

Aus dem Lehrstuhl  
für Innere Medizin II  
Prof. Dr. Lars Maier  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Follow-Up von Patienten mit Indikation zum  
interventionellen Verschluss des linken Vorhofohres

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Raphael Johannes Matthias Reitschuster

2024



Aus dem Lehrstuhl  
für Innere Medizin II  
Prof. Dr. Lars Maier  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Follow-Up von Patienten mit Indikation zum  
interventionellen Verschluss des linken Vorhofohres

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Raphael Johannes Matthias Reitschuster

2024



Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Kurt Debl  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Arne Kandulski  
Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 2024

# Inhaltsverzeichnis

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | Abstract .....   | 5  |
| 2     | Abkürzungsverzeichnis.....                                   | 7  |
| 3     | Einleitung.....  | 9  |
| 3.1   | Pathomechanismus von Vorhofflimmern .....                    | 10 |
| 3.2   | Anatomie und klinische Relevanz des linken Vorhofohres ..... | 11 |
| 3.3   | Risikostratifizierung bei Vorhofflimmern .....               | 14 |
| 3.3.1 | Abschätzung des thrombembolischen Risikos .....              | 14 |
| 3.3.2 | Abschätzung des Blutungsrisikos.....                         | 16 |
| 3.4   | Therapiestrategien bei Vorhofflimmern .....                  | 17 |
| 3.4.1 | Schlaganfallprophylaxe .....                                 | 17 |
| 3.4.2 | Therapiestrategien .....                                     | 22 |
| 3.4.3 | Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen ..... | 24 |
| 3.5   | Der interventionelle Vorhofohrverschluss (LAO) .....         | 24 |
| 3.5.1 | Operativer Vorhofohrverschluss als Vorreiter.....            | 24 |
| 3.5.2 | Indikationsstellung.....                                     | 25 |
| 3.5.3 | Verschluss-Systeme .....                                     | 26 |
| 3.5.4 | Technische Durchführung .....                                | 30 |
| 3.6   | Datenlage zum interventionellen Vorhofohrverschluss.....     | 32 |
| 3.6.1 | PROTECT AF .....   | 32 |
| 3.6.2 | PREVAIL .....  | 34 |
| 3.6.3 | PRAGUE-17.....   | 37 |
| 3.6.4 | EWOLUTION .....  | 39 |
| 3.6.5 | Tzikas et al. (2016).....                                    | 40 |
| 3.6.6 | Perspektive .....  | 40 |
| 3.7   | Ziel der Arbeit.....   | 40 |
| 4     | Material und Methoden.....                                   | 41 |
| 4.1   | Follow-Up-Regime und Endpunkte.....                          | 41 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 4.2   | Datenakquisition.....  | 42 |
| 4.2.1 | Krankenhausinformationssystem .....                          | 42 |
| 4.2.2 | Kontaktaufnahme mit Patienten, Arztpraxen und Kliniken ..... | 42 |
| 4.3   | Eingesetzte Software .....                                   | 43 |
| 5     | Ergebnisse .....   | 44 |
| 5.1   | Follow-Up-Daten .....  | 44 |
| 5.2   | Indikation und Patientenauswahl.....                         | 44 |
| 5.3   | Baseline-Charakteristika .....                               | 46 |
| 5.4   | Präinterventionelle antithrombotische Therapie .....         | 50 |
| 5.5   | Prozedur in den durchführenden Zentren.....                  | 51 |
| 5.6   | Wirksamkeit.....   | 52 |
| 5.7   | Sicherheit .....   | 54 |
| 5.8   | Postinterventionelle antithrombotische Therapie.....         | 56 |
| 6     | Diskussion .....   | 59 |
| 6.1   | Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....                     | 59 |
| 6.2   | Diskussion der Methoden.....                                 | 59 |
| 6.2.1 | Follow-Up-Regime und Endpunkte .....                         | 59 |
| 6.2.2 | Datenakquisition.....  | 60 |
| 6.3   | Diskussion der Ergebnisse.....                               | 61 |
| 6.3.1 | Patientenauswahl und Baseline-Charakteristika .....          | 61 |
| 6.3.2 | Wirksamkeit.....   | 62 |
| 6.3.3 | Sicherheit .....   | 63 |
| 6.3.4 | Postinterventionelle antithrombotische Therapie.....         | 65 |
| 6.4   | Schlussfolgerung.....  | 66 |
| 7     | Anhang.....  | 67 |
| 8     | Literaturverzeichnis .....                                   | 68 |
| 9     | Danksagung .....   |    |
| 10    | Lebenslauf.....  |    |

# 1 Abstract

**Hintergrund:** Für Patienten mit Risiko für embolische Schlaganfälle bei Vorhofflimmern (VHF) wird orale Antikoagulation (OAK) empfohlen. Obwohl bei dieser Patientengruppe kein Nettonutzen durch den Verschluss des linken Vorhofohres (LAAO) nachgewiesen werden konnte, existiert er bei Patienten mit Kontraindikationen für OAK.

**Ziel:** Hypothese dieser Arbeit war, dass LAAO eine wirksame und sichere Methode ist, um Blutungsereignisse zu reduzieren, konsekutiv das Serumhämoglobin (Hb) zu erhöhen und somit die Notwendigkeit der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) zu vermindern.

**Methoden:** In dieser retrospektiven Studie screenen wir nach Patienten, welche im Universitätsklinikum Regensburg (UKR) und im Klinikum St. Marien Amberg (KSM) einen LAAO erhielten. Blutungsereignisse, transfundierte EK, Hb-Werte und ischämische Schlaganfälle wurden vor und nach Prozedur verglichen. Um Device-assoziierte Thromben zu detektieren, wurden die Patienten 3 und 6 Monate nach LAAO mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) untersucht.

**Ergebnisse:** Im Zeitraum Januar 2010 bis Oktober 2020 stellten sich 82 Patienten zum LAAO vor, wovon 7 ausgeschlossen wurden (2 auf Grund frustraner LAAO-Implantation, 5 wegen inkompletter Follow-Up-Daten) – somit wurden 75 Patienten analysiert. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Wert und HAS-BLED-Wert lagen bei  $4,4 \pm 1,7$  und bei  $4,6 \pm 1,1$ . Im Vorfeld des LAAO ( $1,71 \pm 1,85$  Jahre) hatten 14 Patienten einen ischämischen Schlaganfall, 67 Patienten erlitten 159 Blutungsereignisse mit 83 Majorblutungen, die bei 21 Patienten in der Transfusion von 59 EK resultierten. Nach LAAO ( $2,55 \pm 1,98$  Jahre) hatten 3 Patienten einen ischämischen Schlaganfall und 26 Patienten erlitten 35 Blutungsereignisse mit 17 Majorblutungen, die bei 16 Patienten in der Transfusion von 55 EK resultierten. Pro beobachtetem Patientenjahr (PJ) entspricht dies einer relativen Risikoreduktion (RRR) von 85,2% für Blutungsereignisse, 86,2% für Majorblutungen, 37,4% für eingesetzte EK sowie 85,6% für ischämische Schlaganfälle. Die Hb-Werte nahmen innerhalb des Beobachtungszeitraumes um 20,2% zu (von  $9,9 \pm 3,0$  g/dl auf  $11,9 \pm 2,3$  g/dl;  $p < 0.001$ ). Eine OAK kam vor LAAO bei 54,7% (45,3% alleinige OAK; 13,3% Dual- oder Triple-Therapie), danach bei 4,5% (jeweils 1,5% alleinige OAK, Dual- oder Triple-Therapie) zum Einsatz.

**Zusammenfassung:** LAAO resultierte in dieser realen Patientenpopulation mit Blutungshistorie unter OAK-Therapie in einer reduzierten Inzidenz an Blutungsereignissen, eingesetzten EK und ischämischen Schlaganfällen sowie einer Zunahme des Hb-Wertes. Daher ist die Prozedur eine sichere und wirksame Therapie für VHF-Patienten mit Kontraindikationen für OAK.

## 2 Abkürzungsverzeichnis

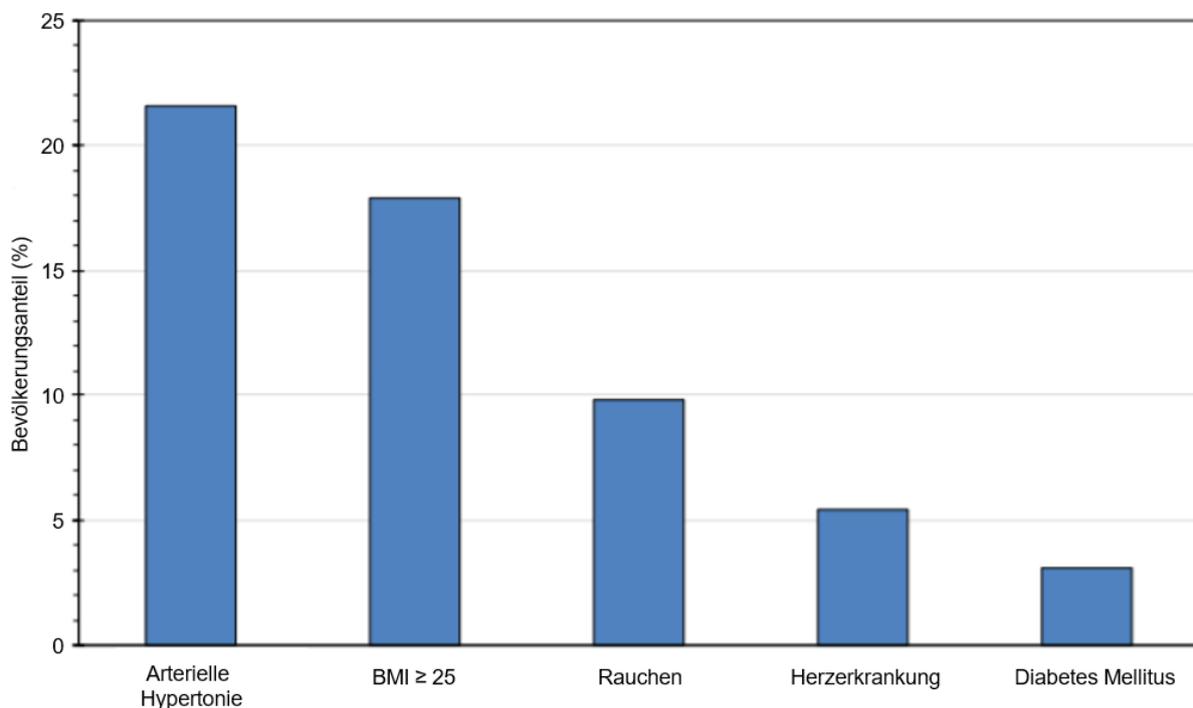
|   |   |
|---|---|
| <b>ACP</b>                                      | AMPLATZER Cardiac Plug  |
| <b>ADP</b>                                      | Adenosindiphosphat  |
| <b>APT</b>                                      | Antithrombozytäre Therapie  |
| <b>ASD</b>                                      | Vorhofseptumdefekt  |
| <b>ASS</b>                                      | Acetylsalicylsäure  |
| <b>BMI</b>                                      | Body-Mass-Index   |
| <b>bpm</b>                                      | Schläge pro Minute  |
| <b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</b> | Score zur Einschätzung des Thrombembolierisikos                       |
| <b>CHADS<sub>2</sub>-Score</b>                  | Score zur Einschätzung des Thrombembolierisikos                       |
| <b>CI</b>                                       | Konfidenzintervall  |
| <b>CT</b>                                       | Computertomographie   |
| <b>DAPT</b>                                     | Duale antithrombozytäre Therapie                                      |
| <b>EK</b>                                       | Erythrozytenkonzentrate   |
| <b>EKG</b>                                      | Elektrokardiographie  |
| <b>ESC</b>                                      | Europäische Fachgesellschaft der Kardiologen                          |
| <b>GFR</b>                                      | Glomeruläre Filtrationsrate   |
| <b>HAS-BLED-Score</b>                           | Score zur Einschätzung des Blutungsrisikos                            |
| <b>Hb</b>                                       | Serumhämoglobin   |
| <b>HFrEF</b>                                    | Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion |
| <b>INR</b>                                      | International Normalized Ratio  |
| <b>ISTH</b>                                     | Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase               |
| <b>KBBR</b>                                     | Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg                             |
| <b>KHK</b>                                      | Koronare Herzkrankheit  |
| <b>KI</b>                                       | Konfidenzintervall  |
| <b>KSM</b>                                      | Klinikum St. Marien Amberg  |
| <b>LAA</b>                                      | Linkes Vorhofohr  |
| <b>LAO</b>                                      | Interventioneller Verschluss des linken Vorhofohres                   |
| <b>LVEF</b>                                     | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion                                   |
| <b>m</b>  | Männliches Geschlecht   |

|             |  |
|-------------|--|
| <b>NOAK</b> | Neue orale Antikoagulantien                  |
| <b>NYHA</b> | New York Heart Association                   |
| <b>OAK</b>  | Orale Antikoagulation                        |
| <b>PFO</b>  | Persistierendes Foramen Ovale                |
| <b>PJ</b>   | Patientenjahre                               |
| <b>RCT</b>  | Randomisierte kontrollierte Studie           |
| <b>RCX</b>  | Ramus Circumflexus der linken Koronararterie |
| <b>RR</b>   | Relatives Risiko                             |
| <b>RRR</b>  | Relative Risikoreduktion                     |
| <b>TEE</b>  | Transösophageale Echokardiographie           |
| <b>TIA</b>  | Transitorische ischämische Attacke           |
| <b>TTE</b>  | Transthorakale Echokardiographie             |
| <b>TTR</b>  | Zeit innerhalb der therapeutischen Breite    |
| <b>UKR</b>  | Universitätsklinikum Regensburg              |
| <b>VHF</b>  | Vorhofflimmern                               |
| <b>VKA</b>  | Vitamin-K-Antagonist                         |
| <b>VSD</b>  | Ventrikelseptumdefekt                        |
| <b>w</b>    | Weibliches Geschlecht                        |
| <b>Z.n.</b> | Zustand nach                                 |

### 3 Einleitung

Das VHF ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Waren weltweit 1997 noch 22,2 Millionen Menschen (3751 Fälle pro 1 Million Einwohner) betroffen, so stieg die Prävalenz bis 2007 auf 28,6 Millionen Menschen (4255 Fälle pro 1 Million Einwohner) an.(Lippi et al. 2021) 2017 lag die Zahl bei 37,6 Millionen (4977 Fälle pro 1 Million Einwohner; Verhältnis Männer/ Frauen: 1,11:1), es kam im selben Jahr zu ca. 287000 auf VHF zurückzuführenden Todesfällen (Verhältnis Männer/ Frauen 0,79:1).(Lippi et al. 2021) In der Europäischen Union wird bis 2060 ein Anstieg der aktuellen Prävalenz um 89% von 7,6 Millionen auf 14,4 Millionen Patienten prognostiziert.(Di Carlo et al. 2019)

Der wichtigste nicht-modifizierbare Risikofaktor für VHF ist das Alter. Ältere Patienten haben auf Grund zahlreicherer Komorbiditäten ein erhöhtes Risiko für Folgekomplikationen, somit ist bei einer rapide alternden Weltbevölkerung auch global mit einer weiter steigenden Prävalenz und entsprechend wachsenden Herausforderungen zu rechnen. Zudem konnte auch eine erbliche Komponente nachgewiesen



**Abbildung 1:** Modifizierbare Risikofaktoren für Vorhofflimmern.

**Herzerkrankung, KHK oder Herzinsuffizienz.**

**Modifiziert aus:** Virani, S.S.; Alonso, A.; Benjamin, E.J. et al. (2020): Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 141 (9), e139-e596.

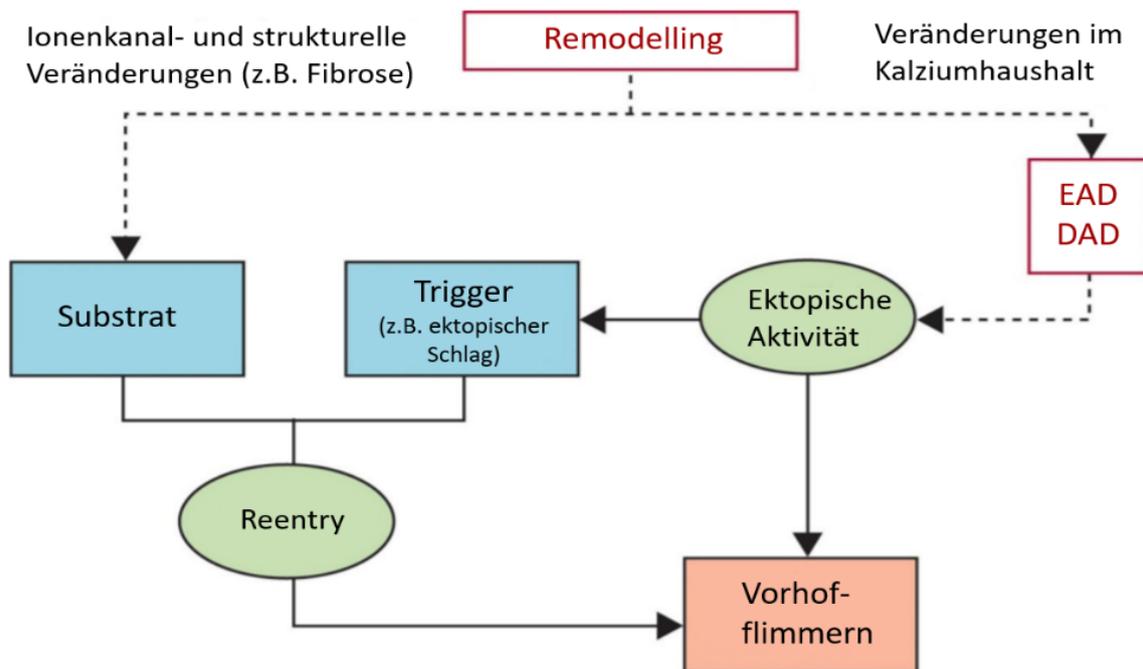
werden.(Fox et al. 2004) Modifizierbare Risikofaktoren sind neben arterieller Hypertonie und Übergewicht unter anderem Nikotinabusus, Herzerkrankung (KHK oder Herzinsuffizienz), Diabetes mellitus sowie Bewegungsmangel, Hyperthyreoidismus, Nierenversagen, Alkoholkonsum, Schlafapnoesyndrom, Luftverschmutzung und soziale Faktoren wie unfreiwillige Arbeitslosigkeit.(Virani et al. 2020) Die Erkrankung geht mit einem erhöhten Risiko für zahlreiche weitere Komplikationen wie extrakranielle systemische Embolien, kognitive Einschränkungen (u.a. Demenz), Sturzneigung, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Nierenversagen sowie plötzlichen Herztod/ Kammerflimmern einher.(Virani et al. 2020)

VHF weist im Vergleich zum Sinusrhythmus ein ca. fünffach erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle auf.(Wolf PA et al. 1991) Unter allen Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten haben, liegt in einem Drittel der Fälle VHF als Grunderkrankung vor.(Freedman et al. 2016) Das Schlaganfallrisiko bei VHF ist zwischen 0,5% und 9,3% pro Jahr angesiedelt.(Quinn et al. 2017) Man geht davon aus, dass die meisten VHF-assoziierten ischämischen Schlaganfälle durch OAK verhindert werden könnten (Freedman et al. 2016) – liegen jedoch Kontraindikationen gegen OAK vor, stellt der LAAO eine alternative Option zur Verringerung des Schlaganfallrisikos dar.(Labori et al. 2021) Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Eingriffs sind Gegenstand dieser Arbeit.

### **3.1 Pathomechanismus von Vorhofflimmern**

VHF ist eine Herzrhythmusstörung, die sich durch schnelle und unkoordinierte Aktivität der Vorhöfe auszeichnet. Die detaillierten Entstehungs- und Aufrechterhaltungsmechanismen werden teils kontrovers diskutiert. Als Trigger fungieren oft elektrisch aktive Zellen in den Muskeltaschen der Ostia der Pulmonalvenen, die sich elektrophysiologisch, anatomisch und fasergeometrisch erheblich vom restlichen Vorhofmyokard unterscheiden. Die Katheter-gestützte Ablation der Pulmonalvenen als Therapieansatz für VHF zielt dementsprechend auf die elektrische Isolation dieser Strukturen vom Rest des Vorhofs ab. Weitere Triggerorte sind u.a. obere Hohlvene, Koronarvenensinus und das linke Vorhofohr (LAA). Als Substrat dienen die Vorhöfe, die durch elektrische und strukturelle Remodelling-Prozesse den vom Trigger vorgegebenen Rhythmus bei fortschreitender Erkrankung immer effizienter beibehalten. Elektrisches Remodelling beinhaltet die Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit im myokardialen Gewebe, strukturelles Remodelling betrifft den mikro- oder makro-

skopischen Umbau von Gewebe. Eine entscheidende Rolle bei diesen Prozessen spielen zudem Reentry-Mechanismen, die zu einer kontinuierlichen lokalen Refraktärität führen. Die klinische Beobachtung der Manifestierung von initial paroxysmalem über persistierendes bis hin zu permanentem VHF scheint mit dem Fortschritt des Remodelling und der damit assoziierten Entwicklung eines funktionellen Substrats einherzugehen. (Wijesurendra und Casadei 2019)



**Abbildung 2:** Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern.

**EAD**, Frühe Nachdepolarisation; **DAD**, Späte Nachdepolarisation.

**Modifiziert aus:** Wijesurendra, R.S.; Casadei, B. (2019): Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)* 105 (24), 1860–1867.

### 3.2 Anatomie und klinische Relevanz des linken Vorhofohres

Das LAA ist ein trabekulärer, fingerartiger/ tubulärer Auswuchs, der sich aus der linken Wand des in der vierten Embryonalwoche entstandenen primären Vorhofes formt. Es unterscheidet sich bezüglich embryonaler Entwicklung sowie struktureller und physiologischer Eigenschaften erheblich vom Rest des linken Vorhofs (LA) und liegt meist an der anterioren Seite des Sulcus atrioventricularis, nahe dem RCX, dem N. phrenicus sinister und den linken Pulmonalvenen (Di Biase et al. 2012) sowie in enger Beziehung zur freien Wand des linken Ventrikels. Folglich kann durch die linksventrikuläre Pumpfunktion die Füllung und Entleerung des LAA signifikant beeinflusst werden. Auf Grund seiner hohen Position im linken Vorhof, seiner verglichen mit dem restlichen

Vorhof erhöhten Dehnbarkeit, seiner hohen Konzentration an ANP (atriales natriuretisches Peptid)-haltigen Granula sowie seiner neuronalen Konfiguration fungiert es während der linksventrikulären Systole sowie unter hohen linksatrialen Druckverhältnissen als Dekompressionskammer.(Al-Saady et al. 1999) Die flächendeckende Anwendung der TEE in der Diagnostik lieferte wichtige Erkenntnisse über den Ursprungsort atrialer Thromben bei VHF und unterstrich die pathophysiologische Rolle des LAA in diesem Zusammenhang.(Beigel et al. 2014) Man geht davon aus, dass bei nicht-rheumatischem VHF ca. 91% aller Thromben des linken Vorhofes aus dem LAA stammen.(Blackshear und Odell 1996) Ursächlich sind eine reduzierte Kontraktilität und erhöhte Neigung zur Blutstase.(Beigel et al. 2014)

Auf Grund des mit der potentiellen Embolisation dieser Thromben assoziierten Risikos eines ischämischen Schlaganfalls bzw. einer systemischen Embolie verdient das LAA höchste Aufmerksamkeit in der VHF-Diagnostik – besonders im Vorfeld der elektrischen oder medikamentösen Kardioversion. Bezüglich Größe, Form und Beziehung zu Nachbarstrukturen zeigt das LAA eine hohe Variabilität. Di Biase et al. definierten vier verschiedene morphologische Typen des LAA, einen Vergleich anhand verschiedener Bildgebungs-Methoden bietet Abbildung 3:

- Hähnchenflügel-Typ:

Mit einer Prävalenz von 48% repräsentiert der Hähnchenflügel-Typ die häufigste Morphologie des LAA. Er zeichnet sich durch eine auffällige Biegung im proximalen oder mittleren Teil seines dominanten Lappens und eine Rückfaltung auf sich selbst aus. Teilweise sind zudem auch Sekundärlappen vorhanden.

- Kaktus-Typ:

Der Kaktus-Typ besteht aus einem dominanten Zentrallappen, von dem sekundäre Lappen flügelartig nach superior und inferior ragen und kommt bei 30% der Patienten vor.

- Windsack-Typ:

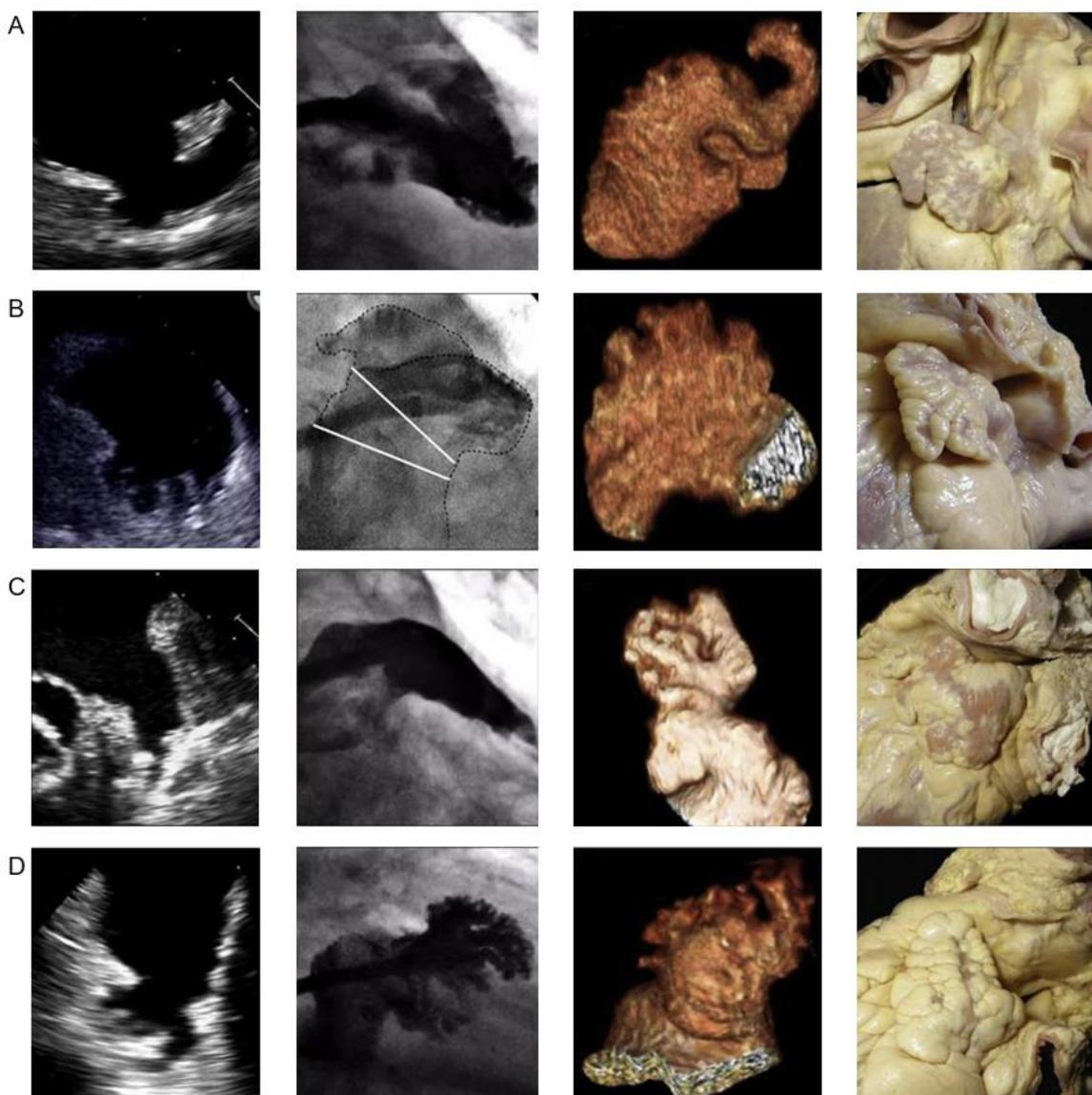
Der Windsack-Typ liegt bei 19% der Patienten vor und besteht primär aus einem langen, dominanten Lappen, aus dem bei Variationen Sekundär- und Tertiärlappen unterschiedlicher Anzahl und Lokalisierung entspringen können.

