

**Indikationen und Outcome des  
Linksherzohrverschlusses als Thromboembolie-  
Prophylaxe bei Patienten mit non-valvulärer  
Vorhofflimmerarrhythmie - eine Single-Center  
Erfahrung und Literaturübersicht**

eingereicht von

**Raphael Sieghartsleitner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Kardiologie**

**des LKH Univ. Klinikums Graz**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Daniel Scherr**

Graz, 15.03.2017

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 15.03.2017*

*Sieghartsleitner Raphael eh.*

# Zusammenfassung

## Indikationen und Outcome des Linksherzohrverschlusses als Thromboembolie-Prophylaxe bei Patienten mit Antikoagulations-Kontraindikation bei non-valvulärer Vorhofflimmerarrhythmie - eine Single-Center Erfahrung und Literaturübersicht

### Hintergrund

Bei Patienten die an einer Vorhofflimmerarrhythmie leiden und die einer antikoagulativen Therapie bedürfen, ist der Linksherzohrverschluss (Left atrial appendage occlusion, LAAC) laut den neuesten ESC-Guidelines eine etablierte Behandlungsalternative bei Auftreten von schweren Blutungen, ischämischen Insulten trotz Antikoagulation, fehlender Therapieadhärenz und erhöhtem Blutungsrisiko. Die Indikationen für den Herzohrverschluss sind heterogen und es besteht wenig Evidenz für das post-prozedurale Management und dem Erfolg dieser Therapie in diesen Patienten. Zusätzlich gibt es derzeit nur eine limitierte Anzahl an Zentren die über den klinischen Erfolg und die Indikationen berichteten.

### Methoden

Unser Ziel war es die Indikationen für und den klinischen Erfolg in Patienten, die sich einem Linksherzohrverschluss in unserem Tertiärzentrum unterzogen, zu untersuchen.

### Ergebnisse

23 Patienten (43% weiblich) unterzogen sich 23 LAAC-Prozeduren. Das mittlere Alter  $\pm$  Standardabweichung lag bei  $75 \pm 4$  Jahren, der mittlere CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score bei  $5,2 \pm 1,5$  und der mittlere HAS-BLED-Score bei  $4,3 \pm 1$ . Als Indikationen für den Linksherzohrverschluss wurde bei 19 Patienten (83%) eine schwere Blutung, in einem (4%) Patienten ein thromboembolisch bedingter Insult und in 3 (13%) Patienten eine Kontraindikation für antikoagulative Therapien oder andere Gründe angegeben.

In einem Fall musste die Prozedur aufgrund eines zu kleinen Herzohres abgebrochen werden. Es wurden 16 Watchman Occluder (Boston Scientific) und 6 Amplatzer Cardiac Plugs implantiert. Die Visualisierung während der Prozedur erfolgte mittels TEE. Es traten keine schweren Komplikationen auf. Die periprozedurale Aufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug 4,1 Tage (Reichweite 2-17). Das Follow-up dauerte im Mittel 256 Tage (Median 100, Reichweite 1-1435) und er-

reichte kumulative 14,5 Patientenjahre.

In 96% der Fälle war die Implantation erfolgreich. In 36% trat ein minimaler Residualfluss (<5mm) in das linke Herzohr auf und in 0% ein signifikanter Residualfluss von  $\geq 5$ mm. Während des Follow-up Zeitraumes erlitt eine Patientin einen embolischen Insult, womit sich eine Inzidenzrate von 1/14,5 Patientenjahren für embolische Insulte ergibt. Es wurde kein einheitliches Schema für die Antikoagulation im Follow-up Zeitraum verwendet.

### **Conclusio**

Die Auswertung der Daten zeigt, dass der Linksherzohrverschluss eine sichere und effektive Therapieoption für Patienten mit Vorhofflimmern, die ein hohes Blutungsrisiko oder Insulte trotz bestehender Antikoagulation aufweisen, ist.

## **Abstract**

**Indications and Outcome of left atrial appendage closure as stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation patients in whom oral anticoagulation is contraindicated – a single centre experience and literature summary.**

### **Introduction**

In patients with atrial fibrillation and an indication for oral anticoagulation, percutaneous left atrial appendage occlusion (LAAC) is, according to recent ESC guidelines, an established treatment option in case of severe bleeding, ischemic stroke despite anticoagulation, non-compliance with anticoagulation, or in patients with increased bleeding risk. However, indications are heterogeneous, and there is limited evidence for post-procedural management and outcome in these patients. Furthermore, only a limited number of centers so far reported indications in and outcome with the LAAC.

### **Methods**

Our aim was to investigate indications for and outcome in patients undergoing the LAAC procedure in a tertiary care center from 2012-2016.

### **Results**

23 patients (43% female) underwent 23 LAAC procedures. The mean age  $\pm$  SD of the patients was  $75 \pm 4$  years, mean CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc was  $5,2 \pm 1,5$  and the mean HAS-BLED score was  $4,3 \pm 1$ . As for the indication for the LAAC procedure, 19 (83%) had a severe bleeding, 1 (4%) had a thromboembolic stroke, and 3 (13%) had a contraindication for anticoagulation or another indication for the LAAC.

In one patient, the procedure had to be aborted because the left atrial appendage was too small for the LAAC implantation. 16 Watchman devices (Boston Scientific) and 6 Amplatzer Devices (St. Jude Medical / Abbott) were implanted. The procedure was performed under TEE guidance. No severe complications occurred. Total duration of hospitalisation was 4,1 days (range 2-17). The follow up duration was 256 days (median 100, range 1-1435) and cumulative 14,5 patient-years. The procedure was successful in 96% of all cases. 36% had a minimal residual flow (<5mm) into the left atrial appendage, and 0% had a significant residual flow  $\geq$ 5mm. During follow up, one patient experienced an embolic stroke, (event rate of 1 per 14,5 patient-years). There was no consistent scheme in anticoagulation after the procedure.

**Conclusion**

These data show that the LAAC is a safe and effective device for atrial fibrillation patients at high bleeding risk or with a history of stroke despite anticoagulation.

# Inhaltsverzeichnis

|   |      |
|---|------|
| Zusammenfassung.....                                | ii   |
| Abstract.....                                       | iv   |
| Inhaltsverzeichnis.....                             | vi   |
| Abkürzungen.....                                    | viii |
| Abbildungsverzeichnis.....                          | x    |
| Tabellenverzeichnis.....                            | xi   |
| 1 Einleitung.....                                   | 1    |
| 1.1 Definition.....                                 | 1    |
| 1.2 Klassifikation.....                             | 1    |
| 1.3 Epidemiologie.....                              | 1    |
| 1.4 Pathophysiologie.....                           | 2    |
| 1.4.1 Elektrophysiologie.....                       | 2    |
| 1.4.2 Remodeling.....                               | 4    |
| 1.4.3 Thromboembolie.....                           | 6    |
| 1.5 Therapie.....                                   | 6    |
| 1.5.1 Risikoevaluation.....                         | 6    |
| 1.5.2 Antikoagulation.....                          | 8    |
| 1.5.3 Antiarrhythmische Therapie.....               | 11   |
| 1.5.4 Kardioversion.....                            | 13   |
| 1.5.5 Vorhofflimmerablation.....                    | 14   |
| 1.6 Vorhofohrverschluss.....                        | 17   |
| 1.6.1 Technik des Vorhofohrverschlusses.....        | 18   |
| 1.6.2 Bildgebung.....                               | 23   |
| 1.6.3 Antikoagulation.....                          | 25   |
| 1.6.4 Indikationen.....                             | 27   |
| 1.6.5 Komplikationen.....                           | 30   |
| 1.6.6 Erfolgsrate.....                              | 32   |
| 1.6.7 Wirksamkeit als Thromboembolieprophylaxe..... | 33   |
| 2 Material und Methoden.....                        | 37   |
| 2.1 Datenbank.....                                  | 37   |
| 2.1.1 Datenfelder.....                              | 37   |
| 2.2 Statistik.....                                  | 39   |

|      |   |    |
|------|---|----|
| 3    | Ergebnisse .....  | 40 |
| 3.1  | Patientenkollektiv .....                                | 40 |
| 3.2  | Indikation .....  | 41 |
| 3.3  | Erfolgsrate .....                                       | 42 |
| 3.4  | Voruntersuchungen .....                                 | 42 |
| 3.5  | Postprozedural .....                                    | 42 |
| 3.6  | Komplikationen .....                                    | 43 |
| 3.7  | Residualfluss .....                                     | 43 |
| 3.8  | Transseptale Punktionen und atriale Septumdefekte ..... | 44 |
| 3.9  | Follow-up .....   | 45 |
| 3.10 | Wirksamkeit als Thromboembolieprophylaxe .....          | 46 |
| 3.11 | Antikoagulation .....                                   | 46 |
| 3.12 | Vergleich der Devices .....                             | 48 |
| 4    | Diskussion .....  | 50 |
| 4.1  | Patientenkollektiv .....                                | 50 |
| 4.2  | Erfolgsrate .....                                       | 50 |
| 4.3  | Komplikationen .....                                    | 51 |
| 4.4  | Residualfluss .....                                     | 51 |
| 4.5  | Vergleich des Follow-up .....                           | 53 |
| 4.6  | Insulte, Embolien und Mortalität .....                  | 54 |
| 4.7  | Antikoagulation .....                                   | 54 |
| 4.8  | Limitationen .....                                      | 56 |
| 5    | Literaturverzeichnis .....                              | 57 |

## Abkürzungen

|           |   |
|-----------|---|
| ACT       | activated clotting time   |
| AF        | Atrial Fibrillation   |
| AFFIRM    | Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management  |
| ASAP      | ASA Plavix Feasibility Study                                      |
| ASS       | Acetylsalicylsäure  |
| CAP       | Continued Access Registry   |
| CT        | Computertomographie   |
| CV        | conduction velocity   |
| DAT       | Duale Antithrombozyten Therapie                                   |
| EACTS     | European Association for Cardio-Thoracic Surgery                  |
| EAPCI     | European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions |
| ECAS      | European Cardiac Arrhythmia Society                               |
| EHRA      | European Heart Rhythm Association                                 |
| ESC       | European Society of Cardiology                                    |
| EWOLUTION | Registry on WATCHMAN Outcomes in Real-Life Utilization            |
| HRS       | Heart Rhythm Society  |
| INR       | international normalized ratio                                    |
| ISO       | International Organization for Standardization                    |
| KAGES     | Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft                      |
| LAA       | Left atrial appendage   |
| MEDDEV    | Medical Devices   |
| NMH       | Niedermolekulares Heparin   |
| NOAK      | Neue orale Antikoagulantien                                       |
| NYHA      | New York Heart Association  |
| PLAATO    | Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion        |
| PREVAIL   | Prospective Randomized Evaluation of the                          |

|            |   |
|------------|---|
|            | Watchman LAA Closure Device In Patients with AF Versus Long Term Warfarin Therapy trial |
| PROTECT AF | Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF trial  |
| ERP        | effective refractory period   |
| TIA        | Transitorisch ischämische Attacke   |
| WL         | wave length   |

## **Abbildungsverzeichnis**

|   |           |
|---|-----------|
| <i>Abbildung 1, Gerinnungskette und Angriffsstellen der NOAK.....</i>   | <i>10</i> |
| <i>Abbildung 2, Schematische Darstellung der Vorhoferregung im Normalzustand<br/>und nach Cox Maze Prozedur. ....</i> | <i>15</i> |
| <i>Abbildung 3, Schematische Darstellung der Insertion eines Pigtail-Katheters in das<br/>linke Herzohr. ....</i>     | <i>18</i> |
| <i>Abbildung 4, Watchman LAA Occlusions Device .....</i>  | <i>19</i> |
| <i>Abbildung 5, Amplatzer Cardiac Plug.....</i>   | <i>20</i> |
| <i>Abbildung 6, WaveCrest Device.....</i>   | <i>21</i> |
| <i>Abbildung 7, LARIAT Device.....</i>  | <i>22</i> |

## **Tabellenverzeichnis**

|   |           |
|---|-----------|
| <i>Tabelle 1, Aufschlüsselung des CHA2DS2Vasc und HAS-BLED Scores .....</i> | <i>8</i>  |
| <i>Tabelle 2, Patientenkollektiv.....</i>                                   | <i>41</i> |
| <i>Tabelle 3, Vergleich der Patientenkollektive.....</i>                    | <i>50</i> |

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition

Bei der Vorhofflimmerarrhythmie handelt es sich um eine tachykarde Herzrhythmusstörung, der Vorhof wird dabei unregelmäßig, zu schnell und chaotisch aktiviert, was sich im EKG als Verschwinden der P-Welle und dem Auftreten von ständigen variablen Oszillationen von kleiner Amplitude und hoher Frequenz äußert. Dabei geht die Pumpfunktion des Vorhofs aufgrund der unkoordinierten Kontraktion weitgehend verloren, was eine Verschlechterung der diastolischen Füllung und damit eine Verschlechterung der Herzfunktion verursachen kann. Zusätzlich kommt es zu einer Veränderung der Hämodynamik im Vorhof, was die Bildung von Thromben begünstigt. Gleichzeitig wird die Kammerfrequenz, die physiologischerweise vom Sinusknoten vorgegeben wird, im Falle von Vorhofflimmern durch die Leitungseigenschaften des AV-Knotens bestimmt. Dieser wird wiederum von Faktoren wie dem vegetativem Nervensystem oder eventueller antiarrhythmischer Medikation beeinflusst. (1)

## 1.2 Klassifikation

Die Unterteilung des Vorhofflimmerns erfolgt in symptomatisch oder asymptomatisch. Weiters wird noch unterschieden zwischen dem ersten Auftreten, und dem erneuten Auftreten, in diesem Fall spricht man von rezidivierendem Vorhofflimmern. Paroxysmales Vorhofflimmern ist üblicherweise innerhalb 48 Stunden selbstlimitierend, maximal dauert es 7 Tage an. Als persistierend wird es ab einer Dauer von 7 Tagen bezeichnet, als *long standing* oder lang anhaltendes Vorhofflimmern ab einer Dauer von einem Jahr. Wenn das Vorhofflimmern vom Patienten und dem Arzt akzeptiert wird und keine rhythmuserhaltenden Therapien, wie beispielsweise eine Kardioversion, durchführen möchten.

Der Begriff *lone-Fibrillation* beschreibt Vorhofflimmern ohne weitere Herzerkrankung. (2, 3)

## 1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz des Vorhofflimmerns wurde Anfang der 2000er Jahre mit 0,5 bis 1% angegeben, da die klinischen Symptome von asymptomatisch bis zu schweren

Palpitationen reichen und somit asymptotische Patienten nicht in die Berechnung der Prävalenz eingegangen sind. Für das Jahr 2014 wird die Prävalenz von Vorhofflimmern in Europa mit 1,5 bis 2% (4) angegeben. Der Prozentsatz der betroffenen Menschen in Europa erhöht sich aber mit jedem Jahr. Die Prävalenz hängt unter anderem von Alter und Geschlecht ab und reicht von 0,12-0,16% bei Menschen unter 49 Jahren bis hin zu 10-17% in der Bevölkerung ab dem 80. Lebensjahr. Auf das Geschlecht bezogen, ergibt sich eine Rate von 1,2:1 von betroffenen Männern zu Frauen. Da aber in 10-25% der Fälle das Vorhofflimmern asymptomatisch verläuft, wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz wahrscheinlich höher ist als die angegebenen 2%. (4)

Derzeit leiden geschätzte 10 Millionen Menschen in Europa unter Vorhofflimmern. Als Prognose für das Jahr 2030 sagen Zoni-Berisso et al. mit ihren derzeitigen Daten voraus, dass zwischen 14 und 17 Millionen Europäer von dieser Erkrankung betroffen sein werden. Das entspricht einer Steigerung der Prävalenz auf 2,7-3,3%. Diese große Anzahl an Patienten würde mehr als 100 Millionen ambulante Visiten und 3,5 bis 4 Millionen Aufnahmen im Krankenhaus benötigen. Von diesem Patientenkollektiv werden im Jahr 2030 insgesamt 280 000 bis 340 000 Menschen einen ischämischen Insult erleiden. (4)

## **1.4 Pathophysiologie**

Die Mechanismen hinter der Entstehung und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns sind noch immer nicht vollständig geklärt. Derzeit werden 3 wesentliche Pathomechanismen beschrieben. Diese sind fokale Ektopie, einzelne Reentry-Kreise und multiple Reentry-Kreise. Ätiologien wie beispielsweise Hyperthyreose, Herzinfarkte, chirurgische Eingriffe am Herzen, Hypertonie, kardiale Insuffizienz, Vitien etc. sind Faktoren, die diese Pathomechanismen begünstigen und auslösen können.

### **1.4.1 Elektrophysiologie**

Bei der fokalen Ektopie gibt es einen Taktgeber außerhalb des Sinusknotens. Bei einzelnen Reentry-Kreisen und multiplen Reentry-Kreisen handelt es sich um kreisende Erregungen, die einen oder mehrere sogenannte Rotoren bilden, von denen ausgehend das Vorhofmyokard erregt wird.

In physiologischem Zustand weisen Vorhofmyokardzellen einen hohen *inward rectifier* Strom ( $I_{Kr}$ ) und einen niedrigeren *pacemaker* Strom ( $I_f$ ) auf. Dadurch wird das automatische Generieren von Aktionspotentialen unterdrückt. Kommt es zu Veränderungen, die den *pacemaker* Strom verstärken und/oder den *inward rectifier* Strom vermindern, kann dies dazu führen, dass Aktionspotentiale ausgelöst werden. Die Erregung des Vorhofs durch diese veränderten Zellen wird fokale Ektopie genannt. Diese ektopen Zonen treten vor allem in den Bereichen der Pulmonalvenen auf. (5)

Die Reentry-Mechanismen sind kreisende Erregungen im Vorhof, von denen ausgehend das restliche Vorhofmyokard erregt wird. Hier werden 2 Konzepte unterschieden: Beim *leading circle* Konzept beschreibt die Erregung einen Kreis mit der kleinsten Wegstrecke, die eine Wiedererregung erlaubt, von dem aus das Aktionspotential in den restlichen Vorhof gestreut wird. Bei dem Konzept der *spiral wave* hingegen läuft die Erregungsfront aus einem Mittelpunkt heraus und ist nach außen hin konvex gebogen. Das reduziert die Leitungsgeschwindigkeit CV (*conduction velocity*), da die Bogenform impliziert, dass eine Zelle nach außen gerichtet mehrere Zellen erregen muss. Damit läuft die Erregungsfront und mit ihr die Repolarisationsfront außen langsamer als innen, was der Erregung die Form einer Spirale gibt. (6, 7)

Als Voraussetzung für Reentry-Mechanismen wird die Verkürzung der Wellenlänge (*wave length* WL) der Erregungsausbreitung gesehen. Diese wird beeinflusst durch die Refraktärzeit (*effective refractory period* ERP) und die Fortleitungsgeschwindigkeit (*conduction velocity* CV) der Erregung, was als Gleichung  $WL = ERP \cdot CV$  angeschrieben werden kann. Damit wird die Wegstrecke angegeben, die ein Impuls in einer Refraktärperiode zurücklegen kann. Je kleiner diese Wegstrecke ist, desto mehr Reentry-Kreise können im Vorhof auftreten (multiple Reentry-Kreise). Bei größerer WL treten umgekehrt weniger Reentry-Kreise auf (einzelne Reentry-Kreise). (5, 6)

Daraus kann man schlussfolgern, dass eine kurze Refraktärzeit und eine niedrige Leitungsgeschwindigkeit zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Reentry-Kreisen führen und damit das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen. Durch eine Verlängerung der Refraktärzeit durch Arzneimittel, kann die Be-

ziehung  $WL=ERP*CV$  dazu genutzt werden, um die Wellenlänge zu erhöhen und die Wahrscheinlichkeit für Vorhofflimmern zu senken. (6)

### 1.4.2 Remodeling

Das Auftreten von persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern wird zur jetzigen Zeit als eine Art Degeneration verstanden, bei der das paroxysmale Vorhofflimmern den Anfang bildet und zu den anderen Formen fortschreitet. Umbauprozesse bedingt durch das Vorhofflimmern verändern das Vorhofmyokard in einer Art, die über Verkürzung der CV und der ERP die Entstehung der beschriebenen Reentry-Kreise begünstigt und diese stabilisiert. Dieser Umbauprozess wird auch als Remodeling bezeichnet. Es setzt sich zusammen aus Modifikationen elektrischer, mechanischer, struktureller, neuraler und intrazellulärer Art. Im Folgenden werden aber nur die elektrischen, die strukturellen und die mechanischen Veränderungen näher erläutert, da die molekularbiologische Pathophysiologie nicht das Hauptthema dieser Arbeit ist. (4, 6, 8)

Das elektrische Remodeling wirkt sich an Ionenkanälen durch veränderte Phosphorylierung und Expression aus. Beim Vorhofflimmern kommt es durch ständige Aktivierung der Zellen zum vermehrten Einstrom von Kalzium. Die Zelle reagiert darauf unter anderem mit einem Herabregulieren des Kalziumstroms über Veränderungen von Kalziumkanälen. Der Kalziumstrom in die Zelle ist für die Dauer des Aktionspotentials verantwortlich, somit verkürzt sich dieses und damit das ERP. Gleichzeitig wird der Kaliumstrom, der sich aus dem *inward rectifier*  $I_{K1}$  und dem konstitutiv Acetylcholin abhängigem  $I_{KACHC}$  zusammensetzt, erhöht, welcher indirekt das Aktionspotential nochmals verkürzt. Das Verkürzen des Aktionspotentials wiederum stabilisiert die Reentry-Rotoren und macht das atriale Myokard auf diese Weise anfälliger für Vorhofflimmern und begünstigt die Aufrechterhaltung der Arrhythmie. (6, 8)

Strukturell wird durch eine vermehrte Fibrose des Myokards die Zellarchitektur gestört. Die Fibrose konnte bei Vorhofflimmer-Patienten durch Biopsien bestätigt werden (9), wobei man eine Fibrosierung des Vorhofs beispielsweise auch bei Kardiomyopathien und Erkrankungen der Herzklappen finden kann, welche gleichzeitig als Risikofaktoren für Vorhofflimmern gelten.

