

Aus der I. Medizinischen Klinik  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Daniel Dürschmied)

**Vorhofohrkluder zur Thrombembolieprophylaxe bei Patienten mit  
nicht valvulärem Vorhofflimmern: Klinische Realität in der  
Indikationsanalyse bei konsekutiv gescannten Patienten und  
Ergebnisanalyse zwischen intervenierten und nicht intervenierten  
Patienten**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Claude Jabbour

aus  
Nantes/Frankreich  
2022

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. Dr. med. Ibrahim Akin

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS..... 1**

## **1 EINLEITUNG ..... 2**

1.1	Vorhofflimmern – Prävalenz und Implikationen auf Morbidität und Mortalität	2
1.2	Schlaganfallprädiktion mittels klinischer Risikostratifizierung	2
1.3	Medikamentöse Schlaganfallprävention	5
1.4	Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation	8
1.5	Vorhofohrverschluss zur thromboembolischen Prophylaxe	12
1.5.1	Rationale	12
1.5.2	Beschreibung des Verfahrens	16
1.5.3	Evidenz	18
1.5.4	Aktuelle Indikationsstellung zur Vorhofohrkluderimplantation	21
1.5.5	Postprozedurale antithrombotische Therapie	22
1.6	Fragestellungen dieser Arbeit	23

## **2 MATERIAL UND METHODEN..... 25**

2.1	Einschlusskriterien	25
2.2	Strategie des klinischen Evaluationsprozesses	25
2.2.1	Schritt 1	25
2.2.2	Schritt 2	26
2.2.3	Schritt 3	27

2.3	Datenerhebung und Nachbeobachtung der Patienten.....	28
2.4	Endpunkte der Arbeit.....	30
2.5	Statistische Analyse .....	30
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>31</b>
3.1	Basischarakteristika.....	31
3.2	Primärer Endpunkt.....	34
3.3	Sekundärer Endpunkt.....	36
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>39</b>
4.1	Studienlimitierungen .....	44
4.2	Schlussfolgerung .....	45
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>EIGENE PUBLIKATIONEN.....</b>	<b>59</b>
<b>8</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>61</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>63</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASS	Acetylsalicylsäure
Bzw.	beziehungsweise
CI	confidence interval
DAPT	dual antiplatelet therapy
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
INR	International Normalized Ratio
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
KI	Konfidenzintervall
LAA	left atrial appendage (linkes Vorhofohr)
LAAC	left atrial appendage Closure (Verschluss des LAAes)
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
RR	Risk Ratio
OAK	Orale Antikoagulation/orale Antikoagulantien
TEE	Transesophageal echocardiography (transösophageale Echokardiografie)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
Vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Vorhofflimmern – Prävalenz und Implikationen auf Morbidität und Mortalität

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung mit zunehmender Prävalenz in der westlichen Welt (Andrade et al., 2014). Die Erkrankung mit einem Lebenszeitrisko von circa 25 % betrifft überwiegend ältere Menschen (Schnabel et al., 2012), wobei ein starker Anstieg der Prävalenz ab einem Alter von 65 Jahren zu verzeichnen ist (Kornej et al., 2020). Weltweit leiden schätzungsweise 44 Millionen Menschen an Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (Camm et al., 2022).

Vorhofflimmern ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (Hindricks et al., 2020). Gefürchtete Komplikationen sind unter anderem thromboembolische Ereignisse, allen voran der ischämische Schlaganfall, und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (Schnabel et al., 2012). Das erhöhte Risiko für einen ischämischen Schlaganfall ist unabhängig durch das Vorhandensein von Vorhofflimmern zu erklären (Wolf et al., 1991). Bereits in der Framingham-Studie konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz von ischämischen Schlaganfällen bei Vorhofflimmernpatienten ohne rheumatische Herzerkrankung um das Fünffache und bei Patienten mit rheumatischer Herzerkrankung sogar um das Siebzehnfache erhöht ist (Wolf et al., 1978). Der ischämische Schlaganfall geht dabei mit einem hohen Risiko für bleibende Behinderung (Hankey et al., 2002) und den damit verbundenen gesamtgesellschaftlichen Kosten einher (Girotra et al., 2020).

## 1.2 Schlaganfallprädiktion mittels klinischer Risikostratifizierung

Das patientenindividuelle Schlaganfallrisiko ist abhängig von verschiedenen Risikofaktoren wie z. B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder stattgehabter Schlaganfall und damit heterogen (Gage et al., 2001). Die jährlichen Schlaganfallraten der Subpopulationen reichen von weniger als 2 % bis 18,2 %. Mit einer Antikoagulationstherapie, bevorzugt mit einem der direkten oralen Antikoagulantien (DOAK), kann das Schlaganfallrisiko reduziert werden (Hindricks et al., 2020). Da die mögliche relative Risikoreduktion damit nicht bei allen Patienten gleich ist und da die Patienten unter einer Antikoagulationstherapie einem erhöhten Blutungsrisiko

ausgesetzt sind, hängt der absolute Nutzen dieser Therapie vom individuell zugrunde liegenden Schlaganfallrisiko ab (Gage et al., 2001).

Zur Stratifizierung des Risikos einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden wurden mehrere klinische Schemata vorgeschlagen, die auf Analysen prospektiv untersuchter Kohorten basieren, in denen mehrere Risikofaktoren identifiziert wurden (Fuster et al., 2006). Im klinischen Alltag hat sich um die Jahrtausendwende zunächst der CHADS<sub>2</sub>-Score (Herzinsuffizienz (*engl.* **C**ongestive heart failure), arterielle **H**ypertonie, **A**lter, **D**iabetes mellitus, **S**chlaganfall (2-Punkte)) etabliert, welcher in der 2006 von den europäischen und US-amerikanischen Fachgesellschaften zusammen publizierten Leitlinie zur Behandlung von Vorhofflimmern implementiert wurde (Fuster et al., 2006). Dieser basiert auf einem Punktesystem, wobei 2 Punkte für einen stattgehabten Schlaganfall bzw. eine transitorische ischämische Attacke (TIA) und jeweils 1 Punkt für Herzinsuffizienz, arteriellen Hypertonus, Alter > 75 Jahre oder Diabetes mellitus vergeben werden (Tabelle 1). Dieser Score wurde an 1733 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern im Alter zwischen 65 und 95 Jahren evaluiert (Lewalter et al., 2008).

**Tabelle 1 CHADS<sub>2</sub>-Risikofaktoren und jährliches Schlaganfallrisiko bei Patienten mit nicht valvulärem, nicht antikoaguliertem Vorhofflimmern gemäß den CHADS<sub>2</sub>-Score-Punkten (modifiziert nach (Lewalter et al., 2008))**

<b>CHADS<sub>2</sub>-Risikofaktoren</b>		<b>Punkte</b>
Herzinsuffizienz	( <b>C</b> -Congestive heart failure)	1
Arterielle Hypertonie	( <b>H</b> -Hypertension)	1
Alter ≥75 Jahre	( <b>A</b> -Age)	1
Diabetes mellitus	( <b>D</b> -Diabetes)	1
Zustand nach Schlaganfall oder TIA	( <b>S</b> -Stroke)	2
<b>CHADS<sub>2</sub> Punktestand</b>	<b>Adjustierte Schlaganfallrate %/Jahr [95%-KI]</b>	<b>Patienten (n=1733)</b>
0	1,9 [1,2–3,0 ]	120
1	2,8 [2,0–3,8]	463
2	4,0 [3,1–5,1]	523
3	5,9 [4,6–7,3]	337
4	8,5 [6,3–11,1]	220
5	12,5 [8,2–17,5]	65
6	18,5 [10,5–27,4]	5

KI: Konfidenzintervall

Basierend auf diesem Score wurden die Patienten in 3 Risikogruppen aufgeteilt: Niedriges Risiko (CHADS<sub>2</sub> Score 0), moderates Risiko (CHADS<sub>2</sub> Score 1) oder hohes Risiko (CHADS<sub>2</sub> Score  $\geq$  2). Je nach Risikostufe wurden von den europäischen und US-amerikanischen Fachgesellschaften Empfehlungen für oder gegen eine antiembolische Therapie erarbeitet (Fuster et al., 2006).

Ein Problem des CHADS<sub>2</sub>-Scores war allerdings die geringere Trennschärfe im Niedrigrisiko-Bereich. Viele Patienten, die anhand des CHADS<sub>2</sub>-Scores als "Niedrigrisikopatienten" eingestuft werden, haben eine Schlaganfallrate von 1,5 %/Jahr, und ein CHADS<sub>2</sub>-Score von 0 identifiziert nicht zuverlässig Vorhofflimmernpatienten, die wirklich ein Niedrigrisiko haben (*engl.* „truly low-risk“) (Camm et al., 2012b). Um diesbezüglich eine bessere Diskriminierung zu ermöglichen, wurde der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score entwickelt (Tabelle 2) (Lip et al., 2010b). Dieser Score, der damit insbesondere Vorhofflimmernpatienten mit niedrigem Risiko identifizieren soll, umfasst in Ergänzung zum CHADS<sub>2</sub>-Score drei weitere prädiktive Faktoren: Z.n. Herzinfarkt/ Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, Alter 65-74 Jahre und das weibliche Geschlecht (Trappe, 2012). Dieser Score konnte in mehreren Arbeiten validiert werden (Friberg et al., 2012; Ntaios et al., 2013; Okumura et al., 2014).

**Tabelle 2 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Risikofaktoren und jährliches Schlaganfallrisiko bei Patienten mit nicht valvulärem, nicht antikoaguliertem Vorhofflimmern gemäß den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score-Punkten (modifiziert nach (Camm et al., 2010))**

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Risikofaktoren</b>		<b>Punkte</b>
Herzinsuffizienz	( <b>C</b> -Congestive heart failure)	1
Arterielle Hypertonie	( <b>H</b> -Hypertension)	1
Alter ≥75 Jahre	( <b>A</b> -Age)	1
Diabetes mellitus	( <b>D</b> -Diabetes)	1
Z.n. Schlaganfall oder TIA	( <b>S</b> -Stroke)	2
Z. n. Herzinfarkt/pAVK	( <b>V</b> -Vascular disease)	1
Alter 65-74 Jahre	( <b>A</b> -Age)	1
Weibliches Geschlecht	( <b>S</b> -Sex category)	1
<b>CHADS<sub>2</sub> Punktestand</b>	<b>Adjustierte Schlaganfallrate %/Jahr</b>	<b>Patienten (n=7329)</b>
0	0 %	1
1	1,3 %	422
2	2,2 %	1230
3	3,2 %	1730
4	4,0 %	1718
5	6,7 %	1159
6	9,8 %	679
7	9,6 %	294
8	6,7 %	82
9	15,2 %	14

Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score wurde in den Leitlinien zur Behandlung von Vorhofflimmern der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie ab 2010 zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos empfohlen (Camm et al., 2010). Die Empfehlungen zur medikamentösen Schlaganfallprävention richten sich dementsprechend nach dem über diesen Score ermittelten Schlaganfallrisiko (vergleiche Absatz 1.3).