- Blumenkohl-Typ:

Mit einem Vorliegen bei 3% der Patienten ist die Blumenkohl-Morphologie am seltensten, geht jedoch mit dem höchsten Risiko thromboembolischer Ereignisse

einher. Das LAA ist bei diesem Typ insgesamt kürzer, verfügt über keinen dominanten Lappen und zeigt eine komplexe Innenarchitektur sowie ein unregelmäßig geformtes Ostium.

Patienten mit Hähnchenflügel-Morphologie haben verglichen mit den restlichen LAA-Morphologien ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko für ischämische Schlaganfälle/ TIA. Entsprechend weisen Patienten mit einer Nicht-Hähnchenflügel-Morphologie ein bis zu zehnfach erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse auf. (Di Biase et al. 2012)



**Abbildung 3:** Anatomische Varianten des linken Vorhofohres; von links nach rechts: TEE, Angiographie, 3D-CT, Präparat.

**A, Hähnchenflügel-Typ; B, Blumenkohl-Typ; C, Windsack-Typ; D, Kaktus-Typ.**

**Modifiziert aus:** Beigel, R.; Wunderlich, N.C.; Ho, S.Y. et al. (2014): *The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation.* JACC. Cardiovascular imaging 7 (12), 1251–1265.

### 3.3 Risikostratifizierung bei Vorhofflimmern

Die Hauptkomplikation bei VHF ist der kardioembolische ischämische Schlaganfall, der im Vergleich zu ischämischen Schlaganfällen anderer Genese mit schlechterem Outcome, höherer Mortalität sowie größeren Beeinträchtigungen und längeren Krankenhausaufenthalten imponiert. (Lamassa M et al. 2001; Lip und Lane 2015) Zur Einschätzung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall sollte der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score verwendet werden. Zudem sollte zur Einschätzung des Blutungsrisikos der HAS-BLED-Score bestimmt werden. (Hindricks et al. 2021)

#### 3.3.1 Abschätzung des thrombembolischen Risikos

Im 2001 von Gage et al. etablierten CHADS<sub>2</sub>-Score werden die Risikofaktoren Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter  $\geq 75$  Jahre und Diabetes mellitus gleich gewichtet und mit jeweils einem Punkt bewertet, während zwei Punkte für den Zustand nach ischämischem Schlaganfall/ TIA oder systemischer Embolie vergeben werden. (Gage B F et al. 2001) Der Akronym-Charakter und die unkomplizierte Punkteverteilung erwiesen sich im klinischen Alltag als praktikabel (Jame und Barnes 2020), in Validierungsstudien des Scores konnte jedoch kein zufriedenstellender Diskriminationscharakter nachgewiesen werden. (Gage B F et al. 2001; Lip et al. 2010)

Als Erweiterung des beinahe ein Jahrzehnt verwendeten CHADS<sub>2</sub>-Scores führten Lip et al. 2010 den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ein (Lip et al. 2010), um die Anzahl der Patienten mit mittlerem Thrombembolierisiko zu reduzieren und solche mit niedrigem Risiko effizienter zu erfassen. Der Score übernimmt das bekannte Akronym, verlangt jedoch eine genauere Spezifizierung des Alters. Für Patienten  $\geq 75$  Jahre werden zwei Punkte, für Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren ein Punkt vergeben. Weiter erfasst er auch vaskuläre Erkrankung sowie das weibliche Geschlecht mit jeweils einem Punkt als zusätzliche Risikofaktoren. Das weibliche Geschlecht sollte jedoch nie allein, sondern lediglich in Kombination mit weiteren Risikofaktoren bei der Entscheidung über die Thrombembolieprophylaxe berücksichtigt werden. Verschiedene Studien bescheinigen dem Score eine ähnliche bis leicht überlegene Voraussagekraft im Vergleich zu seinem Vorgänger. (Jame und Barnes 2020) Die Leitlinie spricht seit 2010 eine IA-Empfehlung für die Verwendung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores zur Risikostratifizierung bei VHF aus. (Hindricks et al. 2021; Chen et al. 2013) So wird bei einem dem Score entsprechenden niedrigen thrombembolischen Risiko (Wert von 0 bei Männern/ 1 bei

Frauen) keine antithrombotische Therapie empfohlen. Wenn nur ein nicht-geschlechts-spezifischer Risikofaktor vorliegt (Wert von 1 bei Männern/ 2 bei Frauen), sollte eine OAK in Erwägung gezogen werden (IIa) und ab einem Wert von 2 bei Männern oder 3 bei Frauen wird eine OAK ausdrücklich empfohlen (IA). Während der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score Schwächen in der Detektion von Hochrisikopatienten zeigt, ist er bei niedrigem Wert (0 bei Männern/ 1 bei Frauen) verlässlich und es liegen entsprechend geringe korrelierende Schlaganfall- und Mortalitätsraten vor (< 1% pro Jahr). (Hindricks et al. 2021) Abbildung 4 stellt den Vergleich zwischen CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc und seinem Vorgänger CHADS<sub>2</sub> dar, Abbildung 5 das jährliche Schlaganfallrisiko nach CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score.

| Risikofaktor   | CHADS <sub>2</sub> -Score | CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score   |
|--|---------------------------|--|
| C: Herzinsuffizienz (engl.: congestive heart failure)  | 1 Punkt                   | 1 Punkt  |
| H: Arterielle Hypertonie   | 1 Punkt                   | 1 Punkt  |
| A: Alter   | 1 Punkt (≥ 75 Jahre)      | 1 Punkt (65-74 Jahre)<br>2 Punkte (≥ 75 Jahre) |
| D: Diabetes mellitus   | 1 Punkt                   | 1 Punkt  |
| S: Ischämischer Schlaganfall/ TIA oder systemische Embolie                                       | 2 Punkte                  | 2 Punkte                                       |
| V: Vaskuläre Erkrankung (Z.n. Myokardinfarkt, Aortenplaque oder vaskuläre arterielle Erkrankung) |                           | 1 Punkt  |
| Sc: Weibliches Geschlecht (engl.: sex category)  |                           | 1 Punkt  |

**Abbildung 4:** CHADS<sub>2</sub>-Score und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score im Vergleich. (Lip et al. 2010)

| Risikogruppe | CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score | Jährliches Risiko (%; 95% CI) |
|--------------|--|-------------------------------|
| Niedrig      | 0 (m)/ 1 (w)                                 | 0,18 (0,11-0,27)              |
| Mittel       | 1 (m)/ 2 (w)                                 | 0,44 (0,39-0,77)              |
| Hoch         | ≥ 2 (m)/ ≥ 3 (w)                             | 1,29 (1,05-1,58)              |

**Abbildung 5:** Jährliches Schlaganfallrisiko nach CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score. (Maeda et al. 2020)

### 3.3.2 Abschätzung des Blutungsrisikos

Der 2010 von Pisters et al. eingeführte HAS-BLED-Score (Pisters et al. 2010) sollte bei den modifizierbaren Risikofaktoren arterielle Hypertonie, abnormale Nieren-/Leberfunktion, stattgefundener Schlaganfall, Blutungshistorie/ -prädisposition, labiler INR, Alter  $\geq 65$  Jahre, regelmäßige Einnahme antithrombozytärer Medikamente (APT) oder nicht-steroidaler Antirheumatika sowie exzessiver Drogenkonsum zur Beurteilung des Blutungsrisikos in Erwägung gezogen werden (IIa-Empfehlung). (Hindricks et al. 2021) Abbildung 6 zeigt die Punkteverteilung des HAS-BLED-Scores, Abbildung 7 das jährliche Blutungsrisiko je nach erreichter Punktzahl.

| Risikofaktor                                    | HAS-BLED-Score  |
|---|-----------------|
| H: Arterielle Hypertonie                        | 1 Punkt         |
| A: Abnormale Nieren- und/oder Leberfunktion     | 1 oder 2 Punkte |
| S: Stattgefundener Schlaganfall (engl.: stroke) | 1 Punkt         |
| B: Blutungshistorie/ -prädisposition            | 1 Punkt         |
| L: Labiler INR                                  | 1 Punkt         |
| E: Alter $\geq 65$ Jahre (engl.: elderly)       | 1 Punkt         |
| D: Drogenkonsum/ Medikamenteneinnahme           | 1 oder 2 Punkte |

Abbildung 6: HAS-BLED-Score. (Pisters et al. 2010)

| HAS-BLED-Score | Jährliches Risiko (%) |
|----------------|-----------------------|
| 1              | 0,83                  |
| 2              | 1,88                  |
| 3              | 5,72                  |
| 4              | 5,61                  |
| $\geq 5$       | 16,48                 |

Abbildung 7: Jährliches Blutungsrisiko nach HAS-BLED-Score. (Roldán et al. 2013)

### 3.4 Therapiestrategien bei Vorhofflimmern

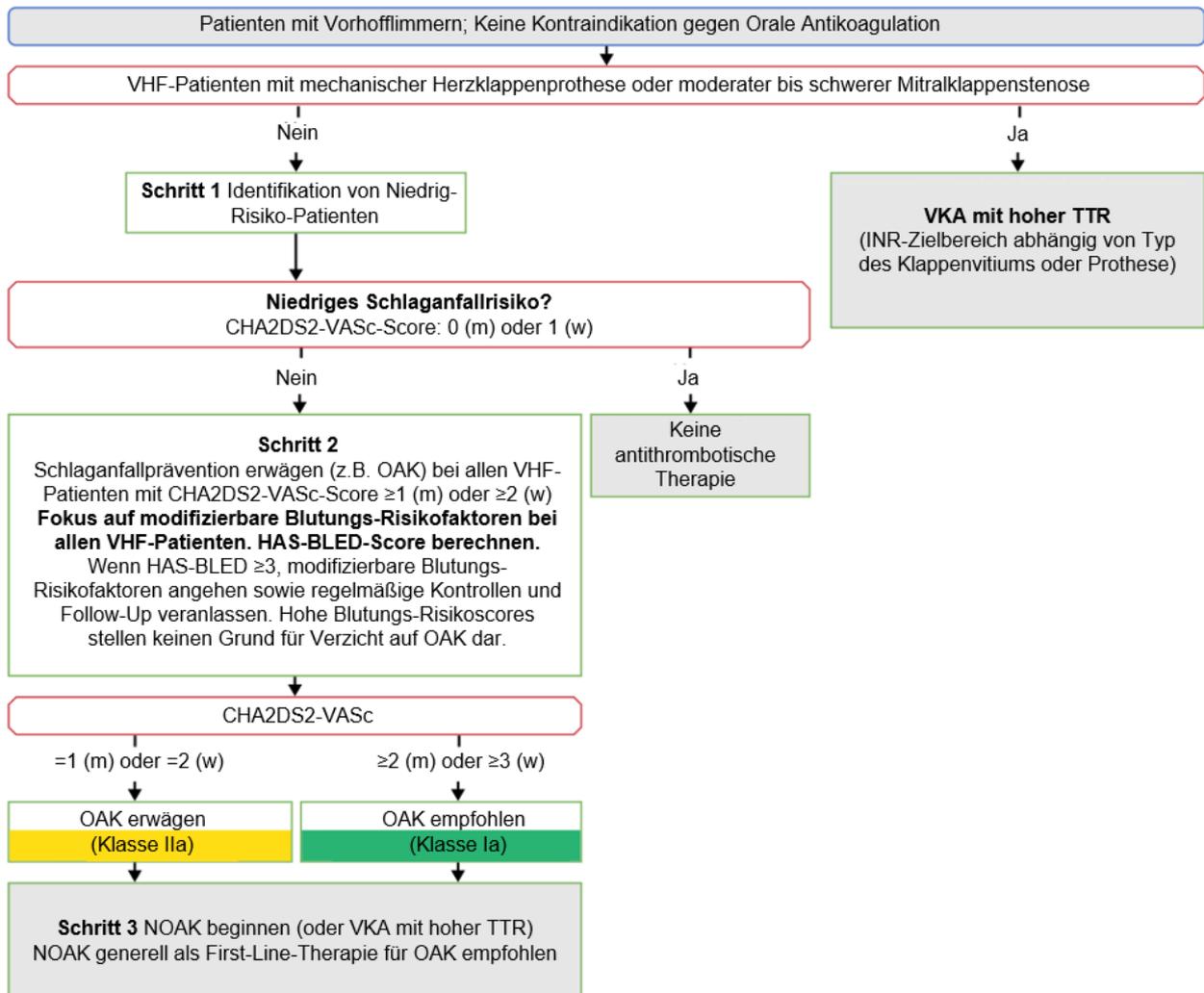
Grundpfeiler der VHF-Therapie sind die Vermeidung von ischämischen Schlaganfällen, eine optimierte Symptomkontrolle sowie die Detektion und Versorgung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen. So werden zur Schlaganfallprophylaxe üblicherweise OAK eingesetzt – LAAO stellt hierbei eine alternative Option für Patienten mit Kontraindikation für OAK dar. Die Symptomkontrolle zielt auf die optimale Einstellung von Herzfrequenz und -rhythmus ab. Ferner sollten im Sinne der Prävention modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktoren optimiert sowie Begleiterkrankungen frühzeitig erkannt und therapiert werden. (Hindricks et al. 2021)

#### 3.4.1 Schlaganfallprophylaxe

Unter Einschätzung der individuellen Risiken kommen in erster Linie OAK zum Einsatz. Liegen Kontraindikationen gegen OAK vor, kann eine primär nicht-medikamentöse Therapie wie LAAO in Erwägung gezogen werden. Der Einsatz von APT bei VHF wird auf Grund mangelnder Wirksamkeit nicht empfohlen. (Hindricks et al. 2021)

##### 3.4.1.1 Orale Antikoagulation: Risikobasierte Therapie

Bei Patienten mit mechanischer Herzklappenprothese oder moderater bis schwerer Mitralklappenstenose sollte ein Vitamin-K-Antagonist (VKA) mit hoher TTR verordnet werden. Bei allen anderen VHF-Patienten ist das Schlaganfallrisiko wegweisend für die antikoagulative Therapiestrategie (s. Abbildung 8); so wird bei niedrigem Risiko (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score = 0 bei Männern oder = 1 bei Frauen) keine OAK empfohlen, während sie bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 1 bei Männern oder von 2 bei Frauen in Erwägung gezogen werden sollte (IIa-Empfehlung). Dabei sollte ein HAS-BLED-Score  $\geq 3$  engmaschigere Blutungskontrollen nach sich ziehen, stellt jedoch grundsätzlich keine Kontraindikation für eine OAK dar. Der Fokus liegt stattdessen auf der Optimierung modifizierbarer Risikofaktoren, wie z.B. durch eine gezielte antihypertensive Therapie. (Lip und Lane 2015) Bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 2$  bei Männern oder  $\geq 3$  bei Frauen wird eine OAK ausdrücklich empfohlen (IA). Als First-Line-Therapie werden neue orale Antikoagulantien (NOAK) empfohlen (IA). (Hindricks et al. 2021; Chan et al. 2020)



**Abbildung 8:** ESC-Entscheidungsschema für Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern.

**Modifiziert aus:** Hindricks, G.; Potpara, T.; Dagres, N. et al. (2021): 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal* 42 (5), 373–498.

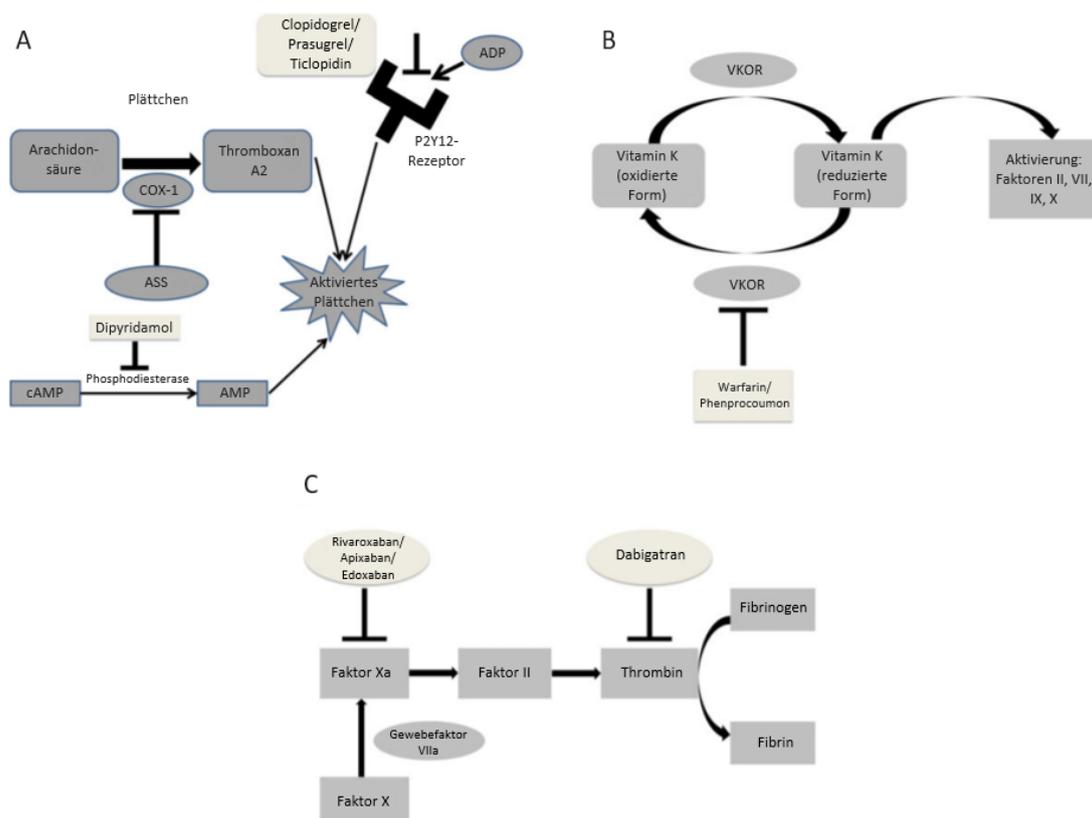
### 3.4.1.2 Orale Antikoagulation: Wirkstoffe

Die Gruppe der OAK lässt sich unterteilen in die Vitamin-K-antagonisierenden VKA und die nicht-Vitamin-K-abhängigen NOAK. Auf Grund der hohen therapeutischen Relevanz wird im Folgenden auf Wirkmechanismus, Wirksamkeit und Kosteneffizienz der verschiedenen Wirkstoffe eingegangen, Abbildung 9 bietet einen Vergleich zu APT.

- Vitamin-K-Antagonisten (Cumarin-Derivate):

Der antikoagulative Effekt von Cumarin-Derivaten beruht auf der kompetitiven Hemmung der Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X in der Gerinnungskaskade. (Hirsh et al. 2001) Wirkstoffe sind Acenocumarol, Warfarin und das vorwiegend in Deutschland gebräuchliche Phenprocoumon.

VKA reduzieren das Risiko ischämischer Schlaganfälle um 64% und die



**Abbildung 9:** Wirkmechanismen von APT (A) und OAK (B, C).

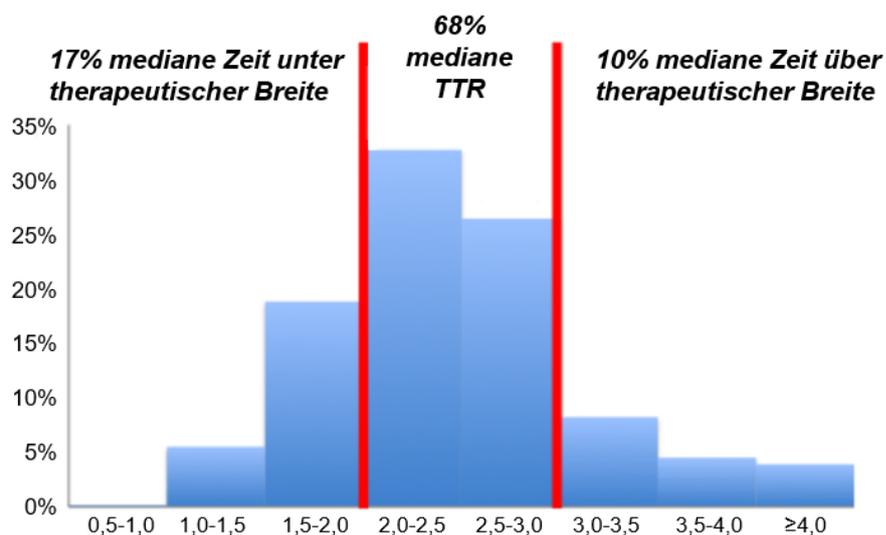
**A,** ASS und Dipyridamol wirken als generelle Thrombozytenhemmer; Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin wirken als ADP-Rezeptor-Antagonisten; **B,** VKA wie Warfarin oder Phenprocoumon wirken indirekt als kompetitive Inhibitoren der Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X bei deren Produktion in der Leber; **C,** NOAK wirken entweder über direkte Hemmung des Faktors Xa (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban), oder direkte Hemmung des Faktors IIa/ Thrombin (Dabigatran) in der Gerinnungskaskade.

**Modifiziert aus:** Kapil, N.; Datta, Y.H.; Alakbarova, N. et al. (2017): Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for Prevention of Ischemic Stroke. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 23 (4), 301–318.

Mortalität um 26% (Hart R G et al. 2007), auf Grund ihrer geringen therapeutischen Breite verlangt ihr Einsatz jedoch mit hohen Kosten und Zeitaufwand verbundene engmaschige Kontrollen des INR. Angestrebt wird ein INR zwischen 2 und 3, Werte unterhalb dieses Bereichs gehen mit einem erhöhten Thrombembolierisiko einher, Werte oberhalb des Bereichs mit einem erhöhten Blutungsrisiko.(Själänder et al. 2018)

In Kombination mit der Notwendigkeit einer hohen Compliance bei der Medikamenteneinnahme kann dies behandelnde Ärzte und Patienten vor große Herausforderungen stellen.(Caterina et al. 2013; Själänder et al. 2018) Wird dennoch eine hohe TTR erreicht, sind VKA und NOAK bezüglich Wirksamkeit vergleichbar.(Själänder et al. 2018)

Wie in Abbildung 10 ersichtlich, kam die 2015 von Pokorney et al. veröffentlichte Studie ORBIT-AF jedoch zu dem Ergebnis, dass sich lediglich 59% der erfassten INR-Werte im Zielintervall von 2 bis 3 befanden (68% mediane TTR). Paradoxe Weise lagen bei Patienten mit dem höchsten Schlaganfall- und Blutungsrisiko die niedrigsten TTR-Werte vor.(Pokorney et al. 2015) Diese Erkenntnisse unterstreichen die erwähnten Limitationen einer VKA-Therapie.



**Abbildung 10:** Ergebnisse der ORBIT-AF-Studie.

**Modifiziert aus:** Pokorney, S.D.; Simon, D.N.; Thomas, L. et al. (2015): Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. American heart journal 170 (1), 141-8, 148.e1.

- Neue orale Antikoagulantien:

NOAK zielen auf eine direkte Inhibition der Faktoren Xa und IIa (Thrombin) in der Gerinnungskaskade ab. Vorteile im Vergleich zu VKA sind eine niedrigere Tendenz zu Nahrungs- und Medikamentenwechselwirkungen, eine mindestens gleichwertige Effektivität in der Prävention und Behandlung von Thrombosen, ein niedrigeres assoziiertes Risiko für lebensbedrohliche Blutungsereignisse sowie eine höhere Nutzerfreundlichkeit und Sicherheit.(Chan et al. 2020) Dementsprechend werden sie als First-Line-Therapie empfohlen (IA-Empfehlung).(Hindricks et al. 2021)

Da NOAK zudem keine INR-Kontrollen verlangen, ist mit einer flächendeckenden Zulassung von Generika bei ihrem vermehrten Einsatz in Zukunft auch eine starke Kostenreduktion von OAK-Therapie im Allgemeinen zu erwarten.(López-López et al. 2017) Zugelassene Antagonisten sind Andexanet alfa (Apixaban und Rivaroxaban) sowie Idarucizumab (Dabigatran).

**Apixaban:** Apixaban wirkt durch Hemmung des Faktors Xa in der Gerinnungskaskade. Es erwies sich gegenüber dem VKA Warfarin in der Vermeidung ischämischer Schlaganfälle oder systemischer Embolien als überlegen und führte zu weniger Blutungsereignissen sowie einer reduzierten Mortalität.(Granger et al. 2011)

**Edoxaban:** Die Wirkung von Edoxaban basiert ebenfalls auf der Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa. Es ist Warfarin nicht unterlegen bezüglich Schlaganfall- und Embolie-Prophylaxe und führte zu einer erheblichen Reduktion von Blutungsereignissen und Mortalität.(Giugliano et al. 2013)

**Rivaroxaban:** Auch Rivaroxaban ist ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor. Es ist Warfarin bezüglich Schlaganfall- und Embolie-Prophylaxe ebenfalls nicht unterlegen. Trotz eines ähnlichen Gesamt-Blutungsrisikos konnte eine Reduktion des Risikos für intrakranielle und tödliche Blutungen festgestellt werden.(Patel et al. 2011)

**Dabigatran:** Grundlage der Wirkung von Dabigatran ist die direkte Hemmung von Thrombin (Faktor IIa) in der Gerinnungskaskade. Es weist ein ähnliches Risiko ischämischer Schlaganfälle und systemischer Embolien wie Warfarin auf, jedoch kommt es zu weniger Majorblutungen sowie bei Erhöhung der Dosis zu weniger Schlaganfällen und systemischen Embolien.(Connolly et al. 2009)

### 3.4.1.3 Alternative Therapiestrategien bei Kontraindikationen gegen OAK

Einige Patienten sind hinsichtlich verschiedener Faktoren nicht für eine OAK-Therapie geeignet. Für Patienten mit Kontraindikation gegen OAK kommt auf Grund der erwähnten pathophysiologischen Relevanz des LAA dessen operativer oder interventioneller Verschluss in Betracht.

