

Langzeit-Follow-up nach interventionellem Vorhofohrverschluss

Leonhard V. Schlatterbeck

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christian Kupatt-Jeremias
2. Prof. Dr. Michael Joner

Die Dissertation wurde am 19.05.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2023 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Vorwort.....	IX
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Thromboembolischer Schlaganfall bei Vorhofflimmern	2
1.3 Das linke Vorhofohr	5
1.3.1 Die Funktion.....	5
1.3.2 Die Morphologie	6
1.3.3 Die Pathophysiologie	8
1.4 Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern	10
1.4.1 Gerinnungshemmer	10
1.4.2 Vorgehensweise bei Kontraindikation für Gerinnungshemmer	11
1.4.2.1 Der chirurgische Vorhofohrverschluss	11
1.4.2.2 Der perkutane Vorhofohrverschluss.....	12
1.4.2.3 Bildgebende Befunde und Device-assoziierte Komplikationen	15
2 Fragestellungen	16
3 Methodik.....	17
3.1 Studiendesign.....	17
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	17
3.3 Studienablauf	17
3.4 Klinische Ereignisse	18
3.4.1 Anamnese, CHA ₂ DS ₂ -VASc- und HAS-BLED score.....	18
3.4.2 Blutungen.....	20
3.4.3 Zerebrovaskuläre Ereignisse.....	21
3.5 Echokardiographische Bildgebung	25
3.5.1 Transthorakale Echokardiographie	25

3.5.2 Transösophageale Echokardiographie.....	25
3.6 EKG.....	26
3.7 Laboruntersuchung	27
3.8 Studienendpunkte	27
3.8.1 Primärer Studienendpunkt	27
3.8.2 Sekundäre Studienendpunkte	27
3.9 Statistische Tests und Analysen.....	27
4 Ergebnisse	29
4.1 Baselinecharakteristika	29
4.1.1 Die Patienten und ihre Devices	29
4.1.2 Die Medikation	32
4.1.3 TEE-Befunde und klinische Ereignisse bei 6-Wo-FU	34
4.2 Befunde der Bildgebung und Device-assoziierte Komplikationen bei LZ-FU ..	35
4.2.1 Inzidenzen bei Langzeit-Follow-up.....	35
4.2.2 Vergleich zu 6-Wochen-Follow-up	36
4.3 Klinische Ereignisse	41
4.3.1 Inzidenzen bei Langzeit-Follow-up.....	41
4.3.2 Klinische Ereignisse und Assoziation mit bildgebenden Endpunkten.....	42
5 Diskussion	44
5.1 Das Vorhofohrverschlussystem	45
5.1.1 Verschiedene Modelle.....	45
5.1.2 Die Device-Kompression.....	46
5.2 Effektivität und Sicherheit der oralen Antikoagulation	47
5.2.1 Blutungsgefahr	48
5.2.2 Patientenzufriedenheit	50
5.2.3 Compliance	50
5.3.4 Kosten-Nutzen-Analyse	52
5.3 Effektivität und Sicherheit des Vorhofohrverschlusses.....	53

5.3.1 Periprozedurale Komplikationen	53
5.3.2 Postprozedurale klinische Ereignisse.....	54
5.4 Komplikationen in vorliegender Studie	57
5.4.1 Device-Embolisationen	57
5.4.2 Schwerwiegende Blutungen.....	57
5.4.3 Perikardergüsse und –tamponaden	58
5.5 Das Auftreten von Thromben auf dem Okkluder	58
5.6 Das Auftreten von Leaks neben dem Device	61
5.7 Limitationen	64
6 Zusammenfassung.....	66
Literaturverzeichnis.....	i
Danksagung	xxi

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
ACC	American College of Cardiology
ACP	AMPLATZER cardiac plug
ACT	activated clotting time; aktivierte Gerinnungszeit
ACTS	Anti-Clot Treatment Scale
AHA	American Heart Association
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
ARISTOPHANES	Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	atrioventrikulär
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
CAP	Continued Access to PROTECT-AF
CAP2	Continued Access to PREVAIL
CE	= EG, Europäische Gemeinschaft; europäische Zertifizierung
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	<u>c</u> ongestive Herzinsuffizienz, arterielle <u>H</u> ypertonie, <u>A</u> lter ≥ 75 Jahre (doppelt), <u>D</u> iabetes, <u>S</u> chlaganfall (doppelt), <u>v</u> askuläre Erkrankung, <u>A</u> lter 65-74 Jahre, Geschlecht (<u>s</u> ex <u>c</u> ategory, weiblich)
c-LAAO	chirurgischer Verschluss des linken Vorhofohres
CoR	Class of Recommendation
CRF	case report form
CT	Computertomographie
DAPT	dual antiplatelet therapy, duale Thrombozytenaggregationshemmung
dl	Deziliter
DRT	device-related thrombus

EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Intervention
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ENGAGE AF	Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation
ESC	European Society of Cardiology
EWOLUTION	Registry on Watchman Outcomes in Real-Life Utilization
FDA	U.S. Food and Drug Administration
Fr	French (= Charrière; Maßeinheit für Außendurchmesser von Kanülen, Kathetern und Schläuchen)
g	Gramm
HAS-BLED score	arterielle <u>H</u> ypertonie, <u>A</u> bnormale/Reduzierte Nieren- und Leberfunktion (je ein Punkt), <u>S</u> chlaganfall, <u>B</u> lutung, <u>L</u> abiler INR, Alter > 65 Jahre (<u>e</u> lderly), Begleitmedikation und Alkohol (<u>d</u> rug) (je ein Punkt)
Hb	Hämoglobin(-Konzentration)
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HR	Hazard Ratio
HRS	Heart Rhythm Society
ICD	implantierbarer Kardioverter Defibrillator
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LA	linker Vorhof (<u>l</u> eft <u>a</u> trium)
LAA	Vorhofohr des linken Herzens (<i>left atrial appendage</i>)
LAAO	interventioneller, perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres (<i>left atrial appendage occlusion</i>)
LAAOS	left atrial appendage occlusion study
LCX	left circumflex artery, linke Koronararterie
LoE	Level of Evidence
LVD	Linksventrikuläre Dysfunktion
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Druck
LZ-FU	Langzeit-Follow-Up ≥12 Monate nach Implantation
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
Na ²⁺	Natrium-Ion
NCD	Non-communicable disease (nicht-übertragbare Krankheit)
NIHSS	National Institutes of Health stroke severity scale
NMH	Niedermolekulares Heparin
NNT	number needed to treat
NOAK	Nicht-Vitamin K-antagonistisches orales Antikoagulans
OAK	orales Antikoagulans
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDL	peri-device leak
PLAATO	percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion
PREVAIL	Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy
PROTECT-AF	Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTion in Patients with Atrial Fibrillation
PVK	Peripherer Venenkatheter
QALY	Quality-Adjusted Life Year, Qualitätskorrigiertes Lebensjahr
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RE-LY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
ROCKET AF	Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
SAPT	single antiplatelet therapy, einfache Thrombozytenaggregationshemmung
TAVI	Transkatheter Aortenklappen Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke

TTE	Transthorakale Echokardiographie
TTR	time in therapeutic range
UI	Unsicherheitsintervall
V.	Vena
VARC-2	Valve Academic Research Consortium-2 consensus document
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin K-Antagonist
vWF	von-Willebrand-Faktor
Z.n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Herz: Erregungsbildungs- und -leitungssystem	2
Abbildung 2: Der ischämische Schlaganfall und seine Ätiologie.....	4
Abbildung 3: LAA: Morphologien und Modalitäten.....	7
Abbildung 4: Entscheidungsbaum/Nachbehandlungsschema LAAO	14
Abbildung 5: Die drei Messzeitpunkte der Studie	18
Abbildung 6: Study flow	29
Abbildung 7: Entwicklung der PDLs – 6-Wo-FU → LZ-FU.....	37
Abbildung 8: Entwicklung der DRTs	40
Abbildung 9: Lebenszeitkosten der verschiedenen Therapiestrategien.....	52
Abbildung 10: LAAO – (Peri-)Prozedurale Komplikationsraten.....	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verschiedene Operationstechniken zur LAA-Exklusion	11
Tabelle 2: Der CHA ₂ DS ₂ -VASc score und Schlaganfälle, TIA und Thromboembolien pro 100 Risikojahre.....	19
Tabelle 3: Der HAS-BLED score und seine klinischen Charakteristika	20
Tabelle 4: BARC-Kriterien für Blutungsereignisse	21
Tabelle 5: VARC-2-Kriterien zur Klassifikation von Schlaganfall und TIA.....	21
Tabelle 6: Die NIH stroke severity scale	22
Tabelle 7: Die Patientencharakteristika zur Baseline.....	30
Tabelle 8: Prozedurale Charakteristika.....	31
Tabelle 9: Medikation nach Implantation	32
Tabelle 10: Medikation nach 6-Wo-FU	33
Tabelle 11: Medikation bei LZ-FU.....	33
Tabelle 12: Bildgebende Befunde und klinische Ereignisse bei 6-Wo-FU	34
Tabelle 13: Bildgebende Befunde bei LZ-FU.....	36
Tabelle 14: Entwicklung der PDLs – Anzahl der Größenveränderungen.....	38
Tabelle 15: DRTs bei LZ-FU und assoziierte Faktoren.....	39
Tabelle 16: Klinische Ereignisse bei LZ-FU	41
Tabelle 17: Schlaganfälle und TEE-Ergebnisse bei LZ-FU.....	42
Tabelle 18: Medikation bei schwerwiegender Blutung.....	43
Tabelle 19: Verschiedene Vorhofohrverschlussysteme	45
Tabelle 20 und Tabelle 21: Vitamin K-Antagonisten vs. Placebo oder keine Therapie und Vitamin K-Antagonisten vs. Acetylsalicylsäure	47
Tabelle 22: Relatives Risiko für schwerwiegende Blutungen – VKA vs. NOAKs	49
Tabelle 23: Tödliche Blutungen bei schwerwiegenden Blutungsereignissen.....	49
Tabelle 24 und Tabelle 25: Vergleich Nicht-Adhärenz und -Persistenz VKA vs. NOAK	51
Tabelle 26: Die Jahresrate von DRTs im Vergleich	59

Vorwort

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Staubach, S., Schlatterbeck, L., Mörtl, M., Strohm, H., Hoppmann, P., Laugwitz, K. L., Mudra, H., & Ledwoch, J. (2020). Long-term transesophageal echocardiography follow-up after percutaneous left atrial appendage closure. *Heart Rhythm*, 17(5), 728-733. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.12.004>

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

„The left atrial appendage: our most lethal human attachment!“, lautete im Jahr 2000 die Überschrift eines Artikels einer thoraxchirurgischen Fachzeitschrift (Johnson et al., 2000). Tödlichstes Anhängsel im Menschen? Das wohl bekannteste Anhängsel ist der Wurmfortsatz, die Appendix vermiformis. Und tatsächlich: Heutzutage verstirbt man seltener an einer Appendizitis, als an den Komplikationen einer Thrombusbildung im linken Vorhofohr bei Vorhofflimmern. Vor einem knappen Jahrhundert wäre die These der Autoren eine sehr steile, da noch schätzungsweise 5% aller Betroffenen in Nordamerika durch die Appendizitis zu Tode kamen (Le Grand, 1926). Vor allem durch die technischen Fortschritte des therapeutischen „Goldstandards“, der Appendektomie, ist die Zahl bis heute drastisch gesunken.

Johnson und Kollegen zogen, ganz im Sinne des von Ihnen gewählten Titels, den Schluss, dass doch möglichst sämtliche linke Vorhofohren bei ohnehin stattfindenden Herz-OPs prophylaktisch entfernt werden sollten, auch wenn (noch) kein Vorhofflimmern diagnostiziert wurde.

Dieser radikale Ansatz hat sich nun freilich nicht durchsetzen können. Das liegt auch an folgender Bewandnis: Während bei einer akuten Appendizitis in den allermeisten Fällen appendektomiert wird, gibt es bei der Versorgung von Vorhofflimmern und Thrombusbildung im linken Vorhofohr medikamentöse, chirurgische und interventionelle Therapiekonzepte, die je nach individuellen Eigenschaften des Patienten zum Einsatz kommen. Außerdem handelt es sich in dem einen Fall um die Therapie eines akuten Krankheitsbilds und im anderen Fall um ein präventives Behandlungskonzept.

Wie verlockend ist aber auch hier die Idee von einer Goldstandard-Therapie, die bei jedem Patienten nur bei minimalem Risiko anwendbar ist? Leider zeichnet sich bei Vorhofflimmern ein solches Patentrezept nicht ab. Die wissenschaftliche Forschung und klinische Praxis kann aber in den einzelnen Disziplinen versuchen, Fortschritte zu erzielen, diese miteinander vergleichen, schlechte Ideen verwerfen, bessere weiterverfolgen, Ansätze miteinander kombinieren um so die beste Therapie für die Betroffenen zu ermöglichen.

Der folgenden Arbeit liegt eine Studie zugrunde, in der wir besonders einen Teilbereich der Behandlung von Vorhofflimmern evaluierten, nämlich die interventionelle Therapie, in Form des perkutanen Vorhofverschlusses. In vorangehenden Studien bereits gut untersucht sind Funktion und Komplikationen in der ersten Zeit nach Intervention. Fokus der aktuellen Studie war: Wie funktionieren die Vorhofverschlusssysteme nach einer längeren Nachbeobachtungszeit? Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, einen Teil zur stetigen Fortentwicklung der bestmöglichen Vorbeugung von Komplikationen bei Vorhofflimmern beizutragen.

1.2 Thromboembolischer Schlaganfall bei Vorhofflimmern

Wie eingangs bereits erwähnt, ist der thromboembolische Schlaganfall bei Vorhofflimmern eine schwerwiegende Komplikation und Hauptgrund für eine Behandlung. Im Folgenden werden der physiologische Zustand und die pathophysiologischen Veränderungen näher beleuchtet.

Bei Gesunden ist der Sinusknoten der Taktgeber des Herzrhythmus. Von diesem wird der elektrische Impuls generiert und entlang des Vorhofmyokards zum Atrioventrikulär (AV)-Knoten weitergeleitet. Dieser gelangt dann über das His-Bündel, entlang der Tawara-Schenkel und Purkinje-Fasern in den Ventrikel und löst dort die Kammerkontraktion aus. In der Systole wird das Blut in den systemischen Kreislauf gepumpt (s. **Abbildung 1**).

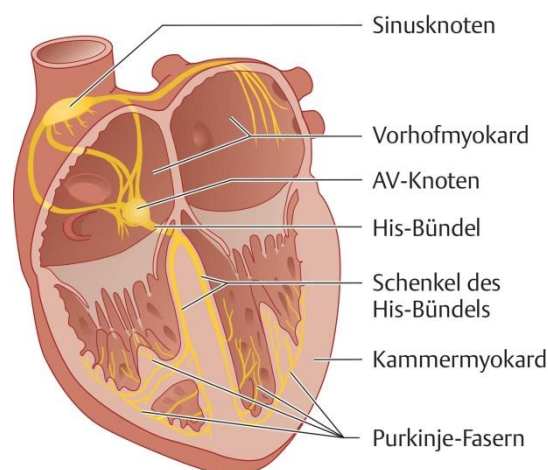


Abbildung 1: Das Herz: Erregungsbildungs- und -leitungssystem (Köster et al., 2018, p. 30)
AV=atrioventrikulär

Während der Diastole gelangt das Blut bei geöffneten AV-Klappen aus den Vorhöfen in die Ventrikel. Zu ihrer optimalen Füllung ist eine Kontraktion der Vorhöfe nötig.

Verschiedene Störungsbilder können den streng geregelten Erregungsablauf beeinträchtigen. Dazu gehört das Nicht-valvuläre Vorhofflimmern (VHF), das mit einer Prävalenz von etwa 3% die beim Menschen häufigste Herzrhythmusstörung darstellt (Björck et al., 2013). Durch unkoordinierte Erregungen, die atrial ektop innerhalb der Lungenvenen („atriale Trigger“) gebildet und durch multiples Kreisen („multiple Reentries“) aufrecht erhalten werden, sind der Herzrhythmus und die Vorhofkontraktion gestört (Ernst & Kuck, 2018). Die Anzahl der Erkrankten steigt, besonders mit zunehmendem Alter. Während 1990 die geschätzte Prävalenzrate (pro 100.000 Menschen) bei 569,5 Männern (95% Unsicherheitsintervall [UI]: 532,8–612,7) und 359,9 Frauen (UI: 334,7–392,6) lag, stieg diese bis 2010 bereits auf 596,2 (UI: 558,44–636,7) bzw. 373,1 (UI: 347,9–402,2) an (Chugh et al., 2014). Außerdem ist bei älteren Menschen die Inzidenz wesentlich höher, als bei jüngeren. In der Studie von Lane und Kollegen (2017) lag diese in Großbritannien zwischen 1998 – 2010 bei <55-Jährigen bei 0,13 pro 1000 Personenjahren (95%-KI: 0,13–0,14) und bei ≥85-Jährigen bei 7,65 pro 1000 Personenjahren (95%-KI: 7,48–7,81). Aufgrund des demographischen Wandels ist auch weiterhin mit einem Zuwachs von an VHF Erkrankten zu rechnen (Lane et al., 2017). Der Anstieg ist aber auch mit der besseren Erkennung von asymptomatischen VHF zu erklären. Die Inzidenz von erstmalig detektiertem, asymptomatischen VHF bei insgesamt 5855 Patienten mit permanenten Herzschrittmachern oder implantierbaren Kardioverter Defibrillatoren (ICDs) betrug in insgesamt 10 zwischen 2002 und 2016 veröffentlichten Studien zwischen 17,4 – 68% (Dilaveris & Kennedy, 2017). Auch das vermehrte Vorkommen von Risikofaktoren erklärt den Anstieg der Prävalenz von VHF. Die geschätzte weltweite Alters-standardisierte Prävalenz des Risikofaktors Diabetes mellitus beispielsweise lag 1980 bei Männern bei 4,3% (95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 2,4–7,0), bei Frauen bei 5,0% (95%-KI: 6,4–9,7) und stieg bis 2014 auf 9,0% (95%-KI: 7,2–11,1) bzw. 7,9% (95%-KI: 6,4–9,7) an (NCD Risk Factor Collaboration, 2016). VHF kann entweder isoliert auftreten oder mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen wie arterieller Hypertonie oder Herzinsuffizienz vergesellschaftet sein (Kirchhof et al., 2016).

VHF hat einen großen Einfluss auf Morbidität und Mortalität der Erkrankten. Unabhängig von anderen Einflussfaktoren ist die Gesamtmortalität bei Frauen 2-fach und bei Männern 1,5-fach erhöht (Stewart et al., 2002). Während die Mortalität mancher zum Tode führenden kardiovaskulären Erkrankungen, wie Herzversagen

oder plötzlicher Herztod, kaum durch die leitliniengerechte Therapie von VHF gesenkt wird (Kotecha et al., 2014), kann der schwerwiegendsten Komplikation durch adäquate Behandlung vorgebeugt werden – dem Schlaganfall.

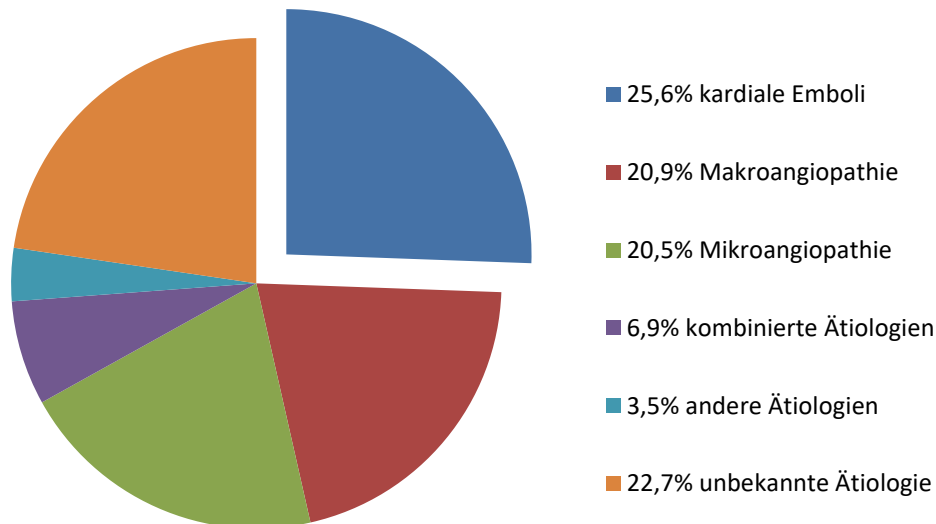


Abbildung 2 Der ischämische Schlaganfall und seine Ätiologie (nach Grau et al., 2001, p. 2561, Tabelle 1)

Während ein Drittel aller Schlaganfälle intrazerebralen oder subarachnoidalen Blutungen geschuldet ist, sind zwei Drittel auf Ischämien zurückzuführen (Krishnamurthi et al., 2013). Letztere entstehen häufig durch Thromboembolien und sind in 20-30% der Fälle kardialen Ursprungs und mit VHF assoziiert (s. **Abbildung 2**) (Kishore et al., 2014). Im Jahr 2010 betrug die Alters-adjustierte weltweite Jahresinzidenz pro 100.000 Personenjahre bei Betroffenen aller Altersstufen für ischämische Schlaganfälle 176,44 (95%-KI: 161,46–192,21). Bei ≥ 75 -Jährigen war die Rate mit 2472,93 (95%-KI: 2279,15–2687,39) ca. 14-mal höher. In dieser Altersstufe ist auch die Mortalität besonders hoch: Während gemittelt in allen Altersstufen die Mortalität bei 40,29 (95%-KI: 38,23–43,12) pro 100.000 Patientenjahren lag, war diese bei den ≥ 75 -Jährigen bei 950,10 (95%-KI: 905,53–1030,62), also über 23-mal so groß (Krishnamurthi et al., 2013).

Lin und Kollegen (1996) verglichen VHF-Patienten, welchen durch kardiale Thromboemboli hervorgerufene Schlaganfälle widerfuhren, mit Patienten ohne VHF mit ischämischen Schlaganfällen anderen Ursprungs: Kardiale Schlaganfälle waren demnach schwerwiegender ($p=0,048$) und führten innerhalb der ersten 30 Tage häufiger zum Tod, als Schlaganfälle anderer Genese [Odds Ratio (OR): 1,84 (95%-

KI: 1,04–3.27)]. Auch gab es bei Schlaganfallpatienten mit VHF innerhalb eines Jahres häufiger wiederkehrende Schlaganfälle, als bei Schlaganfallpatienten ohne VHF (23 vs. 8%).

Durch die gestörte Erregungsweiterleitung und verminderte Kontraktilität des linken Vorhofs kommt es dort vermehrt zu Blutstase. Im Zusammenspiel mit anderen Faktoren, wie z.B. der veränderten Muskelgewebsstruktur im Herzen, entsteht ein thrombogenes Milieu (s. auch 1.3) (Kamel et al., 2016). Anatomisch bedingt gelangt der kardiale Embolus sehr häufig über die Karotiden in die zerebralen (Endstrom-)Arterien, verlegt diese und führt zu einer Mangelperfusion des distal gelegenen Hirngewebes.

1.3 Das linke Vorhofohr

Blackshear & Odell gelangten in ihrem Review zu dem Ergebnis, dass bei einem ischämischen Schlaganfall in 91% der Fälle bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF der dafür verantwortliche embolische Thrombus im linken Vorhofohr (LAA) des Herzen entsteht (1996). Bei insgesamt 1288 untersuchten Patienten wurden 222 Vorhofthromben sichtbar, davon 201 im LAA. Studien, welche mittels transösophagealer Echokardiographie das Vorkommen von Thromben untersuchten, errechneten einen noch höheren Anteil: Leung und Kollegen entdeckten bei insgesamt 272 Patienten mit nicht-valvulärem VHF in 19 Fällen Thrombusformationen, welche allesamt im LAA aufgefunden wurden (1994). Auch in einer jüngeren Studie von Hwang und Kollegen waren bei 7 Patienten (von 127 untersuchten) Vorhofthromben sichtbar, welche alle im LAA lokalisiert waren (2018). In der Autopsie-Studie von Aberg wiesen von 506 untersuchten Personen, welche zu Lebzeiten an nicht-valvulärem VHF litten, 47 einen Vorhofthrombus auf. Von diesen waren 35 (74%) im LAA und 12 in der Kavität des linken Vorhofs (LA) lokalisiert (Aberg, 1969).

1.3.1 Die Funktion

Lange Zeit wurde das LAA als funktionell unbedeutend eingestuft und als embryologisches Relikt betrachtet. Heute weiß man, dass das LAA bedeutende

Aufgaben erfüllt: Es stellt ein wichtiges Reservoir dar, das bei Volumenlast als Pufferzone zu Verfügung steht. Außerdem ist die Wand des LAA dehnbarer, als die des restlichen LA (Al-Saady, Obel, & Camm, 1999; Naksuk et al., 2016). Für die Hämodynamik besonders ist das quadriphasische Blutflussmuster. Während der späten Diastole erreicht der Vorwärtsfluss aus dem LAA seine Spitzengeschwindigkeit, bedingt durch Kontraktion und verstärkt durch den Sogeffekt während der Kammerfüllung. Darauf folgt ein Einstrom in der frühen Systole. Während dieser findet eine weitere reflektorische Leerungs- und Füllungsphase statt. Diese beruht auf der Relaxation des Ventrikels und den Rückstellkräften des LAA (Naksuk et al., 2016). Bei Patienten mit VHF ist das quadriphasische Flussmuster meist nicht mehr vorhanden, zudem ist die Spitzengeschwindigkeit des Blutflusses verringert (Beigel et al., 2014).

Das LAA fungiert darüber hinaus als endokrines Organ. Dehnung des LAA resultiert in vermehrter Diurese und Na^{2+} -Ausscheidung aufgrund der Sekretion von Atriale Natriuretischen Peptid (ANP), welches in hohem Maße im LAA gebildet wird. Außerdem führt die Dehnung zu einer Herzfrequenzsteigerung (Kappagoda, Linden, & Snow, 1972).

1.3.2 Die Morphologie

Das LAA stellt auch in embryologisch-anatomisch Hinsicht eine besondere Struktur des Herzens dar. Es entstammt als einzige Struktur im LA aus dem Atrium primitivum, der Rest des LA entsteht während der Embryonalentwicklung aus den Pulmonalvenen (Sherif, 2013). Dies macht sich in der Beschaffenheit des Gewebes bemerkbar: Während der Großteil des LA mit glattem Endokard ausgekleidet ist, ist die Oberfläche des LAA charakteristischerweise von rauher, trabekulärer und pektinöser Beschaffenheit (Naksuk et al., 2016).

