

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Langzeitergebnisse eines
interventionellen Vorhofohrverschlusses
durch einen
AMPLATZER-LAA-Okkluder
in einem Hochrisikokollektiv**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Laura Elvira Scherner

aus

Kronach

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer Priv.-Doz. Dr. med. M. Hünlich

Ko-Betreuer: Prof. Dr. M. Sigler

Prüfungskommission

Referent Priv.-Doz. Dr. med. M. Hünlich

Ko-Referent/in: Prof. Dr. M. Sigler

Drittreferent/in: Prof. Dr. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 18. Januar 2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Langzeitergebnisse eines interventionellen Vorhofohrverschlusses mit einem *AMPLATZER*-LAA-Okkluder in einem Hochrisikokollektiv" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden publiziert:

Tichelbäcker T, Scherner L, Puls M, Schillinger W, Adler C, Baldus S, Jacobshagen C, Hünlich M (2020): Midterm outcomes of LAA occlusion with the AMPLATZER Cardiac Plug and AMPLATZER Amulet devices in a high-risk cohort. *Sci Rep* 10, 1–7

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Vorhofflimmern.....	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ursachen, klinische Erscheinung	1
1.1.3 Klassifikation.....	2
1.1.4 Komplikationen, Konsequenzen	3
1.2 Schlaganfall	3
1.2.1 Epidemiologie	3
1.2.2 Einteilung, Ursachen.....	3
1.2.3 Kardioembolischer Schlaganfall.....	4
1.3 Das linke Vorhofohr.....	5
1.3.1 Anatomie, Morphologie.....	5
1.3.2 Thrombusformation im LAA.....	7
1.4 Therapie bei Vorhofflimmern	8
1.4.1 Prävention.....	8
1.4.2 Symptomkontrolle.....	8
1.4.3 Schlaganfallprävention	9
1.5 Vorhofohrverschluss.....	11
1.6 Zielsetzung.....	13
2 Material und Methoden.....	15
2.1 Studiendesign.....	15
2.2 Vorhofohrverschluss.....	15
2.2.1 Indikationsstellung, gesundheitlicher Status.....	15
2.2.2 Präoperative Maßnahmen	18
2.2.3 Implantation des LAA-Okkluders	18
2.2.4 Postoperatives Procedere	23
2.2.5 Komplikationen Tag 0 – 7 nach LAA-Verschluss	23
2.2.6 Prozedurale Mortalität	23
2.2.7 Nachsorge, Verlaufskontrolle.....	23
2.3 Follow-up.....	24
2.4 Statistik	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Basisdemographische Charakteristika	26

3.1.1	Geschlechterverteilung	26
3.1.2	Altersverteilung.....	26
3.1.3	Vitalparameter, Körpergewicht	27
3.1.4	Komorbiditäten und Risikofaktoren	27
3.1.5	Präoperative Medikation.....	29
3.1.6	CHA ₂ DS ₂ -VASc- <i>Score</i>	29
3.1.7	HAS-BLED- <i>Score</i>	30
3.2	Interventionsbezogene Ergebnisse	30
3.2.1	Indikationen für einen LAA-Okkluder	30
3.2.2	Implantation des LAA-Okkluders	33
3.2.3	Implantationserfolg	33
3.2.4	Hospitalisationsdauer, postoperative Medikation	33
3.2.5	Follow-up.....	34
3.3	Wirksamkeit des Vorhofohrverschlusses.....	38
3.3.1	Prävention thromboembolischer Ereignisse.....	38
3.3.2	Prävention von Blutungen	41
4	Diskussion	44
4.1	Fazit	50
5	Zusammenfassung	51
6	Literaturverzeichnis.....	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „ <i>Chicken-Wing</i> “-Typ	6
Abbildung 2: „Kaktus“-Typ	6
Abbildung 3: „Windsack“-Typ	6
Abbildung 4: „Blumenkohl“-Typ	7
Abbildung 5: LAA-Thrombus	7
Abbildung 6: <i>WATCHMAN</i> -LAA-Okkluder	12
Abbildung 7: <i>AMPLATZER Amulet</i>	13
Abbildung 8: Transseptale Punktion	20
Abbildung 9: Vermessung des LAA	21
Abbildung 10: Entwicklung des Korpus	21
Abbildung 11: Entwicklung der Scheibe	22
Abbildung 12: Position des Okkluders	22
Abbildung 13: Prozentuale Geschlechterverteilung	26
Abbildung 14: Prozentuale Altersverteilung	27
Abbildung 15: <i>CHA₂DS₂-VASc-Score</i>	29
Abbildung 16: <i>HAS-BLED-Score</i>	30
Abbildung 17: Indikationen für einen LAA-Okkluder	31
Abbildung 18: Thromboembolische Ereignisse in den Risikogruppen <i>CHA₂DS₂-VASc-Score</i> $< 5 / = 5 / > 5$	39
Abbildung 19: Risikogruppe <i>CHA₂DS₂-VASc-Score</i> < 5 im Vergleich mit der Kontrollgruppe	39
Abbildung 20: Risikogruppe <i>CHA₂DS₂-VASc-Score</i> $= 5$ im Vergleich mit der Kontrollgruppe	40
Abbildung 21: Risikogruppe <i>CHA₂DS₂-VASc-Score</i> > 5 im Vergleich mit der Kontrollgruppe	40
Abbildung 22: Blutungsereignisse in den Risikogruppen <i>HAS-BLED-Score</i> $< 3 / = 3 / > 3$	41
Abbildung 23: Risikogruppe <i>HAS-BLED-Score</i> < 3 im Vergleich mit der Kontrollgruppe	42
Abbildung 24: Risikogruppe <i>HAS-BLED-Score</i> $= 3$ im Vergleich mit der Kontrollgruppe	42
Abbildung 25: Risikogruppe <i>HAS-BLED-Score</i> > 3 im Vergleich mit der Kontrollgruppe	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Subtypen von Vorhofflimmern.....	2
Tabelle 2: Morphologie des LAA.....	5
Tabelle 3: CHA ₂ DS ₂ -VASc- <i>Score</i>	16
Tabelle 4: HAS-BLED- <i>Score</i>	17
Tabelle 5: Größenspektrum des <i>ACP</i>	19
Tabelle 6: Größenspektrum des <i>AMPLATZER Amulet</i>	19
Tabelle 7: Komorbiditäten und Risikofaktoren.....	28
Tabelle 8: Indikationen für einen LAA-Okkluder.....	32
Tabelle 9: Komplikationen Tag 0 – 7.....	35
Tabelle 10: Komplikationen > Tag 8.....	37

Abkürzungsverzeichnis

AKIN	Acute-Kidney-Injury-Network
ACP	<i>AMPLATZER Cardiac Plug</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CT	Computertomographie
DAPT	Duale Plättchenhemmung, <i>Dual antiplatelet therapy</i>
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
INR	<i>International normalized ratio</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAA	Linkes Vorhofohr, <i>Left atrial appendage</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
OAK	Orale Antikoagulation
PFO	Persistierendes <i>Foramen ovale</i>
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TSP	Transseptale Punktion
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

1 Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist eine tachykarde Herzrhythmusstörung, die mit hochfrequenter Vorhoferregung einhergeht (Staerk et al. 2017). Charakteristisch sind unkoordinierte Vorhofkontraktionen und irreguläre Kammererregungen, die die mechanische Leistung des Herzens und die Hämodynamik negativ beeinträchtigen (Lévy et al. 2003; Staerk et al. 2017).

1.1.1 Epidemiologie

Epidemiologisch betrachtet handelt es sich bei Vorhofflimmern um die häufigste kardiale Arrhythmie weltweit, allein in Deutschland sind etwa eine Million Menschen davon betroffen (Go et al. 2001; Hahne et al. 2016). Es zeigt sich eine deutliche Korrelation der Prävalenz mit einem hohen Lebensalter: Während bei Menschen, die 60 Jahre alt sind, etwa 1 % von Vorhofflimmern betroffen sind, liegt der Anteil bei den über 85-Jährigen mit rund 18 % deutlich höher (Sarıkaya et al. 2015). In Hinblick auf den demographischen Wandel und die damit verbundene Alterung der Gesellschaft ist zukünftig ein kontinuierlicher Anstieg dieser Zahlen zu erwarten. Experten gehen für die USA von einer Verdopplung oder Verdreifachung der Prävalenz bis zum Jahr 2050 aus (Go et al. 2001). In Deutschland liegt die Prävalenz aktuell bei über 2 % und wird in den nächsten zehn Jahren schätzungsweise um 0,5 % in der Gesamtpopulation ansteigen (Skurk et al. 2016). Betrachtet man die Geschlechterverteilung, so fällt auf, dass Männer im Vergleich zu Frauen ein höheres Risiko aufweisen, im Laufe ihres Lebens Vorhofflimmern zu entwickeln (Benjamin et al. 1994).

1.1.2 Ursachen, klinische Erscheinung

Die Ursachen für Vorhofflimmern sind vielfältig. Große Studien haben gezeigt, dass als prädisponierende Faktoren neben hohem Lebensalter insbesondere Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und strukturelle Herzerkrankungen zu nennen sind (Benjamin et al. 1994). Ebenso begünstigen Dyslipoproteinämie, Bewegungsmangel, Adipositas und Nikotinabusus die Entstehung von Vorhofflimmern und auch genetische Faktoren spielen eine Rolle (Helms et al. 2014; Staerk et al. 2017). In etwa 30 % der Fälle ist keine zugrundeliegende Erkrankung identifizierbar, Vorhofflimmern tritt hier isoliert bzw. idiopathisch auf (Lévy et al. 2003).

Ebenso vielfältig wie die Ursachen ist auch die klinische Erscheinung von Vorhofflimmern, sowohl asymptomatische als auch symptomatische Verläufe sind möglich. Eventuelle Symptome reichen von Palpitationen oder Herzrasen bis hin zu thorakalen Schmerzen, Abgeschlagenheit, Schwindel oder dem Auftreten von Synkopen (Helms et al. 2014; Gutierrez und Blanchard 2016). Im Gegensatz dazu ist etwa ein Drittel der Patienten beschwerdefrei und durch Vorhofflimmern nicht in seiner Lebensqualität beeinträchtigt (Helms et al. 2014). In diesen Fällen spricht man von „stillem“ Vorhofflimmern (Camm et al. 2010).

1.1.3 Klassifikation

In der klinischen Praxis werden fünf Subtypen von Vorhofflimmern unterschieden, diese sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die verschiedenen Subtypen können ineinander übergehen.

Tabelle 1: Subtypen von Vorhofflimmern

Subtyp	Definition
Initiales Ereignis	Jede erstmalig diagnostizierte Episode von Vorhofflimmern.
Paroxysmales Vorhofflimmern	Vorhofflimmern, das nicht länger als sieben Tage besteht und spontan sistiert, meist innerhalb von 48 Stunden.
Persistierendes Vorhofflimmern	Vorhofflimmern, das länger als sieben Tage besteht und nicht spontan sistiert bzw. bei dem eine Konversion in den Sinusrhythmus (medikamentös oder durch Elektrokardioversion) erforderlich ist.
Langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern	Vorhofflimmern, das länger als ein Jahr besteht und das dennoch rhythmuserhaltend behandelt werden soll
Permanentes Vorhofflimmern	Vorhofflimmern, das seitens des Patienten (und seines Behandlers) akzeptiert wurde und bei dem eine Konversion in den Sinusrhythmus weder spontan, noch medikamentös oder durch Elektrokardioversion möglich ist bzw. Vorhofflimmern, das nach Beendigung innerhalb von 24 Stunden wieder auftritt.

(Lévy et al. 2003; Camm et al. 2010)

1.1.4 Komplikationen, Konsequenzen

Vorhofflimmern ist mit einer erhöhten Hospitalisierungs-, Morbiditäts- und Mortalitätsrate assoziiert (Helms et al. 2014). Dies ist insbesondere auf kardiovaskuläre Komplikationen wie Myokardinfarkte, Herzinsuffizienz, systemische Thromboembolien und kardioembolische Schlaganfälle zurückzuführen (Staerk et al. 2017). Diese Komplikationen entstehen durch die strukturellen Veränderungen, die Vorhofflimmern am Herzen hervorruft (kardiales *Remodeling*) sowie aufgrund endothelialer Dysfunktion, veränderter Hämodynamik und Blutstase (Staerk et al. 2017). Außerdem werden diese Komplikationen durch diverse Komorbiditäten wie bspw. arterielle Hypertonie, Adipositas oder Diabetes mellitus begünstigt (Staerk et al. 2017).

Vorhofflimmern und die damit einhergehenden Komplikationen verursachen hohe Kosten für Therapien, Klinikaufenthalte, Rehabilitationsmaßnahmen und Nachsorge. Diese Erkrankung ist also längst nicht mehr als ein rein medizinisches, sondern auch als ein ökonomisches Problem zu betrachten. Sowohl das betroffene Individuum als auch das Gesundheitssystem und damit die ganze Gesellschaft sehen sich aufgrund dessen mit großen medizinischen, sozialen und finanziellen Belastungen konfrontiert (Wattigney et al. 2003).

1.2 Schlaganfall

Durch die hämodynamischen Veränderungen bei Vorhofflimmern kommt es zur Stase des Blutes im Bereich der Vorhöfe, insbesondere der sogenannten Vorhofohren, was dort zur Bildung von Thromben führen kann. Eine Ausschwemmung dieser Thromben in den Systemkreislauf im Sinne einer Thromboembolie kann nachgeschaltete Organe schädigen. Eine schwerwiegende Manifestation dessen ist der thromboembolische Schlaganfall.

1.2.1 Epidemiologie

Jährlich erleiden etwa 26 Millionen Menschen weltweit einen Schlaganfall (Kamel und Healey 2017). Er gilt als zweithäufigste Todesursache und als führende Ursache für eine dauerhafte Behinderung im Erwachsenenalter (Sarıkaya et al. 2015; Pistoia et al. 2016).

1.2.2 Einteilung, Ursachen

Im klinischen Alltag unterscheidet man im Wesentlichen zwei Arten von Schlaganfällen: hämorrhagische und ischämische Schlaganfälle.

Hämorrhagische Schlaganfälle werden durch Blutungen (intrazerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutungen) verursacht. Etwa 7 – 20 % bzw. 1 – 7 % der Schlaganfälle treten auf-

grund von intrazerebralen Blutungen bzw. Subarachnoidalblutungen auf (Feigin et al. 2003). Die verbleibenden 67 – 81 % werden als ischämische Schlaganfälle klassifiziert (Feigin et al. 2003). Sie entstehen insbesondere durch kardiale Thromboembolien, aber auch durch Atherosklerose oder Gefäßverschlüsse im Bereich des zerebralen Kreislaufs.

Prädisponierend für das Auftreten von Schlaganfällen wirken außerdem verschiedene Komorbiditäten und Risikofaktoren wie bspw. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas oder Nikotinabusus.

1.2.3 Kardioembolischer Schlaganfall

Vorhofflimmern ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für ischämische Schlaganfälle, etwa 15 % aller Schlaganfälle sind damit assoziiert (Helms et al. 2014). Studien wie die *Framingham Heart Study* konnten belegen, dass Patienten mit Vorhofflimmern ein drei- bis fünf-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko aufweisen (Benjamin et al. 1994). Die jährliche Schlaganfallrate bei Menschen mit unbehandeltem Vorhofflimmern liegt in einem Bereich von < 1 % bis 20 % (Fauchier et al. 2015). Der Schlaganfall stellt nicht selten die Erstmanifestation eines bis dato unbemerkten Vorhofflimmerns dar. Wachter et al. (2013) konnten in der *Find-AF* Studie zeigen, dass durch konsequentes EKG-Monitoring nach einem Schlaganfall in vielen Fällen Vorhofflimmern diagnostiziert werden kann, insbesondere bei Patienten, die älter sind als 80 Jahre. Sowohl kurze als auch längere Episoden der Arrhythmie bringen ein vergleichbares Schlaganfallrisiko mit sich, der Subtyp des Vorhofflimmerns scheint in diesem Kontext irrelevant zu sein (Hahne et al. 2016).

Kardioembolische Schlaganfälle sind im klinischen Alltag deshalb von besonderer Bedeutung, weil sie mit schwerwiegenderen Symptomen, einem schlechteren *Outcome* und höherer Morbidität und Mortalität (Staerk et al. 2017) assoziiert sind als Schlaganfälle anderer Genese (Stachon et al. 2015; Pistoia et al. 2016). Dies liegt u. a. daran, dass durch kardiale Embolien häufig große Areale des Gehirns, insbesondere auch der zerebrale Kortex, von einer Ischämie betroffen sind (Staerk et al. 2017). Betroffene Patienten haben ein erhöhtes Risiko für bleibende Behinderung und können häufig nach der Akuttherapie nicht nach Hause entlassen werden, sondern benötigen medizinische Betreuung und Pflege in speziellen Einrichtungen (Lamassa et al. 2001). Die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres nach einem durch Vorhofflimmern verursachten Schlaganfall zu versterben liegt bei etwa 50 %, nach Schlaganfällen anderer Ursache ist diese mit etwa 27 % wesentlich geringer (Pistoia et al. 2016).

1.3 Das linke Vorhofohr

Die bedeutendste kardiale anatomische Struktur bei der Entstehung von Thromben ist das linke Vorhofohr.

1.3.1 Anatomie, Morphologie

Das linke Vorhofohr ist eine fingerartige Ausstülpung des linken Vorhofes mit tubulärer und gekrümmter, multilobulärer Struktur (Beigel et al. 2014; Di Biase et al. 2012). Je nach Morphologie lässt sich das LAA (Linkes Vorhofohr, *Left atrial appendage*) einem von vier Subtypen zuordnen, die in Tabelle 2 aufgeführt sind. Interindividuell gibt es zahlreiche Varianten von Form, Größe und Binnenstruktur (Beigel et al. 2014).

Tabelle 2: Morphologie des LAA

Subtyp	Morphologie
„Kaktus“-Typ	LAA mit zentralem Hauptlappen, von dem kleinere Lappchen abgehen.
„Chicken-Wing“-Typ	LAA mit gekrümmtem Hauptlappen, abgehende kleinere Lappen können vorhanden sein.
„Windsack“-Typ	LAA mit langem Hauptlappen, abgehende kleinere Lappen können vorhanden sein.
„Blumenkohl“-Typ	LAA von kurzer Gesamtlänge, kein dominierender Hauptlappen, stattdessen komplexe Binnenstruktur mit zahlreichen Lappchen.