## 3.4.2 Therapiestrategien

Die Therapie des VHF besteht aus den zwei Ansatzpunkten Frequenz- und Rhythmuskontrolle, wobei primär eine Rhythmuskontrolle angestrebt werden sollte. (Zhang et al. 2013)

### 3.4.2.1 Rhythmuskontrolle:

Die Rhythmuskontrolle hat die Wiederherstellung und Beibehaltung des Sinusrhythmus zum Ziel. Zum Einsatz kommen elektrische und medikamentöse Kardioversion, Katheter-gestützte Ablation/ Pulmonalvenenisolation, operative Eingriffe und kombiniert operative und Katheter-gestützte Eingriffe:

- Kardioversion: Die elektrische Kardioversion wird standardmäßig mit biphasischen Defibrillatoren durchgeführt, erfordert eine Sedierung des Patienten und ist neben ihrem elektiven Einsatz Mittel der Wahl in Notfallsituationen. Die bei neu ausgebrochenem VHF effektivere medikamentöse Kardioversion durch Antiarrhythmika kann unsediert durchgeführt werden – jedoch nur im elektiven Rahmen bei kreislaufstabilen Patienten. Zur Verfügung stehen die Wirkstoffe Flecainid, Propafenon, Vernakalant, Amiodaron und Ibutilid. Für beide Therapieansätze stellen beim hämodynamisch stabilen Patienten Thromben im LA angesichts der Gefahr einer Embolisation eine Kontraindikation dar. (Hindricks et al. 2021)
- Katheter-gestützte Ablation/ Pulmonalvenenisolation: Bei dem minimal-invasiven Eingriff werden die Pulmonalvenen durch gezielte Vernarbung elektrisch komplett vom Rest des Vorhofes isoliert und so die Triggerung ektopischer Schläge unterbunden. Da bisher keine signifikante Reduktion ursachenunabhängiger Mortalität, ischämischer Schlaganfälle und Majorblutungen festgestellt werden konnte, wird die Katheter-gestützte Ablation generell lediglich zur Linderung krankheitsassoziierter Symptome empfohlen. Ist jedoch im Vorfeld der Versuch einer medikamentösen Rhythmuskontrolle

gescheitert, kann die Indikation gestellt werden.(Hindricks et al. 2021) Zudem stellt die Prozedur bei Patienten mit HFrEF einen möglichen prognostischen Nutzen dar.(Marrouche et al. 2018)

- Operation:

Der 2000 von Cox et al. vorgestellte und seitdem mehrmals modifizierte Maze-Eingriff zur operativen Ablation (Cox et al. 2000) führt zwar u.a. zu einer häufigeren Rückkehr in den Sinusrhythmus, jedoch ist keine positive Auswirkung auf Endpunkte wie Lebensqualität, Hospitalisierungen, ischämische Schlaganfälle und Mortalität belegt. Dementsprechend soll der Eingriff lediglich begleitend im Rahmen einer unabhängig davon durchgeführten offenen Herzoperation und unter vorsichtiger Abwägung von Nutzen und Risiken in Erwägung gezogen werden (IIa-Empfehlung).(Hindricks et al. 2021)

- Hybrid operativer/ Katheter-gestützter Eingriff

Die Kombination der minimalinvasiv operativen epikardialen und der Katheter-gestützten endokardialen Ablation weist verglichen mit einer rein Katheter-gestützten Ablation zwar eine leicht erhöhte Komplikationsrate auf, konnte jedoch häufiger die Rückkehr zum Sinusrhythmus erreichen.(van der Heijden et al. 2019)

#### 3.4.2.2 Frequenzkontrolle:

Eine an 33 Zentren in den Niederlanden durchgeführte Studie mit einem streng ausgelegten Studienarm (Ziel-Herzfrequenz < 80 bpm in Ruhe und < 110 bpm bei leichter körperlicher Anstrengung) und einem weniger streng ausgelegten Studienarm (Zielfrequenz < 110 bpm) zeigte keinen Unterschied bezüglich klinischer Ereignisse, Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Grad) oder Hospitalisierungen.(van Gelder et al. 2010) Dementsprechend sollte laut Leitlinien ein weniger strenges Regime mit einer Zielfrequenz < 110 bpm in Erwägung gezogen werden, um das Risiko bradykarder Ereignisse zu reduzieren. Zum Einsatz kommen in erster Linie Beta-blocker (u.a. Bisoprolol, Metoprolol, Carvedilol) sowie Nicht-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker (Verapamil, Diltiazem) und Digitalisglykoside (Digoxin, Digitoxin). Bei therapierefraktären Patienten sollte eine AV-Knoten-Ablation und Schrittmacherimplantation erwogen werden.(Hindricks et al. 2021)

### 3.4.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

#### 3.4.3.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die von Rienstra et al. veröffentlichte Studie RACE unterstrich, dass ein präventiver Ansatz mit Fokus auf Erkennung und Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen (u.a. durch Aldosteronantagonisten, Statine, ACE-Hemmer, Rehabilitationsmaßnahmen, Diät und Lebensstilberatung) bei Patienten mit persistierendem VHF und Herzinsuffizienz zu einer besseren Beibehaltung des Sinusrhythmus führt.(Rienstra et al. 2018) Essentiell ist die Eindämmung modifizierbarer Risikofaktoren durch Lebensstilinterventionen wie Gewichtsabnahme bei Adipositas (allgemeine Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils), verminderten Alkoholkonsum (Reduktion des Thrombembolie-, Blutungs- und Arrhythmierisikos) sowie körperliche Aktivität in moderatem Rahmen.(Hindricks et al. 2021)

#### 3.4.3.2 Begleiterkrankungen

Ferner gilt es, Begleiterkrankungen wie Arrhythmie-induzierte Kardiomyopathie, arterielle Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus und Schlafapnoesyndrom, die als eigenständige Modulatoren auf den Schweregrad und die Prognose des VHF wirken, zu diagnostizieren und adäquat zu therapieren.(Hindricks et al. 2021)

## 3.5 Der interventionelle Vorhofohrverschluss (LAAO)

Im Folgenden werden Geschichte, Indikation, eingesetzte Devices und technische Durchführung des LAAO beschrieben.

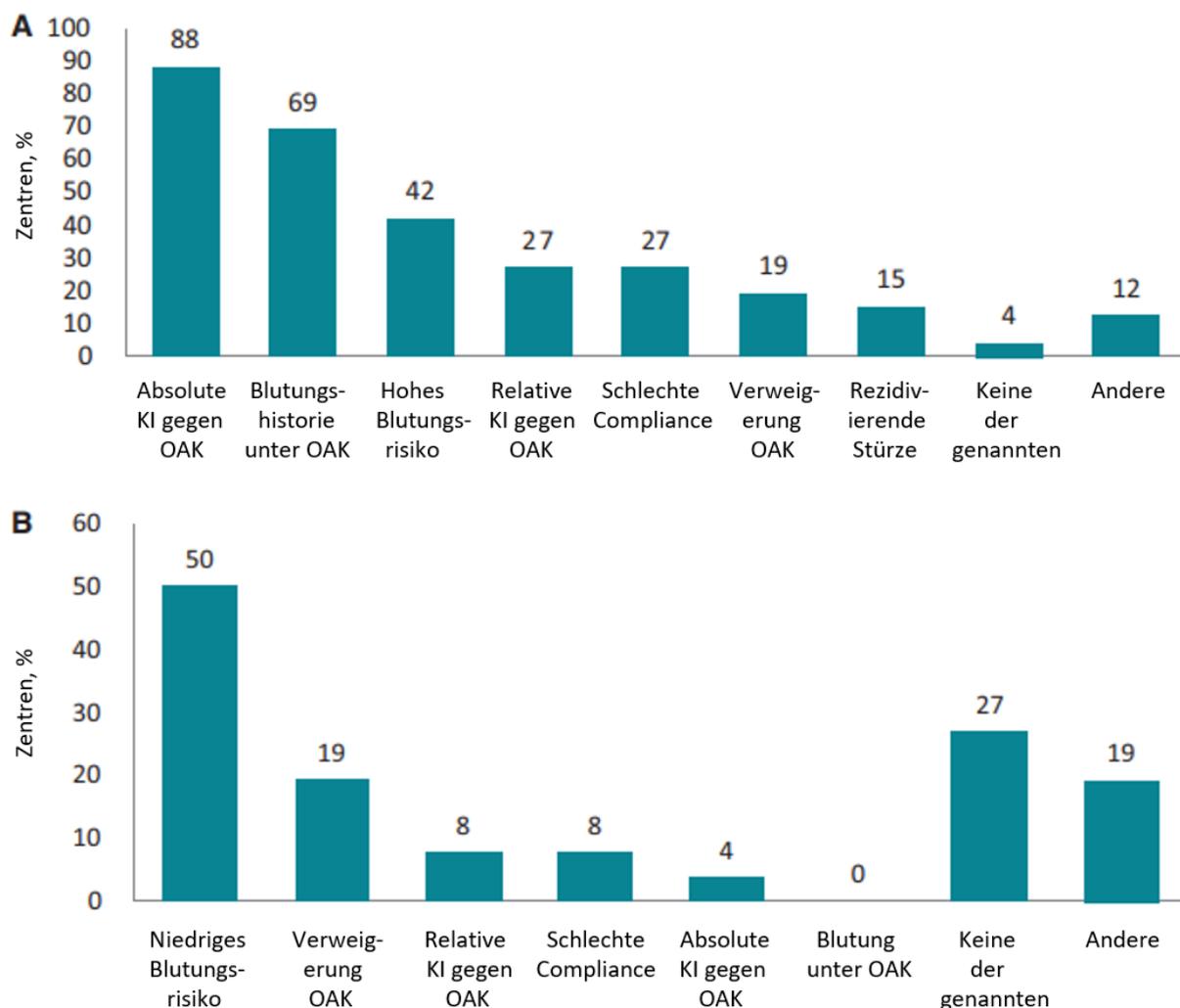
### 3.5.1 Operativer Vorhofohrverschluss als Vorreiter

VHF und das LAA werden seit langer Zeit mit ischämischen Schlaganfällen in Verbindung gebracht. So schlug William Dock 1946 den Verschluss des LAA als Option für Patienten mit rheumatischer Mitralklappenstenose vor.(Alsagheir et al. 2019) 1949 berichtete Madden erstmals von zwei Patienten, die sich einem operativen LAA-Verschluss unterzogen und hob das vom LAA ausgehende thrombembolische Risiko hervor – in den 1950er Jahren kam es jedoch bei weiteren durchgeführten Operationen zu hohen Komplikationsraten.(Alsagheir et al. 2019) James Cox führte 1987 erstmals die sicherere Maze-Operation durch – einen Ablationseingriff, bei dem zudem das LAA verschlossen wird. Durch vermehrten TEE-Einsatz konnten zudem die Erfolgsraten

des Eingriffes besser bewertet werden.(Alsagheir et al. 2019; Cox et al. 2000) Schließlich kam es 2001 zum ersten interventionellen Einsatz eines LAA-Verschlussdevice, dem PLAATO-Device.(Meier et al. 2014)

### 3.5.2 Indikationsstellung

Als absolute Kontraindikation für OAK gelten aktive, schwere Blutung, bei der die Quelle identifiziert und therapiert werden kann, assoziierte Komorbiditäten wie schwere Thrombozytopenie und schwere Anämie sowie ein kürzlich aufgetretenes lebensbedrohliches Blutungsereignis.(Hindricks et al. 2021) Eine 2017 an 33 LAAO ausübenden Zentren in Europa durchgeführte Umfrage ergab, dass 88% der Zentren



**Abbildung 11:** Ergebnisse einer Umfrage an 33 europäischen Zentren über Indikationen (A) und Kontraindikationen (B) zum LAAO.

**Modifiziert aus:** Tilz, R.R.; Potpara, T.; Chen, J. et al. (2017): Left atrial appendage occluder implantation in Europe: indications and anticoagulation post-implantation. Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 19 (10), 1737–1742.

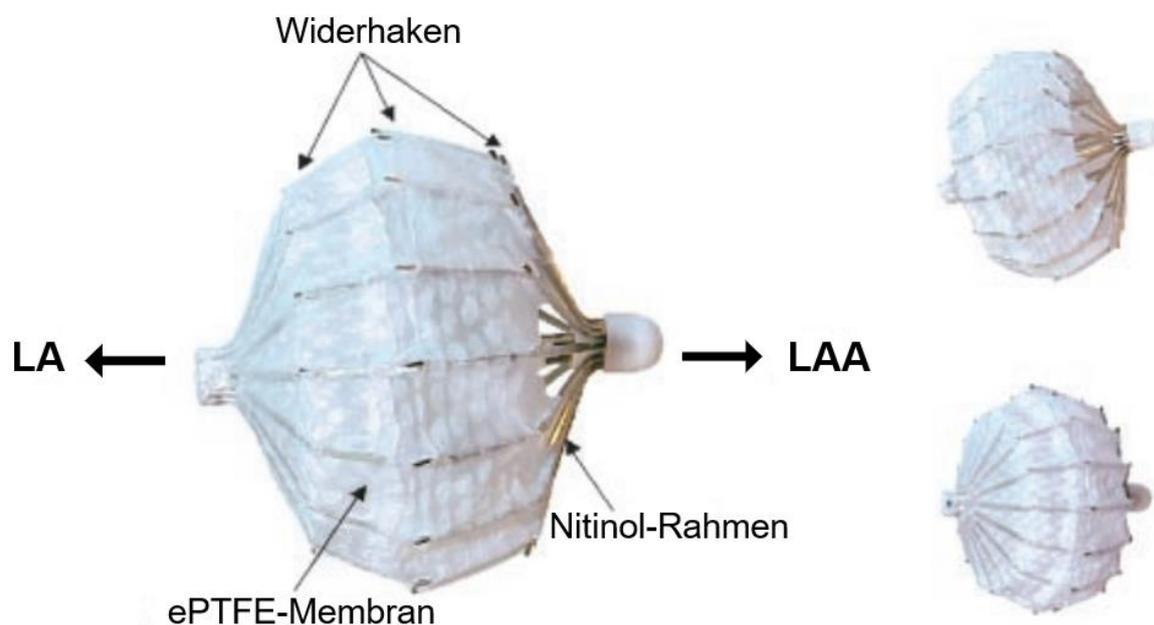
bei einer der genannten absoluten Kontraindikationen für OAK einen LAAO in Erwägung ziehen, 69% bei Blutungshistorie unter OAK, 42% bei hohem Blutungsrisiko, 27% bei relativen Kontraindikationen für OAK, 27% bei schlechter Medikationscompliance, 19% bei Medikationsverweigerung sowie 15% bei rezidivierenden Stürzen. 50% der Zentren sahen als Kontraindikation für einen LAAO ein niedriges Blutungsrisiko (siehe Abbildung 11).(Tilz et al. 2017)

### 3.5.3 Verschluss-Systeme

Zum Verschluss des LAA kommen verschiedene Systeme zum Einsatz, die über einen endokardialen, epikardialen oder kombiniert endo- und epikardialen Zugang funktionieren. Der Katheter-gestützte, endokardiale LAAO stellt die am häufigsten verwendete und am besten erforschte Technik dar – wichtigste Vertreter sind das PLAATO-Device (ev3 Endovascular Inc., Plymouth, MN, USA), der AMPLATZER Cardiac Plug (ACP) und das AMPLATZER Amulet (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) sowie die WATCHMAN-Devices erster und zweiter Generation (Boston Scientific Corp., Marlborough, MA, USA). Das LARIAT-System (SentreHEART Inc., Redwood City, CA, USA) erfordert einen endo- und epikardialen Zugang, hinterlässt jedoch kein Fremdmaterial im Körper. Der im Rahmen einer begleitend durchgeführten offenen Herzoperation einsetzbare ATRICLIP (AtriCure Inc., Mason, OH, USA) wird epikardial an der Basis des LAA eingesetzt. Weitere, auf Grund spärlicher Datenlage lediglich namentlich erwähnte Devices sind Coherex WaveCrest (Coherex Medical Inc., Salt Lake City, UT, USA), LAMBRE (Lifetech Scientific Corp., Shenzhen, Volksrepublik China) sowie das Occlutech-Device (Occlutech, Jena).(Chava et al. 2018)

### 3.5.3.1 PLAATO-Device (ev3 Endovascular Inc., Plymouth, MN, USA)

Das PLAATO-Device (engl.: percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion; perkutaner kathetergestützter LAAO) war das erste zugelassene LAA-Verschlussdevice und wurde 2001 in Frankfurt am Main nach erfolgreicher Testung an einem Hund (Nakai et al. 2002) erstmals einem Menschen implantiert. Der Okkluder bestand aus einem selbstexpandierenden Nitinol-Käfig, der entlang seiner Streben zahlreiche kleine Widerhaken zur Verankerung im Gewebe besaß und von einer mit Polytetrafluoräthylen beschichteten, lichtdurchlässigen Membran bedeckt war. (Obeid et al. 2020)



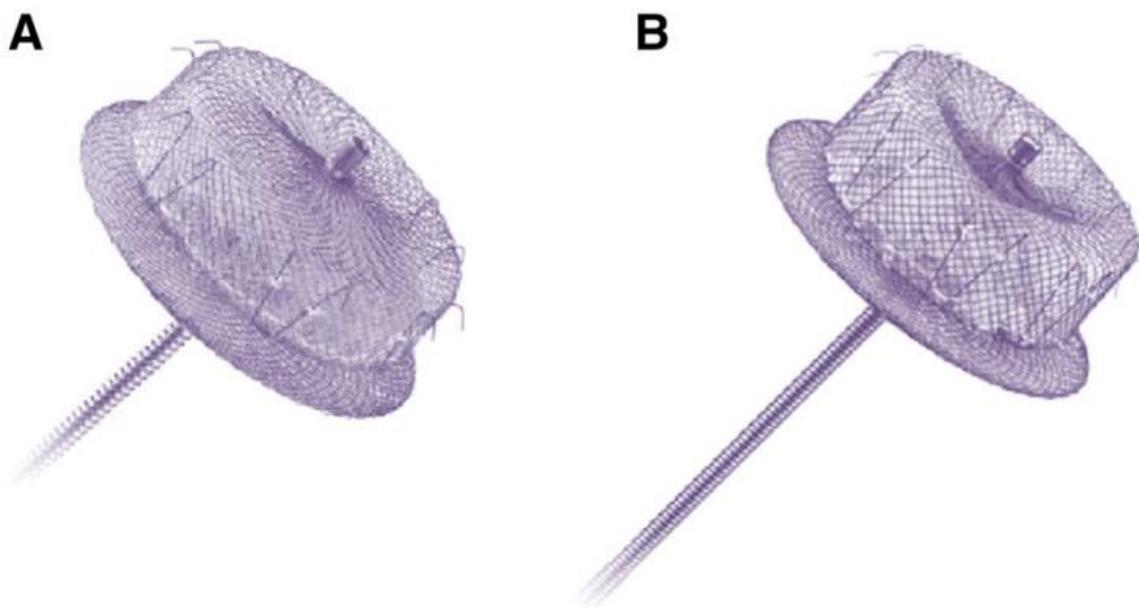
**Abbildung 12:** PLAATO-Verschlussdevice.

**Modifiziert aus:** Sievert, H.; Lesh, M.D.; Trepels, T. et al. (2002): Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation* 105 (16), 1887–1889.

Eine 2002 von Sievert et al. veröffentlichte Studie bescheinigte dem System eine hohe Praktikabilität und Sicherheit. (Sievert et al. 2002) Nach weiteren vielversprechenden Ergebnissen bei größeren Patientenkohorten konnten Block et al. in einer 2009 veröffentlichten, prospektiven, multizentrischen 5-Jahres-Studie eine Reduktion des Schlaganfall-/ TIA-Risikos von den (mittels CHADS<sub>2</sub>-Score bestimmten) zu erwartenden 6,6% pro Jahr auf 3,8% pro Jahr demonstrieren. (Block et al. 2009) Dennoch wurde das PLAATO-System 2006 aus kommerziellen Gründen vom Markt genommen. (Obeid et al. 2020)

### 3.5.3.2 AMPLATZER-Devices (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA)

In einer 2002 veröffentlichten Studie beschrieben Meier et al. hinsichtlich Praktikabilität und Effektivität positive Erfahrungen an 15 Patienten, denen ein bis dato eigentlich zum Verschluss von VSD oder PFO vorgesehenes AMPLATZER-Device ins LAA implantiert wurde. (Meier et al. 2003) Schwierigkeiten bei der Passform des zweckentfremdeten Okkluders resultierten in einer Umänderung der Form. (Meier et al. 2018)



**Abbildung 13:** AMPLATZER LAAO-Devices.

**A,** AMPLATZER Cardiac Plug (1. Generation); **B,** AMPLATZER Amulet (2. Generation).

**Aus:** Gloekler, S.; Shakir, S.; Doblies, J. et al. (2015): Early results of first versus second generation Amplatzer occluders for left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 104 (8), 656–665.

Auf Grund hoher Embolisationsraten wurde 2008 ein speziell für LAAO entworfenes AMPLATZER-Device auf den Markt gebracht, der ACP. Er bestand aus einer proximalen selbstexpandierenden Nitinol-Scheibe, die distal durch ein kurzes, flexibles Band mit einer zentralen Struktur aus sechs Paaren stützender Haken verbunden war und stand in acht Größen zur Verfügung. Nach ersten vielversprechenden Erfahrungen zeigte auch eine 2016 von Tzikas et al. publizierte große, europäische, multizentrische Studie eine Reduktion des jährlichen Blutungs- und Thromboembolierisikos um 61% und 59% im Vergleich mit gemäß HAS-BLED- und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score bestimmten zu erwartenden Werten. (Tzikas et al. 2016; Obeid et al. 2020) 2014 kam es zur Zulassung der zweiten Generation LAA-spezifischer AMPLATZER-

Devices in Europa, dem Amulet. Das Device ist in acht Größen erhältlich und verfügt über ein längeres flexibles Band, das die proximale Scheibe mit einer tieferen zentralen Struktur verbindet, die wiederum bis zu zehn Paare stützender Drähte oder Haken besitzt. Erste Ergebnisse eines Vergleichs zu seinem Vorgänger ACP bescheinigten Amulet keinen Nachteil bis hin zu einem leichten Vorteil bezüglich Eingriffserfolgs- und Komplikationsrate.(Gloekler et al. 2015)

Vorläufige Studienergebnisse zeigten, dass der Okkluder bei 99% der Patienten erfolgreich implantiert werden konnte, schwere periprozedurale Komplikationen ( $\leq 7$  Tage postinterventionell) traten nach einer Follow-Up-Zeit von bis zu drei Monaten in 3% und schwere Device-assoziierte Ereignisse in 6% der Fälle auf.(Landmesser et al. 2017) Dies unterstrichen die 2020 von Hildick-Smith et al. veröffentlichten finalen Ergebnisse der Studie. So betrug nach zweijährigem Follow-Up die Erfolgsquote der Implantation 99,1%, schwere periprozedurale Komplikationen ( $\leq 7$  Tage postinterventionell) kamen bei 4,0%, Device-assoziierte Thromben bei 1,6% der Patienten vor. Das Schlaganfall-Risiko wurde, verglichen mit dem anhand des  $CHA_2DS_2$ -VASc-Score prognostizierten Wertes, um 67% auf 2,2% pro Jahr gesenkt, zu Majorblutungen kam es innerhalb des ersten Follow-Up-Jahres bei 10,1% sowie innerhalb des zweiten bei 4,0% der Studienteilnehmer.(Hildick-Smith et al. 2020)

### 3.5.3.3 WATCHMAN-Device (Boston Scientific Corp., Marlborough, MA, USA)

Das WATCHMAN-Device wurde erstmals 2002 in Siegburg implantiert und ist das einzige sowohl in der EU als auch in den USA als Alternative zu VKA zugelassene LAEO-Device sowie das einzige, dessen Einsatz in zwei RCT mit VKA-Therapie verglichen wurde.(Obeid et al. 2020) Die PROTECT-AF-Studie bewies eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich des zusammengesetzten Wirksamkeitsendpunktes ischämischer/ hämorrhagischer Schlaganfall, kardiovaskulärer/ unerklärter Tod und systemische Embolie.(Fountain et al. 2006) Die PREVAIL-Studie zeigte 2014 eine Reduktion prozeduraler Komplikationen von 8,7% in PROTECT-AF auf 4,2% ( $p = 0,0004$ ). (Holmes et al. 2014) Ferner zeigten auch nach der Zulassung in den USA im Jahre 2012 zur Sicherheit des WATCHMAN-Device durchgeführte Studien eine beträchtliche Abnahme an prozeduralen Komplikationen.(Obeid et al. 2020) Das ursprüngliche WATCHMAN-Device bestand aus einem selbstexpandierenden Nitinol-Rahmen sowie einer Quallen-ähnlichen PET-Kappe und war in fünf Größen erhältlich.(Romero et al. 2014) Die neuere Generation, das WATCHMAN FLX, ist insgesamt

kürzer, hat eine größere Anzahl an Streben sowie J-förmige Fixierungshaken für eine bessere Stabilität.(Kar et al. 2021) In der 2021 veröffentlichten, nicht-randomisierten Studie PINNACLE FLX zur neuen WATCHMAN-Generation kam es bei 0,5% der Patienten zu Sicherheitsereignissen.(Kar et al. 2021) Dies entspricht einem geringeren Risiko als bei Studien zum Vorgängermodell. Die Inzidenz des primären Wirksamkeitsendpunktes LAA-Verschluss betrug 100% und übertraf damit das gesetzte Ziel von 97%.(Kar et al. 2021)

#### 3.5.3.4 LARIAT-System (SentreHEART Inc., Redwood City, CA, USA)

Das LARIAT-System ermöglicht die Abbindung des LAA über einen kombiniert endokardialen (transseptalen) und epikardialen (subxiphoidalen) Zugang. Bei dem Eingriff wird das LAA funktionell vom Rest des Herzens isoliert, wodurch es nach kurzer Zeit atrophiert. Da keinerlei Fremdmaterial im Körper verbleibt, benötigen Patienten keine postinterventionelle antithrombotische Therapie. Das LARIAT-System kann in Erwägung gezogen werden, wenn das LAA zu groß für Verschlussdevices ist.(Chava et al. 2018)

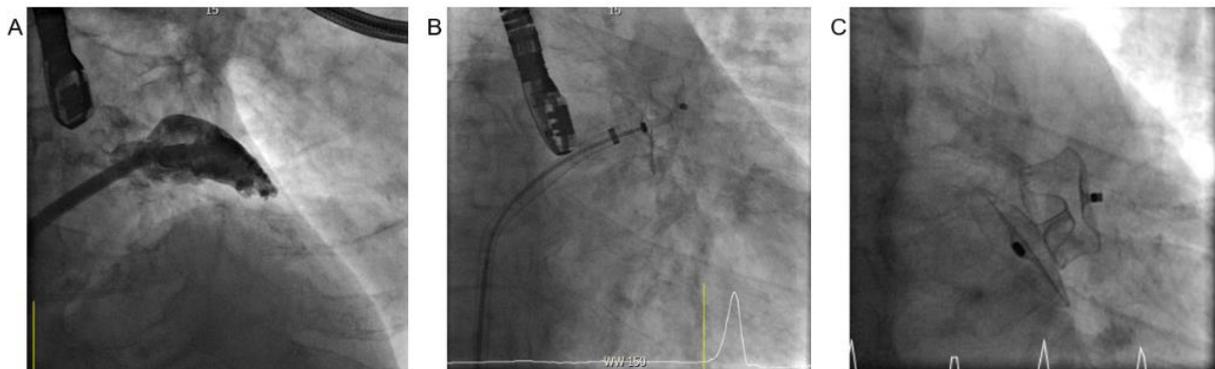
#### 3.5.4 Technische Durchführung

Im Folgenden wird die Implantation der in vorliegender Studie verwendeten Devices AMPLATZER (ACP und Amulet) und WATCHMAN beschrieben. Ziel der im Herzkatheterlabor durchgeführten Intervention ist die funktionelle Abtrennung des LAA vom restlichen Herzen zur Vermeidung hiervon ausgehender thrombembolischer Ereignisse (ischämischer Schlaganfall/ systemische Embolie). Wurde die Indikation zum LAAO gestellt, muss vor der Prozedur unabhängig vom verwendeten Device mittels TEE oder CT ein LAA-Thrombus ausgeschlossen und beurteilt werden, ob die LAA-Anatomie des Patienten für einen Verschluss geeignet ist.(Gianni et al. 2020) Zudem wird eine antibiotische Prophylaxe verordnet.(Backer et al. 2014) Entscheidend für die Auswahl der Device-Größe sind Breite der LAA-Landezone und Tiefe des LAA. Die Devices sollten etwas zu groß gewählt werden, um eine stabile Position zu garantieren, jedoch nicht zu groß, da sonst die Gefahr einer Kompression des RCX und Device-Embolisation besteht.(Gianni et al. 2020) Der Eingriff findet unter Analgosedierung oder Vollnarkose statt und wird durch Fluoroskopie und TEE oder intrakardiale Echokardiographie gesteuert.(Gianni et al. 2020; Matsumoto und Kar 2014)

Zu Beginn wird die V. femoralis in der Leiste des Patienten punktiert und über einen

Führungsdraht eine transseptale Schleuse mit Transseptalnadel in den rechten Vorhof vorgeschoben. Anschließend an die transseptale Punktion erfolgt unter Vollheparinierung eine angiographische Darstellung des LAA. Nach echokardiographischer und angiographischer Größenbestimmung wird der LAA-Occluder platziert, die Position kann gegebenenfalls korrigiert werden. Mittels TEE oder Fluoroskopie werden abschließend die korrekte Positionierung, die Stabilität und der adäquate Verschluss überprüft. Bei adäquatem Ergebnis wird das Device freigegeben, indem der Verbindungsdraht abgeschraubt wird.(Gianni et al. 2020)

Gonzalez et al. beschrieben, dass mit LAAO assoziierte Komplikationen üblicherweise früh in der periprozeduralen Periode auftreten. Analog zu steigender Erfahrung des behandelnden Kardiologen nehmen sie signifikant ab.(Cruz-Gonzalez et al. 2014)



**Abbildung 14:** **A,** Darstellung des LAA mittels Kontrastmittel; **B,** LAA-Okkluder (noch mit Delivery-Device verbunden); **C,** LAA-Okkluder in situ.