### 1.3 Medikamentöse Schlaganfallprävention

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) sind heutzutage der Goldstandard zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern (Hindricks et al., 2020). Ausgenommen sind Patienten mit mittel- oder hochgradiger Mitralklappenstenose sowie Patienten mit mechanischen Herzklappen aufgrund fehlender oder nachteiliger Evaluation der DOAK in diesen Situationen (Eikelboom et al., 2013; Kirchhof et al.,

2016). Noch bis in die erste Dekade des 21. Jahrhunderts wurden Acetylsalicylsäure (ASS) und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) empfohlen (Fuster et al., 2006). Je nach Risiko gemäß dem CHADS<sub>2</sub>-Score wurde zur medikamentösen Schlaganfallprophylaxe entweder ASS für Niedrigrisikopatienten oder eine orale Antikoagulation (OAK) mit VKA für Hochrisiko-Patienten empfohlen. Bei Patienten mit moderatem Risiko wurde entweder ASS oder VKA empfohlen. Die Evidenz für eine effektive Schlaganfallprävention mit ASS bei Patienten mit Vorhofflimmern ist insgesamt schwach (Lip, 2011b) und birgt sogar mit das Potenzial für Schaden, da Daten darauf hindeuten, dass sich das Risiko schwerer Blutungen oder intrakranieller Blutungen unter ASS nicht signifikant von dem von OAK unterscheidet, insbesondere bei älteren Menschen (Camm et al., 2012b). Eine Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel ist zwar effektiver als eine ASS-Monotherapie, ist aber mit einem erhöhten Risiko für schwere Blutungen assoziiert (Connolly et al., 2009b; Hohnloser et al., 2007). Darüber hinaus ist die Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel in der Schlaganfallprävention im Vergleich zur VKA unterlegen (Connolly et al., 2006). Daher wird die ASS-Monotherapie oder in Kombination mit Clopidogrel zur Schlaganfallprophylaxe in den aktuelleren Vorhofflimmern-Leitlinien nicht mehr empfohlen.

Vor der Entwicklung und Zulassung von DOAK wurden VKA bei den meisten Patienten jahrelang standardmäßig zur medikamentösen Schlaganfallprävention empfohlen (Fuster et al., 2006; Wann et al., 2011). Vertreter der Gruppe der VKA sind Phenprocoumon, Acenocoumarol (in Deutschland nicht zugelassen) und Warfarin. In Deutschland wird zumeist Phenprocoumon und seltener Warfarin verordnet (Altiok and Marx, 2018). Die meisten Studien basieren allerdings auf Warfarin, wobei eine vergleichbare Wirksamkeit bei allen Substanzen angenommen wird. Der Unterschied besteht insbesondere bei den Halbwertszeiten (Phenprocoumon 72–270 Stunden, Warfarin 36–42 Stunden und Acenocoumarol 8–24 Stunden) (Altiok and Marx, 2018). Die Wirksamkeit der VKA konnte bereits in zahlreichen randomisierten Studien und Metaanalysen nachgewiesen werden: In einer Metaanalyse unter Einschluss von 6 zwischen 1989 und 1993 publizierten Studien zur Primär- und Sekundärprävention von Thromboembolien, in denen 2900 Patienten mit insgesamt 186 Schlaganfällen einbezogen wurden, wurden VKA mit Placebo (in fünf Studien) oder einer Kontrollgruppe (in einer Studie) verglichen. Hierbei zeigte sich eine statistisch

hochsignifikante Risikoreduktion für das Erleiden eines Schlaganfalles (ischämisch und hämorrhagisch) von 62 % (Hart et al., 1999; Lewalter et al., 2008). In einer weiteren rezenten Metaanalyse, in der 13 neuere randomisierte Studien zu der oben erwähnten Metaanalyse inkludiert wurden, konnte erneut gezeigt werden, dass VKA das Schlaganfallrisiko um 64 % senken (Hart et al., 2007).

Trotz der hohen Effektivität ist die Anwendung von VKA nicht unkompliziert und mit mehreren Problemen assoziiert. Ein wesentlicher Nachteil der VKA ist das relativ enge therapeutische Fenster und die hohe inter- und intraindividuelle Variabilität in der therapeutischen Dosis (Altiok and Marx, 2018; Lip, 2011b). Darüber hinaus interagieren VKA mit verschiedenen Nahrungsmitteln und mit vielen Arzneimitteln (AkdÄ, 2019). Es besteht eine Reihe von Medikamenteninteraktionen mit Verstärkung der Wirkung von VKA etwa durch Allopurinol, Erythromycin, Levothyroxin, nichtsteroidale Antirheumatika, Sulfonamide, Tetrazykline (zum Beispiel Sulfonylharnstoffe) und Valproat, sowie mit Abschwächung der Wirkung etwa durch Azathioprin, Barbiturate, Carbamazepin, Colestyramin, Glukokortikoiden und Rifampicin. Weiter sind Wechselwirkungen durch die Ernährung, z. B. Wirkungsabschwächung der VKA durch Alkohol und Vitamin-K-haltige Lebensmittel zu beachten (Altiok and Marx, 2018). Aus diesen Gründen muss eine regelmäßige Kontrolle der Medikamentenwirkung durch Bestimmung der „International Normalized Ratio“ (INR) durchgeführt werden, um Über- oder Unterdosierungen zu verhindern (AkdÄ, 2019). Selbst in gut überwachten Vergleichsstudien von VKA zu DOAK lag die Zeit im therapeutischen INR-Bereich (TTR, „time in therapeutic range“) im Mittel lediglich zwischen 55 und 65 % (Altiok and Marx, 2018).

Im Gegensatz zur VKA haben DOAK ein geringeres Interaktionspotential mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln und ein vorhersehbares und konsistentes pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Profil, was eine fixe Dosierung ohne regelmäßige Kontrolle von Gerinnungsparametern erlaubt (Paul et al., 2020). Zu den in Deutschland zugelassenen DOAK gehören folgende Medikamente: der direkte Thrombininhibitor Dabigatran und die drei direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban.

Die Effektivität von DOAK im Vergleich zu VKA konnte in den groß angelegten randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien nachgewiesen werden (Connolly et al., 2009a; Giugliano et al., 2013; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011). Sowohl für Dabigatran als auch für Edoxaban wurden zwei Dosierungen (110 mg oder 150 mg zweimal täglich respektive 60 mg oder 30 mg einmal täglich) getestet. Bei Rivaroxaban und Apixaban wurde nur eine Dosierung getestet (20 mg einmal täglich respektive 5 mg zweimal täglich). Für alle vier Medikamente konnte die Nichtunterlegenheit gegenüber VKA in Bezug auf die Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien nachgewiesen werden. Dabigatran in der Dosierung 2 x 150 mg und Apixaban waren sogar überlegen gegenüber VKA in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien. In einer Metanalyse der vier oben genannten Zulassungsstudien mit insgesamt 71683 Studienteilnehmern konnte zudem gezeigt werden, dass DOAK die Anzahl der Schlaganfälle oder systemischen Embolien im Vergleich zu VKA signifikant um 19 % verringerten, was hauptsächlich auf eine Verringerung der hämorrhagischen Schlaganfälle um 51% zurückzuführen war. Darüber hinaus verringerten DOAK auch signifikant die Gesamtmortalität um 10% und intrakranielle Blutungen um 52%, erhöhten jedoch gastrointestinale Blutungen um 25% (Ruff et al., 2014).

#### **1.4 Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation**

Die wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkung der OAK ist das erhöhte Blutungsrisiko, das zu erhöhter Morbidität und Mortalität führen kann (Bloemen et al., 2017). Jährlich erleiden etwa 1 bis 4 % der mit VKA behandelten Patienten schwere Blutungen (Halbritter et al., 2013). Klinisch relevante Blutungen treten bei bis zu 20 % der Patienten auf (Bloemen et al., 2017). Das Blutungsrisiko nimmt mit dem Alter zu: Bei Patienten, die älter als 75 Jahre sind, treten größere Blutungen häufiger auf als bei jüngeren Patienten: 5,1 bzw. 1 % pro Jahr (Levine et al., 2004). Das Blutungsrisiko steigt sogar noch weiter an, wenn VKA mit Thrombozytenaggregationshemmern kombiniert werden (Bloemen et al., 2017; Hallas et al., 2006).

Eine OAK mit DOAK ist ebenso mit erhöhtem Blutungsrisiko assoziiert. In den Zulassungsstudien der DOAK konnte allerdings gezeigt werden, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern jedes DOAK im Vergleich zur Therapie mit VKA mit einer

geringeren Rate an intrakraniellen Blutungen verbunden war (Bracey et al., 2018; Connolly et al., 2009a; Giugliano et al., 2013; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011). Dabigatran 150 mg zweimal täglich, Rivaroxaban 20 mg einmal täglich und Edoxaban 60 mg einmal täglich waren jedoch mit höheren Raten an gastrointestinalen Blutungen verbunden als VKA, während Edoxaban 30 mg einmal täglich niedrigere Raten an gastrointestinalen Blutungen aufwies im Vergleich zu VKA (Bracey et al., 2018). Eine Metaanalyse der Zulassungsstudien konnte ebenso zeigen, dass unter DOAK um 52% weniger intrakranielle Blutungen aber um 25% vermehrt gastrointestinale Blutungen auftraten (Ruff et al., 2014).

Sowohl in den VKA-Studien zur Schlaganfallprophylaxe, als auch in den DOAK-Zulassungsstudien wurden Patienten mit stark erhöhtem Blutungsrisiko ausgeschlossen, außerdem wurden die eingeschlossenen Patienten besonders sorgfältig überwacht (Connolly et al., 2009a; Giugliano et al., 2013; Granger et al., 2011; Lewalter et al., 2008; Patel et al., 2011), sodass das Blutungsrisiko einer Antikoagulationstherapie in der täglichen klinischen Praxis außerhalb von Studienbedingungen eher unterschätzt wird. In einer pharmakoepidemiologischen Studie des europäischen Forschungsnetzwerks für Pharmakoepidemiologie und Pharmakovigilanz unter Verwendung von longitudinalen Beobachtungsdaten von vier europäischen Ländern (Dänemark, Deutschland, Großbritannien und Spanien) zur Charakterisierung des Risikos schwerer Blutungen bei DOAK-Anwendern in einem realen Umfeld, an der mehr als 250000 Patienten teilnahmen, zeigte sich, dass die Behandlung mit DOAK einheitlich ein ähnliches Risiko für schwere Blutungen aufwies wie die Behandlung mit VKA (Souverein et al., 2021).

Auch leichte Blutungen beeinflussen das Sicherheitsprofil deutlich. In einer prospektiven Registerstudie mit 52032 Patienten mit Erstdiagnose Vorhofflimmern waren zwar schwere Blutungen mit dem höchsten Sterberisiko verbunden, aber auch klinisch relevante nicht schwere Blutungen und leichte Blutungen mit einem höheren Sterberisiko assoziiert im Vergleich zu Patienten ohne Blutungsereignisse. Die 30-Tage-Mortalität nach einer schweren Blutung war am häufigsten auf intrakranielle Blutungen zurückzuführen (Bassand et al., 2021).

Aus den oben genannten Gründen es ist unerlässlich, vor der Einleitung einer OAK eine sorgfältige Abwägung zwischen dem Nutzen und dem Blutungsrisiko zu führen. Es besteht ein Konsens, dass das Risiko für eine thromboembolische Komplikation mindestens 1 % pro Jahr betragen muss, damit eine OAK gerechtfertigt ist (Schumacher, 2019). Bei Patienten mit niedrigem Schlaganfallrisiko (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score = 0) überwiegt das Blutungsrisiko den Nutzen der OAK, sodass eine solche nicht empfohlen ist. Ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 2 (Männer) bzw. 3 (Frauen) wird bei fehlender Kontraindikation eine OAK empfohlen. Bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 1 (Männer) bzw. 2 (Frauen) kann eine OAK eingeleitet werden unter Berücksichtigung individueller Charakteristika, Blutungsrisiko und Patientenpräferenzen (Hindricks et al., 2020).