Die Fibrose führt zum Wachstum von perimysialem Bindegewebe, was die elektri-

sche Kopplung der Herzmuskelfasern behindert und die Leitungsgeschwindigkeit herabsetzt. Die Übertragung der Erregung wird zusätzlich nicht überall gleich eingeschränkt. Dadurch kommt es zu einer heterogenen Weiterleitung und damit zu einer elektrischen Dissoziation der Erregungsfront. Beide Effekte tragen dazu bei, Reentry-Kreise zu ermöglichen und können damit auch für Vorhofflimmern verantwortlich sein.

Auf lange Sicht trägt das strukturelle Remodeling zur Progression des Vorhofflimmerns zu persistierenden Formen bei. (6, 8).

Aus mechanischer Sicht wird die Kontraktilität des Vorhofs herabgesetzt und die atriale Compliance erhöht, was eine erhöhte Dehnung der Vorhofwand bedingt. Vorhofflimmern löst somit eine Dilatation des Vorhofs aus. (10) Es wird davon ausgegangen, dass die Einschränkung der Kontraktilität durch die hohe Kalziumkonzentration aufgrund der häufigen Depolarisierungen verursacht wird.

Als Folge der unkoordinierten Erregung des Vorhofs kommt es zur Verringerung der diastolischen Füllung des Ventrikels, was sich negativ auf die Auswurfleistung des Herzens auswirkt. Abhängig von der Überleitung der Erregungen auf die Ventrikel kann bei einer lange andauernden Tachykardie zusätzlich eine Tachykardiomyopathie auftreten. (11)

Somit führt Vorhofflimmern zur funktionellen Schädigung der Ventrikel und diese wiederum zur Schädigung des Vorhofs. Die Vorhofschädigung ist mit einem Remodeling des Atriums verbunden, was wiederum Vorhofflimmern begünstigt. Beide Störungen der physiologischen Herzfunktion verstärken sich im Sinne eines Circulus vitiosus gegenseitig. (6)

Es konnte aber gezeigt werden, dass zumindest die Veränderungen durch das Remodeling auf elektrischer und kontraktile Ebene reversibel sind. Die Verkürzung der Refraktärzeit bildet sich nach der Wiederherstellung des Sinusrhythmus innerhalb von Tagen zurück, auch wenn das Vorhofflimmern Monate bis Jahre persistierte. Die Zeitspanne, bis die negativen Effekte auf die Kontraktilität des atrialen Myokards verschwinden, ist von der Dauer des Vorhofflimmerns abhängig und reicht von Tagen bis Monaten. Die Reversibilität der strukturellen Veränderungen ist ein langwierigerer Prozess, wobei manche dieser Umbaugänge sogar irreversibel sein könnten. (12)

### 1.4.3 Thromboembolie

Die wichtigste Komplikation des Vorhofflimmerns stellt aber die Thromboembolie und nicht das Remodeling des Vorhofes dar. Zur Bildung von Blutgerinnsel im linken Vorhof kommt es, wenn drei Faktoren, auch bekannt als Virchow'sche Trias, zusammenspielen. Diese sind: gestörte Hämodynamik, Endothelschaden und Hyperkoagulabilität.

Die veränderte Hämodynamik entsteht durch den verlangsamten Blutfluss im Vorhof aufgrund des Verlusts der geordneten Kontraktion sowie der Dilatation. (13, 14) Als Besonderheit sind hier die Herzohren, vor allem das linke, zu erwähnen, da in ihm >90% der Thromben entstehen. (14)

Endothelschäden wurden in Studien im linken Atrium gefunden, gekoppelt mit Fibrose und einer Entzündungsreaktion. (13, 14)

Als Korrelat für die Hyperkoagulabilität wurden ein erhöhter Fibrinumsatz, erhöhte Prothrombinfragmente sowie erhöhte Werte des von Willebrandt Faktors und des tissue Factors festgestellt. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass die Aktivierung der Thrombozyten bei Vorhofflimmern begünstigt wird, was in Zusammenhang mit der verschlechterten Hämodynamik stehen soll. (13)

Diese Veränderungen erfüllen alle drei Kriterien der Virchow'schen Trias und tragen zur Bildung von Thromben und somit zum Risiko für Schlaganfälle bei.

## 1.5 Therapie

Das Vorhofflimmern wird sofern möglich kausal, ansonsten symptomatisch therapiert. Die symptomatische Therapie kann weiter in Frequenz- und Rhythmuskontrolle unterteilt werden. Einen wesentlichen Teil der Therapie, der in dieser Arbeit hervorgehoben werden soll, stellt aber das Vermeiden von Komplikationen, also der Thromboembolien, dar. (15)

### 1.5.1 Risikoevaluation

Um Patienten richtig zu behandeln, sie also keinem Risiko auszusetzen, das den Nutzen einer Therapie übersteigt, wurden Kategorisierungen entwickelt, die verschiedene Prädiktoren für embolische Geschehen, insbesondere Schlaganfälle, berücksichtigen. Diese Prädiktoren wurden im CHADS<sub>2</sub>- und im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score zusammengefasst.

Der CHADS<sub>2</sub> Score setzt sich aus *congestive heart failure, hypertension, age, dia-*

*betes* und *stroke* zusammen, letzterer wird doppelt gewichtet. Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc wurde um *vascular disease*, *age* und *sex category* erweitert. Aufgeschlüsselt sind dies folgende Kriterien: *congestive heart failure* steht für eine Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion, weiters werden eine arterielle Hypertonie, ein Alter von >65 Jahren, Diabetes mellitus und bereits stattgefundene Schlaganfälle, TIA's oder Thromboembolien, welche doppelt gewichtet werden, berücksichtigt. Die Erweiterung für den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc sind vaskuläre Erkrankungen, die beispielsweise durch vorausgegangene Myokardinfarkte, koronare Bypass Operationen oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit angezeigt werden, weibliches Geschlecht und das Alter, welches unterteilt wird in >65 und >75 Jahre. Ein Alter von >65 Jahren wird dabei einfach und >75 Jahre doppelt gewichtet.

Der Vorteil der erweiterten Parameter des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Scores liegt darin, dass sogenannte „*truly low risk*“ Patienten, also Patienten mit sehr geringem Risiko für thromboembolische Komplikationen, erkannt werden können. Gleichzeitig liegt keine Unterlegenheit in der Erfassung von gefährdeten Patienten gegenüber dem CHADS<sub>2</sub>-Score vor. In Zahlen ausgedrückt ergibt das, dass Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 0 ein Risiko von 0,84% bis 3,2% für einen Insult pro Jahr haben. Im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc kann hier eine feinere Unterscheidung gemacht werden: 0 Punkte entsprechen 0,84%, 1 Punkt entspricht 1,75%, 2 Punkte entsprechen 2,69% und 3 Punkte entsprechen einem Risiko von 3,2%. Das Erkennen der Patienten, die der *truly low risk* Gruppe zuzuordnen sind, ist für die Therapie entscheidend, da bei Patienten unter 65 Jahren oder jenen, die an einem *lone atrial fibrillation* leiden, im Falle einer Antikoagulationstherapie die Risiken gegenüber dem Nutzen überwiegen.

Als Anwendungsempfehlung wird in den Guidelines der ESC aus dem Jahr 2016 eine orale Antikoagulation ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score ab 2 bei Männern und ab 3 bei Frauen, also sobald zwei der Kriterien zutrifft, mit der Klasse I Evidenzgrad A empfohlen. Für Antikoagulation ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score von 1, beziehungsweise 2 wird eine IIa/B Empfehlung abgegeben. Diese kann durch Gabe eines Vitamin K-Antagonisten wie Phenprocoumon oder Acenocoumarol mit einem Zielbereich der INR von zwischen 2 und 3 oder durch die sogenannten „NO-AKs“, die *novel oral anticoagulants*, erfolgen. (3)

Da eine antikoagulative Therapie mit einem Risiko für Blutungen verbunden ist, muss auch hier eine Abwägung zwischen Nutzen und Risiko stattfinden. Hierfür

steht mit dem HAS-BLED-Score ein praktikables Werkzeug zur Verfügung. Im HAS-BLED-Score finden folgende Faktoren Eingang: *hypertension, abnormal liver or renal function, stroke, bleeding history, labile INR, elderly* und *drugs*. Genauer handelt es sich dabei um eine arterielle Hypertonie, renale oder hepatische Dysfunktion, stattgefundenen Schlaganfälle, vorausgegangene Blutungen oder eine Prädisposition dazu, instabile INR, Patienten älter als 65 Jahre und die Einnahme von Medikamenten oder Alkohol. Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass Leber- und Nierendysfunktion sowie Medikamente und Alkohol jeweils für sich einen Punkt erhalten, alle anderen sind einfach gewertet.

Der HAS-BLED-Score alleine soll aber nicht dazu verwendet werden, Patienten eine orale Antikoagulationstherapie vorzuenthalten. Er soll Ärzte darauf aufmerksam machen, bei Patienten, die einem hohen Blutungsrisiko ausgesetzt sind, behandelbare Risikofaktoren, wie beispielsweise Alkoholkonsum oder die Einnahme von nicht steroidal Antirheumatika auszuschalten. (3, 16)

| CHA2DS2Vasc                                    | Score | HAS-BLED                 | Score   |
|--|-------|--------------------------|---------|
| Herzinsuffizienz/linksventrikuläre Dysfunktion | 1     | Arterielle Hypertonie    | 1       |
| Arterielle Hypertonie                          | 1     | Leber/Nierendysfunktion  | 1 bis 2 |
| Alter >75 Jahre                                | 2     | Stroke                   | 1       |
| Diabetes mellitus                              | 1     | Blutungsanamnese         | 1       |
| Stroke/TIA                                     | 2     | Instabile INR            | 1       |
| Vaskuläre Erkrankungen                         | 1     | Medikamente oder Alkohol | 1 bis 2 |
| Alter >65 Jahren                               | 1     |                          |         |
| Geschlecht                                     | 1     |                          |         |
| Maximale Punktzahl                             | 9     |                          | 9       |

**Tabelle 1.** Aufschlüsselung des CHA2DS2Vasc und HAS-BLED Scores

### 1.5.2 Antikoagulation

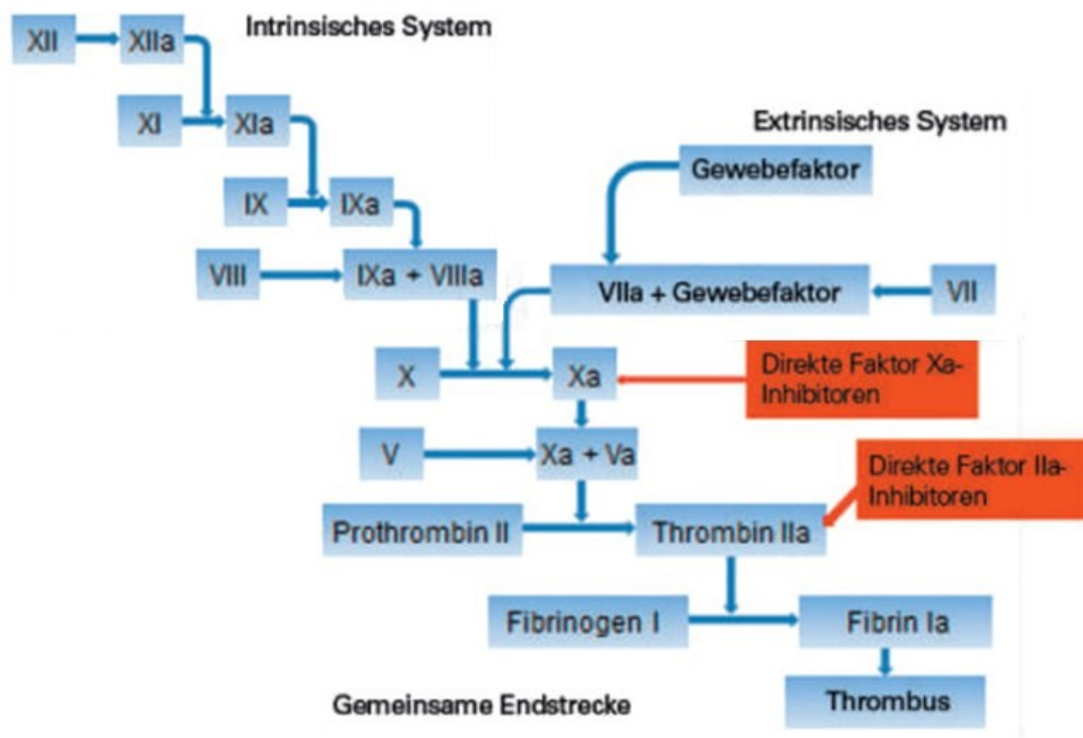
Als Therapiemöglichkeiten werden in den ESC Richtlinien Vitamin K-Antagonisten oder eine Substanz der NOAKs (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban oder Dabigatran) angeführt, wobei eine Klasse I, Evidenzgrad A Empfehlung abgegeben wird,

eine Substanz aus der Klasse der NOAKs zu verwenden. Eine Empfehlung für einen speziellen aus den vier angeführten Wirkstoffen wird nicht abgegeben. (3) Die oralen Vitamin K-Antagonisten waren die ersten Substanzen die bei Vorhofflimmern zur Insultprophylaxe eingesetzt wurden. Mit ihnen konnte eine Reduktion der Schlaganfälle um 66% und eine Reduktion der Mortalität um 25% erreicht werden. Ihr Einsatz gestaltet sich aber aufgrund der geringen therapeutischen Breite als aufwändig, da diese häufige Kontrollen der INR und eventuelle Dosisanpassungen notwendig macht. Sie sind aber nach wie vor die einzige verfügbare Therapie bei valvulärem Vorhofflimmern. (3)

Die NOAKs bieten gegenüber den VKA den Vorteil des schnellen Einsetzens der Wirkung, bei Vitamin K-Antagonisten wird die vollständige Wirkung erst nach mehreren Tagen erreicht. Die Patientenfreundlichkeit ist wesentlich erhöht, da die regelmäßigen INR Kontrollen beim Arzt nicht notwendig sind. Ein weiterer Vorteil ist die kurze Halbwertszeit der NOAKs, die im Bereich von 5 bis 17 Stunden liegt, was das perioperative Management erleichtert. Die kurzen Halbwertszeiten verlangen aber eine strikte Adhärenz der Patienten zur Therapie, da die antikoagulative Wirkung ebenso schnell verschwindet. (3)

Als Nachteil wird in den Leitlinien das teilweise Fehlen von spezifischen Antidotem zu den neuen Substanzen genannt. Da aber mit Andexanet (17) und Ciraparantag (18) zwei Antidote in klinischen Studien derzeit getestet werden (19) und der Antikörper Idarucizumab als Antidot für Dabigatran bereits von der FDA zugelassen worden ist (20), wird sich dieser Nachteil in der nächsten Zeit relativieren.

Die *novel oral anticoagulants* hemmen den Gerinnungsfaktor IIa beziehungsweise Thrombin oder den Faktor Xa. Durch die Hemmung des Faktors Xa wird die Bildung von Thrombin aus Prothrombin verhindert. Bei der Hemmung des Faktors IIa ist direkt das Enzym Thrombin der Angriffspunkt des Wirkstoffes. Somit wird die Gerinnungskaskade in den letzten Reaktionen gestört und die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen unterbunden. Durch die Hemmung des Faktors Xa wird die Gerinnung am Beginn der Endstrecke unterbrochen.



**Abbildung 1.** Gerinnungskaskade und Angriffsstellen der NOAK

Dabigatran ist ein direkter Thrombin Inhibitor und wurde in der RE-LY Studie mit dem Vitamin K-Antagonisten Warfarin verglichen. Abhängig von der Dosis war Dabigatran Warfarin überlegen beziehungsweise nicht unterlegen was das Auftreten von Schlaganfällen und systemischen Embolien betrifft. Die höhere Dosierung erhöhte aber das Risiko von gastrointestinalen Blutungen und bei beiden Dosierungen wurde ein nicht signifikanter Anstieg von Myokardinfarkten beobachtet. Trotzdem wurde ein signifikanter Rückgang der Mortalität bezogen auf vaskuläre Ursachen und eine als „borderline-signifikant“ bezeichnete Senkung der Gesamtmortalität festgestellt. (3)

Rivaroxaban als Hemmer des Faktors Xa wurde in der ROCKET-AF Studie für nicht unterlegen gegenüber Warfarin befunden in Bezug auf Insult und systemische Embolien. Es konnte eine signifikante Senkung der Schlaganfälle aufgrund von Einblutungen und von intrakraniellen Blutungen gezeigt werden. Die Gesamtmortalität und die Häufigkeit von ischämischen Insulten wurden aber nicht reduziert. (3)

Als weiterer Faktor Xa Hemmer wird in der Guideline der ESC Apixaban angeführt. Es wurde in der ARISTOTLE Studie mit Warfarin verglichen und war bezo-

gen auf das Auftreten von Schlaganfällen, systemischen Embolien, schweren Blutungen und der Gesamtmortalität überlegen. Auch das Auftreten von intrakraniellen Blutungen und hämorrhagischen Insulten war geringer als bei Warfarin. Die Zahl der ischämischen Schlaganfälle war aber nicht verringert. (3)

Als letztes NOAK wird Edoxaban beschrieben. Dieses wurde in der ENGAGE AF-TIMI48-Studie mit Warfarin verglichen. In einer Dosierung von einmal 60mg täglich konnte das Auftreten von Schlaganfällen, Embolien sowie Blutungen signifikant gesenkt werden. Eine Dosierung von 30mg pro Tag erreichte eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Warfarin bei gleichzeitiger Senkung von Blutungskomplikationen um 53%. (3)

### **1.5.3 Antiarrhythmische Therapie**

Als symptomatische Therapie gibt es zwei mögliche Strategien: die Frequenz- und die Rhythmuskontrolle.

Die Frequenzkontrolle zielt darauf ab, bei einer Tachyarrhythmia absoluta die Kammerfrequenz in einem Bereich zwischen 60 und 110 Schlägen pro Minute zu stabilisieren. Für die Normalisierung der Frequenz werden Betablocker, Kalziumantagonisten wie Verapamil oder Diltiazem sowie Digitalispräparate eingesetzt. Bei symptomatischer Bradyarrhythmia absoluta ist eine Indikation für eine Schrittmacherimplantation gegeben. Bei einer therapierefraktären Tachykardie können mit einer AV-Knoten Ablation und der Implantation eines Schrittmachers die Symptome zu therapieren. (3)

Die Strategie der Rhythmuskontrolle versucht einen Sinusrhythmus erneut herzustellen und diesen zu erhalten. Dafür werden laut den Leitlinien Amiodaron, Sotalol, Propafenon, Flecainid, Dronedaron, Chinidin und Betablocker eingesetzt. Chinidin, das als Natriumkanalblocker zu den Klasse 1a Antiarrhythmika gehört, verursacht aber eine QT-Zeit Verlängerung und erhöhte in einer Metaanalyse die Mortalität, weswegen es nicht mehr verwendet wird.

Flecainid und Propafenon aus der Klasse 1c der Antiarrhythmika erhöhen die Wahrscheinlichkeit, einen Sinusrhythmus zu erhalten, sind aber bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder linksventrikulärer Dysfunktion kontraindiziert.

Sotalol und Amiodaron fallen als Kaliumkanalbocker in die Klasse III. Sotalol ist Amiodaron in der Erhaltung eines Sinusrhythmus unterlegen, ausgenommen bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit. Amiodaron hingegen kann im Gegen-

satz zu den bisher genannten Wirkstoffen auch bei einer strukturellen Herzerkrankung verabreicht werden. Es kann aber zu einer QT-Zeit Verlängerung kommen, weswegen das QT Intervall genau beobachtet werden sollte.

Dronedaron ist ein Multikanalblocker. Es ist Amiodaron in Studien zwar unterlegen, weist im Gegenzug aber eine geringere Toxizität auf.