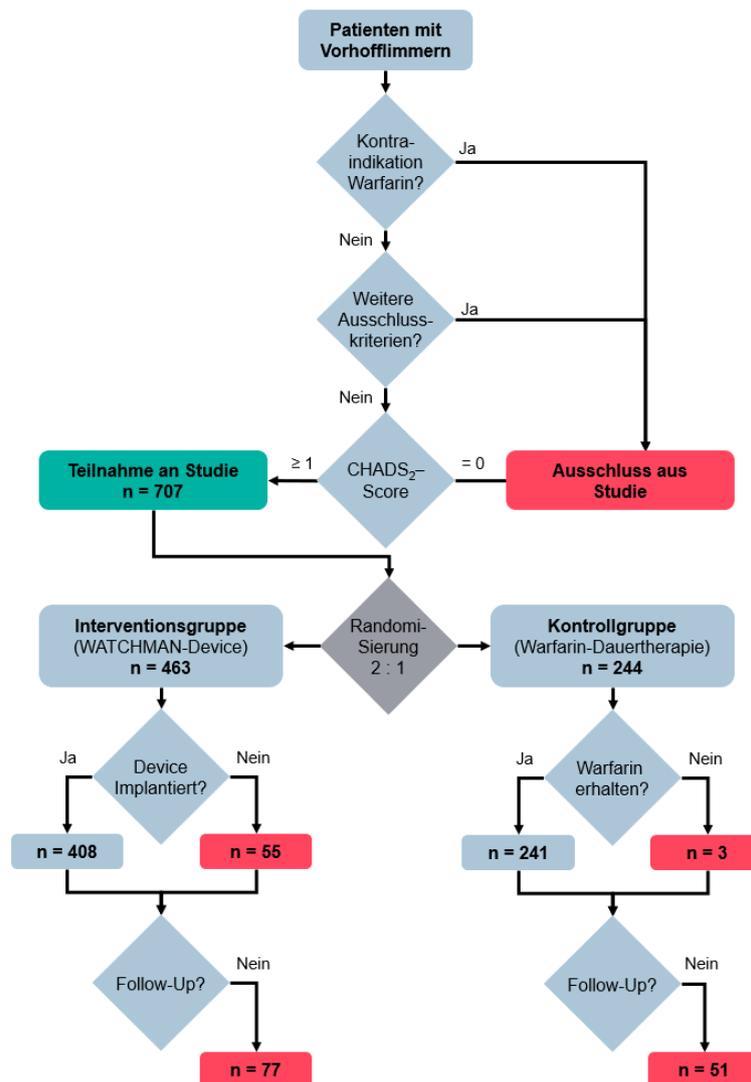
## 3.6 Datenlage zum interventionellen Vorhofschluss

Im Folgenden werden die drei RCT PROTECT AF, PREVAIL und PRAGUE-17, zwei relevante nicht-randomisierte Studien sowie die Perspektive in der Forschung zum LAAO erläutert.

### 3.6.1 PROTECT AF

Ziel der multizentrischen, prospektiven, unverblindeten, randomisierten Studie PROTECT AF war der Vergleich zwischen einer Interventionsgruppe, deren Teilnehmern das WATCHMAN-Device implantiert wurde und einer Kontrollgruppe, die eine OAK mit dem VKA Warfarin erhielten. Es sollte untersucht werden, ob die Intervention eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich Schlaganfallprophylaxe im Vergleich zur medikamentösen Therapie aufweist.(Fountain et al. 2006) Einen Überblick über Patientenauswahl und anschließende Randomisierung bietet Abbildung 15.

In der Interventionsgruppe lag der mittlere CHADS<sub>2</sub>-Score bei  $2,2 \pm 1,2$ , der mittlere CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score bei  $3,4 \pm 1,5$ . 43,2% litten unter paroxysmalem, 34,6% unter persistierendem, 21,0% unter permanentem und 1,3% unter unbekanntem VHF. In der Kontrollgruppe lagen die Werte respektive bei  $2,3 \pm 1,2$ ,  $3,7 \pm 1,6$ , 40,6%, 38,1%, 20,5% und 0,8%. Postinterventionell wurde eine antithrombotische Therapie eingeleitet, um die Endothelialisierung des Device zu ermöglichen – initial erhielten die Patienten für 45 Tage Warfarin mit einem Ziel-INR zwischen 2,0 und 3,0 sowie ASS, anschließend wurde bei Nachweis eines adäquaten LAA-Verschlusses Warfarin abgesetzt und eine duale APT mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel bis sechs Monate postinterventionell verordnet. Nach Ablauf der sechs Monate kam eine dauerhafte ASS-Monotherapie zum Einsatz. Der zusammengesetzte primäre Wirksamkeitsendpunkt beinhaltete ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall, kardiovaskulären oder ungeklärten Tod und systemische Embolie. Der primäre Sicherheitsendpunkt enthielt periprozedurale Ereignisse (behandlungsbedürftiger Perikarderguss, Schlaganfall oder Device-Embolisation) und Majorblutungen.(Reddy et al. 2013)



**Abbildung 15:** Patientenauswahl und Randomisierung PROTECT AF-Studie.

**Patienten mit Vorhofflimmern,** Paroxysmales, persistierendes oder permanentes nicht-valvuläres VHF; Warfarin absetzbar nach erfolgreichem LAAO;

**Weitere Ausschlusskriterien,** Herzinsuffizienz NYHA IV; Myokardinfarkt vor  $\leq 3$  Monaten; ASD oder Vorhofseptum-Reparatur oder -Verschlussdevice; Einmalige VHF-Episode; Kardioversion oder Ablation in  $\leq 30$  Tagen geplant; Ruhepuls  $> 110$ ; Vorübergehendes VHF; Mechanische Herzklappenprothese; LAA-Obliteration; Herztransplantation; Symptomatische Karotiden-Erkrankung; Embolischer Schlaganfall/ TIA vor  $\leq 30$  Tagen; Indikation für Langzeit-Warfarin-Therapie; Thrombozytopenie/ Anämie; ASS-Kontraindikation; Teilnahme an anderer Zulassungs-Studie; Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft während Studie; Aktive Infektion jeglicher Art; Terminale Erkrankung mit Lebenserwartung  $< 2$  Jahren; LVEF  $< 30\%$ ; im TEE intrakardialer Thrombus  $\leq 2$  Tage vor Intervention; PFO; Schwere Mitralklappenstenose; Komplexes Aortenatherom mit mobilem Plaque der Aorta descendens und/ oder des Aortenbogens; Kardialer Tumor; Maximale LAA-Ostium-Weite  $> 32$  oder  $< 17$  mm; Maximale LAA-Länge  $<$  maximale LAA-Ostiumweite.

**Modifiziert aus:** Fountain, R.B.; Holmes, D.R.; Chandrasekaran, K. et al. (2006): The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial. American heart journal 151 (5), 956–961. Reddy, V.Y.; Doshi, S.K.; Sievert, H. et al. (2013): Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. Circulation 127 (6), 720–729.

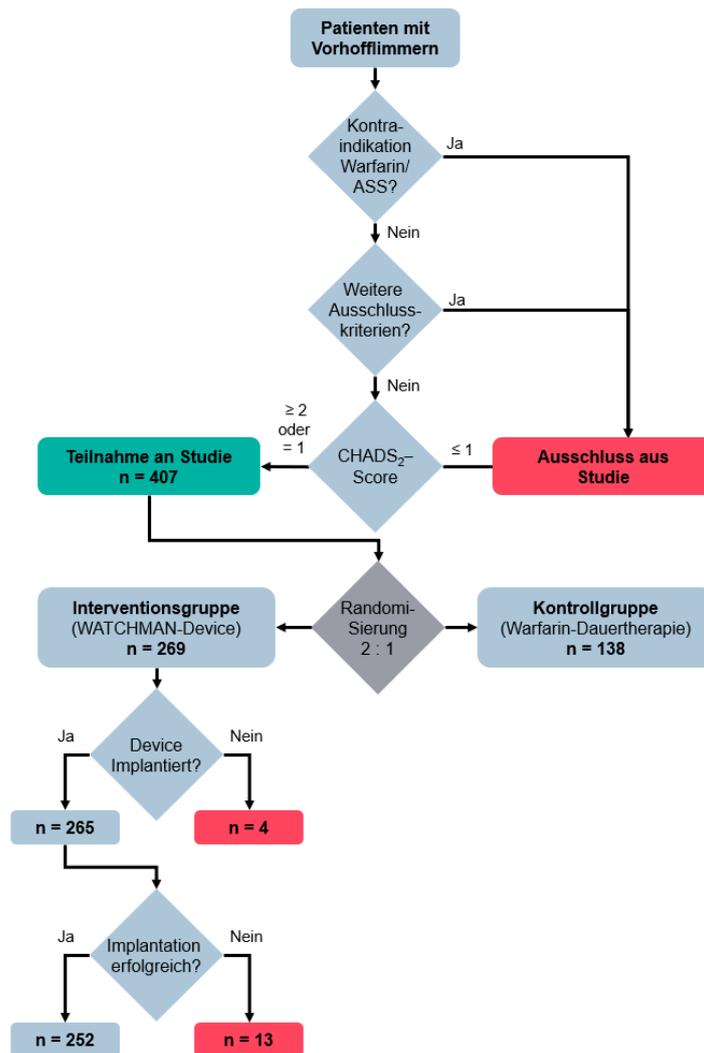
Letztere werden von der ISTH als tödliche Blutungen, symptomatische Blutungen in ein kritisches Organ (intrakraniell, spinal, okulär, perikardial, artikulär, intramuskulär mit Compartment-Syndrom, retroperitoneal), Blutungen mit Hb- Abfall  $\geq 2\text{g/dl}$  oder Blutungen mit Transfusion von  $\geq 2$  Erythrozytenkonzentraten definiert. (Franco et al. 2020) Während der 2,3-jährigen Follow-Up-Phase wurden in der Interventionsgruppe über 1025,7 PJ 31 (3,0 Ereignisse/ 100 PJ) sowie in der Kontrollgruppe über 562,7 PJ 24 primäre Wirksamkeitsereignisse (4,3 Ereignisse/ 100 PJ) erfasst. Das RR der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe betrug 0,71. Die zusammengesetzte primäre Wirksamkeitsereignis-Rate war 3,0% pro Jahr (95% KI; 2,1%-4,3% pro Jahr) in der Interventionsgruppe und 4,3% pro Jahr (95% KI; 2,6%-5,9% pro Jahr) in der Kontrollgruppe (0,71 RR; 95% KI; 0,44-1,30). Die Wahrscheinlichkeit einer Nicht-Unterlegenheit des zusammengesetzten primären Wirksamkeitsendpunktes der Interventionsgruppe im Vergleich zu dem der Kontrollgruppe lag bei  $> 0,999$ . Zudem wurden in 979,9 PJ in der Interventionsgruppe 54 primäre Sicherheitsereignisse registriert (5,5 Ereignisse/ 100 PJ), in der Kontrollgruppe lag die Zahl in 554,6 PJ bei 20 (3,6 Ereignisse/ 100 PY) – hier betrug das RR 1,53. Die Sicherheitsereignis-Rate war mit 5,5% pro Jahr (95% KI; 4,2%-7,1% pro Jahr) in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe (3,6% pro Jahr; 95% KI; 2,2%-5,3% pro Jahr). (Reddy et al. 2013)

### 3.6.2 PREVAIL

Auf Grund der hohen Komplikationsrate in der PROTECT-AF-Studie wurde ein weiterer RCT zum Thema entworfen – die multizentrische, prospektive, randomisierte Studie PREVAIL. (Holmes et al. 2014) Abbildung 16 bietet einen Überblick über Patientenauswahl und anschließende Randomisierung.

In der Interventionsgruppe lag der mittlere CHADS<sub>2</sub>-Score bei  $2,6 \pm 1,0$ ; 48,7% der Patienten litten unter paroxysmalem, 31,6% unter persistierendem sowie 15,6% unter permanentem VHF, bei 2,6% der Patienten lag ein Schrittmacherrhythmus vor, bei 1,5% war die Art des VHF unbekannt. In der Kontrollgruppe lagen die Werte respektive bei  $2,6 \pm 1,0$ , 51,4%, 28,3%, 15,9%, 3,6% und 0,7%. TEE-Kontrollen erfolgten nach 45 Tagen, sechs Monaten und zwölf Monaten. (Holmes et al. 2014)

In der Interventionsgruppe folgte die postinterventionelle antithrombotische Therapie dem Regime der PROTECT AF-Studie – entsprechend wurden initial Warfarin und ASS für 45 Tage verabreicht, bei Nachweis eines suffizienten LAA-Verschlusses im



**Abbildung 16:** Patientenauswahl und Randomisierung PREVAIL-Studie.

**Patienten mit Vorhofflimmern**, Paroxysmales, persistentes oder permanentes nicht-valvuläres Vorhofflimmern;  
**Weitere Ausschlusskriterien**, Langzeit-Antikoagulation mit anderer Indikation als Vorhofflimmern; Innerhalb 90 Tage vor Teilnahme stattgefundener Schlaganfall/ TIA; Symptomatische Karotiden-Erkrankung; Behandlungsbedürftiges PFO oder ASD; Indikation zur Clopidogrel-Therapie; **CHADS<sub>2</sub>-Score = 1**, Studienteilnahme bei Frauen  $\geq 75$  Jahre; LVEF  $\geq 30\%$  (jedoch  $< 35\%$ ); Alter 65 - 74 Jahre und entweder DM oder KHK; Alter  $\geq 65$  Jahre mit Herzinsuffizienz; Wenn kein Kriterium zutreffend, Studienausschluss.

**Modifiziert aus:** Holmes, D.R.; Kar, S.; Price, M.J. et al. (2014): Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *Journal of the American College of Cardiology* 64 (1), 1–12.

TEE wurde anschließend Warfarin abgesetzt und durch Clopidogrel ersetzt. Nach sechs Monaten folgte auch hier der Umstieg auf eine ASS-Monotherapie. In der Kontrollgruppe wurde Warfarin verabreicht, der Ziel-INR von 2-3 wurde über einen Zeitraum von sechs Monaten alle zwei Wochen sowie nach Ablauf eines Monats überprüft, um eine eventuelle Dosisanpassung vornehmen zu können. (Holmes et al. 2014)

PREVAIL beinhaltete drei gleichwertige ko-primäre Endpunkte. Erster Endpunkt war die primäre Wirksamkeit und beinhaltete ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall, systemische Embolie und kardiovaskulären/ unerklärten Tod. Zweiter Endpunkt war die spät-ischämische Wirksamkeit und bestand aus ischämischem Schlaganfall oder systemischer Embolie > 7 Tage nach Ablauf der Randomisierung. Dritter Endpunkt war die frühe Sicherheit und betraf nur die Interventionsgruppe: er beinhaltete Tod jeglicher Ursache, ischämischen Schlaganfall, systemische Embolie oder Device- bzw. Prozedur-assoziierte Ereignisse, die zwischen Randomisierung und innerhalb von sieben Tagen postinterventionell oder während der prozedurbedingten Hospitalisation chirurgisch am offenen Herzen oder durch große endovaskuläre Interventionen versorgt werden mussten. Aus letzterem Endpunkt ausgenommen wurden Kathetergestützte Perikarderguss-Drainage, chirurgisches Snaring des embolisierten Device sowie nichtoperative Therapie von Zugangskomplikationen. (Holmes et al. 2014)

Nach Ablauf der fünfjährigen Follow-Up-Phase wurden in der Interventionsgruppe 37 im ersten ko-primären Wirksamkeitsendpunkt definierte Ereignisse auf 1038,3 PJ (3,7 Ereignisse/ 100 PJ) und in der Kontrollgruppe 15 auf 530,4 PJ (2,9 Ereignisse/ PJ) registriert, einem RR von 1,29 entsprechend. Das berechnete 18-Monats-Risiko des ersten ko-primären Wirksamkeitsendpunktes war 0,066 in der Interventionsgruppe und 0,051 in der Kontrollgruppe, woraus sich ein mittleres 18-Monats-Risiko-Verhältnis von 1,33 (95% Kreditabilitätsintervall: 0,78-2,13) ableiten ließ. Es wurde keine statistische Nicht-Unterlegenheit erreicht. (Reddy et al. 2017)

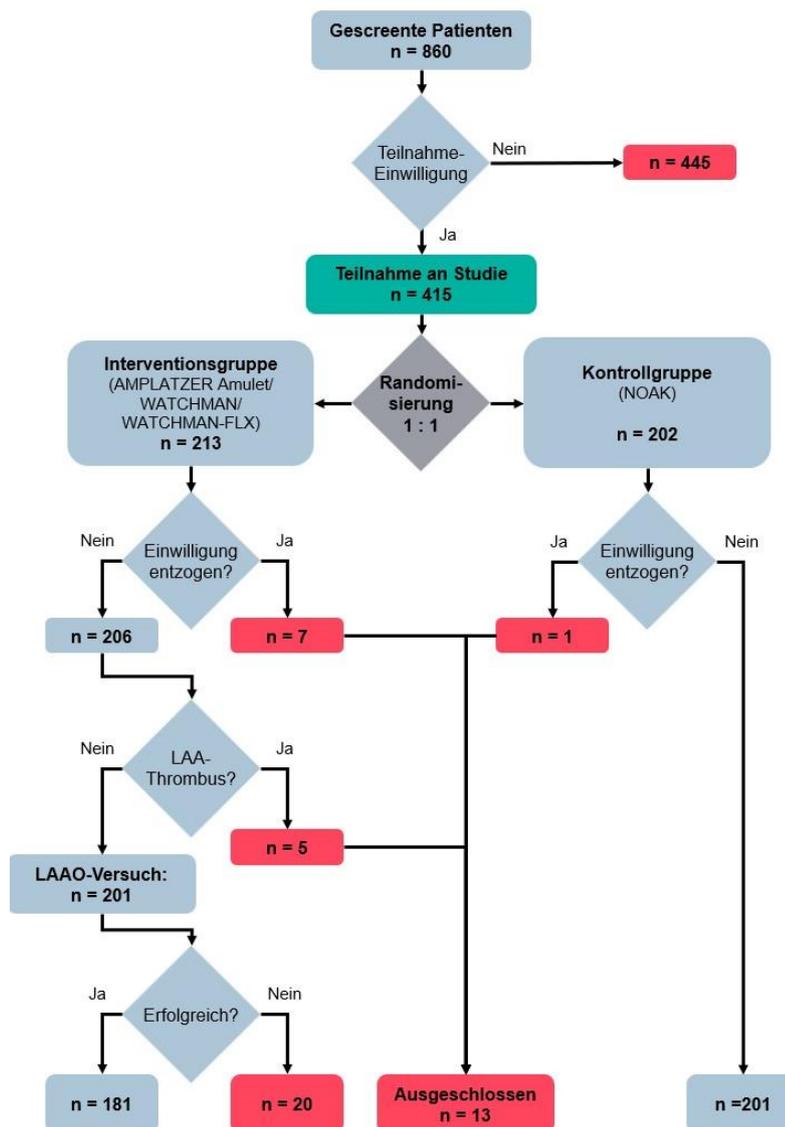
Das errechnete 18-Monats-Risiko des zweiten ko-primären Wirksamkeits-Endpunktes betrug 0,0255 in der Interventionsgruppe und 0,0135 in der Kontrollgruppe (Risikounterschied 0,0120; 95% CI: -0,0036-0,0275). Hier erreichte das WATCHMAN-Device eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Warfarin. (Reddy et al. 2017)

Zu frühen Sicherheitsereignissen gemäß drittem ko-primären Endpunkt kam es bei 2,2% der Interventionsgruppe, es traten zwei Device-Embolisationen sowie jeweils ein(e) arterio-venöse Fistel, Herzbeutelperforation, Perikarderguss mit Herzbeuteltamponade und transfusionsbedürftige Majorblutung auf. (Holmes et al. 2014)

### 3.6.3 PRAGUE-17

Die 2020 von Osmančik et al. veröffentlichte multizentrische, prospektive, randomisierte Studie PRAGUE-17 untersuchte den LAAO mit Amulet, WATCHMAN oder WATCHMAN FLX bezüglich Nicht-Unterlegenheit gegenüber dauerhafter NOAK-Therapie. War es zwar bereits bekannt, dass NOAK ein besseres Sicherheitsprofil als VKA aufwiesen, so war ihr Effekt auf das kardiovaskuläre und neurologische Outcome verglichen mit LAAO bis dato noch unerforscht. (Osmančik et al. 2020) Abbildung 17 stellt das Patientenauswahl-, Randomisierungs- und Follow-Up-Verfahren von PRAGUE-17 dar. Patienten in der Interventionsgruppe waren im Mittel  $73,4 \pm 6,7$  Jahre alt, in der Kontrollgruppe  $73,2 \pm 7,2$ . Der mittlere CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score lag in beiden Gruppen gleichermaßen bei  $4,7 \pm 1,5$ , der mittlere HAS-BLED-Score belief sich in der Interventionsgruppe auf  $3,1 \pm 0,9$  und in der Kontrollgruppe auf  $3,0 \pm 0,9$ . In der Interventionsgruppe litten 26,4% unter paroxysmalem, 23,4% unter persistierendem, 9,0% unter langjährig persistierendem sowie 41,3% unter permanentem VHF. In der Kontrollgruppe betrug die Anteile respektive 33,3%, 22,9%, 8,0% und 35,8%. Das empfohlene postinterventionelle antithrombotische Regime umfasste ASS- und Clopidogrel-Gabe für drei Monate und sah anschließend nach Absetzung von Clopidogrel die lebenslange Fortführung einer ASS-Monotherapie vor. (Osmančik et al. 2020)

Die Prozedur konnte in 96,8% (n = 181) der Fälle erfolgreich durchgeführt werden; Kriterien des primären zusammengesetzten und aus Sicherheits- und Wirksamkeitscharakteristika kombinierten Endpunktes waren ischämischer/ hämorrhagischer Schlaganfall und TIA, systemische Embolie, klinisch relevante Blutung, kardiovaskulärer Tod sowie schwere periprozedurale oder Device-assoziierte Komplikationen. In der Interventionsgruppe trat der primäre Endpunkt bei 35 Patienten (10,99/ 100 PJ) ein, in der Kontrollgruppe bei 41 (13,42/ 100 PJ; sHR: 0,84; 95%-KI: 0,53-1,31; p = 0,44). Die Studie konnte eine Nicht-Unterlegenheit des LAAO gegenüber NOAK bezüglich kardioembolischer Ereignisse, kardiovaskulären Todes, klinisch relevanter Blutungen oder Prozedur-/Device-assoziierten Komplikationen beweisen. (Osmančik et al. 2020)



**Abbildung 17:** Patientenauswahl, Randomisierung und Follow-Up der PRAGUE-17-Studie.

**Einschlusskriterien:** VHF, Indikation zur OAK, Blutungshistorie oder Interventions-/ Hospitalisierungs-bedürftige Blutung, Z.n. kardioembolischem Ereignis unter OAK, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score  $\geq 3$  und HAS-BLED  $\geq 2$ ;

**Ausschlusskriterien:** Mechanische Herzklappenprothese, Mitralklappenstenose, OAK-bedürftige Komorbiditäten außer VHF, PFO mit großem Vorhofseptumaneurysma, mobiler Aortenplaque, symptomatische Atherosklerose der A. carotis, klinisch relevante Blutung  $\leq 30$  Tage präinterventionell, kardioembolisches Ereignis  $\leq 30$  Tage präinterventionell, Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min, Thrombus im LA oder LAA.

**Modifiziert aus:** Osmancik, P.; Herman, D.; Neuzil, P. et al. (2020): Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 75 (25), 3122–3135.