Um das Blutungsrisiko besser einschätzen zu können, wurden mehrere Scores entwickelt, wobei nur drei in Vorhofflimmern-Populationen abgeleitet und validiert wurden: HEMORR<sub>2</sub>HAGES (Leber- oder Nierenerkrankung (*engl.* **H**epatic or renal disease), Alkoholabusus (*engl.* **E**thanol abuse), maligne Erkrankung, hohes Alter (*engl.* **O**lder age ≥75 years), reduzierte Plättchenzahl oder -funktion, Reblutungsrisiko, unkontrollierte arterielle Hypertonie, Anämie, genetische Faktoren, erhöhtes Sturzrisiko, und Schlaganfall), HAS-BLED (arterielle Hypertonie, abnormale Nieren- oder Leberfunktion, Schlaganfall, Blutungsanamnese oder -neigung, Labile INR-Einstellung, Alter ≥ 65 (*engl.* **E**lderly), Medikamente (*engl.* **D**rugs)/Alkohol) und ATRIA (Antikoagulation und Risikofaktoren in Vorhofflimmern (*engl.* **A**nTicoagulation and **R**isk factors **I**n **A**trial fibrillation)). Aufgrund seiner einfachen Anwendung und besseren Vorhersagewertes gegenüber den anderen Scores empfiehlt die europäische Gesellschaft für Kardiologie seit 2010 die Verwendung des HAS-BLED-Scores (Camm et al., 2010). Ein weiterer Vorteil des HAS-BLED-Scores ist, dass er auf modifizierbare Risikofaktoren hinweist, die aktiv gesteuert oder behandelt werden können, um das Blutungsrisiko zu verringern (Camm et al., 2012b). Dieser Score wurde auf der Grundlage einer multivariaten Analyse an einer großen Zahl europäischer Patienten entwickelt, die im Rahmen des Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation untersucht wurden, um das Blutungsrisiko in dieser Bevölkerungsgruppe besser zu quantifizieren und ist in mehreren unabhängigen Kohorten validiert (Camm et al., 2012b; Friberg et al., 2012; Lip et al., 2011; Olesen et al., 2011; Pisters et al., 2010). Insbesondere korreliert er gut mit dem Risiko von intrakraniellen Blutungen (Camm et al., 2012b).

Mit dem HAS-BLED-Score kann das 1-Jahres-Risiko für schwere Blutungen (intrakranielle Blutungen, Krankenhausaufenthalt, Hämoglobinabfall > 2 g/l und/oder Transfusion) abgeschätzt werden (Pisters et al., 2010). Der Score vergibt jeweils 1 Punkt für Risikofaktoren, die nachweislich unabhängig voneinander das 1-Jahres-Risiko für schwere Blutungen erhöhen. Folgende Risikofaktoren wurden identifiziert: nicht kontrollierte arterielle Hypertonie (systolischer Blutdruck > 160 mmHg), Nieren-/Leberfunktionsstörung (jeweils ein Punkt, maximal zwei Punkte; eine Nierenfunktionsstörung wurde dabei definiert als Dialysepflichtigkeit, Z. n. Nierentransplantation oder Serumkreatinin  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$  (2,26 mg/dl), eine Leberfunktionsstörung wurde definiert als das Vorhandensein einer chronischen Lebererkrankung (z. B. Leberzirrhose) oder bei biochemischem Nachweis einer signifikanten Leberfunktionsstörung (Erhöhung des Bilirubins über das Zweifache der oberen Normgrenze in Kombination mit einer Erhöhung der Aspartataminotransferase /Alaninaminotransferase/alkalischen Phosphatase über das Dreifache der oberen Normgrenze), Schlaganfall in der Anamnese (insbesondere lakunärer Schlaganfall), Blutungsanamnese oder Blutungsneigung (Anämie), labile INR-Einstellung (d. h. Zeit im therapeutischen INR-Bereich < 60 %), hohes Alter (> 65 Jahre), gleichzeitige Einnahme von Medikamenten (Thrombozytenaggregationshemmer, nichtsteroidale Antirheumatika) oder Alkoholexzess (ein Punkt jeweils für Drogen- oder Alkoholexzess, maximal zwei Punkte) (Pisters et al., 2010). Die höchstmögliche Punktzahl ist 9. Ab einer Punktzahl von 3 ist von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen (Tabelle 3 und 4).

**Tabelle 3 Klinische Charakteristika für die Zusammensetzung des HAS-BLED-Blutungsrisiko-Scores (modifiziert nach (Pisters et al., 2010))**

Buchstabe	Klinisches Charakteristikum	Punkte
H	Hypertonie	1
A	Abnormale Nieren-/Leberfunktion (jeweils 1 Punkt)	1 oder 2
S	Schlaganfall in der Anamnese	1
B	Blutung in der Anamnese	1
L	Labile INR-Einstellung	1
E	Hohes Alter > 65 Jahre (Elderly)	1
D	Medikamente (Drugs) oder Alkohol (jeweils 1 Punkt)	1 oder 2

**Tabelle 4 Das 1-Jahres-Risiko für schwere Blutungen bei Patienten mit Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom HAS-BLED-Score in der Euro Heart Survey (modifiziert nach (Pisters et al., 2010) und (Lip, 2011a))**

HAS-BLED-Score	Anzahl der Patienten	Anzahl der Blutungen	Blutungen pro 100 Patienten-Jahre
0	789	9	1,13
1	1286	13	1,02
2	744	14	1,88
3	187	7	3,74
4	46	4	8,70
5-9	Daten unzureichend wegen geringerer Patientenzahl		

## 1.5 Vorhofohrverschluss zur thromboembolischen Prophylaxe

### 1.5.1 Rationale

Obwohl die OAK das mit Vorhofflimmern assoziierte Schlaganfallrisiko nachweislich reduziert, kann diese Therapie bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko nach Nutzen-Risiko-Abwägung aufgrund der überproportionalen Erhöhung des Blutungsrisikos kontraindiziert sein (Hindricks et al., 2020). In der Tat gibt es aktuelle Hinweise, dass durchschnittlich nur 70 % der Vorhofflimmernpatienten mit hohem Schlaganfallrisiko OAK einnehmen, in einigen Studien sogar bis 50 % der Patienten trotz Indikation gar keine OAK einnehmen (O'Brien et al., 2014; Ogilvie et al., 2010). Manche Patienten erleiden außerdem thromboembolische Ereignisse trotz einer wirksamen OAK (Kirchhof et al., 2016; Wańkiewicz et al., 2019). Um bei diesen Patienten das Schlaganfallrisiko zu senken, bietet sich aus anatomisch-pathophysiologischen

Überlegungen an, das linke Vorhofohr (*engl.* left atrial appendage, LAA) zu verschließen.

Das LAA ist eine fingerartige Ausstülpung des linken Vorhofs. In den meisten Herzen erstreckt sich das LAA zwischen der anterioren und der lateralen Wand des linken Vorhofs und seine Spitze ist nach anterior-superior gerichtet, wobei es den linken Rand des rechtsventrikulären Ausflusstrakts oder den Truncus pulmonalis und den Hauptstamm der linken Koronararterie oder den Ramus circumflexus überlappt (Abbildung 1). Meistens hat das LAA eine klar definierte Öffnung, die zu einem Halsbereich führt, der sich zum Körper des LAA hin öffnet. Es hat morphologisch keine einheitliche Form (Beigel et al., 2014). Diese unterschiedlichen Formen wurden strukturell in vier morphologische Typen klassifiziert: "Chicken Wing" als der häufigste (48 %), gefolgt von "Cactus" (30 %), "Windsock" (19 %) und "Cauliflower" (3 %) (Di Biase et al., 2012) (Abbildung 2).

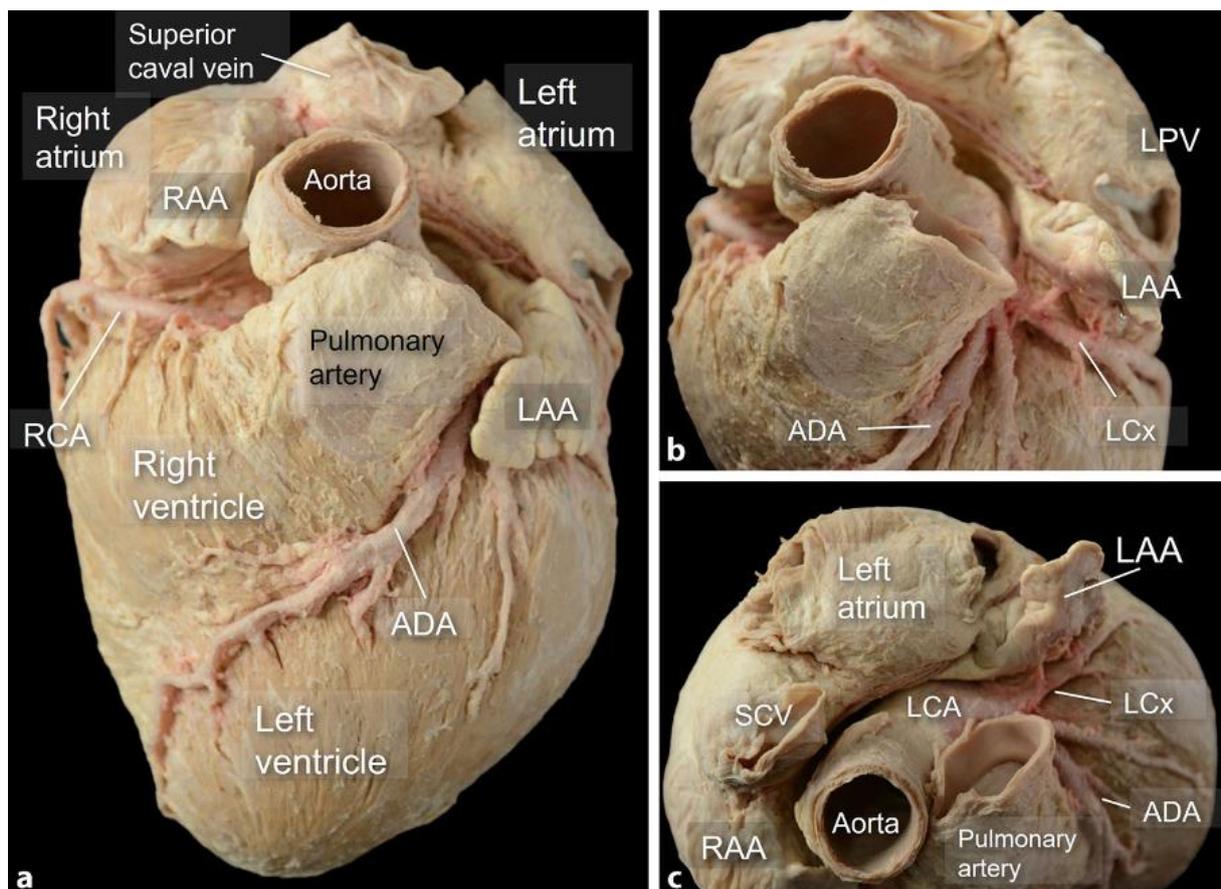
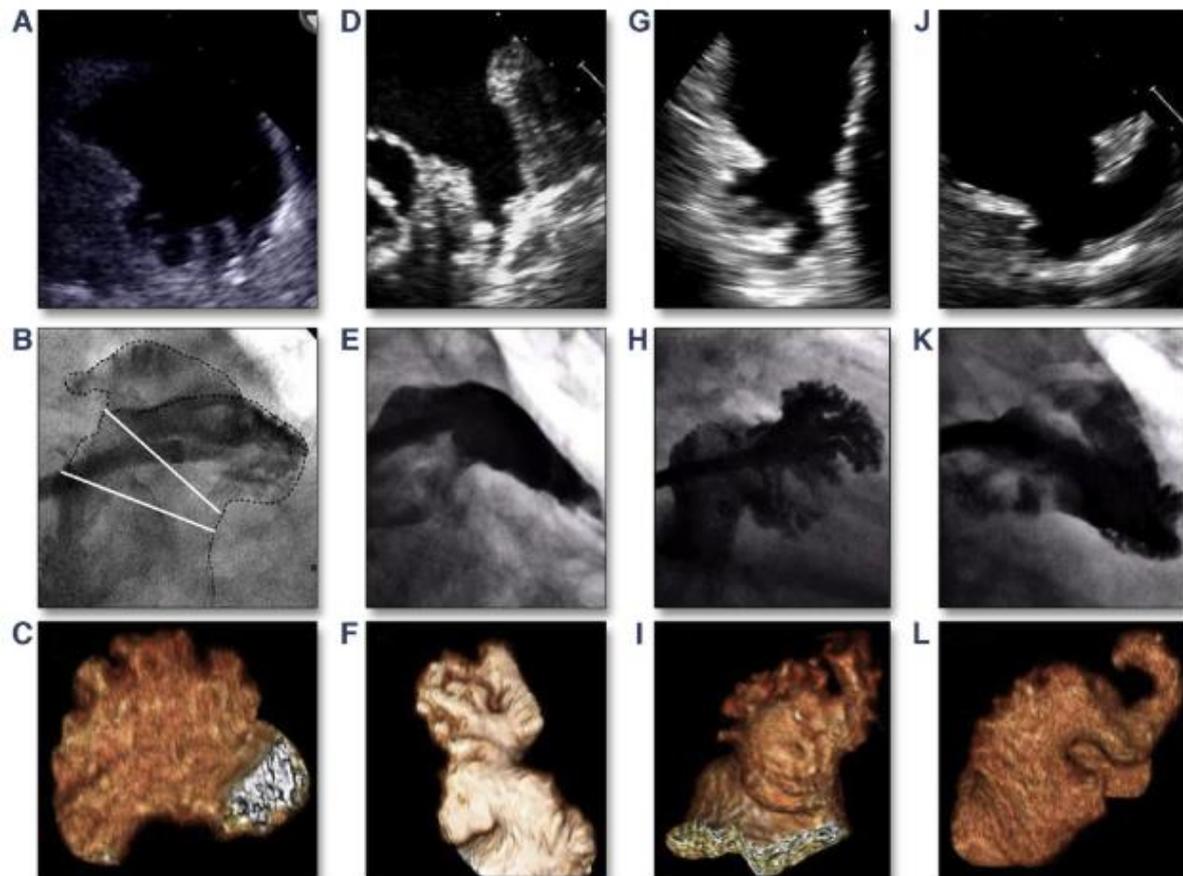