Man unterscheidet bei der Anatomie des LAA meist die folgenden vier Formationen (Häufigkeit in Klammern, s. **Abbildung 3**): *chicken wing* (48%), *cactus* (30%), *windsock* (19%) & *cauliflower* (3%) (Di Biase et al., 2012). Diese Einteilung ist nicht nur in der morphologischen Beschreibung wichtig, sondern hat auch bei der Risikostratifizierung von Thrombogenität oder vor Implantation eines Okkluders einen Stellenwert (Beigel et al., 2014).

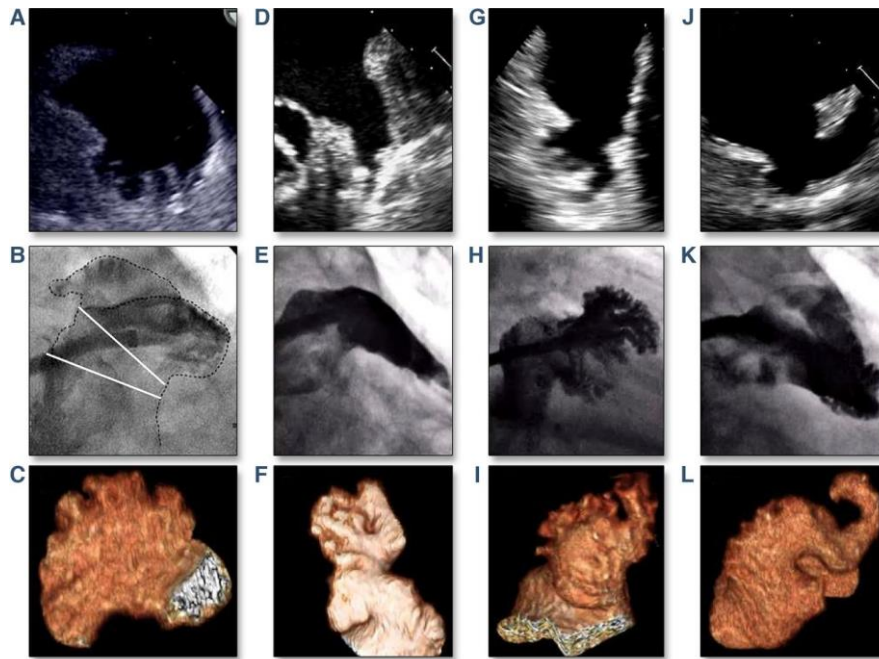


Abbildung 3 LAA: Morphologien und Modalitäten (Beigel et al., 2014, p. 1254, Abbildung 3); die vier verschiedenen LAA-Morphologien in der transösophagealen Echokardiographie (TEE) (oben), in der CT-Angiographie (Mitte) und in der 3D-CT (unten). *cauliflower* (A bis C), *windsock* (D bis F), *cactus* (G bis I) und *chicken wing* (J bis L)

Naksuk und Kollegen (2016) haben die morphologischen Variationen des LAA wie folgt beschrieben:

Bei der *chicken wing*-Formation knickt das Lumen mittig Richtung Ostium zurück (Winkel größer als 90°). Die *cactus*-Formation besteht aus einem zentralen, primären Lobus mit kleineren, sekundären Lobi. Bei der *windsock*-Formation gibt es einen tiefen Hauptlobus, welchem mehrere kleine Lobi entspringen können. Bei der *cauliflower*-Morphologie ist das Lumen am wenigsten tief, hat eine komplexe Binnenstruktur und keinen dominanten Lobus. Auch die Öffnung ist hier irregulär (Beigel et al., 2014).

Die *cauliflower*-Morphologie ist mit dem größten Thromboembolierisiko behaftet, wohingegen die *chickenwing*-Formation das niedrigste Risiko aufweist. In einer Meta-Analyse von 8 Studien mit insgesamt 2596 Patienten widerfuhrn 31% der Patienten mit *cauliflower*-, 20% mit *cactus*- und 17% mit *windsock*-Formation ein thromboembolisches Ereignis. Bei den Patienten mit *chickenwing*-Formation hingegen waren es 11%. (Lupercio et al., 2016). Neben den Formationen gibt es andere anatomische Eigenschaften, die bei der Klassifizierung interessant sind. Das Ostium mit seiner Lokalisation, Form und seinen Maßen und die Anzahl der Lobi geben weiteren Aufschluss über das LAA. Beispielsweise ist das Vorhandensein

mehrerer Lobi mit einem höheren Risiko für Thromben verbunden (F. Wang et al., 2018). Auffällig ist, dass die Wanddicke des LAA im Schnitt nur 1 mm beträgt, also wesentlich dünner ist, als die restliche Wand des LA (Naksuk et al., 2016).

1.3.3 Die Pathophysiologie

Bei Patienten mit VHF sind sowohl anatomische, als auch (patho-)physiologische Unterschiede zu Gesunden erkennbar, die die erhöhte Thrombogenität im LAA erklären. Es gibt im LAA bei VHF Hinweise auf das Vorhandensein aller drei Risikofaktoren der Virchow'schen Trias: Stase des Blutflusses (verringerte Flussgeschwindigkeit, verminderte Kontraktilität), veränderte Koagulationseigenschaften (prothrombotisches Milieu) und Endothelschaden (veränderte Oberfläche des LAA) (Khan & Lip, 2019).

Shirani & Alaeddini beschrieben im Jahr 2000 in einer Autopsiestudie das strukturelle Remodeling im LAA, also die dem Endothelschaden entsprechende Veränderung: Bei Patienten mit VHF war das Volumen des LAA demnach mehr als dreimal so groß als bei Personen mit Sinusrhythmus ($5,4 \pm 3,7$ vs. $1,7 \pm 1,1$ ml, $p = 0,0002$). Auch die Oberfläche des LAA war größer ($7,1 \pm 4,5$ vs. $4,4 \pm 1,8$, $p = 0,01$). Gleichzeitig war das relative Volumen der pektinösen Muskulatur bei Patienten mit VHF geringer (21 ± 14 vs. 38 ± 15 , $p = 0,0003$). Zudem kam es bei Patienten im LAA vermehrt zu Fibroelastose (73% vs. 13%, $p < 0,0001$) (Shirani & Alaeddini, 2000).

Des Weiteren ist die Zusammensetzung der Blutbestandteile im LA bei Patienten mit VHF verändert. Durch den erhöhten Hämatokrit, die vermehrte Thrombozytenaktivierung, die erhöhten Werte für Serum-vWF, Interleukin 6, Prothrombin und D-Dimer und die Aktivierung der Gerinnungskaskade herrscht ein prothrombotisches Milieu (Khan & Lip, 2019; Watson, Shantsila, & Lip, 2009). Nozawa und Kollegen (2004) verglichen 82 VHF-Patienten ohne Antikoagulation mit 111 Gesunden. Die durchschnittliche D-Dimer-Plasmakonzentration lag bei 130 ± 108 ng/ml in der Gruppe der Betroffenen und bei 71 ± 93 ng/ml in der Vergleichsgruppe ($p < 0,01$). Erhöhte Werte für den Serum-vWF bei VHF-Patienten ohne antithrombotische Medikation ($n=37$) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ($n=158$) fanden Lip und Kollegen in einer anderen Studie (1995). Demnach lag die mediane Differenz der beiden Gruppen bei 63 IU/dl (95%-KI 38-89, $p < 0,0001$). In einer Studie von Marcus und Kollegen (2008) war der Serumspiegel von Interleukin 6

bei VHF-Patienten höher, als bei Studienteilnehmern ohne VHF. Bei den 46 VHF-Patienten lag dieser im Median bei 3,76 pg/ml und bei den 925 Studienteilnehmern ohne VHF bei 2,52 pg/ml ($p=0,0005$).

Handke und Kollegen untersuchten bei 500 Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall mittels Transösophagealer Echokardiographie (TEE) die Blutflussgeschwindigkeiten im LAA (2005). Diese unterschied sich bei Patienten mit Sinusrhythmus ($n=422$, 71 ± 16 cm/s) sowohl von denjenigen mit paroxysmalem VHF mit Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der Untersuchung ($n=30$, 46 ± 13 cm/s), als auch von denjenigen mit paroxysmalem VHF mit VHF-Episode zum Zeitpunkt der Untersuchung ($n=11$, 32 ± 12 cm/s) und von denjenigen mit chronischem VHF ($n=37$, 27 ± 9 cm/s, $p<0,001$). Als Hinweis für eine verminderte Flussgeschwindigkeit im LA ist außerdem das Auftreten von spontanem Echokontrast (SEC = *spontaneous echocontrast*, „smoke“) in der Echokardiographie aufschlussreich (Khan & Lip, 2019). Dieser ist – unabhängig vom Rhythmus – prädiktiv für ein erhöhtes Risiko einer Thromboembolie (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography, 1998). In der Studie von Uretsky und Kollegen (2009) wurde bei 141 Patienten eine Echokardiographie durchgeführt, 48 von ihnen litten an VHF. Bei den VHF-Patienten wurde eine geringere Kontraktionsgeschwindigkeit des LAA festgestellt. In der parasternalen Ansicht der kurzen Achse lag diese durchschnittlich bei 12 ± 5 , verglichen zu 23 ± 7 cm/s ($p<0,0001$) in der Gruppe der Patienten ohne VHF. Im apikalen Zweikammerblick war die durchschnittliche Kontraktionsgeschwindigkeit bei 14 ± 5 vs. 23 ± 8 cm/s ($p<0,0001$).

1.4 Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern

1.4.1 Gerinnungshemmer

Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit von Oraler Antikoagulation (OAK) zur Risikoreduktion bei VHF, insbesondere von Schlaganfällen (s. 5.2 Effektivität und Sicherheit). Die ESC Guidelines von 2020 und die ACC/AHA/HRS Guidelines von 2019 (Update) empfehlen orale Antikoagulation ab einem CHA₂DS₂-VASc score von 2 Punkten bei Männern bzw. 3 Punkten bei Frauen (CoR I, LoE A) (Hindricks et al., 2021; January et al., 2019). Bei Patientinnen mit 2 und Patienten mit 1 Punkt soll orale Antikoagulation bei individueller Eignung oder Patientenwunsch in Erwägung gezogen werden. Bei VHF-Patienten ohne sonstige Risikofaktoren (männlich 0 Punkte, weiblich 1 Punkt) gibt es zur Antikoagulation keine Veranlassung (Lip et al., 2015).

Die ältesten in der Therapie von VHF verwendeten OAKs sind Vitamin K-Antagonisten (VKA) wie Warfarin und Phenprocoumon. Ein Nachteil der Therapie mit VKA ist die geringe therapeutische Breite, welche regelmäßige Blutkontrollen und Dosisanpassungen nötig macht. Bei zu niedrigem *International Normalized Ratio* (INR)-Wert ist die effektive Blutgerinnungshemmung nicht gewährleistet, bei zu hohen Werten die Hemmung überschießend und die Blutungsgefahr erhöht. Ziel ist die effektive Wirkweise der Arznei durch möglichst hohe *time in therapeutic range* (TTR) (Olesen et al., 2015).

Eine geeignete Alternative zu VKA ist die Gruppe der Nicht-Vitamin K-antagonistischen oralen Antikoagulantien (NOAKs). Diese finden in der klinischen Praxis immer häufiger Anwendung und werden bei Neueinstellung eines Patienten auf OAKs den VKA bevorzugt. Dies liegt u.a. daran, dass NOAKs ein verbessertes Effektivitäts- und Sicherheitsprofil haben, den vorhersagbaren therapeutischen Effekt ohne regelmäßige Blutgerinnungstests und Dosisanpassungen erreichen und verglichen mit VKA weniger Lebensmittel- und Medikamenteninteraktionen hervorrufen (Steffel et al., 2018).

1.4.2 Vorgehensweise bei Kontraindikation für Gerinnungshemmer

Insbesondere aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation sind bei einigen Patienten alternative Therapieverfahren in der Thromboembolieprophylaxe vonnöten (s. 5.2 Effektivität und Sicherheit der oralen Antikoagulation).

1.4.2.1 Der chirurgische Vorhofohrverschluss

Eine mögliche nicht-medikamentöse Behandlungsoption bei VHF ist der chirurgische Vorhofohrverschluss (c-LAAO). Seit langer Zeit wird er, begleitend zu anderen Operationen am Herzen (meist bei chirurgischer VHF-Ablation), durchgeführt. Die Bewertung seiner Wirksamkeit ist Gegenstand einiger Meta-Analysen: Der c-LAAO reduziert das Risiko für Schlaganfälle und thromboembolische Ereignisse in größerem Ausmaß, als kardiale OPs ohne c-LAAO (Atti et al., 2018; Friedman et al., 2018; Ibrahim et al., 2019; Tsai et al., 2015). Die randomisierte, zweiarmige Studie *left atrial appendage occlusion study (LAAOS) III* mit 4770 Studienteilnehmern konnte dies jüngst bestätigen: Die Wahrscheinlichkeit, einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie zu erleiden, war nach c-LAAO geringer, als wenn dieser nicht während der Herz-OP durchgeführt wurde (HR: 0,67, KI: 0,53-0,85, p=0,001) (Whitlock et al., 2021).

Beim c-LAAO werden verschiedene Operationstechniken angewandt. Nach der Einteilung von Greenberg und Kollegen kann man die externe Exzision, die interne Ligatur und die externe Device-Platzierung unterscheiden:

Tabelle 1 Verschiedene Operationstechniken zur LAA-Exklusion (nach Greenberg, Lee, & Hui, 2019, p. 211, Tabelle 1)

Methoden	Device/Technik	Kandidaten	Anmerkungen
Externe Exzision	Stapler-/oder chirurgische Exzision mit LAA-Entfernung	Herz-OP, die <i>keine</i> Eröffnung des LA beinhaltet	Präferierte Methode, wenn anwendbar
Interne Ligatur	Interne Nahtligatur, Biomatrix patch Okklusion	Herz-OP, die Eröffnung des LA beinhaltet	Präferierte Methode, wenn externe Exzision nicht anwendbar oder LA eröffnet

LA=linker Vorhof, LAA=linkes Vorhofohr, OP=Operation

Insgesamt ist die chirurgische Therapie zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF anderen Behandlungsmöglichkeiten nachgeordnet. Mit wenigen Ausnahmen gibt es keine Indikation das LAA chirurgisch zu exzidieren, wenn dies nicht im Zuge einer anderen OP durchgeführt wird, welche mit der Eröffnung des Thorax einhergeht (Greenberg, Lee, & Hui, 2019).

Der c-LAAO ist aus mehreren Gründen umstritten. Aufgrund der großen anatomischen Variabilität des LAA und seiner Nähe zur linken Koronararterie (LCX), ist die Operation komplex und kann zu Fehlern führen (Heist et al., 2006; January et al., 2014). Ein besonderes Problem der Ligatur- und der Stapler-Technik ist, dass die Nähte oder Klammern mit der Zeit erodieren und somit das LAA wiedereröffnet werden kann (Squiers & Edgerton, 2018). In nur knapp unter 50% der Fälle ist der c-LAAO erfolgreich (Kanderian et al., 2008; Katz et al., 2000; R. Lee et al., 2016). Bei den Techniken ohne Exzision waren die Verschlüsse am wenigsten erfolgreich, der Erfolg der internen Ligatur und der Stapler-Klammer-Technik lagen in der LAAOS I bei 23% bzw. 0% (Kanderian et al., 2008). Eine frühere RCT (LAAOS II, n=51), welche Patienten mit herzchirurgischem Eingriff inklusive c-LAAO und Patienten mit herzchirurgischem Eingriff ohne c-LAAO verglichen hat, kam zu folgendem Ergebnis: Nach einem Jahr kam es in der c-LAAO-Kohorte nicht signifikant seltener zu Tod, Schlaganfall, systemischen Embolien oder schwerwiegenden Blutungen (4/26, 15,4% vs. 5/25, 20,0%, RR: 0,7, 95%-KI: 0,2–2,7) (Whitlock et al., 2013).

In der kürzlich veröffentlichten RCT LAAOS III wurde nun erstmals eine große Anzahl an Patienten mit c-LAAO beobachtet. Bei 2379 Teilnehmern erfolgte die notwendige OP inklusive c-LAAO, bei 2391 ohne. Die Häufigkeit des Outcomes „Tod jedweder Ursache“ unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (HR 1,00, KI: 0,89-1,13) (Whitlock et al., 2021).

1.4.2.2 Der perkutane Vorhofohrverschluss

Das Wirkprinzip ist bei perkutanen bzw. interventionellen Vorhofohrverschlüssen (*left atrial appendage occlusion*, LAAO) gleich den chirurgischen: Das mechanische Ausschalten des LAA vom systemischen Blutkreislauf verhindert das Ausströmen von Thromben. Allerdings ist hierbei die Eröffnung des Brustkorbs nicht notwendig.

Die beiden am häufigsten verwendeten Okkludersysteme sind der Watchman (Boston Scientific, USA) und der Amplatzer Cardiac Plug (ACP) oder seine weiterentwickelte Version, der Amulet (beide Abbott, USA) (s. auch 5.1 Das Vorhofohrverschlussystem).

Die Intervention

Die Intervention findet im Katheterlabor entweder in Vollnarkose oder Sedierung statt. Nach Heparinisierung (Ziel: Aktivierte Gerinnungszeit (ACT) von > 250s) des Patienten und Punktion der V. femoralis communis rechts und nach transeptaler Punktion wird das Okkludersystem in den linken Vorhof vorgebracht. Bei der Wahl der Okkludergöße achtet man darauf, einen etwas größeren Schirmdurchmesser als die Landezone im LAA zu wählen, damit der Okkluder zu etwa 80% entfaltet ist und so Spannung auf die umliegende Wand ausübt (s. 5.1.2 Die Device-Kompression). Durch diese Kompression ist ein ausreichender Verschluss gewährleistet. Nach Implantation des Okkluders folgt die Lage- und Sitzkontrolle mit folgenden Mitteln: TEE unter verschiedenen Winkeln, TEE unter Ausmessen der Kompression, Farbdopplerkontrolle und Angiogramm zur Detektion von Restfluss neben dem Device, Durchleuchtung zur Morphologie des Okkluders und Zugtest (*tug test*). Der Schirm kann bei unzureichender Position mehrfach ein- und ausgeklappt werden. Wenn die Position stimmt, wird der Okkluder durch Drehen ausgelöst (Lapp, 2019).

Die Nachbehandlung

Der LAAO dient den Patienten dazu, dass diese langfristig auf OAKs verzichten können. Direkt nach Implantation ist allerdings, aufgrund der Zeitspanne bis zur abgeschlossenen Epithelialisierung des Okkluders, bisweilen weiterhin die Einnahme von OAKs indiziert. Folgende Empfehlungen sind dem 2019 aktualisierten LAAO-Expertenkonsens der *European Heart Rhythm Association* (EHRA) und der *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI) entnommen (Glikson et al., 2020).

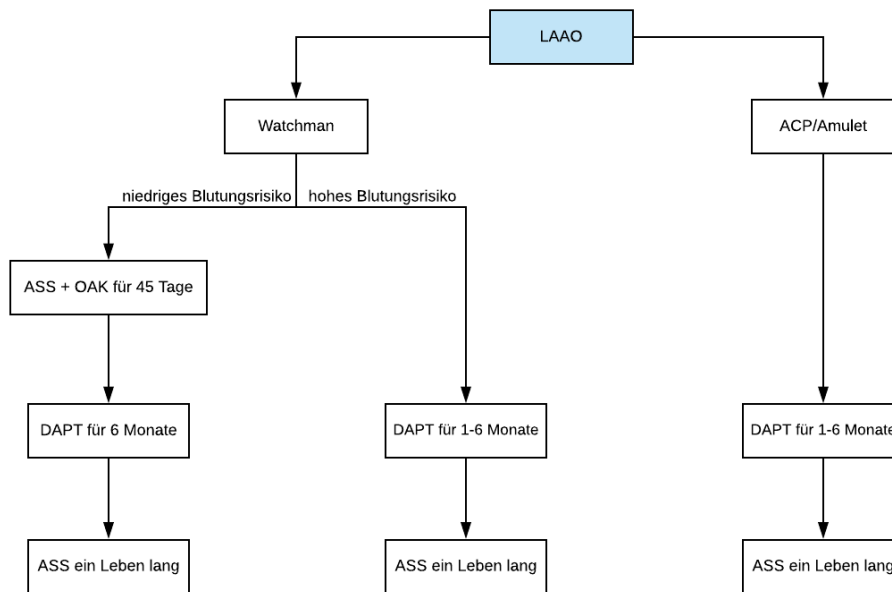


Abbildung 4 Entscheidungsbaum Nachbehandlungsschema LAAO (nach Glikson et al., 2020, p. 34f., Tabelle 18); LAAO=left atrial appendage occlusion, Vorhofohrverschluss; ACP=Amplatzer Cardiac Plug; ASS=Acetylsalicylsäure; OAK=Orales Antikoagulans, DAPT=duale Plättchenhemmung (ASS+Clopidogrel)

Bei Patienten, bei denen keine Kontraindikation für OAKs vorliegen und ein Watchman implantiert wurde, ist die medikamentöse Nachsorge folgendermaßen: 45 Tage lang sollte durch die Gabe eines VKA (z.B. Warfarin) ein Ziel-INR von 2-3 angestrebt werden. Daraufhin sollte ein P2Y12-Inhibitor (z.B. Clopidogrel) über 6 Monate verabreicht werden. Außerdem sollte der Patient nach der Intervention lebenslang täglich ASS in plättchenhemmender Dosierung einnehmen (Holmes et al., 2009, 2014). Statt des VKA kann auch ein NOAK verabreicht werden (Lip, Banerjee, et al., 2018).

Falls bei einem Patienten ein hohes Blutungsrisiko besteht, wird eine duale Plättchenhemmung (DAPT, *dual antiplatelet therapy*, z.B. ASS + Clopidogrel) für 1-6 Monate verabreicht. Auf das OAK wird in diesem Fall verzichtet (Holmes et al., 2009, 2014).

Nach Implantation eines ACP oder Amulet sollte der Patient mit DAPT, je nach Blutungsrisiko, 1-6 Monate lang therapiert werden. Nach Absetzen von Clopidogrel folgt eine lebenslange Therapie mit ASS (López Mínguez et al., 2015).

Bei Kontraindikation für ASS kann auch ein P2Y12-Inhibitor zur lebenslangen Plättchenhemmung eingesetzt werden.

1.4.2.3 Bildgebende Befunde und Device-assoziierte Komplikationen

Um die Effektivität des LAAO zu evaluieren, lohnt es sich nicht nur die klinischen Ereignisse wie z.B. Schlaganfälle oder systemische Embolien, sondern auch Surrogatparameter zu betrachten. Sie erlauben eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, ob der Okkluder vor einem zukünftigen unerwünschten Ereignis schützt. Beim LAAO finden sich solche Parameter in der Bildgebung wieder.

Besonders interessant in der Nachsorge ist die Beurteilung von Leckagen (Leaks, Gaps) – im Folgenden peri-device leaks (PDLs) – zwischen dem Schirm und der Innenwand des LAA: Bei unzureichendem Verschluss können vorhandene Thromben aus dem LA in den systemischen Kreislauf gelangen und so zu systemischen Embolien und Schlaganfällen führen (Saw et al., 2017). Mangelhafter, inkompletter Verschluss des LAA ist initial vor allem PDLs geschuldet, welche unter anderem durch eine unzureichende Expansion des Okkluders gegen die Innenwand entstehen. Aus diesem Grund wurde über die Jahre versucht, einen höheren Kompressionsgrad zu erreichen (Meincke et al., 2013; Nguyen et al., 2019). Ein weiteres Problem besteht darin, dass man mit einem runden Okkluder eine meist nicht-runde Öffnung des LAA verschließt. In nur ca. 6% der Fälle ist auch das LAA-Ostium rundlich geformt. In 70% ist es hingegen ovalär, in 10% fußförmig, in 8% triangulär und in weiteren 8% tropfenförmig (Y. Wang et al., 2010).

Als weitere Okkluder-Komplikation können sog. *device-related thrombi* (DRT) auftreten, die unter anderem aufgrund von Turbulenzen durch den Jet eines PDL entstehen (Saw et al., 2017). DRTs haben noch eine weitere Pathogenese: Die dem linken Vorhof und damit systemischen Blutkreislauf zugewandte Seite des Schirms ist, bei unzureichender Epithelialisierung aufgrund des Kontakts von körperfremden Material, eine Prädispositionsstelle für die Entstehung von Thromben (Dukkipati et al., 2018).

2 Fragestellungen

Die Häufigkeit von DRTs und PDLs und damit assoziierte klinische Ereignisse (wie z.B. Schlaganfälle) innerhalb des ersten Jahres nach Implantation sind in mehreren Studien gut untersucht (s. 5.3 Effektivität und Sicherheit des Vorhofohrverschlusses). Ischämische Komplikationen nach LAAO treten allerdings auch jenseits des 1-Jahres Follow-ups im langfristigen Verlauf auf. Es existieren bisher noch keine systematischen Studien bezüglich des langfristigen Auftretens von DRTs und PDLs und deren Einfluss auf klinische Ereignisse. Aus diesem Grund haben wir in vorliegender Studie das Langzeit-Outcome hinsichtlich Device-assoziierten Komplikationen sowie deren Verlauf analysiert. Die vorliegende Studie hat zum Ziel, mithilfe einer strukturierten Bildgebung mittels TEE bei Patienten nach mindestens einem Jahr nach LAAO Device-assoziierte Komplikationen sowie deren klinischen Folgen zu evaluieren.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Device-assoziierte Komplikationen in der Bildgebung
 - a) Wie hoch ist die Inzidenz von PDLs (primärer Endpunkt), DRTs, Okkluder-Embolisationen und Perikardergüssen zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-ups (LZ-FU; ≥ 12 Monate nach LAAO)? Wie hoch ist die Kompressionsrate der Devices?
 - b) Inwiefern unterscheiden sich die unter a) genannten Komplikationen beim LZ-FU im Vergleich zum Follow-up 6 Wochen nach LAAO (6-Wo-FU)?
- Klinische Ereignisse
 - c) Wie hoch ist die Inzidenz von ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen, Transitorisch ischämischen Attacken (TIAs), systemischen Embolien und schwerwiegenden Blutungen zum Zeitpunkt des LZ-FU?
 - d) Inwiefern hängt die Inzidenz von den unter c) genannten klinischen Ereignissen mit den unter a) genannten Device-assoziierten Komplikationen zusammen?

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Es handelt sich bei vorliegender Studie um eine prospektive, nicht-randomisierte, bizenrische und einarmige Studie. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt und gemäß den Vorgaben und Spezifikationen der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die folgenden Rahmenbedingungen für die Studie wurden vor Beginn der Datenerhebung im Studienprotokoll festgehalten.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die sich vor mehr als 12 Monaten erfolgreich einem LAAO unterzogen haben. Von diesen wurde eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie eingeholt.