### 3.6.4 EWOLUTION

In der 2019 veröffentlichten multizentrischen, prospektiven, nicht-randomisierten Studie EWOLUTION wurden klinische Daten zu prozeduraler Erfolgs- und Komplikationsrate und Langzeit-Outcomes wie Blutungsereignissen und ischämischen Schlaganfällen/ TIA von 1025 Patienten, denen das WATCHMAN-Device an 47 Zentren in 13 Ländern implantiert wurde, gesammelt. Die Zentren wurden angehalten, Daten aller in dem Zeitraum unmittelbar aufeinanderfolgenden mit dem WATCHMAN-Device behandelten Patienten für die Studie zur Verfügung zu stellen, um eine möglichst realitätsnahe Evaluation zu ermöglichen.(Boersma et al. 2016)

Studienteilnehmer wiesen ein hohes thrombembolisches Risiko auf, so lagen der mittlere unmittelbar präinterventionelle CHADS<sub>2</sub>- und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score bei  $2,8 \pm 1,3$  und  $4,5 \pm 1,6$ . Beinahe die Hälfte der Population hatte zudem bereits ischämische Schlaganfälle/ TIA (30,3%) oder hämorrhagische Schlaganfälle (14,9%) durchgemacht, bei 31,0% traten präinterventionell Majorblutungen auf. Mit 59,9% nahmen mehr Männer als Frauen teil, das mittlere Alter betrug  $73,4 \pm 8,8$  und bei 72,2% lag eine Kontraindikation gegen OAK vor. Bei 98,5% der Patienten konnte das Device erfolgreich implantiert werden. Innerhalb der ersten sieben Tage postinterventionell traten 33 unerwünschte Ereignisse auf, darunter Majorblutung, Tod, Perikardtamponade, Device-Embolisation und Luft-Embolisation.(Boersma et al. 2016; Boersma et al. 2019)

Nach zweijährigem Follow-Up lag die Inzidenz nicht-prozeduraler Majorblutungen bei 2,7/ 100 PJ, was eine Reduktion des RR der unter VKA-Therapie zu erwartenden Inzidenz von 5,0/ 100 PJ um 46% bedeutet. Analog wurde auch eine Reduktion des RR für ischämische Schlaganfälle von gemäß CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score zu erwartenden 7,2/ 100 PJ um 83% auf 1,3/ 100 PJ registriert. Die Inzidenz der Kombination aus ischämischem Schlaganfall, TIA und systemischer Embolie konnte von gemäß CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score zu erwartenden 10,1/ 100 PJ um 80% auf 2,0/ 100 PJ gesenkt werden. Die Gesamtmortalität nach zweijährigem Follow-Up betrug 15,8% (n = 161), eine kardiovaskuläre Todesursache wurde bei 4,5% (n = 46) festgestellt. Die Studie demonstrierte, dass LAO mit dem WATCHMAN-Device eine effektive und sichere OAK-Alternative für Patienten mit nicht-valvulärem VHF und erhöhtem Blutungs- und Schlaganfall-Risiko darstellt.(Boersma et al. 2019)

### 3.6.5 Tzikas et al. (2016)

Eine 2016 von Tzikas et al. veröffentlichte multizentrische, retrospektive, nicht-randomisierte Studie untersuchte Sicherheit, Praktikabilität und Wirksamkeit des ACP. Die an 1047 Patienten in 22 Zentren durchgeführte Prozedur zeigte eine Erfolgsquote von 97,3%. Es wurden alle im Zeitraum Dezember 2008 bis November 2013 in den teilnehmenden Zentren behandelten Patienten inkludiert. Der mittlere unmittelbar präinterventionelle CHADS<sub>2</sub>-Score lag bei  $2,8 \pm 1,3$ , der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score bei  $4,5 \pm 1,6$ . 39% der Studienteilnehmer hatten in ihrer Patientenhistorie bereits ischämische Schlaganfälle/ TIA zu verzeichnen. Mit 62% nahmen mehr Männer als Frauen teil, das mittlere Alter betrug  $75 \pm 8$ . Bei 1349 dokumentierten PJ kam es in 4,97% der Fälle zu schweren periprozeduralen Komplikationen, die 1-Jahres-Mortalität jeglicher Ursache lag bei 4,2%. In der Follow-Up-Periode traten 9 ischämische Schlaganfälle (0,9%) und 9 TIA (0,9%) auf. Das 1-Jahres-Risiko einer systemischen Embolie konnte um 59% auf 2,3% sowie das einer Majorblutung um 61% auf 2,1% reduziert werden.(Tzikas et al. 2016)

### 3.6.6 Perspektive

Ergebnisse der Studie Amulet IDE (NCT02879448), einer ersten RCT, die seit 2016 an 1878 Patienten das Amulet-Device und das WATCHMAN-Device bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit vergleicht, werden im Mai 2024 erwartet. Patienten wurden in einem 1:1-Verhältnis randomisiert und werden über einen Follow-Up-Zeitraum von fünf Jahren beobachtet. Die RCT STROKECLOSE (NCT02830152), die den Effekt der Device-Implantation bezüglich Reduktion von IS-Risiko, Blutungsrisiko und kardiovaskulärer Mortalität bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF und einem kürzlich aufgetretenen intrazerebralen Blutungsereignis mit OAK- oder APT-Therapie vergleicht, soll 2030 publiziert werden.(Obeid et al. 2020)

## 3.7 Ziel der Arbeit

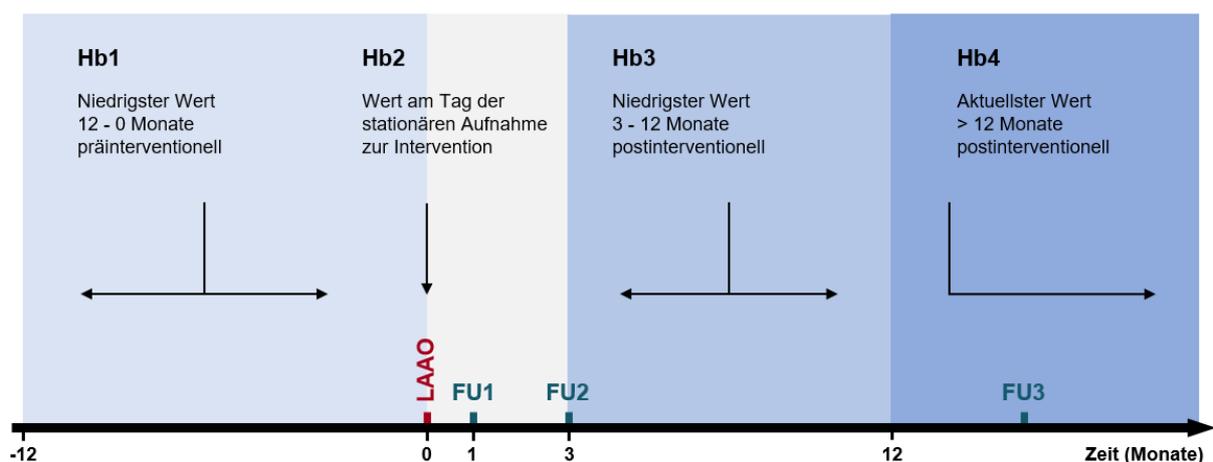
Ziel dieser retrospektiven, bizenstrischen Beobachtungsstudie ist das klinische Follow-Up von Patienten mit VHF oder Vorhofflattern, die auf Grund einer Kontraindikation für eine OAK einen LAAO erhielten. Es soll untersucht werden, ob die Prozedur sicher ist und es nach dem Eingriff zur erwünschten Minimierung von Blutungen und kardiovaskulären Komplikationen kommt.

## 4 Material und Methoden

Zur Erfassung von Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkten wurden die Patienten nach einem festen Regime revisitiert sowie weitere studienrelevante Daten gesammelt. Zur Datenverarbeitung wurden verschiedene Software-Programme eingesetzt.

### 4.1 Follow-Up-Regime und Endpunkte

Nachsorgetermine wurden routinemäßig aus klinischer Indikation angesetzt. In diesem Rahmen gesammelte Werte und Befunde stellten die Basis für das Follow-Up dar. Im Vordergrund stand zum einen die Kontrolle der Sicherheitsendpunkte (periprozedurale Komplikationen, postprozedurale Komplikationen und Tod) – so wurde das implantierte Device mittels TTE- und TEE-Diagnostik hinsichtlich korrekter Position und des Vorhandenseins von Thromben und Peri-Device-Flow überprüft. Auch Ereignisse wie ischämische Schlaganfälle/ TIA, systemische Embolien und Tod wurden hierfür erfasst. Zum anderen wurden zur Evaluation der Wirksamkeitsendpunkte (Blutungsereignisse und Hb-Werte) eventuelle Blutungsereignisse sowie Blutwerte (mit Fokus auf den Verlauf der postinterventionellen Hb-Werte) registriert. Abbildung 18 zeigt die erfassten Hb-Werte im zeitlichen Verlauf – die präinterventionellen Werte Hb1 und Hb2 dienten als Referenz für die postinterventionellen Werte Hb3 und Hb4. Ferner erfolgte bei den Follow-Up-Terminen eine Überprüfung und ggf. Umstellung oder Absetzung der antithrombotischen Therapie.



**Abbildung 18:** Serumhämoglobinwerte im zeitlichen Verlauf.

**Hb1**, niedrigster Wert 12 - 0 Monate präinterventionell; **Hb2**, Wert am Tag der stationären Aufnahme zum LAAO; **Hb3**, niedrigster Wert 3 - 12 Monate postinterventionell; **Hb4**, Zuletzt erfasster Wert > 12 Monate postinterventionell; **FU1**, Erster Follow-Up-Termin, 1 Monat postinterventionell; **FU2**, Zweiter Follow-Up-Termin, 3 Monate postinterventionell; **FU3**, Letzter Follow-Up-Termin > 12 Monate postinterventionell.

## 4.2 Datenakquisition

Patientendaten wurden über ein Krankenhausinformationssystem mit weiteren integrierten Programmen sowie telefonischen Kontakt zu Patienten, Hausarztpraxen und anderen Kliniken gewonnen. Dieser Prozess wurde durch ein Ethikvotum genehmigt und unter sorgfältiger Einhaltung von Datenschutzstandards ausgeführt. So wurden, um Anonymität zu wahren, Patientendaten nie mit Vollnamen, sondern lediglich mit Initialen und Patientenidentifikationsnummer versehen in die Datenbank eingetragen.

### 4.2.1 Krankenhausinformationssystem

Über das Krankenhausinformationssystem i.s.h.med (Cerner Corp., North Kansas City, MO, USA), das in die vom UKR verwendete Healthcaresoftware (SAP SE, Walldorf) integriert ist, konnten die relevanten hausinternen Patientendaten anhand der oben beschriebenen Parameter durch die Auswertung von Patientenstammdaten, Arztbriefen, Echokardiographie-Befunden, Herzkatheter-Berichten, Prämedikationslisten sowie – über das integrierte Programm LAURIS (NEXUS/ SWISSLAB GmbH, Berlin) – Laborbefunden gesammelt werden. Bei einigen Patienten lagen zudem auch hausexterne Daten von Hausärzten und anderen Krankenhäusern im Krankenaktenarchiv vor, die gegebenenfalls ergänzend hinzugezogen wurden.

### 4.2.2 Kontaktaufnahme mit Patienten, Arztpraxen und Kliniken

Patienten wurden telefonisch kontaktiert und um die Teilnahme an der Studie sowie die Erlaubnis der anschließenden Kontaktaufnahme mit den betreuenden Hausärzten gebeten. Nach Einwilligung wurden sie in einem kurzen Gespräch anhand eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) zu Laborwerten, aktueller OAK, eventuellen Blutungen mit oder ohne Bluttransfusion sowie weiteren post-interventionellen Events wie Schlaganfällen/ TIA, Lungenarterienembolie und Krankenhausaufenthalten außerhalb des UKR befragt. Die Kontaktaufnahme wurde im Vorfeld durch die Ethikkommission genehmigt (Antragsnummer 18-928-101) und alle kontaktierten Patienten gaben ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie und Kontaktierung der Hausärzte. Um eventuell lückenhafte Daten in der prä- und post-interventionellen Krankengeschichte zu füllen sowie die erforderlichen Hb-Werte zu erlangen, wurden nach Schweigepflichtsentbindung durch die Patienten betreuende Hausärzte kontaktiert. Eine Zusendung der Daten erfolgte per Fax oder postalisch. In einigen Fällen

bedurfte es der Kontaktierung anderer in die Behandlung der Patienten involvierten Krankenhäuser. So wurden im Todesfall eines Patienten in solch einem Haus Todesursache und -zeitpunkt sowie oben beschriebene studienrelevante postinterventionelle Ereignisse erfragt.

### **4.3 Eingesetzte Software**

Die Literaturrecherche fand auf den Online-Datenbanken PubMed und Google Scholar (Google LLC, Mountain View, CA, USA) statt. Alle Patientencharakteristika und Follow-Up-Daten wurden mit Microsoft Access (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) dokumentiert und organisiert, die finale statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Verfasst wurde die Arbeit mit Microsoft Word (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), als Zitierprogramm kam Citavi (Swiss Academic Software GmbH, Wädenswil, Schweiz) zum Einsatz. Microsoft Excel und PowerPoint (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) dienten zur Visualisierung der Daten in Abbildungen und Tabellen.

## 5 Ergebnisse

Die Implantation des LAA-Okkluders stellt die zentrale Prozedur dar. Mittels Datenakquisition vor und nach der Prozedur wurden Wirksamkeits- und Sicherheitsereignisse erfasst.

### 5.1 Follow-Up-Daten

Im Rahmen des Follow-Up-Prozesses wurden Daten in der Zeit nach der Intervention bis zum Datum der telefonischen Kontaktaufnahme oder gegebenenfalls des Todes erfasst. Ziel war eine Follow-Up-Zeit von  $\geq 1$  Jahr. Zum Ende der Datenerfassung (Januar 2021) lagen  $\geq 1$ -jährige Follow-Up-Zeiten von 60 Patienten,  $\geq 3$ -monatige bis  $< 1$ -jährige Follow-Up-Zeiten von 10 Patienten sowie  $< 3$ -monatige Follow-Up-Zeiten von 5 Patienten vor. Kumulativ blickt diese Studie auf eine Follow-Up-Zeit von 191,4 PJ, in der Laborwerte sowie peri- und postprozedurale Ereignisse erfasst wurden. Bei 5 Patienten betrug die Follow-Up-Zeit zwar  $\geq 1$  Jahr, jedoch standen keine Hb3-Werte zur Verfügung. In diesen Fällen wurde als postinterventioneller Hb-Wert ausschließlich Hb4 verwendet.

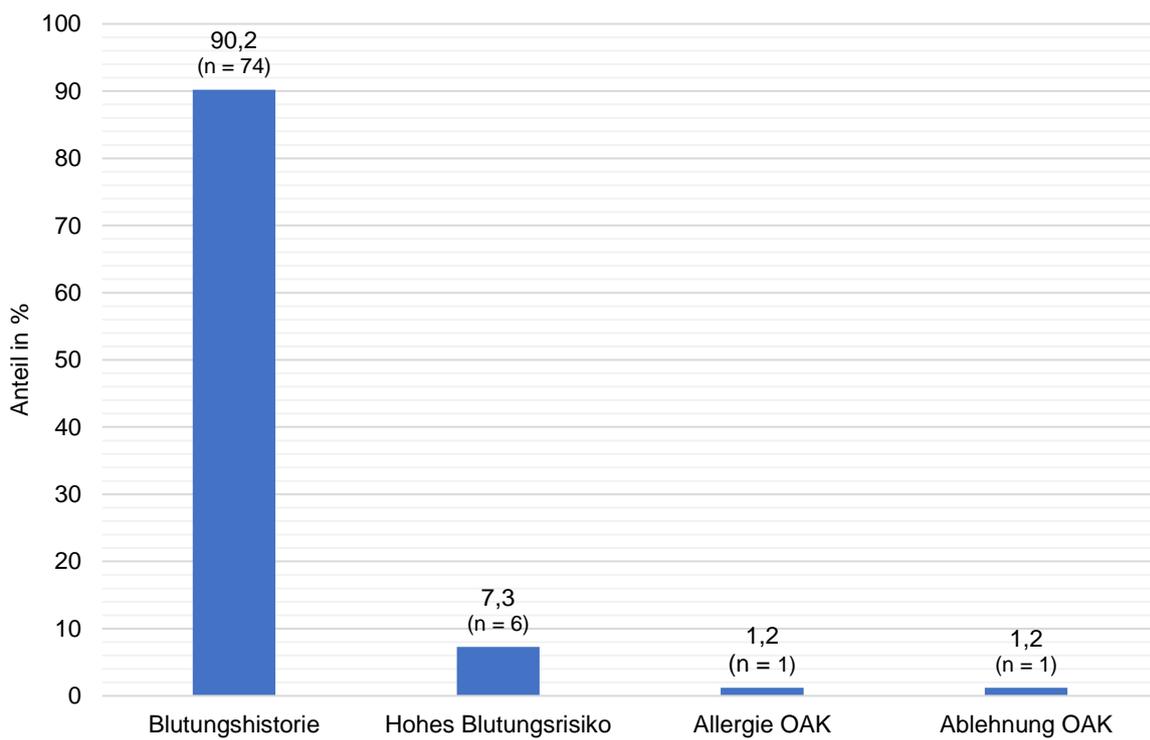
### 5.2 Indikation und Patientenauswahl

Lagen bei einem Patienten Kontraindikationen gegen OAK vor, wurde die Indikation zum LAAO gestellt. Neben den absoluten Kontraindikationen gegen OAK (s. Kapitel 3.5.2) sind ferner Läsionen mit assoziiertem Risiko einer lebensbedrohlichen Blutung, Allergie, fortgeschrittene Nierenerkrankung und fortgeschrittene Lebererkrankung mit Koagulopathie oder Blutung als Kontraindikation gewertet worden. (Chan et al. 2020)

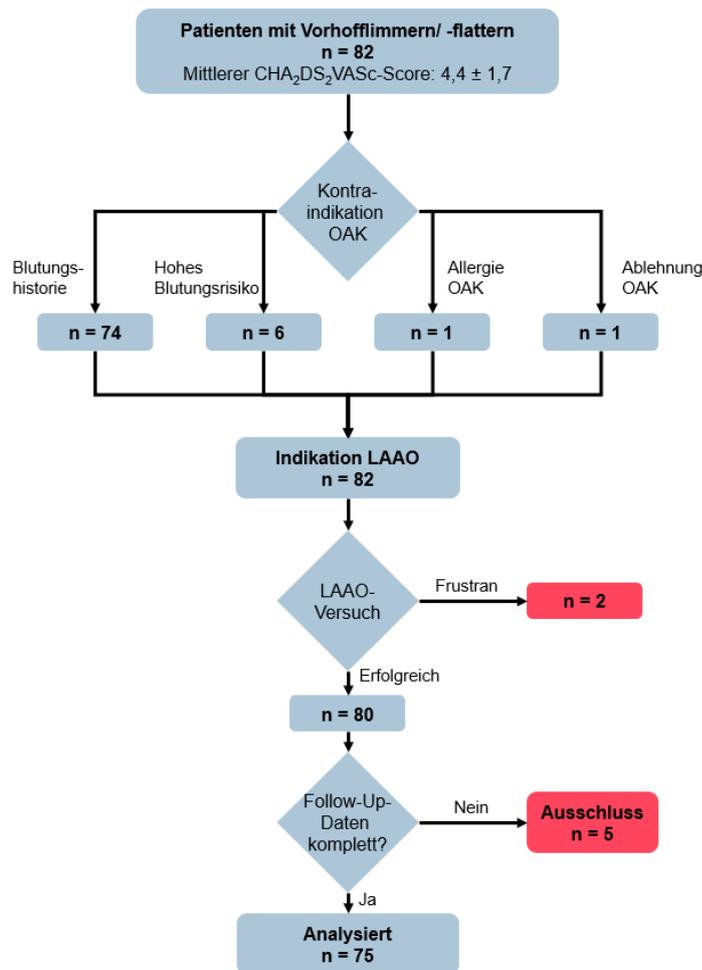
Wie Abbildung 19 zeigt, stellten bei 90,2% ( $n = 74$ ) der im Zeitraum 01.01.2010 bis 16.10.2020 an den Zentren UKR und KSM zum interventionellen LAAO vorstelligen 82 Patienten rezidivierende präinterventionelle Blutungsereignisse die Indikation zum LAAO dar, welche anhand Quelle, ISTH-Skala (Minor- oder Majorblutung), Zeitpunkt, Diagnostik, eventueller Substitution von Medikamenten sowie Therapie genauer spezifiziert wurden. Bei 7,3% ( $n = 6$ ) stellten ein erhöhtes Blutungsrisiko sowie bei jeweils 1,2% ( $n = 1$ ) Unverträglichkeit sowie Ablehnung einer OAK die Indikation dar.

Der Eingriff konnte bei 80 Patienten (97,6%) erfolgreich durchgeführt werden, davon bei 12 (15%) am KSM und bei 68 (85%) am UKR. 2 Patienten (2,4%), bei denen die

Intervention frustriert verlief, wurden aus der Analyse ausgeschlossen, wie auch 5 Patienten, von denen keine postinterventionellen Hb-Werte erfasst wurden. 73 der 75 analysierten Patienten hatten als zu Grunde liegende Herzrhythmusstörung VHF, 2 hatten Vorhofflattern. Letztere wurden mit in die Studie einbezogen, da die Leitlinie für Vorhofflatternpatienten eine zu VHF analoge Therapie vorsieht. (Hindricks et al. 2021) Die Therapie eines der erfolgreich am UKR behandelten Patienten fand in Kooperation mit dem KBBR statt. Eine Übersicht über die Patientenauswahl bietet Abbildung 20.



**Abbildung 19:** Indikation zum LAAO/ Kontraindikation gegen OAK (n = 82).



**Abbildung 20:** Patientenauswahl.

Vier Patienten, bei denen nach Empfehlung der aktuellen ESC-Leitlinie gemäß einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Scores = 1 (m) oder = 2 (w) eine OAK erwogen werden sollte (Klasse IIa), standen 78 Patienten gegenüber, bei denen gemäß einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Scores ≥ 2 (m) oder ≥ 3 (w) eine OAK explizit empfohlen wurde. (Hindricks et al. 2021) Alle 82 Patienten wiesen jedoch eine Kontraindikation gegen OAK auf, weshalb die Indikation zum LAAO gestellt wurde. Die Studienteilnehmer stellten sich im Zeitraum Januar 2010 bis Oktober 2020 an den Zentren UKR und KSM zum Eingriff vor. Aus der Analyse ausgeschlossen wurden zwei Patienten, bei denen der Eingriff nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, sowie fünf Patienten, bei denen keine postinterventionellen Hb-Werte verfügbar waren. Analysiert wurden somit Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte von 75 Patienten. **Patienten mit Vorhofflimmern/ -flattern**, Ohne mechanische Herzklappenprothese oder moderate bis schwere Mitralklappenstenose.

### 5.3 Baseline-Charakteristika

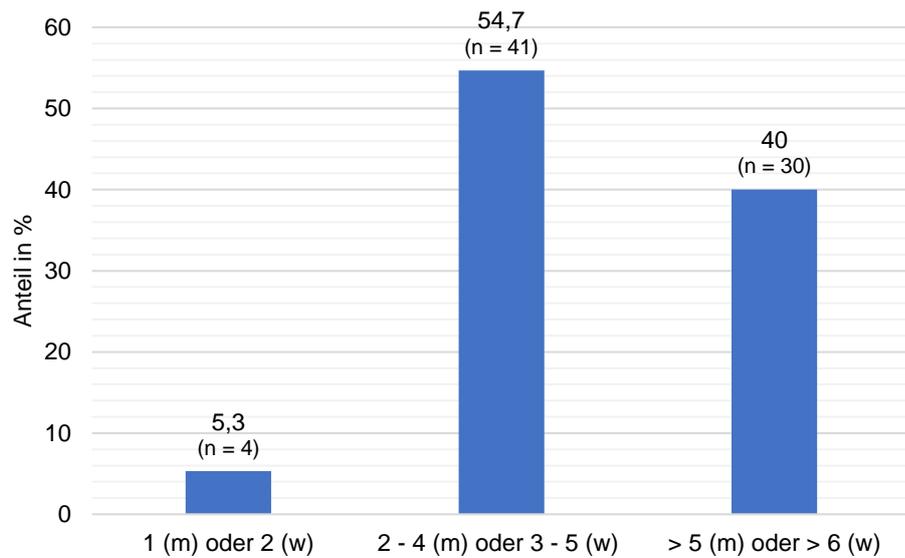
Zur Einordnung der Ergebnisse am Ende der Studie war eine möglichst genaue Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes und kardiovaskulären Risikoprofils der Patienten vor dem Eingriff essentiell. Eine Übersicht über Basisdaten, kardiovaskuläres Risikoprofil, Herzrhythmus, Risiko-Scores, antithrombotische Therapie, Patientenhistorie und Laborwerte bietet Tabelle 1.

| <b>Basisdaten</b>                      |             |
|--|-------------|
| Alter (Jahre)                          | 74,9 ± 7,6  |
| Alter Jahre ≥ 75 Jahre                 | 40 (53,3)   |
| Weiblich                               | 27 (36)     |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )               | 27,7 ± 4,4  |
| <b>Kardiovaskuläres Risikoprofil</b>   |             |
| Arterielle Hypertonie                  | 67 (89,3)   |
| Herzinsuffizienz                       | 29 (38,7)   |
| LVEF (%)                               | 52,4 ± 13,8 |
| ≥ 50                                   | 54 (72,0)   |
| < 50 und > 35                          | 18 (24,0)   |
| ≤ 35                                   | 3 (4,0)     |
| Diabetes mellitus                      | 21 (28,0)   |
| <b>Herzrhythmus</b>                    |             |
| Vorhofflimmern                         | 73 (97,3)   |
| <i>Paroxysmal</i>                      | 22 (30,1)   |
| <i>Persistierend</i>                   | 16 (21,9)   |
| <i>Permanent</i>                       | 35 (47,9)   |
| Vorhofflattern                         | 2 (2,7)     |
| <b>Risiko-Scores</b>                   |             |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc | 4,4 ± 1,7   |
| HAS-BLED                               | 4,6 ± 1,1   |
| HAS-BLED ≥ 3                           | 72 (96,0)   |
| <b>Antithrombotische Therapie</b>      |             |
| Keine                                  | 9 (12,0)    |
| APT                                    | 16 (21,3)   |
| DAPT                                   | 9 (12,0)    |
| OAK                                    | 34 (45,3)   |
| Dual                                   | 6 (8,0)     |
| Triple                                 | 1 (1,3)     |
| <b>Ereignisse (kumulativ)</b>          |             |
| Blutungen                              | 159         |
| <i>Gastrointestinal</i>                | 113 (71,1)  |
| <i>Tracheopulmonal</i>                 | 14 (8,8)    |
| <i>Urogenital</i>                      | 13 (8,2)    |
| <i>Zerebral</i>                        | 9 (5,7)     |
| <i>Dermal</i>                          | 3 (1,9)     |
| <i>Okulär</i>                          | 2 (1,3)     |
| <i>Andere</i>                          | 5 (3,1)     |
| Majorblutungen                         | 83          |
| Transfundierte EK                      | 59          |
| <b>Patienten mit</b>                   |             |
| Blutung                                | 67 (89,3)   |
| Majorblutung                           | 36 (48)     |
| Bluttransfusion                        | 21 (28)     |
| Ischäm. Schlaganfall/ TIA              | 14 (18,7)   |
| <b>Labor (Serumdiagnostik)</b>         |             |
| Hb1 (g/dl)                             | 9,9 ± 3,0   |
| Hb2 (g/dl)                             | 11,8 ± 2,4  |
| GFR (ml/min)                           | 49,1 ± 23,6 |
| Kreatinin (mg/dl)                      | 1,7 ± 1,4   |

**Tabelle 1:** Baseline-Charakteristika (n = 75).

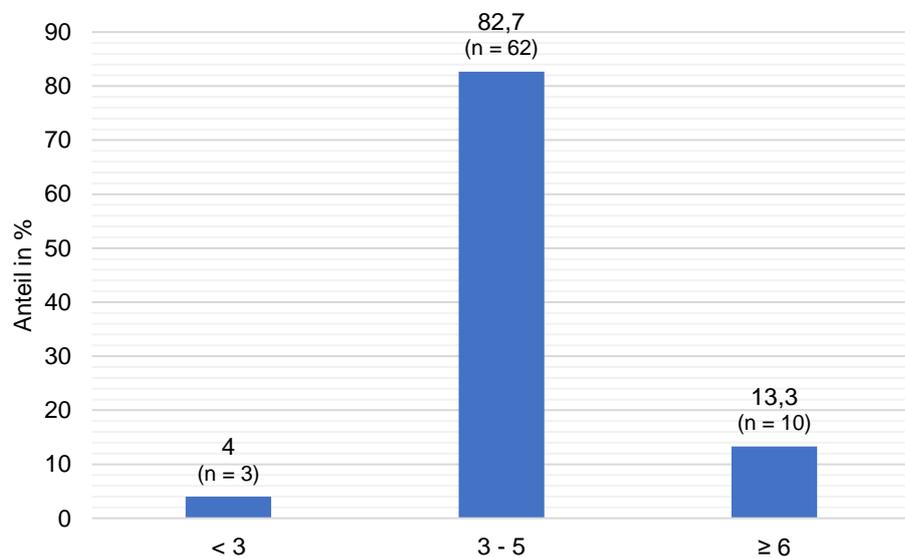
**Rechte Spalte**, Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Anzahl (%); **Prozentzahlen in Recte**, Anteil am Gesamtpatientenkollektiv (n = 75); **Prozentzahlen in Kursiv**, Anteil an Überkategorie; **Dual**, 1 APT + 1 OAK; **Triple**, 2 APT + 1 OAK; **Blutung**, Klinisch relevante Minor- und Majorblutung nach ISTH (Franco et al. 2020); **Andere**, Intramuskulär, intraspinal, retroperitoneal, kombiniert zerebral/ retroperitoneal; **Majorblutung**, Tödliche Blutung, symptomatische Blutung in ein kritisches Organ, Blutung mit Hb-Abfall ≥ 2 g/dl oder Transfusion ≥ 2 EK (Franco et al. 2020); **Hb1**, Niedrigster Wert 12 - 0 Monate präinterventionell; **Hb2**, Wert am Tag der stationären Aufnahme zum LAAO.