Abbildung 1: Anatomie des linken Vorhofohres (nach (Gonzalez-Casal et al., 2022)).



**Abbildung 2: Morphologien des linken Vorhofes:** Die vier verschiedenen Morphologien des linken Vorhofes, dargestellt durch transösophageale Echokardiographie (oben), Angiographie (Mitte) und 3D-Computertomographie (unten). Cauliflower (A bis C), Windsock (D bis F), Cactus (G bis I) und Chicken Wing (J bis L); nach (Beigel et al., 2014)

Es konnte bereits gezeigt werden, dass bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern die überwiegende Mehrheit der Thromben im LAA lokalisiert sind (Glikson et al., 2020). In einer Studie mit 1288 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, bei denen entweder eine transösophageale Echokardiographie (TEE) oder eine Autopsie durchgeführt wurde, konnte bei 222 Patienten eine Thrombusbildung festgestellt werden, von denen 91 % im LAA lokalisiert waren (Blackshear and Odell, 1996; Glikson et al., 2020). Dies wurde durch eine umfassendere Metaanalyse bestätigt, die zeigte, dass 89 % der Thromben des linken Vorhofbereichs im LAA lokalisiert waren (Glikson et al., 2020; Mahajan et al., 2012). Durch die Echtzeitbeobachtung einer Embolisation eines Thrombus im LAA während einer TEE-Untersuchung mit einem nachfolgend entstandenen Schlaganfall konnte außerdem nachgewiesen werden, dass Thromben im LAA in den zerebralen Kreislauf embolisieren können (Glikson et al., 2020; Parekh et al., 2006).

Die Ursachen dafür sind vielfältig und lassen sich in der Virchow-Trias zusammenfassen (Störung der Hämodynamik/Stauung, Endothelschädigung und Hyperkoagulabilität) (Regazzoli et al., 2015; Watson et al., 2009). Die normale Kontraktion des LAA während des Sinusrhythmus und ein adäquater Blutfluss innerhalb des LAA verringern das Risiko der Thrombenbildung in seinem Hohlraum. Eine Thrombenbildung im LAA ist wahrscheinlicher, wenn die Kontraktilität reduziert ist und eine Stase vorliegt (Beigel et al., 2014). Im Rahmen des Vorhofflimmerns kommt es zu einem Umbauprozess (*engl.* Remodeling), was sich in einer Dilatation und Abnahme der Kontraktilität und Funktion des LAA manifestiert (Beigel et al., 2014). Das LAA funktioniert dann wie eine statische Tasche (*engl.* Pouch) mit einer reduzierten oder gar fehlenden Entleerung, was zu Stagnation und Thrombose prädisponiert (Beigel et al., 2014; Garcia-Fernandez et al., 1992).

Eine reduzierte LAA-Spitzenflussgeschwindigkeit, welche auf eine Stase hinweist, gilt als einer der stärksten unabhängigen Prädiktoren für ein erhöhtes Thromboembolierisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern (Takada et al., 2001; Zabalgoitia, 1998). Es gibt darüber hinaus zunehmende Evidenz für das Vorliegen eines prothrombotischen Zustands bei Vorhofflimmern, wobei nicht klar ist, was den prothrombotischen Zustand fördert. Es wird eine Reihe von Mechanismen in Betracht gezogen einschließlich Entzündung, Wachstumsfaktoren, Stickstoffmonoxid und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Glikson et al., 2020; Khan and Lip, 2019; Watson et al., 2009). Schließlich führt das Vorhofflimmern zu Schädigungen, Fibrose und Entzündungen des Endothels des linken Vorhofs, insbesondere des LAA, was möglicherweise die Thrombogenese fördert (Frustaci et al., 1997; Khan and Lip, 2019; Watson et al., 2009). Zusätzlich zu diesen Faktoren wurden auch die Form und Größe des LAA als zusätzliche Risikofaktoren identifiziert. Es wurde festgestellt, dass die Chicken-Wing-Morphologie mit einer um 79 % geringeren Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls/einer TIA in der Anamnese assoziiert ist. Im Gegensatz dazu ist die Cauliflower-Morphologie am häufigsten mit einem embolischen Ereignis assoziiert (Beigel et al., 2014; Di Biase et al., 2012).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Rationale für das Bestreben, das LAA zur Schlaganfallprävention zu verschließen, sich aus drei Elementen

zusammensetzt: dem Konzept, dass Vorhofflimmern Schlaganfälle verursacht, dem Konzept, dass Schlaganfälle mit Thrombenbildung im LAA assoziiert sind und dass diese Thromben durch Embolisation in den zerebralen Kreislauf Schlaganfälle verursachen (Glikson et al., 2020).

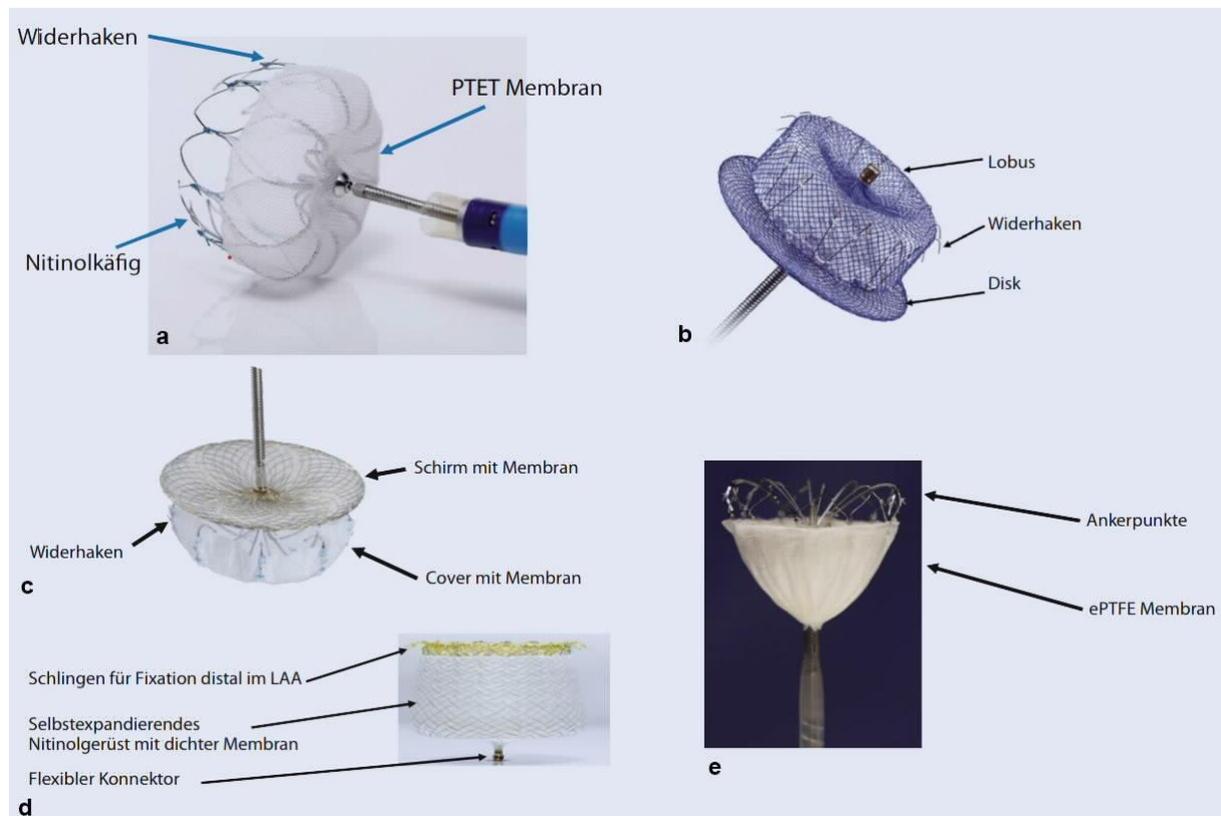
### **1.5.2 Beschreibung des Verfahrens**

Grundsätzlich kann das LAA entweder chirurgisch oder interventionell endovaskulär verschlossen werden. Bis vor zwei Jahrzehnten konnte das LAA nur chirurgisch verschlossen werden. Mehrere chirurgische Techniken haben sich über die Jahrzehnte entwickelt. Dabei wird entweder begleitend zum offenen herzchirurgischen Eingriff oder im Rahmen von minimal-invasiver Rhythmuschirurgie das LAA entfernt oder verschlossen. Bei der Exzision wird das LAA vollständig amputiert, während bei der Exklusion/Okklusionstechnik der Hohlraum des LAA vom Kreislauf isoliert wird (Salzberg et al., 2017).