(Di Biase et al. 2012)

Der häufigste Subtyp ist mit 48 % der „Chicken-Wing“-Typ (Abbildung 1), gefolgt vom „Kaktus“-Typ (Abbildung 2) mit 30 % und vom „Windsack“-Typ (Abbildung 3) mit 19 %, der seltenste anatomische Subtyp ist der „Blumenkohl“-Typ (Abbildung 4) mit 3 % (Di Biase et al. 2012).

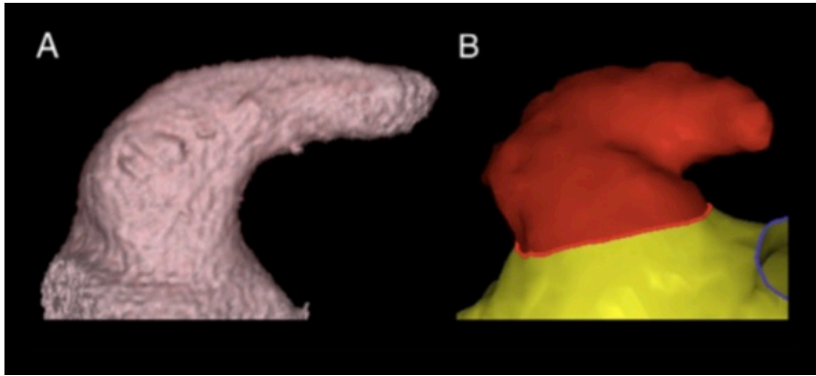


Abbildung 1: „Chicken-Wing“-Typ (A) Computertomographie (CT) und (B) Magnetresonanztomographie (MRT) (Di Biase et al. 2012). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

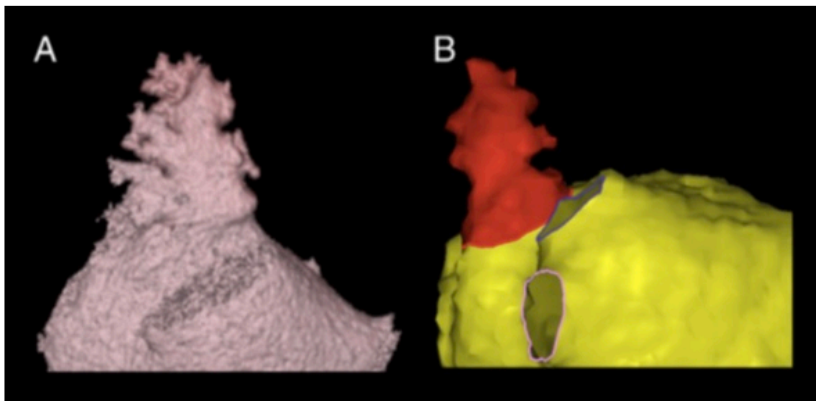


Abbildung 2: „Kaktus“-Typ (A) CT und (B) MRT (Di Biase et al. 2012). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

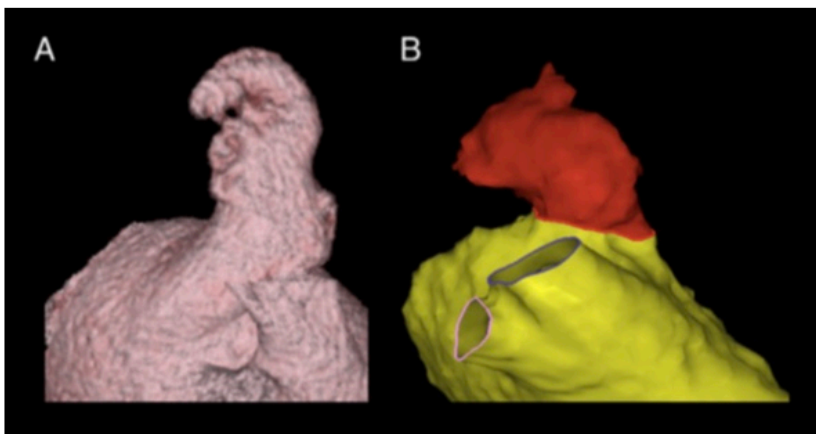


Abbildung 3: „Windsack“-Typ (A) CT und (B) MRT (Di Biase et al. 2012). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

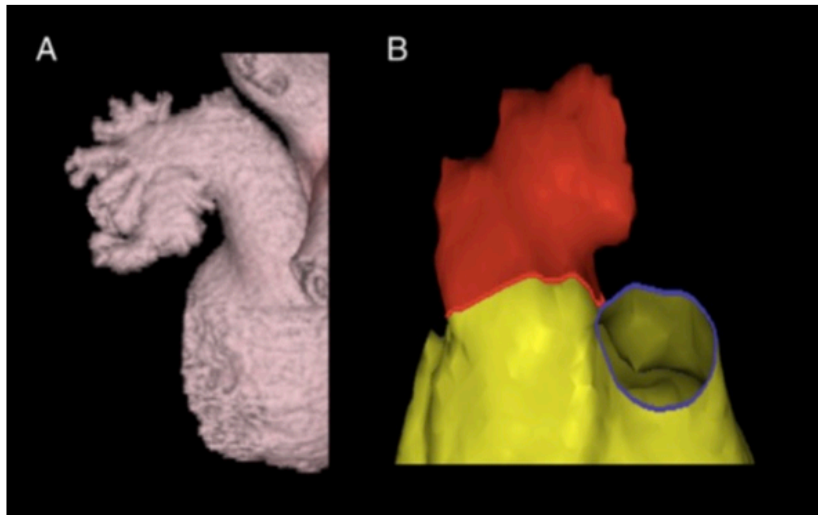


Abbildung 4: „Blumenkohl“-Typ (A) CT und (B) MRT (Di Biase et al. 2012). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von *Elsevier*.

1.3.2 Thrombusformation im LAA

Das linke Vorhofohr ist erwiesenermaßen die häufigste Quelle für einen kardioembolischen Schlaganfall bei Patienten mit Vorhofflimmern und wird deshalb auch als *most lethal human appendage* bezeichnet (Johnson et al. 2000). Bis zu 90 % aller Thromben sind in diesem Bereich des Herzens lokalisiert (Skurk et al. 2016). Ein LAA-Thrombus ist exemplarisch in Abbildung 5 dargestellt.

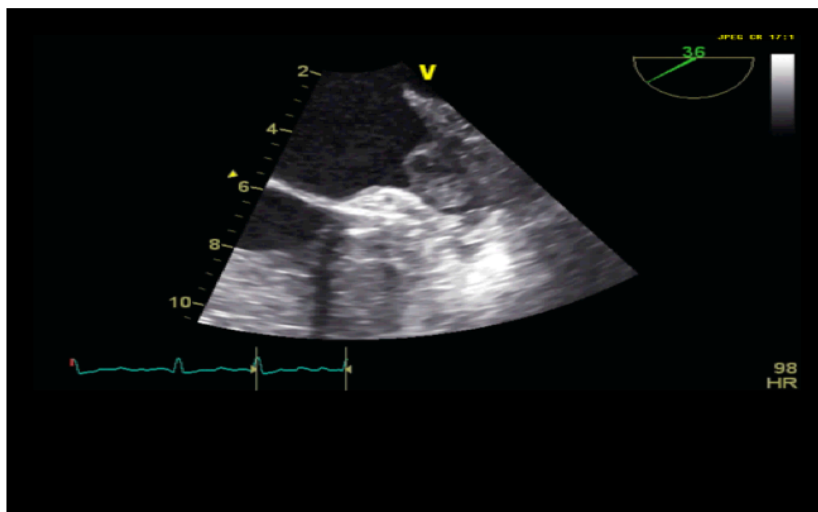


Abbildung 5: LAA-Thrombus. (Universitätsmedizin Göttingen)

Der Grund dafür ist das besonders thrombogene Milieu im Vorhofohr. Die ineffektive Herzarbeit und die eingeschränkte Kontraktilität bei Vorhofflimmern führen zur Stase des Blutes im LAA. Vorhofflimmern initiiert außerdem einen *Remodeling*-Prozess des Vorhofes (Skurk et al. 2016). Durch die strukturellen Veränderungen werden die Kontrakti-

onskraft und der Blutfluss zusätzlich negativ beeinträchtigt (Skurk et al. 2016). Auch die anatomische Struktur des Vorhofohres ist von Bedeutung, v. a. morphologische Subtypen mit komplexer Binnenstruktur und vielen Lappchen begünstigen die Entstehung von Blutgerinnseln. Der „Blumenkohl“-Typ ist dabei am häufigsten mit Thromboembolien assoziiert (Beigel et al. 2014). Es wird außerdem angenommen, dass Vorhofflimmern Schäden am atrialen Endothel verursachen und dort zu Fibrosierung und Inflammation führen kann (Frustaci et al. 1997). Die resultierende endotheliale Dysfunktion wirkt ebenfalls prothrombogen.

1.4 Therapie bei Vorhofflimmern

Die Therapie bei Vorhofflimmern umfasst sowohl die Prävention der Erkrankung als auch die Symptomkontrolle sowie die Vorbeugung systemischer Thromboembolien, insbesondere Schlaganfällen.

1.4.1 Prävention

Die Risikofaktoren für die Entstehung von Vorhofflimmern lassen sich in nicht-modifizierbare und modifizierbare Faktoren einteilen. Zu den nicht-modifizierbaren Risiken zählen z. B. das Alter oder das Geschlecht, sie sind therapeutisch nicht beeinflussbar. Umso relevanter für die Prognose betroffener Patienten ist die konsequente Behandlung modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren (Nieuwlaat et al. 2008). Hierzu zählt insbesondere ein gesunder Lebensstil mit sportlicher Aktivität, gesunder Ernährung und Nikotinkarenz. Außerdem sollten andere Begleiterkrankungen adäquat therapiert werden, allen voran die arterielle Hypertonie, da sie die häufigste kardiovaskuläre Erkrankung ist, die mit Vorhofflimmern einhergeht (Nieuwlaat et al. 2005).

1.4.2 Symptomkontrolle

Patienten mit Vorhofflimmern schildern häufig Beschwerden wie Palpitationen, Herzrasen, Thoraxschmerzen oder Schwindel (Helms et al. 2014, Gutierrez und Blanchard 2016). Dies kann zu eingeschränkter Lebensqualität, psychischer Belastung und Todesangst führen, weshalb die Symptomkontrolle ein wichtiger Bestandteil der Therapie bei Vorhofflimmern ist. Diesbezüglich gibt es zwei therapeutische Strategien: die Rhythmus- und die Frequenzkontrolle.

Die Rhythmuskontrolle hat das Ziel, das Vorhofflimmern zu beenden und den Sinusrhythmus wiederherzustellen. Dies kann durch antiarrhythmische Medikamente wie Amio-

daron, aber auch durch elektrische Kardioversion oder Katheterablation gelingen. In einigen Fällen spricht das Vorhofflimmern allerdings nur schlecht darauf an und eine Konversion in den Sinusrhythmus ist nicht (dauerhaft) möglich (Wyse et al. 2002). Außerdem können die zur Rhythmuskontrolle eingesetzten Medikamente unerwünschte Wirkungen haben, insbesondere besteht die Gefahr, hierdurch weitere Arrhythmien auszulösen (Gutierrez und Blanchard 2016).

Alternativ steht die Frequenzkontrolle zur Verfügung, bei der das Vorhofflimmern persistiert und lediglich die Frequenz beeinflusst wird. Für Vorhofflimmern sind Frequenzen von 90 bis 170 Schlägen pro Minute charakteristisch (Gutierrez und Blanchard 2016). Studien zufolge ist eine moderate Frequenzkontrolle mit einer Ziel-Ventrikelfrequenz von unter 110 Schlägen pro Minute empfehlenswert (Camm et al. 2010). Eine strikte Frequenzkontrolle mit einer Ruhfrequenz von 60 bis 80 Schlägen pro Minute bringt im Vergleich dazu keine Vorteile mit sich und ist nur bei Patienten indiziert, die höhere Frequenzen aufgrund von Symptomen nicht tolerieren (Camm et al. 2010). Medikamentös werden für die Frequenzkontrolle in erster Linie Betablocker oder Kalziumantagonisten eingesetzt, alternativ kann auch eine Ablation des Atrioventrikularknotens mit anschließender Schrittmacherimplantation erfolgen. Durch eine kontrollierte, langsamere Herzfrequenz werden die diastolische Ventrikelfüllung und die Perfusion der Koronararterien verbessert und die mechanische Funktion des Herzens gesteigert (Gutierrez und Blanchard 2016), was sich positiv auf die hämodynamische Situation auswirkt.

1.4.3 Schlaganfallprävention

Patienten mit Vorhofflimmern weisen ein bis zu fünffach erhöhtes Schlaganfallrisiko auf (Benjamin et al. 1994). Ein zentrales Behandlungsziel bei Vorhofflimmern ist daher die Schlaganfallprävention.

1.4.3.1 Antikoagulation

Die Antikoagulation ist aktuell der Goldstandard in der Prävention systemischer Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. Die Therapie mit oralen Antikoagulanzen verringert bei den Betroffenen das Risiko für Schlaganfälle um etwa 67 % und die Gesamtmortalität um etwa 27 % (Helms et al. 2014). Damit kann eine Verlängerung der Lebenszeit erreicht werden.

Die Indikation für eine orale Antikoagulation wird anhand des CHA_2DS_2 -VASc-Scores gestellt, welcher das individuelle Schlaganfallrisiko erfasst. Die Antikoagulation sollte bei

Männern mit einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC-Score} \geq 2$ und bei Frauen mit einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC-Score} \geq 3$ erfolgen, bei einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC-Score} = 1$ bei Männern bzw. bei einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC-Score} = 2$ bei Frauen sollte diese in Betracht gezogen werden (Potpara et al.).

Im klinischen Alltag werden hierfür Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und Direkte Orale Antikoagulanzen (DOAKs) eingesetzt.

Vitamin-K-Antagonisten sind effektive Medikamente, die in der klinischen Praxis schon lange verwendet werden. Allerdings bringen sie einige Nachteile mit sich. VKA weisen eine enge therapeutische Breite auf, die ein konsequentes Monitoring der *International normalized ratio* (INR) erforderlich macht, da Überdosierungen zu Blutungen und Unterdosierungen zu Thromboembolien führen können (Kovacs et al. 2015). Außerdem beeinflussen u. a. Arznei- und Lebensmittelwechselwirkungen deren Wirksamkeit (Kovacs et al. 2015). Das Blutungsrisiko unter der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten ist hoch, insbesondere besteht die Gefahr von intrakraniellen Blutungen (Lip et al. 2018).

Alternativ zu den Vitamin-K-Antagonisten können DOAKs verwendet werden. Hierzu zählen u. a. der direkte Thrombin-Inhibitor Dabigatran und die Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (Kovacs et al. 2015). Sie haben den Vorteil, dass die therapeutische Breite größer und ein engmaschiges Monitoring daher nicht erforderlich ist, es gibt weniger Arzneimittelwechselwirkungen und ihre Wirksamkeit wird nicht durch den Verzehr bestimmter Nahrungsmittel beeinträchtigt (Kovacs et al. 2015). Nachteilig ist der höhere Preis dieser Medikamente im Vergleich zu VKA (Kovacs et al. 2015). Bestimmte Komorbiditäten limitieren die Therapie, bspw. kann bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung erforderlich sein (Kovacs et al. 2015), die wiederum die Effektivität der Therapie beeinträchtigen kann. Außerdem haben auch DOAKs relevante Nebenwirkungen: Mit einer Blutungsrate von 2 – 3 % im Jahr besteht unter dieser Therapie ein erhöhtes Blutungsrisiko, wobei vor allem gastrointestinale Blutungen signifikant häufiger auftreten (Skurk et al. 2016).

Aufgrund der Blutungsgefahr bei beiden Medikamentengruppen sollte bei der Indikationsstellung immer das individuelle Blutungsrisiko des Patienten berücksichtigt werden, das mit dem HAS-BLED-Score erhoben werden kann. Im direkten Vergleich haben die DOAKs ein besseres Risikoprofil und werden daher im klinischen Alltag häufig eingesetzt. Die Entscheidung über die Medikation ist letztlich auch abhängig von der Präferenz des Patienten und seines Behandlers (Kovacs et al. 2015).

Abgesehen von den Nebenwirkungen ist ein Problem der Antikoagulation, dass die Effektivität stark abhängig von der *Compliance* des Patienten ist. Die Therapie wird insbesondere aufgrund von Blutungen häufig unterbrochen oder vorzeitig beendet: Die Adhärenz der DOAK-Therapie liegt nach zwölf Monaten nur noch bei 70 – 80 % (Skurk et al. 2016), bei den VKA brechen ungefähr 25 % der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn die Behandlung ab (Fang et al. 2010). Damit ist ein beachtlicher Anteil der Menschen mit Vorhofflimmern dem Schlaganfallrisiko schutzlos ausgesetzt.

1.4.3.2 Mechanische Schlaganfallprävention

In Hinblick auf die vielen unerwünschten Effekte einer dauerhaften Antikoagulation und die unzureichende *Compliance* vieler Patienten gewinnen alternative Präventionsmaßnahmen in der klinischen Praxis zunehmend an Bedeutung. Durch operative bzw. interventionelle Maßnahmen ist eine lokale Ausschaltung des linken Vorhofohres als Thromboemboliequelle möglich.

Eine operative Exzision bzw. ein operativer Verschluss des LAA ist eine Therapieoption, zu der nur wenige Daten aus kontrollierten Studien vorliegen (Potpara et al.). Diese Eingriffe sind sehr invasiv und werden mit einer hohen Misserfolgsrate von 10 – 55 % durchgeführt (Regazzoli et al. 2015). Oft resultiert daraus ein inkompletter Verschluss des linken Vorhofohres, was die Situation für den Betroffenen im Vergleich zum präoperativen Status noch verschlechtert und das Schlaganfallrisiko zusätzlich erhöht (Regazzoli et al. 2015). Aufgrund dessen werden diese Eingriffe derzeit zurückhaltend durchgeführt, sie können aber im Rahmen anderer elektiver Operationen am Herzen erwogen werden (Potpara et al.).

Eine vielversprechende Alternative stellt der interventionelle LAA-Verschluss dar.

1.5 Vorhofohrverschluss

Der perkutane LAA-Verschluss ist ein minimalinvasiver Eingriff, bei dem über ein Kathetersystem ein *Device*, der LAA-Okkluder, eingebracht wird, welches das linke Vorhofohr verschließt. Nach der Implantation umgeht der Blutfluss das Vorhofohr und dadurch wird der Entstehung von Thromben vorgebeugt. Dieses Verfahren wurde im Jahr 2001 erstmals durchgeführt (Sievert et al. 2002) und findet seither zunehmend Verwendung. Die aktuell empfohlene Zielgruppe für diese Methode sind Patienten mit Vorhofflimmern, die sowohl ein hohes Schlaganfall- als auch ein relevantes Blutungsrisiko sowie Kontraindikationen für eine dauerhafte Antikoagulation aufweisen (Potpara et al.).