Die Therapie mit Antiarrhythmika sollte mit sichereren und dafür eventuell weniger effizienten Substanzen begonnen werden, bevor auf Wirkstoffe mit höherer Toxizität zurückgegriffen wird. (3)

Beide möglichen Therapiestrategien wurden in der AFFIRM-Studie miteinander verglichen. Hier wurde eine statistisch nicht signifikant erhöhte kumulative Mortalität in der Gruppe der rhythmuskontrollierten Patienten festgestellt und eine statistisch signifikante Steigerung der Hospitalisationen. Bei der Rhythmuskontrolle wurde bei den Patienten auch ein erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen der Therapie beobachtet.

Als spezielle Form der Rhythmuskontrolle ist die Vorhofflimmerablation zu erwähnen. Sie ist bei Durchführung in erfahrenen Zentren durch speziell geschultes Personal effektiver als die Therapie mit Antiarrhythmika in der Erhaltung eines Sinusrhythmus, während die Komplikationsraten beider Therapien in einem ähnlichen Bereich liegen. Vor allem Patienten, die die antiarrhythmische Therapie nicht tolerieren, trotz antiarrhythmischer Therapie Vorhofflimmerepisoden erleben oder an paroxysmalen Vorhofflimmern leiden und eine interventionelle Vorgehensweise bevorzugen profitieren von der Vorhofflimmerablation. Auf die Technik der Vorhofflimmerablation wird im Kapitel 1.5.5 näher eingegangen. (3, 21)

Es muss aber beachtet werden, dass die Frequenzkontrolle beziehungsweise die medikamentöse Rhythmuskontrolle alleine nicht ausreichen, um thromboembolische Geschehen zu verhindern und die Notwendigkeit einer Antikoagulation hier weiterhin gegeben ist.

Für die Vorhofflimmerablation liegen bezüglich der Antikoagulation noch sehr wenige Daten vor, weshalb eine antikoagulative Therapie die den allgemeinen Empfehlungen zur Antikoagulation entspricht vorgeschlagen wird. (3)

#### 1.5.4 Kardioversion

Eine Kardioversion ist bei persistierendem Vorhofflimmern immer dann eine mögliche Therapieoption wenn trotz einer Frequenzkontrolle Symptome des Vorhofflimmerns persistieren, bei Einleiten einer rhythmuskontrollierten Therapie oder als Akutmaßnahme, wenn ein Patient aufgrund der Rhythmusstörung hämodynamische Instabilität aufweist, wie es beispielsweise bei einer ausgeprägten Bradyarrhythmia absoluta der Fall sein kann. Wichtig ist, dass bei einer Kardioversion bei Vorhofflimmern, welches länger als 48 Stunden andauert oder dessen Beginn unbekannt ist, entweder eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt wird oder eine dokumentierte Antikoagulation seit mindestens 3 Wochen bestehen muss. Ansonsten können im Vorhof haftende Thromben losgerissen werden und zu Embolien führen.

Die Kardioversion kann elektrisch oder medikamentös durchgeführt werden, auf beide Arten soll hier nur kurz eingegangen werden.

Bei der elektrischen Kardioversion wird der Patient in eine Kurznarkose versetzt und mittels biphasischem externem Defibrillator versucht einen Sinusrhythmus wiederherzustellen. Komplikationen ergeben sich aus der Kurznarkose und möglichen Arrhythmien bei falscher Durchführung sowie einem 1-2% Risiko für Thromboembolien, welches durch adäquate Antikoagulation aber reduziert werden kann. Die elektrische Kardioversion ist das empfohlene Vorgehen bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität.

Bei der medikamentösen Kardioversion wird ein Antiarrhythmikum intravenös oder oral verabreicht. In den Guidelines werden Flecainid, Propafenon, Amiodaron, Ibutilid, Sotalol, Betablocker, Kalziumantagonisten und Digitalis Präparate angeführt. Die Entscheidung welcher Wirkstoff eingesetzt wird, wird aber aufgrund der unklaren Datenlage von den Kontraindikationen, Nebenwirkungen und/oder Kosten abhängig gemacht. Für Patienten mit *recent onset AF* wird Flecainid oder Propafenon empfohlen, falls keine strukturelle Herzerkrankung vorliegt. Falls eine solche Erkrankung besteht, soll Amiodaron eingesetzt werden. Die Nebenwirkungen ergeben sich aus denen der eingesetzten Substanzen und deren proarrhythmischen Eigenschaften. (3)

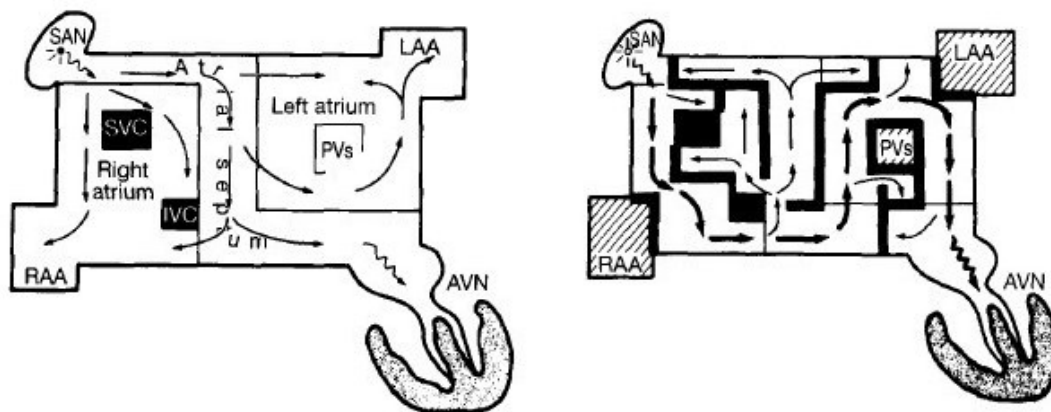
Eine neuere Substanz wurde mit Vernakalant zugelassen und war im direkten Vergleich mit intravenösem Amiodaron signifikant überlegen in der Rate der Rhythmuskonversionen innerhalb von 90 Minuten nach Verabreichung. Vernakalant hat

eine hohe Sicherheit durch seine bessere Verträglichkeit. Nebenwirkungen reichen von Geschmacksveränderungen, Husten, Parästhesien und Übelkeit bis hin zu Hypotonie, welche besonders bei Patienten mit Herzinsuffizienz ausgeprägt ist. In den Guidelines wird Vernakalant für Kardioversionen bei Patienten mit bis zu moderater struktureller Herzerkrankung mit der Klasse IIB Evidenzgrad B empfohlen. Kontraindikationen stellen unter anderem eine Herzinsuffizienz der Stufe NYHA III-IV, ein akutes Koronarsyndrom in den letzten 30 Tagen oder eine vorliegende Hypotension dar. (3, 22)

Nach einer Kardioversion kommt es bei Patienten, die länger als 48 Stunden einem Vorhofflimmern ausgesetzt sind, aufgrund des atrialen Remodelings zu einem sogenannten *atrial stunning*, einer mechanischen Funktionsbeeinträchtigung des Vorhofs, welche wiederum durch Hämostase die Bildung von Thromben begünstigt. Deshalb ist es notwendig, nach einer Kardioversion eine Antikoagulation fortzuführen beziehungsweise mit der Kardioversion eine Antikoagulation einzuleiten. Der Zeitraum soll dem des *atrial stunnings* entsprechen (23). Da dieser aber von der Dauer des Vorhofflimmerns abhängig ist, wird in den Leitlinien generell eine Antikoagulation für mindestens 4 Wochen nach der Kardioversion empfohlen wenn keine Risikofaktoren für einen Insult vorliegen. Bei Vorliegen von Risikofaktoren die einen Schlaganfall begünstigen, ist eine lebenslange antikoagulative Therapie empfohlen. Bei Patienten mit einer definitiven Dauer von unter 48 Stunden kann von einer transösophagealen Echokardiographie bzw. einer Antikoagulation abgesehen werden. (3)

### **1.5.5 Vorhofflimmerablation**

Die Vorhofflimmerablation zielt darauf ab, durch chirurgische oder interventionelle Eingriffe die Rhythmusstörung kausal zu behandeln. Dr. James Cox etablierte 1986 ein chirurgisches Verfahren zur Durchbrechung der Reentry-Kreise in den Vorhöfen durch multiple Inzisionen, um durch die Vernarbung der gesetzten Schnitte die Ausbreitung der Vorhoferregung vorzugeben. Dabei werden auch gleichzeitig beide Vorhofohren und die Pulmonalvenen isoliert. Die endgültige Ausführung der Ablation, die Dr. Cox entwickelte, war die Maze-III Prozedur. Diese zielt darauf ab, alle anatomisch möglichen Reentry-Kreise in beiden Atrien zu durchbrechen. (24)



**Abbildung 2.** Schematische Darstellung der Vorhoferregung im Normalzustand und nach Cox Maze Prozedur, die dick gezeichneten Linien stellen die gesetzten Läsionen dar.

Die Pulmonalvenen spielen besonders als Loci für die fokale Ektopie eine große Rolle, da Vorhofmyokard in die Mündungen der Venen reicht, welches sich nicht gänzlich gleich dem normalen Gewebe in den Vorhöfen verhält. Elektrophysiologisch wurden kleine  $I_{K1}$  und eine Suszeptibilität für Kalzium-abhängige Arrhythmie-mechanismen gefunden. Diese führen zu einer erhöhten Neigung zu Automatismen. In den Pulmonalvenen liegen weiter eine verkürzte Dauer des Aktionspotentials sowie eine Heterogenität in den Refraktärzeiten und Leitungseigenschaften vor, welche ein Substrat für Reentry-Kreise bilden. Bei Patienten mit einem lang anhaltenden persistierenden Vorhofflimmern verliert die fokale Ektopie als Auslöser der Flimmerarrhythmie an Bedeutung, da es zum atrialen Remodelling und dem Etablieren neuer Reentry-Kreise kommt, welche dann die Arrhythmie aufrechterhalten. (25)

Darauf aufbauend wurde von Chirurgen die Effizienz einer Ablation getestet, welche auf die Pulmonalvenen beschränkt war. (26) Als Weiterentwicklung versuchten Elektrophysiologen die Maze-Ablationen minimal invasiv mittels Katheter durchzuführen, was nur mit mäßigem Erfolg und einer hohen Komplikationsrate verbunden war. Mehr Erfolg brachte der Ansatz, die sogenannten *focal triggers* des Vorhofflimmerns gezielt auszuschalten. Diese Herangehensweise hat sich in weiterer Folge aufgrund der minimaleren Invasivität durchgesetzt.

Aufgrund von Pulmonalvenenstenosen durch Ablationen in den Ostien der Venen wurden die Läsionen, um die Pulmonalvenen abzugrenzen, im Atrium entweder segmental oder als *wide area circumferential ablation* gesetzt. Wobei gezeigt werden konnte, dass die *wide area circumferential* Vorgehensweise effektiver ist als

die segmentale Ablation. Als Visualisierung kommen bei diesen Verfahren ein 3D-elektroanatomisches Mapping, eine konventionelle Durchleuchtung oder eine intracardiale Echokardiographie zum Einsatz. (25)

Da aber in Patientengruppen mit persistierendem oder *long standing* Vorhofflimmern bei einer Ablation, die die Pulmonalvenen als Hauptangriffspunkt hat, eine hohe Rezidivrate beobachtet werden konnte, werden bei diesem Typ des Vorhofflimmerns lineare Ablationen gesetzt, die an die Cox-Maze-III Prozedur angelehnt sind. Am häufigsten passiert dies im Bereich des Daches des linken Vorhofs und des Mitralisthmus, welcher sich zwischen der linken inferioren Pulmonalvene und der Mitralklappe sowie zwischen dem Vorhofsdach und dem Mitral annulus befindet. Im Expertenkonsens der HRS/EHRA/ECAS wird empfohlen, nicht bei jedem Patienten zur Pulmonalvenenisolation zusätzliche Läsionen zu setzen, da Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern nach diesem Eingriff zu Vorhofflattern des linken Atriums neigen. Bei Patienten mit persistierender Vorhofflimmerarrhythmie wird im Expertenkonsens ein schrittweises Vorgehen empfohlen, bei dem mit einer Pulmonalvenenisolation begonnen und mit zusätzlichen Ablationslinien fortgeföhren wird, bis ein Sinusrhythmus erreicht wurde. In der Guideline der ESC wird für das persistierende Vorhofflimmern ebenso die Pulmonalvenenisolation erwähnt, da neue Daten darauf hinweisen, dass diese Vorgehensweise einer ausgedehnten Ablation zumindest Nicht-Unterlegen ist. Für komplexere Ablationstechniken wird eine unzureichende Datenlage angeführt, als dass sie derzeit empfohlen werden können. (3, 25)

Triggerareale außerhalb der Pulmonalvenen können ebenso aufgespürt und ablatiert werden. Diese Loci können beispielsweise in der Hinterwand des linken Atriums, den Venae cava superior et inferior sowie im Sinus coronarius, im Bereich der Crista terminalis, der Fossa ovalis, des Marshall'schen Ligaments und in der Nähe der Annuli der Segelklappen liegen.

Als weiterer Auslöser und damit Ziel der Ablation kommen Regionen mit *complex fractionated atrial electrograms* in Frage. Hierbei handelt es sich um fraktionierte Potentiale oder solche mit einer Zykluslänge <120ms. Diese Regionen werden flächig ablatiert. Die Anwendbarkeit der Ablation wird bei diesem Verfahren aber von der benötigten Fläche, also der betroffenen Regionen im Vorhof, limitiert. (25)

## 1.6 Vorhofohrverschluss

Aufgrund von Limitationen in der pharmakologischen Behandlung von Vorhofflimmern und dem Auftreten von arteriellen Embolien wird die Entwicklung neuer Behandlungstechniken angetrieben. Ähnlich der Vorhofflimmerablation gibt es chirurgische und interventionelle Maßnahmen, um das Risiko für Insulte zu minimieren. Da sich zum Großteil im Ohr des linken Vorhofs die Bildung von Thromben abspielt (14), ist die zugrunde liegende Idee diesen Bereich vom restlichen kardiovaskulären System zu trennen. Bereits 1949 wurde die erste chirurgische Behandlungsstrategie, die Entfernung des Herzohrs während einer Herzoperation, zur Reduktion des Thromboembolierisikos in einem Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt. Dieser Patient blieb nach der Operation trotz bestehender Vorhofflimmerarrhythmie frei von weiteren arteriellen Embolien. (27) Die Entfernung des Herzohrs wird zwar seit Jahrzehnten durchgeführt, aber aufgrund der erforderlichen speziellen Technik und der Verlängerung des operativen Eingriffs, konnte sich die Entfernung des Vorhofohres nicht durchsetzen. Zusätzlich wird diese Operationstechnik nur angewandt, wenn auch gleichzeitig ein herzchirurgischer Eingriff, beispielsweise eine Maze-III Prozedur, durchgeführt wird. Als alternative Vorgehensweise zur Verschließung des Herzohres kann das Ostium des Vorhofohrs vernäht werden. Studien zeigten aber, dass die Exzision die effektivere der beiden Methoden ist. (28)

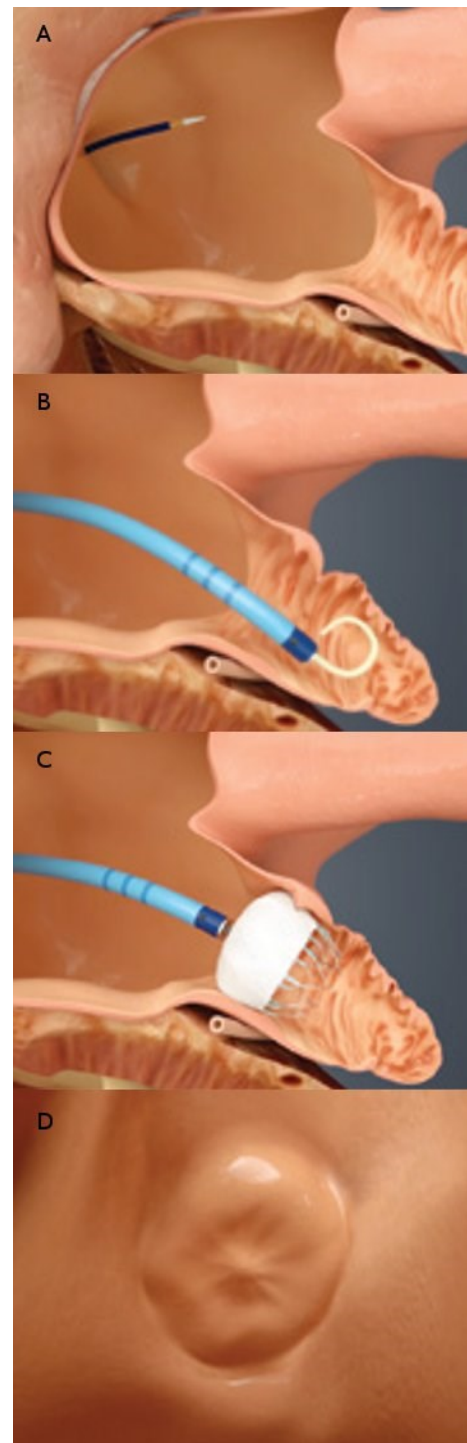
Eine neuere, weniger invasive Technik, um das Herzohr zu verschließen wurde mit dem sogenannten *LARIAT*-Device entwickelt. Hierbei wird das Herzohr im epikardialen Raum mit einer Schlinge umfasst und das Ostium durch Zuziehen dieser verschlossen.

Als Methode, die den Zugang zum epikardialen Raum nicht benötigt, wurde 2001 von Elektrophysiologen das sogenannte *PLAATO*-System (*Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion*) erstmals verwendet, um das linke Herzohr vom kardiovaskulären System auszuschließen. Trotz vielversprechender klinischer Ergebnisse wurde dieses System aber wieder vom Markt genommen. Im Jahr 2002 wurde mit einem *Amplatzer atrial septal occluder*, einem technisch einfacheren Schirmsystem als das *PLAATO*-System, erfolgreich ein Herzohr verschlossen. Nach diesem Erfolg wurden weitere Devices für die Occlusion des Herzohrs in Anlehnung an Systeme, die für persistierende Foramina ovale und atriale Septumdefekte verwendet werden, entwickelt. Die derzeit zur Occlusion

des Vorhofohres in Verwendung befindlichen Systeme sind der *Amplatzer Cardiac Plug*, das *Watchman LAA Occlusion System*, das *WaveCrest Device* sowie das *LARIAT-System* auf welche im folgenden Kapitel näher eingegangen wird. (14, 29, 30)

### 1.6.1 Technik des Vorhofohrverschlusses

Die Prozedur des perkutanen, nicht-chirurgischen Herzohrverschlusses per se umfasst grundsätzlich einen venösen Zugang in die Vena femoralis, über den mittels interventioneller Vorgehensweise das atriale Septum, typischerweise in inferioposteriorer Lokalisation, punktiert wird, um in den linken Vorhof und von hier in das Herzohr zu gelangen (Abb. 3A). Heparin wird verabreicht, um die *activated clotting time* (ACT) auf >250 Sekunden zu verlängern, damit während des Eingriffs keine Thromben an den Instrumenten gebildet werden. Der umhüllende Katheter des Devices wird dann mittels *Pigtail* Katheter zum Herzohr geführt. Das kann entweder direkt oder indirekt von der Vena pulmonalis superior sinistra, welche dann als erstes Ziel angesteuert wird, ausgehend erfolgen. Das Ostium des Herzohres wird angiographisch vermessen und die passende Größe des Devices ausgewählt. Danach wird der Hüllkatheter so weit in das Herzohr vorgeschoben, bis sich die der ausgewählten Größe entsprechende Markierung, in der Ebene des Ostiums befindet (Abb. 3B). Das äußere Ende des Katheters wird nun unter Herzniveau gebracht, um das System zu entlüften und der Occluder wird durch großzügiges



**Abbildung 3.** Darstellung der Implantation. A) Punktion des atrialen Septums. B) Einführen des Hüllkatheters in das Herzohr. C) Entfalteter Watchman Occluder im Herzohr. D) Endothelialisierte Oberfläche des Occluders (31)

Spülen vorbereitet. Ein Katheter mit dem Occluder wird eingeführt und vorgeschoben, bis die entsprechenden Markierungen des Devices sowie der Umhüllung übereinander liegen. Die Hülle wird nun zurückgezogen und der Katheter mit dem Occluder an seiner Position belassen, dabei entfaltet sich das Device (Abb. 3C). Bevor der Katheter vom Occlusionssystem entkoppelt wird, wird die Position sowohl mittels Echokardiographie als auch Angiographie überprüft. Abschließend wird ein Perikarderguss mithilfe der Bildgebung ausgeschlossen.

Die in den Vorhof ragende Seite des Devices ist mit einer Membran beschichtet, die die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Thrombus reduziert. Sie wird im Laufe von 6 Monaten mit einer Endothelschicht überzogen (Abb. 3D). (32) Falls eine transösophageale Echokardiographie verwendet wird, ist zur Prozedur eine Analgosedierung des Patienten erforderlich. Die Unterschiede der Devices in der Handhabung sowie ihre Vor- und Nachteile werden im Folgenden näher beleuchtet.

