter kann allerdings auch retrograd über die Leistenarterie zum Herzen vorgebracht werden. In beiden Fällen wurde beobachtet, dass vor allem bei der Ablation Blutgerinnsel (Thromben) an der Läsion oder auch am Katheter selbst entstehen können, die sich im schlimmsten Fall lösen, in das Gehirn gelangen und so einen Schlaganfall verursachen können [2]. Zur Prävention von Schlaganfällen während einer Ablation im linken Vorhof oder Ventrikel wird daher eine intraprozedurale therapeutische Antikoagulation mit Heparin empfohlen [2; 3]. Dabei wird das Ausmaß der Antikoagulation durch Bestimmung der „Activated clotting time“ (ACT) regelmäßig gemessen. Bei der ACT handelt es sich um einen Gerinnungsparameter zur Bestimmung des intrinsischen Hämostaseweges. Im Gegensatz zu anderen Gerinnungstests, wie beispielsweise der Prothrombinzeit (PTT), wird bei der ACT Vollblut verwendet, das nicht weiter aufbereitet werden muss, sondern direkt vom Analysegerät verarbeitet werden kann. So wird die



Zeitspanne zwischen Probenentnahme und Erhalt der Ergebnisse deutlich verkürzt, außerdem wird eine deutlich geringere Blutprobengröße benötigt. Für die Durchführung dieses Tests sind außerdem keine labormedizinischen Kenntnisse nötig, so dass die ACT einfach patientennah direkt im Herzkatheterlabor bestimmt werden kann [4].

Die Blutproben werden während der EPU in der Regel über einen vorhandenen Zugang, z. B. über eine venöse Schleuse, abgenommen. Dabei wird in den Empfehlungen angegeben, dass der Zielbereich aller ACTs zwischen 300 und 350 Sekunden liegen sollte [2; 3]. Welche Heparin-Dosis zum Erreichen der Ziel-ACT erfolgen soll, wird in den 2012 erschienen Empfehlungen jedoch nicht genannt.

## **1.2 Thema und Herleitung der Fragestellung**

In der Elektrophysiologie des UKR werden zum Erreichen der Ziel-ACT im klinischen Alltag seit Mitte 2014 zwei auf empirischen Überlegungen basierende tabellarisch zusammengestellte Hilfen zur Ermittlung der Heparin-Dosis eingesetzt.

Für die erste Gabe von Heparin, genannt Initialbolus, wird ein Dosierungsschema angewandt, bei der sich die Menge an Heparin nach dem Körpergewicht und der Funktionsleistung des extrinsischen Blutgerinnungssystems, gemessen über „International Normalized Ratio“ (INR), richtet (Tabelle 1). Für alle weiteren Messungen und Heparingaben wird eine ebenfalls auf empirischen Annahmen basierende Tabelle verwendet, die sich an der gemessenen ACT und dem Körpergewicht des Patienten orientiert (Tabelle 2).

Das im UKR verwendete Dosierungsschema soll in der vorliegenden Dissertation hinsichtlich folgender Fragestellungen überprüft werden:

1. Wie häufig wird mit der „empirischen“ Tabelle die Ziel-ACT erreicht?
2. Gibt es Prädiktoren, die das Verfehlen des Ziels vorhersagen können?
3. Wodurch wird der Heparin-Gesamtbedarf beeinflusst?

Dazu sollen mithilfe einer retrospektiven Datenerhebung alle Patienten identifiziert werden, die sich zwischen 2015 und 2018 einer EPU unterzogen haben, bei der eine therapeutische Antikoagulation mit Heparin zum Erreichen einer Ziel-ACT durchgeführt wurde.

## 2. Methodik

### 2.1 Patienten und Aufbau der Studie

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Zu Beginn lag ein positives Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg vor.

Im Rahmen der Promotionsarbeit wurden zunächst alle Patienten identifiziert, die sich im Zeitraum von 01/2015 bis 06/2018 am Universitätsklinikum Regensburg einer EPU unterzogen haben. Von den insgesamt 1762 Patienten wurden die 643 identifiziert, bei denen während der EPU eine ACT-adjustierte Heparin-gabe durchgeführt wurde. Die ACT-Messungen wurden mit dem „ITC Hemochron Signature Elite“ der Firma „Werfen“ (Hauptsitz Barcelona, Spanien) durchgeführt. Die Festlegung der zu verabreichenden Menge an Heparin erfolgte auf Basis zweier auf empirischen Überlegungen beruhenden Tabellen (Tabelle 1; Tabelle 2). Aufgrund fehlender EPU-Protokolle wurden 80 Patienten ausgeschlossen. Die retrospektive Studie umfasst daher insgesamt 563 Fälle.

Seit September 2016 werden Patienten mit dauerhafter Einnahme von Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban 24 bis 36 Stunden vor der EPU routinemäßig auf den Thrombin-Inhibitor Dabigatran umgestellt. Bei Eingriffen vor diesem Datum wurde das NOAK abgesetzt und stattdessen am Eingriffstag Heparin verabreicht.

Insgesamt betraf dies 47 Patienten. Für alle durchgeführten Analysen und Berechnungen wurde deshalb überprüft, ob sich dies auf die Ergebnisse auswirkt.

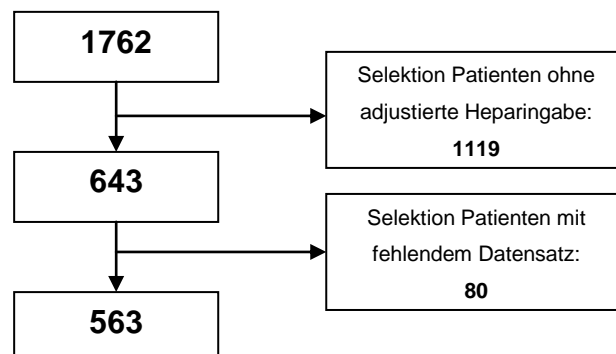


Abb.1: Fließdiagramm des Studiendesigns.

Anhand der Patientenakten wurden anschließend folgende Patientencharakteristika in pseudonymisierter Form tabellarisch erhoben: Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI), Art des Eingriffs, Laborwerte (Natrium, Kalium, Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate [GFR], ALAT, LDL, Hämatokrit, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, INR, PTT, TSH), Ejektionsfraktion, aktiver oder früherer Tabakkonsum, Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie, Diabetes, Niereninsuffizienz, Art der oralen Antikoagulation (unterteilt in dauerhaft und am Eingriffstag) sowie die weitere Medikation des Patienten. Die Auswahl der verschiedenen Variablen wurde anhand der möglichen Interaktionen mit Heparin getroffen [18].

Weiterhin wurden die gemessenen ACTs und die daraufhin verabreichte Heparin-Dosis erfasst.

Körpergewicht	INR				
	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0
50 kg	5.000 IE	4.000 IE	2.500 IE	2.500 IE	2.000 IE
55 kg	5.500 IE	4.000 IE	3.000 IE	2.500 IE	2.500 IE
60 kg	6.000 IE	4.500 IE	3.000 IE	2.500 IE	2.500 IE
65 kg	6.500 IE	5.000 IE	3.500 IE	3.000 IE	2.500 IE
70 kg	7.000 IE	5.000 IE	3.500 IE	3.000 IE	3.000 IE
75 kg	7.500 IE	5.500 IE	4.000 IE	3.500 IE	3.000 IE
80 kg	8.000 IE	6.000 IE	4.000 IE	4.000 IE	3.500 IE
85 kg	8.500 IE	6.500 IE	4.000 IE	4.000 IE	4.000 IE
90 kg	9.000 IE	7.000 IE	4.500 IE	4.000 IE	4.000 IE
95 kg	9.500 IE	7.000 IE	4.500 IE	4.500 IE	4.000 IE
100 kg	10.000 IE	7.500 IE	5.000 IE	4.500 IE	4.500 IE
105 kg	10.000 IE	8.000 IE	5.000 IE	5.000 IE	4.500 IE
110 kg	10.000 IE	8.500 IE	5.500 IE	5.000 IE	5.000 IE
115 kg	10.000 IE	9.000 IE	6.000 IE	5.500 IE	5.000 IE
120 kg	10.000 IE	9.000 IE	6.000 IE	5.500 IE	5.000 IE

Tabelle 1: Dosierungstabelle des UKR für initialen Bolus

Körper- gewicht	ACT-Zeit					
	< 240 s	240-279 s	280-299 s	300-329 s	330-350 s	>350 s
< 60kg	4.000 IE	2.500 IE	2.000 IE	1.000 IE	500 IE	Kein Bolus
60-100 kg	5.000 IE	3.000 IE	2.500 IE	1.500 IE	1.000 IE	Kein Bolus
> 100 kg	6.000 IE	4.000 IE	2.500 IE	1.500 IE	1.500 IE	Kein Bolus

*Tabelle 2: Dosierungstabelle des UKR für Heparinbolus nach ACT-Messung*

## 2.2 Statistische Analyse

Der erhobene Datensatz wurde zunächst mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Office Excel 2007 tabellarisch erfasst und anschließend konvertiert, um eine weitere Verarbeitung und Datenanalyse mit dem Statistikprogramm SPSS Version 25.0 zu ermöglichen. Kategoriale Variablen wurden dabei Dummy-codiert erfasst.

Zuerst wurden zur Übersicht der Patientendaten und der ACT-Ergebnisse deskriptive Verfahren wie Häufigkeitstabellen, Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichungen verwendet. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen INR und Ausgangs-ACT herauszufinden, wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt.

Die gemessenen ACT-Werte wurden anschließend in „unter Zielbereich (< 300 Sekunden)“, „über Zielbereich (> 350 Sekunden)“ und „im Zielbereich (300-350 Sekunden)“ gruppiert.