Patienten, die das 18. Lebensjahr noch nicht abgeschlossen hatten, waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, ebenso Patienten ohne Einwilligung oder Aufklärung. Einige Kontraindikationen gegenüber der TEE-Untersuchung führten zum Ausschluss: aktive obere gastrointestinale Blutung, bekannte Ösophagusdivertikel, die eine Passage zum distalen Ösophagus verhindern und bekannte Ösophagustumoren.

3.3 Studienablauf

Patienten, bei denen zur Schlaganfallprophylaxe ein LAA-Okkluder in den jeweiligen partizipierenden Zentren vor mehr als 12 Monaten erfolgreich implantiert wurde, wurden durch eben diese Zentren schriftlich kontaktiert und über den Inhalt der Studie informiert. Bei Interesse seitens des Patienten wurde anschließend ein ambulanter Termin vereinbart, an welchem der Patient entsprechend der Patienteninformation über die Studie aufgeklärt wurde und daraufhin die LZ-FU-Untersuchung stattfand. Da sowohl die Intervention als auch die 6-Wo-FU-Untersuchung in den an der Studie partizipierenden Zentren stattfand, lagen uns Informationen zur bisherigen Krankengeschichte vor.

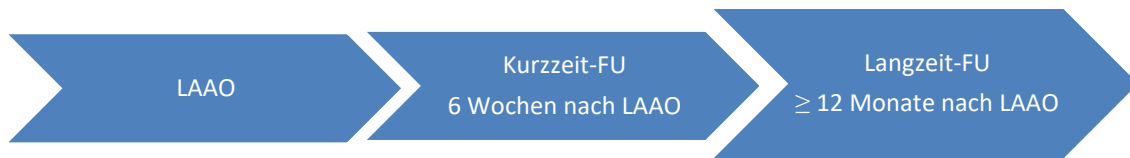


Abbildung 5 Die drei Messzeitpunkte der Studie

Am Untersuchungstag des LZ-FU erfolgte zunächst eine Anamnese und körperliche Untersuchung. Die Informationen (u.a. Schlaganfall, TIA, Systemische Thromboembolie, Myokardinfarkt, Blutung) wurden mithilfe von *case report forms* (CRFs) erhoben. Außerdem wurde die aktuelle gerinnungshemmende und antithrombotische Medikation erfragt. Es folgte das Schreiben eines EKGs. Mithilfe der NIHSS wurde in einer körperlichen Untersuchung nach Symptomen eines Schlaganfalls gesucht und, falls stattgehabt, dessen Schweregrad eingeschätzt (Lyden et al., 1994). Anschließend erfolgten die Blutentnahme sowie die echokardiographische Bildgebung mittels TTE und TEE. Die Ergebnisse wurden mithilfe von CRFs dokumentiert. Nach Beendigung der Untersuchung und Befundbesprechung wurde der Studienteilnehmer entlassen.

3.4 Klinische Ereignisse

3.4.1 Anamnese, CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED score

Zur Beurteilung klinischer Ereignisse seit dem LAAO wurde die Krankheitsgeschichte des Studienpatienten mithilfe eines strukturierten Anamnesebogen analysiert.

Erfragt wurden folgende klinische Ereignisse:

- Schlaganfall
- TIA
- Systemische Thromboembolie
- Myokardinfarkt
- Blutung

Zentraler Punkt war zudem die Erhebung der gerinnungsmodulierenden und antithrombotischen Medikamente. Darunter fielen in vorliegender Studie das OAK

Phenprocoumon, die NOAKs Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban und Dabigatran und die Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor.

Weiterführende Informationen konnten durch Studium der Krankenakte des an der Studie partizipierenden Hauses oder externer Befunde erlangt werden.

Zur Einschätzung des Thromboembolie- und Blutungsrisikos wurden in vorliegender Studie der *CHA₂DS₂-VASc score* und der *HAS-BLED score* herangezogen.

Wie oben beschrieben, ist der ischämische Schlaganfall eine gefürchtete Komplikation bei VHF. In der klinischen Praxis hat sich zur Einschätzung des Risikos, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke (TIA) oder eine systemische Embolie zu erleiden, der *CHA₂DS₂-VASc score* durchgesetzt (Lip et al., 2010). Mit seiner Hilfe können Aussagen über das statistische Risiko für den Patienten mit VHF getroffen und, aufgrund des Zusammenhangs zwischen Scoring und Risiko, auch Handlungsempfehlungen für therapeutische Maßnahmen abgeleitet werden. Friberg und Kollegen haben in Schweden anhand von 90 490 Patienten ohne orale Antikoagulation (OAK) mithilfe der *CHA₂DS₂-VASc*-Risikofaktoren die Ereignisrate der Komplikationen betrachtet.

Tabelle 2 Der *CHA₂DS₂-VASc score* (Lip et al., 2010, p. 266, Tabelle 2) und Schlaganfälle, TIA und Thromboembolien pro 100 Risikojahre (Friberg, Rosenqvist, & Lip, 2012, p. 1505, Tabelle 2)

CHA₂DS₂-VASc Risikofaktor	Punkte	Score	Schlaganfall/TIA/ Thromboembolie
Herzinsuffizienz (<i>Congestive heart failure</i>)	+1	0	0,3
Arterielle Hypertonie	+1	1	0,9
Alter ≥75 Jahre (doppelt)	+2	2	2,9
Diabetes mellitus	+1	3	4,6
Schlaganfall, TIA oder Thromboembolie (doppelt)	+2	4	6,7
Vaskuläre Erkrankung (Herzinfarkt, pAVK, Aortenplaques)	+1	5	10,0
Alter 65-74 Jahre	+1	6	13,6
Weibliches Geschlecht (<i>Sex category</i>)	+1	7	15,7

TIA=transitorische ischämische Attacke, pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit

Wichtig für die Auswahl der optimalen VHF-Therapie ist der Einbezug von individuellen Nebenwirkungen. So sind bei dem Einsatz von OAK insbesondere schwerwiegende Blutungen gefürchtet. Zur diesbezüglichen Risikoeinschätzung hat sich der *HAS-BLED score* bewährt (Pisters et al., 2010). Je höher die Punktezahl eines Patienten ist, desto höher ist sein individuelles Blutungsrisiko. Seine Qualität und Handhabbarkeit konnte sich gegen andere Scoring-Systeme durchsetzen (Zhu et al., 2015).

Tabelle 3 Der HAS-BLED score und seine klinischen Charakteristika (Pisters et al., 2010, p. 1095, Tabelle 2)

Buchstabe	Klinisches Charakteristikum	Punkte
H	Arterielle <u>H</u> ypertonie	+1
A	<u>A</u> bnormale/Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion (je 1)	+1 oder +2
S	<u>S</u> chlaganfall	+1
B	<u>B</u> lutung (stattgehabt oder Neigung)	+1
L	<u>L</u> abiler INR	+1
E	Alter > 65 Jahre (<u>E</u> lderly)	+1
D	Begleitende Medikamente oder Alkohol (je 1) (<u>D</u> rugs)	+1 oder +2

INR=international normalized ratio

3.4.2 Blutungen

Bei der Beurteilung des Schweregrades von stattgehabten Blutungsereignissen wurde sich an den *Bleeding Academic Research Consortium (BARC)* –Kriterien orientiert (Mehran et al., 2011). Eine schwerwiegende Blutung (*major bleeding*) wurde in vorliegender Studie demnach als Blutung definiert, bei dem die Hämoglobin-Konzentration im Blut um $\geq 3\text{g/dl}$ fällt, die zur Behandlung zwei oder drei Einheiten Erythrozytenkonzentrate benötigen, die eine Hospitalisierung des Patienten nach sich ziehen oder mit dauerhaftem Schaden einhergehen (ab BARC 3a, s. **Tabelle 4**)

Tabelle 4 BARC-Kriterien für Blutungsereignisse (nach Mehran et al., 2011, p. 2742, Tabelle 3)

Grad	Bedeutung
0	keine Blutung
1	nicht relevante Blutung
2	sichtbare Zeichen einer Blutung oder Blutung unerwarteter Ausprägung (nicht Typ 3–5 nach BARC-Definition) mit Indikation für ärztliche (nicht-chirurgische) Intervention oder stationäre Aufnahme (oder intensive Behandlung)
3a	sichtbare Zeichen einer Blutung mit (blutungsbedingtem) Abfall der Hämoglobin-Konzentration im Blut um 3 bis (<) 5 g/dl oder Bluttransfusion
3b	sichtbare Zeichen einer Blutung mit (blutungsbedingtem) Abfall der Hämoglobin-Konzentration im Blut um ≥ 5 g/dl, Perikardtamponade, Indikation zur chirurgischen Intervention (ausgenommen: im Bereich der Zähne, Haut, nasal, Hämorrhoiden), Indikation für intravenöse vasoaktive Pharmakotherapie
3c	intrakranielle oder spinale Blutung, Sehstörung bedingende intraokulare Blutung
4	CABG-bedingte Blutung: perioperativ intrakraniell innerhalb 48 h, Reoperation nach Sternotomie-Verschluss mit dem Ziel der Blutungskontrolle, Bluttransfusion (≥ 5 Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat; ausgenommen autogene Transfusion durch cell saver) innerhalb des 48-Stunden-Zeitfensters, ≥ 2 l über Thoraxdrainage innerhalb 24 h
5	Fatale Blutung

BARC=Bleeding Academic Research Consortium, g=Gramm, dl=Deziliter, CABG=Coronary artery bypass graft (thoraxchirurgischer Eingriff)

3.4.3 Zerebrovaskuläre Ereignisse

Anhand des *Valve Academic Research Consortium-2* (VARC-2) –Konsensusdokumentes wurden in unserer Studie die klinischen Ereignisse Schlaganfall und TIA wie folgt diagnostiziert und klassifiziert (Kappetein et al., 2012):

Tabelle 5 VARC-2-Kriterien zur Klassifikation von Schlaganfall und TIA (nach Kappetein et al., 2012, p. 2408, Tabelle 4)

Diagnostische Kriterien		
Allgemein	Schlaganfall	TIA
Akute Episode eines fokalen oder globalen neurologischen Defizits mit ≥ 1 der folgenden Komplikationen: Bewusstseinsveränderung, Hemiplegie, Hemiparese, Taubheit oder sensorisches Defizit einer Körperseite,	Dauer eines fokalen oder globalen neurologisches Defizits ≥ 24 h; ODER < 24 h, wenn neurologische Bildgebung eine neue	Dauer eines fokalen oder globalen neurologisches Defizits < 24 h, die neurologische

Dysphasie oder Aphasie, Hemianopie, Amaurosis fugax, oder andere mit einem Schlaganfall begründbare neurologische Defizite; anderen Ursachen sind auszuschließen	Hämorrhagie oder einen Infarkt vorweist; ODER wenn das neurologische Defizit zum Tod führt	Bildgebung zeigt keine neue Hämorrhagie und keinen neuen Infarkt
Klassifikation Schlaganfall		
<u>ischämisch</u>		<u>hämorrhagisch</u>
akute Episode einer fokalen zerebralen, spinalen oder retinalen Dysfunktion aufgrund eines Infarktes zentralnervösen Gewebes	akute Episode einer fokalen oder globalen zerebralen oder spinalen Dysfunktion aufgrund einer intraparenchymalen, intraventrikulären oder subarachnoidalen Blutung	

Zur Detektion von Schlaganfällen wurde, neben der Anamnese und der Durchsicht von Befunden, eine klinische Untersuchung entsprechend der (modifizierten) *National Institutes of Health stroke severity scale* (NIHSS) durchgeführt.

Tabelle 6 Die NIH stroke severity scale (Lyden et al., 1994, p. 2221, Tabelle 1)

N°	Skala / Item	Abstufungen / Punktwert und Erläuterungen
1a	Bewusstseinslage (Vigilanz)	(0) Wach, unmittelbar antwortend (1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen (2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen (keine Stereotypen) (3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter (Anmerkung: auch eindeutige nonverbale Antworten werden gewertet) (0) Beantwortet beide Fragen richtig (1) Beantwortet eine Frage richtig (2) Beantwortet keine Frage richtig
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht-paretische Hand zu öffnen und zu schließen (0) führt beide Aufgaben richtig aus

		(1) führt eine Aufgabe richtig aus	
		(2) führt keine Aufgabe richtig aus	
2	Blickbewegungen (Okulomotorik)	(0) Normal	
		(1) „Partielle Blickparese“ Dieser Punktwert wird vergeben, wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht)	
		(2) forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des okulozephalen Reflexes nicht überwunden werden kann	
3	Gesichtsfeld	(0) keine Einschränkung	
		(1) partielle Hemianopsie (z.B. Quadrantenanopsie)	
		(2) komplette Hemianopsie	
		(3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder kortikaler Blindheit)	
4	Fazialisparese	(0) normale symmetrische Bewegungen	
		(1) geringe Parese (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie bei Lächeln)	
		(2) partielle Parese (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts)	
		(3) vollständige Parese einer oder zwei Seiten (Fehlende Bewegungen oberer und unterer Teil des Gesichts)	
5	Motorik Arme	(0) kein Absinken, (Extremität wird über 10s in der 90°(oder 45°) Position gehalten)	Linker Arm
		(1) Absinken, (Extremität wird zunächst bei 90° (oder 45°) gehalten, sinkt aber vor Ablauf von 10s ab; das Bett (oder eine andere Unterlage) wird nicht berührt)	
		(2) Anheben gegen Schwerkraft möglich; (Extremität kann die 90° (oder 45°) Position nicht erreichen od. halten, sinkt auf das Bett ab, kann gegen Schwerkraft angehoben werden)	Rechter Arm
		(3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, Extremität fällt	
		(4) Keine Bewegung	
6	Motorik Beine	(0) kein Absinken, (Bein bleibt über 5s in der 30° Position)	Linkes Bein
		(1) Absinken, (Bein sinkt am Ende der 5s, berührt das Bett jedoch nicht)	
		(2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft; (das Bein sinkt binnen 5s auf das Bett ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden)	Rechtes Bein
		(3) Kein Anheben gegen die Schwerkraft, Bein fällt sofort auf	

		das Bett	
		(4) Keine Bewegung	
7	Extremitätenataxie	(0) fehlend (1) in einer Extremität vorhanden (2) in zwei Extremitäten vorhanden Welche Extremität? Re Arm <input type="checkbox"/> Li Arm <input type="checkbox"/> Re Bein <input type="checkbox"/> Li Bein <input type="checkbox"/>	
8	Sensibilität	(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als wenig scharf oder stumpf, oder es besteht ein Verlust des Oberflächenschmerzes für Nadelstiche, doch nimmt der Patient die Berührung wahr. (2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.	
9	Sprache	(0) Keine Aphasie; normal (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdruckes. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung über die vorgelegten Untersuchungsmaterialien jedoch schwierig bis unmöglich. Beispielsweise kann der Untersucher in einer Unterhaltung über die vorgelegten Materialien anhand der Antwort des Patienten ein Bild oder eine Wortkarte zuordnen. (2) Schwere Aphasie, die gesamte Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt: Der Zuhörer muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Umfang an Informationen, der ausgetauscht werden kann, ist begrenzt; der Zuhörer trägt im Wesentlichen die Kommunikation. Der Untersucher kann die vorgelegten Materialien anhand der Antworten des Patienten nicht zuordnen. (3) Stumm, globale Aphasie; keine verwertbare Sprachproduktion oder kein Sprachverständnis (auch bei Koma)	
10	Dysarthrie	(0) Normal (1) Leicht bis mittelschwer, der Patient spricht zumindest einige Wörter verwaschen und kann, schlimmstenfalls, nur mit Schwierigkeiten verstanden werden (2) Schwer, die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie oder übersteigt das auf eine Aphasie zurückzuführende Maß oder Patient ist stumm/anarthrisch Bitte Intubation oder andere mechanische Behinderungen angeben! Sie werden mit 0 Punkten bewertet!	

11	Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect)	(0) Keine Abnormalität (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei der Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raums.
Gesamtpunktwert		SUMME

3.5 Echokardiographische Bildgebung

3.5.1 Transthorakale Echokardiographie

Zu Beginn der echokardiographischen Untersuchung wurde eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt. Hierbei wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), der linksventrikuläre enddiastolische & -systolische Durchmesser (LVEDD & LVEDS) und die Fläche des LA gemessen. Auch die Beurteilung der Herzklappen war Teil der Untersuchung.

3.5.2 Transösophageale Echokardiographie

Als wichtigstes diagnostisches Mittel im Rahmen der Studie folgte die Transösophageale Echokardiographie (TEE). Aufgrund der geringen Distanz zum Herzen können bei der TEE Schallköpfe mit geringerer Eindringtiefe als bei einer TTE, dafür mit höherer Frequenz und somit besserer Auflösung verwendet werden. Außerdem können durch die anatomische Lagebeziehung von Speiseröhre und Herz besonders die dorsalen Herzabschnitte, zu denen das linke Vorhofrohr zählt, sehr gut beurteilt werden. Die Schallwellen werden nicht oder nur in geringem Maße durch das Passieren von Fett-, Knochen- oder Lungengewebe abgeschwächt. Dies stellt bei der TTE vor allem bei adipösen Patienten ein Problem dar (Böhmeke & Schmidt, 2015).

Der Ultraschallkopf sitzt an der Spitze eines flexiblen und motorisiert bewegbaren Endosonographiegerätes. Dieses wurde unter Einsatz einer Kurznarkose mit Midazolam und/oder Etomidate in die Speiseröhre des zu Untersuchenden

eingeführt. Nach standardisiertem Vorgehen wurden im Ösophagus verschiedene Schnitte auf das Herz im Ultraschall eingestellt. Für die Betrachtung des LAA sind besonders Einstellungen auf Höhe des mittleren Ösophagus relevant, der Zwei- und Vierkammerblick und die Ansicht der langen Achse (Reeves et al., 2013). Um eine einheitliche TEE-Methodik sicherzustellen, wurden in vorliegender Studie zur Beurteilung des LAA-Okkluders die TEE-Einstellungen, -Blicke und -Messungen bei allen Patienten gemäß des *Munich consensus documents* angewendet (Tzikas et al., 2017). Mehrere Ansichten in den Ebenen 0°, 45°, 90° und 135° wurden benutzt, um

- die Okkluderposition (Sitz, Dislokationen oder ins LA-Lumen ragende Deviceränder),
- unbedeckte Lobi (Tiefe und Ostiumweite),
- Device-Embolisationen,
- Device-Erosionen,
- DRTs inklusive Größe,
- PDLs inklusive Größe und
- den Kompressionsgrad des Okkluders

zu ermitteln. Zur Beurteilung von PDLs wurde das 2D-Bild mit einem Pulsed-Waved- & Farbdopplersignal mit einer Nyquist-Geschwindigkeit von 20-30 cm/s in oben genannten Ebenen ergänzt. Wenn sich ein PDL zeigte, wurde dessen Breite im Bereich des höchsten Flusses (Vena contracta) in mindestens zwei Ebenen gemessen.

3.6 EKG

Das 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) diente zur Bestimmung der Herzfrequenz und der vorliegenden Rhythmussituation. Dabei wurde zwischen

- Sinusrhythmus,
- Vorhofflimmern,
- Vorhofflattern,
- Schrittmacherrhythmus mit Vorhofstimulation und
- sonstiger Vorhoftachykardie unterschieden.

3.7 Laboruntersuchung

Die Blutentnahme am Untersuchungstag erfolgte zur Einschätzung der aktuellen Gerinnungsaktivität (INR, Thrombozyten), zur Kontrolle der Nierenfunktion (Kreatinin) und allgemeiner Parameter (insb. Hämoglobin [Hb] aufgrund des Blutungsrisikos).

3.8 Studienendpunkte

3.8.1 Primärer Studienendpunkt

Als primären Studienendpunkt definierten wir den Nachweis von Peri-Device Leaks (PDLs) ≥ 5 mm zwischen LAA-Okkluder und Herzhinnenwand.

PDLs ab einer Größe von 5 mm werden als klinisch relevant eingestuft. Bis zu dieser Größe wird ein LAAO als technisch erfolgreich betrachtet. Diese Einschätzung beruht auf dem Studiendesign der PROTECT-AF-Studie, als diesbezüglich nur Daten chirurgischer Studien zur Verfügung standen (Fountain et al., 2006; Viles-Gonzalez et al., 2012).

3.8.2 Sekundäre Studienendpunkte

Darüber hinaus wurden eine Reihe anderer Ereignisse nach Implantation des LAA-Okkluders analysiert. Nachweise von PDLs < 5 mm und Unterschiede in ihrer Größe bei Langzeit-Follow-up versus TEE sechs Wochen nach dem LAAO geben Auskunft über den Erfolg der Behandlung. Außerdem suchten wir nach Device-Related Thrombi (DRTs) und Device-Embolisationen.

Des Weiteren definierten wir systemische Thromboembolien, Myokardinfarkte, Schlaganfälle, TIAs und schwere Blutungen als sekundäre klinische Studienendpunkte.

3.9 Statistische Tests und Analysen

Die mithilfe der CRFs erhobenen Daten und die in der TEE-Untersuchung erlangten Ergebnisse wurden in pseudonymisierter Form in eine Excel-Datenbank übertragen und gespeichert. Für die deskriptive Analyse wurden absolute Zahlen und Prozentsätze, Mediane mit Interquartilbereich und Mittelwerte mit

Standardabweichung berechnet. Die ANOVA und der t-Test wurden für normal verteilte Daten angewendet. Für nicht-normal verteilte Daten wurden der Mann-Whitney-U- oder der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Kategoriale Daten wurden mit dem Chi-Square-Test analysiert. Der Vergleich gepaarter kategorialer Variablen wurde durch den McNemars-Test durchgeführt. Alle p-Werte wurden durch zweiseitige Tests berechnet und die statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ definiert. Die Analyse wurde mit der SPSS-Software, Version 22 (SPSS, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

4 Ergebnisse

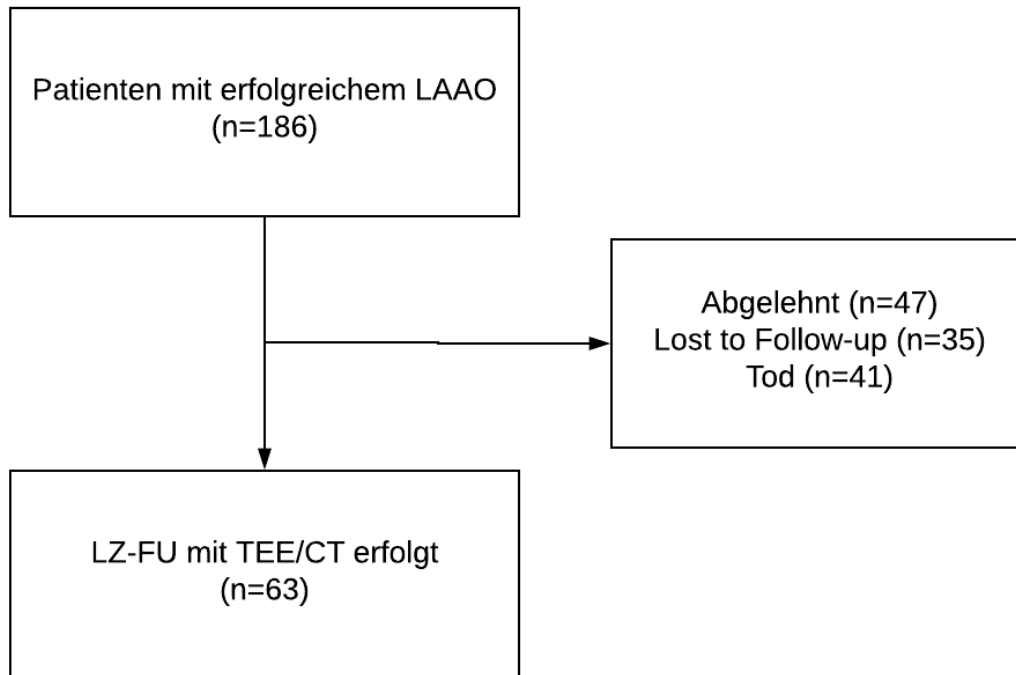


Abbildung 6: Study flow; LAAO=perkutaner/interventioneller Vorhofohrverschluss, LZ-FU=Langzeit-Follow-up, TEE=Transthorakale Echokardiographie, CT=Computertomographie

Insgesamt wurden 186 Patienten gescreent, die sich in den beteiligten Zentren erfolgreich einem LAAO unterzogen haben. Von ihnen reagierten 35 auf den Versuch der Kontaktaufnahme nicht (Lost to Follow-up). Weitere 47 lehnten die Teilnahme an der Studie ab. 41 Patienten verstarben seit Implantation.

4.1 Baselinecharakteristika

4.1.1 Die Patienten und ihre Devices

Die Patienten

Die Charakteristika zur Baseline der Studienpatienten vor Device-Implantation sind in **Tabelle 7** dargestellt. Alle Patienten litten unter VHF. Das mediane Alter der Patienten lag bei 77 (71 - 81) Jahren (Interquartilabstand in Klammern). Das Geschlechterverhältnis war mit einem Frauenanteil von 46% ausgewogen. Der mediane CHA₂DS₂VASc score lag bei 4 (3,0 - 5,0) Punkten, der mediane HAS-BLED

score bei 3 (2,0 - 3,0) Punkten. Vor Implantation des Okkluders erlitten 10 Patienten (16%) einen Schlaganfall und 4 (6%) eine TIA. Bei keinem Patienten war eine Karotisstenose bekannt. Jeweils rund ein Viertel der Patienten war zusätzlich an peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), Herzinsuffizienz und/oder Diabetes mellitus erkrankt. Über die Hälfte litt zudem unter Koronarer Herzkrankheit (KHK). Bei nahezu allen Patienten war die arterielle Hypertonie eine Komorbidität. In der Zusammenschau passen diese Ergebnisse zu einer Studienpopulation von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil.

31 der 63 Patienten litten unter paroxysmalem VHF, mit 49% war dies die häufigste Form. An permanentem VHF waren 32% bzw. 20 Patienten erkrankt. Persistierendes VHF wurde bei 12 Patienten diagnostiziert (19%).

Tabelle 7 Die Patientencharakteristika zur Baseline

Baseline	
Alter (Jahre)	77 (71 - 81)
Weiblich	46% (29/63)
Z.n. Schlaganfall	16% (10/63)
Z.n. TIA	6% (4/63)
Arterielle Hypertonie	97% (61/63)
Diabetes mellitus	27% (17/63)
KHK	56% (35/63)
Karotisstenose	0% (0/63)
pAVK	24% (15/63)
Herzinsuffizienz	25% (15/60)
CHA ₂ DS ₂ VASc score	4,0 (3,0 - 5,0)
HAS-BLED score	3,0 (2,0 - 3,0)
VHF(-Typ)	
paroxysmal	49% (31/63)
persistierend	19% (12/63)
permanent	32% (20/63)

Werte sind in Prozent (Anzahl/Gesamtanzahl) oder als Median (Interquartilabstand) angegeben; Z.n.=Zustand nach, TIA=transitorische ischämische Attacke, KHK=Koronare Herzkrankheit, pAVK=Periphere arterielle Verschlusskrankheit, VHF=Vorhofflimmern;

Die Intervention

In der Mehrheit der Fälle (56 von 63; 89%) wurde bei den Patienten ein Watchman-Device implantiert. Bei 5 Patienten wurde ein Amulet-Device verwendet (8%), jeweils einmal ein Device von Occlutech und LAmbre (je 2%). Der mediane Kompressionsgrad des Devices nach Implantation betrug 17% (n=51). Das Minimum lag bei 7%, das Maximum bei 30%.