#### 1.6.1.1 Watchman LAA Occluder

Der Watchman Occluder besteht aus einem Nitinol Gerüst, über dessen vorhofseitige Fläche eine aus Polyethylenterephthalat bestehende Membran gespannt ist. Zur Fixierung sind an der, der Seitenflächen des Vorhofohrs zugewandten Seite, Widerhaken angebracht, um das Device nicht nur durch die Kompression des Gewebes im Herzohr zu halten und eine Verschleppung mit konsekutiver Embolie zu vermeiden. Eingbracht wird der Oc-



**Abbildung 4**, Watchman LAA Occlusions Device. (14)

cluder über eine 14 French (=4,66mm) große Hülle mittels des direkten oder indirekten Verfahrens, dass sich eines J-gebogenen Führungsdrahtes und eines *Pig-tail*-Katheters bedient. Der Vorhof und das Herzohr werden durch angiographische Aufnahmen aus mehreren Perspektiven dargestellt und vermessen. In vielen Zentren wird zur verbesserten Darstellung zusätzlich eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Zur Vermessung wird die Distanz des Ramus circumflexus, der von der Arteria coronaria sinistra abgeht, bis zur Vena pulmonalis superior sinistra abzüglich ungefähr 10mm, verwendet. Wie oben beschrieben, wird der

Katheter mit dem Device bis zu der der Größe entsprechenden Markierung des Hüllkatheters in das Herzohr vorgeschoben, während das Ostium mittels Kontrastmittelinjektion angiographisch dargestellt wird. Der Occluder wird dann bis zum distalen Ende des Hüllkatheters vorgeschoben und der Hüllkatheter unter Beibehaltung der Position des Devices langsam zurückgezogen, wobei sich das Nitinol Gerüst entfaltet. Die Position wird sonographisch und angiographisch überprüft. Um den Halt des Occluders im Vorhofohr zu bestätigen, wird am Draht, der in der Mitte der vorhofseitigen Membran befestigt ist, vorsichtig gezogen. Mit dem Occluder muss sich die Wand des Herzohres bewegen. Zusätzlich darf dieser auch nicht mehr als 20% seines Durchmessers, also 4-7mm, aus dem Herzohr hervorstehen. Ein Residualfluss in das Herzohr wird mittels Kontrastmittelinjektion gesucht, dieser sollte im Farbdoppler kleiner als 5mm sein, um als *minimal flow* zu gelten. Als letzter Parameter für einen guten Halt und Abdichtung des Devices sollte eine Kompression des präprozeduralen Durchmessers des Devices von 8 bis 30% laut Expertenkonsens eingehalten werden. Wenn eine optimale Positionierung bestätigt wurde, wird der Watchman Occluder freigesetzt. (14)

### 1.6.1.2 Amplatzer Cardiac Plug

Dieses Device besteht aus Nitinol und setzt sich zusammen aus einem zylindrischen Gerüst, das wie der Watchman Occluder mit Widerhaken versehen ist und für den Halt im Herzohr sorgt, einer kurzen flexiblen Taille in der Mitte und einer Scheibe, die das Ostium abschließt und auch mit einer Kunststoffmembran versehen ist. Als wichtiger Unterschied zum Watchman Occluder ist die Länge des Amplatzer Cardiac Plug anzuführen. Durch seine kurze Bauform bei großem Durchmesser, ist er im Gegensatz zum Watchman Device auch in Herzohren implantierbar, die breiter als tief sind. Die Vorgehensweise bei der Prozedur selbst ist wie bereits oben beschrieben. Um den Amplatzer Cardiac Plug freisetzen zu können, wird der Hüllkatheter mindestens 15mm in das Herzohr eingeführt. Der Zylinder des Devices, der für den Halt im Ohr zuständig ist, wird durch das Zurückziehen entfaltet. Die abdichtende Scheibe wird

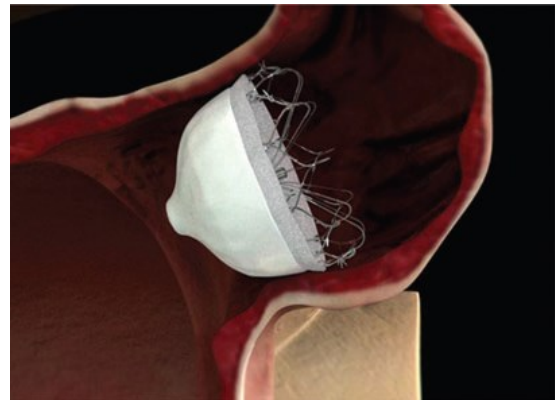


Abbildung 5, Amplatzer Cardiac Plug. (14)

zuerst aus dem Hüllkatheter geschoben und unter weiterem Zurückziehen des Hüllkatheters bei gleichzeitig leichtem Druck auf dem Draht, der direkt am Occluder gekoppelt ist, entfaltet. Die optimale Position wird durch eine komprimierte Form des distalen Teils, einem gestreckten Mittelteil und einem leicht konkav gebogenen Stück das das Ostium verschließt bestätigt. Nach Kontrolle der Lage und einem Zug-Test wie bei dem Vorhofohrverschluss durch den Watchman Occluder, wird der Amplatzer Cardiac Plug freigesetzt. (14)

### 1.6.1.3 WaveCrest Device

Dieses Device besteht, wie die anderen auch, aus einem Nitinol Gerüst und hat ähnlich dem Watchman Occluder eine Membran, die vorhofseitig aus Polytetrafluorethylen besteht. Widerhaken sind am Nitinol Gerüst radiär angebracht und können wieder eingefahren werden, was auch im geöffneten Zustand des Occluders eine Repositionierung zulässt. Das Wave-

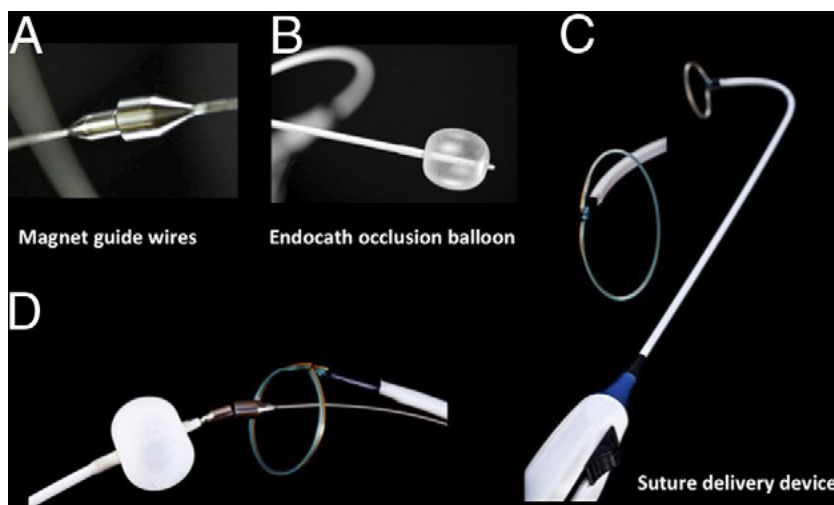


**Abbildung 6.** WaveCrest Device. (14)

Crest-Device ist dafür gebaut, um weit proximal im Vorhofohr positioniert zu werden, was einen Einsatz bei einer sehr flachen Anatomie des Herzohrs zulässt, bei der ein Watchman Occluder oder ein Amplatzer Plug nicht implantierbar sind. Eine Freisetzung des Devices zu weit distal kann aber dazu führen, dass sich aufgrund der Kompression des Occluders dessen Widerhaken verfangen und so die Haltefunktion des Devices erheblich eingeschränkt ist. Die Implantation erfolgt wie bei den beiden oben genannten Devices. Das Abmessen der Größe gleich dem des Watchman Occluders. Zu beachten ist aber, dass der weiteste Teil des Ostiums erfasst sein muss, da ansonsten die Widerhaken eventuell nicht im Vorhofgewebe zu liegen kommen und damit kein Halt gegeben ist. Ein Vorteil der proximalen Lage ist die Minimierung des Risikos eines Perikardergusses. Das WaveCrest Device wird wie die anderen auf Residualfluss überprüft und mittels Zug-Test getestet, bevor es freigesetzt wird. (14)

### 1.6.1.4 LARIAT-Device

Das LARIAT Device unterscheidet sich von den bisher beschriebenen Geräten dadurch, dass kein Fremdmaterial im Herzen verbleibt. Das Ziel dieser Technik ist es, das Herzohr von



epikardial mit einer Naht zu verschließen. Zuerst wird hier ein epikardia-

**Abbildung 7**, LARIAT Device, (A) endokardialer Führungsdraht mit Magnet, (B) Endokardialer Ballon, (C) LARIAT Device mit Verschlussystem, (D) Schematische Darstellung des Zusammenspiels der einzelnen Komponenten. (29)

ler Zugang geschaffen, der mit einer 14 French (=4,66mm) Kanüle versehen wird. Danach wird über einen venösen Zugang das Vorhofseptum wie bei den anderen Occludern punktiert. Über einen Hüllkatheter wird ein spezieller Führungsdraht mit magnetischer Spitze sowie ein Ballonkatheter in das linke Herzohr eingebracht und die Position mittels Kontrastmittelinjektion angiographisch überprüft. In den epikardialen Raum wird ebenfalls ein Führungsdraht mit magnetischer Spitze eingeführt und zur Spitze des Herzohrs gesteuert, wo der intrakardiale und der epikardiale Führungsdraht aufgrund des Magnetismus zusammenfinden. Der Ballon, der im Herzohr liegt, wird dilatiert, um das Ostium darzustellen und um eine Schlinge um die Basis des Vorhofohres legen zu können. Die Schlinge wird zugezogen und die Occlusion des Herzohrs wird angio- und sonographisch bestätigt. Um die Occlusion zu fixieren wird eine Naht angelegt. Die endo- und epikardialen Katheter werden danach zurückgezogen und die Prozedur ist beendet. Durch die Naht wird das linke Vorhofohr stranguliert und vom Blutfluss exkludiert. Eine anschließende Nekrose des Vorhofohres ist wahrscheinlich, stellt aber laut Studien kein Problem dar. (14)

Die Occlusion des Herzohrs mit dem LARIAT Device hat als größten Vorteil den Nichtbedarf von Antikoagulation, da kein Fremdmaterial im Herz verbleibt. Dieser Vorteil wird aber durch spezielle Komplikationen, die der epikardiale Zugang mit sich bringt wieder relativiert. (29)

## **1.6.2 Bildgebung**

Um das linke Herzohr darzustellen können eine Computertomographie, eine Magnetresonanztomographie, eine intrakardiale Echokardiographie oder als Goldstandard die transösophageale Echokardiographie verwendet werden. Die Verwendung der transthorakalen Echokardiographie ist zwar möglich, jedoch kann das linke Herzohr nicht immer dargestellt werden. Als intraprozedurale Bildgebung wird wie in anderen interventionellen Vorgehen eine Angiographie angewendet.

### **1.6.2.1 Präprozedural**

Vor der Implantation selbst muss ein Thrombus im linken Herzohr ausgeschlossen werden, da ansonsten die Implantation kontraindiziert ist. Ein bestehender Thrombus stellt aufgrund der Manipulationen im Herzohr ein enormes Risiko für systemische Embolien dar. Die Wahrscheinlichkeit für das Auffinden eines Thrombus korreliert mit dem CHADS<sub>2</sub> Score und beträgt 11% bei einem Score von 4 oder höher (33). Es gilt aber zu beachten, dass einige Patienten, bei welchen ein Vorhofohrverschluss indiziert ist, aufgrund von Blutungskomplikationen nicht antikoaguliert sind, was das Risiko für das Vorliegen eines Thrombus erhöht. Als diagnostisches Mittel zur Darstellung des Herzohres wurde ein Multidetektor-CT mit dem Goldstandard, also der transösophagealen Kardiographie verglichen. Die Sensitivität lag zwischen 70 und 100% und die Spezifität zwischen 82 und 100%. (14, 34-36) Bei der Echokardiographie zum Ausschluss eines Thrombus wird das Ostium des Herzohres dahingehend begutachtet, ob eine Occlusion möglich ist. Gleichzeitig wird es vermessen, um die zu verwendende Devicegröße festlegen zu können. Am besten darstellbar ist das Vorhofohr im Zweikammerblick, wenn die Ultraschallsonde ungefähr in der Mitte des Ösophagus platziert ist. Zur Vermessung wird, wie weiter oben schon erwähnt, in verschiedenen Winkeleinstellungen die Distanz entweder vom Ramus circumflexus der Arteria coronaria sinistra oder vom Mitral annulus zu einem Punkt ungefähr 1 bis maximal 2 cm vor der Mündung der Vena pulmonalis superior sinistra gemessen. Da das Ostium meistens eine ovale Form aufweist, wird empfohlen die größte gemessene Distanz der Öffnung für die Auswahl des Devices zu berücksichtigen. Die Tiefe des Herzohrs wird vom Ostium bis zum Apex vermessen. Um den Watchman Occluder verwenden zu können, muss die Größe zwischen 17 und 31mm liegen und die Tiefe größer als der Durchmesser sein. Der Amplatzer Plug kann bis zu einem Durchmesser von

27mm verwendet werden, das neuere Amplatzer Amulet Device bis 31mm, bei einer Tiefe des Herzohrs von mindestens 10mm. Bei größerem Ostium kann, wenn möglich, eine tiefere Implantation in Betracht gezogen werden oder bis zu einem Durchmesser von 40mm das LARIAT-Device verwendet werden. (14)

### **1.6.2.2 Periprozedural**

Eine Echtzeit-Darstellung des linken Vorhofohres ist unerlässlich für eine erfolgreiche Implantation. In den meisten Zentren wird diese durch eine 2D transösophageale Echokardiographie kombiniert mit einer angiographischen Darstellung realisiert. Einige Zentren verwenden nur die Angiokardiographie, was eine Reduktion des erforderlichen Personals mit sich bringt, da ohne transösophagealer Echokardiographie die Notwendigkeit für eine Sedierung und eine Intubation entfällt. (36, 37). Eine Alternative zum transösophagealen Ultraschall könnte die intracardiale Echokardiographie sein, die Datenlage dazu ist derzeit aber noch zu gering. Zusätzlich wird in Abwesenheit eines persistierenden Foramen ovales eine zweite Punktion des atrialen Septums notwendig. Der Umgang und die Interpretation der so dargestellten Bilder erfordern aber ein hohes Maß an Erfahrung des Untersuchers. (14, 38). Um eine Darstellung des gesamten Ostiums in Echtzeit zu ermöglichen kann die 3D transösophageale Echokardiographie verwendet werden. In Studien konnte gezeigt werden, dass mit der 2D Technik der Durchmesser der Herzohröffnung signifikant unterschätzt wurde. Es werden aber noch weitere Studien benötigt, um die Genauigkeit und die Realisierbarkeit der 3D Technik zu beweisen. (14)

### **1.6.2.3 Follow-up**

Für Kontrollen nach dem Eingriff eignet sich laut Expertenkonsens der EHRA und EAPCI die transösophageale Echokardiographie oder alternativ die Computertomographie am besten. Mittels Thoraxröntgen kann nur die Position bestimmt werden und die Aussagekraft einer Magnetresonanztomographie ist durch Artefakte, verursacht durch das Device, stark beeinträchtigt. Bei den Kontrollen werden die Position, ein Residualfluss in das Herzohr und eine eventuelle Thrombusformation am Device erfasst. Die Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle und zu den folgenden Terminen ist derzeit unterschiedlich. In der PROTECT AF Studie (39), in der das Watchman Device untersucht wurde, wurde 45 Tage, 6 Monate und 1 Jahr nach

der Implantation eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Diese Zeitspannen beruhen darauf, dass abhängig von den Ergebnissen der Kontrolluntersuchung die Medikation angepasst werden kann. Diese Zeitspannen zwischen den transösophagealen Untersuchungen werden im Expertenkonsens der EHRA und EAPCI ebenso empfohlen, falls eine Antikoagulation gemäß PROTECT AF Studie durchgeführt wird. Eine andere Herangehensweise wurde mit dem Amplatzer Cardiac Plug erprobt, bei dem 3 bis 6 Monate nach Implantation eine Kontrolluntersuchung durchgeführt wurde. Hier wurden nur Plättchenaggregationshemmer wie Clopidogrel oder Acetylsalicylsäure zur Antikoagulation verwendet. Eine Kontrolle mit bildgebenden Verfahren sollte hier laut Experten vor dem Ändern oder Absetzen der Medikation durchgeführt werden. Die erste transösophageale Echokardiographie wird aber definitiv im Zeitraum von 45 Tagen bis maximal 6 Monate nach Implantation empfohlen, da in dieser Zeit die meisten Komplikationen wie Dislokation des Occluders oder Thrombusbildung auftreten.

Falls bei einer Kontrolluntersuchung ein Residualfluss mit einem Strahl größer als 5mm im Farbdoppler oder ein Thrombus gefunden wird, sind weitere Kontrollen indiziert.

Abschließend muss aber betont werden, dass es derzeit keine einheitliche Vorgehensweise für die Nachsorge von Vorhofohrverschlüssen gibt. (14)

### **1.6.3 Antikoagulation**

Um thromboembolische Komplikationen zu verhindern, ist es notwendig, Patienten vor, während und nach der Implantation eine Antikoagulation zu verabreichen. Die Indikation für die Therapie ergibt sich aus dem Vorhofflimmern und dem Vorgang der Implantation per se, sowie der Oberfläche des intrakardial gelegenen Devices.

#### **1.6.3.1 Präprozedurale Antikoagulation**

Ähnlich den Empfehlungen der Leitlinien die Kardioversion betreffend, muss auch bei einem geplanten Vorhofohrverschluss gesichert sein, dass keine Thromben im Vorhof vorliegen. Anderenfalls kann die Implantation zur Verschleppung des Gerinnsels und konsekutiven Embolien führen. Wird in der präprozeduralen transösophagealen Echokardiographie ein Thrombus gefunden, stellt dies eine eindeutige Kontraindikation für einen interventionellen Eingriff dar. Falls ein Thrombus gefunden wird, wird empfohlen eine Antikoagulation für mindestens 4 Wochen einzu-

leiten. Sobald eine neuerliche Echokardiographie die Freiheit von Thromben beweist, kann die Implantation erfolgen. (14)

### **1.6.3.2 Antikoagulation während der Implantation**

Der Konsens der EHRA und der EAPCI Expertengruppe lehnt sich betreffend der Antikoagulation an der PROTECT AF Studie an und empfiehlt neben einem INR-Wert von  $<2$ , zumindest einen Tag vor der Prozedur Acetylsalicylsäure zu verabreichen und die antikoagulative Therapie während der Prozedur mit intravenösem Heparin zu ergänzen, mit dem Ziel eine ACT von  $>250$  Sekunden zu erreichen. Da der venöse Zugang das Absetzen der Antikoagulation nicht zwingend erforderlich macht, gibt es Zentren, in denen bei einer therapeutischen INR die Implantation eines Vorhofohr Occluders durchgeführt wird. Nach der derzeitigen Datenlage kann aber keine Empfehlung für oder gegen dieses Vorgehen abgegeben werden. (14)

### **1.6.3.3 Postprozedurale Antikoagulation**

Die Therapie nach der Implantation unterscheidet sich zwischen den angebotenen Occludern. Für den Watchman Occluder wurde das Therapieprotokoll der PROTECT AF Studie herangezogen (39). Dieses schreibt für 6 Wochen eine orale Antikoagulation, also Vitamin K-Antagonisten oder NOAK's und eine Duale anti-Plättchen Therapie (DAT), bestehend aus Acetylsalicylsäure und Clopidogrel, für 6 Monate vor. Nach dem 6. Monat ist eine lebenslange Behandlung mit Acetylsalicylsäure einzuhalten. Als Übergang, bis die Wirkung der Vitamin K-Antagonisten einsetzt, wird mit niedermolekularem Heparin therapiert, bis die INR wieder auf einen Wert größer 2 angestiegen ist. Patienten mit einer Kontraindikation für eine Antikoagulation oder einer stattgehabten Blutung erhalten als Therapie eine DAT für mindestens ein Monat, welche, abhängig vom Ergebnis der Echokardiographie in der Verlaufskontrolle, modifiziert werden kann.

Wird der Amplatzer Cardiac Plug als Occluder verwendet, wird aufgrund von Studien nur die Antikoagulation mittels DAT empfohlen. Begründet wird diese Empfehlung durch die antithrombotischen Eigenschaften dieses Devices.

Für den Fall der Auflagerung eines Thrombus am Occluder ist eine antikoagulative Therapie indiziert, bis mit einer Echokardiographie ein Thrombus ausgeschlossen werden kann. Ein bestehender Thrombus stellt keine Garantie für eine Embolie

dar sondern erhöht das Risiko.