Die Anzahl der Werte innerhalb einer Gruppierung wurde anschließend in Relation zur Gesamtzahl aller beim Patienten durchgeführten ACT-Messungen gesetzt und als Prozentwert angegeben. Die gemessene ACT nach dem Initialbolus (ACT-1) fand dabei keine Berücksichtigung, da diese separat analysiert wurde.

Für eine Analyse von Einflüssen auf das Erreichen der ACT wurde als statistische Methode eine Regressionanalyse gewählt, um Wirkungsbeziehungen zwischen einer oder mehreren unabhängigen Variablen auf eine abhängige Variable zu erkennen [5; 6].

In dieser Arbeit fanden zwei unterschiedliche Regressionsmodelle Anwendung.

Da der Patient nach der Ausgangs-ACT einen Heparinbolus erhält, der auf einer anderen empirischen Tabelle beruht als aller weiteren Boli, wurde die ACT-1 separat analysiert. Zur Überprüfung des Schemas für den Initialbolus auf mögliche Prädiktoren einer Über- oder Unterdosierung wurde eine binäre logistische Regression gewählt, da die Zielvariable nur zwei Ausprägungen annehmen konnte (Unterdosierung vs. Überdosierung/im Zielbereich bzw. Überdosierung vs. Unterdosierung/im Zielbereich).

Für alle weiteren Heparinboli und die Messungen der Folge-ACTs konnte dieses Verfahren jedoch nicht genutzt werden, da sonst jede Messung einzeln zu analysieren gewesen wäre.

Da die Tabelle mit den Patientendaten viele unabhängige Variablen enthält, wurde zunächst eine Rückwärts-Selektion – also ein schrittweises Verfahren – gewählt, um über eine explorative Testung eine Eingrenzung auf die wichtigsten Variablen erzielen zu können. In einem abschließenden Schritt wurden schließlich diese signifikanten Variablen in einer binären logistischen Regression analysiert. Dieser Prozess wurde für beide der genannten binären Zielvariablen durchgeführt und analysiert.

Zur Beurteilung der Aussagekraft der einzelnen unabhängigen Variablen wurde die Signifikanz der Koeffizienten herangezogen. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt. P-Werte unterhalb oder gleich dieses Grenzniveaus ( $p \leq 0,05$ ) wurden als signifikant angesehen.

Die errechnete Odds Ratio (OR) diente zur Evaluierung der Effektstärke einzelner unabhängiger Variablen.

Von den 563 Patienten wurden diejenigen ausgeschlossen, bei denen eine von der Regression eingeschlossene Variable fehlte.

Als Referenz für klassifizierte – also nicht-metrische – Variablen diente stets die erste Kategorie, das heißt die Dummy-Codierung 0.

Für den möglichen Einfluss von Prädiktoren auf die Folge-ACTs wurde eine lineare Regression als Modell gewählt. Wie bereits beschrieben, wurden die einzelnen

Messergebnisse in Prozentwerte umgerechnet. Diese Umstrukturierung war notwendig, um metrische Werte zu erhalten, die eine Grundvoraussetzung für die lineare Regression bilden. Für die Prozentangaben der abhängigen Variablen „unter Zielbereich“ und „über Zielbereich“ wurde je eine lineare Regression durchgeführt. Ähnlich der vorangegangenen binär-logistischen Regression wurde auch hier zunächst eine Rückwärts-Selektion aller unabhängigen Variablen durchgeführt. Mit den verbliebenen unabhängigen Variablen wurde dann nochmals eine überprüfende lineare Regression durchgeführt. Die Stärke des Einflusses einer einzelnen unabhängigen Variablen wird mit dem Regressionskoeffizient B wiedergegeben. Der Wert des Regressionskoeffizienten B bezieht sich auf den Anstieg der erklärenden Variablen um eine Einheit [6].

Das Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  wurde auch bei diesem Modell beibehalten.

Das vorrangige Ziel dieser Arbeit bestand darin die Identifikation von Einflussfaktoren auf das Erreichen oder Nicht-Erreichen der Ziel-ACT zu identifizieren, daher werden im Ergebnisteil lediglich die Odds Ratio [95% Konfidenzintervall] sowie das Signifikanzniveau p für die binären logistischen Regressionen dargestellt.

Für die linearen Regressionen werden nur p-Werte und der jeweilige Regressionskoeffizient B [95% Konfidenzintervall] angegeben.

Patienten mit vorbestehender NOAK-Therapie, bei welchen vor 09/2016 eine Ablation durchgeführt wurde, wurden nicht auf Dabigatran sondern auf Enoxaparin umgestellt. Daher wurden zur Überprüfung eines möglichen Einflusses, alle Regressionen unter Ausschluss dieser 47 Patienten durchgeführt. Da es im Verlauf aber zu keinen signifikanten Änderungen der Regressionsmodelle kam, wurden die Patienten in die finalen Regressionen wieder mit einbezogen.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Deskriptive Statistik**

#### **3.1.1 Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index**

Von den insgesamt 563 Patienten dieser Studie waren 204 (36 %) weiblich und 359 (64 %) männlich. Das Alter der Patienten lag zwischen 16 und 86 Jahren bei einem mittleren Alter von 62 Jahren. Der BMI konnte bei 539 Patienten ermittelt werden und lag durchschnittlich bei 28,6 kg/m<sup>2</sup>, wobei der Minimalwert 15,9 kg/m<sup>2</sup> und der Maximalwert 52 kg/m<sup>2</sup> betrug. Bei den restlichen Patienten war eine Berechnung aufgrund fehlender Werte nicht möglich.

#### **3.1.2 Morbidität**

Arterielle Hypertonie war insgesamt bei 342 (60,7 %) und Diabetes (Typ I/Typ II) bei 75 (13,4 %) Patienten als Diagnose erfasst. Unter allen 563 Patienten war außerdem bei 172 (30,6 %) eine KHK, bei weiteren 54 (9,6 %) eine anderweitige Herzerkrankung bekannt.

Anhand der im Labor errechneten glomerulären Filtrationsrate (GFR, Einheit [ml/min/1,73]), konnte bei insgesamt 402 Patienten eine Niereninsuffizienz festgestellt werden. Dabei zeigte sich gemäß der Stadieneinteilung nach der „National Kidney Foundation“ bei 267 Patienten eine milde Funktionseinschränkung (Stadium 2), bei weiteren 120 Studienteilnehmern eine moderate Funktionseinschränkung (Stadium 3) und von den übrigen 15 Patienten zeigten 10 eine schwere Niereninsuffizienz (Stadium 4) und 5 ein terminales Nierenversagen (Stadium 5).

#### **3.1.3 Laborparameter und Dauermedikation**

Eine detaillierte Übersicht der Laborwerte mit Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung ist in Tabelle 3 dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass nicht bei jedem Patienten alle Laborwerte vor der Katheterablation erhoben wurden. Eine

separate Aufschlüsselung des INR, unterteilt in die jeweilige Antikoagulationstherapie, ist in Abbildung 2 dargestellt.

Die von den Patienten eingenommenen Medikamente, die oralen Antikoagulanzen ausgeschlossen, sind in Tabelle 4 ersichtlich.

<b>Laborwert</b>	<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD [Min; Max]</b>	<b>N</b>
Natrium [mmol/l]	139,8 $\pm$ 2,7 [129; 155]	559
Kalium [mmol/l]	4,2 $\pm$ 0,4 [2,8; 6,0]	560
Kreatinin [mg/dl]	1,1 $\pm$ 0,7 [0,6; 10,6]	559
GFR [ml/min/1,73]	74,0 $\pm$ 21,9 [7; 137]	546
ALAT [U/l]	36,6 $\pm$ 50,0 [4; 697]	405
LDL [mg/dl]	112,8 $\pm$ 36,4 [30; 214]	345
Hämatokrit [%]	41,1 $\pm$ 4,4 [15,1; 56,2]	559
Hämoglobin [g/dl]	14,0 $\pm$ 1,6 [8,7; 18,9]	561
Thrombozyten [/nl]	219,5 $\pm$ 60,9 [43; 499]	561
INR	1,4 $\pm$ 0,6 [0,8; 3,8]	556
PTT [Sekunden]	37,9 $\pm$ 14,6 [19,4; 120]	543
TSH [mIU/l]	2,0 $\pm$ 4,9 [0,04; 80,5]	529
EF [%]	51,3 $\pm$ 8,6 [19; 71]	531

*Tabelle 3: Laborwerte der Patienten*



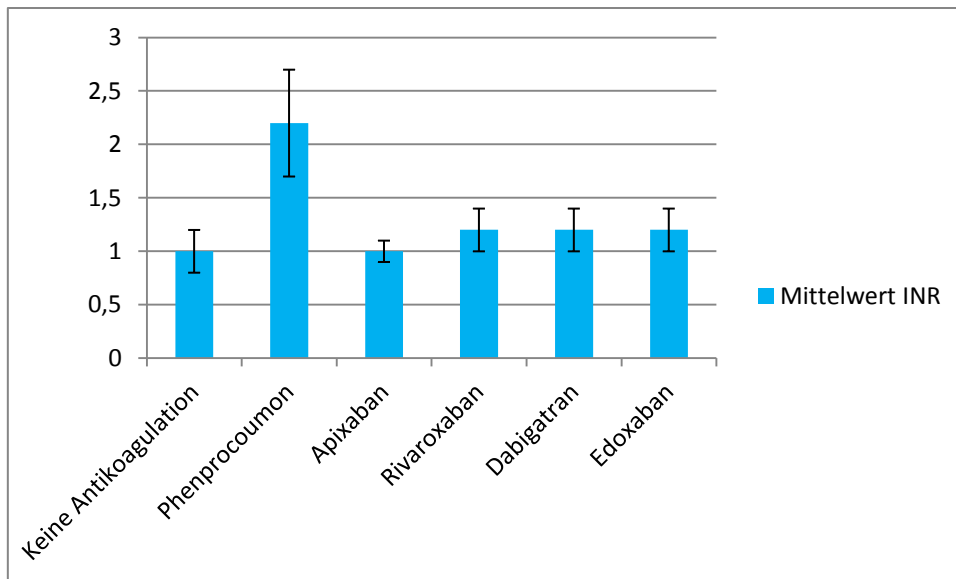


Abb. 2: INR-Werte je Antikoagulationsdauertherapie

Medikamente	Patientenanzahl (n)	Anteil aller Patienten (%)
Acetylsalicylsäure	87	15,5
Clopidogrel	23	4,1
Ticagrelor	4	0,7
Prasugrel	2	0,4
ACE-Hemmer	208	36,9
AT1-Blocker	136	24,2
Betarezeptoren-Blocker	456	81,0
Thiaziddiuretika	105	18,7
Kaliumsparende Diuretika	117	20,8
Schleifendiuretika	169	30,0
Calciumantagonisten	75	13,3
L-Thyroxin	95	16,9