Tabelle 8 Prozedurale Charakteristika

Prozedurale Charakteristika	
<u>Device-Typ</u>	
Watchman	89% (56/63)
Amulet	8% (5/63)
Occlutech	2% (1/63)
LAmbre	2% (1/63)
Kompressionsgrad	17% (12 – 22%)

Werte sind in Prozent (Anzahl/Gesamtanzahl) oder als Median (Interquartilabstand) angegeben

4.1.2 Die Medikation

Die Medikation bei Entlassung nach LAAO

Tabelle 9 Medikation nach Implantation

Medikation nach Implantation	
NMH	2% (1/63)
SAPT	2% (1/63)
OAK + SAPT + NMH	3% (2/63)
OAK	8% (5/63)
SAPT + NMH	10% (6/63)
DAPT + NMH	11% (7/63)
OAK + DAPT	13% (8/63)
DAPT	17% (11/63)
OAK + SAPT	35% (22/63)

Werte sind in Prozent (Anzahl/Gesamtanzahl) angegeben; NMH=Niedermolekulares Heparin; OAK=Orales Antikoagulans; DAPT=Duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und P2Y12-Antagonist); SAPT=Einfache Thrombozytenaggregationshemmung (ASS oder P2Y12-Antagonist)

Die medikamentöse Behandlung nach Implantation des Okkluders war von Patient zu Patient aufgrund des individuellen Risikoprofils sehr unterschiedlich. 22 (35%) von ihnen erhielten für 6 Wochen ein OAK und zusätzlich einen Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder P2Y12-Antagonist; SAPT = *single antiplatelet therapy*). Bei 11 Patienten (17%) wurde eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und P2Y12-Antagonist; DAPT = *dual antiplatelet therapy*) angesetzt. 8 Patienten (13%) bekamen eine DAPT und ein OAK.

Medikation nach 6-Wochen-Follow-up

Tabelle 10 Medikation nach 6-Wo-FU

Medikation nach 6-Wochen-Follow-up	
OAK + DAPT	2% (1/63)
OAK + SAPT + NMH	2% (1/63)
OAK + SAPT	2% (1/63)
SAPT + NMH	2% (1/63)
SAPT	16% (10/63)
DAPT	75% (47/63)
unbekannt	3% (2/63)

Werte sind in Prozent (Anzahl/Gesamtanzahl) angegeben; NMH=Niedermolekulares Heparin; OAK=Orales Antikoagulans; DAPT=Duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und P2Y12-Antagonist); SAPT=Einfache Thrombozytenaggregationshemmung (ASS oder P2Y12-Antagonist)

Nach der 6-Wochen-Follow-up-Untersuchung wurden 47 Patienten (75%) mit DAPT entlassen. 10 Patienten (16%) konnten mit SAPT weiterbehandelt werden. Bei den Patienten, welche weiterhin ein OAK und/oder ein NMH erhielten, wurde bei der TEE-Untersuchung ein DRT festgestellt (n=3, 5%) oder es lag eine Lungenarterienembolie vor (n=1, 2%).

Medikation bei LZ-FU

Tabelle 11 Medikation bei LZ-FU

Medikation bei Langzeit-Follow-up	
DAPT	10% (6/63)
OAK	11% (7/63)
Keine antithrombotische Medikation	22% (14/63)
SAPT	57% (36/63)

Werte sind in Prozent (Anzahl/Gesamtanzahl) angegeben; OAK=Orales Antikoagulans; DAPT=Duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und P2Y12-Antagonist); SAPT=Einfache Thrombozytenaggregationshemmung (ASS oder P2Y12-Antagonist)

Zur Langzeit-Follow-up-Untersuchung ≥ 12 Monate war über die Hälfte (n=36, 57%) der Patienten mit SAPT in Behandlung. Keine antithrombotische Medikation erhielten 14 Patienten (22%). 6 Patienten (10%) erhielten weiterhin DAPT und 7 (11%) ein OAK.

4.1.3 TEE-Befunde und klinische Ereignisse bei 6-Wo-FU

Bei der 6-Wochen-Follow-Up-Untersuchung (6-Wo-FU) wurde bei fast zwei Drittel der Patienten (63%) ein PDL festgestellt, 40 von ihnen hatten demnach eine Leckage neben dem Device. Von diesen hatten 13% ein PDL von < 1 mm Größe, 75% von 1 - 3 mm, 10% von $> 3 - 5$ mm und 3% (eine Person) von > 5 mm. Im Mittel war das PDL (gemessen an allen Patienten) bei $1,4 \pm 1,4$ mm (s. **Tabelle 12**).

Bei 3 Patienten (5%) wurde mittels TEE ein Thrombus auf dem Device (DRT) entdeckt.

Im Zuge der Untersuchung wurde ein (nicht interventionsbedürftiger) Perikarderguss festgestellt.

Schlaganfälle oder TIAs konnten bei dieser Nachuntersuchung ausgeschlossen werden, ebenso Device-Embolisationen. Allerdings kam es zu zwei schwerwiegenden Blutungen, bei welchen die betroffenen Patienten Transfusionen benötigten. Außerdem wurde bei einem Patienten eine Lungenarterienembolie festgestellt.

Tabelle 12 Bildgebende Befunde und klinische Ereignisse bei 6-Wo-FU

6-Wochen-Follow-up	
Bildgebende Befunde	
PDLs	63% (40/63)
Median (in mm)	1,3 (0,0 - 2,7)
Mittelwert (in mm)	1,4 \pm 1,4
< 1 mm	13% (5/40)
1 - 3 mm	75% (30/40)
$> 3 < 5$ mm	10% (4/40)
≥ 5 mm	3% (1/40)

Kein PDL	37% (23/63)
DRTs	5% (3/63)
Embolisation des Devices	0% (0/63)
Perikarderguss	2% (1/63)
Klinische Ereignisse	
Schlaganfall	0% (0/63)
ischämisch	0% (0/63)
hämorrhagisch	0% (0/63)
TIA	0% (0/63)
Systemische Embolie	2% (1/63)
Schwerwiegende Blutung	3% (2/63)

Werte sind in Prozent (Anzahl/Gesamtanzahl), als Median (Interquartilabstand) oder als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben; PDL=Peri-Device Leak, DRT=Device related thrombus, TIA=Transitorische ischämische Attacke

4.2 Befunde der Bildgebung und Device-assoziierte Komplikationen bei LZ-FU

Die mediane Zeit von Okkluder-Implantation bis LZ-FU betrug 3,1 (2,0 - 5,1) Jahre (Interquartilabstand in Klammern). Die früheste LZ-FU-Untersuchung war nach 1,0 Jahr und die späteste nach 7,5 Jahren.

4.2.1 Inzidenzen bei Langzeit-Follow-up

Bei der Langzeit-Follow-up-Untersuchung nach \geq 12 Monaten (LZ-FU) wurden weniger PDLs als beim 6-Wo-FU verzeichnet (s. 4.2.2 Vergleich zu 6-Wochen-Follow-up), der Anteil lag bei 46% (29 Patienten). Der PDL-Durchmesser lag im Mittel bei $1,2 \pm 1,6$ mm. Von den von PDLs Betroffenen hatten mit 62% (18 Patienten) die meisten ein Leak der Größe 1 - 3 mm. Klinisch relevante PDLs \geq 5 mm wurden bei 2 Patienten detektiert (7%). Der Anteil an Patienten mit DRT lag bei 13% (8 Patienten). Auch diesmal lagen keine Device-Embolisationen vor. Perikardergüsse konnten nicht festgestellt werden.

Tabelle 13 Bildgebende Befunde bei LZ-FU

Langzeit-Follow-up \geq 12 Mo	
Bildgebende Befunde	
PDLs	46% (29/63)
Median (in mm)	0,0 (0,0 - 2,2)
Mittelwert (in mm)	1,2 \pm 1,6
< 1 mm	14% (4/29)
1 - 3 mm	62% (18/29)
> 3 < 5 mm	17% (5/29)
\geq 5 mm	7% (2/29)
Kein PDL	54% (34/63)
DRTs	13% (8/63)
Embolisation des Devices	0% (0/63)
Perikarderguss	0% (0/63)
Kompressionsgrad	14% (11 - 20%)

Werte sind in Prozent (Anzahl/Gesamtanzahl), als Median (Interquartilabstand) oder als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben; PDL=Peri-Device Leak, DRT=Device-related thrombus

Der mediane Kompressionsgrad des Devices zum Zeitpunkt der LZ-FU-Untersuchung betrug 14% (n=53). Das Minimum lag bei 6%, das Maximum bei 62%. Das Maximum wurde bei dem Patienten mit dem LAmbre-Device festgestellt.

4.2.2 Vergleich zu 6-Wochen-Follow-up

PDLs

Bei der LZ-FU-Untersuchung waren signifikant weniger Patienten von PDLs betroffen, als zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU. Der Anteil sank von 63% auf 46% (von 40 auf 29 Patienten; $p=0,04$). Die gemittelte Größe der PDLs war mit $1,2 \pm 1,6$ mm nicht signifikant geringer (6-Wo-FU: $1,4 \pm 1,4$ mm, $p=0,25$). Die Entwicklung der PDL-Größen ist in **Abbildung 7** dargestellt.

Klinisch relevante PDLs (> 5 mm) wurden bei 2 Patienten (3%) entdeckt. Diese hatten zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU ein PDL mit den Größen 2,7 mm bzw. 3,0 mm.

Das PDL des Patienten, welches zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU eine Größe von > 5 mm aufwies, verkleinerte sich auf 3,5 mm bis zum Zeitpunkt des LZ-FU.

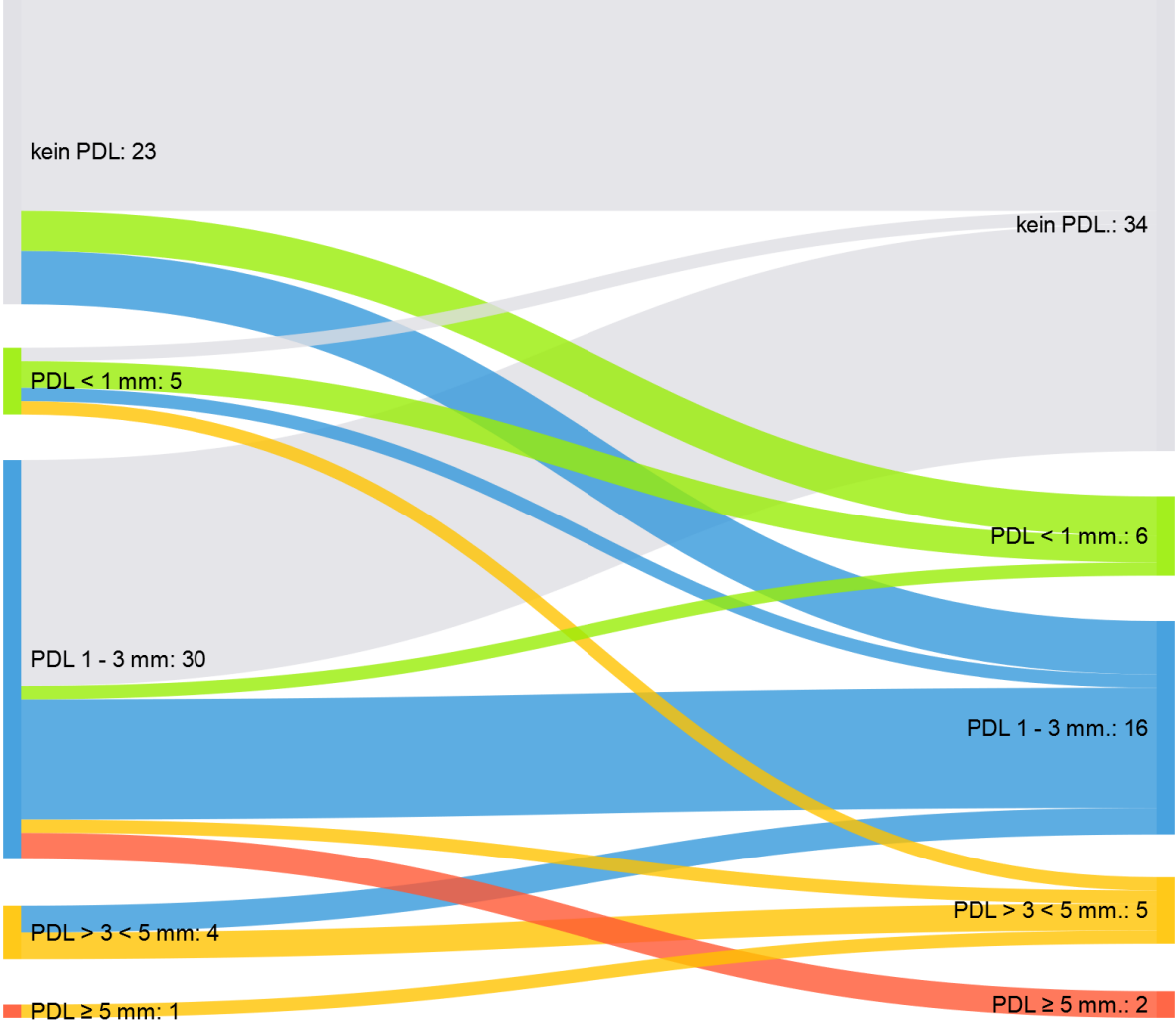


Abbildung 7: Entwicklung der PDLs – 6-Wo-FU → LZ-FU; PDL=Peri-Device Leak; Zahlen nach Doppelpunkt: Anzahl Patienten

Tabelle 14 Entwicklung der PDLs – Anzahl der Größenveränderungen

		LZ-FU				
		≥ 5 mm	> 3 < 5 mm	1 - 3 mm	< 1 mm	kein PDL
6-Wo-FU	≥ 5 mm	-	1	-	-	-
	> 3 < 5 mm	-	2	2	-	-
	1 - 3 mm	2	1	9	1	17
	< 1 mm	-	1	1	2	1
	kein PDL	-	-	4	3	16

Rot hinterlegt: Vergrößerung PDL, Grau: Größe gleichgeblieben, Grün: Verkleinerung PDL; fein eingerahmt: Beispiel aus Text, LZ-FU=Langzeit-Follow-Up ≥ 12 Monate, 6-Wo-FU=Follow-up 6 Wochen post Implantation, PDL=Peri-Device Leak

In **Tabelle 14** ist die Veränderung der PDLs dargestellt. Demonstriert ist die jeweilige PDL-Größe zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU und wie sich diese bis zum Zeitpunkt des LZ-FU entwickelt hat. Beispiel (in Tabelle eingerahmt): Bei 17 Patienten, welche zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU ein PDL der Größe 1 - 3 mm (linke Spalte) hatten, konnte zum Zeitpunkt des LZ-FU kein PDL (obere Zeile) mehr festgestellt werden. Rot hinterlegt sind Vergrößerungen und grün Verkleinerungen, grau dargestellt sind gleich groß gebliebene PDLs. Insgesamt stehen 12 PDL-Vergrößerungen 22 Verkleinerungen gegenüber. Bei 7 Patienten, welche zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU noch kein PDL hatten, konnte nun ein PDL festgestellt werden. Bei wiederum 18 Patienten war, nachdem zum früheren Zeitpunkt ein PDL festgestellt worden war, später kein PDL mehr vorhanden.

DRTs

Bei 8 Patienten (13%, Jahresrate 4,2%, 4,1 pro 100 Patientenjahre) wurde ein DRT gefunden. Die mediane Zeit seit Implantation des Okkluders bis zur Diagnose eines DRT im Zuge des LZ-FU betrug 3,2 Jahre. Die Zeitspanne reichte von 1,0 bis 5,5 Jahre. Zum Zeitpunkt des LZ-FU waren 7 der 8 betroffenen Patienten auf SAPT eingestellt, 1 Patient nahm keine antithrombotisch wirksamen Medikamente ein.

Die Patienten mit DRTs hatten, verglichen zu den Patienten ohne Thrombusformation, einen signifikant höheren CHA₂DS₂VASc score (p=0,04). Außerdem hatten sie zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU bereits signifikant häufiger DRTs (p=0,04) (s. auch **Abbildung 8**). Des Weiteren wurden bei den betroffenen Patienten im Mittel signifikant größere PDLs festgestellt (p=0,04) (s. **Tabelle 15**).

Bei anderen Faktoren, bspw. bei Z.n. Schlaganfall vor LAAO, bei dem Kompressionsgrad des Devices oder bei der Art der antithrombotischen Medikation, konnten keine signifikanten Assoziationen gefunden werden.

Tabelle 15 DRTs bei LZ-FU und assoziierte Faktoren

	DRT n=8	kein DRT n=55	p-Wert
Alter (Jahre)	79 (76 - 81)	77 (71 - 80)	0,30
weiblich	75% (6/8)	42% (23/55)	0,08
Z.n. Schlaganfall oder TIA vor LAAO	38% (3/8)	20% (11/55)	0,27
CHA ₂ DS ₂ VASc score	4,5 (4,0 - 6,0)	4,0 (3,0 - 5,0)	0,04
HAS-BLED score	2,5 (2,0 - 4,0)	3,0 (2,0 - 3,0)	0,79
Art des VHF			0,49
Paroxysmal	38% (3/8)	51% (28/55)	
Persistierend	13% (1/8)	20% (11/55)	
Permanent	50% (4/8)	29% (16/55)	
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	58 (50 - 60)	60 (45 - 60)	0,97
Größe Device (mm)	27 (24 - 27)	27 (24 - 27)	0,74
Kompressionsgrad (%)	22 (15 - 26)	17 (12 - 21)	0,15
DRT bei 6-Wo-FU	25% (2/8)	2% (1/55)	0,04
PDL bei 6-Wo-FU (mm)	3,0 (2,7 - 3,5)	1,4 (0,0 - 2,6)	0,04
Antithrombotische Medikation bei LZ-FU			
Keine antithrombotische Medikation	13% (1/8)	24% (13/55)	0,48
SAPT	88% (7/8)	53% (29/55)	0,06
DAPT	0% (0/8)	11% (6/55)	0,33
OAK	0% (0/8)	13% (7/55)	0,29

Werte sind in Prozent (Anzahl/Gesamtanzahl), als Median (Interquartilabstand) oder als Zahlenwert angegeben; DRT=Device-related Thrombus, Z.n.=Zustand nach, TIA=transitorische ischämische Attacke, VHF=Vorhofflimmern, PDL=peri-Device leak, 6-Wo-FU=Follow-up 6 Wochen post Implantation, LZ-FU= Langzeit-Follow-up ≥ 12 Monate, OAK=Orales Antikoagulans; DAPT=Duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und P2Y12-Antagonist); SAPT=Einfache Thrombozytenaggregationshemmung (ASS oder P2Y12-Antagonist)

Zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU hatten bereits 2 der 8 von DRTs betroffenen Patienten einen Thrombus auf dem Okkluder. Damals wurden sie erfolgreich durch die 4-wöchige Gabe von OAK behandelt. Dies wurde durch eine weitere TEE-Kontrolle nach Abschluss der OAK-Therapie sichergestellt. Die beiden Patienten erlitten rezidivierende DRTs und wurden nun nach dem LZ-FU dauerhaft mit OAK therapiert. Nur 1 von 3 Patienten, bei welchen 6 Wochen post interventionem DRTs diagnostiziert wurden, war zum Zeitpunkt des LZ-FU frei von Thromben (s. **Abbildung 8**).

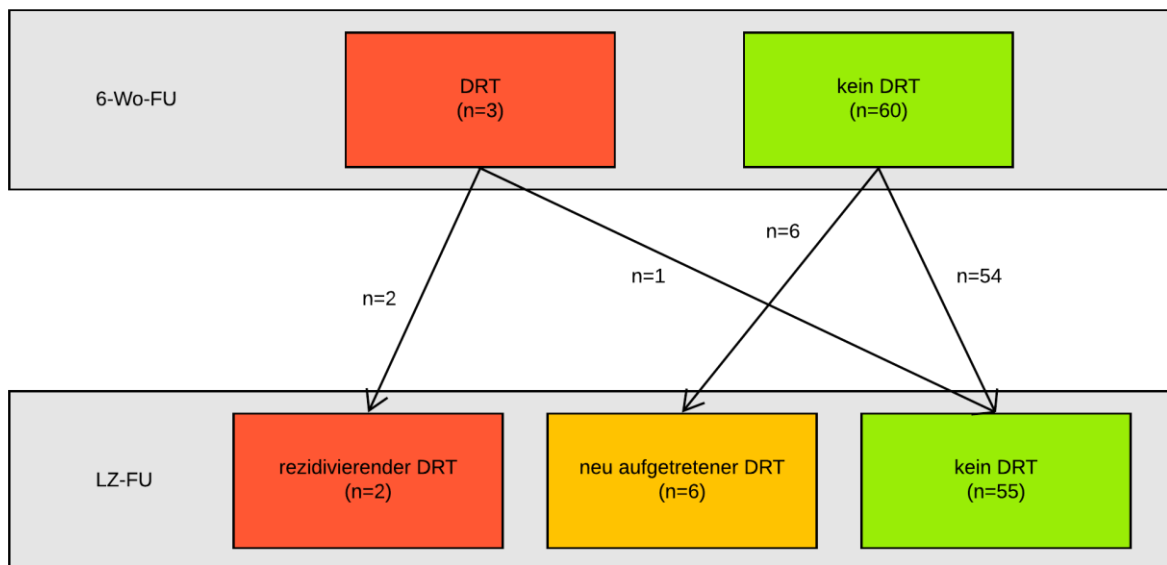


Abbildung 8 Entwicklung der DRTs; 6-Wo-FU=Follow-up 6 Wochen post Implantation, DRT=Device-related Thrombus, LZ-FU=Langzeit-Follow-up ≥ 12 Monate

Kompression

Der mediane Kompressionsgrad der Devices nahm vom Zeitpunkt der Implantation bis zum Zeitpunkt der LZ-FU-Untersuchung um 3% (17 vs. 14%) ab. Dieser Unterschied ist signifikant (t-Test für verbundene Stichproben: $p=0,014$).

Der Zusammenhang von Kompression und PDLs

Außerdem erwies sich ein Kompressionsgrad von $< 10\%$ als bedeutsam. Zum Zeitpunkt des LZ-FU trat bei Patienten mit einem Kompressionsgrad $< 10\%$ signifikant häufiger ein PDL auf (50%, 5 von 10), als bei Patienten mit einer Kompressionsrate $\geq 10\%$ (44%, 19 von 43) (McNemar-Test, $p=0,007$).

Die durchschnittliche Device-Kompressionsrate betrug bei Patienten mit PDL zum Zeitpunkt des LZ-FU 15%, bei Patienten ohne PDL 17%. Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant (t-Test für unabhängige Stichproben: $p=0,53$).

4.3 Klinische Ereignisse

4.3.1 Inzidenzen bei Langzeit-Follow-up

TIA's oder systemische Embolien traten seit der 6-Wo-FU-Untersuchung bis zum Zeitpunkt des LZ-FU bei den Studienpatienten nicht auf.

Tabelle 16 Klinische Ereignisse bei LZ-FU

Langzeit-Follow-up			
Klinische Ereignisse	Bei LZ-FU beobachtet	Jährliche Rate	Ereignisse pro 100 Patientenjahre
Schlaganfall	7,9%(5/63)	2,5%	2,6
ischämisch	7,9%(5/63)	2,5%	2,6
hämorrhagisch	0%(0/63)	0%	0
TIA	0%(0/63)	0%	0
Systemische Embolie	0%(0/63)	0%	0
Schwerwiegende Blutung	6,3%(4/63)	2,0%	2,0

Werte sind in Prozent (Anzahl/Gesamtanzahl) oder als Zahlenwert angegeben.; TIA=Transitorische ischämische Attacke, LZ-FU=Langzeit-Follow-up ≥ 12 Monate

Schlaganfälle

Während seit der Untersuchung des 6-Wo-FU bis zum Zeitpunkt des LZ-FU keine hämorrhagischen Schlaganfälle auftraten, erlitten im selben Zeitraum 5 Patienten (7,9%) einen ischämischen Schlaganfall. Dies entspricht einer jährlichen Schlaganfallrate von 2,5% und 2,6 Ereignissen pro 100 Patientenjahre (s. **Tabelle 16**). Verglichen zur – nicht therapierten – Referenzpopulation bei einem medianen CHA₂DS₂-VASc score von 4 traten ischämische Schlaganfälle in der Studienpopulation seltener auf (4,8 vs. 2,6 pro 100 Jahre) (vgl. **Tabelle 2**).

Schwerwiegende Blutungen

Schwerwiegende interventionsbedürftige Blutungen wurden bei 4 Patienten (6,3%; jährliche Rate: 2,0%, Ereignisse pro 100 Patientenjahre: 2,0) beobachtet. 2 der betroffenen Patienten erlitten eine gastrointestinale Blutung, 1 Patient ein

chronisches Subduralhämatom und 1 Patient Blutverlust nach einem operativen thorakalen Eingriff.

4.3.2 Klinische Ereignisse und Assoziation mit bildgebenden Endpunkten

Der Schlaganfall und die TEE-Ergebnisse bei LZ-FU

Von den Patienten, welche einen Schlaganfall erlitten, hatte 1 Patient mit einem PDL von 6,5 mm – welches zugleich das größte gemessene PDL der Studie war – ein in vorliegender Studie als klinisch relevant definiertes PDL von ≥ 5 mm (s. **Tabelle 17**). Diese Größe ist signifikant mit dem Ereignis Schlaganfall assoziiert (CAVE: geringe Fallzahl, s. 5.7 Limitationen). Das PDL war noch zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU 3,0 mm groß.