Der erste perkutane endovaskuläre LAA-Verschluss wurde am 30. August 2001 durch den Elektrophysiologen Michael Lesh mit einem Okkluder namens PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occluder) durchgeführt. Der PLAATO-Okkluder wurde jedoch aus kommerziellen Gründen eingestellt und dann vom Markt genommen (Regazzoli et al., 2015; Sievert et al., 2002).

Es gibt mittlerweile eine Vielzahl verschiedener LAA-Okkluder. Hierzu zählen das Watchman™-Device (Boston Scientific, Natick, Massachusetts, Vereinigte Staaten), das Amplatzer™ Amulet™-Device (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, Vereinigte Staaten), das Lambre™-Device (Lifetech, Carlsbad, Kalifornien, Vereinigte Staaten), das Occlutech®-Device (Occlutech, Jena, Deutschland) sowie das WaveCrest®-Device (Biosense Webster, Irvine, Kalifornien, Vereinigte Staaten) (Abbildung 3). Die Systeme unterscheiden sich im Konzept des Verschlusses des LAA. Ein Teil der Systeme wird in das Vorhofrohr eingebracht und schließt mit dem Eingang des Vorhofrohrs ab. So bestehen Watchman™- und Occlutech®-Systeme aus einer einzigen Einheit und werden komplett implantiert, andere haben zusätzlich eine Scheibe (*engl.* Disc), die als Deckel auf den Eingang des LAA gelegt wird. Beim Amulet™- und Lambre™-Device wird der zur Fixierung bestimmte Teil primär

implantiert und dann die abdichtende Scheibe auf dem Eingang entfaltet. Beim WaveCrest®-System wird zuerst der abdichtende Teil des Devices im Eingang des LAA platziert und im Anschluss der fixierende Teil des Ankersystems in den Korpus des LAA ausgefahren.



**Abbildung 3: Übersicht der verschiedenen Vorhofokkludersysteme. a: Watchman™, b: Amplatzer™ Amulet™, c: Lambre™, d: Occlutech®, e: WaveCrest®; modifiziert nach (Sick and Lewalter, 2017)**

Die Implantation des LAA-Okkluders selbst wird in der Regel in tiefer Sedierung mit oder in Allgemeinnarkose durchgeführt, je nach strukturellen Voraussetzungen des jeweiligen Zentrums, da während der Prozedur eine TEE-Untersuchung zur Lagekontrolle des Devices und zur Vermeidung von Komplikationen durch rechtzeitige Erkennung von Thromben oder Perikardergüssen üblich ist (Bovill, 2006; Sick and Lewalter, 2017; Sumler et al., 2013). Nach lokaler Anästhesie der Leistenregion wird zunächst eine venöse Schleuse gelegt. Anschließend wird ein Führungskatheter zum rechten Vorhof geführt. Nach einer transseptalen Punktion im Bereich des Foramen ovale wird der Katheter in den linken Vorhof vorgeschoben. Danach wird das LAA sondiert und über ein spezielles Applikationssystem wird der LAA-Okkluder eingebracht. Die ganze Prozedur wird unter TEE- und Fluoroskopie-Kontrolle

durchgeführt. Durch die Implantation eines LAA-Okkluders wird eine Abtrennung des LAA vom systemischen Kreislauf mit dem Ziel einer systemischen Embolisation aus dem LAA zu verhindern erreicht.

### 1.5.3 Evidenz

Die bisher veröffentlichte Evidenz zum endovaskulären Verschluss des LAA (*engl.* left atrial appendage closure, LAAC) besteht aus drei randomisierten kontrollierten Studien, die die Effektivität und Sicherheit des LAA-Verschlusses gegenüber einer OAK untersuchten, sowie einigen großen Registern und einer Reihe kleinerer mono- und multizentrischer Register und Fallserien. Die zwei randomisierten Studien PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) (Holmes et al., 2009) und PREVAIL (Watchman LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy) (Holmes et al., 2014) untersuchten das WATCHMAN™-Device gegenüber VKA bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einer Indikation für eine orale Antikoagulationstherapie. Die unlängst publizierte randomisierte Studie PRAGUE-17 (Left Atrial Appendage Closure vs. Novel Anticoagulation Agents in Atrial Fibrillation) (Osmancik et al., 2020) untersuchte die drei hauptsächlich verwendeten Systeme zum LAA-Verschluss (Amulet™, Watchman™ oder der neuere Watchman-FLX™) gegenüber DOAK (hauptsächlich Apixaban) bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko. Für die anderen Systeme gibt es aktuell keine randomisierten Daten. Für das Amplatzer™ Amulet™-System wurde kürzlich die Amulet IDE-Studie (Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis) (Lakkireddy et al., 2021) publiziert, die das Amplatzer™ Amulet™-System mit dem Watchman™-System verglich.

Die PROTECT-AF-Studie war die erste randomisierte Studie, welche das Watchman™-System auf statistische Nichtunterlegenheit gegenüber einer OAK mit Warfarin bei 707 Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHADS<sub>2</sub>-Score  $\geq 1$  mittels einer 2:1-Randomisierung zwischen 2005 und 2008 testete. Die Okkludergruppe erhielt Warfarin für 45 Tage und ASS nach der Implantation, danach ASS und Clopidogrel bis 6 Monate nach der Intervention und anschließend ASS auf Dauer. Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 18 Monaten und einer Kumulation von 1065 Patientenjahren

zeigte sich zunächst eine statistisch signifikante Nichtunterlegenheit für das Watchman™-System im Vergleich zur OAK für den primären kombinierten Wirksamkeitsendpunkt aus ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod oder systemischer Embolie: Dieser wurde in 3,0 % nach LAAC vs. 4,9 % unter OAK erreicht. Die Gesamt-Schlaganfallrate betrug in beiden Gruppen 3,2 pro 100 Patientenjahre, wobei in der LAAC-gruppe mutmaßlich aufgrund von Device-Thromben und intraprozeduralen Schlaganfällen mehr ischämische (2,2 vs. 1,6 pro 100 Patientenjahre), aufgrund der gestoppten OAK jedoch weniger hämorrhagische (0,1 vs. 1,6 pro 100 Patientenjahre) Schlaganfälle auftraten. Der primäre Sicherheitsendpunkt, zusammengesetzt aus den schweren periprozeduralen Komplikationen und schweren Blutungen trat in der Implantationsgruppe häufiger auf (7,4 vs. 4,4 pro 100 Patientenjahre), was auf perioperative Komplikationen zurückzuführen war (Glikson et al., 2020; Gloekler et al., 2017; Holmes et al., 2009). Nach einem verlängerten Beobachtungszeitraum von 3,8 Jahren mit nunmehr 2621 Patientenjahren lag der primäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkt bei 2,3 pro 100 Patientenjahre in der Implantationsgruppe im Vergleich zu 3,8 pro 100 Patientenjahre in der Warfarin-Gruppe, sodass der LAAC die Kriterien für Nichtunterlegenheit und Überlegenheit im Vergleich zu Warfarin bei der Verhinderung von Schlaganfällen, systemischen Embolien und kardiovaskulärem Tod sowie Überlegenheit bei der kardiovaskulären und Gesamtmortalität erfüllte (Reddy et al., 2014).

Aufgrund der relativ hohen Komplikationsrate in der PROTECT-AF-Studie wurde von der US-amerikanischen Food and Drug Administration im Hinblick auf eine Zulassung eine zweite randomisierte Studie gefordert, die als PREVAIL-Studie veröffentlicht wurde (Gloekler et al., 2017). In dieser Studie wurden 407 Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score von  $\geq 2$  entweder zur OAK mit Warfarin oder einem LAAC mittels Watchman™-system randomisiert, wobei das gleiche Antikoagulations- und Thrombozytenaggregationsschema angewandt wurde wie bei der PROTECT-AF-Studie. Das Watchman™-System wurde in 95,1% der Fälle erfolgreich implantiert. Nach 18 Monaten war der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Schlaganfall, systemische Embolie, kardiovaskulärer oder ungeklärter Tod) nicht erreicht, am ehesten erklärt durch die viel niedriger als erwartet ausfallende Ereignisrate in der Warfarin-Gruppe. Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt Schlaganfälle oder systemische Embolien > 7 Tage nach der Implantation wurde erreicht. Die frühen Sicherheitsereignisse in der

WATCHMAN™-Gruppe waren niedriger als in der PROTECT-AF-Studie und erfüllten die vordefinierten Nichtunterlegenheitskriterien für die Sicherheit (Glikson et al., 2020; Holmes et al., 2014).

Die 5-Jahres-Outcomedaten der PROTECT-AF- und PREVAIL-Studien wurden schließlich in einer Metaanalyse untersucht. Das Watchman™-System war gegenüber OAK mit Warfarin nicht unterlegen in Bezug auf den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, systemischen Embolien, kardiovaskulärem oder ungeklärtem Tod. Die Rate der ischämischen Schlaganfälle/systemischen Embolien war unter LAAC numerisch höher, aber dieser Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz. Die Unterschiede bei hämorrhagischen Schlaganfällen, behindernden/tödlichen Schlaganfällen, kardiovaskulärem/ungeklärtem Tod, Gesamtmortalität oder postprozeduralen Blutungen lassen jedoch das Watchman™-System (Reddy et al., 2017) favorisieren.

Die oben genannten und für lange Zeit einzigen randomisierten LAAC-Studien waren durch Hersteller gesponsert und untersuchten nur das Watchman™-System gegenüber Warfarin. Die randomisierte PRAGUE-17-Studie untersuchte LAA-Okkluder unterschiedlicher Hersteller gegenüber DOAK bei Patienten mit Vorhofflimmern mit einer Indikation zur OAK und hohem Schlaganfall- und/oder Blutungsrisiko (stattgehabte Blutung mit der Notwendigkeit einer Intervention oder Hospitalisation, systemische Embolisation unter OAK und/oder CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 3$  und HAS-BLED-Score  $> 2$ ). Insgesamt wurden 402 Patienten eingeschlossen. Die Patienten, die in die LAAC-Gruppe randomisiert wurden, erhielten entweder ein Amplatzer™ Amulet™- (61,3 %), Watchman™- (35,9 %) oder das neuere Watchman-FLX™-System (2,8%). Die Auswahl des Systems lag im Ermessen des Implantateurs. Die in die DOAK-Gruppe randomisierten Patienten erhielten am häufigsten Apixaban (95,5 %). Die restlichen Patienten erhielten Dabigatran (4,0 %) oder Rivaroxaban (0,5 %). Die mediane Beobachtungszeit betrug 19 Monate. Der LAAC war gegenüber DOAK nicht unterlegen in Bezug auf den primären kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) oder TIA, systemischer Embolie, klinisch signifikanter Blutung, kardiovaskulärem Tod oder signifikanten periprozeduralen oder Device-assoziierten Komplikationen. Es gab ebenso keine

Unterschiede zwischen den Gruppen bei den Komponenten des kombinierten Endpunkts (Osmancik et al., 2020).

Ein direkter Vergleich der beiden am häufigsten verwendeten Systeme Watchman™ und Amplatzer™ Amulet™ erbrachte die randomisierte kontrollierte Amulet IDE Studie. 1878 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko wurden 1:1 randomisiert. Die primären Endpunkte umfassten einen Sicherheitsendpunkt (kombiniert aus prozedurbedingten Komplikationen, gesamtter Mortalität oder schweren Blutungen nach 12 Monaten), einen Wirksamkeitsendpunkt (kombiniert aus ischämischem Schlaganfall oder systemischer Embolie nach 18 Monaten) und einen Wirkmechanismus-Endpunkt (erfolgreiche Device-basierte LAA-Okklusion (Peridevice-Leak  $\leq$  5 mm) nach 45 Tagen). Der Amplatzer™ Amulet™-Okkluder war hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit der Schlaganfallprävention bei nicht valvulärem Vorhofflimmern dem Watchman™-Okkluder nicht unterlegen und bei der erfolgreichen Device-basierten LAA-Okklusion überlegen. Die prozedurbedingten Komplikationen waren beim Amulet™-Okkluder höher und nahmen mit der Erfahrung des Operateurs ab.