Tabelle 4: Weitere Medikation der Patienten

### 3.1.4 Orale Antikoagulanzen

Von den 563 untersuchten Patienten erhielten vor der EPU 152 (27 %) keine dauerhafte Therapie mit OAKs. Mit Phenprocoumon wurden 134 (23,8 %), Apixaban 111 (19,7 %), Dabigatran 44 (7,8 %), Edoxaban 23 (4,1 %) und Rivaroxaban 99 Patienten (17,6 %) behandelt.

Am Eingriffstag bekamen 290 (51,5 %) Patienten keinerlei Antikoagulation. Dabigatran erhielten 208 (36,9 %), Phenprocoumon 60 (10,7 %) und Apixaban 5 Patienten (0,9 %).

## 3.2 ACT-Messungen

### 3.2.1 Ausgangs-ACT und Korrelation mit INR

In einer einfaktoriellem Varianzanalyse (ANOVA) zeigte sich zwischen den Werten der Ausgangs-ACTs ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) in Abhängigkeit von der vorbestehenden Antikoagulationstherapie.

In Abbildung 3 sind die Durchschnittswerte der Ausgangs-ACTs – differenziert in die Antikoagulationstherapie am Eingriffstag – aufgeführt.

Außerdem ergab sich eine geringe Korrelation zwischen INR und Ausgangs-ACT Pearson von 0,168 ( $p < 0,001$ ), wie in Abbildung 4 zu sehen.

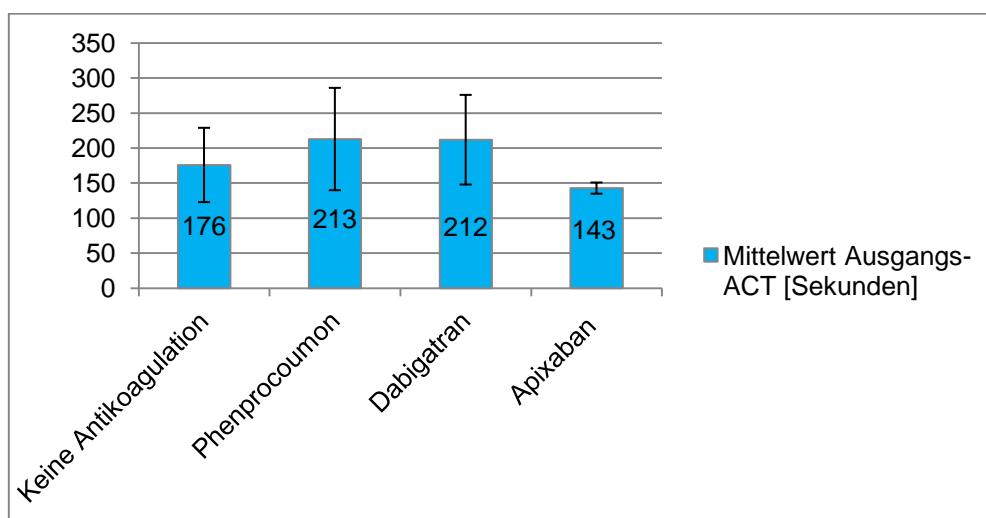


Abb.3: Ausgangs-ACT je Antikoagulationstherapie

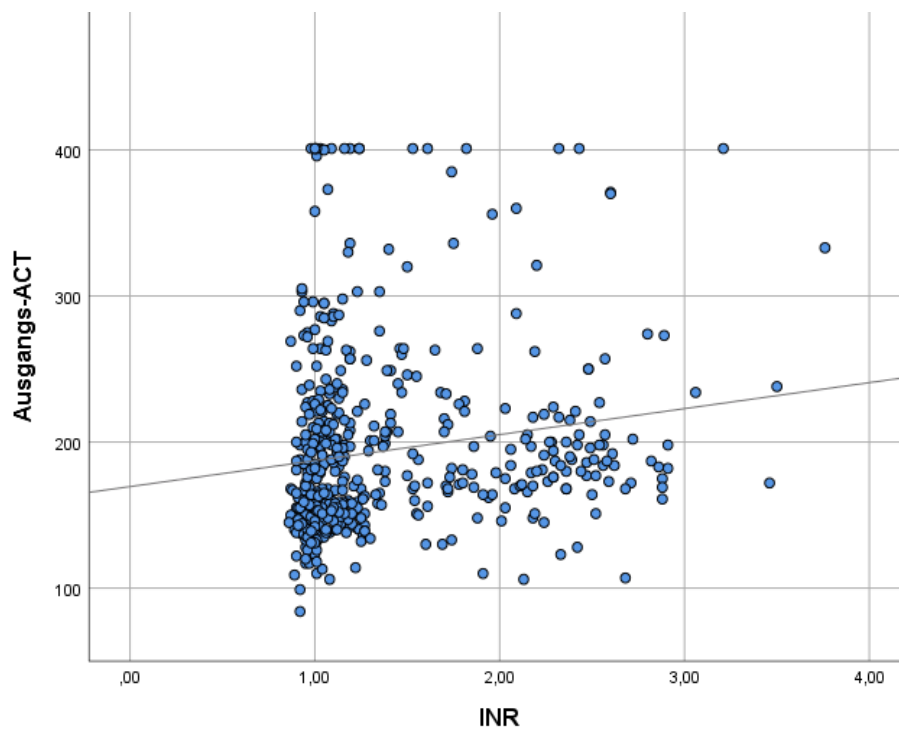


Abb.4: Streudiagramm Korrelation Ausgangs-ACT und INR

### 3.2.2 Initialbolus

Die Tabelle für den Initialbolus richtet sich im UKR nach dem INR-Wert und dem Körpergewicht des Patienten. Dabei wird durchschnittlich ein Bolus von 79,2 IE/kgKG verabreicht. In Bezug auf die vorbestehende Antikoagulationstherapie erhalten Patienten mit dauerhafter Einnahme von Phenprocoumon durchschnittlich den geringsten Bolus mit 54 IE/kgKG gefolgt von Patienten ohne eine vorbestehende Antikoagulationstherapie. Den größten Bolus mit 93,5 IE/kgKG, erhalten Patienten mit vorbestehender Dabigatrantherapie (Tabelle 5).

	Initialbolus (IE)			
Antikoagulation am Eingriffstag	Mittelwert	Standardabweichung	Körpergewicht	Initialbolus IE/kg
Keine Antikoagulation	6901	2275	85,6	80,6
Phenprocoumon	4667	1739	86,5	54,0
Apixaban	8000	1871	90,4	88,5
Dabigatran	8029	1707	85,9	93,5
<b><u>Durchschnitt</u></b>				
<b><u>Gesamt</u></b>	<b><u>6899</u></b>	<b><u>1898</u></b>	<b><u>87,1</u></b>	<b><u>79,2</u></b>

*Tabelle 5: Durchschnittlicher Initialbolus pro kgKG, Signifikanz zwischen den Gruppen  $p < 0,001$*

### 3.2.3 Ergebnisse der ACT-Messungen

Bei alleiniger Betrachtung der ersten ACT-Messung (ACT-1) nach dem verabreichten Initialbolus wurde nur bei 17,9 % der Patienten der gewünschte Zielbereich erreicht. Bei dem Großteil der Patienten (50,6 %) wurde ein ACT-Wert unterhalb des Zielbereiches gemessen.

Im Verlauf der EPU und der dabei durchgeführten Folge-ACTs kam es zu einer Abnahme an Messungen unterhalb des Zielbereiches, während die Anzahl an ACTs sowohl im als auch über dem Zielbereich zunahm.

Bei abschließender Betrachtung aller ACT-Messungen zeigte sich, dass sich von insgesamt 3722 gemessenen ACTs 1089 (29,5 %) im Zielbereich befanden. Der Großteil aller Messungen, 1598 (42,9 %), lag über dem gewünschten Zielbereich, sodass von einer Heparinüberdosierung gesprochen werden kann. Die restlichen 1026 (27,6 %) gemessenen Zeiten lagen unter dem Wert von 300 Sekunden (Abbildung 5). In diesen Fällen kann eine Unterdosierung des Heparins angenommen werden. Unter dieser Annahme werden in den folgenden Kapiteln zur Vereinfachung die Begriffe „Überdosierung“ und „Unterdosierung“ verwendet.