Das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt der Intervention betrug  $74,9 \pm 7,6$  Jahre, es stellten sich mit 64% ( $n = 48$ ) nahezu doppelt so viele Männer wie Frauen (34%;  $n = 27$ ) vor und der mittlere Body-Mass-Index (BMI) lag bei  $27,7 \pm 4,4$ . Unter einer vordiagnostizierten arteriellen Hypertonie litten 89,3% ( $n = 67$ ) der Patienten, 38,7% ( $n = 29$ ) befanden sich wegen einer Herzinsuffizienz und 28% ( $n = 21$ ) wegen Diabetes mellitus in ärztlicher Behandlung. Die im Vordergrund stehende Herzrhythmusstörung war mit 97,3% ( $n = 73$ ) VHF. 47,9% ( $n = 35$ ) dieser Gruppe litten unter permanentem, 30,1% ( $n = 22$ ) unter paroxysmalem und 21,9% ( $n = 16$ ) unter persistierendem VHF. Vorhofflattern lag bei 2,7% ( $n = 2$ ) der Patienten vor. Der mittlere  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ -Score betrug  $4,4 \pm 1,7$ , der mittlere HAS-BLED-Score  $4,6 \pm 1,1$ . Wie in Abbildung 21 und 22 ersichtlich, lag bei 94,7% ( $n = 71$ ) der Patienten mit einem  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ -Score von  $\geq 2$  bei Männern bzw.  $\geq 3$  bei Frauen ein erhöhtes Schlaganfallrisiko sowie bei 96% ( $n = 72$ ) der Patienten mit einem HAS-BLED-Score  $\geq 3$  ein erhöhtes Blutungsrisiko vor. In der Patientenhistorie von 18,7% ( $n = 14$ ) der Studienteilnehmer waren Schlaganfälle/ TIA zu verzeichnen, bei 89,3% der Patienten ( $n = 67$ ; 144/ 100 PJ) traten teils rezidivierende Blutungsereignisse ein, die sich kumulativ auf 159 beliefen. 71,1% ( $n = 113$ ) dieser Blutungsereignisse waren gastrointestinal bedingt, während 8,8% ( $n = 14$ ) tracheopulmonalen, 8,2% ( $n = 13$ ) urogenitalen, 5,7% ( $n = 9$ ) zerebralen, 1,9% ( $n = 3$ ) dermalen, 1,3% ( $n = 2$ ) okulären und 3,1% ( $n = 5$ ) anderen Ursprungs (intraspinal, retroperitoneal, intramuskulär, artikulär und zerebral und retroperitoneal) waren. Bei 48% ( $n = 36$ ) der Patienten kam es im Vorfeld der Therapie zu Majorblutungen, bei 28% ( $n = 21$ ) waren Bluttransfusionen notwendig, dabei wurden kumulativ 59 Erythrozytenkonzentrate eingesetzt. Der mittlere niedrigste Hb-Wert 12 - 0 Monate prä-interventionell (Hb1) war mit  $9,9 \pm 3,0$  um 16% niedriger als der Mittelwert zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zur Intervention (Hb1), der  $11,8 \pm 2,4$  betrug.



**Abbildung 21:** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score (n = 75).

Bei 94,7% (n = 71) der Patienten hätte (bei fehlender Kontraindikation) mit einem Wert von  $\geq 2$  bei Männern bzw.  $\geq 3$  bei Frauen eine IA-Empfehlung für OAK zur Schlaganfallprophylaxe durch die ESC vorgelegen, bei vier Patienten entsprechend einem niedrigeren Risiko von 1 bei Männern bzw. 2 bei Frauen eine IIa-Empfehlung. (Hindricks et al. 2021)

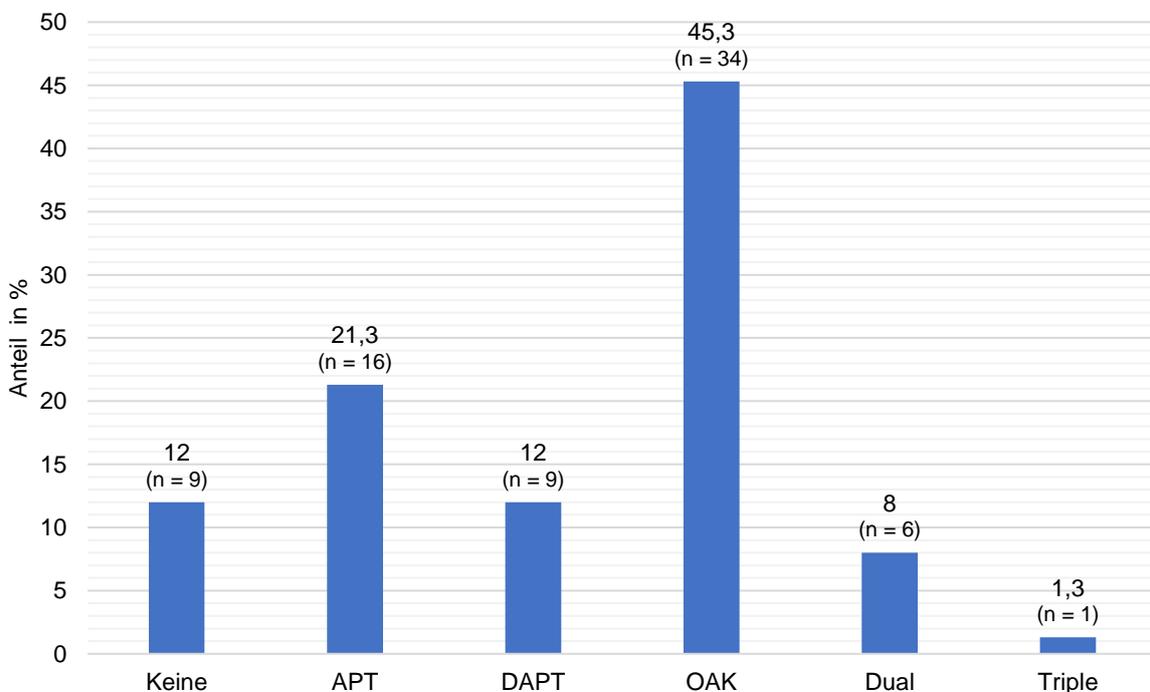


**Abbildung 22:** HAS-BLED-Score (n =75).

Bei 96% (n = 72) der Patienten lag entsprechend einem HAS-BLED-Score  $\geq 3$  ein erhöhtes Blutungsrisiko vor.

## 5.4 Präinterventionelle antithrombotische Therapie

Den 9 Patienten (12%), die sich auf Grund rezidivierender klinisch relevanter Blutungsereignisse oder eines durch Komorbiditäten erheblich erhöhten Blutungsrisikos ohne jegliche antithrombotische Therapie zur Intervention vorstellten, standen 66 Patienten (88%) gegenüber, die im Vorfeld der Intervention antikoagulativ, antithrombozytär oder kombiniert medikamentös eingestellt waren. Eine APT-Monotherapie kam bei 21,3% (n = 16) zum Einsatz, davon nahmen n = 15 ASS und n = 1 Clopidogrel ein. Eine DAPT (ASS und Clopidogrel) erhielten 12% (n = 9) der Studienteilnehmer. Mit 45,3% (n = 34) machten OAK die größte Gruppe aus, davon n = 13 Phenprocoumon, n = 9 Apixaban, n = 5 Rivaroxaban, n = 4 Dabigatran sowie n = 3 Edoxaban. Bei 8% (n = 6) der Patienten kam eine Kombination aus je einem antithrombozytären und antikoagulativen Medikament zum Einsatz, davon nahmen n = 2 ASS mit Phenprocoumon und jeweils n = 1 ASS mit Rivaroxaban, ASS mit Apixaban, Clopidogrel mit Phenprocoumon und Clopidogrel mit Rivaroxaban ein. Eine Triple-Therapie, die Kombination aus 2 APT (ASS und Clopidogrel) und 1 OAK (Phenprocoumon) wurde bei n = 1 (1,3%) angewandt. Abbildung 23 bietet einen Überblick über die präinterventionelle antithrombotische Therapie.

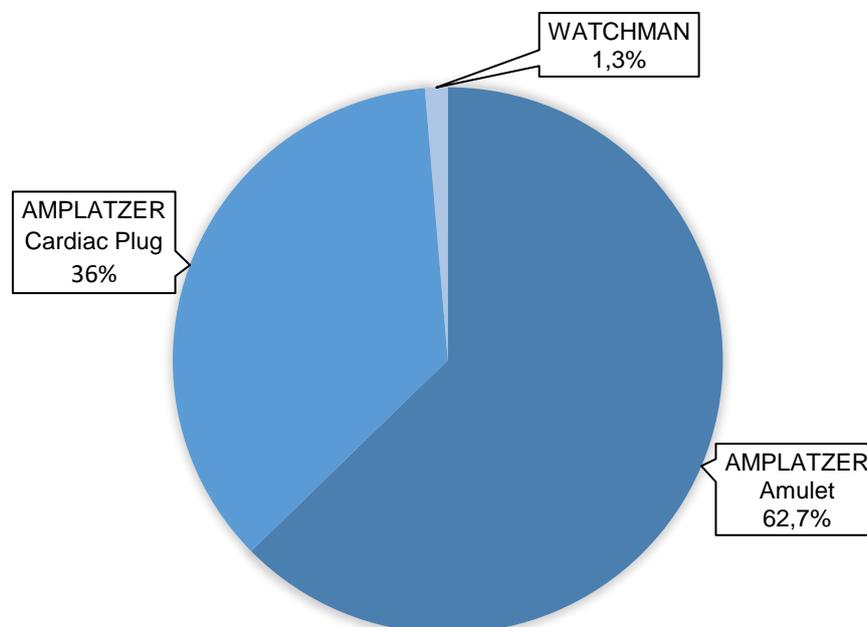


**Abbildung 23:** Präinterventionelle Antithrombotische Therapie (n = 75).

**DAPT**, 2 APT; **Dual**, 1 APT + 1 OAK; **Triple**, 2 APT + 1 OAK.

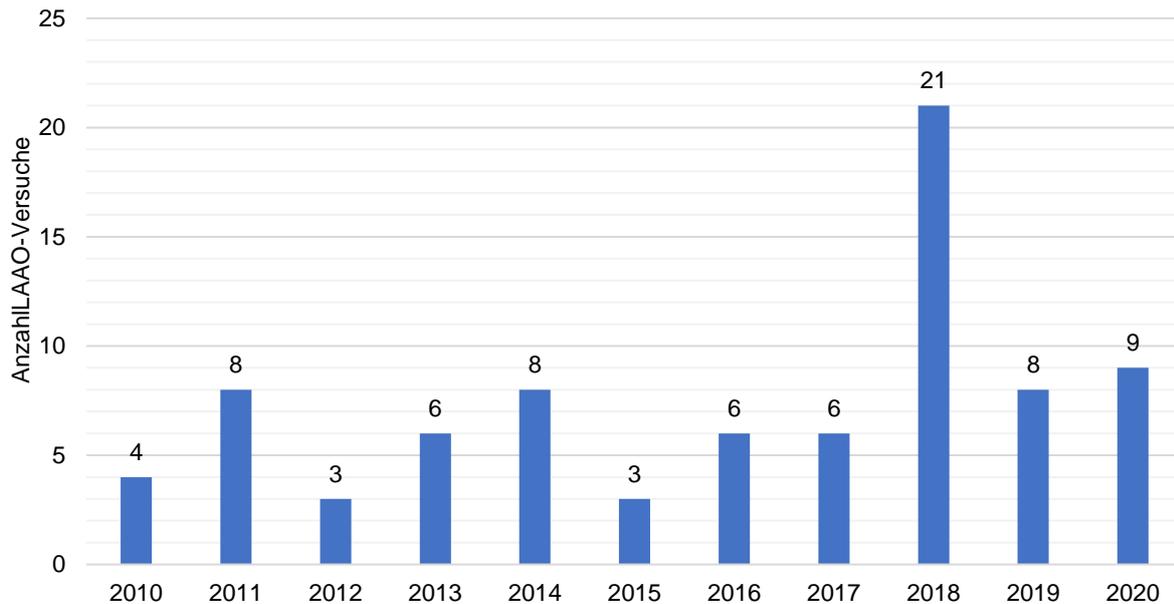
## 5.5 Prozedur in den durchführenden Zentren

Nach gestellter Indikation zum LAAO erfolgte eine ausführliche kardiologische Anamnese und Untersuchung der Patienten. Im Vordergrund standen EKG zur genauen Bestimmung des Herzrhythmus (paroxysmales/ persistierendes/ permanentes VHF oder Vorhofflattern), TTE oder TEE (zum Ausschluss eines LAA-Thrombus und der Bewertung von LVEF und Herzkontraktion) sowie Blutentnahme zur Feststellung der Operationstauglichkeit und Dokumentation studienrelevanter Parameter wie Hb und GFR. Zum Einsatz kamen drei Devices zweier verschiedener Hersteller, so wurde bei 1 Patienten 2013 das WATCHMAN-Device implantiert, bei 27 Patienten der ACP (zuletzt im Dezember 2014) und bei 47 Patienten das AMPLATZER Amulet. Eingriffe fanden im Herzkatheterlabor statt. Die technische Durchführung unterscheidet sich bei den Herstellern leicht und ist in Kapitel 3.5.4 beschrieben. Abbildung 24 bietet einen Überblick über die eingesetzten LAA-Verschlussdevices, Abbildung 25 über die seit 2010 in den Zentren UKR und KSM durchgeführten Eingriffe. Nach erfolgreicher Prozedur wurde den Patienten zur Vermeidung von Blutungen an der Punktionsstelle in der Leistenregion ein Kompressionsverband angebracht und acht- bis zwölfstündige Bettruhe verordnet.



**Abbildung 24:** Eingesetzte LAA-Verschlussdevices der in der Analyse berücksichtigten Patienten (n = 75).

**AMPLATZER Amulet**, n = 47 (62,7%); **AMPLATZER Cardiac Plug**, n = 27 (36%), **WATCHMAN Device (1. Generation)**, n = 1 (1,3%).



**Abbildung 25:** Anzahl der LAAO-Prozeduren in den Zentren UKR und KSM im Zeitraum Januar 2010 bis Oktober 2020 (n = 82).

*In den Jahren 2016 und 2018 konnte bei jeweils einem Patienten kein LAA-Verschluss erreicht werden, die Erfolgsquoten lagen entsprechend bei 83,3% (5/ 6) und 95,2% (20/ 21). In den restlichen Jahren lag die Erfolgsquote bei 100%. Die 2 Patienten, bei denen der Eingriff frustan verlief, sowie 5 Patienten mit lückenhaften Follow-Up-Daten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.*

Bei komplikationslosem Verlauf, stabilen Vitalparametern und adäquater Wundheilung konnten Patienten meist nach wenigen Tagen entlassen werden – die mediane stationäre Aufenthaltsdauer betrug vier Tage, entsprechend einem Mittelwert von  $6,4 \pm 6,7$  Tagen. Als postinterventionelle antithrombotische Therapie wurde eine DAPT mit ASS und Clopidogrel für die ersten drei Monate, gefolgt von einer lebenslangen ASS-Monotherapie, veranlasst. In diesem Rahmen wurden zudem Daten zum Krankenhausaufenthalt der Patienten gesammelt – wie durchführendes Zentrum, Aufnahme- und Entlassdatum, Interventionsdatum sowie Art und Größe des eingesetzten Verschlussdevice.

## 5.6 Wirksamkeit

Zur Bewertung der Wirksamkeit der Intervention wurden als entsprechende Endpunkte Blutungsereignisse und Hb-Werte im postinterventionellen Verlauf definiert. Die mittlere Follow-Up Zeit betrug  $2,6 \pm 2,0$  Jahre, dabei traten bei 26 Studienteilnehmern (34,7%) insgesamt 35 Blutungsereignisse auf. Dementsprechend konnte die präinterventionelle Blutungsinzidenz von 123,7/ 100 PJ auf 18,3/ 100 PJ postinterventionell reduziert werden (85,2% RRR). Ferner konnte die Anzahl an transfundierten EK von 45,9/ 100 PJ auf 28,7/ 100 PJ reduziert werden (37,4% RRR).

|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| <b>Follow-Up-Zeit (Jahre)</b>  | 2,6 ± 2,0  |
| <b>Ereignisse (kumulativ)</b>  |            |
| Blutungen                      | 35         |
| <i>Gastrointestinal</i>        | 21 (60)    |
| <i>Nasal</i>                   | 6 (17,1)   |
| <i>Oral</i>                    | 2 (5,7)    |
| <i>Andere</i>                  | 6 (17,1)   |
| Majorblutungen                 | 17         |
| Bluttransfusionen              | 24         |
| Transfundierte EK              | 55         |
| <b>Betroffene Patienten</b>    |            |
| Blutung                        | 26 (34,7)  |
| Majorblutung                   | 12 (16)    |
| Bluttransfusion                | 16 (21,3)  |
| <b>Labor (Serumdiagnostik)</b> |            |
| Hb3 (g/dl)                     | 11,0 ± 2,3 |
| Hb4 (g/dl)                     | 11,9 ± 2,3 |

**Tabelle 2:** Wirksamkeit (n = 75).

**Rechte Spalte**, Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Anzahl (%); **Prozentzahlen in Recte**, Anteil am Gesamtpatientenkollektiv (n = 75); **Prozentzahlen in Kursiv**, Anteil an Überkategorie; **Blutung**, Klinisch relevante Minor- und Majorblutung nach ISTH (Franco et al. 2020); **Andere**, Dermal, tracheopulmonal, urogenital, kombiniert gastrointestinal/ spinal, kombiniert gastrointestinal/ urogenital, unbekannt Quelle; **Majorblutung**, Tödliche Blutung, symptomatische Blutung in ein kritisches Organ, Blutung mit Hb-Abfall ≥ 2 g/dl oder Transfusion ≥ 2 EK (Franco et al. 2020); **Hb3**, Niedrigster Wert 3 - 12 Monate postinterventionell; **Hb4**, Zuletzt erfasster Wert.

| <b>Ereignisse</b>      | <u>Präinterventionell</u> | <u>Postinterventionell</u> | <u>RRR (%)</u>     |
|------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------|
| Blutungen              | 123,7/ 100 PJ             | 18,3/ 100 PJ               | 85,2               |
| Majorblutungen         | 64,6/ 100 PJ              | 8,9/ 100 PJ                | 86,2               |
| Transfundierte EK      | 45,9/ 100 PJ              | 28,7/ 100 PJ               | 37,4               |
| <b>Hb-Werte (g/dl)</b> | <u>Präinterventionell</u> | <u>Postinterventionell</u> | <u>Zunahme (%)</u> |
|                        | 9,9 ± 3,0                 | 11,9 ± 2,3                 | 20,2               |

**Tabelle 3:** Vergleich der Wirksamkeitsendpunkte vor und nach LAAO.

**RRR**, Relative Risikoreduktion.

Ähnlich dem präinterventionellen Verlauf war auch postinterventionell mit 60% (n = 21) der Großteil der Blutungen gastrointestinalen Ursprungs, gefolgt von 17,1% (n = 6) nasaler, 5,7% (n = 2) oraler und 17,1% (n = 6) anderer Quelle. Majorblutungen erlitten dabei 16% (n = 12) der Patienten und 21,3% (n = 16) erhielten kumulativ 55 EK. Die Inzidenz an Majorblutungen konnte von 64,6 /100 PJ präinterventionell auf 8,9/ 100 PJ postinterventionell gesenkt werden (86,2% RRR). Lag der mittlere niedrigste Hb-Wert 12 – 0 Monate präinterventionell (Hb1) noch bei 9,9 ± 3,0 g/dl, so stieg er im Zeitraum 3 – 12 Monate postinterventionell (Hb3) auf 11,0 ± 2,3 g/dl. Beim mittleren zuletzt erfassten Wert (Hb4) war eine weitere Steigerung auf 11,9 ± 2,3 g/dl zu verzeichnen. Tabelle 3 bietet eine Übersicht über RRR der Wirksamkeitsereignisse und Zunahme der Hb-Werte.

## 5.7 Sicherheit

Sicherheitsendpunkte wurden als periprozedurale Komplikationen, postprozedurale Komplikationen und Tod definiert. Bei 12% des Patientenkollektivs traten insgesamt 12 periprozedurale Komplikationen ( $\leq 7$  Tage postinterventionell) auf, darunter nicht behandlungsbedürftiger Perikarderguss ( $n = 4$ ), behandlungsbedürftige Perikardtampnade ( $n = 2$ ), transfusionsbedürftiges Blutungsereignis ( $n = 2$ ) sowie Epistaxis ( $n = 2$ ), Hämoptoe ( $n = 1$ ) und Leistenhämatom ( $n = 1$ ). Bei 9,3% (3,6/ 100 PJ) der Studienteilnehmer kam es zu 7 postprozeduralen, nicht interventionsbedingten Komplikationen ( $> 7$  Tage postinterventionell). Unter letzteren waren 5 Ereignisse kardiovaskulärer Ursache (2 systemische Embolien sowie 3 Schlaganfälle/ TIA) und 2 Fälle direkt mit dem implantierten Verschluss-Device assoziiert (thrombotische Auflagerungen).

|                                |               |
|--------------------------------|---------------|
| <b>Follow-Up-Zeit (Jahre)</b>  | 2,6 $\pm$ 2,0 |
| <b>Ereignisse (kumulativ)</b>  |               |
| <b>Periprozedural</b>          | 12            |
| <i>Perikarderguss</i>          | 4 (33,3)      |
| <i>Perikardtampnade</i>        | 2 (16,7)      |
| <i>Bluttransfusion</i>         | 2 (16,7)      |
| <i>Epistaxis</i>               | 2 (16,7)      |
| <i>Hämoptoe</i>                | 1 (8,3)       |
| <i>Leistenhämatom</i>          | 1 (8,3)       |
| <b>Postprozedural</b>          | 7             |
| <i>Kardiovaskulär</i>          | 5 (71,4)      |
| <i>Systemische Embolie</i>     | 2             |
| <i>Schlaganfall/ TIA</i>       | 3             |
| <i>Device-assoziiert</i>       | 2 (28,6)      |
| <i>Thrombus</i>                | 2             |
| <i>Infektiöse Endokarditis</i> | 0             |
| <i>Embolie</i>                 | 0             |
| <b>Betroffene Patienten</b>    |               |
| Periprozedurales Ereignis      | 9 (12,0)      |
| Postprozedurales Ereignis      | 7 (9,3)       |
| Tod                            | 20 (26,7)     |
| <i>Kardiovaskulär</i>          | $n = 5$       |
| <i>Nicht-kardiovaskulär</i>    | $n = 5$       |
| <i>Unklare Ursache</i>         | $n = 10$      |

**Tabelle 4:** Sicherheit ( $n = 75$ ).

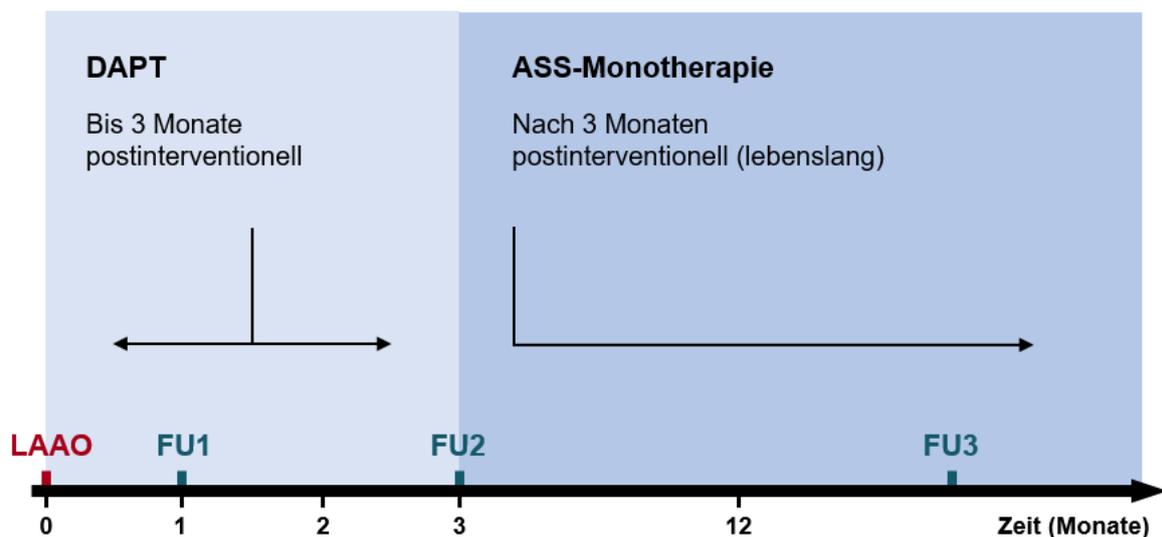
**Rechte Spalte**, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. Anzahl (%); **Prozentzahlen in Recte**, Anteil am Gesamtpatientenkollektiv ( $n = 75$ ); **Prozentzahlen in Kursiv**, Anteil an Überkategorie; **Periprozedural**,  $\leq 7$  Tage postinterventionell; **Perikarderguss**, Nicht behandlungsbedürftig; **Perikardtampnade**, Behandlungsbedürftig; **Postprozedural**,  $> 7$  Tage postinterventionell.

Weitere Device-assoziierte Komplikationen wie infektiöse Endokarditis oder Embolien waren nicht festzustellen. Die Inzidenz an ischämischen Schlaganfällen konnte von 10,9/ 100 PJ präinterventionell auf 1,6/ 100 PJ postinterventionell reduziert werden (86,6% RRR). Die postinterventionelle Mortalität lag bei 26,7% (10,5/ 100 PJ), die Todesursache war bei 5 Patienten kardiovaskulär, bei weiteren 5 Patienten nicht-kardiovaskulär sowie bei 10 Patienten unbekannt bzw. nicht in Erfahrung zu bringen. 4 Patienten (5,3%) verstarben innerhalb  $\leq 3$  Monate nach dem Eingriff, weitere 4 Patienten (5,3%)  $> 3$  Monate und  $\leq 6$  Monate sowie 6 Patienten (8%)  $> 6$  Monate und  $\leq 2$  Jahre postinterventionell. Bei keinem der Todesfälle war ein kausaler Zusammenhang zu der Intervention oder Device-assoziierten Komplikationen feststellbar.

## 5.8 Postinterventionelle antithrombotische Therapie

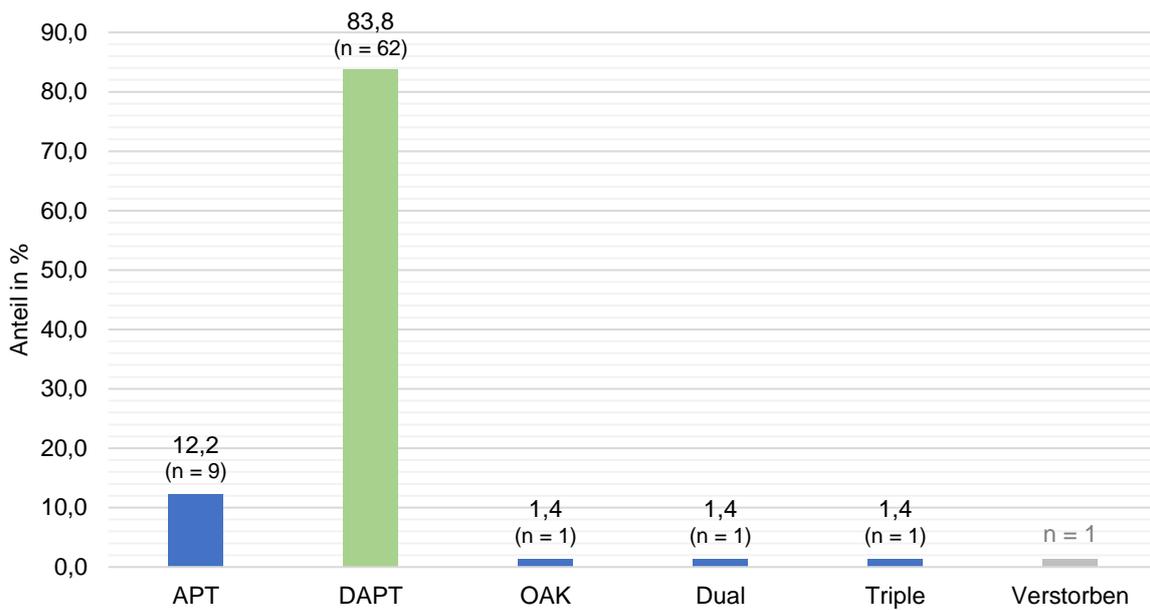
Nach erfolgreichem Eingriff empfehlen die durchführenden Zentren UKR und KSM bis zur vollständigen Endothelialisierung des Verschlussdevice eine duale APT mit ASS und Clopidogrel, um der Bildung von Thromben vorzubeugen, die im Rahmen eines embolischen Ereignisses ischämische Schlaganfälle/ TIA auslösen könnten. Um die Umsetzung der Empfehlung in der Follow-Up-Phase zu überprüfen, wurde die antithrombotische Therapie 1 Monat postinterventionell (duale APT empfohlen), 3 Monate postinterventionell (Wechsel zu ASS-Monotherapie empfohlen) sowie zum letzten verfügbaren Zeitpunkt > 1 Jahr postinterventionell (Weiterführung der ASS-Monotherapie empfohlen) im Rahmen des Follow-Up erfragt. In Abbildung 26 ist der zeitliche Verlauf dieser Follow-Up-Visiten visualisiert.