Für den LAA-Verschluss stehen verschiedene *Devices* unterschiedlicher Hersteller zur Verfügung. Häufig verwendete Modelle sind die Okkluder der amerikanischen Unternehmen *Boston Scientific* und *Abbott*.

Boston Scientific entwickelte das *WATCHMAN*-LAA-Verschlussssystem, es wurde im Jahr 2005 in Europa zugelassen. Das *WATCHMAN-Device* ist in Abbildung 6 dargestellt. Der Rahmen des Okkluders besteht aus Nitinol, die Fixierung des *Devices* im Gewebe des Vorhofohres gelingt über zehn Widerhaken (Skurk et al. 2016). Der Rahmen wird von einer 160 µm dicken Membran aus Polyethylenterephthalat (PET) bedeckt, die das Vorhofohr abdichtet (Tzikas und Bergmann 2016). Das *Device* ist flexibel und selbstexpandierend (Tzikas und Bergmann 2016).



Abbildung 6: *WATCHMAN*-LAA-Okkluder. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific. ©2020 Boston Scientific Corporation oder Tochtergesellschaften. Alle Rechte vorbehalten.

Der Vorhofohrverschluss ist ein modernes Verfahren, zu dem bisher insgesamt vergleichsweise wenige Untersuchungen vorliegen. Das *WATCHMAN-Device* ist vor diesem Hintergrund von besonderer Bedeutung, da es u. a. in zwei großen, prospektiven klinischen Studien, der *PROTECT AF*-Studie (Reddy et al. 2014) und der *PREVAIL*-Studie (Holmes et al. 2014), untersucht wurde. Im Vergleich zu einer Antikoagulation war der LAA-Verschluss mit einem *WATCHMAN*-Okkluder bei der Prävention von Schlaganfällen gleichermaßen effektiv und reduzierte gleichzeitig das Risiko für Blutungen, insbesondere für hämorrhagische Schlaganfälle, und die Mortalität (Reddy et al. 2017). Diese Erkenntnisse führten dazu, dass der LAA-Verschluss als alternative Therapie bei Vorhofflimmern anerkannt und ein wichtiger Bestandteil gegenwärtiger klinischer Forschung wurde.

Der *AMPLATZER Cardiac Plug (ACP)* von *Abbott* wird seit dem Jahr 2008 in Europa verwendet (Gloekler et al. 2015). Das *Device* besteht aus einem Korpus, der über ein Zwischenstück mit einer Scheibe verbunden ist, die verwendeten Materialien sind Nitinol und Polyester (Skurk et al. 2016). Der Korpus wird im LAA platziert und stabilisiert sich dort

über Verankerungshaken, während die Scheibe das Vorhofrohr zusätzlich von außen verschließt (Gloekler et al. 2015). Dieses Scheiben-Korpus-Konzept erzielt dadurch im Vergleich mit anderen Devices, die nur aus einem Korpus bestehen, eine bessere Abdichtung des LAA (Gloekler et al. 2015).

Der *AMPLATZER Amulet* (Abbildung 7) ist das Nachfolgemodell des *AMPLATZER Cardiac Plug* und wird seit dem Jahr 2013 verwendet (Gloekler et al. 2015). Dieses *Device* ähnelt in den Materialien und dem Aufbau seinem Vorgänger. Nachdem es aber beim *AMPLATZER Cardiac Plug* in etwa 4 % der Fälle zu einer Embolisation des Devices kam und teilweise nur ein unvollständiger Verschluss des LAA erreicht werden konnte, optimierte man den *AMPLATZER Amulet* dahingehend (Gloekler et al. 2015). Das Größenspektrum dieses Okkluders wurde erweitert, um möglichst vielen anatomischen Varianten des LAA gerecht zu werden. Außerdem wurde das Zwischenstück verlängert und der Korpus voluminöser gestaltet, die Haken zur Verankerung im Lumen des Vorhofrohres wurden optimiert und größere *Devices* wurden mit mehr Haken versehen (Gloekler et al. 2015). Hierdurch soll eine bessere Abdichtung, insbesondere auch großer LAAs, gewährleistet und das Auftreten von *Device*-Embolisationen verhindert werden (Gloekler et al. 2015).



Abbildung 7: *AMPLATZER Amulet*. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Abbott. © 2020 Abbott. Alle Rechte vorbehalten.

1.6 Zielsetzung

Aufgrund des demographischen Wandels und der zunehmend älter werdenden Bevölkerung wird die Prävalenz von Vorhofflimmern in Zukunft drastisch ansteigen. Die Betroffenen sind einem hohen Risiko für systemische Thromboembolien und kardioembolische Schlaganfälle ausgesetzt. Die dauerhafte Antikoagulation gilt bisher als Goldstandard bei der Prävention dieser Ereignisse, sie stößt jedoch aufgrund von *Non-Compliance*, Ne-

benwirkungen und hohem Blutungsrisiko an ihre Grenzen. Da Vorhofflimmern mit all seinen Konsequenzen weltweit nicht nur eine medizinische, sondern auch eine soziale und wirtschaftliche Problematik darstellt, ist eine Optimierung der therapeutischen Strategien daher unbedingt erforderlich.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Sicherheit und Effektivität eines interventionellen Vorhofohrverschlusses mit einem *AMPLATZER-Device* bei einem Hochrisikokollektiv zu beweisen und die Etablierung dieses Verfahrens als Alternative zu einer dauerhaften Antikoagulation bei Vorhofflimmern voranzubringen. Hierfür wurden 212 Patienten untersucht, bei denen in der Zeit von August 2009 bis April 2016 an der Universitätsmedizin Göttingen ein *AMPLATZER-LAA*-Okkluder implantiert wurde.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie. Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste insgesamt 212 Patienten, bei denen in der Zeit von August 2009 bis April 2016 an der Universitätsklinik Göttingen ein interventioneller Verschluss des linken Vorhofohres durch einen *Amplatzer*-LAA-Okkluder durchgeführt wurde. Alle Untersuchungen erfolgten nach Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission (Ethikkomitee Göttingen: 22/4/11) und gemäß dem *ICH*-Standard für *good clinical practice* und der Deklaration von Helsinki. Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, wurde auf eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten für die wissenschaftliche Datenanalyse durch das Ethikkomitee verzichtet (Ethikkomitee Göttingen).

Als Leitfaden für diese Studie diente das im Jahr 2016 publizierte *Munich consensus document* (Tzikas et al. 2017), anhand dessen relevante Endpunkte und Definitionen festgelegt wurden.

2.2 Vorhofohrverschluss

2.2.1 Indikationsstellung, gesundheitlicher Status

Die Indikation für einen LAA-Verschluss wurde bei Patienten mit Vorhofflimmern gestellt, bei denen neben einem hohen Risiko für systemische Thromboembolien auch ein relevantes Blutungsrisiko bestand und Kontraindikationen für eine dauerhafte Antikoagulation vorlagen. Alle potenziellen Okkluder-Patienten wurden zunächst einer systematischen Evaluation des gesundheitlichen Status zugeführt. Neben einer ausführlichen Anamnese wurde eine körperliche Untersuchung vorgenommen, einschließlich der Erfassung von Körpergewicht und -größe, *Body-Mass-Index* (BMI) sowie der Messung von Herzfrequenz und Blutdruck. Diverse laborchemische Parameter (u. a. kleines Blutbild, Gerinnungswerte, Elektrolyte, Entzündungsparameter, Kreatinin, Kreatinkinase und Schilddrüsenwerte) wurden bestimmt. Die apparative Diagnostik umfasste ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm und eine transösophageale Echokardiographie. Nach Abschluss der Untersuchungen erfolgte die definitive Indikationsstellung durch einen Oberarzt der kardiologischen Abteilung.

Relevante Daten für diese Studie wurden aus Anamnese und Untersuchung entnommen und tabellarisch erfasst. Sie bildeten die *Baseline*-Charakteristika der Kohorte. Dazu zählten insbesondere auch Informationen zu kardiovaskulären und anderen Begleiterkrankungen sowie zum Nikotinabusus. Außerdem wurden der Subtyp des Vorhofflimmerns und die Dauermedikation der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt dokumentiert. Die Indikationen wurden anhand des *Munich consensus document* von Tzikas et al. (2017) gruppiert.

2.2.1.1 CHA₂DS₂-VASc-Score

Zur Beurteilung des individuellen Thromboembolierisikos wurde für alle Patienten der CHA₂DS₂-VASc-Score bestimmt. Bei diesem Score handelt es sich um ein Akronym, das sich aus den in Tabelle 3 dargestellten Risikofaktoren zusammensetzt. Für das Vorliegen einzelner Risikofaktoren werden Punkte vergeben, die Gesamtpunktzahl liegt zwischen minimal null und maximal neun Punkten. Niedrige Punktzahlen sind mit einem niedrigen Thromboembolierisiko assoziiert, hohe Werte bilden ein hohes Thromboembolierisiko ab.

Tabelle 3: CHA₂DS₂-VASc-Score

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Kalkulation des Schlaganfallrisikos
<i>Congestive heart failure</i> : Chronische Herzinsuffizienz/ linksventrikuläre Dysfunktion	Ein Punkt
<i>Hypertension</i> : Arterielle Hypertonie	Ein Punkt
<i>Age</i> : Alter ≥ 75 Jahre	Zwei Punkte
<i>Diabetes</i> : Diabetes mellitus	Ein Punkt
<i>Stroke</i> : Schlaganfall/Tansitorische ischämische Attacke (TIA)/Thromboembolie in der Vergangenheit	Zwei Punkte
<i>Vascular disease</i> : Vaskuläre Vorerkrankungen (Plaques in der Aorta, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Myokardinfarkt in der Vergangenheit)	Ein Punkt
<i>Age</i> : Alter 65 – 74 Jahre	Ein Punkt
<i>Sex category</i> : Weibliches Geschlecht	Ein Punkt
	= Gesamtpunktzahl

(Lip et al. 2010)

2.2.1.2 HAS-BLED-*Score*

Für jeden Patienten des untersuchten Kollektivs wurde das individuelle Blutungsrisiko anhand des HAS-BLED-*Scores* erhoben. Analog zum CHA₂DS₂-VASc-*Score* handelt es sich auch hierbei um ein Akronym. In Tabelle 4 sind die Komponenten aufgeführt, die der HAS-BLED-*Score* beinhaltet. Die Gesamtpunktzahl liegt ebenfalls zwischen minimal null und maximal neun Punkten, wobei hohe Werte mit einem hohen Blutungsrisiko assoziiert sind.

Tabelle 4: HAS-BLED-*Score*

HAS-BLED- <i>Score</i>	Kalkulation des Blutungsrisikos
<i>Hypertension</i> : Arterielle Hypertonie (rezidivierende systolische Blutdruckwerte >160 mmHg oder rezidivierende hypertensive Entgleisungen)	Ein Punkt
<i>Abnormal renal and/or liver function</i> : Eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion	Jeweils ein Punkt
<i>Prior Stroke/TIA</i> : Schlaganfall/TIA in der Vergangenheit	Ein Punkt
<i>Bleeding predisposition/history of bleeding</i> : Erhöhte Blutungsneigung (bspw. bei Vorhandensein eines Aneurysmas) oder Blutungsereignis in der Vergangenheit	Ein Punkt
<i>Labile INR</i> : Stabile INR-Werte können nicht gewährleistet werden	Ein Punkt
<i>Elderly</i> : Alter > 65 Jahre	Ein Punkt
<i>Drugs or alcohol concomitantly</i> : Regelmäßiger Alkoholkonsum oder Einnahme von Medikamenten, die das Blutungsrisiko erhöhen	Jeweils ein Punkt
	= Gesamtpunktzahl

(Pisters et al. 2010)

2.2.2 Präoperative Maßnahmen

Bei allen Patienten erfolgte nach vorheriger Aufklärung eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zur präoperativen Darstellung des Vorhofohres in verschiedenen Einstellungen nach klinikinternem Standard. Obligat waren hierbei die basale Kurzachse (ca. 35 – 50°), der Zweikammerblick (ca. 90°) und der sichere Ausschluss von Thromben im Vorhofohr.

Die weitere Vorbereitung für die Okkluder-Implantation verlief ebenfalls nach Standard der Universitätsklinik Göttingen. Hierzu zählte zunächst die umfassende, schriftliche Aufklärung des Patienten über den Eingriff und das intraoperative TEE unter Berücksichtigung aller Risiken und Komplikationen. Wenn ein Patient eine Therapie mit VKA erhielt, wurde diese drei Tage vor der Okkluder-Implantation pausiert. Die Zielbereiche für *INR* bzw. Quick waren $< 1,7$ bzw. $> 50\%$. Eine Vollheparinisierung erfolgte bis etwa vier Stunden vor dem Eingriff. Den Patienten wurde außerdem Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg täglich *per os* verordnet.

2.2.3 Implantation des LAA-Okkluders

Alle Implantationen der LAA-Okkluder wurden im Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Göttingen durch zwei Fachärzte für interventionelle Kardiologie durchgeführt. In der Regel erfolgte der Vorhofohrverschluss in Lokalanästhesie mit zusätzlicher Analgosedierung, vereinzelt auch unter Narkose. Die Patienten erhielten perioperativ eine antibiotische Prophylaxe mit Cefazolin intravenös.

Für den Vorhofohrverschluss wurden die *Devices AMPLATZER Cardiac Plug* und im Verlauf dessen Nachfolgermodell, der *AMPLATZER Amulet*, eingesetzt. Die präoperative TEE-Darstellung des LAA bot bereits vorab einen orientierenden Anhaltspunkt bei der Wahl der Größe des Okkluders. Die Größenspektren des ACP und des *AMPLATZER Amulet* sind Tabelle 5 und Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 5: Größenspektrum des ACP

<i>AMPLATZER Cardiac Plug</i>			
<i>Device-Größe (mm)</i>	<i>Länge des Korpus (mm)</i>	<i>Durchmesser der Scheibe (mm)</i>	<i>Maximale Weite der Landezone (mm)</i>
16	6,5	20	12,6 - 14,5
18	6,5	22	14,6 - 16,5
20	6,5	24	16,6 - 18,5
22	6,5	26	18,6 - 20,5
24	6,5	30	20,6 - 22,5
26	6,5	32	22,6 - 24,5
28	6,5	34	24,6 - 26,5
30	6,5	36	26,6 - 28,5

Tabelle 6: Größenspektrum des *AMPLATZER Amulet*

<i>AMPLATZER Amulet</i>			
<i>Device-Größe (mm)</i>	<i>Länge des Korpus (mm)</i>	<i>Durchmesser der Scheibe (mm)</i>	<i>Maximale Weite der Landezone (mm)</i>
16	7,5	22	11,0 - 13,0
18	7,5	24	13,0 - 15,0
20	7,5	26	15,0 - 17,0
22	7,5	28	17,0 - 19,0
25	10	32	19,0 - 22,0
28	10	35	22,0 - 25,0
31	10	38	25,0 - 28,0
34	10	41	28,0 - 31,0

Zu Beginn der Operation wurde die rechte *Arteria femoralis communis* mittels Palpation lokalisiert und in diesem Bereich ein Lokalanästhetikum appliziert. Als venöser Zugang für die Okkluder-Implantation diente die rechte *Vena femoralis communis*. Nach Setzen eines Hautschnittes, um im Verlauf eine Applikationsschleuse einbringen zu können, wurde die-

ses Gefäß mittels *Seldinger*-Technik punktiert. Nach Entfernung der Punktionsnadel erfolgte die Dilatation des Stichkanals mit Hilfe einer Schleuse. Bereits zu diesem Zeitpunkt der Operation wurde das *ProGlide*-Verschlussystem für den Gefäßverschluss mittels Kreuznaht am Ende der Prozedur vorgelegt.

Als Nächstes wurde der Applikationsdraht eingebracht, um das *Device* vorführen zu können. Nach dem Wechsel auf die Transseptalschleuse erfolgte der Vorschub in die *Vena cava superior* unter fluoroskopischer Kontrolle. An diesem Punkt des Eingriffs wurde Heparin appliziert, um die Bildung von Thromben zu verhindern. Unter echokardiographischer und fluoroskopischer Kontrolle erfolgte im Anschluss die transeptale Punktion (TSP) (Abbildung 8) im Bereich der *Fossa ovalis* mit einer Punktionsnadel.

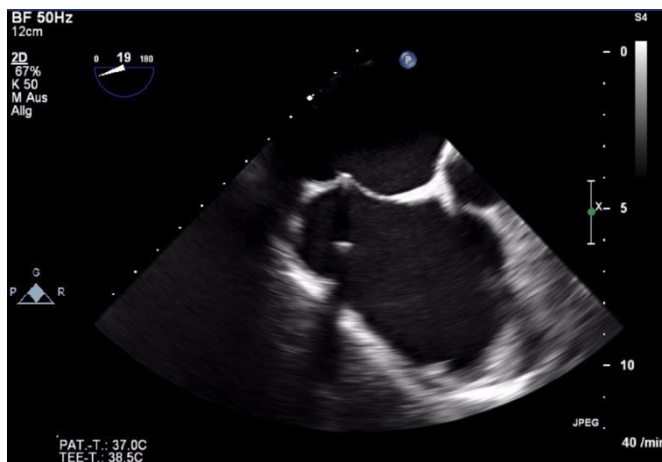


Abbildung 8: Transeptale Punktion (TEE). (Universitätsmedizin Göttingen)

Bei einigen Patienten dieser Studie lag ein persistierendes *Foramen ovale* (PFO) vor, was in Einzelfällen als alternativer Zugangsweg zum linken Vorhof genutzt werden konnte. Nach Rückzug der Nadel wurde die Schleuse in den linken Vorhof vorgeschoben. Zum Nachweis der sicheren Platzierung im linken Vorhof wurde arterialisiertes Blut aspiriert. Um die *activated clotting time* auf 250 – 350 Sekunden anzuheben und der Thrombenbildung im linken Vorhof vorzubeugen, erfolgte daraufhin die erneute Applikation von Heparin. Nun wurde das linke Vorhofrohr sowohl echokardiographisch als auch fluoroskopisch dargestellt und gemessen (Abbildung 9). Hierzu wurde ein *Pigtail*-Katheter eingebracht, dessen abgerundete Spitze die Gefahr einer Perforation bei der Darstellung der anatomischen Strukturen minimierte.