Daten aus dem multizentrischen LAARGE-Register (Left Atrium Appendage Occluder Register - GErmany) ergaben, dass der LAAC auch bei Patienten mit Begleiterkrankungen wie chronischer Nieren- oder Herzinsuffizienz mit vergleichbarer Effektivität eingesetzt werden kann (Fastner et al., 2021; Fastner et al., 2020a). Zudem hatten die typischen LAA-Morphologien keinen Einfluss auf den Prozedurerfolg, wohingegen atypische Morphologien wiesen eine niedrigere Erfolgsrate auf (Fastner et al., 2018).

#### **1.5.4 Aktuelle Indikationsstellung zur Vorhofokkluderimplantation**

Die zum Zeitpunkt der in dieser Arbeit erfassten Patienteneinschlüsse gültige Vorhofflimmern-Leitlinie aus dem Jahr 2012 der europäischen Gesellschaft für Kardiologie empfahl den interventionellen LAAC bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit hohem Schlaganfallrisiko und Kontraindikation für eine langfristige OAK (Empfehlungsgrad IIb (Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt), Evidenzgrad B (Daten aus einer randomisierten Studie

oder mehreren großen nicht randomisierten Studien)) (Camm et al., 2012b; Hindricks et al., 2020).

In einem Expertenkonsens der European Heart Rhythm Association sowie der European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions wurde diese Empfehlung konkretisiert (Glikson et al., 2020). Folgende klinische Situationen wurden identifiziert in denen die Implantationen eines LAA-Okkluders in Frage kommen kann:

- Patienten mit einer Kontraindikation gegen eine OAK
- Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko unter chronischer OAK
- Patienten mit fehlender OAK-Compliance (ablehnende Patienten oder Patienten, die nicht in der Lage sind OAK einzunehmen)
- OAK nicht effizient (Schlaganfall unter OAK)

### **1.5.5 Postprozedurale antithrombotische Therapie**

Ziel der antithrombotischen Therapie nach der Implantation eines LAA-Okkluders ist die Verhinderung einer Device-assoziierten Thrombose bis zur vollständigen Epithelialisierung des Okkluders. Nach der Implantation wurde ursprünglich die antithrombotische Therapie nach dem Schema der PROTECT-AF-Studie durchgeführt. Dieses Schema ist allerdings dahingehend problematisch, dass die Implantation eines LAA-Okkluders in Deutschland hauptsächlich bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko und einer absoluten Kontraindikation gegen eine OAK durchgeführt wird (Bergmann and Israel, 2017). Bei den meisten mit LAAC versorgten Patienten steht daher der Wunsch nach einer Therapie im Vordergrund, die möglichst geringe Blutungsrisiken aufweist. Ein kompletter Verzicht auf eine OAK und auch eine zeitlich begrenzte Therapie mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) sind daher wünschenswert. In der später publizierten ASAP-Studie (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology) waren die Ergebnisse einer DAPT mit ASS und einem Thienopyridin (Clopidogrel oder Ticlopidin) für 6 Monate nach LAAC gleich sicher wie das PROTECT-AF-Schema (Reddy et al., 2013). Auf dieser Basis hat sich in Europa die DAPT-Behandlung nach LAAC durchgesetzt (Bergmann and Israel, 2017; Reddy et al., 2013).

In einer nach Abschluss dieser Arbeit veröffentlichten Empfehlung der Arbeitsgruppe Kardiovaskuläre Hämostase und Antithrombotische Therapie der Deutschen

Gesellschaft für Kardiologie, welche auf Beobachtungsdaten und Expertenmeinungen sowie dem oben genannten Positionspapier basiert, wird aktuell als Standardtherapie für die meisten Patienten nach LAAC eine DAPT für nur noch 3 Monate bis zu einer Kontrollbildgebung mittels TEE oder Computertomographie empfohlen. Da die zentrale Zielsetzung des LAAC die Verhinderung von kardioembolischen Ereignissen ist, meist bei Patienten mit deutlich erhöhtem Schlaganfallrisiko, ist eine Nachkontrolle mit geeigneter Bildgebung (TEE oder CT) zum Ausschluss einer Device-assoziierten Thrombose nach etwa 3 Monaten obligat. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Device-assoziierte Thrombose kann diese auch früher erfolgen (z. B. nach 6 Wochen). Zeigt sich die Kontrolle unauffällig, sollte nach 3 Monaten die antithrombotische Therapie als Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel zumindest für 6 Monate fortgesetzt werden. (Hochholzer et al., 2021) Bei einem extrem hohen Blutungsrisiko, insbesondere bei einer Vorgeschichte einer schweren spontanen und/oder intrakraniellen Blutung mit hohem Rezidivrisiko, kann eine Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel erwogen werden. Bei Patienten mit hohem thromboembolischem Risiko (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score > 4) oder Risikofaktoren für eine Device-assoziierte Thrombose (z. B. unvollständige Abdeckung der LAA-Öffnung, Vorgeschichte eines embolischen Schlaganfalles oder Herzinsuffizienz mit hochgradig reduzierter Ejektionsfraktion) kann eine OAK vorzugsweise mit einem DOAK für mindestens 6 Wochen erwogen werden, falls das Blutungsrisiko dies zulässt (Hochholzer et al., 2021).

## **1.6 Fragestellungen dieser Arbeit**

Der LAAC ist eine validierte Alternative zur OAK zur Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, einem erhöhten Schlaganfallrisiko und erhöhtem Blutungsrisiko bzw. anderen OAK-Kontraindikationen. Diese Intervention wird allerdings in der klinischen Praxis nicht bei allen Patienten durchgeführt, die aus diesem Grund in einem Zentrum vorgestellt werden. Es gibt bisher keine Daten, die die Rate der hiervon betroffenen Patienten sowie die Gründe für die Nichtdurchführung eines LAAC untersuchten.

Folgende Fragestellungen werden im Rahmen dieser Arbeit untersucht:

- Wie hoch ist die Rate der Patienten, die nach Evaluation keinen LAAC erhalten?
- Welche Gründe führen dazu, dass bei Patienten mit einer vorliegenden Indikation zum LAAC dieser nicht durchgeführt wird?
- Gibt es Unterschiede bei den Komplikationsraten während einer einjährigen Nachbeobachtungsphase zwischen den Patienten, die einen LAAC erhielten und den Patienten, welche die Intervention trotz bestehender Indikation und fehlender Kontraindikation ablehnten?

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Einschlusskriterien**

Diese Arbeit basiert auf einer retrospektiven Beobachtungsstudie, die als monozentrisches Register aufgesetzt wurde (Fastner et al., 2020b). In diesem Register wurden konsekutiv 200 Patienten eingeschlossen, die zwischen April 2014 bis April 2015 zur Evaluation eines LAAC in die kardiologische Klinik des Universitätsklinikums Mannheim (Zentrum) überwiesen wurden. Ein weiteres Einschlusskriterium war ein Patientenalter  $\geq 18$  Jahren. Da dieses Register darauf abzielte, die Ursachen für die Nichtimplantation des Vorhofohrkluders bei allen Patienten, die aus diesem Grund überwiesen worden waren, zu bewerten, wurden keine spezifischen Ausschlusskriterien definiert.

Die Durchführung der Beobachtungsstudie wurde von der Ethikkommission II der Universität Heidelberg an der Medizinischen Fakultät Mannheim genehmigt (Referenznummer: 2014-402M-MA-§ 23b MPG). Aufgrund des retrospektiven Charakters dieses Registers wurde keine schriftliche Einwilligung eingeholt, was jedoch im Einklang mit der Entscheidung der oben genannten medizinischen Ethikkommission stand.

### **2.2 Strategie des klinischen Evaluationsprozesses**

Zur Evaluation aller zur Implantation eines Vorhofohrkluders überwiesenen Patienten wurde in der klinischen Routine ein dreistufiger Evaluationsprozess angewendet (Tabelle 5). In jedem Schritt war ein Ausschluss von der Intervention möglich.

#### **2.2.1 Schritt 1**

In diesem Schritt wurde bei jedem Patienten durch Analyse der Patientenanamnese und der Vorbefunde überprüft, ob die Indikation zum LAAC nach den gültigen Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie erfüllt ist.

Ein hohes Schlaganfallrisiko wurde angenommen, wenn bei Patienten mit Vorhofflimmern ein CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 2$  bei Männern und  $\geq 3$  bei Frauen vorlag. Kontraindikationen für eine langfristige OAK wurden wie folgt definiert: stattgehabte klinisch relevante Blutungsereignisse mit Rezidivneigung, hohes Blutungsrisiko ermittelt durch einen hohen HAS-BLED-Score von  $\geq 3$ , hohes Sturzrisiko z. B. bei geriatrischen Patienten oder bei Patienten mit Epilepsie, Vorhofflimmern-bedingte thromboembolische Ereignisse trotz adäquater OAK oder die Ablehnung einer OAK trotz ausführlicher Aufklärung des Patienten zum individuellen Nutzen dieser Therapie. Die Verschreibung eines DOAK anstatt eines VKA wurde bei allen in Frage kommenden Patienten berücksichtigt. Weiterhin wurden in diesem Schritt Patienten ausgeschlossen, bei denen eine andere Indikation zur langfristigen OAK neben Vorhofflimmern bestand (z. B. rezidierte Lungenarterienembolie oder tiefe Beinvenenthrombose). Darüber hinaus wurden in diesem Schritt prozedurspezifische Kontraindikationen für die Durchführung eines LAAC berücksichtigt und folgende Patienten diesbezüglich ausgeschlossen: Patienten mit einer ungeeigneten anatomischen Morphologie des LAA nach den Implantationskriterien der Hersteller, das Vorhandensein eines Thrombus im LAA trotz adäquater Antikoagulation für  $\geq 4$  Wochen sowie das Bestehen einer Indikation zur zeitnahen herzchirurgischen Operation mit der Möglichkeit einer chirurgischen Okklusion oder Exzision des LAA (Tabelle 5).

### **2.2.2 Schritt 2**

Zur Beurteilung des möglichen effektiven klinischen Nutzens eines LAAC wurde jeder Patient in einem interdisziplinären Team besprochen. Einzelfallspezifisch waren hierbei neben dem erfahrenen Team der interventionellen Kardiologie die ärztlichen Kollegen der Gastroenterologie, Geriatrie, Neurologie oder Onkologie involviert. Multimorbide Patienten mit einer reduzierten Lebenserwartung ( $< 1$  Jahr) sowie multimorbide Patienten mit einem hohen interventionellen Risiko wie z. B. Patienten mit hochgradig reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF)  $< 30\%$  wurden in diesem Schritt ausgeschlossen. Unklare Fälle wurden interdisziplinär besprochen.

### 2.2.3 Schritt 3

In diesem letzten Schritt des klinischen Evaluationsprozesses wurden alle verbliebenen Patienten in einem umfassenden ärztlichen Gespräch einerseits über die Rationale der Implantation eines LAA-Okkluders nach dem aktuellen medizinischen Kenntnisstand, die interventionelle Vorgehensweise der Implantation und die allgemeinen und spezifischen prozeduralen Komplikationen als auch über die möglichen Therapiealternativen (bis hin zur Unterlassung jeglicher prophylaktischer Therapie) aufgeklärt. Das schriftliche Einverständnis wurde mit einer für einen Elektiveingriff üblichen Bedenkzeit von mindestens 24 Stunden eingeholt.