1 Monat postinterventionell war 1 Patient verstorben, während 83,8% (n = 62) der übrigen 74 Studienteilnehmer wie empfohlen eine DAPT mit ASS und Clopidogrel, 12,2% mit entweder ASS (n = 7) oder Clopidogrel (n = 2) eine alleinige APT, sowie jeweils 1,4% (n = 1) eine Triple-, Dual- oder alleinige OAK-Therapie erhielten (Abbildung 27).



**Abbildung 26:** Erfragung der postinterventionellen antithrombotischen Therapie.

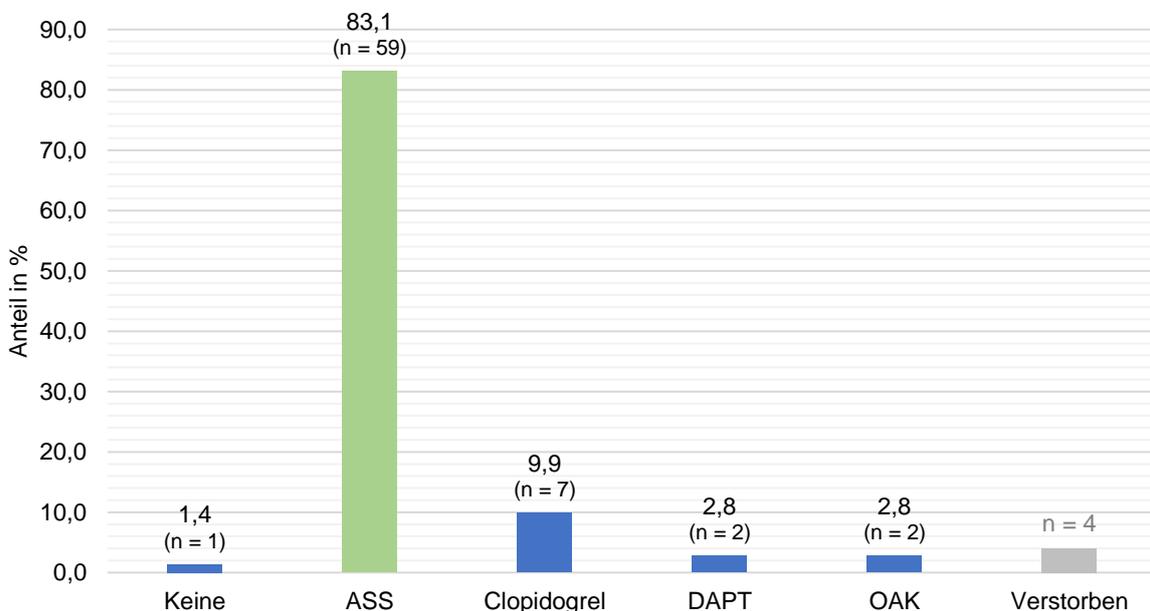
**FU1**, Erster Follow-Up-Termin, 1 Monat postinterventionell (DAPT empfohlen); **FU2**, Zweiter Follow-Up-Termin 3 Monate postinterventionell (Umstellung auf ASS-Monotherapie empfohlen); **FU3**, Letzter Follow-Up-Termin > 12 Monate postinterventionell (Beibehaltung der ASS-Monotherapie empfohlen).



**Abbildung 27:** Postinterventionelle antithrombotische Therapie, erfragt nach Ablauf eines Monats (n = 74, da ein Patient bereits verstorben, s. rechts).

Gemäß Empfehlung des durchführenden Zentrums erhielten 83,8% der Patienten eine DAPT, bei 16,2% wurde vom Schema abgewichen.

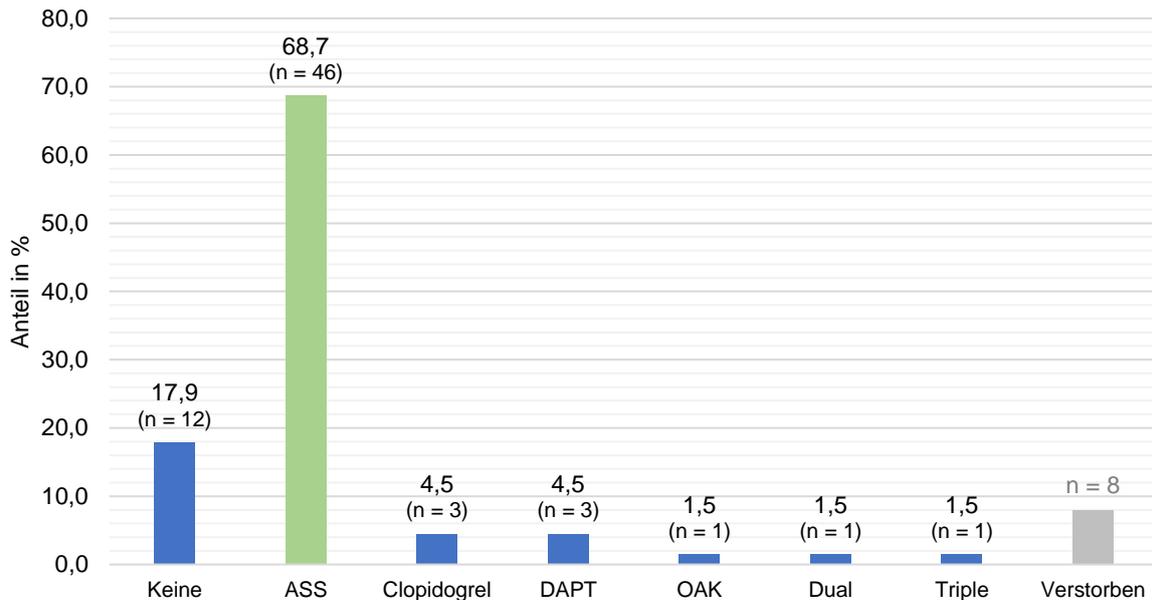
**DAPT**, ASS + Clopidogrel; **Dual**, 1 APT + 1 OAK; **Triple**, 2 APT + 1 OAK/ NMH.



**Abbildung 28:** Postinterventionelle antithrombotische Therapie, erfragt nach drei Monaten (n = 71, da vier Patienten bereits verstorben, s. rechts).

Gemäß Empfehlung des durchführenden Zentrums fand bei 83,1% der Patienten eine Umstellung auf eine ASS-Monotherapie statt, bei 16,9% wurde vom Schema abgewichen.

**DAPT**, ASS + Clopidogrel; **Dual**, 1 APT + 1 OAK.



**Abbildung 29:** Postinterventionelle antithrombotische Therapie, zuletzt erfasster Stand nach Ablauf mindestens eines Jahres (n = 67, da acht Patienten bereits verstorben, s. rechts).

Gemäß Empfehlung des durchführenden Zentrums wurde bei 68,7% der Patienten die ASS-Monotherapie beibehalten, bei 31,3% wurde vom Schema abgewichen.

**DAPT**, ASS + Clopidogrel; **Dual**, 1 APT + 1 OAK; **Triple**, 2 APT + 1 OAK.

Nach Ablauf von 3 Monaten erhielten 83,1% (n = 59) der noch lebenden 71 Patienten empfehlungsgemäß eine ASS-Monotherapie und weitere 9,9% (n = 7) Clopidogrel, während bei jeweils 2,8% (n = 2) die duale APT beibehalten wurde oder eine OAK zum Einsatz kam und 1,4% der Patienten (n = 1) keine antithrombotische Therapie mehr erhielten (Abbildung 28).

Die zuletzt erfragte Medikation > 1 Jahr postinterventionell war bei 68,7% (n = 46) der noch lebenden 67 Patienten empfehlungsgemäß ASS sowie bei 4,5% (n = 3) Clopidogrel. Bei 17,9% (n = 12) wurde sie gänzlich abgesetzt, 4,5% (n = 3) erhielten eine duale APT und jeweils 1,5% (n = 1) eine Triple-, Dual- oder OAK-Therapie, während bei 8 Patienten vor Ablauf eines Jahres der Tod eintrat (Abbildung 29).

## 6 Diskussion

### 6.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Diese retrospektive, bizenrische Beobachtungsstudie evaluierte LAAO bei Patienten mit VHF oder Vorhofflattern und Kontraindikation für OAK hinsichtlich Sicherheits- (periprozedurale Komplikationen, postprozedurale Komplikationen und Tod) und Wirksamkeitsendpunkten (Blutungsereignisse und Hb-Werte). Es wurden Daten von 82 Patienten herangezogen, bei denen im Zeitraum Januar 2010 bis Oktober 2020 in den Zentren UKR und KSM ein LAAO durchgeführt wurde. 7 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, 5 auf Grund fehlender Follow-Up-Daten und 2 wegen frustrierender Intervention; somit beinhaltet die Analyse Daten von 75 Patienten. Patienten waren im Durchschnitt  $74,9 \pm 7,6$  Jahre alt und gehörten einer hohen Risikogruppe an (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score  $4,4 \pm 1,7$ ; HAS-BLED-Score  $4,6 \pm 1,1$ ). Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Mittel  $2,6 \pm 2,0$  Jahre, kumulativ blickt diese Studie auf Daten einer Follow-Up-Zeit von 191,4 PJ. 20 Patienten verstarben während des Follow-Up-Zeitraums. Die hohe präinterventionelle Blutungsinzidenz von 123,7/ 100 PJ konnte auf 18,3/ 100 PJ reduziert (85,2% RRR) sowie der Serumhämoglobinwert um 20,2% von  $9,9 \pm 3,0$  g/dl präinterventionell auf  $11,9 \pm 2,3$  g/dl postinterventionell angehoben werden. Die Ereignisrate an Majorblutungen vor LAAO betrug 64,6/ 100 PJ, danach 8,9/ 100 PJ (86,2% RRR). Vor LAAO kamen 45,9 EK/ 100 PJ zum Einsatz, danach 28,7/ 100 PJ (37,4% RRR). Ischämische Schlaganfälle traten präinterventionell mit einer Inzidenz von 10,9/ 100 PJ auf, nach dem Eingriff mit einer Inzidenz von 1,6/ 100 PJ (85,6% RRR). Diese Ergebnisse belegen eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit des Eingriffs.

### 6.2 Diskussion der Methoden

#### 6.2.1 Follow-Up-Regime und Endpunkte

Das Follow-Up-Regime leitete sich von der Vergabe der Nachsorgetermine durch die durchführenden Zentren ab. Standardmäßig wurden Patienten während des ersten Jahres nach LAAO dreimal ambulant nachuntersucht, bei Komplikationen gegebenenfalls häufiger. Auf diese Weise konnten verlässlich postprozedurale Komplikationen detektiert werden. Die erfassten Parameter orientierten sich an den Studien

PROTECT-AF, PREVAIL, PRAGUE-17 und EWOLUTION. Da 89,3% der Studienteilnehmer vor dem Eingriff unter teils rezidivierenden Blutungsereignissen litten, lag im Gegensatz zu erwähnten Studien neben Blutungsereignissen besonderes Augenmerk auf der Erfassung der postinterventionellen Hb-Werte. So ließ sich ein objektiver Vergleich zu Werten vor der Prozedur aufstellen, wodurch Rückschlüsse auf Blutungskomplikationen und somit die Wirksamkeit des Eingriffs gezogen werden konnten. Limitationen in der Auswertung ergaben sich unter anderem aus teils uneinheitlich gestalteten Echokardiographie-Befunden sowie einer erschwerten Vergleichbarkeit auf Grund unterschiedlicher eingesetzter Verschluss-Devices.

### 6.2.2 Datenakquisition

Die Datenakquisition fußte zum einen auf der Auswertung im Rahmen der Nachsorgetermine entstandener Befunde und Laborwerte, zum Anderen wurden durch die telefonische Kontaktaufnahme mit den Patienten selbst sowie Arztpraxen und externen Kliniken weitere relevante Befunde, Laborwerte und anamnestische Auskünfte gesammelt.

Telefongespräche mit den Patienten orientierten sich zur besseren Vergleichbarkeit an einem speziell dafür erstellten Fragebogen (siehe Anhang). Ziel war, postinterventionelle Komplikationen standardisiert zu erfassen. Zur Erhöhung der Compliance wurden die Fragen kurzgehalten. Anspruch war, ein möglichst lückenloses Bild von der Krankheitsgeschichte der Patienten zu generieren – dies war jedoch auf Grund verschiedener Störfaktoren (u.a. Umzug, Demenz, Tod) nicht in allen Fällen möglich. So ist sowohl prä- als auch postinterventionell von einigen nicht erfassten Ereignissen (u.a. Blutungen, Transfusionen) auszugehen. Dennoch konnten in den meisten Fällen effizient die benötigten Informationen gesammelt werden. Zudem stießen die Bemühungen auf ein positives Feedback seitens der Patienten.

Anschließend erfolgte der Anruf beim Hausarzt der Patienten, um an Hb-Werte sowie weitere Auskünfte zur Komplettierung der Anamnese zu gelangen. Auch hier lagen Störfaktoren wie Wechsel des Hausarztes oder Unregelmäßigkeit der Blutentnahmen vor. Dies resultierte teilweise in lückenhaften Datensätzen – so ist beispielsweise davon auszugehen, dass in einigen Fällen nicht der tatsächlich niedrigste präinterventionelle Hb-Wert erfasst wurde.

## 6.3 Diskussion der Ergebnisse

### 6.3.1 Patientenauswahl und Baseline-Charakteristika

Verglichen mit den großen multizentrischen Vorgängerstudien PROTECT-AF (707 Patienten), PREVAIL (407 Patienten), PRAGUE-17 (415 Patienten) und EWOLUTION (1025 Patienten) ist die Gesamtzahl der Patientenpopulation mit 75 zwar deutlich geringer. Dies ist neben dem regionalen Charakter dieser Arbeit vor allem auf das auserwählte Patientenkollektiv zurückzuführen: es wurden hier nur Patienten untersucht, welche OAK nicht tolerierten.

In den Studien PROTECT-AF, PREVAIL und PRAGUE-17 wurden die Patienten in eine Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert, um einen direkten Vergleich zwischen LAAO und weitergeführter OAK (PROTECT-AF und PREVAIL: Warfarin; PRAGUE-17: NOAK) aufzustellen. In den Studien PROTECT-AF und PREVAIL wurden zudem Hochrisikopatienten von der Analyse exkludiert. Dies spiegelt sich auch im Vergleich der Risiko-Scores wider: So liegt der mittlere CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score unseres Patientenkollektivs bei  $4,4 \pm 1,7$  (PROTECT-AF:  $3,4 \pm 1,5$ ; PREVAIL:  $3,8 \pm 1,2$ ) sowie der mittlere HAS-BLED-Score bei  $4,6 \pm 1,1$ . Somit sind unsere Beobachtungen eher mit den Ergebnissen der Studien PRAGUE-17 (weniger Ausschlusskriterien und höheres Risikoprofil; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $4,7 \pm 1,5$ ; HAS-BLED  $3,1 \pm 0,9$ ) sowie EWOLUTION (alle behandelten Patienten inkludiert; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $4,5 \pm 1,6$ ) und Tzikas et al. 2016 (alle behandelten Patienten inkludiert; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $4,5 \pm 1,6$ ) zu vergleichen. (Fountain et al. 2006; Holmes et al. 2014; Osmancik et al. 2020; Boersma et al. 2016; Boersma et al. 2019; Tzikas et al. 2016) Bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc und einem HAS-BLED von jeweils zwischen 4 und 5 ( $4,4 \pm 1,7$  und  $4,6 \pm 1,1$ ) war in unserem Patientenkollektiv von einer jährlichen Inzidenz an Schlaganfällen von 6% bis 7% (Olesen et al. 2011) sowie einer jährlichen Inzidenz an Majorblutungen von 5,6% bis 16,5% (Roldán et al. 2013) auszugehen. Dieses Hochrisikoprofil korrelierte mit diversen Komorbiditäten (89,3% arterielle Hypertonie, 38,7% Herzinsuffizienz, 28,0% Diabetes mellitus), durchgemachten Ereignissen (89,3% Blutung, 48% Majorblutung, 28,0% Bluttransfusion, 18,7% ischämischer Schlaganfall/ TIA) und fortgeschrittenem Lebensalter (53,3%  $\geq 75$  Jahre). Magnussen et al. beschrieben 2017 geschlechterspezifische Differenzen in der Prävalenz von VHF. So liegt zwar das Lebenszeitrisko für VHF bei beiden Geschlechtern bei  $> 24\%$ , bei Männern kommt es jedoch bereits nach dem 50. Lebensjahr zu einem steilen Wahrscheinlichkeitsanstieg, während dieser bei

Frauen erst zehn Jahre später nach dem 60. Lebensjahr eintritt. Erst im Alter von 90 Jahren gleichen sich beide Wahrscheinlichkeiten wieder an. (Magnussen et al. 2017) Analog zu diesen Beobachtungen waren bei einem durchschnittlichen Alter von  $74,9 \pm 7,6$  Jahren (53,3%  $\geq 75$  Jahre) 64% unserer Studienteilnehmer männlichen Geschlechts und nur 36% weiblich. Ähnliche Tendenzen waren auch in den Vergleichsstudien PROTECT-AF und PREVAIL (jeweils 30% weiblich), PRAGUE-17 (33% weiblich) sowie EWOLUTION (40% weiblich) zu erkennen. Das mittlere Alter unseres Patientenkollektivs war vergleichbar mit dem mittleren Patientenalter vorbe-schriebener Studien (PROTECT-AF  $72,0 \pm 8,9$  Jahre; PREVAIL  $74,3 \pm 7,4$  Jahre; PRAGUE-17  $73,4 \pm 6,7$  Jahre; EWOLUTION  $73,4 \pm 8,8$  Jahre). Das hohe Alter der Patienten ist unter anderem dadurch zu erklären, dass in den meisten Fällen eine lange Zeit von der Manifestation der Erkrankung bis zur Diagnose und schließlich (nach Ausschöpfung anderer Therapieoptionen) bis zum LAAO verstrichen ist.

Um eine exaktere Einschätzung des individuellen Risikos sowie der Wirksamkeit des LAAO vornehmen zu können, wurden zudem Laborparameter erfasst. Die durchschnittlichen präinterventionellen GFR- und Kreatinin-Werte ( $49,1 \pm 23,6$  ml/min und  $1,7 \pm 1,4$  mg/dl) zeigen eine mittelgradige Nierenfunktionseinschränkung an, welche ein limitierender Faktor in der Behandlung mit NOAK ist. Zudem erfolgte die Bestimmung von jeweils vier Hb-Werten. So wurden die zwei präinterventionellen Werte (Hb1: niedrigster Wert 12 - 0 Monate präinterventionell; Hb2: Wert am Tag der stationären Aufnahme zum LAAO) zum späteren Vergleich mit postinterventionellen Werten erfasst. Der ambulant erfasste, deutlich unter der Norm angesiedelte Wert Hb1 ( $9,9 \pm 3,0$  g/dl) verdeutlichte die oft lange Blutungshistorie der Patienten. Von den 75 Patienten der Kohorte litten 73 an VHF und zwei an Vorhofflattern. Letztere wurden mit in die Studie einbezogen, da die Leitlinie für Vorhofflattern eine weitestgehend gleiche Therapie wie für VHF vorsieht. (Hindricks et al. 2021)

### 6.3.2 Wirksamkeit

Der LAAO stellt eine alternative Therapieoption zur Reduktion des Risikos embolischer Ereignisse (ischämische Schlaganfälle/ TIA oder systemische Embolien) bei VHF dar. Vor LAAO litten 67 (89,3%) der Studienteilnehmer unter Blutungen, postinterventionell kam es bei 26 (34,7%) während der  $2,6 \pm 2,0$  Jahre Follow-Up-Zeit zu Rezidiven. Blutungsereignisse konnten von  $123,7/100$  PJ ( $n = 159$ ) um 85,2% auf  $18,3/100$  PJ ( $n = 35$ ), Majorblutungen von  $64,6/100$  PJ ( $n = 83$ ) um 86,2% auf  $8,9/100$  PJ ( $n = 17$ )

reduziert werden. Dies ist zwar noch immer ein deutlich höherer Wert als der kombinierte Wert der Studien PROTECT-AF und PREVAIL (3,1/ 100 PJ), jedoch schlossen diese, wie bereits erwähnt, Hochrisiko-Patienten aus.(Reddy et al. 2017) Mit 86,2% wurde in vorliegender Studie bezüglich des Auftretens von Majorblutungen eine höhere RRR erreicht als die von Boersma et al. in der auf Grund der Mitberücksichtigung von Hochrisiko-Patienten besser vergleichbaren Studie EWOLUTION beschriebenen 46%.(Boersma et al. 2019) Beim Einsatz von EK wurde eine RRR von 37,4% erreicht (45,9 EK/ 100 PJ präinterventionell; 28,7/ 100 PJ postinterventionell). Diese Erkenntnisse sprechen vor allem in Anbetracht einer auf Grund degenerativer Prozesse generell mit fortschreitendem Patientenalter zunehmenden Blutungstendenz für eine hohe Wirksamkeit des Eingriffs und lassen als Resultat eine Steigerung der Lebensqualität der Patienten annehmen.

Zudem erfassten wir prä- und postinterventionelle Hb-Werte, da das Serumhämoglobin (wenn auch zeitlich versetzt) mit der Inzidenz von Blutungsereignissen korreliert. Ziel war, die Objektivierbarkeit der Analyse zu erhöhen. Dies stellte eine Besonderheit unserer Studie im Vergleich zu den erwähnten Studien dar. Auch hier imponierte die hohe Wirksamkeit des LAAO, so kam es zu einem signifikanten Anstieg der Hb-Werte von den präinterventionell  $9,9 \pm 3,0$  g/dl (Hb1) auf  $11,0 \pm 2,3$  g/dl (Hb3) und  $11,9 \pm 2,3$  g/dl (Hb4). Von den 26 postinterventionell erstmaligen Blutungsereignissen waren 24 genau rückdatierbar, bei 2 Patienten konnte kein Datum eruiert werden (auf Grund Verweigerung bzw. fehlender vorliegender Befunde des Hausarztes bei gleichzeitiger Nicht-Erreichbarkeit des Patienten). Mit  $n= 19$  (79%) trat ein Großteil der 24 genau datierbaren postinterventionellen Blutungen innerhalb der ersten drei Monate nach LAAO auf – ein Zeitraum, in dem entsprechend der Leitlinie eine DAPT (ASS + Clopidogrel) durchgeführt wurde und somit mit einer erhöhten Blutungstendenz zu rechnen war. Im weiteren Follow-Up traten lediglich 5 weitere Blutungsereignisse auf. Insgesamt zeigten sich postinterventionell deutlich weniger Blutungsereignisse als präinterventionell (35 vs. 159;  $p < 0,001$ ).

### 6.3.3 Sicherheit

Wie jeder invasive Eingriff birgt auch LAAO einige direkt mit der Prozedur assoziierte sowie weitere erst im Verlauf apparente Risiken. Als Sicherheitsendpunkte wurden entsprechend periprozedurale Komplikationen, die in der unmittelbaren Zeit nach dem Eingriff ( $\leq 7$  Tage postinterventionell) auftraten, postprozedurale Komplikationen ( $> 7$

Tage postinterventionell) sowie Tod jeglicher Ursache definiert.

Der primäre Sicherheitsendpunkt der PROTECT-AF-Studie beinhaltete Ereignisse wie Prozedur-assoziierte Perikardergüsse, Schlaganfälle, Device-Embolisationen oder Majorblutungen. 463 in die Device-Gruppe randomisierte Patienten erlitten kumulativ 54 solcher Ereignisse (5,5/ 100 PJ). (Reddy et al. 2013) In der PREVAIL-Studie wurden ähnliche Parameter herangezogen, es kam jedoch zu deutlich weniger Komplikationen – so traten bei 269 LAAO-Patienten lediglich 6 primäre Sicherheitsereignisse auf (2,2%). (Holmes et al. 2014) Ähnlich niedrig lag die Rate in den Studien EWOLUTION (33 Ereignisse bei 1020 Patienten; 3,2%) und PRAGUE-17 (4 Ereignisse bei 201 Patienten; 2,0%). (Boersma et al. 2017; Osmanic et al. 2020)

In vorliegender Studie kam es vergleichsweise häufig zu periprozeduralen Sicherheitsereignissen, so erlitten 9 Patienten (12%) kumulativ 12 Komplikationen innerhalb der ersten Woche nach LAAO. Zur Einordnung sei gesagt, dass wir im Gegensatz zu PROTECT-AF und PREVAIL auch nicht-gravierende Ereignisse wie Minorblutungen als periprozedurale Komplikationen interpretierten. Dennoch ist eine Häufung größtenteils hämorrhagischer Ereignisse (4 Perikardergüsse, 2 Perikardtampnaden, 2 transfusionsbedürftige Blutungen, 2 nasale Blutungen, 2 Hämoptysen sowie 1 Leistenhämatom) erkennbar – ursächlich könnte unter anderem sein, dass der HAS-BLED-Score und damit das VHF-assoziierte Blutungsrisiko unseres Patientenkollektivs mit  $4,6 \pm 1,1$  deutlich höher angesiedelt war als beispielsweise in der PRAGUE-17-Studie ( $3,0 \pm 0,9$ ). Zudem lässt sich von einer Reduktion der Ereignisrate im Verlauf ausgehen: während der ersten 5 Jahre (2010 bis 2014) kam es bei 6 Patienten zu periprozeduralen Komplikationen, während der nächsten 6 Jahre (2015 bis 2020) bei 3 Patienten. Dies könnte u.a. durch einen Devicewechsel von den bis 2014 verwendeten Devices ACP ( $n = 27$ ) und WATCHMAN ( $n = 1$ ) auf das ab 2015 ausschließlich verwendete Amulet ( $n = 47$ ) erklärbar sein.