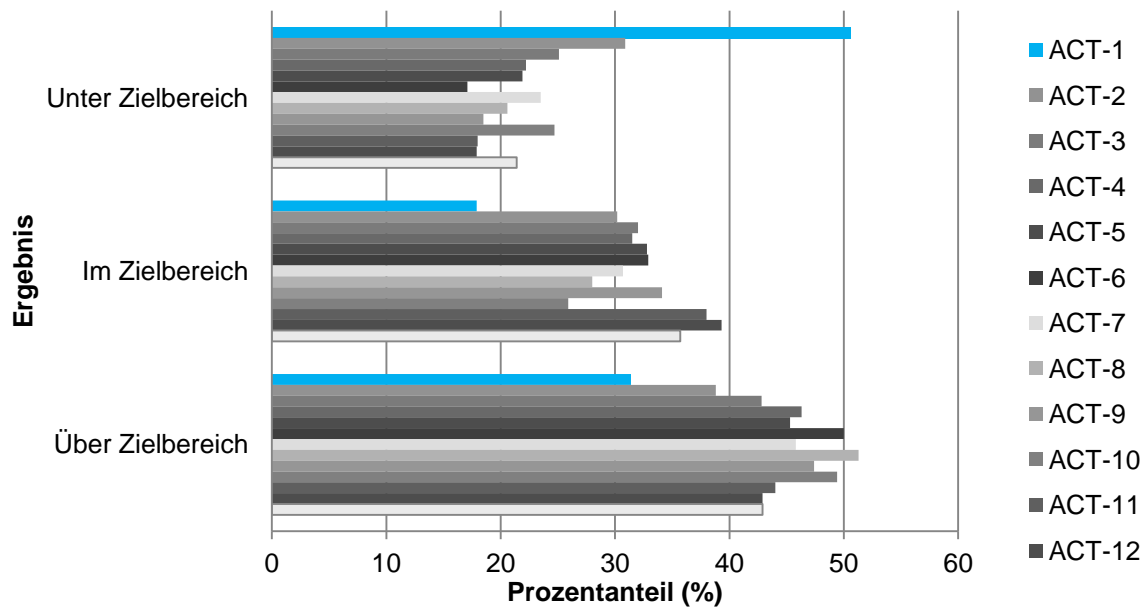


Abb.5: Ergebnisse aller ACT-Messungen

### 3.3 Prädiktoren für das Verfehlen der *ersten* Ziel-ACT

#### 3.3.1 Unterdosierung

Aufgrund fehlender Werte verschiedener Variablen mussten 39 Fälle von der Analyse ausgeschlossen werden. In die finale Regression flossen daher insgesamt 533 Patientenfälle ein.

Als Ergebnis zeigte sich, dass Männer gegenüber Frauen eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für eine ACT unter dem Zielbereich aufweisen. Patienten unter der Dauertherapie von Phenprocoumon sowie Dabigatran hatten im Vergleich zu Probanden mit fehlender Dauerantikoagulation ein deutlich geringeres Risiko für eine Unterdosierung. Ähnliche Auswirkungen zeigten sich auch bei der Therapie mit Dabigatran am Eingriffstag.

Auch die Laborwerte Natrium und die Thrombozytenzahl wirkten sich auf das Ergebnis der ACT-1 aus. Dabei ging mit höheren Werten der Parameter auch eine 1,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit für das Unterschreiten der Ziel-ACT einher. Mit steigender Ausgangs-ACT (pro 20 Sekunden) sank die Wahrscheinlichkeit für eine Unterdosierung um ca. 15 % (Tabelle 6). Das angewandte Regressionsmodell ergab ein Nagelkerkes R-Quadrat von 0,301 und einen Signifikanzwert  $p < 0,001$ .

Variable	Odds Ratio [95 % Konfidenzintervall]	Signifikanz p
Männliches Geschlecht	1,987 [1,292; 3,056]	0,002
Natrium [pro 5 mmol/l]	1,647 [1,137; 2,396]	0,009
Thrombozyten [pro 50/nl]	1,565 [1,283; 1,816]	< 0,001
Dauerhafte Medikation Dabigatran	0,347 [0,145; 0,830]	0,017
Ausgangs-ACT [pro 20 Sekunden]	0,852 [0,785; 0,904]	< 0,001
Dabigatran am Eingriffstag	0,319 [0,197; 0,519]	< 0,001
Dauerhafte Therapie Phenprocoumon	0,423 [0,252; 0,710]	0,001

Tabelle 6: Prädiktoren Unterdosierung ACT-1

### 3.3.2 Überdosierung

Nach Rückwärtsselektion der Variablen wurden in die endgültige Regression 533 Patienten einbezogen. Aufgrund fehlender Werte bei bestimmten Variablen wurden 30 Fälle ausgeschlossen.

Auch hier ergab sich das Geschlecht als Prädiktor einer Überdosierung. Dabei wiesen Frauen gegenüber Männern ein doppelt so hohes Risiko für eine Heparinüberdosierung auf. Patienten mit der Einnahme von Dabigatran am Eingriffstag zeigten gegenüber Patienten ohne Antikoagulation im Schnitt ein dreifach höheres Risiko für eine ACT über dem gewünschten Zielbereich. Die dauerhafte Therapie unter Phenprocoumon, Edoxaban sowie Dabigatran ging gegenüber Patienten ohne eine dauerhafte Antikoagulation mit einem deutlich höheren Risiko für eine Heparinüberdosierung einher. Eine dauerhafte Einnahme von Acetylsalicylsäure senkte das Risiko für eine ACT > 350 Sekunden. Pro Anstieg der Thrombozytenzahl um 50/nl sank die Gefahr einer Heparinüberdosierung. Ein gesteigerter Kaliumwert dagegen erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer zu hohen ACT

(Tabelle 7). Das angewandte Regressionsmodell zeigt sich signifikant ( $p < 0,001$ ) und das Nagelskerkes R-Quadrat beträgt 0,297.

Variable	Odds Ratio [95 % Konfidenzintervall]	Signifikanz p
Acetylsalicylsäure	0,308 [0,118; 0,799]	0,015
Männliches Geschlecht	0,531 [0,335; 0,842]	0,007
Ausgangs-ACT [pro 20 Sekunden]	1,17 [1,10; 1,25]	< 0,001
Thrombozyten [pro 50/nl]	0,704 [0,575; 0,861]	0,002
Am Eingriffstag Dabigatran	3,138 [1,771; 5,561]	< 0,001
Am Eingriffstag Apixaban*	8,490 [1,038; 69,417]	0,046
Dauerhafte Therapie Phenprocoumon	3,191 [1,754; 5,804]	< 0,001
Dauerhafte Therapie Edoxaban	3,089 [1,201; 7,942]	0,019
Dauerhafte Therapie Dabigatran	2,242 [1,072; 4,692]	0,032

Tabelle 7: Prädiktoren Überdosierung ACT-1, \*nur 5 Fälle

### 3.4 Prädiktoren für das Verfehlen der *folgenden* Ziel-ACTs

#### 3.4.1 Unterdosierung

Mit steigender Thrombozytenzahl traten auch häufiger Unterdosierungen auf. Einer Unterdosierung entgegen wirkte wiederum die dauerhafte Einnahme von Phenprocoumon, Dabigatran, Apixaban oder Rivaroxaban sowie ein steigender INR (pro Einheit) (Tabelle 8)

Das angewandte Regressionsmodell zeigt ein korrigiertes R-Quadrat von 0,201 ( $p < 0,001$ ). Das bedeutet, dass 20,1 % der Varianz an Unterdosierungen mithilfe dieses Modells erklärt werden können.

<b>Variable</b>	<b>Regressionskoeffizient B [95,0 % Konfidenzintervalle für B]</b>	<b>Signifikanz P</b>
Thrombozyten [pro 50/nl]	2,2 [0,7; 3,65]	0,004
INR	-7,260 [-13,241; -1,280]	0,017
Dauerhafte Therapie Apixaban	-18,216 [-26,060; -9,214]	< 0,001
Dauerhafte Therapie Dabigatran	-20,431 [-27,568; 13,294]	< 0,001
Dauerhafte Therapie Rivaroxaban	-17,970 [-27,568; -13,294]	< 0,001
Dauerhafte Therapie Phenprocoumon	-17,637 [-26,060; -9,214]	< 0,001

*Tabelle 8: Prädiktoren Unterdosierung Folge-ACTs*

### 3.4.2 Überdosierung

Heparinüberdosierungen traten häufiger bei Dabigatran- oder Phenprocoumoneinnahme am Eingriffstag sowie bei erhöhter Ausgangs-INR, erhöhtem Kreatinin oder Hämoglobinwert auf.

Zudem war die Anzahl an ACTs über dem Zielbereich bei Männern im Mittel um 6 % geringer. In Tabelle 12 sind die Prädiktoren der Analyse dargestellt.

Das angewandte Regressionsmodell zeigt ein korrigiertes R-Quadrat von 0,316 ( $p < 0,001$ ). Das bedeutet, dass 31,6 % der Varianz an Überdosierungen mit diesem Modell erklärt werden können.



	<b>Regressionskoeffizient B [95,0 % Konfidenzintervalle für B]</b>	<b>Signifikanz</b>
Männliches Geschlecht	-5,733 [-9,898; -1,567]	0,007
Alter [pro 10 Jahre]	2,16 [0,47; 3,85]	0,012
Kreatinin [mg/dl]	3,824 [1,294; 6,355]	0,003
Hämoglobin [g/dl]	1,830 [0,584; 3,075]	0,004
INR	16,174 [9,673; 22,676]	< 0,001
Ausgangs-ACT [pro 20 Sekunden]	0,98 [0,34; 1,62]	0,003
Dauerhafte Therapie Phenprocoumon	11,446 [1,931; 20,962]	0,019
Am Eingriffstag Dabigatran	13,809 [9,074; 18,543]	< 0,001

*Tabelle 9: Prädiktoren Überdosierung Folge-ACTs*

## **4. Diskussion**

Bisher haben sich nur wenige Studien mit der Problematik der intraprozeduralen Antikoagulation während der EPU auseinandergesetzt. Die meisten dieser Studien verglichen dabei meist lediglich zwei verschiedene, vorbestehende Antikoagulanzen und die Menge an Heparin, die zum Erreichen der Ziel-ACT benötigt wird. Dabei fiel auf, dass diese Studien oftmals keine Ausgangs-ACT vor dem Initialbolus berichten. Außerdem wurde der Endpunkt dieser Studien meist mit dem ersten Erreichen der Ziel-ACT definiert.