2 Patienten mit Schlaganfall hatten zum Zeitpunkt des LZ-FU kein PDL, weitere 2 je ein PDL von 1 - 3 mm Größe.

Tabelle 17 Schlaganfälle und TEE-Ergebnisse bei LZ-FU

	Schlaganfall n=5	Kein Schlaganfall n=58	p-Wert
Kein PDL	40% (2/5)	55% (32/58)	0.51
PDL < 1 mm	0% (0/5)	7% (4/58)	0.54
PDL 1 - 3 mm	40% (2/5)	27% (16/58)	0.55
PDL > 3 < 5 mm	0% (0/5)	9% (5/58)	0.49
PDL ≥ 5 mm	20% (1/5)	2% (1/58)	0.03
DRT	0% (0/5)	14% (8/58)	0.04

Werte sind in Prozent (Anzahl/Gesamtanzahl) oder als Zahlenwert angegeben; DRT=Device-related Thrombus, PDL=peri-Device leak

Die 5 Schlaganfallpatienten hatten weder zum Zeitpunkt des LZ-FU, noch zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU einen DRT. Das bedeutet umgekehrt auch, dass es bei keinem der 8 Patienten, bei welchen DRTs gefunden wurden, zu einem Schlaganfall kam.

Schwerwiegende Blutungen und die Medikation

Von den 4 Patienten, welche zwischen dem 6-Wo-FU bis zum Zeitpunkt des LZ-FU eine schwerwiegende Blutung erlitten, waren 2 Patienten (50%) auf ein OAK eingestellt (s. **Tabelle 18**). Keiner der beiden hatte zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU ein PDL oder einen DRT. Allerdings widerfuhr einem der beiden im Verlauf ein ischämischer Schlaganfall, dem anderen eine Lungenarterienembolie. Diese Ereignisse waren die Indikation für das (Wieder-)Ansetzen des OAK.

Tabelle 18 Medikation bei schwerwiegender Blutung

Medikation der Patienten mit schwerwiegender Blutung	6-Wo-FU	LZ-FU
DAPT	50%(2/4)	0% (0/4)
OAK	0% (0/4)	50%(2/4)
Keine antithrombotische Medikation	0% (0/4)	25%(1/4)
SAPT	25%(1/4)	25%(1/4)
OAK + DAPT	25%(1/4)	0% (0/4)

Werte sind in Prozent (Anzahl/Gesamtanzahl) angegeben; 6-Wo-FU=Follow-up 6 Wochen post Implantation, LZ-FU=Langzeit-Follow-up \geq 12 Monate, OAK=Orales Antikoagulans; DAPT=Duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und P2Y12-Antagonist); SAPT=Einfache Thrombozyten-aggregationshemmung (ASS oder P2Y12-Antagonist)

5 Diskussion

Vorliegende Studie setzte sich zum Ziel, das Langzeit-Outcome von Patienten, welche sich einem interventionellen Vorhofohrverschluss (*left atrial appendage occlusion* = LAAO) unterzogen hatten, zu analysieren. Besonders an ihr ist der TEE-Nachbeobachtungszeitpunkt nach über 12 Monaten seit Intervention.

Einerseits untersuchten wir auf klinische Ereignisse wie Schlaganfälle, TIAs, systemische Embolien und schwere Blutungen (s. 2 Fragestellungen, c). Auf der anderen Seite beurteilten wir mittels TEE den Sitz des Okkluders und mögliche Komplikationen im bildgebenden Befund, wie Leaks neben dem Device (PDLs = *peri-device leaks*), Thromben an dem Device (DRTs = *device-related thrombi*), Okkluder-Embolisationen und Perikardergüsse (s. 2 Fragestellungen, a). Da auch nach 6 Wochen nach Intervention eine Follow-up-Untersuchung (6-Wo-FU) erfolgt war, konnten wir in der Studie die Ergebnisse der beiden Zeitpunkte vergleichen (s. 2 Fragestellungen, b). Der Kern der Ergebnisanalyse befasste sich mit der Verknüpfung der klinischen Ereignisse und den Device-assoziierten Komplikationen im bildgebenden Befund (s. 2 Fragestellungen, d).

Die wichtigsten Ergebnisse sind: 1) die Anzahl der Patienten mit PDL nahm zwischen dem 6-Wo-FU und dem Langzeit-Follow-up (LZ-FU) ab ($p=0,04$); 2) DRTs wurden beim LZ-FU bei 13% der Patienten gefunden (Jahresrate 4,2%); und 3) die Patienten mit DRT hatten zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU größere PDLs, als Patienten ohne DRT ($p=0,04$).

5.1 Das Vorhofohrverschlussystem

5.1.1 Verschiedene Modelle

Verschiedene Vorhofohrverschlussysteme (auch: Okkluder oder Devices) kommen in der perkutanen transfemorale LAA-Okklusion zum Einsatz:

Tabelle 19 Verschiedene Vorhofohrverschlussysteme (nach Asmarats & Rodés-Cabau, 2018, p. 35, Tabelle 1; und nach Glikson et al., 2020, p. 6, Tabelle 4)

Device	Hersteller	Zulassungen	Device-Größen*	LAA-Größen*	Anmerkungen
WATCHMAN	Boston Scientific, USA	CE 2005, FDA 2015	21-33	17-31	Benötigt tiefes LAA für die Schleuse; am häufigsten eingesetzte Device
AMPLATZER Cardiac Plug (ACP)	Abbott, USA	CE 2008	16-30	12-28	Besitzt zusätzlich Scheibe proximal im LA vor Ostium
Amulet	Abbott, USA	CE 2013	16-34	11-31	s. ACP; Nachfolgemodell des ACP; stabiler
WaveCrest	Biosense Webster, USA	CE 2013	22-32	14-32	
LAmbre	Lifetech, China	CE 2016	16-36		s. ACP; gut bei vielen Lobi einsetzbar
Ultraseal	Cardia, USA	CE 2016	16-32	12-26	s. ACP; Schirm und Scheibe sind über Gelenk verbunden, passt sich der individuellen Anatomie an.
Occlutech	Occlutech, Schweden	CE 2016	15-39		

LAA=linkes Vorhofohr, LA=linker Vorhof, CE=Europäisches Zertifikat, FDA=U.S. Food and Drug Administration; Zertifikat der USA, * in Millimeter

Dem Aufbau nach unterscheidet man bei den Vorhofohrverschlussystemen zwei Typen, den *plug* („Stecker“)-Typ und den *pacifier* („Schnuller“)-Typ (Glikson et al., 2020). Bei erstgenannten spannt sich der Schirm in den Öffnungsbereich des LAA. Durch die Endothelialisierung wird die neue Membran dann endgültig dicht. *Pacifier*-Devices enthalten zusätzlich eine Scheibe, die LA-seitig dem Ostium des LAA aufliegt und so für zusätzlichen Schutz sorgen soll.

Der Watchman-Okkluder von Boston Scientific, USA, ein *plug*-Typ-Device, ist das am besten wissenschaftlich evaluierte und am häufigsten eingesetzte Vorhofohrverschlussystem. Es ist das einzige in den USA zugelassene Device. Da

sich der Schirm nach Vorschub der Schleuse im Inneren des LAA aufspannt, muss die Tiefe des LAA mindestens dem Radius des Schirms entsprechen. Ein Überstand von 4-6 mm in das Lumen des LA ist dabei akzeptabel (Sick & Lewalter, 2017). Bei dem Occlutech-Device handelt es sich ebenso um ein *plug*-Typ-Device.

Das Amulet-Device und sein Vorgänger, der Amplatzer Cardiac Plug, sind Vorhofohrverschlussysteme des *pacifier*-Typs von Abbott, USA. Von gleicher Art ist das LAmbre-Device von Lifetech, China. Mit diesen können auch LAAs mit kleinerem Ostium und geringerer Tiefe versorgt werden (Asmarats & Rodés-Cabau, 2018).

Des Weiteren gibt es epikardiale Devices, für deren Implantation man sowohl einen perkutanen transvenösen, als auch einen transthorakalen Zugang benötigt. Zu ihnen gehört bspw. das Lariat-Device von SentreHeart, USA, welches wie ein Lasso das LAA umschlingt (Asmarats & Rodés-Cabau, 2018).

5.1.2 Die Device-Kompression

Grundsätzlich wählt man für den interventionellen Eingriff einen Schirm, dessen Diameter größer ist, als der Durchmesser des LAA (vgl. **Tabelle 19**). Erst dadurch, dass der Schirm nicht in seiner maximal möglichen Ausdehnung entfaltet wird, entsteht die notwendige Spannung auf die Wand des LAA. Denn: Die Bauweise des Schirmes bedingt, dass dieser nach kompletter Entfaltung strebt. So entsteht Druck auf die umliegende Wand und die Anker können greifen. Die Differenz zwischen dem theoretisch maximalen Diameter des Schirms und dem Durchmesser in situ bezeichnet man als Kompressionsgrad. Laut Hersteller soll dieser bspw. bei dem Watchman-Device bei 8-20% liegen (Meier et al., 2015).

Wie Nguyen und Kollegen ($p=0,001$; 2019) konnten auch wir zeigen, dass ein niedriger Device-Kompressionsgrad von $< 10\%$ mit einem erhöhten Vorkommen von PDLs assoziiert ist ($p=0,007$). Dass ein höherer Kompressionsgrad wiederum nicht mit größeren Risiken einher geht, befanden Meincke und Kollegen in ihrer Studie (2013). In dieser zeigte sich insbesondere, dass es bei höheren Kompressionsraten nicht vermehrt zu Perikardergüssen kommt. Eine andere Studie erörterte außerdem, dass mit größerer Erfahrung des Interventionalisten eine höhere Kompressionsrate gewählt wurde (Ledwoch et al., 2016). In der Zusammenschau der Daten befürworten wir einen eher höheren Kompressionsgrad von $\geq 10\%$.

5.2 Effektivität und Sicherheit der oralen Antikoagulation

Möchte man die Effektivität und die Sicherheit des LAAO bewerten, lohnt es sich zunächst die Ergebnisse bezüglich der Risikoreduktion für Schlaganfälle unter Therapie mit oraler Antikoagulation (OAK) bei VHF-Patienten zu betrachten. Vitamin K-Antagonisten (VKA) reduzieren, verglichen zur Kontrollgruppe mit Aspirin oder ohne Therapie, das Schlaganfallrisiko um 38 bzw. 64% (s. **Tabelle 20** und **Tabelle 21**) (Hart, Pearce, & Aguilar, 2007).

Tabelle 20 und **Tabelle 21** Vitamin K-Antagonisten vs. Placebo oder keine Therapie (nach Hart, Pearce, & Aguilar, 2007, p. 860, Tabelle 2) und Vitamin K-Antagonisten vs. Acetylsalicylsäure (nach Hart, Pearce, & Aguilar, 2007, p. 863, Tabelle 4)

Vitamin-K-Antagonisten (VKA) mit angepasster Dosis vs. Placebo oder keine Therapie

Studie	n	Schlaganfälle/Patienten/Patientenjahre VKA vs. Placebo oder Kontrolle	Relative Risikoreduktion	Absolute Risikoreduktion
AFASAK I ^{1,2}	671	9/335/413 vs. 19/336/398	54%	2,6
SPAF I ³	421	8/210/263 vs. 19/211/245	60%	4,7
BAATAF ⁴	420	3/212/487 vs. 13/208/435	78%	2,4
CAFA ⁵	378	6/187/237 vs. 9/191/241	33%	1,2
SPINAF ⁶	571	7/281/489 vs. 23/290/483	70%	3,3
EAFT ⁷	439	20/225/507 vs. 50/214/405	68%	8,4
Gesamt	2900	53/1450/2396 vs. 133/1450/2207	64% (95%-KI: 49-74)	Primärprävention: 2,7 Sekundärprävention: 8,4

Vitamin-K-Antagonisten (VKA) mit angepasster Dosis vs. Acetylsalicylsäure

Studie	n	Schlaganfälle/Patienten/Patientenjahre VKA vs. Acetylsalicylsäure	Relative Risikoreduktion	Absolute Risikoreduktion
AFASAK I ^{1,2}	671	9/335/413 vs. 16/336/409	45%	1,7
SPAF II ⁸ (≤ 75 Jahre)	715	19/358/1099 vs. 21/357/1083	10%	0,2
SPAF II ⁸ (> 75 Jahre)	385	20/197/394 vs. 21/188/377	10%	0,5
EAFT ⁷	455	20/225/507 vs. 52/230/477	67%	7,0
AFASAK II ⁹	339	11/170/355 vs. 9/169/365	-23%	-0,6
PATAF ¹⁰	272	3/131/401 vs. 4/141/392	20%	0,3
Vemmos et al. ¹¹	31	0/16/5 vs. 2/15/5	20%	40
Chinese ATAFS ¹²	704	9/335/530 vs. 17/369/583 (Patientenjahre geschätzt, da nicht veröffentlicht)	43%	1,2
WASPO ¹³	75	0/36/36 vs. 0/39/39	Nicht berechnet	Nicht berechnet
Gesamt	3647	91/1803/3740 vs. 142/1844/3730	38% (95%-KI: 18-52)	Primärprävention: 0,7 Sekundärprävention: 7,0

1: AFASAK I (Petersen et al., 1989), 2: AFASAK I (Petersen & Boysen, 1990), 3: SPAF I (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators, 1991), 4: BAATAF (The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators et al., 1990), 5: CAFA (Connolly et al., 1991), 6: SPINAF (Ezekowitz et al., 1992), 7: EAFT (European Atrial Fibrillation Trial Study Group, 1993), 8: SPAF II (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators, 1994), 9: AFASAK II (Gulløv et al., 1998), 10: PATAF (Hellemons et al., 1999), 11: Vemmos et al. (Vemmos et al., 2006), 12: Chinese ATAFS (Hu et al., 2006), 13: WASPO (Rash et al., 2007)

Die Nicht-Vitamin K-antagonistischen oralen Antikoagulantien (NOAKs), die insbesondere zur Neueinstellung eines Patienten mit Erstdiagnose eines behandlungsbedürftigen nicht-valvulären VHF verwendet werden, zeigen sich hierbei in zahlreichen Studien den VKA als nicht-unterlegen, meist sogar als überlegen. So werden beispielweise in der ARISTOPHANES-Studie (285.292 Studienteilnehmer) unter NOAKs signifikant seltener Schlaganfälle/systemische Embolien als unter VKA beobachtet: Apixaban vs. Warfarin (HR, 0,61; 95%-KI, 0,54-0,69), Dabigatran vs. Warfarin (HR, 0,80; 95%-KI, 0,68-0,94) und Rivaroxaban vs. Warfarin (HR, 0,75; 95%-KI, 0,69-0,82) (Lip, Keshishian, et al., 2018). In einem Review von 2018 wurde mit den Daten der NOAK-Zulassungsstudien RE-LY (Dabigatran), ROCKET AF (Rivaroxaban), ARISTOTLE (Apixaban) und ENGAGE AF (Edoxaban) eine *number needed to treat* (NNT) von 333 errechnet, um einen Patienten zusätzlich vor einem Schlaganfall zu schützen, wenn dieser ein NOAK, statt eines VKA erhält (Altiok & Marx, 2018).

5.2.1 Blutungsgefahr

Die Therapie mit OAKs – VKA, wie NOAKs – birgt aber auch Risiken und hat einige Nachteile. Die am meisten gefürchtete unerwünschte Wirkung stellt hierbei die erhöhte Blutungsgefahr dar. So ist beispielsweise das Risiko für intrakranielle Blutungen bei VHF bei dosis-angepasster VKA-Therapie doppelt so hoch verglichen mit alleiniger Aspirin-Gabe (absolute Risikoreduktion: 0,2% pro Jahr) (Hart, Pearce, & Aguilar, 2007). Während das Risikoprofil bei den NOAKs bezüglich intrakranieller Blutungen besser als unter VKA-Therapie ist (204 von 29.287 vs. 425 von 29.211, Relatives Risiko: 0,48, 95%-KI: 0,39-0,59, $p < 0,0001$), ist bei deren Verwendung das Risiko für gastrointestinale Blutungen größer (751 vs. 591, Relatives Risiko 1,25, 95%-KI: 1,01-1,55, $p = 0,043$). Vergleicht man die Ergebnisse zu schwerwiegenden Blutungen (*major bleedings*) jedweder Lokalisation, unterscheiden sich diese nicht signifikant (s. **Tabelle 22**) (Ruff et al., 2014).

Tabelle 22 Relatives Risiko für schwerwiegende Blutungen – VKA vs. NOAKs (nach Ruff et al., 2014, p. 958, Abbildung 3)

Relatives Risiko (RR) für schwerwiegende Blutungen				
Studie	NOAK (Ereignisse)	VKA (Ereignisse)	RR (95%-KI)	p-Wert
RE-LY	375/6076	397/6022	0,94 (0,82–1,07)	0,34
ROCKET AF	395/7111	386/7125	1,03 (0,90–1,18)	0,72
ARISTOTLE	327/9088	462/9052	0,71 (0,61–0,81)	<0,0001
ENGAGE AF-TIMI 48	444/7012	557/7012	0,80 (0,71–0,90)	0,0002
Total	1.541/29.287	1.802/29.211	0,86 (0,73–1,00)	0,06

NOAK=Nicht-Vitamin K-Antagonistisches Orales Antikoagulans, VKA=Vitamin K-Antagonist

In einem systematischen Review und einer Meta-Analyse verglichen Skaistis und Tagami VKA und NOAKs auf tödliche schwerwiegende Blutungen. Dazu werteten sie 20 Studien aus, in denen von insgesamt 4056 schwerwiegenden Blutungen unter OAK berichtet wurde. Es konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten der NOAKs gefunden werden (s. **Tabelle 23**) (Skaistis & Tagami, 2015).

Tabelle 23 Tödliche Blutungen bei schwerwiegenden Blutungsereignissen (nach Skaistis & Tagami, 2015, p. 7, Abbildung 2)

Relative Odds für tödliche Blutungen bei schwerwiegenden Blutungsereignissen		
	Multivariable OR (95%-KI)	p-Wert
Vitamin K-Antagonist	1,00 (-)	
Dabigatran	0,74 (0,45–1,20)	
Rivaroxaban	0,45 (0,29–0,71)	
Apixaban	0,88 (0,56–1,37)	
Edoxaban	0,48 (0,17–1,37)	
Total	0,65 (0,52–0,81)	0,0001

OR = Odds Ratio

(Nach-)Blutungen treten bei der Therapie mittels LAAO nur periprozedural auf und sind sehr selten (s. 5.3.1 Periprozedurale Komplikationen). Sie stellen somit in der Langzeitbehandlung keine unerwünschte Wirkung im engeren Sinne dar.

5.2.2 Patientenzufriedenheit

Wie oben bereits erwähnt (vgl. 1.4.1 Gerinnungshemmer), ist bei VKA aufgrund der zahlreichen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Lebensmitteln und aufgrund genetisch determinierter individueller Unterschiede die INR-Zielkontrolle in regelmäßigen Abständen nötig. Eine VKA-Therapie bedeutet für den Patienten häufig Lebensstiländerungen, Ernährungseinschränkungen, Autonomieverlust und geht somit mit einer geringeren Lebensqualität einher (Alegret et al., 2014). Der Umstand, dass bei der Therapie mit NOAKs das regelmäßige Messen und die regelhafte Dosisanpassung entfallen, trägt einen großen Teil zur höheren Patientenzufriedenheit unter NOAKs bei. Zu diesem Ergebnis kamen Katerenchuk und Kollegen (2021) in einem systematischen Review und Meta-Analyse, in der sie die Therapiezufriedenheit mittels des *ACTS Burden Score (Anti-Clot Treatment Scale)* – einem Fragebogen mit einer möglichen Punktzahl zwischen 12 und 60 – bei NOAK vs. VKA evaluierten (Cano et al., 2012). Wechselte ein Patient von VKAs zu NOAKs, verbesserte sich der Score im Mittel um 5,33 Punkte (95%-KI: 3,53-7,14, n=3.097), die *Anti-Clot Treatment Burden* nahm also ab (Katerenchuk et al., 2021). Wie hoch die Patientenzufriedenheit demgegenüber nach erfolgtem LAEO ist, ist bisher nicht durch Studien belegt. Vermutlich ist die Angst vor Blutungsereignissen nach erfolgreicher Intervention gering, da dies keine unerwünschte Wirkung des Therapieansatzes darstellt, muss aber durch Studien zur Lebensqualität und Patientenzufriedenheit evaluiert werden.

5.2.3 Compliance

Bei der Einnahme von OAK sind mangelnde Adhärenz (der Patient nimmt die Medikamente wie verschrieben ein) und ungenügende Persistenz (der Patient nimmt sie über die verschriebene Zeitdauer ein) weitere große Probleme (Katerenchuk et al., 2021). Studien offenbaren, dass die Jahres-Diskontinuationsraten bei zuvor VKA-naiven Patienten, welche eine VKA-Therapie beginnen, beständig hoch sind (26,3 bzw. 31,8%) (Fang et al., 2010; Gomes et al., 2012). In den Phase-III-Zulassungsstudien der NOAKs werden die Jahres-Diskontinuitätsraten zwischen 17,9% [AVERROES, Apixaban 5mg, (Connolly et al., 2011)] und 34,4% [ENGAGE AF-TIMI 48, Edoxaban 60 mg, (Giugliano et al., 2013)] angegeben.

Die Adhärenz unter NOAK-Therapie ist auch in retrospektiven Observationsstudien untersucht, Alberts und Kollegen (2016) beispielsweise beobachteten 38.868 VHF-Patienten über 12 Monate. Nur 70,3% von ihnen nahmen in diesem Jahr an über 80% der Tage ihre NOAK-Medikation wie verschrieben ein.

Die populationsbasierte Studie von Banerjee und Kollegen, die die elektronischen Gesundheitsdaten von 36.652 Patienten mit neu aufgetretenem VHF auswerteten, kamen zu dem Schluss, dass im direktem Vergleich NOAKs bezüglich Adhärenz und Persistenz besser abschneiden, als VKA:

Tabelle 24 und **Tabelle 25** Vergleich Nicht-Adhärenz und -Persistenz VKA vs. NOAK (nach Banerjee et al., 2020, p. 123, Tabellen 2 und 3)

Wahrscheinlichkeit für Nicht-Adhärenz je orales Antikoagulans, n = 31,615		
	Multivariable OR (95%-KI)	p-Wert
Vitamin K-Antagonist	1,00 (-)	
Dabigatran	0,54 (0,48–0,62)	<0,001
Rivaroxaban	0,76 (0,71–0,82)	
Apixaban	0,77 (0,71–0,84)	

Risiko für Nicht-Persistenz je orales Antikoagulans, n = 34,109	
Effekt bei Erstverschreibung	Multivariable HR (95%-KI)
Vitamin K-Antagonist	1,00 (-)
Dabigatran	1,24 (1,08–1,42)
Rivaroxaban	0,85 (0,77–0,93)
Apixaban	0,53 (0,46–0,60)

OR=Odd's Ratio, KI=Konfidenzintervall, HR=Hazard Ratio

Anhand der Adhärenz – hier definiert als Anteil der Patienten, die die verschriebenen OAKs in einem Jahr an über 80% der Tage wie verschrieben einnehmen – zeigt sich in ihrer Studie aber auch, dass die Compliance insgesamt betrachtet immer noch gering ist: Bei allen OAK lag diese bei 55,2% (95%-KI: 54.6-55.7), bei VKA bei 51,2% (95%-KI: 50.6-51.8), bei Dabigatran bei 66,5% (95%-KI: 63.7-69.2), bei Rivaroxaban bei 53,5% (95%-KI: 61.8-64.4) und bei Apixaban bei 53,8% (95%-KI: 63.2-66.1) (Banerjee et al., 2020). Trotz der höheren Patientenzufriedenheit (s. 5.2.2 Patientenzufriedenheit) zeigt sich also, dass sich die Compliance auch unter den NOAKs nicht wesentlich verbessert hat.

Der Vorteil des LAAO ist, dass keine dauerhafte OAK-Therapie mehr erfolgen muss. Stattdessen wird eine dauerhafte *Single Anti-Platelet Therapy* (SAPT), meist mit Acetylsalicylsäure, durchgeführt, bei der es der täglich einmaligen Einnahme des Präparats bedarf (vgl. **Abbildung 4**). Das thromboembolische Risiko insbesondere bei punktueller Diskontinuation (einmaliges Vergessen der Einnahme) ist allerdings bei der SAPT geringer einzuschätzen, als bei OAK.

5.3.4 Kosten-Nutzen-Analyse

Ökonomische Aspekte spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Wahl der geeigneten Thromboembolieprophylaxe. In der Studie von Micieli und Kollegen (2016) wurden für die verschiedenen Therapiestrategien die durchschnittlichen Lebenszeitkosten berechnet. Bei Warfarin lagen diese bei 15.776 kanadischen Dollar (\$), bei Rivaroxaban bei 18.280\$, bei Apixaban bei 19.156\$, bei Dabigatran bei 20.764\$ und beim LAAO bei 21.789\$ (s. **Abbildung 9**).

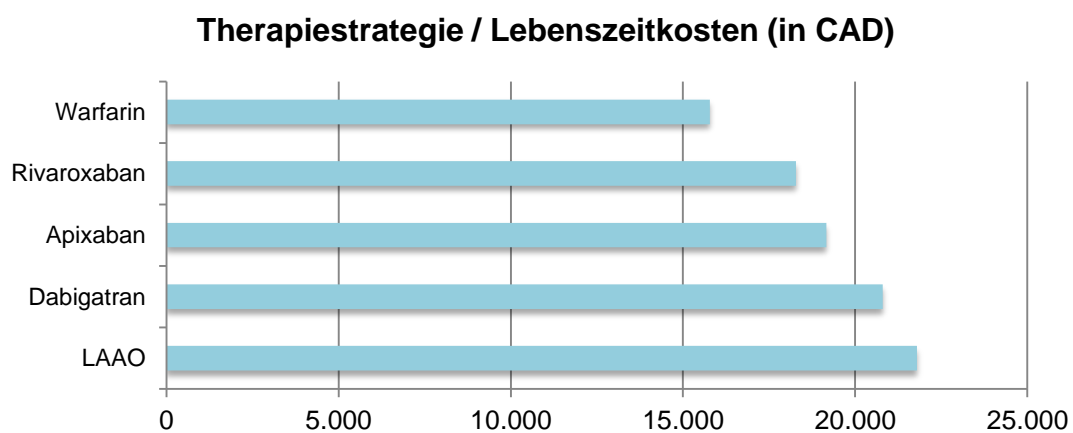


Abbildung 9 Lebenszeitkosten der verschiedenen Therapiestrategien (nach Micieli et al., 2016, p. 370); CAD=Kanadische Dollar, LAAO=Vorhofohrverschluss

Setzt man diese Ergebnisse in Bezug zur den qualitätskorrigierten Lebensjahren (*quality-adjusted life years, QALYs*), ergibt sich ein Vorteil für den LAAO. Lee und Kollegen zufolge ist der LAAO verglichen mit Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban weniger kostenintensiv und effektiver (2016). Bei ähnlich hohen Lebenszeitkosten liegt das vor allem daran, dass der Patient durch den LAAO mehr QALYs erzielt, als unter OAKs-Therapie.