**Tabelle 5: Klinischer dreistufiger Evaluationsprozess (nach (Fastner et al., 2020b))**

<p><b>Schritt 1: Überprüfung der leitliniengerechten Indikation und des Fehlens jeglicher Kontraindikation zur Absetzung der oralen Antikoagulation oder zum interventionellen Vorhofohrverschluss</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein von nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score <math>\geq 2</math> bei Männern und <math>\geq 3</math> bei Frauen</li> <li>• Vorhandensein von einer Kontraindikation zur langfristigen oralen Antikoagulation <ul style="list-style-type: none"> <li>- HAS-BLED-Score <math>\geq 3</math></li> <li>- Klinisch relevante Blutungsereignisse mit Rezidivneigung</li> <li>- Hohes Sturzrisiko</li> <li>- thromboembolische Ereignisse trotz adäquater oraler Antikoagulation</li> <li>- Ablehnung des Patienten orale Antikoagulantien einzunehmen trotz ausführlicher Aufklärung</li> </ul> </li> <li>• Keine zusätzliche Indikation zur oralen Antikoagulation neben Vorhofflimmern</li> <li>• Zur Intervention geeignete morphologische Anatomie des LAA</li> <li>• Fehlen eines persistierenden Thrombus im LAA trotz adäquater Antikoagulation für <math>\geq 4</math> Wochen</li> <li>• Keine Indikation zur zeitnahen herzchirurgischen Operation mit der Möglichkeit einer chirurgischen Okklusion oder Resektion des LAA</li> </ul>
<p><b>Schritt 2: Interdisziplinäre Beurteilung des möglichen klinischen Benefits</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Multimorbidität mit einer Lebenserwartung <math>&lt; 1</math> Jahr</li> <li>• Keine Multimorbidität kombiniert mit einem hohen interventionellen Risiko</li> </ul>
<p><b>Schritt 3: Überprüfung der Patienteneinwilligung und Durchführung der Prozedur</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein der Patienteneinwilligung nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung</li> <li>• Fehlen von technischen Hindernissen zur/bei der Durchführung der Intervention</li> </ul>

### **2.3 Datenerhebung und Nachbeobachtung der Patienten**

Für alle 200 Patienten, die zur Evaluation eines LAAC überwiesen wurden, wurden sämtliche Basischarakteristika, Daten aus dem Evaluationsprozess und die Daten in der Nachbeobachtung (Komplikationen der Prozedur, solchen die auf dem LAAC nach Krankenhausentlassung, der antithrombotischen Therapie oder der Nichtdurchführung eines LAAC basierten) aus den medizinischen Originaldokumenten retrospektiv extrahiert. Als Prozedur-assoziierte Komplikationen wurden Leckagen neben dem Device > 5 mm, Perikardergüsse, relevante Blutungen, Device-Embolien, Device-Thrombosen, Thromboembolien und Todesfälle registriert. Wenn Nachbeobachtungsdaten fehlten, wurden die jeweiligen Hausärzte telefonisch kontaktiert und die fehlenden Daten anhand eines standardisierten Fragebogens (Tabelle 6) und die durch die Hausärzte zur Verfügung gestellten externen Befunden vervollständigt. Unter Berücksichtigung der drei Schritte des klinischen Evaluationsprozesses wurden alle Gründe, die zu einer Nichtdurchführung der Intervention führten, dokumentiert.

Die postprozedurale antithrombotische Therapie bestand aus ASS 100 mg pro Tag dauerhaft und Clopidogrel 75 mg pro Tag für 6 Monate nach der Implantation.

**Tabelle 6. Fragebogen zum einjährigen Nachbeobachtungszeitraum**

	Ja	Nein
<b>Durchführung eines LAAC anderswo im Verlauf?</b>		
<b>Komplikationen des Vorhofflimmerns</b>		
Schlaganfall		
• hämorrhagisch		
• thromboembolisch		
Transitorisch-ischämische Attacke		
Embolischer Gefäßverschluss an den Extremitäten		
Embolische Mesenterialischämie		
<b>Weitere schwerwiegende Ereignisse</b>		
Myokardinfarkt		
Tod		
• allgemein		
• kardiovaskulär		
<b>Art der antithrombotischen Therapie</b>		
Thrombozytenaggregationshemmer:		
Dosierung:		
Antikoagulanzen:		
Dosierung:		
Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz, eGFR < 60 ml/Min./1,73 m <sup>2</sup>		
<b>Komplikationen der antithrombotischen Therapie</b>		
Blutung		
• intrakranielle Blutung		
• gastrointestinale Blutung		
• Epistaxis		
• Hautblutung		
• Muskelblutung		
• sonstige		
Transfusionen?		
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen?		
• Welche?		
<b>Compliance hinsichtlich der Antikoagulation</b>		
Subjektive Einschätzung des Arztes		
Pausieren der Antikoagulation?		
• Wie lange?		
• Warum?		

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*engl.* estimated Glomerular Filtration Rate)

## **2.4 Endpunkte der Arbeit**

Der primäre Endpunkt dieser Untersuchung war die Anzahl der Patienten, die zum LAAC empfohlen worden waren, diesen am Ende aber nicht erhielten sowie die Erfassung der dazu führenden Gründe. Der sekundäre Endpunkt war der Vergleich der Komplikationsraten zwischen den Patienten, die einen LAAC erhielten (Implantationspatienten) und denjenigen Patienten, die die Intervention trotz bestehender Indikation und fehlender Kontraindikation ablehnten (Ablehnungspatienten) während einer einjährigen Nachbeobachtungsphase. Schwerwiegende Blutungen wurden dabei gemäß der Definition der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) definiert (Schulman et al., 2005).

## **2.5 Statistische Analyse**

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS Statistics Version 24 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die Daten werden als Median mit Interquartilabständen (25. und 75. Perzentile) oder als Gesamtzahl mit gruppenbezogenen Prozentsätzen dargestellt. Die Normalverteilung der Daten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Im Falle einer Normalverteilung wurde der t-Test angewendet, um skalierte Daten zu vergleichen. Nicht normalverteilte skalierte Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Im Falle einer niedrigen Ereignisrate wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Der Einfluss des Risikofaktors "Triple-Therapie" auf die Blutungskomplikationen in der Gruppe mit Ablehnung des LAAC wurde mittels einer logistischen Regressionsanalyse untersucht. Die statistischen Analysen basierten auf den verfügbaren Fällen. P-Werte  $< 0,05$  (zweiseitig) wurden als signifikant angesehen.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Basischarakteristika

Es wurden 200 Patienten konsekutiv eingeschlossen, die zur Evaluation eines LAAC in unser Zentrum überwiesen wurden. Die Basischarakteristika waren größtenteils gleichmäßig zwischen den beiden Gruppen verteilt (Tabelle 7). 65,5 % der Patienten waren Männer. Der Altersdurchschnitt des Patientenkollektivs in beiden Gruppen lag bei 77 Jahren. Die mit einer Erhöhung des Schlaganfallrisikos assoziierten kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, reduzierte linksventrikuläre Funktion, Diabetes mellitus, Koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und stattgehabter Schlaganfall) waren in beiden Gruppen gleichverteilt und somit unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant hinsichtlich des Schlaganfallrisikos abgeschätzt durch den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ( $p=0,989$ ). Bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score im Median von 5 Punkten war das Schlaganfallrisiko in unserem Patientenkollektiv deutlich erhöht. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bei den stattgehabten ischämischen Schlaganfällen beobachtet werden (14,9 % vs. 15,4 %,  $p=0,940$ ). Der Anteil der hämorrhagischen Schlaganfälle war allerdings signifikant höher in der LAAC-Gruppe (2,5 % vs. 12,8 %,  $p=0,015$ ).

Das Blutungsrisiko beider Gruppen abgeschätzt durch den HAS-BLED-Score war ebenso nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,394$ ). Der HAS-BLED-Score lag im Median bei 4 Punkten, und somit war das Blutungsrisiko in unserem Patientenkollektiv deutlich erhöht. Passend hierzu hatten etwa dreiviertel der Patienten ein Blutungsereignis erlitten (77,5 %). Der häufigste Blutungsort im gesamten Patientenkollektiv war der Gastrointestinaltrakt (32,0 %). Es gab im Hinblick auf die gesamten Blutungsereignisse keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen den intervenierten und nicht intervenierten Patienten (87,2 vs. 75,1 %,  $p=0,135$ ), wobei die Patienten, die einen LAA-Okkluder erhielten, signifikant häufiger eine gastrointestinale Blutung erlitten (48,7 % vs. 28,0 %;  $p=0,013$ ). Die Rate der intrakraniellen Blutungen unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (15,4 vs. 7,5 %;  $p=0,121$ ).

42 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Vorstellung unter einer Therapie mit DOAK, 33,5 % der Patienten erhielten VKA. Deutlich mehr Patienten in der LAAC-Gruppe waren vor der Intervention nicht antikoaguliert gewesen als in der Gruppe der nicht intervenierten Patienten (35,9 vs. 14,9 %;  $p=0,006$ ).

Tabelle 7: Basischarakteristika

Parameter	Alle Patienten (n=200)	Nicht intervenierte Patienten (n=161)	Interveniente Patienten (n=39)	p-Wert*
Männer, n (%)	131 (65,5)	105 (65,2)	26 (66,7)	0,864
Alter [Jahr] (IQR)	77 (71–81)	77 (70–81)	79 (73–82)	0,123
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score (IQR)	5 (4–6)	5 (3–6)	5 (4–6)	0,989
HAS-BLED-Score (IQR)	4 (3–5)	4 (3–5)	4 (3–5)	0,394
<b>Blutungsereignisse</b>				
- gesamt, n (%)	155 (77,5)	121 (75,1)	34 (87,2)	0,135
- intrakraniell, n (%)	18 (9,0)	12 (7,5)	6 (15,4)	0,121
- gastrointestinal, n (%)	64 (32,0)	45 (28,0)	19 (48,7)	<b>0,013</b>
- andere, n (%)	73 (36,5)	64 (39,8)	9 (23,1)	0,052
<b>Linksventrikuläre Auswurffraktion</b>				
- normal (52-72 %), n (%)	122 (61,0)	96 (59,6)	26 (66,7)	0,419
- leichtgradig reduziert (41-51 %), n (%)	28 (14,0)	19 (11,8)	9 (23,1)	0,069
- mittelgradig reduziert (30-40 %), n (%)	15 (7,5)	14 (8,7)	1 (2,6)	0,311
- hochgradig reduziert (< 30 %), n (%)	35 (17,5)	32 (19,9)	3 (7,7)	0,099
Arterieller Hypertonus, n (%)	197 (98,5)	158 (98,1)	39 (100,0)	1,000
Diabetes mellitus, n (%)	64 (32,0)	55 (34,2)	9 (23,1)	0,245
<b>Schlaganfall</b>				
- ischämisch, n (%)	30 (15,0)	24 (14,9)	6 (15,4)	0,940
- hämorrhagisch, n (%)	9 (4,5)	4 (2,5)	5 (12,8)	<b>0,015</b>
- gemischt, n (%)	1 (0,5)	0 (0)	1 (2,6)	-
<b>Koronare Herzkrankheit</b>				
- ohne früheren Myokardinfarkt, n (%)	88 (44,0)	71 (44,1)	17 (43,6)	0,954
- mit früherem Myokardinfarkt, n (%)	42 (21,0)	33 (20,5)	9 (23,1)	0,892
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	76 (38,0)	65 (40,4)	11 (28,2)	0,222
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	135 (67,5)	111 (68,9)	24 (61,5)	0,487
<b>Orale Antikoagulation bei Vorstellung</b>				
- Phenprocoumon, n (%)	67 (33,5)	57 (35,4)	10 (25,6)	0,332
- Dabigatran, n (%)	20 (10,0)	17 (10,6)	3 (7,7)	0,770
- Rivaroxaban, n (%)	34 (17,0)	28 (17,4)	6 (15,4)	0,951
- Apixaban, n (%)	30 (15,0)	28 (17,4)	2 (5,1)	0,077
- Niedermolekulares Heparin, n (%)	11 (5,5)	7 (4,3)	4 (10,3)	0,230
- keine, n (%)	38 (19,0)	24 (14,9)	14 (3,9)	<b>0,006</b>

IQR: Interquartile range, \*p-Werte < 0,05 wurden als signifikant angesehen.