Bei 7 Patienten (9,3%) kam es im postinterventionellen Verlauf zu 7 Sicherheitsereignissen (3 ischämische Schlaganfälle/ TIA, 2 systemische Embolien und 2 Device-assoziierte Thromben). Bei ischämischen Schlaganfällen zeigte sich eine erhebliche RRR von 85,6% (10,9/ 100 PJ auf 1,6/ 100 PJ). Gemäß einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zwischen 4 und 5 ( $4,4 \pm 1,7$ ) war in unserem Patientenkollektiv von einer deutlich höheren jährlichen Inzidenz an Schlaganfällen von 6 bis 7% auszugehen. (Olesen et al. 2011) Dies spricht für eine hohe postinterventionelle Sicherheit und übertrifft die Ergebnisse der Studie PRAGUE-17 (jährliche Inzidenz von 2,6%; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $4,7 \pm 1,5$ ), nicht

jedoch die der EWOLUTION-Studie (1,3 Schlaganfälle/ 100 PJ; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 4,5 ± 1,6).(Osmančik et al. 2020; Boersma et al. 2019) In PROTECT-AF und PREVAIL kam es zu zwar nur zu 1,6 ischämischen Schlaganfällen oder systemischen Embolien/ 100 PJ, das Patientenkollektiv beider Studien inkludierte jedoch keine Hochrisikopatienten (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 3,4 ± 1,5 und 3,8 ± 1,2) und ist daher nur bedingt vergleichbar.(Reddy et al. 2017)

Die Überlebensrate bis zum Ende des Follow-Up-Zeitraum betrug 73.3% entsprechend 10,5 Todesfällen/ 100 PJ. Bei der Hälfte der 20 verstorbenen Patienten konnte keine Todesursache eruiert werden. Bei der Hälfte der übrigen Patienten (n = 5) war die Todesursache kardiovaskulär, bei der anderen Hälfte nicht-kardiovaskulär. Bei keinem der Todesfälle ließ sich ein kausaler Zusammenhang zum implantierten Device feststellen. Die Ein-Jahres-Mortalität belief sich auf 10,7% (8 Patienten verstarben innerhalb des ersten Jahres nach Prozedur), ähnlich dem Wert in der EWOLUTION-Studie (9,8%).(Boersma et al. 2017)

#### 6.3.4 Postinterventionelle antithrombotische Therapie

Um die Entstehung von Thromben während des Endothelialisierungs-Prozesses des LAAO-Device zu vermeiden, war eine antithrombotische Therapie nach der Prozedur essentiell. Dementsprechend empfohlen wir den Studienteilnehmern innerhalb der ersten 3 postinterventionellen Monate eine DAPT mit ASS und Clopidogrel, gefolgt von einer Umstellung auf eine ASS-Monotherapie. Diese sollten die Patienten lebenslang fortführen. Insgesamt schien der Großteil des Patientenkollektivs die empfohlene Therapie gut zu vertragen. So zeigte sich beim ersten Follow-Up-Termin 1 Monat nach LAAO, dass mit 83,8% ein Großteil der Studienteilnehmer unserer Empfehlung für eine DAPT nachkam (vergleichbar mit 82,3% in PRAGUE-17), wegen Unverträglichkeit erhielten 12,2% eine alleinige APT. In 4,1% wurde gänzlich von der empfohlenen rein antithrombozytären Therapie abgewichen und auch wieder eigentlich kontraindizierte OAK in die Therapie reinkorporiert – so erhielt jeweils 1 Patient eine Triple-, Dual- oder alleinige OAK-Therapie.(Osmančik et al. 2020) Bei der zweiten ambulanten Vorstellung nach 3 Monaten zeigte sich mit 83,1% wieder eine hohe Adhärenz an die empfohlene Therapie (Umstellung auf ASS-Monotherapie), 9,9% erhielten wegen Unverträglichkeit eine vergleichbare Clopidogrel-Monotherapie, bei 2,8% wurde die DAPT beibehalten. Bei 4,2% kam eine OAK oder keinerlei antithrombotische Therapie zum Einsatz. Bei der letzten Erfragung mindestens 1 Jahr nach LAAO zeigte sich eine

etwas höhere durchschnittliche Abweichung von unseren Empfehlungen. Jedoch nahmen empfehlungskonform noch immer 68,7% der Patienten ASS sowie jeweils 4,5% Clopidogrel und DAPT ein. Bei 17,9% wurde die antithrombotische Therapie meist auf Grund rezidivierender Blutungsereignisse gänzlich abgesetzt. 4,5% erhielten eine Triple-, Dual- oder alleinige OAK-Therapie.

In der EWOLUTION-Studie erhielten 60% der Patienten direkt postinterventionell DAPT, 27% OAK, 7% APT und 6% keine antithrombotische Therapie. Nach drei bis sechs Monaten erfolgte auch hier eine Umstellung, so erhielten 58% APT, 26% DAPT, 8% OAK und 8% keine antithrombotische Therapie. Nach 2 Jahren nahm mit 71% wieder ein größerer Anteil des Patientenkollektivs APT und 14% keine antithrombotischen Medikamente ein sowie 8% OAK und 7% DAPT. Lempereur et al konnten 2017 nachweisen, dass sich Thromben auf dem eingesetzten Verschlussdevice auch effektiv mit VKA beseitigen ließen.(Lempereur et al. 2017) Entsprechend erhielten in EWOLUTION 16% der Patienten initial eine VKA-Therapie, da mit 73,3% nicht (wie in vorliegender Studie) alle Patienten eine Kontraindikation für OAK aufwiesen.(Boersma et al. 2019) Zwar konnten unsere Studienteilnehmer in den meisten Fällen wie erhofft auf eine OAK verzichten, jedoch zieht der LAAO eine lebenslange Einnahme von APT nach sich. Somit ist der langfristige Erfolg des Eingriffs weiterhin zu einem großen Teil von der Compliance der Patienten abhängig.

## **6.4 Schlussfolgerung**

Der LAAO stellt eine Therapieoption für Hochrisiko-Patienten mit VHF dar, die ansonsten auf Grund einer OAK-Unverträglichkeit keinen Zugang zu einer suffizienten Prävention thrombembolischer Ereignisse (insbesondere ischämischer Schlaganfälle) hätten. Dem Dilemma zwischen einem erhöhten Schlaganfallrisiko einerseits und häufig gravierenden, lebensbedrohlichen Blutungsereignissen andererseits kann somit in vielen Fällen Abhilfe geschaffen werden. Die Reduktion der Inzidenz an Blutungsereignissen, Transfusionen und ischämischen Schlaganfällen sowie die Zunahme des Hb-Wertes sprechen für eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit des LAAO.

## 7 Anhang

### Patientengespräch – LAAO

Anrufdatum: \_\_\_\_\_

Initialen: \_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Pat.-ID: \_\_\_\_\_

**0. Falls Patient verstorben:**

- Todesursache?
- Todesdatum?

**1. Wie geht es Ihnen? Hat sich die Lebensqualität verändert?**

**2. Werden seit der Prozedur noch Blutverdünner eingenommen?**

- Wenn ja:
- Welche?
  - Umstellung erfolgt?

**3. Kam es seit der Prozedur erneut zu Blutungen?**

- Wenn ja:
- Wann, welche Quelle?
  - Transfusion notwendig, wie viele EK?
  - Medikamentenumstellung?

**4. Kam es seit der Prozedur zu folgenden Ereignissen?**

- a. Schlaganfall/ TIA → Wenn ja: Beeinträchtigungen im Alltag?
- b. Herzinfarkt
- c. Thrombosen
- d. Lungenarterienembolie
- e. Weitere Embolien

**5. Kam es seit der Prozedur zu weiteren stationären Krankenhaus-Aufenthalten?**

- Wenn ja: - Wann, wo, weshalb?

## 8 Literaturverzeichnis

- Al-Saady, N. M.; Obel, O. A.; Camm, A. J. (1999): Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. In: *Heart (British Cardiac Society)* 82 (5), S. 547–554. DOI: 10.1136/hrt.82.5.547.
- Alsagheir, Ali; Koziarz, Alex; Belley-Côté, Emilie P.; Whitlock, Richard P. (2019): Left Atrial Appendage Occlusion: A Narrative Review. In: *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 33 (6), S. 1753–1765. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.01.054.
- Backer, O. de; Arnous, S.; Ihlemann, N.; Vejstrup, N.; Jørgensen, E.; Pehrson, S. et al. (2014): Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: an update. In: *Open heart* 1 (1), e000020. DOI: 10.1136/openhrt-2013-000020.
- Beigel, Roy; Wunderlich, Nina C.; Ho, Siew Yen; Arsanjani, Reza; Siegel, Robert J. (2014): The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. In: *JACC. Cardiovascular imaging* 7 (12), S. 1251–1265. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.08.009.
- Blackshear, Joseph L.; Odell, John A. (1996): Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. In: *The Annals of thoracic surgery* 61 (2), S. 755–759. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00887-X.
- Block, Peter C.; Burstein, Steven; Casale, Paul N.; Kramer, Paul H.; Teirstein, Paul; Williams, David O.; Reisman, Mark (2009): Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 2 (7), S. 594–600. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.05.005.
- Boersma, Lucas V.; Ince, Hueseyin; Kische, Stephan; Pokushalov, Evgeny; Schmitz, Thomas; Schmidt, Boris et al. (2017): Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anti-coagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. In: *Heart rhythm* 14 (9), S. 1302–1308. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.038.
- Boersma, Lucas V.; Ince, Hueseyin; Kische, Stephan; Pokushalov, Evgeny; Schmitz, Thomas; Schmidt, Boris et al. (2019): Evaluating Real-World Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage

- Closure Technology: Final 2-Year Outcome Data of the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage. In: *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 12 (4), e006841. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.006841.
- Boersma, Lucas V. A.; Schmidt, Boris; Betts, Timothy R.; Sievert, Horst; Tamburino, Corrado; Teiger, Emmanuel et al. (2016): Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. In: *European heart journal* 37 (31), S. 2465–2474. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv730.
- Caterina, Raffaele de; Husted, Steen; Wallentin, Lars; Andreotti, Felicita; Arnesen, Harald; Bachmann, Fedor et al. (2013): Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. In: *Thrombosis and haemostasis* 110 (6), S. 1087–1107. DOI: 10.1160/TH13-06-0443.
- Chan, Noel; Sobieraj-Teague, Magdalena; Eikelboom, John W. (2020): Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues. In: *The Lancet* 396 (10264), S. 1767–1776. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32439-9.
- Chava, Raghuram; Turagam, Mohit K.; Lakkireddy, Dhanunjaya Dj (2018): Left Atrial Appendage Occlusion: What Are the Options and Where is the Evidence? In: *J Innov Cardiac Rhythm Manage* 9 (4), S. 3095–3106. DOI: 10.19102/icrm.2018.090402.
- Chen, Jia-Yuan; Zhang, Ai-Dong; Lu, Hong-Yan; Guo, Jun; Wang, Fei-Fei; Li, Zi-Cheng (2013): CHADS2 versus CHA2DS2-VASc score in assessing the stroke and thromboembolism risk stratification in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of geriatric cardiology : JGC* 10 (3), S. 258–266. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.03.004.
- Connolly, Stuart J.; Ezekowitz, Michael D.; Yusuf, Salim; Eikelboom, John; Oldgren, Jonas; Parekh, Amit et al. (2009): Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. In: *N Engl J Med* 361 (12), S. 1139–1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
- Cox, James L.; Schuessler, Richard B.; Boineau, John P. (2000): The Development of the Maze Procedure for the Treatment of Atrial Fibrillation. In: *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 12 (1), S. 2–14. DOI: 10.1016/S1043-

0679(00)70010-4.

- Cruz-Gonzalez, Ignacio; Perez-Rivera, Angel; Lopez-Jimenez, Rosana; Rodriguez-Collado, Javier; Martín-Moreiras, Javier; Cascon, Manuel et al. (2014): Significance of the learning curve in left atrial appendage occlusion with two different devices. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 83 (4), S. 642–646. DOI: 10.1002/ccd.25230.
- Di Biase, Luigi; Santangeli, Pasquale; Anselmino, Matteo; Mohanty, Prasant; Salvetti, Ilaria; Gili, Sebastiano et al. (2012): Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 60 (6), S. 531–538. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.032.
- Di Carlo, Antonio; Bellino, Leonardo; Consoli, Domenico; Mori, Fabio; Zaninelli, Augusto; Baldereschi, Marzia et al. (2019): Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. 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* 21 (10), S. 1468–1475. DOI: 10.1093/europace/euz141.
- Fountain, Rebecca Brown; Holmes, David R.; Chandrasekaran, Krishnaswamy; Packer, Douglas; Asirvatham, Samuel; van Tassel, Robert; Turi, Zoltan (2006): The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial. In: *American heart journal* 151 (5), S. 956–961. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.02.005.
- Fox, Caroline S.; Parise, Helen; D'Agostino, Ralph B.; Lloyd-Jones, Donald M.; Vasan, Ramachandran S.; Wang, Thomas J. et al. (2004): Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. In: *JAMA* 291 (23), S. 2851–2855. DOI: 10.1001/jama.291.23.2851.
- Franco, Laura; Becattini, Cecilia; Beyer-Westendorf, Jan; Vanni, Simone; Nitti, Cinzia; Re, Roberta et al. (2020): Definition of major bleeding: Prognostic classification. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 18 (11), S. 2852–2860. DOI: 10.1111/jth.15048.
- Freedman, Ben; Potpara, Tatjana S.; Lip, Gregory Y. H. (2016): Stroke prevention in

- atrial fibrillation. In: *The Lancet* 388 (10046), S. 806–817. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31257-0.
- Gage B F; Waterman A D; Shannon W; Boechler M; Rich M W; Radford M J (2001): Validation of clin classific schemes for predict stroke 2001 (13).
- Gianni, Carola; Anannab, Alisara; Sahore Salwan, Anu; Della Rocca, Domenico G.; Natale, Andrea; Horton, Rodney P. (2020): Closure of the left atrial appendage using percutaneous transcatheter occlusion devices. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 31 (8), S. 2179–2186. DOI: 10.1111/jce.14471.
- Giugliano, Robert P.; Ruff, Christian T.; Braunwald, Eugene; Murphy, Sabina A.; Wiviott, Stephen D.; Halperin, Jonathan L. et al. (2013): Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. In: *The New England journal of medicine* 369 (22), S. 2093–2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907.
- Gloekler, Steffen; Shakir, Samera; Doblies, Janosch; Khattab, Ahmed A.; Praz, Fabien; Guerios, Ênio et al. (2015): Early results of first versus second generation Amplatzer occluders for left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation. In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 104 (8), S. 656–665. DOI: 10.1007/s00392-015-0828-1.
- Granger, Christopher B.; Alexander, John H.; McMurray, John J. V.; Lopes, Renato D.; Hylek, Elaine M.; Hanna, Michael et al. (2011): Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. In: *N Engl J Med* 365 (11), S. 981–992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
- Hart R G; Pearce L A; Aguilar M I (2007): Metaanalysis antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular AF 2007.
- Hildick-Smith, David; Landmesser, Ulf; Camm, A. John; Diener, Hans-Christoph; Paul, Vince; Schmidt, Boris et al. (2020): Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer™ Amulet™ device: full results of the prospective global observational study. In: *European heart journal* 41 (30), S. 2894–2901. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa169.
- Hindricks, Gerhard; Potpara, Tatjana; Dagres, Nikolaos; Arbelo, Elena; Bax, Jeroen J.; Blomström-Lundqvist, Carina et al. (2021): 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). In: *European heart journal* 42 (5), S. 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

- Hirsh, J.; Dalen, J.; Anderson, D. R.; Poller, L.; Bussey, H.; Ansell, J.; Deykin, D. (2001): Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. In: *Chest* 119 (1 Suppl), 8S-21S. DOI: 10.1378/chest.119.1\_suppl.8s.
- Holmes, David R.; Kar, Saibal; Price, Matthew J.; Whisenant, Brian; Sievert, Horst; Doshi, Shephal K. et al. (2014): Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. In: *Journal of the American College of Cardiology* 64 (1), S. 1–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.029.
- Jame, Sina; Barnes, Geoffrey (2020): Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. In: *Heart (British Cardiac Society)* 106 (1), S. 10–17. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-314898.
- Kar, Saibal; Doshi, Shephal K.; Sadhu, Ashish; Horton, Rodney; Osorio, Jose; Ellis, Christopher et al. (2021): Primary Outcome Evaluation of a Next-Generation Left Atrial Appendage Closure Device: Results From the PINNACLE FLX Trial. In: *Circulation* 143 (18), S. 1754–1762. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050117.
- Labori, Frida; Bonander, Carl; Persson, Josefine; Svensson, Mikael (2021): Clinical follow-up of left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation ineligible of oral anticoagulation treatment-a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. DOI: 10.1007/s10840-021-00953-9.
- Lamassa M; Di Carlo A; Pracucci G; Basile A M; Trefoloni G; Vanni P et al. (2001): Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe. In: *Stroke* 32 (9), S. 2206. DOI: 10.1161/str.32.9.2206.
- Landmesser, Ulf; Schmidt, Boris; Nielsen-Kudsk, Jens Erik; Lam, Simon Cheung Chi; Park, Jai-Wun; Tarantini, Giuseppe et al. (2017): Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 13 (7), S. 867–876. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00493.

- Lempereur, Mathieu; Aminian, Adel; Freixa, Xavier; Gafoor, Sameer; Kefer, Joelle; Tzikas, Apostolos et al. (2017): Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug and the Amulet. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 90 (5), E111-E121. DOI: 10.1002/ccd.26903.
- Lip, Gregory Y. H.; Lane, Deirdre A. (2015): Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. In: *JAMA* 313 (19), S. 1950–1962. DOI: 10.1001/jama.2015.4369.
- Lip, Gregory Y. H.; Nieuwlaat, Robby; Pisters, Ron; Lane, Deirdre A.; Crijns, Harry 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. In: *Chest* 137 (2), S. 263–272. DOI: 10.1378/chest.09-1584.
- Lippi, Giuseppe; Sanchis-Gomar, Fabian; Cervellin, Gianfranco (2021): Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. In: *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 16 (2), S. 217–221. DOI: 10.1177/1747493019897870.
- López-López, José A.; Sterne, Jonathan A. C.; Thom, Howard H. Z.; Higgins, Julian P. T.; Hingorani, Aron D.; Okoli, George N. et al. (2017): Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 359, j5058. DOI: 10.1136/bmj.j5058.
- Maeda, Toshiki; Nishi, Takumi; Funakoshi, Shunsuke; Tada, Kazuhiro; Tsuji, Masayoshi; Satoh, Atsushi et al. (2020): Risks of Bleeding and Stroke Based on CHA2DS2-VASc Scores in Japanese Patients With Atrial Fibrillation: A Large-Scale Observational Study Using Real-World Data. In: *Journal of the American Heart Association* 9 (5), e014574. DOI: 10.1161/JAHA.119.014574.
- Magnussen, Christina; Niiranen, Teemu J.; Ojeda, Francisco M.; Gianfagna, Francesco; Blankenberg, Stefan; Njølstad, Inger et al. (2017): Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). In: *Circulation* 136 (17), S. 1588–

1597. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981.

- Marrouche, Nassir F.; Brachmann, Johannes; Andresen, Dietrich; Siebels, Jürgen; Boldersma, Lucas; Jordaens, Luc et al. (2018): Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. In: *The New England journal of medicine* 378 (5), S. 417–427. DOI: 10.1056/NEJMoa1707855.
- Matsumoto, Takashi; Kar, Saibal (2014): Latest advances in transseptal structural heart interventions-Percutaneous Mitral Valve Repair and Left Atrial Appendage Occlusion. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 78 (8), S. 1782–1790. DOI: 10.1253/circj.cj-14-0681.
- Meier, Bernhard; Blaauw, Yuri; Khattab, Ahmed A.; Lewalter, Torsten; Sievert, Horst; Tondo, Claudio; Glikson, Michael (2014): EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. 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* 16 (10), S. 1397–1416. DOI: 10.1093/europace/euu174.
- Meier, Bernhard; Palacios, Igor; Windecker, Stephan; Rotter, Martin; Cao, Qi-Ling; Keane, David et al. (2003): Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 60 (3), S. 417–422. DOI: 10.1002/ccd.10660.
- Meier, Bernhard; Stegink, Wim; Tzikas, Apostolos (2018): History of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion with AMPLATZER Devices. In: *Interventional cardiology clinics* 7 (2), S. 151–158. DOI: 10.1016/j.iccl.2017.12.007.
- Nakai, Toshiko; Lesh, Michael D.; Gerstenfeld, Edward P.; Virmani, Renu; Jones, Russell; Lee, Randall J. (2002): Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model. In: *Circulation* 105 (18), S. 2217–2222. DOI: 10.1161/01.cir.0000015605.30810.51.
- Obeid, Slayman; Nietlispach, Fabian; Meier, Bernhard (2020): Plugs for left atrial appendage occlusion: an overview of available devices. In: *Expert review of medical devices* 17 (11), S. 1145–1154. DOI: 10.1080/17434440.2020.1837621.
- Olesen, Jonas Bjerring; Lip, Gregory Y. H.; Hansen, Morten Lock; Hansen, Peter Riis;

- Tolstrup, Janne Schurmann; Lindhardsen, Jesper et al. (2011): Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 342, d124. DOI: 10.1136/bmj.d124.
- Osmancik, Pavel; Herman, Dalibor; Neuzil, Petr; Hala, Pavel; Taborsky, Milos; Kala, Petr et al. (2020): Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. In: *Journal of the American College of Cardiology* 75 (25), S. 3122–3135. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.067.
- Patel, Manesh R.; Mahaffey, Kenneth W.; Garg, Jyotsna; Pan, Guohua; Singer, Daniel E.; Hacke, Werner et al. (2011): Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. In: *N Engl J Med* 365 (10), S. 883–891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Pisters, Ron; Lane, Deirdre A.; Nieuwlaat, Robby; Vos, Cees B. de; Crijns, Harry J. G. M.; Lip, Gregory 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. In: *Chest* 138 (5), S. 1093–1100. DOI: 10.1378/chest.10-0134.
- Pokorney, Sean D.; Simon, DaJuanicia N.; Thomas, Laine; Fonarow, Gregg C.; Kowey, Peter R.; Chang, Paul et al. (2015): Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. In: *American heart journal* 170 (1), 141-8, 148.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.03.017.
- Quinn, Gene R.; Severdija, Olivia N.; Chang, Yuchiao; Singer, Daniel E. (2017): Wide Variation in Reported Rates of Stroke Across Cohorts of Patients With Atrial Fibrillation. In: *Circulation* 135 (3), S. 208–219. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024057.
- Reddy, Vivek Y.; Doshi, Shephal K.; Kar, Saibal; Gibson, Douglas N.; Price, Matthew J.; Huber, Kenneth et al. (2017): 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. In: *Journal of the American College of Cardiology* 70 (24), S. 2964–2975. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.021.
- Reddy, Vivek Y.; Doshi, Shephal K.; Sievert, Horst; Buchbinder, Maurice; Neuzil, Petr; Huber, Kenneth et al. (2013): Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the

- PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. In: *Circulation* 127 (6), S. 720–729. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114389.
- Rienstra, Michiel; Hobbelt, Anne H.; Alings, Marco; Tijssen, Jan G. P.; Smit, Marcelle D.; Brügemann, Johan et al. (2018): Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. In: *European heart journal* 39 (32), S. 2987–2996. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx739.
- Roldán, Vanessa; Marín, Francisco; Fernández, Hermógenes; Manzano-Fernandez, Sergio; Gallego, Pilar; Valdés, Mariano et al. (2013): Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. In: *Chest* 143 (1), S. 179–184. DOI: 10.1378/chest.12-0608.
- Romero, Jorge; Perez, Irving E.; Krumerman, Andrew; Garcia, Mario J.; Lucariello, Richard J. (2014): Left atrial appendage closure devices. In: *Clinical Medicine Insights. Cardiology* 8, S. 45–52. DOI: 10.4137/CMC.S14043.
- Sievert, Horst; Lesh, Michael D.; Trepels, Thomas; Omran, Heyder; Bartorelli, Antonio; Della Bella, Paola et al. (2002): Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. In: *Circulation* 105 (16), S. 1887–1889. DOI: 10.1161/01.cir.0000015698.54752.6d.
- Själänder, Sara; Sjögren, Vilhelm; Renlund, Henrik; Norrving, Bo; Själänder, Anders (2018): Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. In: *Thrombosis research* 167, S. 113–118. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.05.022.
- Tilz, Roland Richard; Potpara, Tatjana; Chen, Jian; Dobreanu, Dan; Larsen, Torben Bjerregaard; Haugaa, Kristina Herman; Dagres, Nikolaos (2017): Left atrial appendage occluder implantation in Europe: indications and anticoagulation post-implantation. Results of the European Heart Rhythm Association Survey. 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* 19 (10), S. 1737–1742. DOI: 10.1093/europace/eux254.

- Tzikas, Apostolos; Shakir, Samera; Gafoor, Sameer; Omran, Heyder; Berti, Sergio; Santoro, Gennaro et al. (2016): Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 11 (10), S. 1170–1179. DOI: 10.4244/EIJY15M01\_06.
- van der Heijden, Claudia A. J.; Vroomen, Mindy; Luermans, Justin G.; Vos, Rein; Crijns, Harry J. G. M.; Gelsomino, Sandro et al. (2019): Hybrid versus catheter ablation in patients with persistent and longstanding persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis†. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 56 (3), S. 433–443. DOI: 10.1093/ejcts/ezy475.
- van Gelder, Isabelle C.; Groenveld, Hessel F.; Crijns, Harry J. G. M.; Tuininga, Ype S.; Tijssen, Jan G. P.; Alings, A. Marco et al. (2010): Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. In: *N Engl J Med* 362 (15), S. 1363–1373. DOI: 10.1056/NEJMoa1001337.
- Virani, Salim S.; Alonso, Alvaro; Benjamin, Emelia J.; Bittencourt, Marcio S.; Callaway, Clifton W.; Carson, April P. et al. (2020): Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. In: *Circulation* 141 (9), e139-e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757.
- Wijesurendra, Rohan S.; Casadei, Barbara (2019): Mechanisms of atrial fibrillation. In: *Heart (British Cardiac Society)* 105 (24), S. 1860–1867. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314267.
- Wolf PA; Abbott RD; Kannel WB (1991): Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study.
- Zhang, Yuan-Yuan; Qiu, Chunfu; Davis, Pamela J.; Jhaveri, Mehul; Prystowsky, Eric N.; Kowey, Peter; Weintraub, William S. (2013): Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF)-United States cohort. In: *The American journal of cardiology* 112 (1), S. 79–84. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.02.056.

## 9 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. Christian Schach, der mir diese Dissertationsarbeit zukommen ließ und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Zudem danke ich Herrn Prof. Dr. Kurt Debl für die Korrektur der Arbeit und die Beantwortung spezifischer Fragen.

Zudem danke ich meinem Vater, Herrn Dr. Stefan Reitschuster, meiner Mutter, Frau Birgitta Reitschuster, meinem Bruder, Herrn Alexander Reitschuster sowie Herrn Michael Dierenberger für ihre fachliche, technische, grafische und nicht zuletzt moralische Unterstützung.

Ich widme diese Arbeit meinem Onkel, Herrn Christian Feller (†).

# 10 Lebenslauf

## Persönliche Daten

Vor- und Nachname Raphael Johannes Matthias Reitschuster  
Anschrift [REDACTED]  
E-Mail [REDACTED]  
Geburtsdatum [REDACTED]  
Geburtsort [REDACTED]  
Familienstand [REDACTED]  
Staatsangehörigkeit [REDACTED]

## Ausbildung

2001 – 2010 Gymnasium (Humanistisches Gymnasium bei St. Stephan, Augsburg)  
05/2010 – *Abitur*  
03/2012 – 06/2012 Rettungssanitäter-Ausbildung (BRK Augsburg-Stadt)  
06/2012 – *Rettungssanitäter-Prüfung*  
09/2012 – 06/2013 Vorjahr für das Medizinstudium (McDaniel College, Budapest, H)  
09/2013 – 06/2018 Studium der Humanmedizin – Vorklinik (Universität Pécs, H)  
06/2018 – *Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung*  
04/2019 – 05/2023 Studium der Humanmedizin – Klinik (Universität Regensburg)  
04/2022 – *Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung*  
05/2023 – *Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung*

## Praktische Erfahrung

06/2012 – 01/2021 Rettungssanitäter in Teilzeit  
08/2019 – 09/2019 Famulatur Kardiologie (Klinikum Bogenhausen, München)  
09/2019 – 10/2019 Famulatur Allgemeinmedizin (Praxis Mälzer, Berlin Lichterfelde-Ost)  
12/2020 – 04/2021 Famulatur und Teilzeitarbeit (Impfzentrum Regensburg)  
09/2021 – 10/2021 Famulatur Kardiologische Praxis (Praxis Dr. Reitschuster, Neusäß)  
05/2022 – 09/2022 PJ-Tertial Innere Medizin (Universitätsklinikum Regensburg)  
09/2022 – 12/2022 PJ-Tertial Pädiatrie (Red Cross Children's Hospital, Kapstadt, ZA)  
12/2022 – 04/2023 PJ-Tertial Chirurgie (Immanuel Krankenhaus Berlin-Wannsee)