Bei inkomplettem Verschluss des Vorhofohrs besteht grundsätzlich die Gefahr der Embolie aus dem noch zugänglichen Herzohr. Residualflüsse, die im Farbdoppler kleiner als 5mm imponierten, sind laut der PROTECT AF Studie aber als irrelevant zu werten. Bei einem Residualfluss größer 5mm muss die Antikoagulation fortgesetzt werden. (14, 39)

#### **1.6.4 Indikationen**

Die ESC gibt in den Leitlinien für den Vorhofohrverschluss als Insultprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmerarrhythmie und Kontraindikationen für eine Antikoagulation eine Empfehlung der Klasse IIb (Behandlung kann in Betracht gezogen werden) mit dem Evidenzgrad B (dieser Empfehlung liegen Daten einer randomisierten oder von großen nicht randomisierten Studien zugrunde). Die chirurgische Entfernung oder Occlusion des linken Herzohres zur Insultprophylaxe bei Vorhofflimmern wird bei Patienten, die sich einem herzchirurgischem oder einem thorakoskopischem Eingriff unterziehen, ebenso mit Klasse IIb und Evidenzgrad B empfohlen. (3)

Im Expertenkonsens der EHRA und der EAPCI werden fünf mögliche Indikationen beschrieben, auf die im Folgenden näher eingegangen wird. Als am weitesten akzeptierte Indikation wird die Ersetzung der oralen Antikoagulation durch einen Vorhofohrverschluss bei Kontraindikation für Antikoagulation angeführt. Die zweite Gruppe stellen Patienten dar, die keiner Kontraindikation für eine antikoagulative Therapie unterliegen, aber ein erhöhtes Risiko für Blutungen aufweisen. Die dritte Indikation ist der Einsatz als Alternative zur Antikoagulation bei Patienten, die für eine Antikoagulation grundsätzlich geeignet sind. Die vorletzte Gruppe stellen Patienten dar, bei welchen trotz Antikoagulation Embolien auftraten. Als letzte Indikation wird der Vorhofohrverschluss bei geplanter Vorhofflimmerablation angeführt, wenn von Seiten des Patienten eine Alternative zur oralen Antikoagulation gewünscht wird. (14, 40)

##### **1.6.4.1 Patienten mit Kontraindikation für Antikoagulation**

Wenn ein CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score von 2 oder größer vorliegt und somit ein erhöhtes Risiko für einen Insult gegeben ist, besteht die Notwendigkeit einer antikoagulativen Therapie, sofern nicht kontraindiziert. Relative Kontraindikationen stellen bei-

spielsweise stattgefundenene lebensbedrohliche oder intrakranielle Blutungen dar. Obwohl die Unmöglichkeit einer oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmerpatienten die klinisch am weitesten akzeptierte Indikation darstellt, liegen keine randomisierten Daten für diese Patientengruppe vor, sondern werden aus Daten der PROTECT AF Studie extrapoliert. Mehrere Datenregister, den Vorhofohrverschluss betreffend, deuten zusätzlich darauf hin, dass diese Methode sicher und effizient in der Insultprophylaxe ist.

Es bleibt aber anzumerken, dass bei Verwendung des Watchman Occluders, des Amplatzer Cardiac Plugs oder des WaveCrest Devices eine DAT für mindestens ein Monat indiziert ist, sowie eine lebenslange Therapie mit zumindest Acetylsalicylsäure. Es erhöhen aber beide Therapieformen das Blutungsrisiko ähnlich der Risikosteigerung des Vitamin K-Antagonisten Warfarin. Da bei der Benützung des LARIAT Devices keine Fremdkörper im intrakardialen Bereich verbleiben und eine Antikoagulation aufgrund des Vorhofohrverschlusses an sich daher nicht benötigt wird, ist diese Methode für Patienten die auch keine Plättchenaggregationshemmer erhalten können geeignet. (29, 14, 41)

#### **1.6.4.2 Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko**

Um Komplikationen durch die Antikoagulation zu vermeiden, wird empfohlen in dieser Patientengruppe das Risiko und den Nutzen individuell abzuwägen, falls ein Vorhofohrverschluss in Betracht gezogen wird. Zu dieser Gruppe werden Patienten mit einem erhöhten HAS-BLED-Score gezählt, die unter einer Therapie mit Vitamin K-Antagonisten oder den NOAKs ein nicht zu akzeptierend hohes Risiko einer Blutung aufweisen, bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für einen Insult, also ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score von >2. Aber auch Patienten mit Blutungsgefahren, die durch den HAS-BLED-Score nicht erfasst werden und bei welchen eine Antikoagulation ein hohes Risiko mit sich bringt. Vorhofflimmerarrhythmie-Patienten, die bei Koronarer Herzkrankheit mit einer Stentimplantation behandelt wurden und somit für einen längeren Zeitraum eine *Triple*-Therapie, zusammengesetzt aus Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und (N)OAK (NOAKs oder Vitamin K-Antagonisten), benötigen würden, kommen bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score >2 für einen Vorhofohrverschluss in Frage. Da Patienten, die an einem fortgeschrittenem chronischen Nierenversagen leiden, keine NOAKs erhalten dürfen und der Einsatz von Vitamin K-Antagonisten in dieser Subpopulation umstritten ist, ist hier der in-

terventionelle Verschluss des Herzohrs als mögliche Alternative indiziert. Es muss aber auch hier das Risiko berücksichtigt werden, dass die notwendige Antikoagulation für den Zeitraum von ein bis sechs Monaten durch Vitamin K-Antagonisten oder einer DAT, verbunden mit der lebenslangen Einnahme eines Plättchenaggregationshemmers, mit sich bringt. (14, 40)

#### **1.6.4.3 Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko**

Bei dieser Patientengruppe handelt es sich derzeit um die einzige Indikation, in der der Vorhofohrverschluss durch randomisierte klinische Studien untersucht wurde. Diese Studien wurden aber nur für das Watchman Device durchgeführt. Es wird empfohlen diesen interventionellen Eingriff als mögliche Alternative zur Standardtherapie, der oralen Antikoagulation, anzusehen, da erst wenige randomisierte Studien vorliegen, die aber exklusiv für das Watchman Device gültig sind und dieses auch nur mit dem Wirkstoff Warfarin vergleichen. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Effektivität der interventionellen Behandlung bezüglich Insultprophylaxe dem Warfarin gleichwertig, und in der PROTECT AF Studie sogar überlegen ist. Die Möglichkeit einer Antikoagulation mit Substanzen der NOAK Klasse muss in diesem Patientenkollektiv aber ebenso berücksichtigt werden. Für diese Wirkstoffe liegt mehr Evidenz vor als für den Vorhofohrverschluss. Zusätzlich weisen diese ein geringeres Risiko für intrakranielle Blutungen sowie eine erhöhte Patientenfreundlichkeit bei zumindest gleichwertiger Effizienz auf. Letztlich sollte aber der Patient auf der Basis einer sorgfältigen und vollständigen Aufklärung seine Entscheidung für oder gegen eine Therapie treffen. (14, 40)

#### **1.6.4.4 Patienten mit Embolien trotz Antikoagulation**

Wenn eine Embolie trotz ausreichender oraler Antikoagulation auftritt, kann versucht werden, den Bereich der INR von 2-3 auf 2,5 bis 3,5 zu erhöhen, um eine ausreichende antithrombotische Wirkung sicherzustellen. Als alternatives Vorgehen kann von einem Vitamin K-Antagonisten auf eines der NOAKs gewechselt werden. Die zusätzliche Gabe eines Plättchenaggregationshemmers zur oralen Antikoagulation ist nicht empfohlen, da hierfür keine Daten vorliegen die einen positiven Effekt dieser Kombination auf das Risiko eines Insults beweisen. Ein Verschluss des linken Herzohrs kann hier erwogen werden, wenn die INR nachweislich bereits erhöht ist und trotzdem Embolien auftraten oder wenn die Verwendung

der NOAK Substanzen kontraindiziert ist, beispielsweise bei Niereninsuffizienz. (14, 40, 42)

#### **1.6.4.5 Zusätzlich zu einer Vorhofflimmerablation**

Wenn eine interventionelle Vorhofflimmerablation durchgeführt wird, wird mit der Herstellung eines Sinusrhythmus die Ätiologie der Thrombusentstehung durchbrochen. Es liegen aber noch keine randomisierten Daten zur Reduktion von thromboembolischen Ereignissen vor und die Möglichkeit eines Rezidives kann nicht ausgeschlossen werden. Dadurch ist die Kombination eines Vorhofohrverschlusses mit einer Katheterablation von Vorteil. Die Prozedur an sich wird durch die Durchführung einer Ablation und einer Occluder Implantation zwar verlängert, das Risiko für Komplikationen, die mit der transseptalen Punktion, einer Allgemeinanästhesie, beziehungsweise einer Analgosedierung, und der Antikoagulation einhergehen durch den Herzohrverschluss aber nicht wesentlich erhöht, da diese auch im Rahmen der Ablation stattfinden. Es ergibt sich somit ein erheblich günstigeres Risikoprofil als bei alleiniger Implantation eines Occluders. Patienten, die für dieses Vorgehen besonders geeignet sind, sind jene, die neben einer geplanten Vorhofflimmerablation ein erhöhtes Insultrisiko ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ -Score  $>2$ ) und eine relative oder absolute Kontraindikation für orale Antikoagulation aufweisen. Aufgrund von unzureichend vorliegenden Daten, kann die Occlusion des Vorhofohres bei gleichzeitig stattfindender Ablation aber nicht generell empfohlen werden. (14, 40)

#### **1.6.5 Komplikationen**

##### **1.6.5.1 Periprozedurale Nebenwirkungen**

Bei interventionellen Eingriffen wie dem Vorhofohrverschluss, kann es unter Umständen zu Komplikationen kommen. Es treten bei der Prozedur selbst unter anderem Perikardergüsse, die bis zur Herzbeutelamponade führen können, ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle, Beschädigungen der Mitralklappe, Blutungen und Herzrhythmusstörungen, Perforationen des Herzgewebes, Embolisierung des Devices und Thrombosen am Device mit nachfolgender Embolie auf. Im Falle des LARIAT Devices ist zusätzlich ein epikardialer Zugang notwendig, welcher mit Komplikationen wie rechtsventrikulärer Punktion, Verletzung epikardialer Gefäße, zugangsbedingtem Trauma und Perikarditis verbunden ist (29). In den

Vereinigten Staaten wurde eine Rate an Nebenwirkungen von 24,3% festgestellt mit einer Mortalität von insgesamt 2,3%. Vaskuläre Komplikationen, wie beispielsweise Blutungen, traten in 4,5% der Prozeduren auf. In 12,4% der Fälle wurden kardiale Nebenwirkungen wie Rhythmusstörungen und Herzstillstand verursacht, die in 6,8% aber iatrogenen Ursprunges waren. Perikardergüsse, die punktiert werden mussten und Herzbeuteltamponaden wurden in 1,7% der Fälle beobachtet. Insgesamt mussten sich 3,4% der Patienten einem herzchirurgischen Eingriff aufgrund der Komplikationen unterziehen. Neurologische Komplikationen traten in 3,3% der Fälle auf. (43)

Daten anderer Studien belegen weit höhere Komplikationsraten mit einer Mortalität von bis zu 3%, Perikardergüsse mit Tamponaden in bis zu 6% und Insult Raten, die zwischen 1 und 25% lagen. (40)

In der PROTECT AF-Studie wurde bei Patienten, die sich einem Herzohrverschluss unterzogen, eine höhere Rate an Komplikationen gefunden als in der Kontrollgruppe, die mit Warfarin behandelt wurde. Die Komplikationen traten aber hauptsächlich periprozedural auf und blieben zum Großteil ohne Folgeschäden. Im Zeitraum nach der Implantation war die Komplikationsrate aber geringer als die der Kontrollgruppe und mit immer größer werdendem Zeitraum und weiteren Daten aus neueren Studien, ergab sich eine immer niedrigere Komplikationsrate und sogar eine Überlegenheit bezüglich Überleben in der Patientengruppe des Vorhohrverschlusses. Wobei ein Rückgang der Komplikationen zum Teil darauf basiert, dass die Erfolgs- und Komplikationsrate der Implantation eines Devices einer Lernkurve unterliegt. (14, 44, 45)

Eine Auswertung neuerer Daten aus dem sogenannten EWOLUTION-Register ergab für das Watchman Device eine weit geringere Komplikationsrate mit einem Auftreten von schweren Nebenwirkungen in 2,8% der behandelten Patienten innerhalb der ersten 7 Tagen nach der Implantation. Diese Reduktion wird von den Autoren auf Verbesserungen in der Implantationstechnik zurückgeführt. (46) Die Implantation des Amplatzer Cardiac Plug führte hingegen in einer multizentrischen Studie in 4,97% der Fälle zu schweren Nebenwirkungen (47). Laut Expertenkonferenzen der EHRA und EAPCI traten bei der Implantation des Amplatzer Occluders 2% Device Embolisationen, sowie ungefähr 2% neurologische Komplikationen und ungefähr 2% Perikardergüsse auf, die eine Intervention erforderlich machten. (14) Für das LARIAT Device wurden höhere Komplikationsraten festgestellt: 9,7% für

schwere Nebenwirkungen und Perikardergüsse in 10,4% der Fälle. Zusätzlich als spezifische Komplikation aufgrund des zusätzlichen epikardialen Zugangs trat bei 2,4% der Patienten eine Perikarditis auf. Die hohe Rate an Perikardergüssen wird durch die Art des Zuganges und die Manipulation im epikardialen Raum erklärt. (29, 48)

### **1.6.5.2 Langzeitkomplikationen der Implantation**

Bei der Implantation des Watchman Occluders kommt es sehr häufig zu einer unvollständigen Abdichtung des Herzohrostiums. Bei Kontrollen am 45. Tag nach dem Herzohrverschluss wurde in 47% und nach 12 Monaten in 33% der Patienten ein Residualfluss festgestellt. Zum Großteil handelt es sich dabei um Residualflüsse mit einem gemessenen Durchmesser kleiner 3mm im Farbdoppler, nur 12% dieser Fälle waren größer als 3mm. (14) Der Amplatzer Cardiac Plug hingegen erzielte in 99% der Patienten einen kompletten Verschluss bei einer Kontrolle nach 6 Monaten. (14) Bei der Verwendung des LARIAT Devices wurde nach der Prozedur bei 4% der Patienten ein unvollständiger Verschluss, mit einem Residualfluss von kleiner 1mm, vorgefunden, nach 12 Monaten bei 2% der Patienten. (29)

In einer Substudie der PROTECT-AF-Studie konnte aber für den Watchman Occluder gezeigt werden, dass ein nicht vollständig abgedichtetes Herzohr, unabhängig von der Größe des Flusstrahls und der Antikoagulation, keinen Unterschied bezüglich Thromboembolien auslöst, verglichen mit Patienten, deren Vorhofohr vollständig verschlossen wurde. Da aber das Auftreten von Thromboembolien nach Implantation eines Watchman Occluders generell niedrig ist, ist die Aussagekraft dieser Studie verringert. (49)

### **1.6.6 Erfolgsrate**

Die in Studien angegebenen Erfolgsraten der Implantation liegen zwischen 88% und 98,5%. Als Gesamterfolgsrate über alle zur Verfügung stehenden Devices wird 95,1% angeführt (50). Für den Watchman Occluder wurde in der PROTECT-AF-Studie 88% angegeben, die in der EWOLUTION-Studie 2016 mit 98,5% beschrieben wird. (39, 46). Für das Amplatzer Device wurden Werte um 96% für eine erfolgreiche Implantation beschrieben. (14, 51, 52) Für das LARIAT Device finden sich in der Literatur Angaben den Erfolg der Prozedur betreffend, die von 92% bis

96% reichen. (29, 48).

Viele der höheren Prozentzahlen stammen aus Studien, die zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht wurden. Das untermauert die bereits bekannte These, dass es sich bei dem interventionellen Vorhofohrverschluss um eine Prozedur handelt, die komplikationsfreier und erfolgreicher ausgeführt werden kann, je routinierter die ausführenden Ärzte sind. Laut Expertenkonsens der EHRA und EAPCI verhält sich die Lernkurve für die Implantation aber sehr flach. Kombiniert mit Modifikationen an den Occludern und der Tendenz, große Devices tiefer im Herzhohr zu implantieren, sollte sich die Erfolgsrate aber noch weiter erhöhen und mit ihr die Komplikationsrate sinken. (14, 43, 45, 53, 54)

### **1.6.7 Wirksamkeit als Thromboembolieprophylaxe**

Im systematischen Review von Bajaj et al., das 2014 publiziert wurde, wird das jährliche Risiko eines Insults mit 0,7 pro 100 Patientenjahren angegeben. In dieses Review waren Studien eingeschlossen die das Watchman Device, den Amplatzer Cardiac Plug, das LARIAT Device sowie das nicht mehr erhältliche PLAATO-Device untersuchten. Das PLAATO, das LARIAT und das Watchman Device wiesen Insultraten von 0,7 pro 100 Patientenjahren auf. Nur für den Amplatzer Cardiac Plug wird eine nicht signifikant erhöhte Rate von 0,9 Schlaganfällen pro 100 Patientenjahren angegeben. (50)

#### **1.6.7.1 Watchman Device**

Für die Wirksamkeit des Vorhofohrverschlusses liegen derzeit nur für den Watchman Occluder randomisierte Studien vor, die einen Vergleich mit einer Antikoagulation durch einen Vitamin K-Antagonisten anstellen. In der PROTECT-AF-Studie im Jahr 2009 war die Rate an Patienten, die einen primären Endpunkt erreichten, welcher sich aus Insulten, kardiovaskulärem Tod und systemischer Embolien zusammensetzt, in der Interventionsgruppe 3 pro 100 Patientenjahren. In der Kontrollgruppe, die mit Warfarin behandelt wurde, lag diese Rate bei 4,9 pro 100 Patientenjahren. Es wurde mit 99,9% Wahrscheinlichkeit eine nicht Unterlegenheit des Watchman Occluders festgestellt. (39) Im Jahr 2011 wurden die Daten der PROTECT-AF-Studie mit denen des CAP (*Continued Access Registry*) kombiniert. Die Auswertung ergab, dass bei Vermeidung der periprozeduralen Insulte, ausgelöst durch Luftembolien, eine signifikante Überlegenheit der Interventionsgruppe in

der PROTECT-AF-Studie festgestellt werden hätte können. (45)

Auch in weiteren Analysen mit verlängertem Follow-up der PROTECT-AF Studie konnte bei Betrachtung der postprozeduralen Ereignisse eine Rate von 2,5% in der Gruppe der Vorhofohrverschlüsse, gegenüber 4,3% in der Kontrollgruppe beobachtet werden, mit welcher der primäre Endpunkt erreicht wurde, was mit einer Wahrscheinlichkeit von 95,4% eine Überlegenheit der Intervention darstellt. Unter Berücksichtigung der Komplikationen, die mit der Implantation in Zusammenhang standen, ergaben sich im Vergleich Watchman Occluder gegen Warfarin Therapie Komplikationsraten von 5,5% und 3,6%. (53)

In einem weiteren 45 Monate langem Follow-up Zeitraum der PROTECT-AF-Studie wurde eine Überlegenheit des Vorhofohrverschlusses betreffend des primären Endpunktes nachgewiesen. Eine nicht Unterlegenheit ergab sich für die Komplikationen der Implantation gegenüber den Nebenwirkungen von Warfarin, ausgelöst durch die Kumulation der Komplikationen bei ansteigender Dauer der antikoagulativen Therapie. Es konnte eine kardiovaskuläre Mortalitätsrate von 1 zu 2,4 pro 100 Patientenjahre, sowie eine Gesamtmortalitätsrate von 3,2 zu 4,8 pro 100 Patientenjahre in der Interventionsgruppe gegenüber der Warfaringruppe erhoben werden. (54, 55)

In der PREVAIL Studie, die im Jahr 2014 durchgeführt wurde konnte die nicht Unterlegenheit der Intervention nicht festgestellt werden, die Komplikationen in der Warfarin Gruppe sind aber signifikant unter den erwarteten Werten gelegen und die Größe der Kontrollgruppe relativ klein gewählt, was die Fähigkeit der Studie, die nicht Unterlegenheit zu untermauern, einschränkt. Für den postprozeduralen Zeitraum, definiert ab 7 Tagen nach der Implantation, konnte aber eine nicht Unterlegenheit des Herzohrverschlusses beschrieben werden. (56)

In einer Metaanalyse, die 2015 von Holmes et al. publiziert wurde, wurden die Daten der PROTECT-AF und der PREVAIL Studien sowie deren fortgeführte Datenbanken ausgewertet. Es wurden in der Watchman Gruppe signifikant niedrigere Komplikationsraten als in der Warfaringruppe dargestellt mit 0,15 zu 0,96 blutigen Schlaganfällen pro 100 Patientenjahre, 1,1 zu 2,3 Todesfälle mit unklarem oder kardiovaskulärem Ursprung und 6% zu 11% Blutungen die nicht mit der Implantation in Verbindung standen. Die kombinierte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Schlaganfalls, kardiovaskulären Todes oder systemischer Embolie lag bei 2,72% zu 3,5%. Die Rate an systemischen Embolien oder Insulten allgemein war

mit 1,75 zu 1,85 pro 100 Patientenjahre beinahe identisch. Bezüglich der Zahl der ischämischen Insulte war die Interventionsgruppe mit einer Rate von 1,6 zu 0,9 pro 100 Patientenjahre unterlegen. Dieser Nachteil wird aber durch die signifikante Reduktion der hämorrhagischen Schlaganfälle kompensiert. Als für den interventionellen Vorhofohrverschluss sprechende Resultate wurden in dieser Metaanalyse auch die erniedrigte kardiovaskuläre Mortalität und die nicht signifikant erniedrigte Gesamtmortalität gesehen. (57)