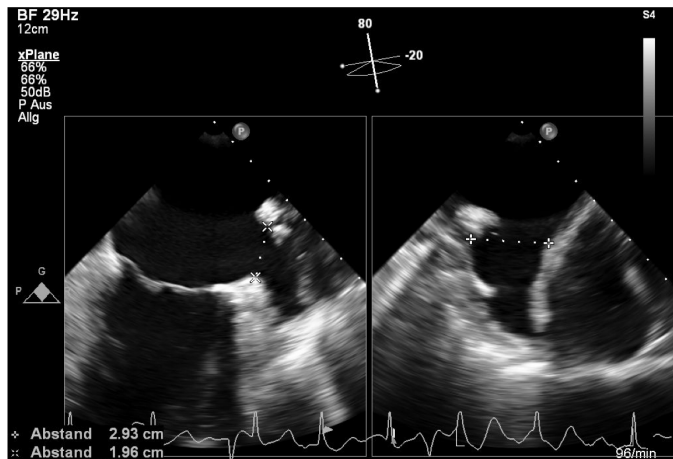


Abbildung 9: Vermessung des LAA (TEE). (Universitätsmedizin Göttingen)

Nach der Messung wurde die Landezone, der Ort, wo der Korpus des Okkluders zum Liegen kam, identifiziert. Via Applikationskatheter konnte nun der Okkluder eingebracht und über die Schleuse vorgeschoben werden. Kontrastmittelgestützt wurde das System dann im Vorhofrohr dargestellt und die korrekte Platzierung vorgenommen werden. Die exakte Positionierung des *Devices* war essentiell für die optimale Abdeckung des Vorhofohres und für die stabile Verankerung des Okkluders im LAA. Das *Device* wurde freigesetzt, wobei zunächst der Korpus (Abbildung 10) und danach die Scheibe (Abbildung 11) entwickelt wurde. Besonderes Augenmerk wurde auf die klare Abgrenzung von Korpus und Scheibe nach der Entfaltung gelegt. Die Stabilität der Verankerung des *Devices* wurde durch leichten Zug überprüft. Ein zufriedenstellendes Ergebnis konnte bei leicht konkaver Wölbung der Scheibe und fehlender Dislokation des Korpus bei Traktion verzeichnet werden. Das *Device* wurde vom Applikationssystem getrennt.

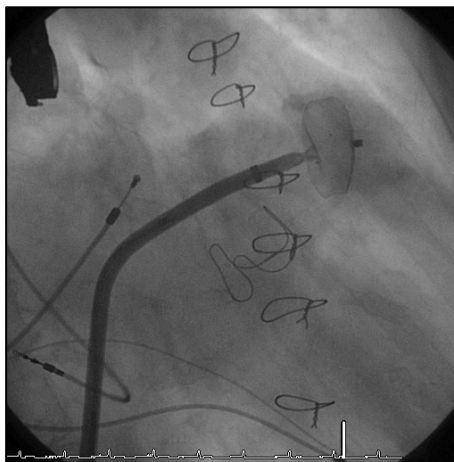


Abbildung 10: Entwicklung des Korpus. (Universitätsmedizin Göttingen)

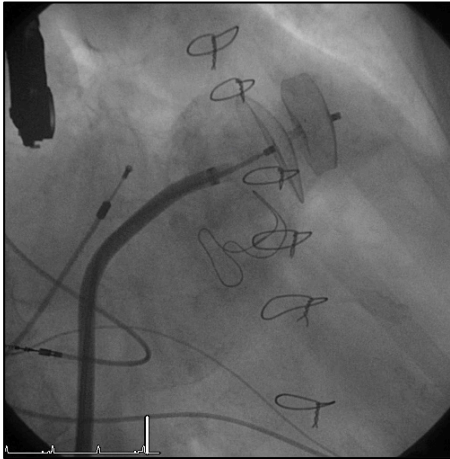


Abbildung 11: Entwicklung der Scheibe. (Universitätsmedizin Göttingen)

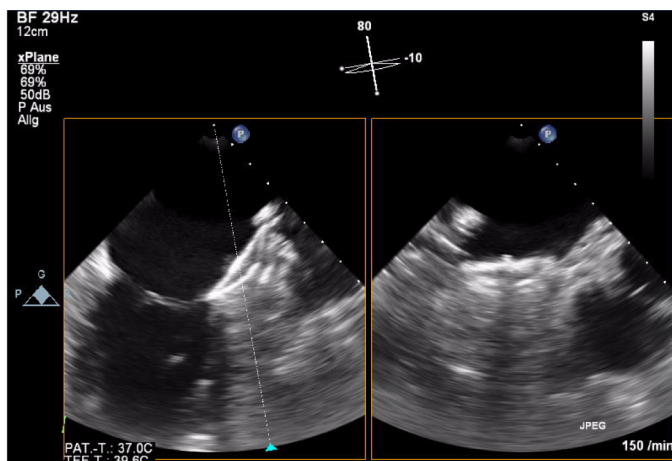


Abbildung 12: Position des Okkluders (TEE). (Universitätsmedizin Göttingen)

Am Ende der Prozedur wurde die Schleuse entfernt und das Gefäß über die zu Beginn vorgelegte Gefäßnaht verschlossen. Abschließend erfolgte die Hautnaht.

Aus den Operationsprotokollen wurden für diese Studie die verwendete *Device*-Größe, eventuelle *Device*- und Katheterwechsel sowie die Anzahl der Versuche für die Platzierung des Okkluders erfasst. Der Zugangsweg zum linken Vorhof, TSP oder PFO, wurde dokumentiert, ebenso, ob es sich um eine isolierte Okkluder-Implantation oder um einen kombinierten Eingriff, bspw. zusammen mit einem PFO-Verschluss, handelte. Die Dauer der Operation sowie die Gesamtdauer der Fluoroskopie wurden festgestellt. Der Implantationserfolg wurde nach Tzikas et al. (2017) in *device success*, *technical success* und *procedural success* gegliedert und ebenfalls erfasst.

2.2.4 Postoperatives Procedere

Postoperativ wurden die Patienten kurzzeitig für etwa zwei Stunden zur Überwachung auf die *Intermediate-Care-Station* verlegt. Bei unkompliziertem Verlauf erfolgte anschließend die weitere Versorgung auf einer Normalstation. Alle Patienten sollten für zwölf Stunden Bettruhe einhalten, der Druckverband an der Zugangsstelle wurde für sechs Stunden belassen. Postoperativ wurde zur antibiotischen Prophylaxe erneut Cefazolin intravenös verabreicht. Clopidogrel wurde initial als *loading dose* mit 300 mg verordnet, außerdem erhielten die Patienten eine Thromboseprophylaxe. Postoperativ wurde nach vier bis sechs Stunden eine transthorakale Echokardiografie (TTE) zum Ausschluss eines Perikardergusses durchgeführt. Am ersten postoperativen Tag erfolgte im Herzkatheterlabor erneut eine fluoroskopische Lagekontrolle des Okkluders.

Für alle Patienten der Studie wurde die Hospitalisierungsdauer erfasst.

2.2.5 Komplikationen Tag 0 – 7 nach LAA-Verschluss

Die Komplikationen innerhalb der ersten sieben Tage nach der Okkluder-Implantation wurden dokumentiert. Hierzu zählten auch intraoperative Ereignisse. Relevante Endpunkte waren insbesondere Schlaganfälle, TIAs, Blutungen, Luftembolien, *Device*-assoziierte Komplikationen, Perikardergüsse, Perikarditiden, Gefäßkomplikationen sowie Nieren- und Leberschäden.

2.2.6 Prozedurale Mortalität

Die prozedurale Mortalität wurde definiert als Todesfälle, die intraoperativ auftraten, oder Todesfälle, die in klarem Zusammenhang mit der Okkluder-Implantation standen und innerhalb des Krankenhausaufenthaltes bzw. innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage auftraten. Alle Todesfälle wurden erfasst. Außerdem erfolgte eine Zuordnung zu den Untergruppen *immediate procedural mortality*, d. h. Todesfälle innerhalb der ersten 72 postoperativen Stunden, sowie kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Todesfälle.

2.2.7 Nachsorge, Verlaufskontrolle

Die Nachsorge nach der Implantation des Okkluders verlief für alle Patienten nach Standard der Universitätsmedizin Göttingen.

Die medikamentöse Therapie nach dem LAA-Verschluss bestand aus ASS 100 mg täglich *per os* und Clopidogrel 75 mg täglich *per os* für die ersten drei postoperativen Monate. In Ausnahmefällen wurde die Dauer der DAPT (Duale Plättchenhemmung, *Dual antiplatelet*

therapy) bei Patienten mit sehr hohem Blutungsrisiko von drei Monaten auf einen Monat verkürzt. Danach wurde eine dauerhafte Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel verordnet. In den ersten sechs postoperativen Monaten war außerdem eine Endokarditisprophylaxe erforderlich.

Drei Monate nach der Okkluder-Implantation war die erste TEE-Kontrolle vorgesehen. Erneute TEE-Untersuchungen sollten nach sechs und zwölf Monaten erfolgen. Weitere Verlaufskontrollen wurden anschließend einmal jährlich empfohlen. Da die Patienten des Kollektivs aus einem weiten Einzugsgebiet stammten, war für viele eine erneute Vorstellung in Göttingen nicht möglich. Aufgrund dessen fanden viele der genannten Nachsorgeuntersuchungen nicht mehr in der Universitätsklinik statt, sondern wurden von heimatnahen Ärzten übernommen.

2.3 Follow-up

In der Zeit von Dezember 2017 bis Januar 2018 wurde ein standardisiertes telefonisches Follow-up durchgeführt. Damit wurden relevante Endpunkte, die ab dem achten Tag nach der Okkluder-Implantation aufgetreten waren, erfasst. Im Fokus des Follow-up standen Schlaganfälle und Blutungen sowie TIAs, andere thromboembolische Ereignisse und *Device*-assoziierte Komplikationen. Die Informationen hierzu wurden durch Befragung der Patienten eingeholt. Falls über ein entsprechendes Ereignis berichtet wurde, wurden diesbezüglich auch die betreuenden Haus- und Fachärzte konsultiert und nach Möglichkeit schriftliche Berichte (Arztbriefe, Befunde) eingesehen, um detaillierte Aussagen über das Ereignis treffen zu können. Relevant war hierbei auch der zeitliche Zusammenhang mit der Okkluder-Implantation, daher wurde für jedes Ereignis das genaue Datum erfasst. Konnte bei einem Ereignis nicht der genaue Tag, sondern bspw. nur der Monat eruiert werden, wurde als Datum der erste Tag des entsprechenden Monats angenommen.

Im Rahmen des Follow-up wurde auch festgestellt, ob ein Patient zwischenzeitlich bereits verstorben war. Analog zu den anderen Endpunkten wurden auch in diesen Fällen die Todesursache und der Todestag möglichst genau erfasst.

2.4 Statistik

Die Patientendaten wurden dem klinikinternen Patientendatenverwaltungsprogramm *Ixserv* und dem Archiv der Universitätsmedizin Göttingen entnommen. Mit *Microsoft Excel 2016* wurden die erhobenen Parameter primär erfasst und vorläufig ausgewertet. Die weitere

Analyse und die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung von Thomas Tichelbäcker (*Princeton University*, US). Die statistischen Analysen wurden mit der *Statistical Computing Software R* durchgeführt.

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung aufgeführt, kategoriale Variablen als absolute Zahlen und Prozentangaben. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Die Datenanalyse für Schlaganfälle und Blutungen erfolgte in mehreren Schritten. Zunächst wurden die Patienten der Studie je nach $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ - bzw. HAS-BLED-Score verschiedenen Gruppen zugeteilt ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score} < 5 / = 5 / > 5$ bzw. $\text{HAS-BLED-Score} < 3 / = 3 / > 3$). Anhand der Publikationen von Lip et al. (2010) und Pisters et al. (2010) wurden anschließend synthetische Vergleichskohorten geschaffen. Die 1-Jahres-Überlebensraten (Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wie Schlaganfall/TIA/systemische Thromboembolie bzw. Blutung) der Kontrollgruppen wurden als gewichteter Durchschnitt angenommen und als monatliche Überlebensraten dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels Extrapolation unter der Annahme, dass die Überlebensraten der Kontrollgruppen aus Lip et al. (2010) und Pisters et al. (2010) konstant sind. Es handelte sich um eine konservative Annahme, da für die Überlebensraten in den Folgejahren eine Abnahme wahrscheinlicher ist. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher zwar möglich, allerdings ist es naheliegend, dass die Wirksamkeit der Methode durch die konservative Annahme von konstanten Überlebensraten in der Kontrollgruppe unterschätzt wird. Zuletzt erfolgte auf Grundlage dessen der Vergleich der Studiengruppe mit der Kontrollgruppe. Der log-rank-Test wurde zur Prüfung der Signifikanz herangezogen und die Ergebnisse wurden in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Bei der Durchführung des p-Test wurden die Überlebensraten der Kontrollgruppen als *Benchmark* herangezogen. Die Messunsicherheiten von Lip et al. (2010) und Pisters et al. (2010) wurden hierbei nicht einbezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdemographische Charakteristika

3.1.1 Geschlechterverteilung

Die prozentuale Geschlechterverteilung des untersuchten Kollektivs ist in Abbildung 13 dargestellt. Der Anteil männlicher Patienten ($n = 124$) war höher als der der weiblichen Patienten ($n = 88$).

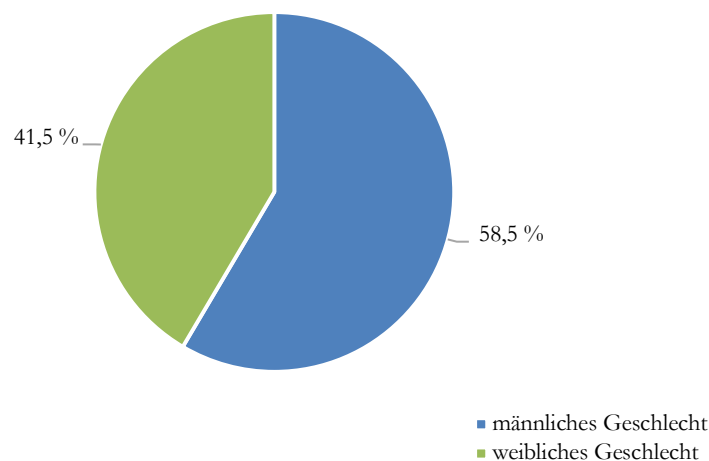


Abbildung 13: Prozentuale Geschlechterverteilung

3.1.2 Altersverteilung

Anhand des Datums der Okkluder-Implantation wurde die Alterstruktur der Patientenkohorte erfasst. Alle Patienten des Kollektivs hatten ein höheres Lebensalter. Das mittlere Patientenalter lag bei 77 ± 6 Jahren, der jüngste Patient der Kohorte war 54 Jahre alt, der älteste 93 Jahre. Die größte Patientengruppe war die der 71- bis 80-Jährigen ($n = 117$), an zweiter Stelle lag die Gruppe der 81- bis 90-Jährigen ($n = 64$). Die Gruppe der 61- bis 70-Jährigen umfasste weniger Patienten ($n = 28$). Den geringsten Anteil machten die 51- bis 60-Jährigen ($n = 1$) und die 91- bis 100-Jährigen ($n = 2$) aus. In Abbildung 14 ist die prozentuale Altersverteilung grafisch dargestellt.

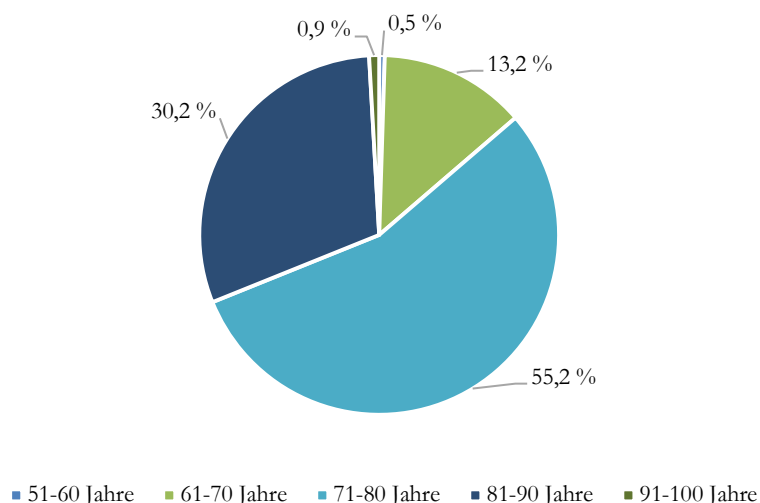


Abbildung 14: Prozentuale Altersverteilung

3.1.3 Vitalparameter, Körpergewicht

Bei den Patienten wurden bei Aufnahme in die Klinik die Herzfrequenz und der Blutdruck gemessen. Die mittlere Herzfrequenz lag bei 73 ± 16 Schlägen pro Minute, der mittlere Blutdruck lag bei 124 ± 15 mmHg (systolisch) bzw. 71 ± 9 mmHg (diastolisch).

Am Aufnahmetag wurde außerdem das Körpergewicht bestimmt. Dies betrug im Mittel bei Frauen 73 ± 16 kg und bei Männern 83 ± 13 kg. Der mittlere BMI lag über dem Normbereich, bei den weiblichen Patienten war der durchschnittliche BMI 28 ± 6 und bei den männlichen Patienten 27 ± 4 .

3.1.4 Komorbiditäten und Risikofaktoren

Neben der Neigung zur Adipositas lagen bei vielen Patienten des untersuchten Kollektivs weitere kardiovaskuläre und andere Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren vor. Diese sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Vorhofflimmern lag bei allen Patienten vor, der häufigste Subtyp in dieser Kohorte war das paroxysmale Vorhofflimmern. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren die arterielle Hypertonie, die koronare Herzkrankheit (KHK) und eine eingeschränkte Nierenfunktion. Aufgrund der retrospektiven Datenanalyse war es nicht möglich, für jeden Patienten alle Informationen zu erheben.