Auch Labori und Kollegen (2021) gehen beim LAAO von einer höheren Anzahl an QALYs verglichen zur OAK (*standard of care*) aus (7,11 vs. 6,12). Sie postulieren anhand ihres Rechenmodells, dass der LAAO im ersten Jahr zwar die höchsten Kosten verursacht (14.984€), aber auf lange Sicht für den Öffentlichen Sektor Kosten reduziert (10.252€ Ersparnis).

5.3 Effektivität und Sicherheit des Vorhofohrverschlusses

In den frühen 2000er Jahren begannen die ersten Versuche mit dem Einsatz von Vorhofohrverschlusssystemen in Menschen. Zu Beginn waren es v.a. das Watchman-Device (damals Atritech, seit 2011 Boston Scientific, USA) und das PLAATO-Device der Firma ev3 (jetzt medtronic, USA), letzteres ist aus kommerziellen Gründen nicht mehr erhältlich. Mittlerweile gibt es allerdings eine Vielzahl an Devices (s.o.). Am besten untersucht sind das Watchman-Device und die Devices von Abbott (ACP und Amulet), die auch in vorliegender Studie nachbeobachtet wurden.

Evidenz zum LAAO gibt es bis heute in Form von zwei randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und einigen Registerstudien. Mit einem Anteil von 89% wurde der Watchman in der vorliegenden Studie am häufigsten nachuntersucht. Anhand dieses Okkluders soll im Folgenden ein Überblick über die Effektivität und Sicherheit des LAAO erfolgen.

5.3.1 Periprozedurale Komplikationen

Reddy, Gibson und Kollegen (2017) haben die Komplikationsraten für das Watchman-Device der vier klinischen Studien PROTECT-AF, CAP, PREVAIL und CAP2, der Registerstudie EWOLUTION und der US FDA post-approval Studienkohorte mit insgesamt 6720 Patienten ausgewertet. Neben weniger schwerwiegenden Komplikationen wie lokalen Leistenläsionen und nicht-interventionsbedürftigen Perikardergüssen (Häufigkeit: 0,40% der Fälle) sind die häufigsten schweren Komplikationen die Perikardtampnade (1,28%), die Device-Embolisation (0,25%), der Eingriff-assoziierte Schlaganfall (0,18%) und der Eingriff-assoziierte Tod (0,06%).

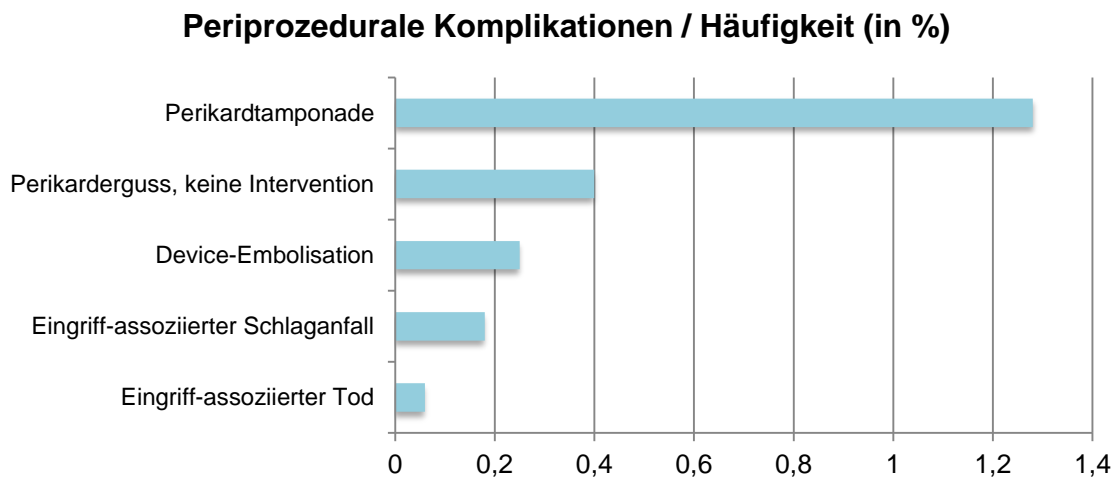


Abbildung 10 LAAO – (Peri-)Prozedurale Komplikationsraten (nach Reddy, Gibson, et al., 2017, p. 258, Tabelle 4)

5.3.2 Postprozedurale klinische Ereignisse

In den beiden RCTs, PROTECT AF und PREVAIL, wurden die Studienpatienten, welche auch für eine Therapie mit OAK geeignet gewesen waren, mit dem Watchman-Device behandelt. Die PROTECT AF Studie schloss 707 Patienten mit VHF zwischen 2005 und 2008 ein und randomisierte die Studienteilnehmer in einem Verhältnis von 2:1 in eine Interventionsgruppe, welche einen LAAO mit dem Watchman-Device erhalten haben, und eine Gruppe, welche mit Warfarin therapiert wurde (Holmes et al., 2009). Die Studie war eine Nicht-Unterlegenheitsstudie. In 91% der Fälle wurde das Device erfolgreich implantiert und insgesamt erst 1065 Patientenjahre (Holmes et al., 2009), dann 2621 Patientenjahre (Reddy et al., 2014) nachbeobachtet. Als primären Endpunkt definierte man die Kombination aus Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod und systemischer Embolie. Bei einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 3,8 Jahren wurde bei der Device-Gruppe der primäre Endpunkt mit 2,3 pro 100 Patientenjahre erreicht, verglichen mit 3,8 pro 100 Patientenjahre in der Warfarin-Gruppe (Hazard Ratio [HR]: 0,61, 95%-KI: 0,38-0,97, $p=0,04$). Der LAAO ist dieser Studie zufolge hinsichtlich der kardiovaskulären und Gesamtmortalität überlegen (Wahrscheinlichkeit der Nicht-Unterlegenheit: >99,9%, bzw. der Überlegenheit: 96,0%) (Reddy et al., 2014). Unerwünschte Ereignisse traten in der Device-Gruppe mit 7,4 pro 100 Patientenjahre häufiger auf, als in der Warfarin-Gruppe (4,4 pro 100 Patientenjahre, Ratenverhältnis:

1,69, 95%-KI: 1,01-3,19). Dies lag vor allem an der hohen Zahl an periprozeduralen Komplikationen (Holmes et al., 2009).

In der PREVAIL Studie wurden 407 Patienten mit VHF nach dem gleichen Schema wie bei PROTECT AF in die Studie eingeschlossen und behandelt (Holmes et al., 2014). Der Watchman wurde in 95,1% der Fälle erfolgreich implantiert. Bezüglich des coprimary Endpunkts, zusammengesetzt aus Schlaganfall, kardiovaskulärer oder ungeklärter Todesursache und systemischer Embolie, wurde nach 18 Monaten keine Nicht-Unterlegenheit bei der Interventionsgruppe erreicht. Als Grund hierfür wird eine unerwartet sehr geringe Rate an unerwünschten Ereignissen im Warfarin-Arm diskutiert (nur 1/138 mit ischämischem Schlaganfall, 0/138 mit hämorrhagischem Schlaganfall, 3/138 Tode und 0/138 systemische Embolien) (Glikson et al., 2020; Holmes et al., 2014). Einige periprozedurale Komplikationen sind in PREVAIL allerdings signifikant seltener vorgekommen, als bei PROTECT AF, wie z.B. operationsbedürftige Perikardergüsse oder eingriff-assoziierte Schlaganfälle. Sowohl bereits im LAAO erfahrene Interventionalisten, als auch Neulinge in der Device-Implantation erzielten gute Ergebnisse. Das lässt Rückschlüsse auf eine positive Lernkurve bei Erfahrenen, aber auch bei deren Weitergabe von Wissen an unerfahrene Kollegen zu (Holmes et al., 2014).

In einer Meta-Analyse wurden die Daten aus insgesamt 4343 Patientenjahren der Studien PROTECT AF und PREVAIL ausgewertet (Reddy, Doshi, et al., 2017). Bezüglich Schlaganfällen, systemischen Embolien und kardiovaskulären oder ungeklärten Todesursachen war der Watchman-Okkluder der Warfarin-Therapie demnach nicht-unterlegen. Betrachtet man die Gesamtmortalität (HR: 0,73, $p=0,04$), den hämorrhagischen Schlaganfall (HR: 0,2, $p=0,0022$) und Nicht-Eingriff-assoziierte schwerwiegende Blutungen (HR: 0,48, $p=0,0003$) im Vergleich, schneidet das Device sogar besser ab.

Des Weiteren konnte in der CAP Registerstudie mit 460 zusätzlichen Watchman-versorgten Patienten gezeigt werden, dass seit klinischer Anwendung periprozedurale und Device-assoziierte unerwünschte Ereignisse immer seltener wurden (Reddy et al., 2011).

Erst mit der ASAP Registerstudie und der prospektiven Registerstudie EWOLUTION wurden Patienten betrachtet, bei denen der LAAO heute von vorrangiger Bedeutung ist, nämlich jene, bei welchen die OAK kontraindiziert ist. In der ASAP-Studie wurden 150 Patienten untersucht, welche nach der Okkluder-Implantation 6 Monate lang

Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel, danach nur noch ASS erhielten (Reddy et al., 2013). In 93% der Fälle gab es bei den Patienten zuvor Hämorrhagien oder Blutungsneigungen. Der durchschnittliche CHA₂DS₂-VASc score der Studienteilnehmer lag bei 4,4 ± 1,7, so dass die zu erwartende ischämische Schlaganfallrate in dieser Kohorte ohne Device-Implantation bei ca. 6% pro Jahr liegen sollte (vgl. **Tabelle 2**). Mit 1,7% lag die tatsächliche Rate im Studienkollektiv darunter.

Die EWOLUTION-Registerstudie berichtete über 1021 Patienten, welche mit Watchman-Okkludern versorgt wurden (L. V. A. Boersma et al., 2016). Bei 62% von ihnen waren OAK kontraindiziert. In 98,5% der Fälle wurde das Device erfolgreich implantiert. Eingriff- und Device-assoziierte schwere unerwünschte Ereignisse traten innerhalb der ersten 7 Tage in 2,8% der Fälle auf, also deutlich seltener als in PROTECT AF und PREVAIL berichtet. Im 1-Jahres Follow-up betrug die Mortalitätsrate 9,8% und die ischämische Schlaganfallrate 1,1% (L. V. Boersma et al., 2017).

Die 2017 veröffentlichten Ergebnisse von 3822 Patienten der US post-approval Registerstudie konnten zeigen, dass die peri-prozedurale Komplikationsrate mit 1,416% niedrig war. Darunter wurden am häufigsten Perikardtamponaden beobachtet (1,02%) (Reddy, Gibson, et al., 2017).

5.4 Komplikationen in vorliegender Studie

5.4.1 Device-Embolisationen

Weder zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU, noch zum Zeitpunkt des LZ-FU fanden sich in der Bildgebung Device-Embolisationen. Demgegenüber zweigten sich in der PROTECT-AF-Studie bei 462 LAAO-Patienten insgesamt 3 Device-Embolisationen (0,6%), davon 1 zum Zeitpunkt der Intervention und die verbliebenen 2 zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU. In allen drei Fällen musste das Device entfernt werden (Holmes et al., 2009). Dass in vorliegender Studie keine Embolisationen vorkamen, lag, unter Berücksichtigung der niedrigen Prävalenz, an der geringen Anzahl an Studienteilnehmern.

5.4.2 Schwerwiegende Blutungen

Bis zum Zeitpunkt des LZ-FU kam es bei 9,5% der Patienten (6/63) zu schwerwiegenden Blutungen. Unter den Blutungsereignissen waren zwei gastrointestinale Blutungen, eine Hirnblutung, eine Blutung nach einem operativen thorakalen Eingriff und zwei transfusionspflichtige Blutungen unbekannter Lokalisation. Die Jahresrate lag bei 3,1% und die Ereignisse pro 100 Patientenjahre bei 3,1. Von den 6 Patienten mit schwerwiegenden Blutungen traten diese bei 2 innerhalb der ersten 6 Wochen auf, bei den verbliebenen 4 zwischen den Zeitpunkten des 6-Wo-FU und des LZ-FU. Die Jahresrate in vorliegender Studie ist mit der in der EWOLUTION-Studie ermittelten Rate von 2,6% (34 von 1303 Patientenjahren) vergleichbar (L. V. Boersma et al., 2017).

Zwei der betroffenen Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Blutung eine SAPT, drei eine DAPT und bei einem war die antithrombozytäre bzw. antikoagulatorische Medikation unbekannt. Es konnte folglich kein vermehrtes Vorkommen von schwerwiegenden Blutungen unter OAK-Therapie beobachtet werden. Dies ist mit den Forschungsergebnissen der Meta-Analyse von Osman und Kollegen (2020) vergleichbar, welche den Schluss zogen, dass die kurzfristige post-interventionelle Gabe von OAK nach LAAO bezüglich Blutungsereignissen keine schlechteren Ergebnisse erzielt, als die SAPT/DAPT (RR: 1,12, 95%-KI: 0,68 bis 1,84, p=0,65; 12326 Patienten).

5.4.3 Perikardergüsse und –tamponaden

Zum Zeitpunkt der 6-Wo-FU-Untersuchung präsentierte sich in vorliegender Studie 1 Patient (1,59%) mit einem nicht-interventionsbedürftigen Perikarderguss. Bis zum Zeitpunkt des LZ-FU trat kein neues Ereignis hinzu. Perikardtamponaden lagen zu keinem Zeitpunkt vor. Das Ergebnis ist mit bereits erhobenen Literaturdaten vergleichbar (s. **Abbildung 10**).

5.5 Das Auftreten von Thromben auf dem Okkluder

In der ersten randomisierten kontrollierten Studie (PROTECT-AF), welche den Einsatz von Oraler Antikoagulation (OAK) mit dem LAAO bei Vorhofflimmer-(VHF-)Patienten verglich, lag die beobachtete Rate für DRTs innerhalb des ersten Jahres nach Intervention bei 5,7% (Main et al., 2016). Dies deckt sich auch mit unseren erhobenen Daten, die eine jährliche Rate an DRTs von 4,6% ergeben haben. Zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU wurden bei 5%(3/63) der Patienten ein DRT gefunden, zum Zeitpunkt des LZ-FU bei 13%(8/63). Bei 2 der 3 Patienten, welche bereits beim 6-Wo-FU ein DRT vorwiesen, rezidierte dies beim LZ-FU. Die verbliebenen 6 traten hingegen neu auf. In der größten gepoolten Analyse, die die vier prospektiven FDA Studien PROTECT AF, PREVAIL, CAP und CAP2 mit insgesamt 1739 Watchman-Patienten auswerteten, war das Ergebnis zur Inzidenz von DRTs niedriger (Dukkipati et al., 2018): In PROTECT-AF und PREVAIL lag sie bei 1,1%, in CAP und CAP2 bei 1,0% (s. **Tabelle 26**). Registerstudien über ACP- & Amulet-Devices ohne eigene TEE-Untersuchung nach 3 Monaten post interventionem zeigten ebenfalls niedrigere Raten an DRTs, mit Ausnahme der RELEXAO Studie. (Aminian et al., 2019; Dukkipati et al., 2018; Fauchier et al., 2018; Saw et al., 2017).

Tabelle 26 Die Jahresrate von DRTs im Vergleich

DRT Jahresraten	Vorliegende Studie	PROTECT-AF + PREVAIL	CAP + CAP2	RELEXAO	ACP Studie	Amulet Studie
6 Wo	36,5%	4,6%	4,0%	24,1%	-	-
6 Wo bis 12 Mo	-	3,6%	2,2%	-	-	-
> 12 Mo	4,2%	-	-	-	-	-
Insgesamt	4,6%	1,1%	1,0%	7,2%	3,1%	1,7%

DRT=device-related thrombus, Wo=Wochen, Mo=Monate

Vorliegende Studie zeigte auf, dass auch nach über 12 Monaten noch DRTs vorhanden sind. In einem Fall war der Diagnosezeitpunkt erst 5,5 Jahre nach LAAO. Aufgrund dieses Befunds lässt sich vermuten, dass entweder die Endothelialisierung trotz dieser langen Zeit nicht suffizient abgeschlossen war und/oder, dass auch vollständige Endothelialisierung nicht sicher vor der Entstehung von Thromben schützt.

In einer präklinischen Studie an Hunden (n = 9) war nach 45 Tagen das implantierte Watchman-Device LA-seitig vollständig mit weißem Pannus und Endothel bedeckt (Schwartz et al., 2010). Eine weitere canine Studie (n = 6) berichtete bereits nach 28 Tagen eine vollständige Endothelialisierung von implantierten Watchman-Okkludern, wohingegen ACP-Devices zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollumfänglich von Endothel bedeckt waren (Kar et al., 2014). Nach 90 Tagen wurde in einer anderen caninen Studie (n = 10) die Endothelialisierung bei ACP-Devices als abgeschlossen beobachtet (Bass, 2010). In zwei humanen post mortem-Berichten (n = 5, total) ergaben sich allerdings Hinweise, dass die vollständige Device-Endothelialisierung im Menschen womöglich länger dauert, als präklinische Studien vermuten lassen (Massarenti & Yilmaz, 2012; Schwartz et al., 2010). Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass manche Bereiche des Devices auch nach langer Zeit regelmäßig nicht von Endothel überzogen sind. So ist beispielsweise berichtet worden, dass beim Watchman-Device zentral am Schirm LA-seitig exponierte Nitinol-Anteile unbedeckt blieben (Main et al., 2016). Auch das exponierte zentrale Verbindungsstück zwischen Schirm und Scheibe am ACP-Device ist als Prädilektionsstelle für DRTs identifiziert worden (Cruz-Gonzalez, Martín Moreiras, & García, 2011; Lammers, Elenbaas, & Meijer, 2013).

In oben genanntem Fall der vorliegenden Studie (DRT-Diagnosezeitpunkt nach 5,5 Jahren) kam hinzu, dass der Patient neben dem DRT auch ein PDL hatte. Wie

bereits erwähnt (5.2 Effektivität und Sicherheit), spielen jene selbst eine große Rolle in der Entstehung von DRTs, denn der residuale Blutfluss durch das PDL zwischen LA und LAA fördert die Thrombusbildung aufgrund von Turbulenzen und Stase. Dies untermauernd fanden wir eine Assoziation zwischen der PDL-Größe und dem Vorliegen von DRTs: Die PDLs bei Patienten mit DRT bei LZ-FU waren zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU größer, als bei den Patienten ohne DRT (3,0 vs. 1,4 mm, $p=0,04$). Kein Zusammenhang allerdings zeigte sich zwischen dem generellen Vorliegen von PDLs und DRTs, dies deckt sich mit den Ergebnissen früherer Studien (Cochet et al., 2018; Holmes et al., 2009, 2014).

Patienten, welche bereits zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU ein DRT aufwiesen, hatten auch zum Zeitpunkt des LZ-FU häufiger DRTs (25 vs. 2%, $p=0,04$). Zusätzlich zu den Device-spezifischen Gründen für die Entstehung von DRTs (Vorhandensein eines PDL, mangelnde Endothelialisierung), spielen auch Patienten-spezifische Eigenschaften eine Rolle. In einer früheren Studie wurde von einem Patienten berichtet, bei dem auch nach 10 Monaten noch keine nennenswerte Endothelialisierung des Devices stattgefunden hatte. Als Hypothese zur Erklärung dieses Umstandes diente den Autoren eine Komorbidität des Patienten. Er litt zusätzlich an Hereditärer Hämorrhagischer Teleangiektasie, einer Erkrankung, die mit defizitärer Synthese von glatter Muskulatur und gestörtem endotheliale Remodeling einhergeht (Massarenti & Yilmaz, 2012).

Nichtsdestoweniger zeigen alle verfügbaren Daten, dass das Zeit-adjustierte Risiko für einen DRT in der Initialphase nach Implantation am höchsten ist (vgl. **Tabelle 26**).

Überraschenderweise erlitt in vorliegender Studie kein Patient, bei welchem ein DRT gefunden wurde, ein thromboembolisches oder anderes klinisches Ereignis. Bei der PROTECT-AF-Studie lag die Ereignisrate von Schlaganfall, systemischer Embolie und kardiovaskulärem Tod bei den mit DRT identifizierten Patienten bei 3,4 pro 100 Patientenjahre. Dies unterschied sich jedoch nicht von der Ereignisrate der Gesamtkohorte der Studie. Deshalb schloss man darauf, dass das Vorliegen eines DRT nicht mit einem erhöhten Risiko für ischämische Events assoziiert wäre. Spätere Studien konnten allerdings wiederholt zeigen, dass doch eine solche Assoziation bestünde. Watchman-Patienten mit DRTs hatten demnach viermal häufiger ischämische Schlaganfälle oder systemische Embolien, als Patienten ohne DRTs ($p<0.001$) (Dukkipati et al., 2018), gleiches konnte auch bei den ACP- und Amulet-Devices beobachtet werden (Aminian et al., 2019). Ihr Vorkommen erwies

sich als unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfälle und TIAs (HR 4,39, 95%-KI: 1,05 bis 18,43) (Fauchier et al., 2018). In vorliegender Studie konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. Eine Erklärung dafür liegt in der geringen Fallzahl von DRTs einerseits und klinischen Ereignissen wie Schlaganfällen andererseits. Des Weiteren konnten durch etwaige DRT-assoziierte kardiovaskuläre Todesfälle nicht berücksichtigt werden (s. auch 5.7 Limitationen).

Das Vorliegen von DRTs war außerdem mit einem höheren CHA₂DS₂VASc score assoziiert. Dieser lag zum Zeitpunkt des LZ-FU bei den DRT-Patienten im Mittel bei 4,5, bei Patienten ohne DRT bei 4,0 (p=0,04). Zu diesem Ergebnis gelangte auch eine frühere Studie: Dukkupati und Kollegen errechneten Werte von 4,52 vs. 3,96 (p=0,002; 2018). Andere Studien konnten diesbezüglich allerdings keinen signifikanten Zusammenhang finden (Aminian et al., 2019; Cochet et al., 2018; Fauchier et al., 2018; Saw et al., 2017).

Anders, als in einer früheren Studie mit 1739 Teilnehmern, in der bei den untersuchten DRT-Patienten häufiger permanentes VHF als andere VHF-Arten diagnostiziert wurde (41,5 vs. 20,9%, p<0,001) (Dukkupati et al., 2018), konnte in vorliegender Studie kein Zusammenhang zwischen permanentem VHF und dem vermehrten Auftreten von DRTs gefunden werden.

Auch eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion stellte in vorliegender Studie keinen Prädiktor für das Vorhandensein von DRTs dar. Bei Dukkupati und Kollegen war diese bei Patienten mit DRT reduziert (52,77±11,55 vs. 56,70±9,34 %, p=0,001).

5.6 Das Auftreten von Leaks neben dem Device

Wie im *Munich Consensus Document* dargelegt, sind residuale PDLs nach LAAO häufig (Tzikas et al., 2017). Nach 12 Monaten lag die Inzidenz von PDLs jeglicher Größe in früheren TEE-Studien zwischen 12,5 und 32% (Saw et al., 2017; Viles-Gonzalez et al., 2012), in unserer Studie zum Zeitpunkt des LZ-FU – im Median nach 3,1 Jahren (2,0 - 5,1) – bei 46%. In einer anderen Studie, die 117 Patienten mit erfolgreichem LAAO mittels kontrastmittelgestützter Kardio-CT untersuchten, wurden 5 ± 2 Monate nach Intervention bei 44% der Patienten in der arteriellen und bei 69% in

der venösen Phase PDLs jeglicher Größe entdeckt (Cochet et al., 2018). Mit einem Anteil von 63% an Patienten mit PDL zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU zeigt unsere Studie ebenfalls eine hohe Prävalenz auf. Erwähnenswert ist, dass die Untersuchung mittels Kardio-CT eine höhere Sensitivität für den Nachweis eines PDLs aufweist.

In vorliegender Studie hatten 2 Patienten (3%) ein klinisch relevantes PDL ≥ 5 mm nach über 12 Monaten nach Intervention. Diese Patienten hatten zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU ein PDL von 2,7 mm bzw. 3,0 mm. Der LZ-FU-Untersuchungszeitpunkt war in einem Fall nach zwei Jahren, im anderen sogar erst nach vier Jahren. Dies zeigt, dass klinisch relevante PDLs auch nach > 12 Monaten und später existieren und sich PDLs im Zeitraum von sechs Wochen nach Implantation bis, in einem Fall, 5,75 Jahre nach Implantation noch vergrößern können.

In vorliegender Studie nahm die Anzahl an Patienten mit PDL seit dem 6-Wo-FU bis zum LZ-FU signifikant ab. Sie sank von 63 auf 46% ($p=0,04$). Generell gilt, dass mit fortschreitender Endothelialisierung der Okkluder PDLs kleiner werden bzw. verschwinden. Betrachtet man unsere Ergebnisse, bedeutet dies womöglich, dass die Endothelialisierung des Okkluders längere Zeit in Anspruch nimmt, als bisher aufgrund der caninen Studien (vgl. 5.5 Das Auftreten von Thromben auf dem Okkluder) angenommen.

Die mittlere Größe der PDLs unterschied sich in vorliegender Studie zwischen 6-Wo- und LZ-FU nicht signifikant ($1,4 \pm 1,4$ vs. $1,2 \pm 1,6$ mm, $p=0,25$). Bei 22 Patienten verkleinerten sich die PDLs, während diese sich bei 12 Patienten in diesem Zeitraum vergrößerten. Bei 13 Patienten blieb, wenn PDL vorhanden, die PDL-Größe, gleich groß, wohingegen bei 16 Patienten zu keinem Zeitpunkt ein PDL zu finden war (vgl. **Tabelle 14**). Auch PDLs < 5 mm sind in vorliegender Studie also noch sehr häufig nach langer Zeit zu entdecken.

Wie oben bereits beschrieben (s. 3.8.1 Primärer Studienendpunkt), entstammt der Cut-off von 5 mm bei PDLs, welcher zwischen nicht-erfolgreichem und erfolgreichem LAAO unterscheidet, der PROTECT-AF-Studie, als nur chirurgische Daten zu Verfügung standen (Fountain et al., 2006). In anderen Studien, wie bspw. der PLAATO-Studie, wurde ein relevantes PDL ab einer Größe von > 3 mm definiert (Ostermayer et al., 2005). Um eine Vereinheitlichung und Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu erzielen, einigte sich ein internationales Expertengremium auf den Cut-off bei 5 mm (*Munich Consensus Document*, Tzikas et al., 2017). In

vorliegender Studie war die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten einen Schlaganfall zu erleiden bei Vorliegen eines PDLs ≥ 5 mm höher, als bei kleinerem bzw. keinem PDL (1/5 vs. 1/58, $p=0,03$). Für das vermehrte Auftreten von Schlaganfällen bei PDLs < 5 mm konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Die Ergebnisse vorliegender Studie stützen den Cut-off bei 5 mm. PDLs < 5 mm waren nicht im besonderen Maße mit dem Auftreten von Schlaganfällen assoziiert, wohingegen vermehrt Schlaganfälle bei PDLs ≥ 5 mm auftraten. Allerdings ist bei der sehr geringen Anzahl an PDLs ≥ 5 mm ($n=2$) und der sehr geringen Anzahl an Schlaganfällen ($n=5$) die induktive Aussagefähigkeit der Daten sehr begrenzt und das Ergebnis deshalb vorsichtig zu interpretieren.