Bei diesen Studien, die sich mit dem Watchman Occluder beschäftigten, muss aber das 45-tägige Therapieprotokoll mit Warfarin nach der Implantation beachtet werden. Das bedeutet, dass diese Studien keine Aussagen für Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen für eine Warfarin Therapie nicht geeignet sind, treffen können. In der nicht randomisierten ASAP-Studie 2013 wurde der Watchman Occluder bei Patienten, die für Warfarin nicht, aber für eine Antikoagulation mit Plättchenaggregationshemmern geeignet waren, analysiert. Das Therapieprotokoll umfasste eine lebenslange Gabe von Acetylsalicylsäure kombiniert mit Clopidogrel in den ersten 6 Monaten nach der Implantation. Es ergab sich bei einem durchschnittlichen Follow-up von 14,4 Monaten eine kombinierte Insult- und Embolierate von 2,3% pro Jahr. Davon waren 1,7% ischämische und 0,6% hämorrhagische Schlaganfälle. Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 5% der Patienten pro Jahr, wobei keiner der Todesfälle mit dem Device in Verbindung gebracht wurde. Aufgrund des CHADS<sub>2</sub>-Scores von 2,8 im Mittel, wurde eine Rate von 7,4% pro Jahr für ischämische Insulte erwartet. Berücksichtigt man die DAT-Therapie wird ein Risiko von 5% pro Jahr erwartet. Mit diesen Ergebnissen konnte in der ASAP Studie nachgewiesen werden, dass für Patienten mit einer absoluten Kontraindikation für den Vitamin K-Antagonisten Warfarin der Watchman Occluder eine Alternative zur oralen Antikoagulation darstellt. (58)

### **1.6.7.2 Amplatzer Cardiac Plug**

Für den Amplatzer Cardiac Plug wurde 2016 von Santoro et al. eine Studie über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 1,9 Jahren veröffentlicht, was aufgrund der niedrigen Patientenzahl 238 Patientenjahre entspricht. Aufgrund von 8 Todesfällen unter den 128 Patienten beträgt die Gesamtmortalität 6,25%. Es konnte aber kein Todesfall mit dem Amplatzer Device in Verbindung gebracht werden. Das jährliche Risiko für ischämische Insulte wird mit 0,8%, das für

Thromboembolien mit 2,5% und das Risiko für schwere Blutungen mit 1,3% angegeben. Für die untersuchte Population wurde das Risiko bei Antikoagulation mit Acetylsalicylsäure für Insulte auf 5,9% geschätzt, für Thromboembolien auf 5% und für Blutungen auf 3,1%. Mit diesen Ergebnissen stellen die Autoren die These auf, dass der Vorhofohrverschluss mit dem Amplatzer Cardiac Plug gegenüber der Antikoagulation mit Warfarin oder NOAKs vorteilhaft ist. (51)

Tzikas et al. publizierten 2016 eine weitere Studie, die den Amplatzer Cardiac Plug untersuchte. Sie erreichte zwar nur eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 13 Monaten, was aufgrund der hohen Patientenzahl aber insgesamt 1349 Patientenjahre entspricht. Die Mortalität im ersten Jahr beträgt in dieser Studie 4,3%. Für die gesamte Dauer der Studie ergibt sich mit 63 Verstorbenen von 1001 Patienten eine Gesamtmortalität von 6,29%. Über den gesamten Follow-up Zeitraum wurden jährliche Risikorate von 2,3% für Thromboembolien und 2,1% für schwere Blutungen beschrieben. Im Follow-up-Zeitraum alleine trat in 0,9% der Patienten ein Insult und ebenso in 0,9% eine TIA auf. Blutungen konnten im Beobachtungszeitraum in 1,5% der Patienten beobachtet werden. Aus einer Analyse von Subgruppen aus der Studie ging ein jährliches Risiko von 7,55% im ersten Jahr nach der Implantation und 0,57% im Zeitraum nach dem ersten Jahr hervor. Dieses Ergebnis unterstreicht die These, dass sich der Nutzen von Herzohrverschlussystemen erst nach einer langen Zeitspanne abzeichnet. (47)

## **2 Material und Methoden**

Im Universitätsklinikum Graz wird der interventionelle Vorhofohrverschluss seit 2012 angewandt. Insgesamt wurden 23 Prozeduren an 23 Patienten im Zeitraum von 16.04.2012 bis 27.04.2016 durchgeführt. Um die bisherigen Ergebnisse, die mit dieser relativ neuen Behandlungsmethode erzielt wurden, zusammenfassen und auswerten zu können, war der erste Schritt die Erstellung einer Datenbank und die Erfassung von Daten. Die zu erfassenden Parameter wurden durch Literaturrecherche, Empfehlungen des Expertenkonesses der EHRA und EAPCI zur Erstellung von Registern, vorgefertigten Dokumentationsbögen zum Vorhofohrverschluss, die in Graz verwendet wurden, sowie durch Analysieren des in Graz bestehenden Vorhofflimmerregisters und der in ihm verwendeten Parameter bestimmt. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die in Graz einem Vorhofohrverschluss unterzogen worden.

### **2.1 Datenbank**

Die erste Datenquelle, die gesichtet wurde, waren Unterlagen aus dem Dokumentationssystem der steirischen Krankenanstaltengesellschaft KAGES, dem MEDOCS. Um Daten zu erfassen, die im elektronischen System nicht aufschienen, wurden zusätzlich alle Ambulanzbefunde und Krankenakten der Patienten, die im Archiv des Krankenhauses gefunden werden konnten, durchsucht. Die Anonymisierung erfolgte nach der Fertigstellung der Datenbank, mittels einer Look-Up Tabelle um die Sicherheit der persönlichen Daten der Patienten gewährleisten zu können. Die Datenbank wurde im Microsoft Excel realisiert und umfasst pro Patient 265 Datenfelder, wobei 110 Felder für Daten aus Nachsorgeuntersuchungen dienen. Die Berechnung der verwendeten Scores, des Body Mass Index und der Resultate stützten sich auf die Angaben zu Diagnosen, Patientengeschichten und Werten aus Arztbriefen und Untersuchungsunterlagen des LKH-Univ.-Klinikums Graz. Die Implantation der Devices, die Echokardiographien sowie die Vor- und Nachsorgeuntersuchungen wurden von erfahrenen Spezialisten des Univ.-Klinikums Graz durchgeführt und dokumentiert.

#### **2.1.1 Datenfelder**

Die Parameter, die erhoben wurden, wurden in der Excel Datei als Mappe angeführt und ihre Bedeutung sowie die Codierung und die vorgesehenen Werte für die

einzelnen Daten in einer zusätzlichen Mappe beschrieben. Als Kodierungen wurden ordinale Daten verwendet. Metrische und diskrete Zahlen wurden soweit als möglich erfasst und Datenfelder für Freitexte geschaffen, um neben einer codierten ordinalen Datensammlung, die einer erleichterten Auswertung dient, auch eine qualitativ hochwertigere Form der Daten für aufwendigere Datenauswertungen zur Verfügung zu stellen.

Die Daten wurden in 9 Gruppen unterteilt:

Als erstes Basisdaten der Patienten, welche Geburtsdatum und damit Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, und Daten, die für den CHADS<sub>2</sub> CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc und HAS-BLED Score wichtig sind, umfassen.

Die zweite Gruppe beinhaltet herzspezifische Daten. Beispielsweise die NYHA Klasse des Patienten, Echokardiographiedaten, relevante Vitien, Vorliegen eines atrialen Septumdefektes oder eines Foramen ovale, Herzschrittmacher, stattgefundene Kardioversionen, EHRA Klasse, Palpitationen und unspezifische Laborwerte.

In der dritten Gruppe, der Medikation, wurde unterschieden zwischen Vitamin K-Antagonisten, NOAKs die Faktor IIa und solchen die Faktor Xa hemmen oder niedermolekularer Heparine, sowie thrombozytenaggregationshemmende Medikamenten wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel.

Für die 4. Gruppe, den Daten der Echokardiographie, die in der Vorsorgeuntersuchung durchgeführt wird, wurden das Vorliegen eines Thrombus oder eines Perikardergusses, die Methode der Echokardiographie, linksatrialer Durchmesser und das zugehörige Volumen, sowie Vermessungsdaten des Herzohrs und seine Morphologie erfasst.

Die 5. Gruppe stellen periprozedurale Daten dar. Hier wurde das Aufnahmedatum im Krankenhaus, die Indikation, das Datum der Implantation, der Erfolg der Occlusion, die Zeitdauer und verwendete Kontrastmittelmenge sowie Durchleuchtungszeit in die Liste der Parameter aufgenommen. Weiters wurden Embolien, Schlaganfälle und andere Komplikationen, die während der Prozedur aufgetreten sind, erfasst.

Als Device spezifische Daten wurden in der 6. Gruppe das Device selbst, seine Größe als Durchmesser, die Anzahl der Implantationsversuche und der Grund für das etwaige Abbrechen eines Versuches, sowie Echokardiographiedaten, die die Implantation des Devices betreffen, erhoben.

In der 7. Gruppe wurden postprozedurale Daten wie Komplikationen auf der Station, die Kontrollechokardiographie nach der Implantation, sowie die antikoagulative und antiarrhythmische Medikation, benötigte Kardioversionen und das Entlassungsdatum erfasst.

Als vorletzte Gruppe wurden Parameter für die Nachsorgeuntersuchungen erhoben, wie das Datum des Kontrolltermins, stattgefundenere embolische Ereignisse und deren Datum, Methode der Echokardiographie, Residualfluss, Thrombusbildung am Device, Perikarderguss und atrialer Septumdefekt, andere Komplikationen, Echokardiographiedaten sowie etwaige Hospitalisationen in der Zeitspanne zwischen den Kontrollen und die zu diesem Zeitpunkt verschriebene Medikation beziehungsweise Änderungen dieser.

In der letzten Gruppe wurden erste Resultate aus den erhobenen Parametern erstellt. Darunter die kumulierte Zeitdauer der Nachsorge, ob Embolien, Schlaganfälle, TIA, Todesfälle oder Hospitalisationen im Beobachtungszeitraum aufgetreten sind, die Liegedauer nach der Implantation im Krankenhaus und die antikoagulative Behandlung.

## **2.2 Statistik**

Die Auswertung der Daten erfolgte im Microsoft Excel (Version 2010, Microsoft, Washington, United States of America) und im IBM SPSS Statistics (Version 20, IBM Corporation, New York, United States of America). Es wurden Funktionen für Mittelwerte, Standardabweichungen für Stichproben, Konfidenzintervalle und logische Operationen wie WENN(); oder ODER(); zur Auswertung verwendet. Für die Verwendung der richtigen Funktion für das Konfidenzintervall wurde im SPSS Statistics Programm mit dem Kolmogorow-Smirnow Test auf Normalverteilung geprüft. Die Nullhypothese wurde mit „Die Daten unterliegen einer Normalverteilung.“ formuliert und ab einem p-Wert von  $>0,05$  beibehalten. Odds Ratios wurden im SPSS Statistics Programm mithilfe von Kreuztabellen ermittelt. Berechnete Odds Ratios wurden für nicht signifikant befunden, falls der Wert 1, der keinen Unterschied in den verglichenen Gruppen bedeutet, im 95%-Konfidenzintervall enthalten war.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

| Variable  | Kennwert                   |
|---|----------------------------|
| n   | 23                         |
| Alter   | 75 ± 4                     |
| Median (Range)  | 76 (68, 82)                |
| Alter >75 Jahre   | 52%                        |
| Frauenanteil  | 43%                        |
| BMI   | 25,2 ± 4 kg/m <sup>2</sup> |
| Herzinsuffizienz/links- ventrikuläre Dysfunktion            | 65%                        |
| Hypertonie  | 95%                        |
| vorangegangener Schlaganfall                                | 30%                        |
| vorangegangene TIA  | 22%                        |
| Diabetes  | 13%                        |
| vaskuläre Erkrankung  | 39%                        |
| vorangegangene Blutung                                      | 82%                        |
| vorangegangene Blutungen aufgeschlüsselt                    |                            |
| intracerebrale Blutung                                      | 39%                        |
| gastrointestinale Blutung                                   | 17%                        |
| subarachnoidal Blutung                                      | 13%                        |
| subdurale Blutung   | 9%                         |
| keine Angabe  | 4%                         |
| Abnormale Nierenfunktion                                    | 30%                        |
| Abnormale Leberfunktion                                     | 0%                         |
| Labile INR  | 0%                         |
| Einnahme von Medikamenten                                   | 95%                        |
| Alkohol Missbrauch  | 0%                         |
| HAS-BLED  | 4,3 ± 1                    |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc-Score                 | 5,3 ± 1,4                  |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc-Score aufgeschlüsselt |                            |
| 0   | 0%                         |
| 1   | 0%                         |
| 2   | 4%                         |
| 3   | 8%                         |

|   |     |
|---|-----|
| 4 | 17% |
| 5 | 30% |
| 6 | 21% |
| 7 | 13% |
| 8 | 4%  |
| 9 | 0%  |

**Tabelle 2.** Patientenkollektiv

Insgesamt waren in der Grazer Kohorte 23 Patienten beteiligt, von denen ein Patient aufgrund fehlgeschlagener Implantation vom Follow-up ausgeschlossen werden musste. Für periprozedurale Komplikationen wurden diese Daten jedoch einbezogen.

Der CHADS<sub>2</sub> Score betrug im Mittel  $3,3 \pm 1,3$ . In 69,5% der Patienten wurde ein Watchman Occluder verwendet, in 26% der Fälle erhielten die Patienten einen Amplatzer Cardiac Plug. Insgesamt wurden 16 Watchman Occluder und 6 Amplatzer Devices implantiert. Ein verbliebener Patient (4,3%) konnte mit keinem der beiden verfügbaren Systeme behandelt werden.

Als Schlaganfälle wurden fokale neurologische Ausfälle die länger als 24 Stunden andauerten beschrieben, als TIA fokale neurologische Ausfälle, die sich innerhalb von 24 Stunden zurückbildeten.

### **3.2 Indikation**

Die Patienten, welche in Graz einem interventionellen Herzohrverschluss unterzogen wurden, hatten zu 82,6% eine vorangegangene Blutung als vorliegende Indikation für eine Alternativtherapie zur Thromboembolieprophylaxe durch orale Antikoagulantien. Die Blutungskomplikationen verteilten sich auf 47,4% intracerebrale Blutungen, 21,1% gastrointestinale Blutungen, 15,8% subarachnoidal Blutungen und 10,5% subdurale Blutungen. In 5,3% der Fälle konnte in den Patientenakten des LKH Graz keine Blutung gefunden werden.

In 8,7% der Fälle wurde ein embolisches Ereignis, das in beiden Fällen trotz einer antikoagulativen Therapie mit Phenprocoumon auftrat, als Indikator für diese Therapie gewertet.

In weiteren 13% der Fälle wurde als Begründung für den Vorhofohrverschluss eine Kontraindikation einer oralen Antikoagulation angegeben. Diese beliefen sich auf das Vorliegen einer Amyloidangiopathie und multiplen Kavernomen welche das

Risiko für eine Blutung stark erhöhen. In einem Fall wurde eine Unverträglichkeit gegenüber oralen Antikoagulantien angeführt.

### **3.3 Erfolgsrate**

23 Prozeduren wurden bei 23 Patienten durchgeführt. Bei einem Patienten wurde die Prozedur vorzeitig abgebrochen, da das Herzohr mit einem maximalen Ostiumdurchmesser von 13mm und einer maximalen Tiefe von 17mm zu klein und nicht tief genug für die verfügbaren Occluder war. Für die einzelnen Devices ergab sich für die Implantation eine Erfolgsrate von 100% für das Watchman Device (16 von 16 Fällen) und 100% für den Amplatzer Cardiac Plug (6 von 6 Fällen).

Die Implantation war bei Miteinbeziehung eines Falles, in dem nach intraprozeduraler Abklärung der anatomischen Gegebenheiten kein Implantationsversuch gestartet wurde, in 95,7% der Fälle erfolgreich. Der Grund für die Unmöglichkeit der Implantation eines Devices war in diesem einen Fall ein zu kleines Herzohr. Die Patienten blieben durchschnittlich 4,1 Tage (Range 2 bis 17) nach der Implantation im Krankenhaus. Grund für diese Schwankungsbreite war die stark unterschiedliche Morbidität der Patienten.

Alle Patienten, die in Graz bisher einem Vorhofohrverschluss unterzogen wurden, waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben, was eine Mortalität von 0% ergibt.

### **3.4 Voruntersuchungen**

Es wurde nur bei 21 Patienten eine transösophageale Echokardiographie als Voruntersuchung in den Unterlagen gefunden. Bei den präprozeduralen Echokardiographien konnte in keiner Person ein Thrombus im Vorhofohr festgestellt werden. Die Vermessung erfolgte im Grazer Kollektiv nur in 6 Fällen an den vom Expertenkonsens empfohlenen Winkelpositionen 0°, 45°, 90° und 135°. Gründe warum teilweise weniger, oder warum an abweichenden Positionen gemessen wurde, wurden nicht angegeben.

### **3.5 Postprozedural**

Daten zur Darstellung des Herzohrs im weiteren Verlauf des stationären Aufenthaltes nach der Implantation wurden in den Unterlagen von 19 Patienten gefunden. Bei 18 dieser 19 Patienten (94,7%) nur einer transthorakalen Echokardiogra-

phie unterzogen wurden, anstatt einer transösophagealen Echokardiographie. In vier der Fällen (21,1%) die nur mittels einer transthorakalen Echokardiographie untersucht wurden, wurde das Herzohr als nicht einsehbar beschrieben. Das führt dazu, dass eventuell vorhandene Residualflüsse nicht zu erkennen waren oder mögliche Thrombusformationen an der Oberfläche des Devices nicht dargestellt werden konnten.

### **3.6 Komplikationen**

Es gab bei den gesamten 23 Eingriffen keine periprozeduralen Komplikationen, die einer Intervention bedurften. Es wurde lediglich bei 3 Patienten ein minimaler Perikarderguss festgestellt. Es wurde keine Thrombosierung am Device gefunden, ebenso wurden keine Device Embolisation oder periprozedurale Herzrhythmusstörungen beschrieben. Während der Prozedur und des gesamten Beobachtungszeitraumes wurden keine Kardioversionen notwendig. Keiner der Grazer Patienten benötigte einen herzchirurgischen Eingriff. Es trat kein einziger Schlaganfall und keine TIA auf. Es wurde kein Schaden an einer Mitralklappe der Patienten festgestellt. Ebenso kam es zu keinen peripher vaskulären Komplikationen, Lungenödemen, Lungenembolien, oder Myokardinfarkten.

Somit traten unter Einbeziehung der minimalen Perikardergüsse in 3 von 23 Fällen Komplikationen auf (13%). Wenn man nur Komplikationen in diese Berechnung einbezieht, aufgrund derer eine ärztliche Intervention notwendig wurde, ergibt sich eine Komplikationsrate von 0% in der Grazer Kohorte.

### **3.7 Residualfluss**

Insgesamt wurde in 8 der 22 erfolgreich behandelten Patienten (36,4%) entweder peri- oder postprozedural ein Residualfluss in das Herzohr gefunden. Dabei handelte es sich in allen Fällen um einen Fluss, der sich im Farbdoppler kleiner als 5mm darstellte und als *minimal flow* gewertet wurde. Die Zahl der Residualflüsse verringerte sich im Follow-up Zeitraum auf einen Fall 4,5%.

Echokardiographisch konnte am Ende der Prozedur bei 4 Patienten (18,2%) ein Restfluss festgestellt werden. Bei Kontrollen, die noch im Rahmen des stationären Aufenthaltes durchgeführt wurden, wurde bei den transthorakalen Echokardiographien nur mehr in 2 dieser 4 Patienten ein verbliebener Fluss ins Herzohr festgestellt. Beide verbliebenen Residualflüsse konnten bereits bei den ambulanten

Follow-up Kontrollen nach 54 bzw. 168 Tagen nicht mehr dargestellt werden. Bei 4 Patienten, die unmittelbar nach der Implantation keinen Residualfluss aufwiesen, konnte bei der postprozeduralen Kontrolle, die noch während des stationären Aufenthaltes erfolgte, das Vorhofrohr nicht dargestellt werden. Bei den ersten ambulant durchgeführten Kontrollen, nach 41 bzw. 37 Tagen, konnte bei 2 der nicht eingesehenen Herzohren (9,1%) ein Residualfluss gefunden werden. Diese beiden Restflüsse verschlossen sich aber selbstständig im Laufe von 83 bzw. 123 Tagen.