Tabelle 7: Komorbiditäten und Risikofaktoren

Gesamtkollektiv (n= 212)	n (%)
<u>Kardiale Risikofaktoren</u>	
Vorhofflimmern	212 (100 %)
- paroxysmal	- 100 (47,2 %)
- persistierend	- 31 (14,6 %)
- permanent	- 81 (38,2 %)
Dauer des Vorhofflimmerns	
- < 1 Jahr	- 17 (8 %)
- > 1 Jahr	- 100 (47,2 %)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	
- ≥ 55 %	- 47 (22,2 %)
- 35 – 54 %	- 27 (12,7 %)
- ≤ 34 %	- 20 (9,4 %)
Persistierendes Foramen ovale (PFO)	6 (2,8 %)
KHK	126 (59,4 %)
Z. n. Myokardinfarkt	52 (24,5 %)
Z. n. <i>Percutaneous coronary intervention</i> (PCI)	70 (33 %)
Z. n. Koronararterien-Bypass	33 (15,6 %)
Herzschrittmacher/Implantierbarer kardioverter Defibrillator (ICD, <i>implantable cardioverter defibrillator</i>)	51 (24,1 %)
<u>Komorbiditäten/Sonstige Risikofaktoren</u>	
Arterielle Hypertonie	190 (89,6 %)
Diabetes mellitus	49 (23,1 %)
Hyperlipoproteinämie	91 (42,9 %)
Z. n. Schlaganfall	48 (22,6 %)
Z. n. TIA	13 (6,1 %)
Z. n. peripherer Embolie	7 (3,3 %)
Karotisstenose	25 (11,8 %)
Eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Wert > 0,9 mg/dl (Frauen) bzw. > 1,1 mg/dl (Männer))	122 (57,5 %)
Nikotinabusus	- 18 (8,5 %)
- aktiv	- 75 (35,4 %)
- in der Vergangenheit	

3.1.5 Präoperative Medikation

Die präoperative Medikation der Patienten wurde erfasst.

124 Patienten (58,5 %) nahmen ASS ein, dies erfolgte bei 30 Patienten (14,2 %) in Kombination mit Clopidogrel im Sinne einer DAPT. Fünf Patienten (2,4 %) erhielten eine Monotherapie mit Clopidogrel. Direkte orale Antikoagulanzen nahmen 29 Patienten (13,7 %) ein: Sieben Patienten (3,3 %) erhielten Rivaroxaban, 16 Personen (7,5 %) Apixaban, fünf Patienten (2,4 %) Dabigatran und ein Patient (0,5 %) Edoxaban. Außerdem nahmen 71 Patienten (33,5 %) Phenprocoumon ein und 7 (3,3 %) Warfarin.

163 Patienten (76,9 %) nahmen Betablocker ein, 23 Personen (10,8 %) der Kohorte waren unter Therapie mit Amiodaron. Herzwirksame Glykoside erhielten 39 Patienten (18,4 %).

Statine nahmen insgesamt 123 Patienten (58 %) ein. Angiotensin-*Converting-Enzym*-Hemmer (ACE-Hemmer) bzw. AT₁-Rezeptor-Antagonisten wurden von 155 Personen (73,1 %) eingenommen.

3.1.6 CHA₂DS₂-VASc-Score

Zur Einschätzung des individuellen Schlaganfallrisikos wurde der CHA₂DS₂-VASc-Score herangezogen.

Alle Patienten der Kohorte hatten einen CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 oder mehr. Der Großteil der Patienten (n = 183) lag bei einer kalkulierten Punktzahl von 3 bis 6, der Mittelwert lag bei $5 \pm 1,4$. Abbildung 15 zeigt die Verteilung mit der jeweiligen Anzahl (n) von Patienten.

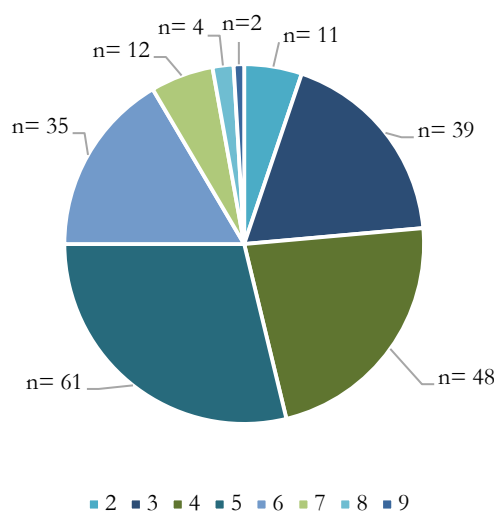


Abbildung 15: CHA₂DS₂-VASc-Score.

3.1.7 HAS-BLED-Score

Das Blutungsrisiko der Patienten wurde anhand des HAS-BLED-Scores kalkuliert.

Die Punktzahl des HAS-BLED-Scores lag bei allen Patienten des Kollektivs im Bereich von 0 bis 5. Abbildung 16 ist die Patientenzahl (n) der einzelnen HAS-BLED-Gruppen zu entnehmen. Der Mittelwert für den HAS-BLED-Score war $3 \pm 0,9$. Ein Score von 6 oder mehr kam bei den hier untersuchten Patienten nicht vor.

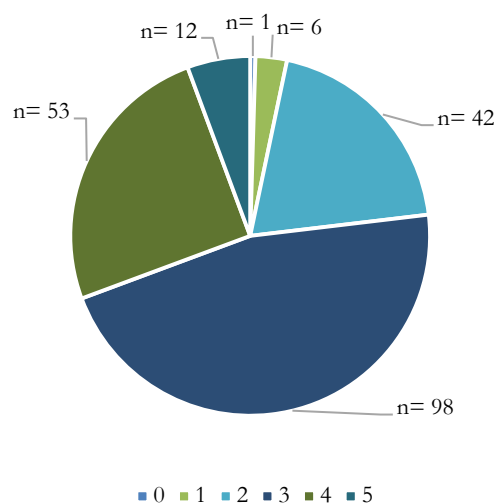


Abbildung 16: HAS-BLED-Score

3.2 Interventionsbezogene Ergebnisse

3.2.1 Indikationen für einen LAA-Okkluder

Eine rechtfertigende Indikation für die Implantation eines LAA-Okkluders bei Patienten mit Vorhofflimmern war ein hohes Thromboembolierisiko bei gleichzeitig hohem Blutungsrisiko und Kontraindikationen für eine dauerhafte Antikoagulation.

In der hier untersuchten Kohorte war die häufigste Indikation bei mehr als der Hälfte aller Patienten ein Blutungsereignis in der Vergangenheit. Hierbei machten gastrointestinale und intrakranielle Blutungen den Hauptanteil der Ereignisse aus. Eine erhöhte Blutungsneigung war vor allem rezidivierenden Stürzen auf den Kopf bzw. der Notwendigkeit einer DAPT aufgrund einer KHK oder eines implantierten Stents zuzuschreiben. Kontraindikationen für eine dauerhafte Antikoagulation waren insbesondere Nebenwirkungen von Medikamenten. Außerdem war es bei einem geringen Anteil der Kohorte in der Vergangenheit trotz adäquater Antikoagulation zu einem thromboembolischen Ereignis oder zur Thrombusbildung im LAA gekommen.

Bei einigen Patienten lagen auch mehrere Gründe für einen Vorhofohrverschluss gleichzeitig vor. Abbildung 17 zeigt die prozentuale Verteilung der Indikationen, Tabelle 8 listet die Ereignisse auf.

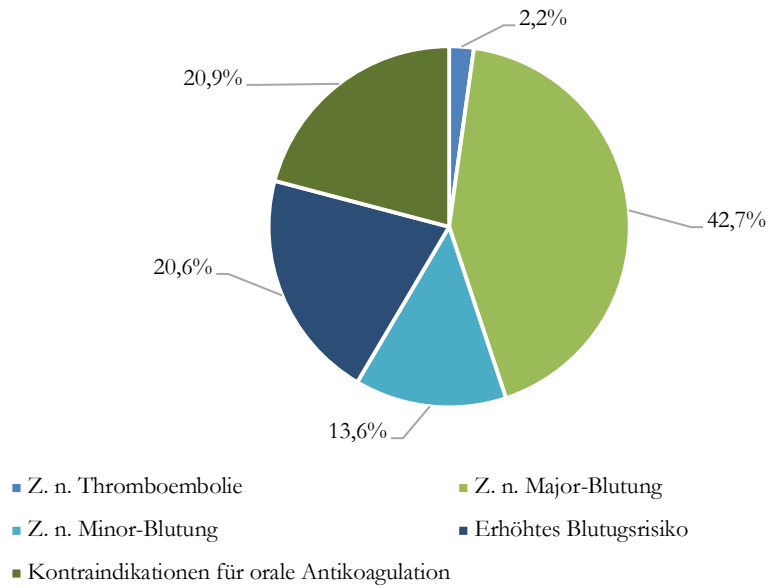


Abbildung 17: Indikationen für einen LAA-Okkluder

Tabelle 8: Indikationen für einen LAA-Okkluder

Indikationen	Anzahl der Ereignisse
Z. n. Major-Blutung ² <ul style="list-style-type: none"> - Intrakranielle Blutung - Gastrointestinale Blutung - Symptomatische Majorblutung in einem kritischen Organ (bspw. intraokuläre/spinale/perikardiale Blutung) - Rezidivierende therapiebedürftige Epistaxis - Andere Major-Blutungen (bspw. Hämaturie oder Anämie) 	135 <ul style="list-style-type: none"> - 47 - 50 - 9 - 7 - 22
Z. n. Minor-Blutung ³ <ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinale Blutung - Hämatom - Andere Minor-Blutungen (bspw. Hautblutungen oder muskuläre Einblutungen) 	43 <ul style="list-style-type: none"> - 9 - 12 - 22
Erhöhtes Blutungsrisiko <ul style="list-style-type: none"> - Lebererkrankungen - Erkrankungen des Blutes/veränderte Blutzusammensetzung - Bedarf einer DAPT bei KHK oder <i>Stent</i> - Schwere Niereninsuffizienz/Dialyse - Sturzneigung - Intestinale Angiodysplasie 	65 <ul style="list-style-type: none"> - 1 - 12 - 32 - 3 - 23 - 4
Kontraindikationen für orale Antikoagulation <ul style="list-style-type: none"> - Unverträglichkeit - Optimale Prophylaxe - Mangelnde Compliance - Nebenwirkungen der Medikamente - Wunsch des Patienten - Risikogruppe mit erhöhtem Verletzungspotenzial - Labile INR-Einstellung unter oraler Antikoagulation - Andere Kontraindikationen 	66 <ul style="list-style-type: none"> - 5 - 9 - 3 - 26 - 9 - 1 - 7 - 6
Zustand nach Thromboembolie <ul style="list-style-type: none"> - Thromboembolie unter adäquater oraler Antikoagulation (OAK) - Thrombusformation im LAA unter OAK - Embolischer Schlaganfall/systemische Thromboembolie unter OAK mit nachgewiesenem Ursprung im LAA 	7 <ul style="list-style-type: none"> - 2 - 2 - 3

² Major-Blutung: Hämoglobin-Abfall > 3,0 g/dl, Transfusionsbedarf, Hospitalisierung, Notwendigkeit einer operativen Versorgung oder Blutung, die bleibende Schäden verursacht.

³ Minor-Blutung: Nicht lebensbedrohlich, erfüllt nicht die Kriterien einer Major-Blutung.

3.2.2 Implantation des LAA-Okkluders

Jedem Patienten dieses Kollektivs wurde ein LAA-Okkluder implantiert. Alle Operationen wurden von zwei Fachärzten mit der Spezialisierung für interventionelle Kardiologie durchgeführt. Bei 102 Patienten wurde der *AMPLATZER Cardiac Plug* implantiert, 110 Personen erhielten den *AMPLATZER Amulet*. In 22 Fällen musste das Device intraoperativ aufgrund einer falsch eingeschätzten Größe ausgetauscht werden. Als Zugangsweg wurde bei fast allen Patienten ($n = 209$) die transeptale Punktion gewählt, bei drei Patienten erfolgte die Implantation über ein PFO. In Einzelfällen ($n = 9$) wurde ein kombinierter Eingriff durchgeführt: LAA- und PFO-Verschluss ($n = 1$), LAA-Verschluss und Verschluss eines Atriumseptumdefektes ($n = 2$) oder LAA-Verschluss und Mitralklappenersatz ($n = 6$). Die Dauer des Eingriffs betrug durchschnittlich 89,5 Minuten ($89,5 \pm 38,7$), die intraoperative Fluoroskopiezeit lag im Mittel bei 11,2 Minuten ($11,2 \pm 7,0$).

3.2.3 Implantationserfolg

Der Implantationserfolg wurde in drei Kategorien eingeteilt: *Device success*, *Technical success* und *Procedural success*.

Als *Device success* wurde die korrekte Entfaltung des Okkluders in situ sowie die Implantation in der richtigen Position definiert. Dies konnte bei allen Patienten der Kohorte erzielt werden ($n = 212$). *Technical success* umfasste den Verschluss des Vorhofohres mit einem maximal verbleibenden Leck von ≤ 5 mm und eine Implantation ohne Okkluder-assoziierte Komplikationen. Dies wurde bei 211 Patienten (99,5 %) des Kollektivs erreicht. Um von *Procedural success* zu sprechen, mussten die Kriterien des *Technical success* erfüllt sein und es durften keine Komplikationen durch die Intervention entstanden sein. Davon ausgenommen waren unkomplizierte Embolisationen des Okkluders. Ein *Procedural success* wurde bei 200 Patienten (94,3 %) erreicht.

3.2.4 Hospitalisationsdauer, postoperative Medikation

Die postoperative Hospitalisationsdauer lag durchschnittlich bei drei Tagen (3 ± 3). Nach Implantation eines LAA-Okkluders erfolgte in der Regel für die ersten drei Monate die Duale Plättchenhemmung. In der hier untersuchten Kohorte erhielten 210 Patienten (99,1 %) ASS, davon 207 Patienten (97,6 %) als Kombinationstherapie mit Clopidogrel. Drei Patienten (1,4 %) erhielten ASS und Ticagrelor. Ein Patient (0,5 %) erhielt Clopidogrel und Apixaban, ein Patient (0,5 %) wurde ohne medikamentöse Therapie ent-

lassen. Nach den ersten drei Monaten wurde die Medikation auf eine Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel umgestellt.

3.2.5 Follow-up

Der Follow-up-Zeitraum betrug im Mittel 1244,2 Tage ($\pm 756,7$) und insgesamt 674 Patientenjahre.

3.2.5.1 Komplikationen Tag 0 – 7

Die Komplikationen der ersten sieben postoperativen Tage wurden getrennt von den Langzeitkomplikationen betrachtet. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 68 Ereignisse verzeichnet, die in Tabelle 9 aufgeführt sind.

Tabelle 9: Komplikationen Tag 0 – 7

Komplikationen (Tag 0 – 7)	Anzahl
Schlaganfall	2
- ischämisch	- 2
- hämorrhagisch	- 0
- nicht zuordenbar	- 0
- zu dauerhafter Behinderung führend	- 0
- nicht zu dauerhafter Behinderung führend	- 2
TIA	0
Luftembolie	2
Device-assoziierte Komplikation	6
- Major <i>Device</i> -Embolisation	- 2
- Minor <i>Device</i> -Embolisation	- 0
- <i>Device</i> -Erosion	- 1
- Signifikante Beeinträchtigung umgebender anatomischer Strukturen durch das <i>Device</i>	- 0
- <i>Device</i> -Thrombus	- 2
- Bruch des <i>Devices</i>	- 1
- Infektion (Endo-/Perikarditis)	- 0
- Riss/Perforation durch das <i>Device</i>	- 0
- Allergische Reaktion auf das <i>Device</i>	- 0
Perikarderguss	9
- klinisch relevant	- 5
- klinisch nicht relevant	- 3
- nicht definiert	- 1
- intraprozedural	- 2
- akut (≤ 48 Stunden nach Implantation)	- 5
- nicht-akut (> 48 Stunden nach Implantation)	- 0
- vorbestehend	- 1
- nicht definiert	- 1
Perikarditis	0
Blutung	22
- Major-Blutung	- 7
o davon lebensbedrohlich	o 1
- Minor-Blutung	- 15

Komplikationen (Tag 0 – 7)	Anzahl
Komplikation am Gefäßzugang	5
- Hämatom > 6 cm	- 1
- Retroperitoneales Hämatom	- 0
- Arteriovenöse Fistel	- 2
- Arterielle Komplikationen	- 1
- Venöse Komplikationen	- 0
- Symptomatische periphere Ischämie oder Nervenschädigung	- 0
- Bedarf einer Gefäßoperation im Bereich des Zugangs	- 0
- Lungenembolie	- 0
- Ipsilaterale tiefen Venenthrombose	- 0
- Infektion	- 0
- nicht definiert	- 1
Andere Gefäßkomplikation	0
Nierenschädigung ¹	4
- <i>Acute-Kidney-Injury-Network</i> (AKIN) I	- 0
- AKIN II	- 2
- AKIN III	- 0
- nicht definiert	- 2
Leberschädigung	1
Kardiale Arrhythmie	3
Infektion	3
Reaktion auf die Narkose	2
Andere Komplikationen ²	9

¹ AKIN I: Anstieg des Serumkreatinins auf 150 – 200 % oder um mehr als 0,3 mg/dl; Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/Stunde für mehr als sechs, aber weniger als zwölf Stunden.

AKIN II: Anstieg des Serumkreatinins auf 200 – 300 %; Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/Stunde für mehr als zwölf, aber weniger als 24 Stunden.

AKIN III: Anstieg des Serumkreatinins auf mehr als 300 % oder um mehr als 4,0 mg/dl mit einem akuten Anstieg von mindestens 0,5 mg/dl; Urinausscheidung < 0,3 ml/kg/Stunde für 24 Stunden oder Anurie für zwölf Stunden.

² Vereinzelt andere Komplikationen wie bspw. Elektrolytstörungen oder postoperative hypertensive Entgleisung.

3.2.5.2 Prozedurale Mortalität

Die prozedurale Mortalität umfasst alle Todesfälle, für die die Implantation des Okkluders als ursächlich gesehen wird und die in engem zeitlichem Zusammenhang mit dem Eingriff stehen. In der hier untersuchten Kohorte sind keine intraoperativen oder unmittelbar post-

operativen (≤ 72 Stunden) Todesfälle zu verzeichnen. Zehn Tage nach dem Eingriff verstarb ein 88-jähriger Patient an Kammerflimmern. Die prozedurale Mortalität liegt somit bei 0,5 % (1/212).

Ein Todesfall ereignete sich vier Tage nach der Operation aufgrund von Multiorganversagen und kardiogenem Schock. Der betroffene 82-jährige Patient war bereits präoperativ aufgrund diverser Komorbiditäten in reduziertem Allgemeinzustand und wies ein hohes Operationsrisiko auf, die Todesursache ist am ehesten darin zu sehen und nicht aufgrund des Eingriffs.