Andere Faktoren, wie zum Beispiel Patientencharakteristika oder Laborparameter, fanden in diesen Studien keinerlei Beachtung.

In der vorliegenden Arbeit hingegen wurden alle ACT-Messungen über die volle Untersuchungslänge sowie unterschiedliche Patientencharakteristika nach ihrem Einfluss auf das Erreichen/Nicht-Erreichen der Ziel-ACT analysiert.

Diese umfassende Analyse liefert Hinweise darauf, dass INR und Körpergewicht als alleinige Kriterien für eine zielführende Heparindosierung nicht ausreichend sind und die Dosierung zukünftig angepasst werden sollte.

### **4.1 Methodendiskussion**

In die Dissertation wurden insgesamt 563 Fälle eingeschlossen, bei denen über einen Zeitraum von 42 Monaten eine EPU unter heparingesteuerter Antikoagulation durchgeführt wurde. Weil es sich bei den Patienten um konsekutive Fälle handelt, die unabhängig von personenbezogenen Daten wie Geschlecht, Alter, Nationalität und Konfession ausgewählt wurden, bildet das untersuchte Kollektiv eine repräsentative Studienpopulation ab. Fälle, bei denen Patienten mehrere EPU's erhielten, wurden dabei ebenso berücksichtigt.

Für die retrospektive Studie wurde vor allem auf Daten der angelegten Patientenakten und die während der EPU erstellten Protokolle zurückgegriffen. Dies gewährleistete zudem die Reliabilität und Objektivität der Studie.

Für die statistische Analyse verschiedener Prädiktoren, die einen Einfluss auf das Erreichen bzw. Unter- oder Überschreiten der ACT haben könnten, wurden Regressionsanalysen genutzt, da sie einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Zielvariable und einer oder mehreren erklärenden Variablen beschreiben können [5; 6].

Zudem treffen sie ebenfalls eine Aussage über die Stärke des Einflusses einer unabhängigen Variablen auf die Zielvariable. Einfache statistische Tests wie der Chi<sup>2</sup>-Test oder Mann-Whitney-U-Test wurden nicht angewandt, da sie zum einen eine Analyse von nur zwei Variablen ermöglichen und zum anderen ausschließlich auf signifikante Unterschiede testen, jedoch keine Aussage über die Richtung und Stärke des Effekts treffen [7].

Da für den Initialbolus im UKR ein anderes Dosierungsschema verwendet wird als für alle weiteren Heparinboli, wurden diese auch mit unterschiedlichen Modellen individuell analysiert. Wie bereits im Methodenteil erwähnt, wurde für den Initialbolus eine binäre logistische Regression gewählt, da die Zielvariable nur zwei Ausprägungen umfasst. Hätte man dieses Modell auch für die Messungen der Folge-ACTs verwendet, wäre ein möglicher Einfluss von vorherigen Messungen und Heparinboli ignoriert worden.

Außerdem wurde die Häufigkeit der einzelnen Ereignisse („Unterdosierung“, „im Zielbereich“, „Überdosierung“) der ACT-Messungen eines Patient in Relation zur Gesamtzahl aller Messungen dieses Patienten gesetzt und als Prozentwert ausgedrückt. Dadurch wurde eine Zielvariable mit stetiger Skalierung erzeugt, die eine lineare Regressionsanalyse erlaubt.

Für jede zu überprüfende unabhängige Variable sollten ungefähr 10 bis 20 Fälle vorliegen [5; 6]. In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 37 unabhängige Variablen von 563 Patienten analysiert. Somit kommen 15 Fälle auf eine unabhängige Variable. Die Anforderungen für Regressionsanalysen sind damit erfüllt.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Ausgangs-ACT

Für die Betrachtung der Ausgangs-ACT ist zu beachten, dass Patienten mit der dauerhaften Einnahme von Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban am Vortag der EPU auf Dabigatran oder Heparin umgestellt wurden.

Das bedeutet, dass die letzte Einnahme der Faktor-Xa-Inhibitoren zwischen 24 und 36 Stunden vor Messung der Ausgangs-ACT stattfand. Bei einer Halbwertszeit von 8 bis 14 Stunden kann deshalb der zum Zeitpunkt der ACT-Messung vorhandene Wirkspiegel des jeweiligen NOAKs stark variieren und schränkt dadurch die Aussagekraft der Ausgangs-ACT ein [8; 9; 10].

Daher betrachtet diese Arbeit bevorzugt die Ausgangs-ACTs in Bezug auf die Antikoagulation am Eingriffstag. Durch die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) konnte zunächst ein signifikanter Unterschied der Ausgangs-ACTs zwischen den einzelnen Antikoagulationstherapien am Eingriffstag festgestellt werden. Unterschiede in der Ausgangs-ACT zeigten sich vor allem zwischen der Einnahme von Phenprocoumon sowie Dabigatran gegenüber eines fehlenden Antikoagulans am Eingriffstag (213 / 212 vs. 176 Sekunden,  $p < 0,001$ ).

Mit einem durchschnittlichen Ausgangswert von 143 Sekunden war die ACT bei Patienten mit Apixaban im Vergleich zu Phenprocoumon signifikant niedriger ( $p < 0,024$ ). Allerdings erhielten nur 5 Patienten am Eingriffstag Apixaban. Der Wert erscheint trotz der niedrigen Fallzahl plausibel, da andere Studien von ähnlichen Werten berichteten [11; 12]. Im Vergleich zu anderen Studien war auffällig, dass sich dabei ein durchschnittlich höherer Ausgangswert bei der Therapie mit einem VKA zeigte. Andere Arbeiten berichteten über Ausgangs-ACT-Werte von  $178 \pm 31,9$  oder  $123,7 \pm 3$  Sekunden. Allerdings war bei diesen Studien die Population deutlich geringer als in der vorliegenden Arbeit und Patienten mit anderweitiger Antikoagulationstherapie, wie beispielsweise Acetylsalicylsäure, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen [11; 13]. Dass es zu einer ähnlichen Ausgangs-ACT unter Dabigatran- und VKA-Therapie kommt und dass die ACT-Werte bei Apixaban-Gabe oder fehlender Antikoagulation deutlich niedriger ausfallen, bestätigt die Ergebnisse vorheriger Studien [11; 12].

Diese Arbeit stellt außerdem eine signifikante, schwache Korrelation (0,168 nach Pearson) zwischen INR und Ausgangs-ACT fest. Bereits andere Studien belegen eine bestehende Korrelation zwischen diesen zwei Werten und stellten sogar eine deutlich höhere Korrelation fest [11; 14].

Eine mögliche Erklärung des unterschiedlich hohen Korrelationsausmaßes könnte in der Größe der Studienpopulation liegen, die deutlich kleiner war als in der hier vorliegenden Arbeit. Die Ergebnisse einer weiteren Studie mit einer größeren Studienpopulation hingegen stellte wie die vorliegende Arbeit eine ähnlich schwache Korrelation zwischen INR und Ausgangs-ACT fest [15].

#### **4.2.2 Initialbolus**

Die wenigen Studien, die sich bisher mit der heparingesteuerten Antikoagulation während der EPU auseinandersetzten, kamen vornehmlich zu dem Ergebnis, dass Patienten mit vorbestehender VKA-Therapie zum Erreichen der Ziel-ACT weniger Heparin benötigen als bei vorbestehender NOAK-Therapie [12; 16; 20; 21]. In der vorliegenden Arbeit konnten diese Aussagen bestätigt werden.

Nach Analyse des Initialbolus am UKR werden durchschnittlich 79 IE/kgKG Heparin vor der Ablation injiziert. Betrachtet man die separaten Werte für die einzelnen Antikoagulanzen, erhält man für Patienten mit Phenprocoumon einen durchschnittlichen Bolus von 54 IE/kgKG und für die NOAKs Dabigatran und Apixaban 90 IE/kgKG. Patienten ohne vorbestehende Antikoagulation erhielten einen Bolus von 80 IE/kgKG. Wie bereits erwähnt, richtet sich der Initialbolus im UKR jedoch nicht nach dem bevorstehenden Antikoagulans sondern nach Körpergewicht und INR. Dass sich dennoch eine unterschiedliche Dosierung zwischen den verschiedenen Antikoagulanzen findet, liegt vor allem an den variablen Werten des INR. Die mittlerweile in einem Expertenkonsens von 2017 genannte Dosis empfiehlt 50 IE/kgKG bei Vorbehandlung mit Phenprocoumon, 120 IE/kgKG bei NOAKs und 75 IE/kgKG bei Patienten ohne vorbestehende Antikoagulation [2]. Im Vergleich zu den in den Empfehlungen vorgeschlagenen Dosierung werden im UKR deutlich niedrigere Dosierungen bei vorbestehender NOAK-Dauertherapie verabreicht. Bei bereits vorhandener Phenprocoumon-Therapie hingegen fällt die Dosierung geringfügig höher aus.