In einer PROTECT-AF-Substudie wurde der primäre Endpunkt bestehend aus Schlaganfall, systemischer Embolie und kardiovaskulärem Tod bei Patienten mit PDLs > 3 mm ähnlich häufig erreicht, wie bei Patienten ohne PDL ($p=0,26$) (Viles-Gonzalez et al., 2012). Ebenso fanden spätere Studien keine Assoziation zwischen dem Vorkommen von PDLs jedweder Größe und einer höheren Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen (L. V. Boersma et al., 2017; Landmesser et al., 2018; Tzikas et al., 2016). Auch vorliegende Studie kommt zu dem Schluss: Da sich bei Patienten mit PDLs < 5 mm bezüglich des primären Endpunkts kein Unterschied zu Patienten ohne PDL darstellt, sind PDLs < 5 mm als nicht signifikant zu betrachten.

5.7 Limitationen

Die LZ-FU-Untersuchung wurde nicht zu einem bestimmten Zeitpunkt nach LAAO, also individuell an den Studienpatienten angepasst, durchgeführt, sondern war bezüglich des Nachbeobachtungszeitraums sehr heterogen (Spannweite 1,0 bis 7,5 Jahre). Dies könnte die Ergebnisse zur Inzidenz und zu den klinischen Auswirkungen von PDLs und DRTs beeinflusst haben. Zwar gewährten besonders die späten LZ-FU-Untersuchungen wichtige Einblicke in den Zustand der Okkluder und das Befinden der Patienten nach langer Zeit, allerdings führte dies auch zu Lost-to-Follow-ups (n=35) bei einigen Patienten.

Von den Patienten, welche sich einem erfolgreichen LAAO in den beteiligten Studienzentren unterzogen hatten (n=186), waren 22% zum Zeitpunkt der Patientenakquise bereits verstorben (n=41). Unzweifelhaft ist das Alter derer mit erfolgtem LAAO hoch und die Liste der Komorbiditäten meist lang, es kann aber keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Betroffenen an Komplikationen des LAAO oder an anderen Ursachen verstarben. Insbesondere können wir nicht ausschließen, dass es in der Lost-to-Follow-up- oder der Verstorbenen-Gruppe zu relevanten PDLs oder DRTs mit daraus resultierenden ungünstigen klinischen Ereignissen gekommen ist.

In unserer Studie wurde keine standardmäßige TEE-Untersuchung nach genau 12 Monaten durchgeführt. Dies limitiert die Vergleichbarkeit mit anderen Studien, die genau diesen Zeitraum ansetzten.

Die relativ geringe Anzahl an Studienpatienten und klinischen Ereignissen begrenzte die Möglichkeiten der statistischen Analyse und deren Interpretation. Daraus Allgemeingültigkeit abzuleiten ist nicht möglich. Insbesondere konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen keine multivariate Analyse zur Identifizierung von Prädiktoren für DRTs und klinisch relevanten PDLs durchgeführt werden.

Immerhin 11% der Studienpatienten (n=7) wurden zum Zeitpunkt der LZ-FU-Untersuchung mit einem OAK therapiert. Bei 1 Patienten war die Ursache für das Wiederansetzen der OAK ein ischämischer Schlaganfall, bei 1 eine stattgehabte LAE. Weitere 2 Patienten erhielten OAK aufgrund rezidivierender DRTs. Da die Indikation für den LAAO in der Regel gestellt wird, wenn der Patient nicht für eine Therapie mit OAK geeignet ist, stellt sich die Frage, wieso die verbliebenen 3 Patienten auf diese Weise therapiert wurden. Hierfür mögliche und zu diskutierende

Ursache ist mangelnde Compliance seitens des Patienten, nachdem dieser meist schon jahrelang mit OAK therapiert wurde und die Umstellung nicht versteht, nicht einsieht oder fürchtet, auf die orale Medikation zu verzichten. Auch Fehlkommunikation zwischen kardiologischem Facharzt auf der einen und dem Bezugsarzt des Patienten auf der anderen Seite kommt als Ursache infrage. In jedem Fall stellt diese „doppelte“ Therapie ohne Vorliegen einer anderweitigen Indikation für die OAK einen den Patienten gefährdenden Fallstrick dar, den es zu vermeiden gilt. Als Gegenstand der Untersuchung wäre es für zukünftige, größer angelegte Studien interessant, wie viele Patienten nach erfolgreichem LAAO auch nach einem längeren Zeitraum noch OAK einnehmen.

Wie oben bereits beschrieben stellt bei der Beurteilung von PDLs die Kardio-CT eine Alternative zur TEE dar (s.

5.6 Das Auftreten von Leaks neben dem Device). Die Ergebnisse von Cochet und Kollegen, die die Devices mit Kardio-CTs untersuchten, lassen vermuten, dass die „wahre“ PDL-Rate höher sein könnte, als in TEE-Studien vermutet (2018). Insbesondere die 3D-Rekonstruktion des Schirms und seine Lage zum LAA hilft durch hohe Auflösung bei der Beurteilung auf PDLs. Mithilfe von Kontrastmittel kann man bei Fehlen eines PDL außerdem Rückschlüsse auf *trans-fabric leaks* ziehen, welche der TEE verborgen bleiben (Zhao et al., 2021). Ein weiterer Vorteil ist die geringere Invasivität der Untersuchung. Nachteile sind Strahlenbelastung, das Verwenden von Kontrastmittel und die höheren Kosten der Untersuchung. Dennoch gilt es den Stellenwert der Kardio-CT im Vergleich mit der TEE in der Nachsorge des LAAO zu reevaluieren.

Zur Einschätzung der klinischen Auswirkung der späten Device-assoziierten Komplikationen bedarf es weiterer und größerer prospektiver Studien.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Man geht davon aus, dass device-assoziierte Komplikationen im bildgebenden Befund des Herzens (z.B. TEE) wie Leaks neben dem Vorhofohrverschlussystem (PDLs = peri-device leaks) und Thromben auf dem Vorhofohrverschlussystem (DRTs = device-related thrombi) nach transkutanem interventionellen Vorhofohrverschluss (left atrial appendage occlusion = LAAO) zu ischämischen Ereignissen wie Schlaganfällen, transitorischen ischämischen Attacken (TIA) oder systemischen Embolien führen können. Während diese Komplikationen im Zeitraum bis 12 Monate nach Intervention gut untersucht sind, gibt es darüber hinaus keine Daten, die diesen nach über einem Jahr auf den Grund gehen.

Methoden: Alle Patienten, die sich in einem der beiden partizipierenden Zentren vor ≥ 12 Monaten erfolgreich einem LAAO unterzogen hatten, wurden auf Eignung an der Studienteilnahme geprüft. Nach Einschluss der Patienten wurde eine standardisierte Untersuchung mittels transösophagealer Echokardiografie (TEE) durchgeführt. In dieser wurden die adäquate Position des Vorhofohrverschlussystems (Device, Okkluder), nicht abgedeckte Lobi und Device-assoziierte Komplikationen bewertet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 63 Patienten in der vorliegenden prospektiven bizontrischen nicht-randomisierten einarmigen Studie aufgenommen. Die mediane Zeit seit Implantation bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt des Langzeit-Follow-ups (LZ-FU) betrug 3,1 (2,0 – 5,1) Jahre, im Bereich von 1,0 bis 7,5 Jahre. Der mediane Kompressionsgrad der Devices nahm vom Zeitpunkt der Implantation bis zum Zeitpunkt der LZ-FU-Untersuchung um 3% (14 vs. 17%, $p=0.014$) zu. Die Anzahl an Patienten ohne PDL stieg zwischen dem Nachbeobachtungszeitpunkt 6 Wochen post interventionem (6-Wo-FU) und dem LZ-FU signifikant an ($p=0,04$). Große, klinisch relevante PDLs ≥ 5 mm wurden bei 2 Patienten entdeckt (3%). DRTs wurden bei 8 Patienten gefunden (13%, Jahresrate 4,2%). Diese Patienten hatten zum Zeitpunkt des 6-Wo-FU größere PDLs, als Patienten ohne DRTs (3,0 mm [2,7 – 3,5 mm] vs. 1,4 mm [0,0 – 2,6 mm]; $p=0,04$). Bei den Patienten, welche im Nachbeobachtungszeitraum einen ischämischen Schlaganfall erlitten ($n=5$), wurde

bei einem ein PDL ≥ 5 mm gefunden. Kein Patient mit DRT im TEE-Befund zum LZ-FU erlitt im Nachbeobachtungszeitraum ein ischämisches Ereignis.

Schlussfolgerung: Auch über 12 Monate nach LAAO treten noch PDLs und DRTs auf. Zur Einschätzung der klinischen Auswirkung dieser späten Device-assoziierten Komplikationen bedarf es weiterer und größerer prospektiver Studien.

Literaturverzeichnis

- Aberg, H. (1969). Atrial Fibrillation. I. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. *Acta Medica Scandinavica*, 185(5), 373–379.
- Al-Saady, N. M., Obel, O. A., & Camm, A. J. (1999). Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart (British Cardiac Society)*, 82(5), 547–554. <https://doi.org/10.1136/hrt.82.5.547>
- Alberts, M. J., Peacock, W. F., Fields, L. E., Bunz, T. J., Nguyen, E., Milentijevic, D., Schein, J. R., & Coleman, C. I. (2016). Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke. *International Journal of Cardiology*, 215, 11–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.212>
- Alegret, J. M., Viñolas, X., Arias, M. A., Martínez-Rubio, A., Rebollo, P., Ràfols, C., & Martínez-Sande, J. L. (2014). New oral anticoagulants vs vitamin K antagonists: Benefits for health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *International Journal of Medical Sciences*, 11(7), 680–684. <https://doi.org/10.7150/ijms.8916>
- Altiok, E., & Marx, N. (2018). Oral Anticoagulation. *Deutsches Arzteblatt International*, 115(46), 776–783. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0776>
- Aminian, A., Schmidt, B., Mazzone, P., Berti, S., Fischer, S., Montorfano, M., Lam, S. C. C., Lund, J., Asch, F. M., Gage, R., Cruz-Gonzalez, I., Omran, H., Tarantini, G., & Nielsen-Kudsk, J. E. (2019). Incidence, Characterization, and Clinical Impact of Device-Related Thrombus Following Left Atrial Appendage Occlusion in the Prospective Global AMPLATZER Amulet Observational Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 12(11), 1003–1014. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.02.003>
- Asmarats, L., & Rodés-Cabau, J. (2018). The Spectrum of Devices for Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. *Cardiac Interventions Today*, 12(3), 34–39.
- Atti, V., Anantha-Narayanan, M., Turagam, M. K., Koerber, S., Rao, S., Viles-Gonzalez, J. F., Suri, R. M., Velagapudi, P., Lakkireddy, D., & Benditt, D. G. (2018). Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Cardiology*, 10(11), 242–249. <https://doi.org/10.4330/WJC.V10.I11.242>

- Banerjee, A., Benedetto, V., Gichuru, P., Burnell, J., Antoniou, S., Schilling, R. J., Strain, W. D., Ryan, R., Watkins, C., Marshall, T., & Sutton, C. J. (2020). Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: A population-based study. *Heart*, *106*(2), 119–126. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315307>
- Bass, J. L. (2010). Transcatheter occlusion of the left atrial appendage-experimental testing of a new amplatzer device. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, *76*(2), 181–185. <https://doi.org/10.1002/ccd.22536>
- Beigel, R., Wunderlich, N. C., Ho, S. Y., Arsanjani, R., & Siegel, R. J. (2014). The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *7*(12), 1251–1265. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.08.009>
- Björck, S., Palaszewski, B., Friberg, L., & Bergfeldt, L. (2013). Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: A population-based study. *Stroke*, *44*(11), 3103–3108. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002329>
- Blackshear, J. L., & Odell, J. A. (1996). Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery*, *61*(2), 755–759. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00887-X](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00887-X)
- Boersma, L. V. A., Schmidt, B., Betts, T. R., Sievert, H., Tamburino, C., Teiger, E., Pokushalov, E., Kische, S., Schmitz, T., Stein, K. M., & Bergmann, M. W., on behalf of the EWOLUTION investigators. (2016). Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *European Heart Journal*, *37*(31), 2465–2474. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv730>
- Boersma, L. V., Ince, H., Kische, S., Pokushalov, E., Schmitz, T., Schmidt, B., Gori, T., Meincke, F., Protopopov, A. V., Betts, T., Foley, D., Sievert, H., Mazzone, P., De Potter, T., Vireca, E., Stein, K., & Bergmann, M. W. (2017). Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*, *14*(9), 1302–1308. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.038>
- Böhmeke, T., & Schmidt, A. (2015). Transösophageale Echokardiografie (TEE). In T. Böhmeke & A. Schmidt (Eds.), *Checkliste Echokardiografie* (5. Auflage). Thieme Verlag.
- Cano, S. J., Lamping, D. L., Bamber, L., & Smith, S. (2012). The Anti-Clot Treatment Scale (ACTS) in clinical trials: cross-cultural validation in venous thromboembolism patients.

Health and Quality of Life Outcomes, 10, 120. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-120>

- Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E. J., Gillum, R. F., Kim, Y.-H., McAnulty, J. H., Zheng, Z.-J., Forouzanfar, M. H., Naghavi, M., Mensah, G. A., Ezzati, M., & Murray, C. J. L. (2014). Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 129(8), 837–847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
- Cochet, H., Iriart, X., Sridi, S., Camaioni, C., Corneloup, O., Montaudon, M., Laurent, F., Selmi, W., Renou, P., Jalal, Z., & Thambo, J. B. (2018). Left atrial appendage patency and device-related thrombus after percutaneous left atrial appendage occlusion: A computed tomography study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 19(12), 1351–1361. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey010>
- Connolly, S. J., Eikelboom, J., Joyner, C., Diener, H.-C., Hart, R., Golitsyn, S., Flaker, G., Avezum, A., Hohnloser, S. H., Diaz, R., Talajic, M., Zhu, J., Pais, P., Budaj, A., Parkhomenko, A., Jansky, P., Commerford, P., Tan, R. S., Sim, K.-H., Lewis, B. S., Van Mieghem, W., Lip, G. Y. H., Kim, J. H., Lanus-Zanetti, F., Gonzalez-Hermosillo, A., Dans, A. L., Munawar, M., O'Donnell, M., Lawrence, J., Lewis, G., Afzal, R., & Yusuf, S. (2011). Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 364(9), 806–817. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432>
- Connolly, S. J., Laupacis, A., Gent, M., Roberts, R. S., Cairns, J. A., & Joyner, C., for the CAFA Study Coinvestigators. (1991). Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 18(2), 349–355. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)90585-W](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)90585-W)
- Cruz-Gonzalez, I., Martín Moreiras, J., & García, E. (2011). Thrombus formation after left atrial appendage exclusion using an amplatzer cardiac plug device. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 78(6), 970–973. <https://doi.org/10.1002/ccd.23126>
- Di Biase, L., Santangeli, P., Anselmino, M., Mohanty, P., Salvetti, I., Gili, S., Horton, R., Sanchez, J. E., Bai, R., Mohanty, S., Pump, A., Cereceda Brantes, M., Gallinhouse, G. J., Burkhardt, J. D., Cesarani, F., Scaglione, M., Natale, A., & Gaita, F. (2012). Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation?: Results From a Multicenter Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(6), 531–538. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2012.04.032>

- Dilaveris, P. E., & Kennedy, H. L. (2017). Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clinical Cardiology*, *40*(6), 413–418. <https://doi.org/10.1002/clc.22667>
- Dukkipati, S. R., Kar, S., Holmes, D. R., Doshi, S. K., Swarup, V., Gibson, D. N., Maini, B., Gordon, N. T., Main, M. L., & Reddy, V. Y. (2018). Device-related thrombus after left atrial appendage closure: Incidence, predictors, and outcomes. *Circulation*, *138*(9), 874–885. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035090>
- Ernst, S., & Kuck, K.-H. (2018). Vorhofflimmern. In K. Arastéh, H.-W. Baenkler, C. Bieber, R. Brandt, T. T. Chatterjee, T. Dill, T. Ditting, M. Duckert, W. Eich, S. Ernst, U. Fischer-Rasokat, S. Fischli, R. Fleck, D. Fritze, H. Fießl, J.-M. Hahn, C. Hamm, J. Harenberg, J. H. Hengstmann, W. Herzog, J. Hinkelbein, T. Hofmann, A. Holstege, K. Huck, J. Kähler, M. Keller, W.-K. Kim, D. Klingmüller, I. Knaevelsrud, R. Köster, K.-H. Kuck, C. Liebetrau, B. Löwe, N. Loßnitzer, W. A. Mann, A. Matzdorff, T. Müller-Tasch, C. A. Nienaber, C. Nikendei, M. Nürnberg, J. Pausch, M. Petzsch, M. Pfeifer, W. Rösch, N. Sauer, J. Schäfer, H. Scherbaum, C. Scheurich, B. Schlehofer, M. Schmidt, H. Schneider, M. Schöffauer, J. Schork, A. Schuchert, M. Schwab, H.-U. Schweikert, M. Spannagl, H. Stern, H. Stocker, K.-H. Usadel, R. Veelken, R. E. Voll, P. Wahl, E. Wißner, A. Zastrow, S. Zeuzem, R. Ziegler, & S. Zipfel (Eds.), *Duale Reihe Innere Medizin* (4. Auflage). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-005-145255>
- European Atrial Fibrillation Trial Study Group. (1993). Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *The Lancet*, *342*(8882), 1255–1262. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92358-Z](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92358-Z)
- Ezekowitz, M. D., Bridgers, S. L., James, K. E., Carliner, N. H., Colling, C. L., Gornick, C. C., Krause-Steinrauf, H., Kurtzke, J. F., Nazarian, S. M., Radford, M. J., Rickles, F. R., Shabetai, R., & Deykin, D. (1992). Warfarin in the Prevention of Stroke Associated with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *327*(20), 1406–1412. <https://doi.org/10.1056/NEJM199211123272002>
- Fang, M. C., Go, A. S., Chang, Y., Borowsky, L. H., Pomernacki, N. K., Udaltsova, N., & Singer, D. E. (2010). Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, *3*(6), 624–631. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.937680>
- Fauchier, L., Cinaud, A., Brigadeau, F., Lepillier, A., Pierre, B., Abbey, S., Fatemi, M., Franceschi, F., Guedeney, P., Jacon, P., Paziand, O., Venier, S., Deharo, J. C., Gras, D.,

- Klug, D., Mansourati, J., Montalescot, G., Piot, O., & Defaye, P. (2018). Device-Related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(14), 1528–1536. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.076>
- Fountain, R. B., Holmes, D. R., Chandrasekaran, K., Packer, D., Asirvatham, S., Van Tassel, R., & Turi, Z. (2006). The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *American Heart Journal*, *151*(5), 956–961. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.02.005>
- Friberg, L., Rosenqvist, M., & Lip, G. Y. H. (2012). Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: The Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European Heart Journal*, *33*(12), 1500–1510. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr488>
- Friedman, D. J., Piccini, J. P., Wang, T., Zheng, J., Malaisrie, S. C., Holmes, D. R., Suri, R. M., Mack, M. J., Badhwar, V., Jacobs, J. P., Gaca, J. G., Chow, S.-C., Peterson, E. D., & Brennan, J. M. (2018). Association Between Left Atrial Appendage Occlusion and Readmission for Thromboembolism Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Concomitant Cardiac Surgery. *JAMA*, *319*(4), 365–374. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.20125>
- Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., Waldo, A. L., Ezekowitz, M. D., Weitz, J. I., Špinar, J., Ruzyllo, W., Ruda, M., Koretsune, Y., Betcher, J., Shi, M., Grip, L. T., Patel, S. P., Patel, I., Hanyok, J. J., Mercuri, M., & Antman, E. M. (2013). Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *369*(22), 2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
- Glikson, M., Wolff, R., Hindricks, G., Mandrola, J., Camm, A. J., Lip, G. Y. H., Fauchier, L., Betts, T. R., Lewalter, T., Saw, J., Tzikas, A., Sternik, L., Nietlispach, F., Berti, S., Sievert, H., Bertog, S., & Meier, B. (2020). EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update. *EP Europace*, *22*(2), 184. <https://doi.org/10.1093/europace/euz258>
- Gomes, T., Mamdani, M. M., Holbrook, A. M., Paterson, J. M., & Juurlink, D. N. (2012). Persistence with therapy among patients treated with warfarin for atrial fibrillation. *Archives of Internal Medicine*, *172*(21), 1687–1689. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.4485>

- Grau, A. J., Weimar, C., Buggle, F., Heinrich, A., Goertler, M., Neumaier, S., Glahn, J., Brandt, T., Hacke, W., & Diener, H. C. (2001). Risk Factors, Outcome and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke*, *32*(11), 2559–2566. <https://doi.org/10.1161/hs1101.098524>
- Greenberg, J. W., Lee, R., & Hui, D. S. (2019). Patient selection and methods of surgical left atrial appendage exclusion. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *48*(2), 209–214. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01881-2>
- Gulløv, A. L., Koefoed, B. G., Petersen, P., Pedersen, T. S., Andersen, E. D., Godtfredsen, J., & Boysen, G. (1998). Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Archives of Internal Medicine*, *158*(14), 1513–1521. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.14.1513>
- Handke, M., Harloff, A., Hetzel, A., Olschewski, M., Bode, C., & Geibel, A. (2005). Left atrial appendage flow velocity as a quantitative surrogate parameter for thromboembolic risk: Determinants and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation - A transesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral i. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *18*(12), 1366–1372. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.05.006>
- Hart, R. G., Pearce, L. A., & Aguilar, M. I. (2007). Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine*, *146*(12), 857–867. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
- Heist, E. K., Refaat, M., Danik, S. B., Holmvang, G., Ruskin, J. N., & Mansour, M. (2006). Analysis of the left atrial appendage by magnetic resonance angiography in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, *3*(11), 1313–1318. <https://doi.org/10.1016/J.HRTHM.2006.07.022>
- Hellemons, B. S. P., Langenberg, M., Lodder, J., Vermeer, F., Schouten, H. J. A., Lemmens, T., Van Ree, J. W., & Knottnerus, J. A. (1999). Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: Randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *British Medical Journal*, *319*(7215), 958–964. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7215.958>
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Bax, J. J., Boriani, G., Dan, G. A., Fauchier, L., Kalman, J.

- M., Lane, D. A., Lettino, M., Pinto, F. J., Thomas, G. N., Valgimigli, M., Van Putte, B. P., Kirchhof, P., Kühne, M., Aboyans, V., Ahlsson, A., Balsam, P., Bauersachs, J., Benussi, S., Brandes, A., Braunschweig, F., Camm, A. J., Capodanno, D., Casadei, B., Conen, D., Crijns, H. J. G. M., Delgado, V., Dobrev, D., Drexel, H., Eckardt, L., Fitzsimons, D., Folliguet, T., Gale, C. P., Gorenek, B., Haeusler, K. G., Heidbuchel, H., Jung, B., Katus, H. A., Kotecha, D., Landmesser, U., Leclercq, C., Lewis, B. S., Mascherbauer, J., Merino, J. L., Merkely, B., Mont, L., Mueller, C., Nagy, K. V., Oldgren, J., Pavlović, N., Pedretti, R. F. E., Petersen, S. E., Piccini, J. P., Popescu, B. A., Pürerfellner, H., Richter, D. J., Roffi, M., Rubboli, A., Scherr, D., Schnabel, R. B., Simpson, I. A., Shlyakhto, E., Sinner, M. F., Steffel, J., Sousa-Uva, M., Suwalski, P., Svetlosak, M., Touyz, R. M., Arbelo, E., Blomström-Lundqvist, C., Castella, M., Dilaveris, P. E., Filippatos, G., La Meir, M., Lebeau, J. P., Lip, G. Y. H., Neil Thomas, G., Van Gelder, I. C., & Watkins, C. L. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, *42*(5), 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Holmes, D. R., Kar, S., Price, M. J., Whisenant, B., Sievert, H., Doshi, S. K., Huber, K., & Reddy, V. Y. (2014). Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy: The PREVAIL Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2014.04.029>
- Holmes, D. R., Reddy, V. Y., Turi, Z. G., Doshi, S. K., Sievert, H., Buchbinder, M., Mullin, C. M., & Sick, P. (2009). Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, *374*(9689), 534–542. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61343-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61343-X)
- Hu, D., Zhang, H., Sun, Y., Jiang, L., & Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Study Group. (2006). The Randomized Study of Efficiency and Safety of Antithrombotic Therapy in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Warfarin Compared With Aspirin. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, *34*(4), 295–298.
- Hwang, J., Park, H. S., Jun, S. W., Choi, S. W., Lee, C. H., Kim, I. C., Cho, Y. K., Yoon, H. J., Kim, H., Nam, C. W., Hur, S. H., Lee, S. H., & Han, S. (2018). The incidence of left atrial appendage thrombi on transesophageal echocardiography after pretreatment with

- apixaban for cardioversion in the real-world practice. *PLoS ONE*, 13(12), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208734>
- Ibrahim, A. M., Tandan, N., Koester, C., Al-Akchar, M., Bhandari, B., Botchway, A., Abdelkarim, J., Maini, R., & Labedi, M. (2019). Meta-Analysis Evaluating Outcomes of Surgical Left Atrial Appendage Occlusion During Cardiac Surgery. *The American Journal of Cardiology*, 124(8), 1218–1225. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.07.032>
- January, C. T., Wann, L. S., Alpert, J. S., Calkins, H., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., Conti, J. B., Ellinor, P. T., Ezekowitz, M. D., Field, M. E., Murray, K. T., Sacco, R. L., Stevenson, W. G., Tchou, P. J., Tracy, C. M., & Yancy, C. W. (2014). 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(21), e1–e76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.022>
- January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., Chen, L. Y., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., Ellinor, P. T., Ezekowitz, M. D., Field, M. E., Furie, K. L., Heidenreich, P. A., Murray, K. T., Shea, J. B., Tracy, C. M., & Yancy, C. W. (2019). 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart R. *Circulation*, 140(2). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>
- Johnson, W. D., Ganjoo, A. K., Stone, C. D., Srivyas, R. C., & Howard, M. (2000). The left atrial appendage: Our most lethal human attachment! Surgical implications. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 17(6), 718–722. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(00\)00419-X](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(00)00419-X)
- Kamel, H., Okin, P. M., Elkind, M. S. V., & Iadecola, C. (2016). Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*, 47(3), 895–900. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012004>
- Kanderian, A. S., Gillinov, A. M., Pettersson, G. B., Blackstone, E., & Klein, A. L. (2008). Success of Surgical Left Atrial Appendage Closure. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(11), 924–929. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.067>
- Kappagoda, C. T., Linden, R. J., & Snow, H. M. (1972). The effect of distending the atrial appendages on urine flow in the dog. *The Journal of Physiology*, 227(1), 233–242. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1972.sp010029>
- Kappetein, A. P., Head, S. J., G en ereux, P., Piazza, N., van Mieghem, N. M., Blackstone, E. H.,