3.2.5.3 Komplikationen > Tag 8

Das Langzeit-Follow-up konnte bei 197 (93 %) der 212 Patienten durchgeführt werden. Im Rahmen dessen wurden die Komplikationen ab dem achten postprozeduralen Tag erfasst. Zu den relevanten Endpunkten zählten Schlaganfälle, TIAs, Blutungen, Thromboembolien und *Device*-assoziierte Komplikationen. Insgesamt wurden in diesem Beobachtungszeitraum 25 Komplikationen erfasst, diese sind in Tabelle 10 abgebildet.

Tabelle 10: Komplikationen > Tag 8

Komplikationen (> Tag 8)	Anzahl
Schlaganfall	11
TIA	3
Blutung	9
- Gastrointestinale Blutung	- 5
- Intrakranielle Blutung	- 2
- Andere Blutungen	- 2
Thromboembolie	1
<i>Device</i>-assoziierte Komplikationen	1

3.2.5.4 Vergleich der *AMPLATZER-Devices*

In der hier untersuchten Kohorte wurden zwei *Devices* verwendet: Die ersten 102 Patienten erhielten den *AMPLATZER Cardiac Plug*, den folgenden 110 Patienten wurde der *AMPLATZER Amulet* implantiert. Bei Analyse der Langzeitkomplikationen fiel auf, dass in der ACP-Gruppe eine Tendenz zu vermehrtem Auftreten von Schlaganfällen beobachtet werden konnte, ohne dass dieser statistisch signifikant war (ACP 8/102, *AMPLATZER Amulet* 3/110, $p = 0,1$). Die wenigen TIAs, die im Langzeitverlauf auftraten, waren auf

beide Patientengruppen etwa gleich verteilt (ACP 1/102, *AMPLATZER Amulet* 2/110). Das einzige thromboembolische Ereignis, eine Thrombusbildung im LAA, konnte bei einem Patienten der ACP-Gruppe beobachtet werden.

3.3 Wirksamkeit des Vorhofohrverschlusses

3.3.1 Prävention thromboembolischer Ereignisse

Im Rahmen dieser Studie wurden in einem Follow-up-Zeitraum von insgesamt 674 Patientjahren elf Schlaganfälle, drei TIAs und eine Thromboembolie im Sinne einer Thrombusbildung im linken Vorhof beobachtet. Aus diesen 15 Ereignissen konnte eine jährliche Risikorate für thromboembolische Ereignisse von 2,2 kalkuliert werden. Die durch den $CHA_2DS_2-VASc-Score$ vorhergesagte Risikorate war mit 5,9 deutlich höher. Im Vergleich ergibt daraus eine Risikoreduktion von 61 % durch einen Vorhofohrverschluss.

Die Patienten des Langzeit-Follow-up ($n = 197$) wurden anhand ihres $CHA_2DS_2-VASc-Scores$ einer von drei Risikogruppen zugeteilt: $CHA_2DS_2-VASc-Score < 5$ ($n = 92$), $CHA_2DS_2-VASc-Score = 5$ ($n = 58$) und $CHA_2DS_2-VASc-Score > 5$ ($n = 47$). Anhand der Publikation von Lip et al. (2010) wurden synthetische Kontrollgruppen geschaffen, mit denen diese Risikogruppen verglichen wurden. Die Überlebenszeiten wurden als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Abbildung 18 zeigt die Überlebenszeiten der drei Risikogruppen der Göttinger Kohorte. Abbildung 19, Abbildung 20 und Abbildung 21 zeigen jeweils den Vergleich der Überlebenszeiten mit den Kontrollgruppen. In allen drei Risikogruppen dieser Studie ergab sich eine signifikant niedrigere Rate für thromboembolische Ereignisse ($CHA_2DS_2-VASc-Score < 5$ $p = 0,035$; $CHA_2DS_2-VASc-Score = 5$ $p = 0,00084$; $CHA_2DS_2-VASc-Score > 5$ $p = 0,017$).

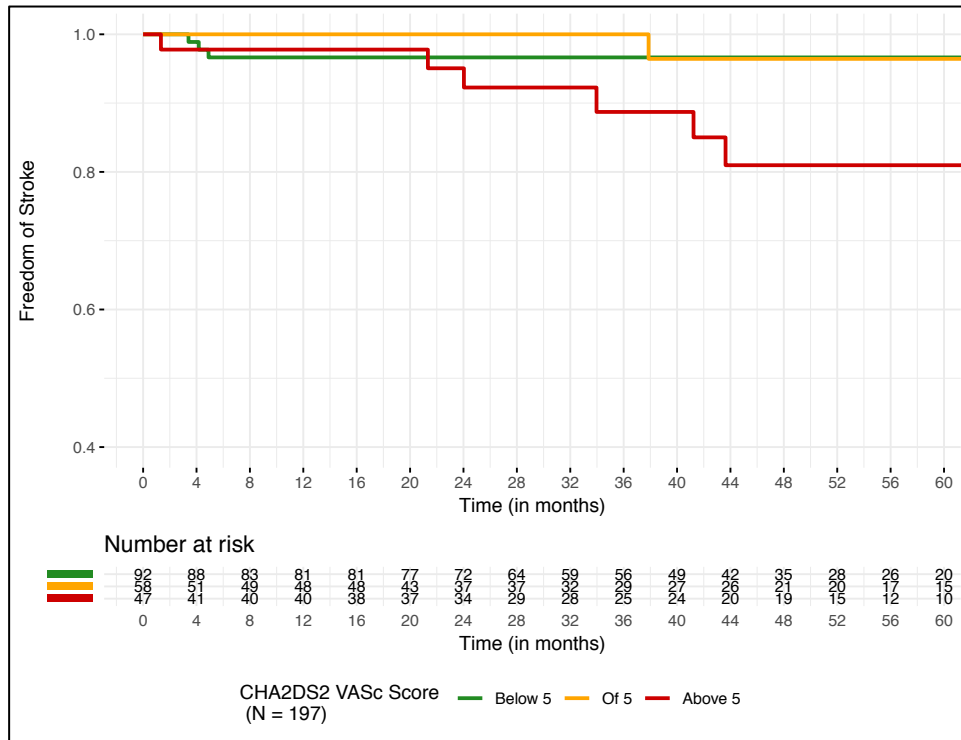


Abbildung 18: Thromboembolische Ereignisse in den Risikogruppen CHA₂DS₂-VASc-Score < 5/= 5/ > 5 (Tichelbäcker et al. 2020).

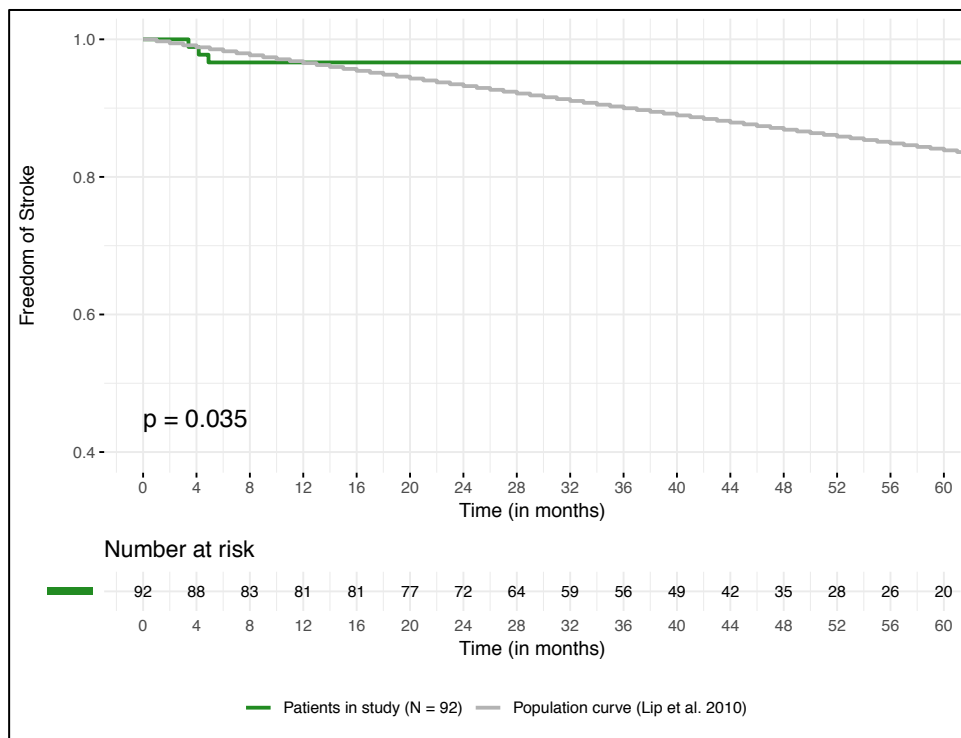


Abbildung 19: Risikogruppe CHA₂DS₂-VASc-Score < 5 im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Tichelbäcker et al. 2020).

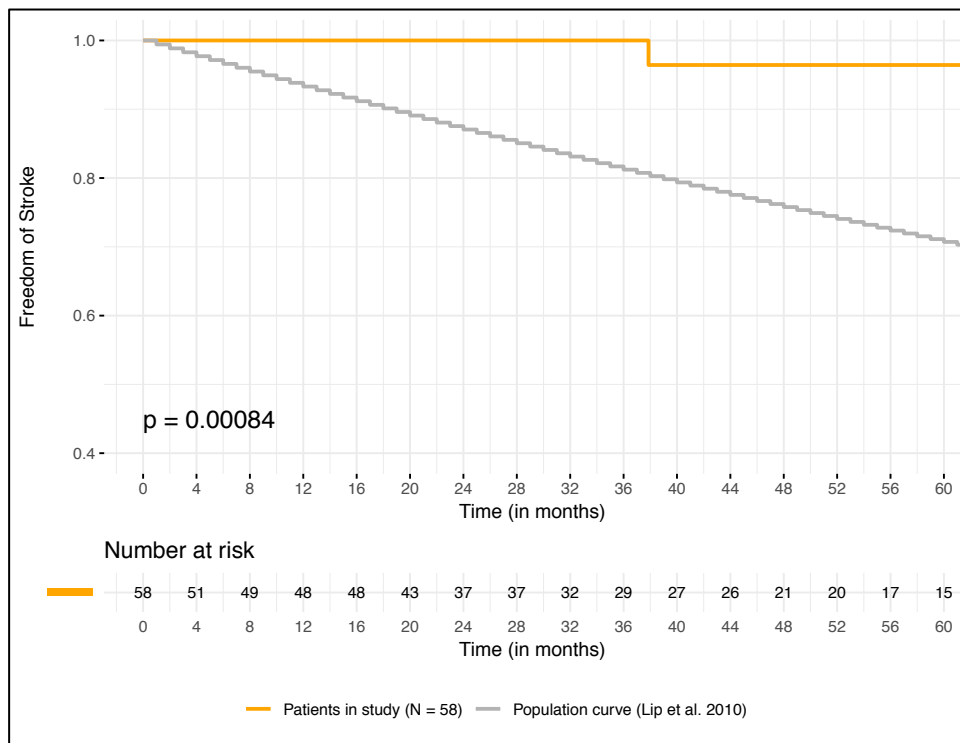


Abbildung 20: Risikogruppe $CHA_2DS_2-VASc-Score = 5$ im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Tichelbäcker et al. 2020).

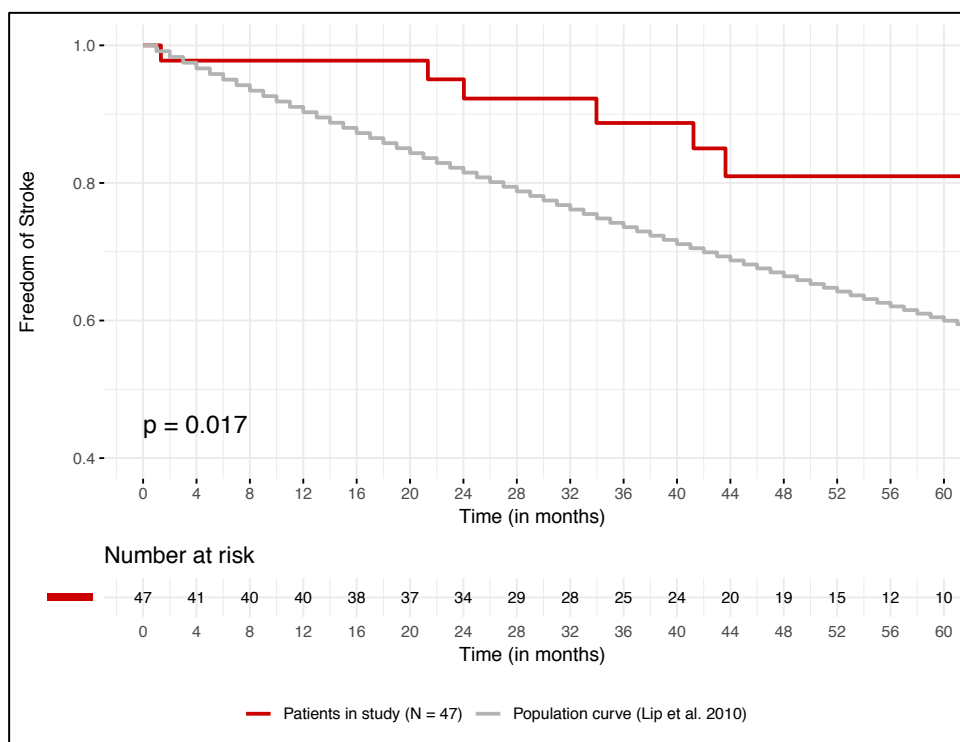


Abbildung 21: Risikogruppe $CHA_2DS_2-VASc-Score > 5$ im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Tichelbäcker et al. 2020).

3.3.2 Prävention von Blutungen

Bei neun Patienten kam es während des Follow-up-Zeitraums nach der Okkluder-Implantation zu einer Blutung. In den ersten drei Monaten, d. h. unter DAPT, traten keine dieser Blutungsereignisse auf. Die jährliche Risikorate für Blutungen lag bei 1,3. Durch den HAS-BLED-Score wurde eine jährliche Risikorate von 5,0 vorhergesagt. Mit dem Vorho-fuhrverschluss konnte eine Risikoreduktion von 74 % für Blutungen erreicht werden.

Die Patienten des Langzeit-Follow-up (n = 197) wurden anhand ihres HAS-BLED-Scores einer von drei Risikogruppen zugeteilt: HAS-BLED-Score < 3 (n = 44), HAS-BLED-Score = 3 (n = 94), HAS-BLED-Score > 3 (n = 59). Die Publikation von Pisters et al. (2010) wurde verwendet, um Kontrollgruppen zu bilden. Mit diesen Kontrollgruppen wurden die Risikogruppen verglichen, die Überlebenszeiten wurden als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Abbildung 22 zeigt die Überlebenszeiten der drei Risikogruppen der Göttinger Kohorte. Abbildung 23, Abbildung 24 und Abbildung 25 zeigen jeweils den Vergleich der Überlebenszeiten mit den Kontrollgruppen. Signifikant niedrigere Blutungsraten zeigten sich in den Risikogruppen HAS-BLED-Score = 3 (p = 0,034) bzw. HAS-BLED-Score > 3 (p = 0,00032). In der Risikogruppe HAS-BLED-Score < 3 (p = 0,3) zeichnete sich nur eine Tendenz hin zu einer geringeren Blutungsrate ab.

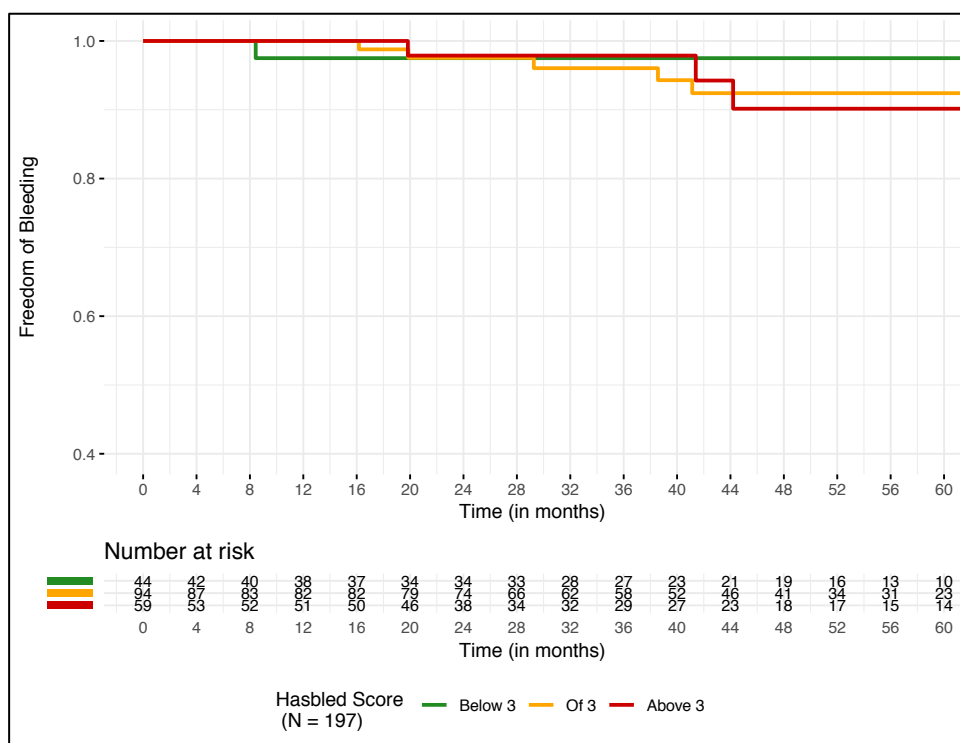


Abbildung 22: Blutungsereignisse in den Risikogruppen HAS-BLED-Score < 3/ = 3/ > 3 (Tichelbäcker et al. 2020).