Bei einer fehlenden Antikoagulation am Eingriffstag werden im UKR durchschnittlich 5 IE/kgKG mehr verabreicht als in dem Expertenkonsens empfohlen wird. Da der Großteil der ersten ACT-Messungen trotz teilweise höherer Dosierungen gegenüber den Empfehlungen unter dem Zielbereich lag, liefert dies erste Hinweise, dass die Empfehlungen sowie der im UKR verabreichte Initialbolus nicht ausreichen, um eine optimale Heparindosierung zu erreichen. In den folgenden Kapiteln werden mögliche Einflussfaktoren analysiert, die zu einer Optimierung herangezogen werden können. Warum Patienten mit vorbestehender Phenprocoumontherapie einen geringeren Initialbolus erhalten bzw. benötigen, lässt sich teilweise durch die in der vorliegenden Arbeit und existierenden Studien genannten Korrelation zwischen INR und ACT erklären [11; 14; 15; 21].

#### **4.2.3 Prädiktoren Unterdosierung für die erste Ziel-ACT**

Mit der im UKR angewandten Tabelle für den Initialbolus erreichten nur 18 % aller Patienten nach dem individuell verabreichten Heparinbolus den Zielbereich der ACT. Der Großteil aller Messungen (50,6 %) lag unter dem gewünschten Wert von 300 Sekunden.

Bei Betrachtung der analysierten Prädiktoren einer Unterdosierung zeigte sich, dass Männer gegenüber Frauen eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für eine Heparinunterdosierung aufwiesen. Dass sich das Geschlecht auf die heparingesteuerte Antikoagulation auswirkt, zeigte auch eine Studie, die im Rahmen von endovaskulären Neurointerventionen durchgeführt wurde [17]. Verglichen mit Patienten ohne Antikoagulation am Eingriffstag, wiesen vor allem Patienten, die am Eingriffstag Dabigatran erhielten, eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit für eine Unterdosierung auf. Dieser Prädiktor betrifft alle Patienten mit dauerhafter NOAK-Therapie, da diese am Vortag der Untersuchung auf den Thrombin-Inhibitor umgestellt werden. Zusätzlich zeigte sich aber auch die dauerhafte Einnahme von Dabigatran als ein der Unterdosierung entgegenwirkender Faktor.

Probanden mit dauerhafter VKA-Therapie präsentierten ebenfalls gegenüber Patienten ohne Antikoagulationstherapie ein deutlich geringeres Risiko für eine Unterdosierung. In Zusammenschau lässt sich aus diesen Ergebnissen ableiten, dass insbesondere Patienten mit vorbestehender Phenprocoumon- sowie NOAK-Therapie ein deutlich geringeres Risiko für eine Unterdosierung aufzeigen.

Gleichzeitig besteht bei Patienten ohne Antikoagulation ein deutlich höheres Risiko, nach dem Initialbolus eine ACT unter 300 Sekunden zu erreichen.

Die Thrombozytenzahl wurde ebenfalls als signifikanter Prädiktor identifiziert. Dabei geht mit einer Zunahme der Thrombozytenzahl eine höhere Wahrscheinlichkeit und mit einer Abnahme der Anzahl eine geringere Wahrscheinlichkeit einer Unterdosierung einher. Besondere Vorsicht bei der Heparinabgabe sollte man daher beispielsweise bei Patienten mit einer Thrombozytopenie walten lassen, da Heparin neben der Komplexbildung mit Antithrombin III auch eine Bindung mit dem Von-Willebrand-Faktor eingeht und dadurch zusätzlich die Thrombozytenfunktion hemmt [18].

#### **4.2.4 Prädiktoren Überdosierung für die erste Ziel-ACT**

Zunächst erwies sich erneut das Geschlecht als wichtiger und signifikanter Prädiktor einer Überdosierung. Dabei zeigte sich bei Frauen ein doppelt so hohes Risiko für eine Überdosierung, was nahelegt, dass das Geschlecht eine entscheidende Rolle bei der richtigen Heparindosierung spielt.

Dass Patienten mit Dabigatran am Eingriffstag sowie Patienten mit Phenprocoumon-Dauertherapie ein dreifach höheres Risiko für eine Heparinüberdosierung gegenüber einer fehlenden Antikoagulation aufwiesen, ist ein Indiz dafür, dass der Initialbolus der empirischen Tabelle sowie die im Konsensus von 2017 genannte Empfehlung angepasst werden sollten. Da im UKR den Patienten unter Dabigatrantherapie, im Vergleich zu den veröffentlichten Empfehlungen, bereits ein um 30 IE/kgKG geringerer Initialbolus verabreicht wird und es dennoch zu einer dreifachen Risikoerhöhung für eine Überdosierung kommt, sollte sowohl der empfohlene als auch der im UKR verabreichte Initialbolus möglichst reduziert werden.

Patienten mit dauerhafter Einnahme von Edoxaban zeigten gegenüber Patienten ohne dauerhafte Antikoagulation ein dreifach höheres Risiko für eine Überdosierung. Wie bereits beschrieben, werden Patienten 24 bis 36 Stunden vor dem Eingriff auf Dabigatran umgestellt. Die Halbwertszeit von Edoxaban beträgt 10 bis 14 Stunden und verliert seine gerinnungshemmende Wirkung nach 24 bis 48 Stunden [9]. Dieser Prädiktor hat daher nur eingeschränkte Aussagekraft, da eine Interaktion der beiden NOAKs zwar möglich erscheint, dieses Ergebnis aber auch durch die Umstellung auf Dabigatran entstanden sein könnte.

Ähnlich der Prädiktoren einer Unterdosierung zeigte sich die Thrombozytenzahl erneut als signifikanter Einfluss. Dass eine höhere Thrombozytenanzahl einer Überdosierung entgegenwirkt bzw. eine niedrigere Anzahl ein höheres Risiko für eine ACT über dem Zielbereich birgt, bestätigt nochmals die Ergebnisse der in 4.2.3 genannten Prädiktoren.

Mit der dauerhaften Einnahme von Acetylsalicylsäure sank die Wahrscheinlichkeit einer Überdosierung deutlich. Jedoch ist eine präventive Wirkung eher unwahrscheinlich. Vielmehr ist dieses Ergebnis darauf zurückzuführen, dass knapp 90 % der Patienten mit dauerhafter Acetylsalicylsäure-Einnahme keine dauerhafte Antikoagulation in Form eines NOAKs oder Vitamin-K-Antagonisten (VKA) erhielten. Die Signifikanz der Einnahme von Apixaban hat eher eine limitierte Aussagekraft und ist nicht repräsentativ, da von 563 Patienten nur fünf dieses NOAK am Eingriffstag erhielten.

#### **4.2.5 Prädiktoren einer Unterdosierung für die *folgenden* Ziel-ACTs**

Aufgrund der Halbwertszeit von Heparin sind weitere intraprozedurale Bolusgaben notwendig, damit sich die ACT über die komplette Intervention hinweg im Zielbereich befindet. Mit der empirischen Tabelle für die Folge-Bolusgaben nahm der Anteil an Unterdosierungen deutlich ab, während die Überdosierungen deutlich zunahmen.

Der prozentuale Anteil der ACTs unter 300 Sekunden sank bei Patienten mit dauerhafter Einnahme der „älteren“ NOAKs Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban im Durchschnitt um 18 bis 20 %. Ob diese Wirkung tatsächlich auf die dauerhaft eingenommenen NOAKs oder eher auf die vor dem Eingriff durchgeführte Umstellung auf Dabigatran zurückzuführen ist, lässt sich aus der vorliegenden Arbeit nicht abschließend beweisen. Dass sich die dauerhafte Einnahme von Edoxaban allerdings nicht als signifikant zeigte, legt die Vermutung einer möglichen Interaktion der NOAKs Rivaroxaban und Apixaban mit Dabigatran nahe. Die dauerhafte Einnahme von Phenprocoumon minderte die Anzahl an Unterdosierungen ebenfalls um 18 %. Diese Ergebnisse liefern Hinweise darauf, dass eine bereits vorhandene Antikoagulation einer Unterdosierung entgegenwirkt.

Dass mit einer höherer INR die Wahrscheinlichkeit für eine ACT unterhalb des Zielbereiches sinkt, könnte durch die Korrelation zwischen INR und dem ACT-Wert erklärt werden. Da die Korrelation jedoch eher gering ausfällt, wäre eine alternative



Erklärung für diesen Prädiktor die vorbestehende Therapie mit Phenprocoumon. Patienten mit dieser Antikoagulation weisen wie erwartet einen deutlich höheren INR-Wert gegenüber Patienten ohne Antikoagulation auf (2,2 vs. 1,0). Da Phenprocoumon wie bereits beschrieben ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für eine Unterdosierung senkt, könnte die Signifikanz des Prädiktors „INR“ dadurch indirekt erklärt werden.

#### **4.2.6 Prädiktoren Überdosierung für die *folgenden* Ziel-ACTs**

Als Prädiktoren mit dem größten Einfluss zeigten sich erneut die dauerhafte Einnahme von Phenprocoumon sowie die Einnahme von Dabigatran am Eingriffstag. Gegenüber Patienten ohne Antikoagulationstherapie am Eingriffstag hatten diese einen im Durchschnitt 12 % höheren Anteil an ACTs über dem Zielbereich. In Kombination mit den Ergebnissen der Prädiktoren der Unterdosierung lässt dies die Annahme zu, dass man mit der am UKR eingesetzten Dosierungstabelle bei Patienten, die eine orale Antikoagulationstherapie erhalten, zu viel Heparin injiziert und dadurch häufiger den gewünschten Zielbereich überschreitet. Die Menge an verabreichendem Heparin ist laut Tabelle des UKR für alle Gaben außer dem ersten Bolus abhängig von der aktuell gemessenen ACT sowie dem Körpergewicht des Patienten. Dadurch erhalten alle Patienten unabhängig von ihrer Antikoagulationstherapie einen einheitlichen Bolus (je nach ACT und Körpergewicht). Dass der Anteil an Überdosierungen allerdings nur bei Patienten mit Phenprocoumon- und Dabigatrantherapie signifikant erhöht ist, liefert Hinweise auf eine verstärkte Auswirkung von Heparin in Kombination mit diesen beiden Antikoagulanzen. In einer Ex-vitro-Studie wurde diese unterschiedliche Wirkung ebenfalls beschrieben und deckt sich somit mit dem Resultat der vorliegenden Dissertation [11]. Dass sich der INR ebenfalls als signifikanter Prädiktor einer Überdosierung zeigte, unterstützt diese Theorie nochmals, denn Patienten mit einer Phenprocoumontherapie wiesen gegenüber allen anderen Patienten einen signifikant höheren INR-Mittelwert (2,2 vs. 1,0,  $p < 0,001$ ) auf.