Bei 2 Patienten (9,1%) konnte erst im Verlauf der ambulanten Kontrollen ein Residualfluss dargestellt werden. Diese wurden im ersten Fall nach 47 Tagen, im zweiten Fall nach 197 Tagen detektiert. Wobei der Restfluss des ersten Falles nach 351 Tagen bei einer Kontrolle nicht mehr gefunden werden konnte.

Insgesamt verschlossen sich 7 der 8 (87,5%) aufgetretenen Residualflüsse von selbst, nur ein Residualfluss (12,5%) bestand am Ende des Beobachtungszeitraumes, was die bereits angeführte Gesamtrate von 1 von 22 Fällen (4,5%) an Residualflüssen ergibt.

Auf die Verteilung der Residualflüsse in Abhängigkeit des verwendeten Devices wird im Kapitel 3.12, Vergleich der Devices, näher eingegangen.

### **3.8 Transseptale Punktionen und atriale Septumdefekte**

Bei insgesamt 23 durchgeführten Prozeduren wurde in allen bis auf einen Fall nur eine einzige Septumpunktion benötigt. Das ergibt eine Wahrscheinlichkeit von 4,3% für die Notwendigkeit mehrerer Punktionen des Septums.

Unmittelbar nach der Prozedur wurde in 2 Patienten (8,7%) ein Shunt zwischen beiden Vorhöfen in der Echokardiographie erkannt. Einer der Patienten hatte bei seinem Kontrolltermin keinen verbleibenden Defekt, der zweite Patient hatte zum jetzigen Zeitpunkt noch keinen Nachsorgetermin.

Zwei andere Patienten hatten einen bekannten atrialen Septumdefekt bereits vor der Prozedur. In einem dieser 2 Patienten konnte in Kontrollen nach der Prozedur ein atrialer Septumdefekt nachgewiesen werden. In allen anderen Patienten wurde in den Kontrollen kein Indiz für einen bleibenden Defekt des Vorhofseptums nach dem Herzohrverschluss gefunden.

### **3.9 Follow-up**

Der Follow-up Zeitraum der Grazer Patienten beträgt derzeit kumulativ 15,4 Patientenjahre, im arithmetischen Mittel 256 Tage (Range 1 bis 1435). Für 2 der 22 erfolgreich behandelten Patienten (9,1%) wurde in den gesichteten Dokumenten kein Termin für ein Follow-up vereinbart, einer von diesen beiden wurde angewiesen, halbjährlich Kontrollen im niedergelassenen Bereich durchführen zu lassen. 16 Patienten hatten bereits einen Nachsorgetermin, nur ein Patient der bereits einen Kontrolltermin gehabt hätte, erschien nicht. Das sogenannte Loss-of-Follow-up betrug also 4,3%. Aus der Gruppe, die zum ersten Nachsorgetermin erschienen, wurde in den Unterlagen kein neuer Termin mit 9 Patienten vereinbart, davon wurde ein Patient „nach Vereinbarung“ wiederbestellt und ein anderer Patient zu jährlichen Kontrollen in sein Heimatkrankenhaus überwiesen. Von den verbliebenen 6 Patienten erschienen nur 4 zu ihren Kontrollterminen. Ein bereits fixierter Termin war zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch ausständig und ein Patient erschien nicht. Die Abstände der Kontrolltermine waren insgesamt sehr uneinheitlich. Zwischen Entlassung und erstem Termin vergingen im Schnitt 85 Tage (Reichweite von 35 bis 191 Tagen). Bis zum zweiten Termin vergingen im Mittel 205,2 Tage (66 bis 398) und bis zur dritten Kontrolle wieder 84,6 Tage (53 bis 143).

Im Follow-up wurde keine veränderte Position eines Devices beschrieben. Es wurden keine Thrombosierungen an den Devices in den untersuchten Patienten festgestellt.

In 4 der 15 (26,6%) Personen, die zu den ersten Nachsorgeterminen erschienen, wurde die Darstellung des Occluders mittels transthorakaler Echokardiographie und in 9 Patienten (60%) mittels einer transösophageale Echokardiographie durchgeführt. In 2 Patienten (13,3%) wurden beide Verfahren kombiniert. In einem Fall der transthorakalen Echokardiographie war das Herzohr mit dem implantierten Occluder nicht beurteilbar, es konnte also keine Aussage zu Residualfluss und Thrombosierung gemacht werden. In diesem Fall wurde ein Residualfluss bei der zweiten Kontrolle entdeckt. Für den 2. Kontrolltermin wurde von 4 Echokardiographien 2 transösophageal, eine transthorakal und eine mit beiden Verfahren durchgeführt.

Ähnlich der Häufigkeit der postprozeduralen Komplikationen, kam es im Follow-up zu einer sehr geringen Rate an Komplikationen, abgesehen vom Auftreten von

Residualflüssen in das Herzohr. Es gab keine Todesfälle, keine Thromben die auf den Occluder zurückgeführt werden hätten können, keine Blutungen, vaskulären Komplikationen, Lungenödeme, Arrhythmien oder Myokardinfarkte.

### **3.10 Wirksamkeit als Thromboembolieprophylaxe**

Nur eine Patientin, also 4,5% des erfolgreich behandelten Patientenkollektivs, erlitt im beobachteten Zeitraum nach der Implantation embolische Komplikationen. Dabei wurden im Laufe von 1,65 Jahren 3 dokumentierte Insulte in einer Person beobachtet. Der erste Schlaganfall ereignete sich 261 Tage nach der Implantation. Werden die Daten dieses einen Falles nach dem ersten Insult nicht mehr in die Berechnungen miteingezogen, ergibt sich für Insulte eine Komplikationsrate von 1 pro 14,5 Patientenjahre. Keine dieser drei Embolien konnte mit dem Watchman Occluder in Verbindung gebracht werden, es wurden also keine Rückstände von Thrombusauflagerungen oder dergleichen am Device selbst gefunden. Der Insult ereignete sich im Zusammenhang mit einem stationären Aufenthalt in einem externen Krankenhaus aufgrund eines Musculus psoas Hämatoms das im Laufe der Therapie mit einem niedermolekularen Heparin entstand. Eine eindeutige Ursache für den Insult konnte nicht gefunden werden.

Während des gesamten Follow-up Zeitraumes wurde keine schwere Blutung oder Hospitalisation aufgrund einer Blutungskomplikation festgehalten. Daraus ergibt sich abgeleitet aus dem kleinen Kollektiv der Grazer Patienten günstiges Verhältnis von 1/14,5 Patientenjahre, zu 0/15,4 Patientenjahren was Embolie und Blutungskomplikationen betrifft.

### **3.11 Antikoagulation**

Beim Datum der Aufnahme zur Implantation des Occluders wurden 5 von 23 Patienten (21,7%) mit einem Vitamin K-Antagonisten, 7 (30,4%) mit einem NOAK, ein Patient (4,3%) mit Acetylsalicylsäure alleine, ein Patient mit Enoxaparin alleine und ein Patient mit Acetylsalicylsäure und Enoxaparin kombiniert behandelt. Für 8 (34,8%) Patienten konnten keine Daten zur Medikation vor der Aufnahme gefunden werden.

Die Antikoagulation wurde in der untersuchten Gruppe im Follow-up Zeitraum nicht einheitlich gehalten, es wurden niedermolekulare Heparine, Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Phenprocoumon verwendet.

Direkt nach der Implantation wurde die antikoagulative Therapie bei 9 der 22 Patienten (40,9%) mittels niedermolekularer Heparine, bei 4 Patienten (18,2%) nur mit Acetylsalicylsäure, bei 6 Patienten (27,3%) mit einer dualen antiplättchenaggregations Therapie, bestehend aus Acetylsalicylsäure und Clopidogrel und bei 1 Patienten (4,5%) mittels NOAK gestaltet. Eine Patient (4,6%) erhielt eine Kombination aus Vitamin K-Antagonist und niedermolekularem Heparin. Ein Patient (4,6%) erhielt keine Art der Antikoagulation, beziehungsweise konnte in keinem Dokument eine antikoagulative Medikation gefunden werden.

Unterteilt nach Devices wurden in der Watchman Gruppe von 16 Patienten 8 Patienten (50%) mit niedermolekularem Heparin, 4 Patienten (25%) nur mit Acetylsalicylsäure und jeweils 2 Patienten (12,5%) mit einer DAT oder einem NOAK behandelt. Nach der Implantation eines Amplatzer Cardiac Plugs erhielten von 6 Patienten 4 Patienten (66%) eine DAT und jeweils ein Patient (16,7%) niedermolekulares Heparin oder eine Kombination aus einem Vitamin K-Antagonisten und einem NMH.

An den ersten Follow-up Terminen erschienen 15 Patienten, dabei wurde die antikoagulative Therapie zum Teil bereits abgesetzt. Die Zeitspanne bis zum ersten Nachsorgetermin lag zwischen 35 und 191 Tagen, im Mittel bei 85 Tagen.

In 4 Patienten der niedermolekularen Heparin Gruppe wurde die Antikoagulation laut Dokumenten zur Gänze eingestellt, 3 erhielten weiter niedermolekulares Heparin, bei einem Patienten konnten keine Daten zur weiteren Antikoagulation gefunden werden und eine Patientin wurde auf Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel umgestellt (Entscheidung wurde dem Hausarzt überlassen). Eine Patientin der Acetylsalicylsäure Gruppe erhielt dieses nach wie vor, in 2 Personen wurde nach einer Dauer von 4 Monaten die Antikoagulation abgesetzt und in einem Patienten konnten keine Daten zur weiteren Antikoagulation gefunden werden. Aus der Gruppe der mittels DAT behandelten Patienten wurden 2 noch immer mit demselben Schema antikoaguliert, für die restlichen 4 lagen noch keine weiteren Daten vor. Eine Patientin, die mit einem NOAK behandelt wurde, wurde nach 46 Tagen auf Acetylsalicylsäure umgestellt und auch im weiteren Verlauf mit Acetylsalicylsäure therapiert. Unter den erschienenen Patienten wurde bereits zum Zeitpunkt des ersten Kontrolltermins kein Vitamin K-Antagonist mehr eingesetzt.

Der zweite Follow-up Termin folgte im Schnitt 205 Tage später. Für diesen Zeitpunkt liegen Daten zur Antikoagulation von 4 Patienten vor. 2 Personen nahmen

Acetylsalicylsäure und eine Person niedermolekulares Heparin als Dauermedikation ein. Ein Patient wurde von niedermolekularem Heparin auf einen Vitamin K-Antagonisten umgestellt, welcher bei dem folgenden Kontrolltermin 2 Monate später wieder abgesetzt wurde. Eine Begründung für diese Therapie wurde nicht gefunden.

Eine Patientin erlitt, wie bereits beschrieben, einen Insult. Ihre Medikation wurde danach von Acetylsalicylsäure auf Clopidogrel kombiniert mit einem NMH umgestellt.

Die Auswertung der derzeitigen Daten ergab, dass am Ende des Follow-up Zeitraums nur mehr 50% der behandelten Patienten laut Arztbrief eine Form der antikoagulativen Therapie erhielten. Insgesamt wurden nach der Implantation nur bei 2 Patienten Vitamin K-Antagonisten eingesetzt, davon bei einer Patientin nur kurzfristig und nur in einem Fall eine Substanz aus der Klasse der NOAKs.

### **3.12 Vergleich der Devices**

Im Universitätsklinikum Graz wurden von den bisher 22 Herzohrverschlüssen in 16 Fällen (72,7%) ein Watchman Device verwendet und in 6 Fällen (27,3%) ein Amplatzer Device. Ein Patient hatte ein zu kleines Vorhofohr und konnte deswegen keines der beiden Devices erhalten. Es wurde bisher kein LARIAT- und kein WaveCrest Device zur Occlusion im Grazer Universitätsklinikum verwendet.

Die Erfolgsrate der Implantation in der Watchman Gruppe lag bei 100%, die der Amplatzer Gruppe ebenso bei 100%.

Die Devices, die postprozedural und im gesamten Follow-up einen Residualfluss aufwiesen, waren in 7 Fällen Watchman Occluder und in einem Fall das Amplatzer Device. Insgesamt waren 8 von 22 Fällen (36,4%) von einem Restfluss betroffen. Betrachtet man die Gruppe der Patienten, die mit einem Watchman Device versorgt wurden für sich, ergibt sich hier eine Gesamtrate von 43,8% an nicht vollständig verschlossenen Herzohren, was absolut 7 von 16 Patienten betraf. In der Gruppe des Amplatzer Cardiac Plugs wurde in einem Fall ein Residualfluss gefunden, was einer Rate von 16,7% innerhalb der erfolgreich implantierten Devices entspricht.

Während der Occlusion selbst wurde bei Verwendung des Watchman Devices in 3 von 16 Fällen (18,75%) und bei Verwendung des Amplatzer Cardiac Plugs in einem der 6 erfolgreich verschlossenen Fälle (16,6%) ein Residualfluss festgestellt.

Diese verschlossen sich spontan innerhalb weniger Tage. Drei Patienten wiesen erst ein bzw. zwei Monate nach der Implantation einen Residualfluss auf. In zwei dieser Patienten konnte in der postprozeduralen transthorakalen Kontrolle das Herzohr nicht dargestellt werden und somit nicht evaluiert werden, ob bereits bei der Implantation eine unvollständige Occlusion vorlag oder im Zeitraum zwischen den Kontrollen eine Leckage entstand. Im Laufe eines Jahres verschlossen sich diese drei aber selbstständig. In einer Patientin konnte während und nach der Implantation kein Residualfluss dargestellt werden, erst nach 6 Monaten war eine unvollständige Occlusion nachweisbar. Dieser eine Fall verschloss sich nicht bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Daraus resultiert für die gesamte Kohorte von 22 erfolgten Implantationen ein unvollständig verschlossenes Herzohr in insgesamt 8 Fällen (36,4%). Diese reduzierte sich aber im Beobachtungszeitraum auf 4,5%, was eine Rückläufigkeit darstellt.

## 4 Diskussion

Mit dieser Diplomarbeit wurden die Erfahrungen, die in Graz mit dem Herzohrverschluss gemacht werden konnten, zusammengefasst und ausgewertet. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass mit dem Herzohrverschluss eine vielversprechende Alternative zu einer oralen Antikoagulation zur Verfügung steht. Aufgrund der hohen Komplikationsrate innerhalb der ersten Tage nach der Implantation wird sich der Nutzen erst mit langen Follow-up Zeiträumen nachweisen lassen und dass in diesem Zeitraum keine anderen Komplikationen auftreten muss erst nachgewiesen werden.

### 4.1 Patientenkollektiv

|  | Grazer Patienten | EWOLUTION Studie | PREVAIL Studie | PROTECT AF Studie | Tzikas et al. |
|--|------------------|------------------|----------------|-------------------|---------------|
| n                                      | 23               | 1021             | 269            | 463               | 1047          |
| Alter                                  | 75 ± 4           | 73 ± 9           | 74 ± 7,4       | 72 ± 8,9          | 75 ± 8        |
| Frauenanteil                           | 43,5%            | 40,1%            | 32,3%          | 29,7%             | 38%           |
| CHADS <sub>2</sub>                     | 3,3 ± 1,3        | 2,8 ± 1,3        | 2,6 ± 1        | 2,2 ± 1,2         | 2,8 ± 1,3     |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc | 5,2 ± 1,5        | 4,5 ± 1,6        | 3,8 ± 1,2      | 3,5 ± 1,6         | 4,5 ± 1,6     |
| HAS-BLED                               | 4,3 ± 1          | 2,3 ± 1,2        | NR             | NR                | 3,1 ± 1,2     |

**Tabelle 3.** Vergleich der Patientenkollektive, Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung, NR bedeutet not reported dementsprechende Daten konnten in den Studien nicht aufgefunden werden.

Das mittlere Alter der Patienten aus Graz ist vergleichbar mit anderen internationalen Studien. Die CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc und HAS-BLED-Scores liegen im oberen Bereich im Vergleich mit großen Studien. Die Anzahl der Patienten fiel in Graz, wie von Beginn an erwartet, weit geringer aus als jene der internationalen Studien.

### 4.2 Erfolgsrate

Mit einer Rate von 96% an erfolgreichen Implantationen liegt Graz im Bereich internationaler Studien, welche zwischen 88% und 98,5% schwanken. Die in Graz verwendeten Watchman Devices wurden zu 100% erfolgreich implantiert. Die Implantation der Amplatzer Devices war ebenso in 100% erfolgreich, was durch die

geringe Anzahl der Patienten in dieser Gruppe aber wenig aussagekräftig erscheint. (14, 39, 46, 50 - 52)

### **4.3 Komplikationen**

In Graz traten unter Einbeziehung aller Komplikationen im periprozeduralen Zeitraum bei 3 Patienten (13% der Fälle) leichte Komplikationen auf. Dabei handelte es sich um leichte Perikardergüsse, die keiner Intervention bedurften. In den vorliegenden Daten wurden keine anderen Komplikationen gefunden. Damit ergibt sich für schwere Nebenwirkungen eine Häufigkeit von 0%. Ebenso wurde kein Todesfall verzeichnet.

In großen Studien werden die Komplikationsraten für schwere Nebenwirkungen mit 2,8% für das Watchman Device und 5% für das Amplatzer Device beschrieben. (45, 47) In einem systematischen Review wurde ein Risiko von 24,3% für jegliche Art von Komplikationen ermittelt. (43) In einer Umfrage der EHRA wurden stark schwankende Angaben zu Komplikationen ermittelt, darunter eine periprozedurale Mortalität von 0% bis 3% sowie eine durchschnittliche Rate von 6% an Perikardergüssen, durch die eine Intervention notwendig wurde. (40)

Im Vergleich dazu sind die Ergebnisse der Grazer Kohorte überraschend niedrig. In der PREVAIL-Studie wird im Diskussionsteil die erniedrigte Rate an Komplikationen in neueren Studien, mit einem hervorragenden Wissenstransfer unter den Experten erklärt (56). Dieser könnte auch zu dieser niedrigen Zahl an Komplikationen in der Grazer Patientengruppe beigetragen haben.

Berücksichtigt man aber die Anzahl der Prozeduren und bringt diese in Verbindung mit den beschriebenen Komplikationsraten, wird die Aussagekraft der vorliegenden Komplikationsrate stark vermindert.

### **4.4 Residualfluss**

Innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes trat bei 36,4% der Patienten ein minimaler Residualfluss auf. Nur in einem Fall blieb dieser bis zum letzten Kontrolltermin erhalten, was eine Rate von 4,5% darstellt. Nicht alle Residualflüsse konnten unmittelbar nach der Implantation oder in Kontrollen vor der Entlassung erfasst werden. Dies könnte sich einerseits darauf begründen, dass vor der Entlassung zum Großteil nur mittels transthorakaler anstatt transösophagealer Echokardiographie kontrolliert wurde. Andererseits bieten diese Daten auch eine

Grundlage für die Hypothese eines weiteren anatomischen Remodelings des Herzostiums, was das erstmalige Auftreten von unvollständigen Verschlüssen im Follow-up Zeitraum erklären würde (57).

Auf die Devices bezogen wurde in der Gruppe der Amplatzer Devices nur ein Residualfluss dargestellt. Dieser verschloss sich aber bereits vor der Entlassung von selbst. Im Expertenkonsens der EHRA und EAPCI wurde beschrieben, dass 6 Monate nach der Implantation bei 99% der Patienten kein Residualfluss gefunden werden konnte (14), dem das Ergebnis von 100% in der Grazer Kohorte sehr nahekommt.

Bei den Watchman Devices wurde in großen Studien ein Residualfluss in 47% der Patienten bei Kontrollen 45 Tage nach der Implantation dargestellt. Diese Rate verringerte sich im Zeitraum bis 12 Monate postprozedural auf 33% (14). In den Patienten die in Graz behandelt wurden, wurde am ersten Follow-up Termin, der im Mittel 85 Tage nach der Implantation erfolgte, in 3 von 10 Fällen (30%) ein Restfluss in das Herzohr dargestellt. Zur Zeit der zweiten Nachsorgeuntersuchung erschienen nur 4 Patienten, davon wiesen 2 einen Residualfluss auf. Das ergäbe eine Rate von 50%, welche aufgrund der niedrigen Zahl nicht als aussagekräftig dargestellt werden kann.

Das Ergebnis zum Zeitpunkt der ersten Nachsorgeuntersuchung wäre erneut als sehr niedrig anzusehen, jedoch verringert auch hier die geringe Patientenzahl, die zum Follow-up bisher erschienen ist, die Aussagekraft. Zusätzlich ist durch die uneinheitliche Zeitspanne bis zum ersten Kontrolltermin (Mittelwert 84,9, Reichweite 31 bis 191 Tage) die Vergleichbarkeit der Daten nur mit Einschränkungen gegeben.