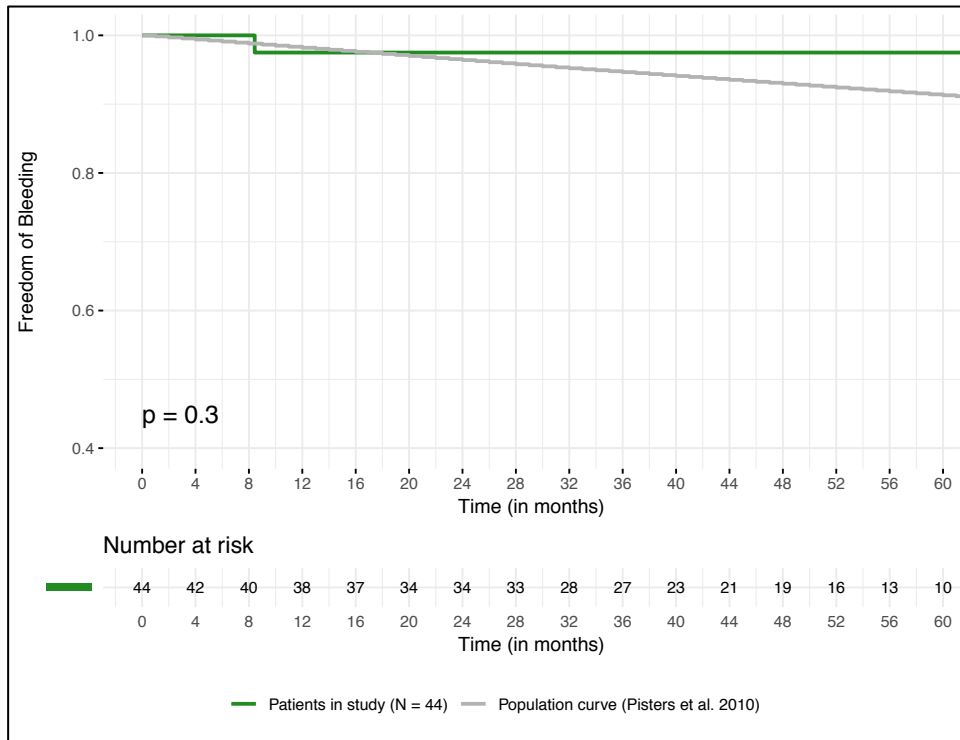


Abbildung 23: Risikogruppe HAS-BLED-Score < 3 im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Tichelbäcker et al. 2020).

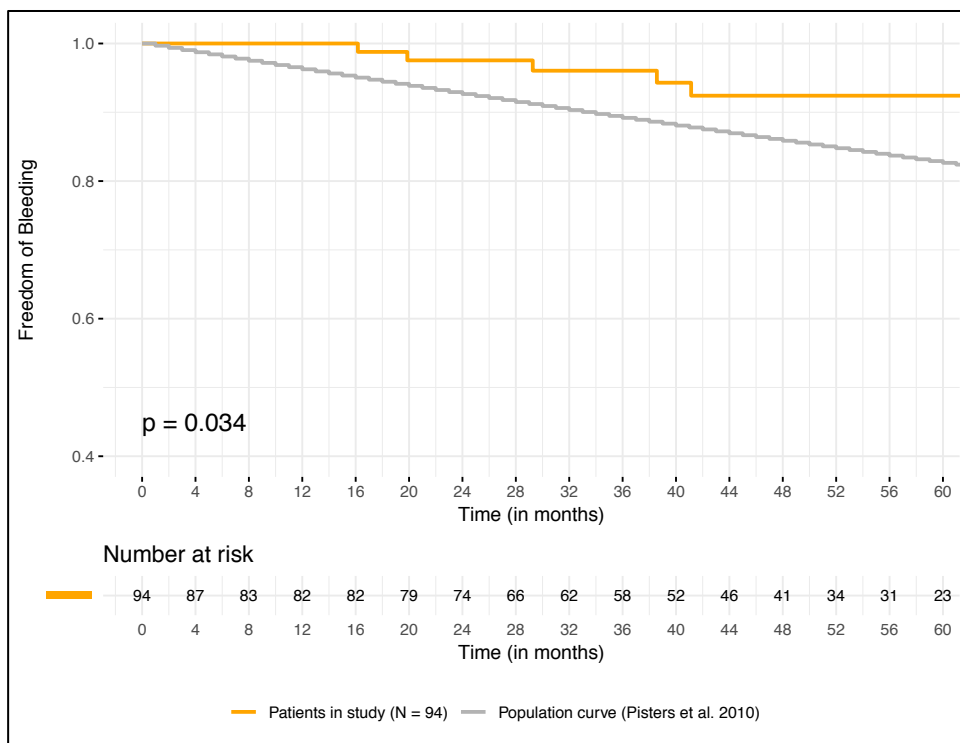


Abbildung 24: Risikogruppe HAS-BLED-Score = 3 im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Tichelbäcker et al. 2020).

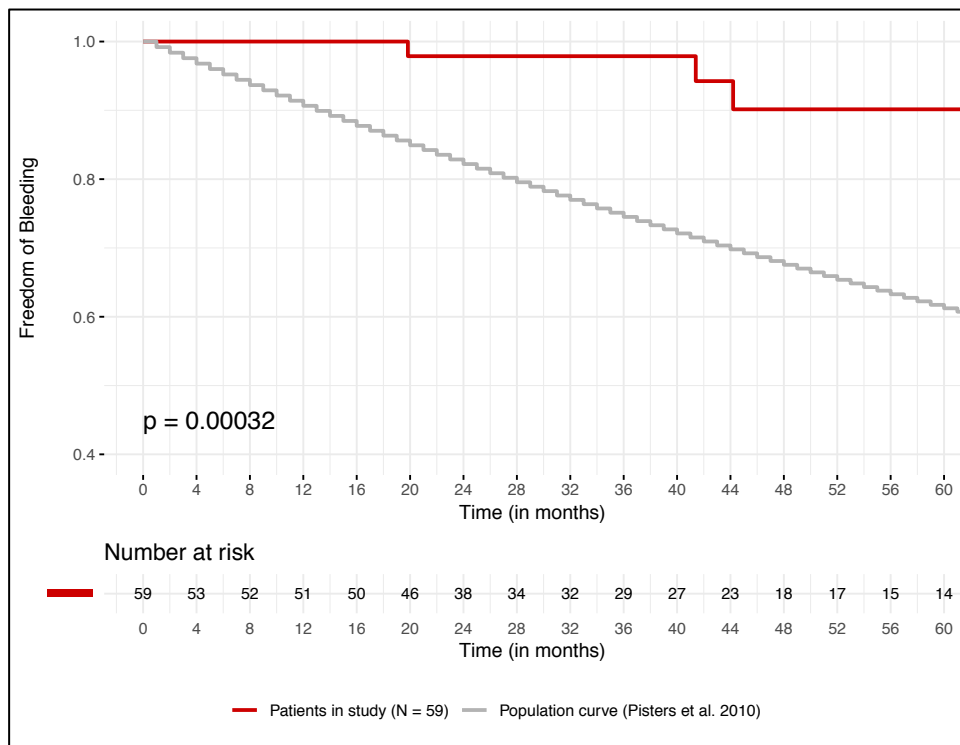


Abbildung 25: Risikogruppe HAS-BLED-Score > 3 im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Tichelbäcker et al. 2020).

4 Diskussion

Bei Vorhofflimmern handelt es sich um die häufigste Herzrhythmusstörung, die Prävalenz liegt in Ländern der westlichen Welt bei 1,5 – 2 % (Skurk et al. 2016). Die Auftretenswahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern nimmt mit steigendem Lebensalter zu, daher ist in Hinblick auf den demographischen Wandel zukünftig ein relevanter Anstieg der Zahl betroffener Patienten zu erwarten. Gleichmaßen ist auch eine Zunahme der damit einhergehenden Komplikationen absehbar. Hieraus ergibt sich ein bedeutendes gesundheitsökonomisches Problem, welches eine Optimierung der therapeutischen Strategien bei Vorhofflimmern notwendig macht.

Mit dem interventionellen Vorhofohrverschluss steht ein neues Therapiekonzept zur Prävention thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Verfügung.

Am Herzzentrum der Universitätsmedizin Göttingen wurde im Zeitraum von August 2009 bis April 2016 bei 212 Patienten ein Vorhofohrverschluss durchgeführt. Hierfür wurden die *Devices AMPLATZER Cardiac Plug* und *AMPLATZER Amulet* eingesetzt. Zu den *AMPLATZER-Devices* liegen bisher wenige andere Untersuchungen vor. Die vorliegende Studie ist mit einem Follow-up-Zeitraum von 3,3 Jahren und insgesamt 674 Patientenjahren nach aktuellem Kenntnisstand eine der größten monozentrischen Untersuchungen hierzu. Zum Vergleich können am ehesten drei große Studien herangezogen werden: Tzikas et al. (2016) führten eine multizentrische Studie zu Vorhofohrverschlüssen mit dem *AMPLATZER Cardiac Plug* durch. Hierfür wurden 1047 Patienten an 22 Zentren eingeschlossen. Der Follow-up-Zeitraum betrug 13 Monate bei insgesamt 1349 Patientenjahren. Weiterhin wurden von Berti et al. (2017) 613 Patienten an 15 Zentren in Italien untersucht. Die Beobachtungsdauer dieser Studie lag bei 20 Monaten und insgesamt 896 Patientenjahren. Es liegt außerdem eine aktuelle Studie von Landmesser et al. (2018) zum *AMPLATZER Amulet* vor. Hierfür wurden an 61 Zentren insgesamt 1088 Patienten eingeschlossen, bei 950 Patienten war bisher ein Follow-up von zwölf Monaten möglich.

Die vorliegende Studie ist retrospektiv, der prä-, intra- und postoperative Verlauf folgte keinem festgelegtem Studienprotokoll. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Alle 212 Patienten, bei denen ein Vorhofohrverschluss durchgeführt wurde, wurden in die Studie eingeschlossen. Weitere Ein- oder Ausschlusskriterien wurden nicht definiert. Die Fallzahl ist mit 212 Patienten geringer als bei den genannten Vergleichsstudien. Dies ist einerseits dem monozentrischen Charakter der Studie geschuldet, andererseits ist es darin begründet, dass dadurch die erwarteten Ergebnisse schneller im

klinischen Alltag und damit zum Wohl der Patienten eingesetzt werden können. Die Patienten der untersuchten Kohorte hatten ein höheres Lebensalter, im Durchschnitt waren es 77 ± 6 Lebensjahre. Das Durchschnittsalter lag in den anderen Studien bei 75 ± 8 Jahren (Tzikas et al. 2016), 75 ± 8 Jahren (Berti et al. 2017) bzw. 75 ± 9 Jahren (Landmesser et al. 2018). Im Vergleich waren die Patienten in Göttingen etwas älter. Lediglich ein Patient der Göttinger Kohorte war jünger als 60 Jahre. Auch in den Studien von Tzikas et al. (2016), Berti et al. (2017) bzw. Landmesser et al. (2018) wird nicht von jüngeren Patienten berichtet. Zu 59 % waren die Probanden der vorliegenden Studie Männer. Der Anteil männlicher Patienten war in den anderen Studien mit 62 % (Tzikas et al. 2016), 63 % (Berti et al. 2017) bzw. 65 % (Landmesser et al. 2018) etwas höher.

Alle Patienten des untersuchten Kollektivs hatten ein hohes Schlaganfall- und Blutungsrisiko. Der durchschnittliche $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score}$ lag bei $5 \pm 1,4$, der HAS-BLED-Score betrug im Mittel $3 \pm 0,9$. Der $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score}$ wurde in den Vergleichsstudien im Mittel mit $4,5 \pm 1,6$ (Tzikas et al. 2016), $4,2 \pm 1,5$ (Berti et al. 2017) bzw. $4,2 \pm 1,6$ (Landmesser et al. 2018) angegeben und liegt damit bei der hier untersuchten Kohorte leicht höher. Der HAS-BLED-Score betrug $3,1 \pm 1,2$ (Tzikas et al. 2016), $3,2 \pm 1,1$ (Berti et al. 2017) bzw. $3,3 \pm 1,1$ (Landmesser et al. 2018) in den anderen Studien und war in allen Untersuchungen ungefähr gleich.

Aufgrund des hohen Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern steht eine Prävention von Thromboembolien im Fokus der Behandlung. Der aktuelle Goldstandard hierfür ist die Antikoagulation. Wie die Studien allerdings zeigen, sind Patienten mit Vorhofflimmern einem gleichermaßen hohen Blutungsrisiko ausgesetzt. Mehr als die Hälfte (56,3 %) der Göttinger Patienten hatten bereits eine relevante Blutung in der Vergangenheit, bei Tzikas et al. (2016) waren es 47 % der Patienten, bei Berti et al. (2017) 42 % und in der Studie von Landmesser et al. (2018) 72 % der Kohorte. Potenziert wird die Blutungsgefahr u. a. durch Vorerkrankungen und die körperliche Konstitution der Patienten, da ältere Menschen gebrechlicher sind und daher eher zu Stürzen bzw. Unfällen mit Verletzungen neigen. Ein erhöhtes Blutungsrisiko bestand bei 20,6 % der Göttinger Kohorte und war mit 35 % (Tzikas et al. 2016) und 43 % (Berti et al. 2017) in den Vergleichsstudien noch höher.

Die bisherige Standardtherapie mit oralen Antikoagulantien muss daher kritisch hinterfragt und das Kosten-Nutzen-Verhältnis neu analysiert werden.

Obwohl es sich bei Vitamin-K-Antagonisten um effektive Medikamente handelt, die sich im klinischen Alltag bewährt haben, bringen sie dennoch zahlreiche unerwünschte Begleiteffekte mit sich. Insbesondere die enge therapeutische Breite der genannten Medikamente

ist ein limitierender Faktor für den Therapieerfolg. Die notwendigen engmaschigen INR-Kontrollen sollen die optimale Dosisfindung ermöglichen, was für die Patienten allerdings eher eine Belastung im Alltag bedeutet. Aber auch bei konsequentem INR-Monitoring gelingt eine stabile Einstellung häufig nicht, da unregelmäßige Medikamenteneinnahme, Arznei-, oder auch Nahrungsmittelwechselwirkungen die Therapie negativ beeinflussen. Die *Compliance* der Patienten ist in diesem Kontext ebenfalls ein relevanter Faktor für den Behandlungserfolg. Lip et al. (2018) führten eine Studie zur *Compliance* bei der Einnahme oraler Antikoagulantien an 45361 Patienten durch, wovon 15461 mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass die Einnahme im ersten Jahr nach Therapiebeginn von 71,6 % der Patienten abgebrochen wurde. Sowohl die schwierige Kontrollierbarkeit der Vitamin-K-Antagonisten als auch die vorzeitige Beendigung der Einnahme bringen enorme Risiken für die Betroffenen mit sich: Überdosierungen können zu Blutungen führen, insbesondere zu intrakraniellen Hämorrhagien (Lip et al. 2018). Außerdem kamen Ewen et al. (2012) zu dem Ergebnis, dass diese Patienten ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko aufweisen, insbesondere bei zwei oder mehr Therapieunterbrechungen.

Als Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten können DOAKs eingesetzt werden. Einige Vorteile der DOAKs sind der schnelle Wirkeintritt, die Antagonisierbarkeit, weniger Wechselwirkungen, kein erforderliches Monitoring und die kürzere Halbwertszeit. Der letzte Aspekt ist in Notfallsituationen ein Vorteil, fordert aber im Alltag umso mehr die zuverlässige Medikamenteneinnahme, da schon kurze Therapieunterbrechungen einen Wirkungsverlust bedeuten. Aufgrund des insgesamt besseren Neben- und Wechselwirkungsprofils der DOAKs ist die Adhärenz zur Therapie zwar insgesamt besser als bei den Vitamin-K-Antagonisten, dennoch liegt diese nach zwölf Monaten bei lediglich 70-80 % (Skurk et al. 2016). Bestimmte Komorbiditäten können außerdem einen limitierenden Faktor bei der Behandlung mit DOAKs darstellen. Relevant ist v. a. die Niereninsuffizienz, die bei älteren Menschen ein häufiges Problem darstellt. In der Göttinger Studie waren 57,5 % der Patienten von einer eingeschränkten Nierenfunktion betroffen. Je nach Schweregrad der Niereninsuffizienz ist der Einsatz von DOAKs kontraindiziert oder es ist eine Dosisanpassung erforderlich, die wiederum die Wirksamkeit der Medikamente beeinträchtigen kann (Tzikas und Bergmann 2016). Die *ROCKET AF*-Studie (Patel et al. 2011), die *ARISTOTLE*-Studie (Granger et al. 2011) und die *RE-LY*-Studie (Connolly et al. 2009) verglichen die Medikamentengruppen DOAKs und Vitamin-K-Antagonisten miteinander und kamen zu dem Ergebnis, dass DOAKs bei gleicher oder besserer Effektivität in Bezug auf die Schlaganfallprävention ein geringeres Blutungsrisiko mit sich bringen. Die Blutungsgefahr ist aber dennoch relevant, da das Risiko für intrakranielle Blutungen zwar reduziert wird, aber

schwere Blutungen, insbesondere im Gastrointestinaltrakt, immer noch mit einer jährlichen Rate von 2 – 3 % auftreten (Skurk et al. 2016).

Unter Berücksichtigung dieser Faktoren ist eine dauerhafte Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern in vielen Fällen nicht die ideale Therapie. Eine effektive Präventionsmaßnahme für thromboembolische Ereignisse ohne erhöhtes Blutungsrisiko ist unbedingt erforderlich und steht mit dem interventionellen Vorhofohrverschluss zur Verfügung. Ziel dieser Arbeit war es, die Sicherheit und Effektivität dieses Verfahrens herauszustellen.

Die Eingriffe an der Universitätsklinik Göttingen wurden mit einer hohen Erfolgsquote durchgeführt. *Device success* wurde bei allen Patienten erreicht, *technical success* bei 99,5 % der Kohorte und *procedural success* bei 94,3 %. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den anderen Studien: Tzikas et al. (2016) berichten von einer Erfolgsrate von 97,3 %, bei Berti et al. (2017) gelang eine erfolgreiche Okkluderimplantation bei 95,4 % der Teilnehmer. In der Studie von Landmesser et al. (2018) konnte bei 99 % der Patienten ein Implantationserfolg verzeichnet werden. Die Studie in Göttingen war eine monozentrische Untersuchung, daher wurden die Eingriffe wiederholt von den gleichen Operateuren nach klinikinternem Standard durchgeführt, was die Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Im Rahmen der multizentrischen Studien wurden aber ebenfalls hohe Erfolgsraten verzeichnet, was für die gute Durchführbarkeit des Verfahrens spricht.