Das Geschlecht präsentierte sich erneut als starke Einflussvariable auf das Ergebnis der ACT-Messungen. Männer hatten gegenüber Frauen einen geringeren Anteil an ACTs oberhalb des Zielbereiches. In Zusammenhang mit den Resultaten der Prädiktoren von ACT-1 lässt dies vermuten, dass Heparin bei Männern eine

schwächere Auswirkung auf die ACT hat als bei Frauen. Unterstützt wird diese Vermutung außerdem durch eine Studie, die ebenfalls den Einfluss des Geschlechts auf das Erreichen der Ziel-ACT bestätigte [17].

Der Abbau sowie die Halbwertszeit von Heparin sind laut Fachinformation unter anderem von der Nierenfunktion abhängig [18]. Dies erklärt den signifikanten Einfluss des Kreatinins. Bei Patienten mit erhöhten Kreatinin-Werten wurde ein größerer Anteil an Heparinüberdosierungen beobachtet. Eine Studie, die die Wirkung von Heparin bei Patienten mit Niereninsuffizienz überprüfte, kam zu dem Ergebnis, dass das Blutungsrisiko gegenüber Patienten mit normaler Nierenfunktion signifikant höher war [19]. Auch wenn in dieser Studie keine ACT-Messungen durchgeführt wurden, lässt sich dennoch eine verstärkte Wirkung von Heparin bei eingeschränkter Nierenfunktion nachweisen, was sich mit dem Ergebnis der hier vorliegenden Arbeit deckt. Die Variablen „Alter“, „Hämoglobin“ und „Ausgangs-ACT“ zeigten zwar einen signifikanten, allerdings nur sehr geringen Einfluss auf das ACT-Ergebnis, so dass sich hier für den medizinischen Alltag keine Konsequenz ergeben dürfte.

### **4.3 Limitationen der Studie**

Die Aussagekraft der Studie ist durch ihren retrospektiven Charakter als eingeschränkt zu betrachten. Bereits bei der Datenerhebung aus den Patientenakten zeigten sich zum Teil fehlende Werte oder Schwierigkeiten bei der genauen zeitlichen Einordnung, wann bestimmte Medikamente ab- bzw. angesetzt wurden, auch wenn dies selten vorkam. Vor allem bei Umstellung der Antikoagulation erfolgten vereinzelt keine expliziten Angaben darüber, zu welchem Zeitpunkt die genaue Änderung erfolgte. Bei Patienten mit vorbestehender NOAK-Therapie wurde vor 09/2016 nicht auf Dabigatran umgestellt, sondern auf Enoxaparin. Insgesamt betraf dies 47 von 563 Patienten. Die Regressionsanalysen wurden daher als Kontrolle unter Ausschluss dieser Patienten durchgeführt. Da es allerdings zu keiner signifikanten Änderung des Regressionsmodells kam, wurden diese Patienten in die finale Regression wieder miteinbezogen. Trotzdem ist ein Einfluss auf die Ergebnisse nicht vollständig auszuschließen.

Bei der Auswahl geeigneter Variablen für die Studie wurden neben allgemeinen Daten wie Geschlecht, Größe und Gewicht vor allem Variablen ausgewählt, die laut

Heparinfachinformation mögliche Interaktionen mit bzw. Eliminationen von Heparin aufweisen [18]. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass dort nicht genannte Einflussfaktoren bestehen und die getroffene Auswahl an Variablen somit unvollständig ist. Ebenfalls ist zu beachten, dass die in den Datensatz aufgenommenen Laborparameter zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor der EPU erhoben wurden. Für diese Dissertation wurde jeweils die letzte Blutuntersuchung vor der EPU als Datensatz übernommen.

Generell sind die Ergebnisse einer Regressionsanalyse eingeschränkt zu verwenden. Da bei einer Regressionsanalyse nur geschätzte Modelle wiedergegeben werden, ist zu beachten, dass es sich bei den ermittelten Regressionskoeffizienten und den Odds ebenfalls nur um Schätzwerte handelt [5; 6]. Die einzeln angewandten Regressionsmodelle erwiesen sich alle als signifikant, zeigten aber meist nur ein mäßig bis mittleres  $r^2$ . Somit konnten die ACT-Ergebnisse auch nur teilweise durch die im Datensatz aufgeführten Variablen erklärt werden.

Durch die Umstellung von Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban auf Dabigatran konnte außerdem keine genaue Beurteilung einzelner NOAKs auf den Einfluss des ACT-Ergebnis getroffen und eine mögliche Interaktion daher nicht ausgeschlossen werden.

Um die unterschiedlichen Auswirkungen der einzelnen NOAKs zu analysieren, müssten daher die EPU unter Erhalt der jeweiligen NOAK-Therapie durchgeführt werden.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit beinhaltet eine retrospektive Datenerhebung aller Patienten des Universitätsklinikums Regensburg, bei denen zwischen 2015 und 2018 eine elektrophysiologische Prozedur unter therapeutischer Antikoagulation mit Heparin stattfand.

Das Ausmaß der Antikoagulation wird dabei mithilfe der „Activated clotting time“ (ACT) bestimmt. Dabei wird empfohlen, dass der Zielbereich der ACT zwischen 300 und 350 Sekunden liegen sollte [2; 3].

Da in den 2012 verfügbaren Empfehlungen jedoch keine genauen Vorgaben genannt werden, wie das Heparin optimalerweise dosiert werden soll, wird zum Erreichen der Ziel-ACT im klinischen Alltag des UKR seit Mitte 2014 eine auf empirische Überlegungen basierende Tabelle eingesetzt.

Ziel der Dissertation war eine Überprüfung dieser Tabelle hinsichtlich der Erfolgsquote für das Erreichen der Ziel-ACT sowie eine Untersuchung nach möglichen Prädiktoren, die das Erreichen bzw. Nicht-Erreichen des Ziels vorhersagen.

Als Ergebnis zeigte sich, dass nach dem Initialbolus 50 % der Patienten unter der gewünschten Ziel-ACT lagen. Im Verlauf der EPU sank der prozentuale Anteil an Unterdosierungen, der Anteil an ACTs im Zielbereich und vor allem über dem gewünschten Zielbereich nahm dagegen deutlich zu.

Bei der Analyse möglicher Ursachen ließen sich vor allem zwei Prädiktoren als großer Einflussfaktoren feststellen: die dauerhafte medikamentöse Antikoagulation und das Geschlecht.

Während Patienten ohne vorbestehende Antikoagulation deutlich häufiger unter dem Zielbereich lagen, kam es insbesondere bei Patienten mit Dabigatran- und Phenprocoumontherapie vermehrt zu Heparinüberdosierungen.

Ebenso wiesen Frauen im Vergleich zu Männern nach Verabreichung des Initialbolus eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für eine ACT über dem Zielbereich, Männer hingegen ein doppelt so hohes Risiko für eine Heparinunterdosierung auf.

Aufgrund dieser Ergebnisse sollte eine geschlechtsspezifische Anpassung der Heparindosierung überdacht werden. Bei Männern sollten gegenüber Frauen eine höhere Heparin-Dosis verwendet werden. Eine Anpassung könnte beispielsweise mit

der Erhöhung von je 500 IE bei Männern eingeleitet, anschließend hinsichtlich der ACT-Ergebnisse klinisch beobachtet und neu ausgewertet werden.

Eine weitere sinnvolle Differenzierung sollte für die bevorstehende medikamentöse Antikoagulation vorgenommen werden. Um das Dosierungsschema allerdings weiterhin einfach und übersichtlich zu halten, sollte lediglich zwischen „fehlendes bevorstehendes Antikoagulans“ und „vorbestehendes Antikoagulans“ unterschieden werden. Ähnlich dem Geschlecht könnte auch hier eine schrittweise Erhöhung des Heparinbolus bei Patienten ohne medikamentöse Antikoagulation getestet werden. Für den Fall, dass eines dieser Kriterien zutrifft, könnten diese 500 IE zur Standarddosierung addiert werden, um die Übersichtlichkeit der Standardtabelle beizubehalten (Tab. 10). Die im Verlauf der elektrophysiologischen Untersuchung festgestellte Zunahme an ACTs über den Zielbereich hinaus könnte hingegen mit einer Reduktion von Heparin vermieden werden. Auch hier könnte man zunächst eine Dosisreduktion von 500 IE testen und anschließend die Ergebnisse neu evaluieren.