- Brott, T. G., Cohen, D. J., Cutlip, D. E., van Es, G.-A., Hahn, R. T., Kirtane, A. J., Krucoff, M. W., Kodali, S., Mack, M. J., Mehran, R., Rodés-Cabau, J., Vranckx, P., Webb, J. G., Windecker, S., Serruys, P. W., & Leon, M. B. (2012). Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document†. *European Heart Journal*, *33*(19), 2403–2418. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs255>
- Kar, S., Hou, D., Jones, R., Werner, D., Swanson, L., Tischler, B., Stein, K., Huibregtse, B., Ladich, E., Kutys, R., & Virmani, R. (2014). Impact of watchman and Amplatzer devices on left atrial appendage adjacent structures and healing response in a canine model. *JACC: Cardiovascular Interventions*, *7*(7), 801–809. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.03.003>
- Katerenchuk, V., Duarte, G. S., Martins E Pereira, G., Fernandes, R. M., Ferreira, J. J., Pinto, F. J., Costa, J., & Caldeira, D. (2021). Satisfaction of Patients with Nonvitamin K Anticoagulants Compared to Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis*, *121*(3), 366–382. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716752>
- Katz, E. S., Tsiamtsiouris, T., Applebaum, R. M., Schwartzbard, A., Tunick, P. A., & Kronzon, I. (2000). Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*, *36*(2), 468–471. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00765-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00765-8)
- Khan, A. A., & Lip, G. Y. H. (2019). The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovascular Research*, *115*(1), 31–45. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy272>
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H.-C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., & Vardas, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, *37*(38), 2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Kishore, A., Vail, A., Majid, A., Dawson, J., Lees, K. R., Tyrrell, P. J., & Smith, C. J. (2014). Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, *45*(2), 520–526. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003433>

- Köster, R., Hamm, C., Kähler, J., Fischer-Rasokat, U., Dill, T., Liebetrau, C., Brandt, R., Schneider, H., Nienaber, C. A., Schuchert, A., Kuck, K.-H., Ernst, S., Wißner, E., Hofmann, T., Chatterjee, T. T., Stern, H., Kim, W.-K., Petzsch, M., & Hinkelbein, J. (2018). Kardiologie. In K. Arastéh, H.-W. Baenkler, C. Bieber, R. Brandt, T. T. Chatterjee, T. Dill, T. Ditting, M. Duckert, W. Eich, S. Ernst, U. Fischer-Rasokat, S. Fischli, R. Fleck, D. Fritze, H. Fießl, J.-M. Hahn, C. Hamm, J. Harenberg, J. H. Hengstmann, W. Herzog, J. Hinkelbein, T. Hofmann, A. Holstege, K. Huck, J. Kähler, M. Keller, W.-K. Kim, D. Klingmüller, I. Knaevelsrud, R. Köster, K.-H. Kuck, C. Liebetrau, B. Löwe, N. Loßnitzer, W. A. Mann, A. Matzdorff, T. Müller-Tasch, C. A. Nienaber, C. Nikendei, M. Nürnberg, J. Pausch, M. Petzsch, M. Pfeifer, W. Rösch, N. Sauer, J. Schäfer, H. Scherbaum, C. Scheurich, B. Schlehofer, M. Schmidt, H. Schneider, M. Schöffauer, J. Schork, A. Schuchert, M. Schwab, H.-U. Schweikert, M. Spannagl, H. Stern, H. Stocker, K.-H. Usadel, R. Veelken, R. E. Voll, P. Wahl, E. Wißner, A. Zastrow, S. Zeuzem, R. Ziegler, & S. Zipfel (Eds.), *Duale Reihe Innere Medizin* (4., überar). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-005-145255>
- Kotecha, D., Holmes, J., Krum, H., Altman, D. G., Manzano, L., Cleland, J. G. F., Lip, G. Y. H., Coats, A. J. S., Andersson, B., Kirchhof, P., Von Lueder, T. G., Wedel, H., Rosano, G., Shibata, M. C., Rigby, A., & Flather, M. D. (2014). Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: An individual-patient data meta-analysis. *The Lancet*, *384*(9961), 2235–2243. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61373-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61373-8)
- Krishnamurthi, R. R. V, Feigin, V. L., Forouzanfar, M. H., Mensah, G. A., Connor, M., Bennett, D. A., Moran, A. E., Sacco, R. L., Anderson, L. M., Truelsen, T., O'Donnell, M., Venketasubramanian, N., Barker-Collo, S., Lawes, C. M. M., Wang, W., Shinohara, Y., Witt, E., Ezzati, M., Naghavi, M., & Murray, C. (2013). Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet. Global Health*, *1*(5), e259–e281. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70089-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5). Global
- Labori, F., Persson, J., Bonander, C., Jood, K., & Svensson, M. (2021). Cost-effectiveness analysis of left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and contraindication to oral anticoagulation. *European Heart Journal*, *0*(0), 1–10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab847>
- Lammers, J., Elenbaas, T., & Meijer, A. (2013). Thrombus formation on an Amplatzer closure

- device after left atrial appendage closure. *European Heart Journal*, 34(10), 741.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs437>
- Landmesser, U., Tondo, C., Camm, J., Diener, H.-C., Paul, V., Schmidt, B., Settergren, M., Teiger, E., Nielsen-Kudsk, J. E., & Hildick-Smith, D. (2018). Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: one-year follow-up from the prospective global Amulet observational registry. *EuroIntervention*, 14(5), e590–e597.
<https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00344>
- Lane, D. A., Skjøth, F., Lip, G. Y. H., Larsen, T. B., & Kotecha, D. (2017). Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *Journal of the American Heart Association*, 6(e005155), e1–e9.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005155>
- Lapp, H. (2019). Sonstige interventionelle Verfahren. In *Das Herzkatheterbuch* (5th ed., pp. 448–453). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-0039-167174>
- Le Grand, G. (1926). A study of the mortality in appendicitis. *Annals of Surgery*, 84(2), 283–287. <https://doi.org/10.1097/00000658-192608000-00016>
- Ledwoch, J., Krollmann, C., Staubach, S., Hug, M., Strohm, H., & Mudra, H. (2016). Learning Curve Assessment for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the WATCHMAN Occluder. *Journal of Interventional Cardiology*, 29(4), 393–399.
<https://doi.org/10.1111/joic.12316>
- Lee, R., Vassallo, P., Kruse, J., Malaisrie, S. C., Rigolin, V., Andrei, A.-C., & McCarthy, P. (2016). A randomized, prospective pilot comparison of 3 atrial appendage elimination techniques: Internal ligation, stapled excision, and surgical excision. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 152(4), 1075–1080.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.06.009>
- Lee, V. W. Y., Tsai, R. B. C., Chow, I. H. I., Yan, B. P. Y., Kaya, M. G., Park, J. W., & Lam, Y. Y. (2016). Cost-effectiveness analysis of left atrial appendage occlusion compared with pharmacological strategies for stroke prevention in atrial fibrillation. *BMC Cardiovascular Disorders*, 16(1), e1–e14. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0351-y>
- Leung, D. Y. C., Black, I. W., Cranney, G. B., Hopkins, A. P., & Walsh, W. F. (1994). Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 24(3), 755–762.
[https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90025-6)

- Lin, H. J., Wolf, P. A., Kelly-Hayes, M., Beiser, A. S., Kase, C. S., Benjamin, E. J., & D'Agostino, R. B. (1996). Stroke severity in atrial fibrillation: The Framingham study. *Stroke*, *27*(10), 1760–1764. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.10.1760>
- Lip, G. Y. H., Banerjee, A., Boriani, G., Chiang, C. en, Fargo, R., Freedman, B., Lane, D. A., Ruff, C. T., Turakhia, M., Werring, D., Patel, S., & Moores, L. (2018). Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest*, *154*(5), 1121–1201. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.040>
- Lip, G. Y. H., Keshishian, A., Li, X., Hamilton, M., Masseria, C., Gupta, K., Luo, X., Mardekian, J., Friend, K., Nadkarni, A., Pan, X., Baser, O., & Deitelzweig, S. (2018). Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients: The ARISTOPHANES Study. *Stroke*, *49*(12), 2933. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020232>
- Lip, G. Y. H., Lowe, G. D. O., Rumley, A., & Dunn, F. G. (1995). Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: Effects of warfarin treatment. *British Heart Journal*, *73*(6), 527–533. <https://doi.org/10.1136/hrt.73.6.527>
- Lip, G. Y. H., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A., & Crijns, H. J. G. M. (2010). Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*, *137*(2), 263–272. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>
- Lip, G. Y. H., Skjøth, F., Nielsen, P., & Larsen, T. B. (2015). Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score. *Thrombosis and Haemostasis*, *114*(10), 826–834. <https://doi.org/10.1160/TH15-07-0565>
- López Mínguez, J. R., Asensio, J. M. N., Gragera, J. E., Costa, M., González, I. C., De Carlos, F. G., Díaz, J. A. F., Martín Yuste, V., González, R. M., Domínguez-Franco, A., Buendía, A. B., Garibi, J. H., Hernández, F. H., & Ribeiro, V. G. (2015). Two-year clinical outcome from the Iberian registry patients after left atrial appendage closure. *Heart*, *101*(11), 877–883. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306332>
- Lupercio, F., Carlos Ruiz, J., Briceno, D. F., Romero, J., Villablanca, P. A., Berardi, C., Faillace, R., Krumerman, A., Fisher, J. D., Ferrick, K., Garcia, M., Natale, A., & Di Biase, L. (2016). Left atrial appendage morphology assessment for risk stratification of embolic stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Heart Rhythm*, *13*(7), 1402–1409. <https://doi.org/10.1016/J.HRTHM.2016.03.042>

- Lyden, P., Brott, T., Tilley, B., Welch, K. M. A., Mascha, E. J., Levine, S., Haley, E. C., Grotta, J., & Marler, J. (1994). Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. *Stroke*, *25*(11), 2220–2226. <https://doi.org/10.1161/01.STR.25.11.2220>
- Main, M. L., Fan, D., Reddy, V. Y., Holmes, D. R., Gordon, N. T., Coggins, T. R., House, J. A., Liao, L., Rabineau, D., Latus, G. G., Huber, K. C., Sievert, H., Wright, R. F., Doshi, S. K., & Douglas, P. S. (2016). Assessment of device-related thrombus and associated clinical outcomes with the WATCHMAN left atrial appendage closure device for embolic protection in patients with atrial fibrillation (from the PROTECT-AF Trial). *American Journal of Cardiology*, *117*(7), 1127–1134. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.01.039>
- Marcus, G. M., Whooley, M. A., Glidden, D. V., Pawlikowska, L., Zaroff, J. G., & Olgin, J. E. (2008). Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: Data from the Heart and Soul Study. *American Heart Journal*, *155*(2), 303–309. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.09.006>
- Massarenti, L., & Yilmaz, A. (2012). Incomplete endothelialization of left atrial appendage occlusion device 10 months after implantation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *23*(12), 1384–1385. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02360.x>
- Mehran, R., Rao, S. V., Bhatt, D. L., Gibson, C. M., Caixeta, A., Eikelboom, J., Kaul, S., Wiviott, S. D., Menon, V., Nikolsky, E., Serebruany, V., Valgimigli, M., Vranckx, P., Taggart, D., Sabik, J. F., Cutlip, D. E., Krucoff, M. W., Ohman, E. M., Steg, P. G., & White, H. (2011). Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. *Circulation*, *123*(23), 2736–2747. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.009449>
- Meier, B., Blaauw, Y., Khattab, A. A., Lewalter, T., Sievert, H., Tondo, C., & Glikson, M. (2015). EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention*, *10*(9), 1109–1125. https://doi.org/10.4244/EIJY14M09_18
- Meincke, F., Schmidt-Salzmann, M., Kreidel, F., Kuck, K. H., & Bergmann, M. W. (2013). New technical and anticoagulation aspects for left atrial appendage closure using the WATCHMAN® device in patients not taking warfarin. *EuroIntervention*, *9*(4), 463–468. <https://doi.org/10.4244/EIJV9I4A75>
- Mieli, A., Wijeyesundera, H. C., Qiu, F., Atzema, C. L., & Singh, S. M. (2016). A Decision Analysis of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion Relative to Novel and

- Traditional Oral Anticoagulation for Stroke Prevention in Patients with New-Onset Atrial Fibrillation. *Medical Decision Making*, 36(3), 366–374. <https://doi.org/10.1177/0272989X15593083>
- Naksuk, N., Padmanabhan, D., Yogeswaran, V., & Asirvatham, S. J. (2016). Left Atrial Appendage: Embryology, Anatomy, Physiology, Arrhythmia and Therapeutic Intervention. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 2(4), 403–412. <https://doi.org/10.1016/J.JACEP.2016.06.006>
- NCD Risk Factor Collaboration. (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*, 387(10027), 1513–1530. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
- Nguyen, A., Gallet, R., Riant, E., Deux, J.-F., Boukantar, M., Mouillet, G., Dubois-Randé, J.-L., Lellouche, N., Teiger, E., Lim, P., & Ternacle, J. (2019). Peridevice Leak After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Risk Factors, and Clinical Impact. *The Canadian Journal of Cardiology*, 35(4), 405–412. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.12.022>
- Nozawa, T., Inoue, H., Iwasa, A., Okumura, K., Jong-Dae, L., Shimizu, A., Hayano, M., & Yano, K. (2004). Effects of Anticoagulation Intensity on Hemostatic Markers in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation Journal*, 68(1), 29–34. <https://doi.org/10.1253/circj.68.29>
- Olesen, J. B., Sorensen, R., Hansen, M. L., Lamberts, M., Weeke, P., Mikkelsen, A. P., Kober, L., Gislason, G. H., Torp-Pedersen, C., & Fosbol, E. L. (2015). Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace*, 17(2), 187–193. <https://doi.org/10.1093/europace/euu225>
- Osman, M., Busu, T., Osman, K., Khan, S. U., Daniels, M., Holmes, D. R., & Alkhouli, M. (2020). Short-Term Antiplatelet Versus Anticoagulant Therapy After Left Atrial Appendage Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 6(5), 494–506. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.11.009>
- Ostermayer, S. H., Reisman, M., Kramer, P. H., Matthews, R. V., Gray, W. A., Block, P. C., Omran, H., Bartorelli, A. L., Della Bella, P., Di Mario, C., Pappone, C., Casale, P. N., Moses, J. W., Poppas, A., Williams, D. O., Meier, B., Skanes, A., Teirstein, P. S., Lesh, M. D., Nakai, T., Bayard, Y., Billinger, K., Trepels, T., Krumdordf, U., & Sievert, H. (2005). Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion (PLAATO System) to

- prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: Results from the international multi-center feasibility trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(1), 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.042>
- Petersen, P., & Boysen, G. (1990). Prevention of stroke in atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 323(7), 482.
- Petersen, P., Godtfredsen, J., Boysen, G., Andersen, E. D., & Andersen, B. (1989). Placebo-controlled, Randomised Trial of Warfarin and Aspirin for Prevention of Thromboembolic Complications in Chronic Atrial Fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *The Lancet*, 333(8631), 175–179. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91200-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91200-2)
- Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R., De Vos, C. B., Crijns, H. J. G. M., & Lip, G. Y. H. (2010). A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*, 138(5), 1093–1100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>
- Rash, A., Downes, T., Portner, R., Yeo, W. W., Morgan, N., & Channer, K. S. (2007). A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age and Ageing*, 36(2), 151–156. <https://doi.org/10.1093/ageing/afl129>
- Reddy, V. Y., Doshi, S. K., Kar, S., Gibson, D. N., Price, M. J., Huber, K., Horton, R. P., Buchbinder, M., Neuzil, P., Gordon, N. T., & Holmes, D. R. (2017). 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(24), 2964–2975. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.021>
- Reddy, V. Y., Gibson, D. N., Kar, S., O'Neill, W., Doshi, S. K., Horton, R. P., Buchbinder, M., Gordon, N. T., & Holmes, D. R. (2017). Post-Approval U.S. Experience With Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(3), 253–261. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2016.10.010>
- Reddy, V. Y., Holmes, D., Doshi, S. K., Neuzil, P., & Kar, S. (2011). 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*, 123(4), 417–424. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976449>
- Reddy, V. Y., Möbius-Winkler, S., Miller, M. A., Neuzil, P., Schuler, G., Wiebe, J., Sick, P., &

- Sievert, H. (2013). 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). *Journal of the American College of Cardiology*, *61*(25), 2551–2556. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.035>
- Reddy, V. Y., Sievert, H., Halperin, J., Doshi, S. K., Buchbinder, M., Neuzil, P., Huber, K., Whisenant, B., Kar, S., Swarup, V., Gordon, N., & Holmes, D. (2014). Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*, *312*(19), 1988–1998. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15192>
- Reeves, S. T., Finley, A. C., Skubas, N. J., Swaminathan, M., Whitley, W. S., Glas, K. E., Hahn, R. T., Shanewise, J. S., Adams, M. S., Shernan, S. K., Council on Perioperative Echocardiography of the American Society of Echocardiography, & Society of Cardiovascular Anesthesiologists. (2013). Basic perioperative transesophageal echocardiography examination: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *26*(5), 443–456. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.02.015>
- Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T., & Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, *383*(9921), 955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
- Saw, J., Tzikas, A., Shakir, S., Gafoor, S., Omran, H., Nielsen-Kudsk, J. E., Kefer, J., Aminian, A., Berti, S., Santoro, G., Nietlispach, F., Moschovitis, A., Cruz-Gonzalez, I., Stammen, F., Tichelbäcker, T., Freixa, X., Ibrahim, R., Schillinger, W., Meier, B., Sievert, H., & Gloekler, S. (2017). Incidence and Clinical Impact of Device-Associated Thrombus and Peri-Device Leak Following Left Atrial Appendage Closure With the Amplatzer Cardiac Plug. *JACC: Cardiovascular Interventions*, *10*(4), 391–399. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.11.029>
- Schwartz, R. S., Holmes, D. R., Van Tassel, R. A., Hauser, R., Henry, T. D., Mooney, M., Matthews, R., Doshi, S., Jones, R. M., & Virmani, R. (2010). Left atrial appendage obliteration: Mechanisms of healing and intracardiac integration. *JACC: Cardiovascular*

- Interventions*, 3(8), 870–877. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.04.017>
- Sherif, H. M. F. (2013). The developing pulmonary veins and left atrium: implications for ablation strategy for atrial fibrillation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 44(5), 792–799. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt098>
- Shirani, J., & Alaeddini, J. (2000). Structural Remodeling of the Left Atrial Appendage in Patients with Chronic Non-Valvular Atrial Fibrillation: Implications for Thrombus Formation, Systemic Embolism, and Assessment by Transesophageal Echocardiography. *Cardiovascular Pathology*, 9(2), 95–101. [https://doi.org/10.1016/S1054-8807\(00\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1054-8807(00)00030-2)
- Sick, P., & Lewalter, T. (2017). Verfügbare transvenöse Okkluder-Designs und Implantationstechnik. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*, 28(4), 355–359. <https://doi.org/10.1007/s00399-017-0533-z>
- Skaistis, J., & Tagami, T. (2015). Risk of fatal bleeding in episodes of major bleeding with new oral anticoagulants and Vitamin K antagonists: A systematic review and meta-Analysis. *PLoS ONE*, 10(9), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137444>
- Squiers, J. J., & Edgerton, J. R. (2018). Surgical closure of the left atrial appendage: The past, the present, the future. *Journal of Atrial Fibrillation*, 10(5), 1–5. <https://doi.org/10.4022/jafib.1642>
- Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., Albaladejo, P., Antz, M., Desteghe, L., Haeusler, K. G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Collins, R., Camm, A. J., & Heidbüchel, H. (2018). The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 39(16), 1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>
- Stewart, S., Hart, C. L., Hole, D. J., & McMurray, J. J. V. (2002). A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The American Journal of Medicine*, 113(5), 359–364. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01236-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01236-6)
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. (1991). Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final Results. *Circulation*, 84(2), 527–539.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. (1994). Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial

Fibrillation II Study. *The Lancet*, 343(8899), 687–691. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91577-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91577-6)

The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators, Singer, D. E., Hughes, R. A., Gress, D. R., Sheehan, M. A., Oertel, L. B., Maraventano, S. W., Blewett, D. R., Rosner, B., & Kistler, J. P. (1990). The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 323(22), 1505–1511. <https://doi.org/10.1056/NEJM199011293232201>

The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. (1998). Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*, 128(8), 639–647. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-8-199804150-00005>

Tsai, Y.-C., Phan, K., Munkholm-Larsen, S., Tian, D. H., La Meir, M., & Yan, T. D. (2015). Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 47(5), 847–854. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu291>

Tzikas, A., Holmes, D. R., Jr, Gafoor, S., Ruiz, C. E., Blomström-Lundqvist, C., Diener, H.-C., Cappato, R., Kar, S., Lee, R. J., Byrne, R. A., Ibrahim, R., Lakkireddy, D., Soliman, O. I., Nabauer, M., Schneider, S., Brachmann, J., Saver, J. L., Tiemann, K., Sievert, H., Camm, A. J., & Lewalter, T. (2017). Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *Europace*, 19(1), 4–15. <https://doi.org/10.1093/EUROPACE/EUW141>

Tzikas, A., Shakir, S., Gafoor, S., Omran, H., Berti, S., Santoro, G., Kefer, J., Landmesser, U., Nielsen-Kudsk, J. E., Cruz-Gonzalez, I., Sievert, H., Tichelbäcker, T., Kanagaratnam, P., Nietlispach, F., Aminian, A., Kasch, F., Freixa, X., Danna, P., & Rezzaghi, M. (2016). Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*, 11(10), 1170–1179. https://doi.org/10.4244/EIJY15M01_06

Uretsky, S., Shah, A., Bangalore, S., Rosenberg, L., Sarji, R., Cantales, D. R., MacMillan-Marotti, D., Chaudhry, F. A., & Sherrid, M. V. (2009). Assessment of left atrial appendage function with transthoracic tissue Doppler echocardiography. *European Journal of Echocardiography*, 10(3), 363–371. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jen339>

- Vemmos, K. N., Tsivgoulis, G., Spengos, K., Manios, E., Xinos, K., Vassilopoulou, S., Zakopoulos, N., & Mouloupoulos, S. (2006). Primary prevention of arterial thromboembolism in the oldest old with atrial fibrillation - A randomized pilot trial comparing adjusted-dose and fixed low-dose coumadin with aspirin. *European Journal of Internal Medicine*, *17*(1), 48–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2005.08.005>
- Viles-Gonzalez, J. F., Kar, S., Douglas, P., Dukkipati, S., Feldman, T., Horton, R., Holmes, D., & Reddy, V. Y. (2012). 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). *Journal of the American College of Cardiology*, *59*(10), 923–929. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.028>
- Wang, F., Zhu, M., Wang, X., Zhang, W., Su, Y., Lu, Y., Pan, X., Gao, D., Zhang, X., Chen, W., Xu, Y., Sun, Y., & Xu, D. (2018). Predictive value of left atrial appendage lobes on left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovascular Disorders*, *18*(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0889-y>
- Wang, Y., Di Biase, L., Horton, R. P., Nguyen, T., Morhanty, P., & Natale, A. (2010). Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *21*(9), 973–982. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01814.x>
- Watson, T., Shantsila, E., & Lip, G. Y. (2009). Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*, *373*(9658), 155–166. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60040-4)
- Whitlock, R. P., Bellef-Cote, E. P., Paparella, D., Healey, J. S., Brady, K., Sharma, M., Reents, W., Budera, P., Baddour, A. J., Fila, P., Devereaux, P. J., Bogachev-Prokophiev, A., Boening, A., Teoh, K. H. T., Tagarakis, G. I., Slaughter, M. S., Royse, A. G., McGuinness, S., Alings, M., Punjabi, P. P., Mazer, C. D., Folkerling, R. J., Colli, A., Avezum, Á., Nakamya, J., Balasubramanian, K., Vincent, J., Voisine, P., Lamy, A., Yusuf, S., & Connolly, S. J. (2021). Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. *New England Journal of Medicine*, *384*(22), 2081–2091. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2101897>
- Whitlock, R. P., Vincent, J., Blackall, M. H., Hirsh, J., Fremez, S., Novick, R., Devereaux, P. J.,

- Teoh, K., Lamy, A., Connolly, S. J., Yusuf, S., Carrier, M., & Healey, J. S. (2013). Left atrial appendage occlusion study II (LAAOS II). *Canadian Journal of Cardiology*, 29(11), 1443–1447. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.06.015>
- Zhao, M., Chi, R., Yu, Y., Wang, Q., Sun, J., Li, W., Zhang, P., Liu, B., Feng, X., Zhao, Y., Mo, B., Chen, M., Zhang, R., Gong, C., Yu, Y., & Li, Y. (2021). Value of detecting peri-device leak and incomplete endothelialization by cardiac CT angiography in atrial fibrillation patients post Watchman LAAC combined with radiofrequency ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 32(10), 2655–2664. <https://doi.org/10.1111/jce.15222>
- Zhu, W., He, W., Guo, L., Wang, X., & Hong, K. (2015). The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology*, 38(9), 555–561. <https://doi.org/10.1002/clc.22435>

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Allen voran gilt dieser Dank meinem Mentor und ersten Ansprechpartner PD Dr. med. Jakob Ledwoch. Vielen Dank an dich für die Betreuung auf Augenhöhe, die Bereitstellung des spannenden Themas, die schnellen Antworten, die Hilfestellungen bei allen Fragen zum wissenschaftlichen Arbeiten, die Zusammenarbeit bei der Datenakquise und deine Geduld. Ich weiß deinen Einsatz wirklich zu schätzen, ohne dich hätte es diese Arbeit nicht gegeben.

Außerdem möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Christian Kupatt für die Betreuung der Dissertation danken. Die Rückmeldungen waren jederzeit zügig und die Kommunikation problemlos. Ich habe mich sehr gut von Ihnen betreut gefühlt.

Meiner Familie möchte ich für die moralische Unterstützung und das gute Zureden danken. Ihr ward mir eine große Stütze.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Freundin Verena bedanken. Du warst mir eine unglaubliche Hilfe bei Fragen der Wissenschaft und Statistik, warst mir inhaltliche Ideengeberin und gewissenhafte Lektorin im gesamten Prozess. Noch viel wichtiger allerdings war, dass du mir immer Mut gemacht hast und mich aufgebaut hast, wenn es mal nicht so lief. Deine seelische Unterstützung war wichtig, sonst hätte es nicht geklappt. Danke.