Wie jeder andere medizinische Eingriff ist auch der Vorhofohrverschluss nicht frei von Komplikationen. Vom Zeitpunkt der Implantation an traten innerhalb der ersten sieben Tage bei der Göttinger Kohorte 68 unerwünschte Ereignisse auf. Diese umfassten sowohl Major-Komplikationen wie Blutungen oder Schlaganfälle, als auch Minor-Komplikationen wie Hämatome im Bereich des Gefäßzugangs. Bei Tzikas et al. (2016) kam es zu 52 Major-Komplikationen, bei Berti et al. (2017) traten in 38 Fällen Major-Komplikationen auf. Die Zahl der Todesfälle war gering. Die prozedurale Mortalität im Göttinger Kollektiv betrug 0,5 %, wobei keine intraoperativen oder unmittelbar postoperativen Todesfälle vorkamen. In der Studie von Tzikas et al. (2016) traten acht Todesfälle in Zusammenhang mit dem Eingriff auf, die prozedurale Mortalitätsrate lag bei etwa 0,8 %. Berti et al. (2017) berichten über keine Todesfälle in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Okkluderimplantation. Bei Landmesser et al. (2018) wurden sechs Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage nach der Okkluder-Implantation verzeichnet, drei der Patienten verstarben in den ersten drei postoperativen Tagen. Die Mortalitätsrate für die ersten 30 postoperativen Tage entsprach hier etwa 0,6 %.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte bedacht werden, dass es sich bei den Patienten in allen Studien um ältere Menschen mit Komorbiditäten und dadurch erhöhtem Operationsrisiko handelte. Natürlich sollten prozedurale Komplikationen dennoch möglichst nicht auftreten. Es gilt in zukünftigen Studien Risikofaktoren zu evaluieren, die das Auftreten von Komplikationen begünstigen. Ein wichtiger Punkt ist hierbei sicher die Erfahrung der Operateure: Bei Berti et al. (2017) fiel auf, dass die Rate der prozeduralen Komplikationen mit der Zeit im jeweiligen Zentrum abnahm. Man könnte daraus schließen, dass mit der zunehmenden Etablierung des Vorhofohrverschlusses zu einem „Routineeingriff“, auch die Sicherheit für die Patienten steigen und die prozedurale Komplikationsrate abnehmen könnte.

Für die korrekte Bewertung der Wirksamkeit des Verfahrens sollte aber keine isolierte Betrachtung des peri- und unmittelbar postoperativen Zeitraums erfolgen. Vielmehr ist bei einem Vorhofohrverschluss der Langzeitverlauf entscheidend. Dieses Verfahren unterscheidet sich von anderen perkutanen Devices, bspw. der TAVI (*transcatheter aortic valve implantation*) oder dem *MitraClip*, nämlich darin, dass kein unmittelbarer Effekt nach der Implantation eintritt. Der Therapieerfolg spiegelt sich erst im langfristigen Nichtauftreten von Komplikationen wie Schlaganfällen oder Blutungen wider.

Die Komplikationsrate bei den Patienten der Universitätsklinik Göttingen im Langzeitverlauf ist gering. In einem Zeitraum von 3,3 Jahren bzw. insgesamt 674 Patientenjahren kam es lediglich zu 25 Komplikationen. Die Informationen hierzu wurden über ein telefonisches Follow-up mit den Patienten oder deren behandelnde Haus- bzw. Fachärzten eingeholt. Dies könnte dazu geführt haben, dass nicht über alle Ereignisse, insbesondere nicht über Minor-Komplikationen, berichtet wurde. In Hinblick auf die Hauptendpunkte Blutung und Schlaganfall konnten die Informationen durch die Befragten jedoch zuverlässig eingeholt werden.

In der untersuchten Kohorte kam es während des Follow-up-Zeitraums zu neun Blutungen. Eine signifikante Reduktion der Blutungsrate wurde bei den Patienten mit einem HAS-BLED-Score von 3 oder mehr verzeichnet, in der Gruppe mit einem HAS-BLED-Score von weniger als 3 konnten wir lediglich einen Trend hin zu einer geringeren Blutungsrate beobachten. Insgesamt wurde eine Reduktion des Blutungsrisikos von 74 % erreicht. Nach der Implantation des Okkluders wurde den Patienten in der Regel für drei Monate DAPT verordnet, gefolgt von einer langfristigen Monotherapie mit ASS bzw. Clopidogrel. Keine der genannten Blutungen trat unter DAPT auf. Ein fatales Blutungsereignis war darauf zurückzuführen, dass der betroffene Patient in einer externen Klinik eine orale An-

tikoagulation erhalten hatte. Die Vergleichsstudien berichten ebenfalls von einer geringen Blutungsrate. Tzikas et al. (2016) berichten von 15 Major-Blutungen und einer Risikoreduktion von 61 %, Berti et al. (2017) von insgesamt 39 Blutungen und einer Risikoreduktion von 66 %.

Zu den Langzeit-Komplikationen zählten außerdem elf Schlaganfälle und drei TIAs. Im Vergleich zum vorhergesagten Schlaganfallrisiko anhand des CHA_2DS_2-VASc -Scores konnte eine Risikoreduktion von 61 % verzeichnet werden. Ähnliche Ergebnisse erzielten Tzikas et al. (2016) mit einer Risikoreduktion von 59 % und Berti et al. (2017) mit 66 % in kürzeren Follow-up-Zeiträumen. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer bestätigt die Göttinger Studie damit nicht nur ebenfalls die Effektivität des Vorhofohrverschlusses bei der Schlaganfallprävention, sondern belegt auch erstmals deren Konstanz über einen mittelfristigen Zeitraum.

Nur eine einzige Komplikation wurde direkt durch das *Device* verursacht, es kam zu einer Dislokation eines ACP. Außerdem wurde das einzige thromboembolische Ereignis, ein Thrombus im linken Atrium, bei einem Patienten mit einem ACP festgestellt. In diesem Kontext muss betont werden, dass die Studie nicht dafür konzipiert wurde, die beiden *AMPLATZER Devices* miteinander zu vergleichen. Allerdings fiel weiterhin auf, dass es in der ACP-Gruppe tendenziell zu mehr Schlaganfällen kam (ACP $n = 8$, *Amulet* $n = 3$). Der *AMPLATZER Amulet* ist das Nachfolgemodell des *AMPLATZER Cardiac Plug* und weist einige Verbesserungen auf, wie bspw. einen voluminöseren *Plug* und mehr Verankerungshaken bei größeren *Devices*. Die geringere Komplikationsrate bei diesem *Device* könnte durch diese Optimierungen bedingt sein. Für einen fundierten Vergleich verschiedener *Devices* sind jedoch weitere Studien erforderlich.

Aufgrund des großen Einzugsgebietes der Göttinger Kohorte war eine erneute Vorstellung an der Universitätsklinik für viele Patienten nicht möglich, weshalb die Nachbetreuung häufig durch heimatnahe Ärzte erfolgte. Ein kontrolliertes echokardiographisches Follow-up wurde im Gegensatz zu den Studien von Tzikas et al. (2016) und Berti et al. (2017) nicht durchgeführt. Anhand der vorliegenden Studie sind daher keine zuverlässigen Aussagen über Leckagen oder Thromben im Bereich der *Devices* möglich. Tzikas et al. (2016) berichten von Lecks bei 12 % bzw. von *Device*-Thromben bei 4 % der Patienten, wobei hierdurch in keinem Fall Komplikationen entstanden. Bei Berti et al. (2017) konnten in vier Fällen (2 %) *Device*-Thromben festgestellt werden, von denen ein Thrombus eine TIA verursachte. Außerdem zeigte sich ein signifikantes Leck bei 12 % der italienischen Kohorte. Leckagen und Thromben bergen ein relevantes Restrisiko für Okkluder-Patienten. Um Schlaganfällen

definitiv vorzubeugen, sollte daher in zukünftigen Studien hierauf ein besonderes Augenmerk liegen. Berti et al. (2017) führten bei einem Teil der Patienten neben den Echokardiographien auch computertomographische Kontrollen durch, die Leckagen mit höherer Sensitivität zu Darstellung brachten. Dies könnte ein erster Ansatz zur Optimierung der Nachbetreuung von Okkluder-Patienten sein. Weiterhin muss erörtert werden, welche therapeutischen Konsequenzen Thromben bzw. Leckagen nach sich ziehen, eventuell ist dadurch eine erneute Antikoagulation unumgänglich. Primär sollten jedoch Strategien etabliert werden, die das Auftreten von Thromben und Leckagen verhindern. Diesbezüglich sind ebenfalls weitere Studien notwendig.

4.1 Fazit

Die vorliegende Studie liefert erste mittelfristige Ergebnisse zu Vorhofohrverschlüssen mit den *AMPLATZER Devices* in einem repräsentativen Hochrisikokollektiv. Wir konnten die Effektivität dieses Verfahrens beweisen, sowohl das Blutungs- als auch das Schlaganfallrisiko wurden dadurch erheblich reduziert. Um diese Ergebnisse zu bestätigen und das Verfahren im klinischen Alltag weiter zu etablieren, sind Studien mit größeren Fallzahlen und langer Beobachtungsdauer erforderlich. Zukünftige Untersuchungen sollten ihren Fokus unter anderem auf die Prävention prozeduraler Komplikationen legen. Außerdem müssen Strategien zur Vermeidung, Erkennung und Behandlung von *Device*-Thromben und Leckagen festgelegt werden. Der aktuelle Therapiestandard bei Vorhofflimmern ist noch immer die langfristige Antikoagulation, ein Vorhofohrverschluss ist bisher älteren Menschen mit Kontraindikationen hierfür vorbehalten. Wenn weitere Studien die gewonnenen Erkenntnisse bekräftigen, könnte die Implantation eines LAA-Okkluders die Antikoagulation ablösen und zukünftig bei immer mehr, insbesondere auch jüngeren Patienten zur Anwendung kommen.

5 Zusammenfassung

Der interventionelle Vorhofohrverschluss ist eine moderne Therapieoption für Patienten mit Vorhofflimmern und Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation. Für die Beurteilung der Sicherheit und der Effektivität dieses Verfahrens sind längerfristige Beobachtungsstudien erforderlich, da sich der Therapieerfolg im Nichtauftreten von systemischen Thromboembolien und Blutungen widerspiegelt. Um dies herauszustellen wurde die vorliegende Studie durchgeführt.

Die untersuchte Patientenkohorte umfasste 212 Patienten, bei denen in der Zeit von August 2009 bis April 2016 im Herzzentrum der Universitätsmedizin Göttingen ein interventioneller Verschluss des linken Vorhofohres durch einen *AMPLATZER*-LAA-Okkluder durchgeführt wurde. Ein telefonisches Follow-up konnte bei 197 (93 %) Patienten durchgeführt werden, die mittlere Beobachtungsdauer betrug $1244,2 \pm 756,7$ Tage bei insgesamt 674 Patientenjahren.

Aus dieser Studie ergeben sich erste mittelfristige Ergebnisse zum LAA-Verschluss durch ein *AMPLATZER-Device*. Der Implantationserfolg war hoch (*Device success* 100 %, *technical success* 99,5 %, *procedural success* 94,3 %). Alle Patienten wiesen sowohl ein hohes Risiko für systemische Thromboembolien als auch für Blutungen auf: der mittlere *CHA₂DS₂-VASc-Score* lag bei $5 \pm 1,4$ und der mittlere *HAS-BLED-Score* bei $3 \pm 0,9$. Die Langzeitergebnisse in diesem Kollektiv zeigen eine signifikante Risikoreduktion von 61 % für systemische Thromboembolien. Das Blutungsrisiko wurde um 74 % reduziert. Vergleichbaren Studien erbrachten bereits ähnliche Ergebnisse, die vorliegende Untersuchung bestätigt diese und belegt nun erstmals deren Konstanz über einen mittelfristigen Zeitraum.

Zusammenfassend konnte durch diese Studie die Effektivität des Vorhofohrverschlusses bewiesen werden, sowohl das Blutungs-, als auch das Schlaganfallrisiko wurden dadurch reduziert. Um die gewonnenen Ergebnisse zu bekräftigen und das Verfahren im klinischen Alltag zu etablieren, sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen und längerer Beobachtungsdauer erforderlich.

6 Literaturverzeichnis

Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, Arsanjani R, Siegel RJ (2014): The left atrial appendage: Anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging* 7, 1251–1265

Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA (1994): Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA* 271, 840–844

Berti S, Santoro G, Brscic E, Montorfano M, Vignali L, Danna P, Tondo C, D’Amico G, Stabile A, Saccà S, et al. (2017): Left atrial appendage closure using AMPLATZER™ devices: A large, multicenter, Italian registry. *Int J Cardiol* 248, 103–107

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Gelder V, C I, Al-Attar N, Hindricks G, et al. (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation—The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 12, 1360–1420

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, et al. (2009): Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361, 1139–1151

Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, Horton R, Sanchez JE, Bai R, Mohanty S, 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. *J Am Coll Cardiol* 60, 531–538

Ewen E, Simon, Weintraub, Kolm PG, Zhang Z, Liu X (2012): Patterns of Warfarin use and subsequent outcomes in atrial fibrillation in primary care practices. *Vasc Health Risk Manag* 587-598

Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova Natalia, Singer DE (2010): Warfarin discontinuation after starting Warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3, 624–631

Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanès F, Babuty D, Bernard A (2015): How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis* 108, 530–539

Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS (2003): Stroke epidemiology: A review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2, 43–53

- Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A (1997): Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 96, 1180–1184
- Gloekler S, Shakir S, Doblies J, Khattab AA, Praz F, Guerios É, Koermendy D, Stortecky S, Pilgrim T, Buellesfeld L, et al. (2015): Early results of first versus second generation Amplatzer occluders for left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 104, 656–665
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang YC, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001): Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 285, 2370–2375
- Granger CB, Hylek EM, Avezum A, Ezekowitz JA, Gersh BJ, Hohnloser SH, Lopez-Sendon JL, Zhu J (2011): Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365, 981–992
- Gutierrez C, Blanchard DG (2016): Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Am Fam Physician* 94, 442–452
- Hahne K, Mönnig G, Samol A (2016): Atrial fibrillation and silent stroke: Links, risks, and challenges. *Vasc Health Risk Manag* 12, 65–74
- Helms TM, Duong G, Zippel-Schultz B, Tilz RR, Kuck KH, Karle CA (2014): Prediction and personalised treatment of atrial fibrillation—stroke prevention: Consolidated position paper of CVD professionals. *EPMA J* 5, 15
- Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY (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. *J Am Coll Cardiol* 64, 1–12
- Johnson WD, Ganjoo AK, Stone CD, Srivyas RC, Howard M (2000): The left atrial appendage: Our most lethal human attachment! Surgical implications. *Eur J Cardiothorac Surg* 17, 718–722
- Kamel H, Healey JS (2017): Cardioembolic Stroke. *Circ Res* 120, 514–526
- Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, Doherty JU, Birtcher KK, Cuker A, Davidson BL, Giugliano RP, Granger CB, Jaffer AK, et al. (2015): Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 65, 1340–1360
- Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Spolveri S, Baruffi MC, Landini G, Ghetti A, et al. (2001): Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe. *Stroke* 32, 392–398

Landmesser U, Tondo C, Camm J, Diener H-C, Vince P, Schmidt B, Settergren M, Teiger E, Nielsen-Kudsk JE, Hildick-Smith D, et al. (2018): Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: One-year follow-up from the prospective global Amulet observational registry. *EuroIntervention* 14, e590-e597

Lévy S, Camm AJ, Saksena S, Aliot E, Breithardt G, Crijns H, Davies W, Kay N, Prystowsky E, Sutton R, et al. (2003): International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation: A collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *EP Eur* 5, 119–122

Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA (2010): Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation. *Stroke* 41, 2731–2738

Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM (2010): Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. *Chest* 137, 263–272

Lip GYH, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C, Phatak H (2018): Discontinuation risk comparison among ‘real-world’ newly anticoagulated atrial fibrillation patients: Apixaban, warfarin, dabigatran, or rivaroxaban. *PLOS ONE* 13, e0195950

Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey J-Y, Prins MH, et al. (2005): Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries. *Eur Heart J* 26, 2422–2434

Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Vardas PE, Aliot E, Santini M, Cobbe SM, Widdershoven JWMG, Baur LH, Levy S, Crijns HJGM (2008): Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: Follow-up of the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 29, 1181–1189

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, et al. (2011): Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365, 883–891

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CB de, Crijns HJGM, Lip GYH (2010): A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *CHEST* 138, 1093–1100

Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A (2016): The epidemiology of atrial fibrillation and stroke. *Cardiol Clin* 34, 255–268

Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, et al. The task force for the diagnosis and management of atri-

al fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 00, 1-125

Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, et al. (2014): Percutaneous left atrial appendage closure vs Warfarin for atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *JAMA* 312, 1988-1998

Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, Horton RP, Buchbinder M, Neuzil P, Gordon NT, Holmes DR (2017): 5-year outcomes after left atrial appendage closure: From the PREVAIL and PROTECT AF trials. *J Am Coll Cardiol* 70, 2964–2975

Regazzoli D, Ancona F, Trevisi N, Guarracini F, Radinovic A, Oppizzi M, Agricola E, Marzi A, Sora NC, Della Bella P, Mazzone P (2015): Left Atrial Appendage: Physiology, Pathology, and Role as a Therapeutic Target. *BioMed Res Int* 2015

Sarikaya H, Ferro J, Arnold M (2015): Stroke Prevention - Medical and lifestyle measures. *Eur Neurol* 73, 150–157

Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della BP, Nakai T, Reisman M, DiMario C, Block P, et al. (2002): Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation. *Circulation* 105, 1887–1889

Skurk C, Leistner DM, Park JW, Landmesser U (2016): Der katheterbasierte Verschluss des linken Vorhofohrs. *Internist* 57, 844–855

Stachon P, Ahrens I, Faber T, Bode C, Zirlik A (2015): Asymptomatic atrial fibrillation and risk of stroke. *Panminerva Med* 57, 211–215

Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH (2017): Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 120, 1501-1517

Tichelbäcker T, Scherner L, Puls M, Schillinger W, Adler C, Baldus S, Jacobshagen C, Hünlich M (2020): Midterm outcomes of LAA occlusion with the AMPLATZER Cardiac Plug and AMPLATZER Amulet devices in a high-risk cohort. *Sci Rep* 10, 1–7

Tzikas A, Bergmann MW (2016): Left atrial appendage closure: patient, device and post-procedure drug selection. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol* 12 Suppl X, X48–X54

Tzikas A, Samera S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G, Kefer J, Landmesser U, Nielsen-Kudsk JE, Cruz-Gonzalez I, et al. (2016): Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention* 11, 1170–1179

Tzikas A, Holmes DR, Jr, Gafoor S, Ruiz CE, Blomström-Lundqvist C, Diener HC, Cappato R, Kar S, Lee RJ, et al. (2017): Percutaneous left atrial appendage occlusion:

The Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *Europace* 19, 4-15

Wachter R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Wohlfahrt J, Wasser K, Gelbrich G, Hasenfuß G, Stahrenberg R, Liman J, Gröschel K (2013): Age-dependent yield of screening for undetected atrial fibrillation in stroke patients: The Find-AF study. *J Neurol* 260, 2042–2045

Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB (2003): Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 Through 1999. *Circulation* 108, 711–716

Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, et al. (2002): A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation- *N Engl J Med* 347, 1825-1833