Körpergewicht	INR					Zusätzlicher Bolus
	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	
50 kg	5.000 IE	4.000 IE	2.500 IE	2.500 IE	2.000 IE	
55 kg	5.500 IE	4.000 IE	3.000 IE	2.500 IE	2.500 IE	
60 kg	6.000 IE	4.500 IE	3.000 IE	2.500 IE	2.500 IE	
65 kg	6.500 IE	5.000 IE	3.500 IE	3.000 IE	2.500 IE	+männliches Geschlecht 500 IE
70 kg	7.000 IE	5.000 IE	3.500 IE	3.000 IE	3.000 IE	
75 kg	7.500 IE	5.500 IE	4.000 IE	3.500 IE	3.000 IE	
80 kg	8.000 IE	6.000 IE	4.000 IE	4.000 IE	3.500 IE	
85 kg	8.500 IE	6.500 IE	4.000 IE	4.000 IE	4.000 IE	+keine bevorstehende Antikoagulation 500 IE
90 kg	9.000 IE	7.000 IE	4.500 IE	4.000 IE	4.000 IE	
95 kg	9.500 IE	7.000 IE	4.500 IE	4.500 IE	4.000 IE	
100 kg	10.000 IE	7.500 IE	5.000 IE	4.500 IE	4.500 IE	
105 kg	10.000 IE	8.000 IE	5.000 IE	5.000 IE	4.500 IE	
110 kg	10.000 IE	8.500 IE	5.500 IE	5.000 IE	5.000 IE	
115 kg	10.000 IE	9.000 IE	6.000 IE	5.500 IE	5.000 IE	
120 kg	10.000 IE	9.000 IE	6.000 IE	5.500 IE	5.000 IE	

Tabelle 10: Beispiel einer modifizierten Tabelle für den Initialbolus

In der vorliegenden Dissertation konnte aufgezeigt werden, dass die INR und das Körpergewicht als alleinige Prädiktoren für eine optimale Heparindosierung nicht ausreichen. Mithilfe dieser Ergebnisse und der empfohlenen Anpassung der empirischen Tabellen hinsichtlich der neu entdeckten Prädiktoren könnte die Anzahl der ACTs im Zielbereich erhöht und somit das Risiko für Blutungen bzw. Schlaganfälle noch weiter reduziert werden.

Zusätzlich konnte in der Arbeit gezeigt werden, dass die Empfehlungen in dem 2017 publizierten Konsensus hinsichtlich der tatsächlich notwendigen Heparindosierungen ebenfalls angepasst werden sollten.

## 6. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Dosierungstabelle des UKR für initialen Bolus.....	9
Tabelle 2: Dosierungstabelle des UKR für Heparinbolus nach ACT-Messung.....	10
Tabelle 3: Laborwerte der Patienten.....	14
Tabelle 4: Weitere Medikation der Patienten.....	15
Tabelle 5: Durchschnittlicher Initialbolus pro kgKG.....	18
Tabelle 6: Prädiktoren Unterdosierung ACT-1.....	20
Tabelle 7: Prädiktoren Überdosierung ACT-1.....	21
Tabelle 8: Prädiktoren Unterdosierung Folge-ACTs.....	22
Tabelle 9: Prädiktoren Überdosierung Folge-ACTs.....	23
Tabelle 10: Beispiel einer modifizierten Tabelle für den Initialbolus.....	35
Abbildung 1: Fließdiagramm des Studiendesigns.....	8
Abbildung 2: INR-Werte je Antikoagulationsdauertherapie.....	15
Abbildung 3: Ausgangs-ACT je Antikoagulationstherapie.....	16
Abbildung 4: Streudiagramm Korrelation Ausgangs-ACT und INR.....	17
Abbildung 5: Ergebnisse aller ACT-Messungen.....	19

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] Scheinman, M. M.; Morady, F.; Hess, D. S.; Gonzalez, R. (1982): Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. In: JAMA 248 (7), S. 851-855
- [2] Calkins, Hugh; Hindricks, Gerhard; Cappato, Riccardo; Kim, Young-Hoon; Saad, Eduardo B.; Aguinaga, Luis et al. (2017): 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. In: Heart rhythm 14 (10), e336
- [3] Calkins, Hugh; Kuck, Karl Heinz; Cappato, Riccardo; Brugada, Josep; Camm, A. John; Chen, Shih-Ann et al. (2012): 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. In: 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 (4), S. 528-606
- [4] Horton, Stephen; Augustin, Simon (2013): Activated clotting time (ACT). In: Methods in molecular biology (Clifton, N.J.) 992, S. 155-167
- [5] Fahrmeir, L.; Kneib, Thomas; Lang, Stefan (2009): Regression. Modelle, Methoden und Anwendungen. 2. Aufl. Berlin: Springer, S. 59-252
- [6] Gaus, Wilhelm; Muehle, Rainer (2017): Medizinische Statistik. Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer Verlag, S. 376-397
- [7] Herrmann, D. (1984): Wahrscheinlichkeitsrechnung und Statistik — 30 BASIC-Programme: 2. Aufl. Braunschweig/Wiesbaden: Vieweg Verlag, S. 48-51
- [8] [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/rivaroxaban-xarelto-aerzte.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/rivaroxaban-xarelto-aerzte.pdf?__blob=publicationFile&v=3), Stand:12.05.2020, Zugriffsdatum: 20.07.2020



[9] [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/edoxaban-lixiana-aerzte.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/edoxaban-lixiana-aerzte.pdf?__blob=publicationFile&v=2), Stand: 12.05.2020, Zugriffsdatum: 20.07.2020

[10] [https://www.pfizermed.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/021995\\_freigabe.pdf](https://www.pfizermed.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/021995_freigabe.pdf), Stand 12.05.2020, Zugriffsdatum: 20.07.2020

[11] Martin, Anne-Celine; Kyheng, Maeva; Foissaud, Vincent; Duhamel, Alain; Marijon, Eloi; Susen, Sophie; Godier, Anne (2020): Activated Clotting Time Monitoring during Atrial Fibrillation Catheter Ablation: Does the Anticoagulant Matter? In: J Clin Med. 2020 Feb; 9 (2): 350

[12] Yamaji, Hirosuke; Murakami, Takashi; Hina, Kazuyoshi; Higashiya, Shunich; Kawamura, Hiroshi; Murakami, Masaaki et al. (2016): Adequate Initial Heparin Dosage for Atrial Fibrillation Ablation in Patients Receiving Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. In: Clinical Drug Investigation 36 (10), S. 837-848

[13] Silva, Marcio Augusto; Futuro, Guilherme Muller de Campos; Mercon, Erick Sessa; Vasconcelos, Deborah; Agrizzi, Rovana Silva; Elias Neto, Jorge; Kuniyoshi, Ricardo (2020): Safety of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Under Uninterrupted Rivaroxaban Use. In: Arq Bras Cardiol. 2020 Mar; 114 (3): 435-442

[14] Susumu Tao; Kenichiro Otomo; Yuichi Ono; Yuki Osaka; Tatsuhiko Hirao; Kenji Koura et al. (2017): Efficacy and safety of uninterrupted rivaroxaban taken preoperatively for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation compared to uninterrupted warfarin. In: J Interv Card Electrophysiol 48 (2), S. 167-175

[15] Marc Kottmaier; Felix Bourier; Verena Semmler; Martha Telishevska; Katharina Koch-Büttner; Carsten Lennerz et al. (2017): Catheter ablation of left atrial arrhythmias on uninterrupted oral anticoagulation with vitamin K antagonists: What is the relationship between international normalized ratio, activated clotting time, and procedure-related complications? In: J Interv Card Electrophysiol 28 (12), S. 1415-1422

[16] Konduru, Sai V.; Cheema, Aamir A.; Jones, Philip; Li, Yan; Ramza, Brian; Wimmer, Alan P. (2012): Differences in intraprocedural ACTs with standardized heparin dosing during catheter ablation for atrial fibrillation in patients treated with dabigatran vs. patients on uninterrupted warfarin. In: J Interv Card Electrophysiol: an international journal of arrhythmias and pacing 35 (3), 277-84; discussion 284

[17] Oshita, Jumpei; Sakamoto, Shigeyuki; Matsushige, Toshinori; Okazaki, Takahito; Ishii, Daizo; Kawano, Reo; Kurisu, Kaoru (2019): Factors other than body weight predicting heparin loading to acquire optimal activated clotting time in endovascular neurointerventions. In: Clinical neurology and neurosurgery 184, 105422

[18] <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Heparin-Natrium-25000-ratiopharm%20-%202.pdf?pzn=3029843>, Stand 12.05.2020, Zugriffsdatum: 13.10.2020

[19] Bauersachs, R.; Schellong, S. M.; Haas, S.; Tebbe, U.; Gerlach, H-E; Abletshauser, C. et al. (2011): CERTIFY: prophylaxis of venous thromboembolism in patients with severe renal insufficiency. In: Thrombosis and haemostasis 105 (6), S. 981-988

[20] Management of Intraprocedural Anticoagulation in Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation, Circulation 2018 Aug 7; 138 (6): S. 627-633

[21] Tomoyuki Nagao; Yasuya Inden; Satoshi Yanagisawa; Hiroyuki Kato; Shinji Ishikawa; Satoshi Okumura et al. (2015): Differences in activated clotting time among uninterrupted anticoagulants during the periprocedural period of atrial fibrillation ablation. In: Heart Rhythm 12 (9), S. 1972-1978

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei dieser Dissertation unterstützt haben.

Der größte Dank gilt Herrn PD Dr. Joachim Seegers für die Auswahl des interessanten Themas und der sehr guten Zusammenarbeit.

Trotz der örtlichen Entfernung konnte ich mich stets auf seine hervorragende Betreuung und Expertise verlassen.

Frau Karolina Müller, Zentrum für Klinische Studien des UKR, danke ich für ihre ausführliche und verständliche Beratung auf dem Gebiet der Statistik.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie für ihre volle Unterstützung während meiner gesamten Studienzzeit sowie meiner Freundin Anna, die mich stets zur Fertigstellung dieser Arbeit motivierte und gemeinsam mit meiner Schwester Maria durch ihr ausdauerndes Korrekturlesen erheblich zur Fertigstellung dieser Dissertation beitrug.