Klinische Relevanz erlangt ein vorliegender Residualfluss durch die potenzielle Möglichkeit einer Thrombusbildung und dessen Verschleppung aus dem Herzohr durch den unvollständigen Verschluss. Es existieren Studien, die keine Auswirkung eines Residualflusses auf die Rate der Schlaganfälle sowie Embolien feststellen konnten, sofern der Fluss im Farbdoppler als kleiner als 5mm dargestellt wird (49). Es wird aber im Diskussionsteil betont, dass dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden sollte. Zusätzlich liegen zu dieser Fragestellung noch sehr wenige andere Daten vor. In der Metaanalyse von Holmes et al. (57) wird ebenso auf dieses Problem hingewiesen.

#### **4.5 Vergleich des Follow-up**

Die Beobachtung der behandelten Patienten wurde in großen Studien (PROTECT AF (39), PREVAIL (56)) so gestaltet, dass Patienten am 45. Tag, 6 Monate und 12 Monate nach der Prozedur zu einer Nachkontrolle erschienen, da abhängig von den Ergebnissen die antikoagulative Therapie modifiziert wurde. (45, 56) In der EWOLUTION-Studie wurde im Zeitraum von 1 bis 3 Monaten nach der Implantation und danach jährlich eine Nachsorgeuntersuchung durchgeführt. (46) Im Expertenkonsens der EHRA und EAPCI wird empfohlen 45 Tage oder im Zeitraum von 3 bis 6 Monaten nach der Prozedur eine transösophageale Echokardiographie im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung durchzuführen. (14) Für den Amplatzer Cardiac Plug wurden von Santoro et al. Kontrollen im Abstand von einem Monat, 6 Monaten und 12 Monaten nach der Intervention und jährlich im Anschluss beschrieben. (51) In einer multizentrischen Studie zum Amplatzer Device wird in den Methoden für das Follow-up beschrieben, dass die Datenerhebung per Telefon oder Patientenkontakt in der Klinik erfolgte. (47)

Der Follow-up Zeitraum in Graz war uneinheitlich mit einem Mittelwert für den Zeitraum bis zum ersten Kontrolltermin von 85 (Reichweite von 35 bis 191) Tagen und einer Reichweite von 35 bis 191 Tagen in einer Gruppe von 20 Patienten. Zum zweiten Termin waren es im Mittel 205 Tage (Reichweite von 66 bis 398) bei nur mehr 5 Patienten. Zum dritten Kontrolltermin liegen nur Daten von 3 Patienten vor, hier betrug der Mittelwert 85 Tage (Reichweite 53 bis 143).

Die Abweichungen dieser Daten und die große Streuung erschweren den Vergleich mit großen Studien und verringern die Aussagekraft von angestellten Vergleichen. Für das Follow-up Prozedere sollte in Graz ein Schema etabliert werden, dass sich an besagten Studien und den Expertenkonsens der EHRA und EAPCI anlehnt, um Daten zu produzieren, die aussagekräftiger und leichter zu vergleichen sind. Aber auch um Therapieänderungen durchführen zu können, für die Evidenz aus größeren Studien vorliegen. Eine telefonische Kontaktaufnahme, wie von Tzikas et al. (47) beschrieben, zur prospektiven Verfolgung der Patientengeschichten ist grundsätzlich in Betracht zu ziehen, sollte aber kritisch hinterfragt werden, da im Telefongespräch weniger Daten ermittelt werden können als bei direktem Patientenkontakt.

#### **4.6 Insulte, Embolien und Mortalität**

In Graz kam es in nur 4,5% der erfolgreich behandelten Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum zu Komplikationen, dafür traten in diesem einen Fall mehrere Insulte auf. Die aufgetretenen Insulte konnten, wie in anderen Studien aber auch, nicht auf das implantierte Device zurückgeführt werden.

In großen Studien, die länger zurückliegen wie die PROTECT AF-Studie, wurden Inzidenzraten von 3 pro 100 Patientenjahren für das Auftreten von entweder systemischer Embolie, Insult oder Todesfall festgestellt. (39) Im 4 Jahres Follow-up der PROTECT AF fand man eine Inzidenzrate von 2,3/100 Patientenjahren für einen kombinierten Endpunkt aus Embolie, Insult oder kardiovaskulärem Todesfall. (55) In der Metaanalyse von Holmes et al. wurde für denselben Endpunkt eine Rate von 2,72/100 Patientenjahren angegeben. In der PREVAIL-Studie, die dieselben Endpunkte verwendete, wurde eine 18 Monatsrate von 0.064 angegeben. In einem systematischen Review, das alle Devices beinhaltet, wird eine Rate von 0,7/100 Patientenjahren für Schlaganfälle angeführt. Die unterschiedlichen Definitionen des primären Endpunktes, sowie der in der PREVAIL-Studie angegebene Zeitraum, erschweren einen direkten Vergleich der Studien untereinander und mit den Ergebnissen aus der in Graz aufgebauten Datenbank.

In der Grazer Kohorte liegt die Inzidenzrate für Schlaganfälle bei 1 pro 14,5 Patientenjahre. Da keine Todesfälle und keine anderen Embolien vorliegen, kann diese Rate zum Vergleich mit Studien, deren Angaben für einen kombinierten Endpunkt gelten, herangezogen werden.

Aufgrund der niedrigen Patientenanzahl ist diese Inzidenzrate aber wenig aussagekräftig.

#### **4.7 Antikoagulation**

Das Standardvorgehen nach Implantation eines Watchman Devices, wird im Expertenkonsens mit einer 6 wöchigen Vitamin K-Antagonisten Therapie, gefolgt von einer 6 monatigen DAT und der lebenslangen Einnahme eines Plättchenaggregationshemmers angeführt. Es ist aber möglich, Patienten mit hoher Blutungsgefahr eine postprozedurale Therapie ausschließlich mit Thrombozytenaggregationshemmern anzubieten, wobei nicht angeführt wird, ob eine einzelne Substanz oder eine DAT gemeint ist. Für das Amplatzer Device wird eine Antikoagulation nur mit DAT für mehrere Wochen bis Monate empfohlen, danach, ebenso wie für das

Watchman Device, eine lebenslange Einnahme eines Plättchenaggregationshemmers.

Die Antikoagulation der Grazer Patienten nach der Prozedur folgte nur bei 4 Patienten dieser Empfehlung. In diesen 4 Fällen wurde ein Amplatzer Cardiac Plug verwendet und die Antikoagulation mit einer DAT gestaltet. Zwei dieser Patienten hatten bereits einen Nachsorgetermin. Bei einem wurde die DAT weitergeführt, der andere Patient wurde auf ASS umgestellt. Bei allen anderen Patienten wurde die Antikoagulation mit verschiedensten Therapieregimen umgesetzt. Es wurden NMH, ASS, DAT, NOAK und Vitamin K-Antagonisten eingesetzt. Zu der Mischung an verschiedenen Wirkstoffen kommt die unterschiedliche Dauer der einzelnen Therapien. Dadurch ist in der Gruppe der in Graz behandelten Patienten kein einfacher Vergleich möglich.

Andererseits schafft diese uneinheitliche Vorgehensweise bei der Antikoagulation Raum für individuelle Therapien, was die Möglichkeit bietet, individuell auf Patienten einzugehen. Die Freiheit in der postprozeduralen Therapiengestaltung könnte ein Grund für die geringe Anzahl von Insulten bei gleichzeitigem Ausbleiben von Blutungskomplikationen sein.

Aufgrund der Empfehlung der Experten, einen Vitamin K-Antagonisten nach Implantation eines Watchman Occluders einzusetzen, wird für Patienten, bei denen diese Substanzen kontraindiziert sind, eine Therapie nach diesen Empfehlungen unmöglich. Daten von Patienten, die mit einer von den Empfehlungen abweichenden Therapie antikoaguliert wurden, könnten in einer größeren Datenbank gesammelt und genutzt werden, um zu erforschen, ob alternative Therapieschemata einen den Therapieempfehlungen gleichwertigen Schutz vor Insulten sowie Embolien und Blutungskomplikationen bieten.

Es muss aber beachtet werden, dass für die Vorhofflimmerarrhythmie die derzeitigen Richtlinien der ESC eine antikoagulative Therapie mit Substanzen aus der Klasse der NOAK's, anstatt eines Vitamin-K Antagonisten, mit der Klasse I und Evidenzgrad A empfehlen. Es liegen bereits erste Daten vor die den Vorhofohrverschluss mit den NOAK's vergleichen, diese ergaben dass die Schlaganfall-, Mortalitäts-, Embolie- und Blutungsrate der beiden Therapieoptionen in einem ähnlichen Bereich liegen. Es wird in der Zusammenfassung dieser Studie aber betont, dass die Ergebnisse kritisch betrachtet werden müssen angesichts großer

Konfidenzintervalle und der geringen Datenlage zum Vergleich des Vorhofohrverschlusses mit einer Antikoagulation durch NOAK's. (59)

#### **4.8 Limitationen**

Die größten Einschränkungen aller Resultate der bisher ausgewerteten Herzohrverschlüsse in Graz, stellen die bereits angeführte kleine Anzahl an Patienten, sowie der insgesamt kurze Follow-up Zeitraum dar. Da der interventionelle Herzohrverschluss im Gegensatz zur oralen Antikoagulation besonders am Anfang, also bei der Implantation, zu Komplikationen neigt, kann der tatsächliche Nutzen, der erst mit einer langen Beobachtungsdauer zum Vorschein kommt, nicht dargestellt werden. Zusätzlich wurde in den internationalen Studien der Vorhofohrverschluss nur mit Vitamin-K Antagonisten verglichen und nicht mit den NOAKs, welche ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen als Vitamin-K Antagonisten. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl, werden Komplikationen, die seltener als einmal pro 100 Patientenjahren auftreten, in dieser kleinen Kohorte nicht zuverlässig erkannt.

Eine weitere Einschränkung stellt der retrospektive Ansatz dieser Arbeit dar. Da von einzelnen Patienten der Großteil der nicht digitalen Dokumente nicht aufgefunden werden konnte, fehlen Daten trotz genauester Analyse und mehrfacher Suche in allen verfügbaren Dokumenten.

Da einige Patienten in andere Krankenhäuser oder zu niedergelassenen Ärzten verwiesen wurden, zu den Kontrollterminen nicht erschienen sind oder noch keinen Kontrolltermin nach ihrem Herzohrverschluss hatten, vergrößerte sich die Menge an nicht erfassbaren Daten.

Neben diesem Loss-of-Follow-up wird die Aussagekraft und Vergleichbarkeit durch die Unregelmäßigkeiten in der Nachsorge weiter verschlechtert. Dazu trägt ebenso der Einsatz von verschiedensten antikoagulativen Therapieregimen nach der Implantation bei.

In dieser Arbeit wurden hauptsächlich der Watchman Occluder und der Amplatzer Cardiac Plug beleuchtet, da die beiden anderen Devices, das WaveCrest und das LARIAT System in Graz bisher nicht verwendet wurden. Ergebnisse dieser Arbeit können also nicht generell auf alle Vorhofohrverschlüsse mit allen Systemen umgelegt werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Loscalzo J, Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Cardiovascular Medicine. 17th Edition. New York: McGraw-Hill. 2010.
2. LEVY S. 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. *Europace* 2003; 5(2):119–22.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 2016; 37 (38): 2893-2962.
4. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 213–220.
5. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kléber AG, Lab MJ, Legato MJ, Rosen MR, Schwartz PJ, Spooner PM, Van Wagoner DR, Waldo AL. Current Perspective: Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2001; 103, 770-777.
6. Iwasaki Y, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 2011; 124(20):2264–74.
7. Comtois P, Kneller J, Nattel S. Of circles and spirals: Bridging the gap between the leading circle and spiral wave concepts of cardiac reentry. *Europace* 2005; 7, 10-20.
8. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91: 265-325.
9. Kostin S, Klein G, Szalay Z, Hein S, Bauer EP, Schaper J. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res*. 2002; 54: 361–379.

10. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, Weyman AE. Atrial Enlargement as a Consequence of Atrial Fibrillation, A Prospective Echocardiographic Study. *Circulation*, 1990; 82: 792-797.
11. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*, 1986; 57: 563–570.
12. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*, 2002; 54: 230–246.
13. GalalAzzam HA. Thrombogenesis in Atrial Fibrillation. In: Liu T, editor. *Atrial Fibrillation - Mechanisms and Treatment* [Internet]. Rijeka: In Tech; 2013 [cited 2016 Dec 15]. Chapter 6. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/53613>.
14. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, Lewalter T, Sievert H, Tondo C, Glikson M. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace*, 2014; 16(10): 1397-416.
15. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. 2014. Köln: Dr. med. Gerd Herold. 2014.
16. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. *Circulation*, 2012; 126: 860–865.
17. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*, 2015; 373(25): 2413-2424.
18. Ansell JE. Universal, class-specific and drug-specific reversal agents for the new oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*, 2016; 41(2): 248-52.
19. Pharmazeutische Zeitung online [Internet]. Eschborn: Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH; 2015. NOAK, Antidota auf der Zielgeraden; Ausgabe 29 2015, [cited 2016 Dec. 17]; [about 3 screens]. Available from: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=58871>.

20. Burness CB. Idarucizumab: First Global Approval. *Drugs*, 2015; 75(18): 2155-61.
21. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2002; 347: 1825-1833.
22. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P,. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* 2012; 33: 2719–2747.
23. Khan IA, Atrial stunning: basics and clinical considerations. *Int J Cardiol.*, 2003; 92(2-3): 113-28.
24. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB Jr, Cain ME, Lindsay BD, Corr PB, Kater KM, Lappas DG. Operations for atrial fibrillation. *Clin Cardiol.*, 1991; 14(10): 827-34.
25. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S, Crijns HJG, Damiano RJ, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaduerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim Y, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Hemin RJ, Tsao H, Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*, 2012; 14(4): 528-606.
26. Sueda T, Imai K, Ishii O, Orihashi K, Watari M, Okada K. Efficacy of pulmonary vein isolation for the elimination of chronic atrial fibrillation in cardiac valvular surgery. *Ann Thorac Surg*. Apr 2001; 71(4):1189-1193.

27. Madden JL. Resection of the left auricular appendix; a prophylaxis for recurrent arterial emboli. *J Am Med Assoc*, 1949; 140: 769-72.
28. Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, Blackstone E, Klein AL. Success of Surgical Left Atrial Appendage Closure Assessment by Transesophageal Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008; 52(11): 924-9.
29. Bartus K, Han FT, Bednarek J, Myc J, Kapelak B, Sadowski J, Lelakowski J, Bartus S, Yakubov SJ, Lee RJ. Percutaneous Left Atrial Appendage Suture Ligation Using the LARIAT Device in Patients With Atrial Fibrillation Initial Clinical Experience. *J Am Coll Cardiol.*, 2013; 62(2): 108-18.
30. Patti G, Pengo V, Marcucci R, Cirillo P, Renda G, Santilli F, Calabrò P, De Caterina AR, Cavallari I, Ricottini E, Parato VM, Zoppellaro G, Di Gioia G, Sedati P, Cicchitti V, Davi G, Golia E, Pariggiano I, Simeone P, Abbate R, Prisco D, Zimarino M, Sofi F, Andreotti F, De Caterina R, Behalf of the Working Group of thrombosis of the Italian Society of Cardiology. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism. *European Heart Journal*, 2016; Published online: 26 April 2016 [cited 2016 Dec. 30]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw159> Epub ahead of print.
- 31 WATCHMAN Referring Physician Brochure. Marlborough, USA: Boston Scientific Corporation; 2016. Available from: <http://www.watchman.com/hcp/watchman-download-center/about-watchman.html> . Last accessed on 2017 Feb. 27.
32. Meincke F, Kuck KH, Bergmann MW. Interventional left atrial appendage occlusion : alternative to oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation. *Herz*, 2013; 38(3): 239-46.
33. Puwanant S, Varr BC, Shrestha K, Hussain SK, Tang WH, Gabriel RS, Wazni OM, Bhargava M, Saliba WI, Thomas JD, Lindsay BD, Klein AL. Role of the CHADS2 score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 2032-9.

34. Shapiro MD, Neilan TG, Jassal DS, Samy B, Nasir K, Hoffmann U, Sarwar A, Butler J, Brady TJ, Cury RC. Multidetector computed tomography for the detection of left atrial appendage thrombus: a comparative study with transesophageal echocardiography. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31: 905-9.
35. Hur J, Kim YJ, Lee HJ, Nam JE, Hong YJ, Kim HY, Lee JW, Choi BW. Cardioembolic stroke: dual-energy cardiac CT for differentiation of left atrial appendage thrombus and circulatory stasis. *Radiology* 2012; 263: 688-95.
36. Hur J, Kim YJ, Nam JE, Choe KO, Choi EY, Shim CY, Choi BW. Thrombus in the left atrial appendage in stroke patients: detection with cardiac CT angiography--a preliminary report. *Radiology* 2008; 249: 81-7.
37. Nietlispach F, Krause R, Khattab A, Gloekler S, Schmid M, Wenaweser P, Windecker S, Meier B. Ad hoc percutaneous left atrial appendage closure. *J Invasive Cardiol* 2013; 25: 683-6.
38. Blendea D, Heist EK, Danik SB, Barrett C, Ruskin JN, Mansour M. Analysis of the left atrial appendage morphology by intracardiac echocardiography in patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2011; 31: 191-6.
39. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2009; 374: 534-42.
40. Pison L, Potpara TS, Chen J, Larsen TB, Bongiorni MG, Blomström-Lundqvist C. Left atrial appendage closure--indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*, 2015; 17: 642-646.
41. Friberg L, Rosenqvist M, Lip G. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1500-10.
42. Lewalter T, Kanagaratnam P, Schmidt B, Rosenqvist M, Nielsen-Kudsk JE, Ibrahim R, Albers BA, Camm AJ. Ischaemic stroke prevention in patients with

atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace*, 2014; 16: 626-630.

43. Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, Hoosien M, Shah N, Singh V, Grover P, Savani GT, Panaich SS, Rathod A, Patel N, Arora S, Bhalara V, Coffey JO, O'Neill W, Makkar R, Grines CL, Schreiber T, Di Biase L, Natale A, Viles-Gonzalez JF. Utilization and adverse outcomes of percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation in the United States: influence of hospital volume. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015; 8: 42-48.
44. De Backer O, Arnous S, Ihlemann N, Vejstrup N, Jørgensen E, Pehrson S, Krieger TDW, Meier P, Søndergaard L, Franzen OW. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: an update. *Open Heart*, 2014; 1(1): e000020.
45. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure Results From the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF (PROTECT AF) Clinical Trial and the Continued Access Registry. *Circulation*, 2011; 123(4): 417-24.
46. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, Pokushalov E, Kische S, Schmitz T, Stein KM, Bergmann MW, EWOLUTION investigators. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *European Heart Journal*, 2016; 37: 2465-2474.
47. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G, Kefer J, Landmesser U, Nielsen-Kudsk JE, Cruz-Gonzalez I, Sievert H, Tichelba"cker T, Kanagaratnam P, Nietlispach F, Aminian A, Kasch F, Freixa X, Danna P, Rezzagh M, Vermeersch P, Stock F, Stolcova M, Costa M, Ibrahim R, Schillinger W, Meier B, Park JW. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*, 2016; 11(10): 1170-9.
48. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, Schultz JC, Di Biase L, Natale A, Burkhardt JD, Pershad A, Byrne TJ, Gidney B, Aragon JR, Goldstein J, Moulton K, Patel T, Knight B, Lin AC, Valderrabano M. Early safety and effi-

cacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 565-572.

49. Viles-Gonzalez J, Kar S, Douglas P, Dukkipati S, Feldman T, Horton R, Holmes D, Reddy VY. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with atrial fibrillation: a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 923-9.
50. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, Sodhi N, Poddar KL, Garg A, Tuzcu EM, Kapadia SR. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014; 7: 296-304.
51. Santoro G, Meucci F, Stolcova M, Rezzaghi M, Mori F, Palmieri C, Paradossi U, Pastormerlo LE, Rosso G, Berti S. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention* 2016;11:1188–1194.
52. Camm AJ, Colombo A, Corbucci G, Padeletti L. Left atrial appendage closure: A new technique for clinical practice. *Heart Rhythm Journal*, 2014; 11 (3): 514-521.
53. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*, 2013; 127: 720-729.
54. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H. Long term results of PROTECT AF: the mortality effects of left atrial appendage closure versus warfarin for stroke prophylaxis in AF. Latebreaking clinical trial. Paper presented at: the Heart Rhythm Society meeting; May 8-11, 2013; Denver, CO.

55. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Whisenant B, Kar S, Swarup V, Gordon N, Holmes D, PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 1988-1998.
56. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. 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*, 2014; 64: 1-12.
57. Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2614-2623.
58. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, Sick P, Sievert H. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2551-2556.
59. Sahay S, Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J, Jimenez-Quevedo P, Salinas P, Biagioni C, Nuñez-Gil I, Gonzalo N, de Agustín JA, Del Trigo M, Perez de Isla L, Fernández-Ortiz A, Escaned J, Macaya C. Efficacy and safety of left atrial appendage closure versus medical treatment in atrial fibrillation: a network meta-analysis from randomised trials. *Heart*. 2016 Sep 1. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309782. Epub ahead of print.