### 3.2 Primärer Endpunkt

Von den 200 zur Evaluation eines LAAC überwiesenen Patienten erfolgte die Implantation bei 39 Patienten (19,5 %). 161 Patienten (80,5 %) erhielten keinen LAAC (Tabelle 8) und erfüllten damit den primären Endpunkt dieser Arbeit.

Insgesamt mussten im Schritt 1 des klinischen Evaluationsprozesses durch Überprüfung der Patientenunterlagen zu Beginn der Evaluation nur 24 Patienten (12,0 % aller überwiesenen Patienten) ausgeschlossen werden. Fast die Hälfte dieser Patienten (11, 5,5 %) hatten keine nachvollziehbare Kontraindikation zur langfristigen OAK und somit keine Indikation zum LAAC nach den Empfehlungen der gültigen europäischen Leitlinien (Camm et al., 2012a). 1 Patient lehnte die Einnahme von OAK ab und hatte daher wiederum eine Indikation, er lehnte jedoch auch den interventionellen Ansatz ab, 5 Patienten (3,1 %) hatten eine weitere Indikation zur OAK zusätzlich zum Vorhofflimmern, bei 8 Patienten (5,0 %) konnte kein Vorhofflimmern eruiert werden. Bei 4 Patienten (2,5 %) blieb ein Thrombus im LAA trotz adäquater Antikoagulation für  $\geq 4$  Wochen bestehen, sodass kein LAA-Okkluder eingesetzt werden konnte. 3 Patienten (1,9 %) mussten wegen einer ungeeigneten anatomischen Morphologie des LAA von der Prozedur ausgeschlossen werden. Bei einem Patienten (0,6 %) war eine Herzoperation geplant und deswegen lag eine Indikation zur chirurgischen Vorhofokklusion/-exzision vor.

Im Schritt 2 des klinischen Evaluationsprozesses wurden 27 Patienten (16,8 %) wegen Multimorbidität vom LAAC ausgeschlossen. Bei 12 Patienten (44,4 %) bestand dabei wegen Multimorbidität kombiniert mit einer hochgradig reduzierten LV-EF ein unverträglich hohes interventionelles Risiko. Die restlichen Patienten wurden wegen reduzierter Lebenserwartung ausgeschlossen.

Insgesamt 141 Patienten (70,5 %) erhielten eine positive Beurteilung hinsichtlich der Eignung zum LAAC im ersten und zweiten Schritt des klinischen Evaluationsprozesses. Trotz dieser positiven Beurteilung lehnten im dritten Schritt des klinischen Evaluationsprozess 100 Patienten (62,1 %) nach dem individuellen Aufklärungsgespräch die Intervention ab, was somit der Hauptgrund für die Nichtdurchführung der Prozedur war. Eine fehlende Antikoagulation bestand bei 10 Patienten (10,0 % jener Patienten), wovon 3 Patienten (3,0 %) anamnestisch einen

ischämischen Schlaganfall erlitten hatten. 57,1 % dieser Patienten erhielten DOAK. Bei fast der Hälfte der ablehnenden Patienten (49 Patienten, 49,0 % jener Patienten) bestand aufgrund eines hohen Blutungsrisiko mit einem HAS-BLED-Score von  $\geq 3$  Punkten eine Indikation zum LAAC, jedoch ließen sich in den letzten 6 Monaten keine Blutungsereignisse eruieren. Patienten, die den LAAC ablehnten, hatten zuvor weniger gastrointestinale Blutungen im Vergleich zur Gruppe, die der Intervention zugestimmt hatten, erlitten. Des Weiteren misslang die Intervention bei 2 Patienten (1,2 %) aufgrund einer atypischen tubenförmigen Morphologie des LAA.

Die Implantation eines LAA-Okkluders konnte bei 37 Patienten (18,5 %) erfolgreich durchgeführt werden.

**Tabelle 8: Ursachen für die Nichtdurchführung unter Berücksichtigung des dreistufigen klinischen Evaluationsprozesses**

Ursachen für die Nichtdurchführung der Vorhoffokkluderimplantation	Nicht intervenierte Patienten (n=161)
Schritt 1 des klinischen Evaluationsprozesses, n (%)	32 (19,8)
- Patienten ohne Vorhofflimmern, n (%)	8 (5,0)
- keine Kontraindikation für langfristige orale Antikoagulation, n (%)	11 (6,8)
- zusätzliche Indikation für orale Antikoagulation neben Vorhofflimmern, n (%)	5 (3,1)
- keine geeignete Morphologie des linken Vorhoffohres, n (%)	3 (1,9)
- persistierender Thrombus im linken Vorhoffohr trotz Antikoagulation, n (%)	4 (2,5)
- geplante herzchirurgische Operation und daher Indikation zur chirurgischen Vorhoffokklusion/-exzision, n (%)	1 (0,6)
Schritt 2 des klinischen Evaluationsprozesses, n (%)	
- Multimorbidität mit reduzierter Lebenserwartung, n (%)	27 (16,8)
Schritt 3 des klinischen Evaluationsprozesses, n (%)	102 (63,4)
- Ablehnung der Intervention, n (%)	100 (62,1)
- misslungene Implantationsprozedur, n (%)	2 (1,2)

### 3.3 Sekundärer Endpunkt

Die einjährige Nachbeobachtung konnte bei insgesamt 95,0 % der Patienten, die die Intervention abgelehnt hatten (n=95) und 94,4 % der Patienten, die einen LAAC erhalten hatten (n=37) durchgeführt werden. Davon wurden bei 28 Patienten Daten aus den hausärztlichen Telefoninterviews mit dem standardisierten Fragebogen und zur Verfügung gestellten externen Befunden und bei den restlichen Patienten Daten aus dem Zentrum verwendet. Bei 1 Patienten (1,1 %) wurde der LAAC außerhalb des Zentrums durchgeführt. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsereignisse in beiden Gruppen sowie die OAK-Einnahme/-adhärenz in der Ablehnungsgruppe sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von einem Jahr waren die Ereignisraten statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen, lediglich in der differenzierten Analyse der Blutungslokalisationen zeigten sich signifikant mehr gastrointestinale Blutungen auf Seiten der Patienten in der intervenierten Gruppe (16,2 % vs. 2,1 %,  $p=0,006$ ).

Obwohl während des einjährigen Nachbeobachtungszeitraums keine ischämischen Schlaganfälle in der Implantationsgruppe im Vergleich zu 2 Fällen in der Ablehnungsgruppe auftraten, war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ( $p=1,000$ ). Beide Schlaganfallpatienten standen zum Zeitpunkt des Ereignisses unter OAK-Therapie, wobei bei einem Patienten aufgrund einer bekannten Phenprocoumon-Incompliance eine Umstellung auf Apixaban erfolgte.

Blutungsereignisse traten in beiden Gruppen häufig auf ohne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (29,5 % in der Ablehnungsgruppe vs. 27,0 % in der LAAC-Gruppe,  $p=0,948$ ). Schwere Blutungen gemäß der Definition der International Society on Thrombosis and Haemostasis (Schulman et al., 2005) waren zwar in der LAAC-Gruppe numerisch höher als in der Ablehnungsgruppe (18,9 % vs. 8,4 %), dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant ( $p=0,321$ ), davon war jeweils ein Fall mit intrakranieller Blutung.

Die Zahl der gastrointestinalen Blutungen unterschied sich wie beschrieben signifikant: 80,0 % der gastrointestinalen Blutungen in der Implantationsgruppe traten während der DAPT-Phase auf. Erwähnenswert ist, dass keine gastrointestinale Blutung in der Implantationsgruppe eine Bluttransfusion erforderte während die beiden

gastrointestinalen Blutungen in der Ablehnungsgruppe multiple Bluttransfusionen benötigten.

53,3 % der als „andere“ klassifizierten Blutungen in der Ablehnungsgruppe war mit einem chirurgischen Eingriff assoziiert, weswegen in den meisten dieser Fälle (87,5 %) die OAK länger als ursprünglich geplant pausiert werden musste. Die genaue Unterbrechungsdauer konnte aus den vorhandenen Daten nicht ermittelt werden. In der Implantationsgruppe wurden keine Blutungen im Zusammenhang mit einem chirurgischen Eingriff erfasst.

Insgesamt erhielten 10 Patienten in der Ablehnungsgruppe eine Triple-Therapie mit Phenprocoumon oder Dabigatran, ASS 100 mg pro Tag und Clopidogrel 75 mg pro Tag nach Koronarstentimplantation. Die Hälfte dieser Patienten entwickelte eine Blutung während der Nachbeobachtungsphase. 14,3 % der Patienten mit einem Blutungsereignis in der Ablehnungsgruppe erhielten zum Zeitpunkt der Blutung eine Triple-Therapie. In einer logistischen Regressionsanalyse war die Triple-Therapie allerdings nicht signifikant mit einem erhöhten Risiko für ein Blutungsereignis assoziiert (Odds Ratio: 2,696; 95%-Konfidenzintervall: 0,714-10,180;  $p=0,144$ ). Bei 9 von 89 Patienten, die Antikoagulantien erhielten (10,1 %), wurde eine Umstellung der Antikoagulation vorgenommen, davon erlitten 4 Patienten (44,4 %) eine Blutungskomplikation.

Die Auswahl des Systems zum LAAC lag im Ermessen des Implanteurs. 59,0 % der Patienten ( $n=23$ ) erhielten ein WATCHMAN™-Device und 41,0 % ( $n=16$ ) einen Amplatzer™ Amulet™-Device. Die Anzahl der periprozeduralen Komplikationen im untersuchten Patientenkollektiv war gering. Ein Patient entwickelte periprozedural einen kleinen hämodynamisch nicht relevanten Perikarderguss, der konservativ behandelt wurde. Während des Krankenhausaufenthalts trat bei 1 Patienten eine akute transfusionspflichtige Blutung an der Punktionsstelle auf. Intraprozedural kam es einmalig zu einer Dislokation eines implantierten WATCHMAN™-Devices, welches mit Hilfe einer Schlinge geborgen werden konnte, wonach die Implantation eines neuen, größeren WATCHMAN™-Devices gelang. Die Detektion eines dislozierten Amplatzer™ Amulet™-Devices in der Bauchaorta konnte bei 1 Patienten als Komplikation in einer routinemäßigen Kontrolluntersuchung ein halbes Jahr nach der

Implantation festgestellt werden. Die interventionelle Okkluder-Bergung gelang und der Patient wurde auf seinen Wunsch hin wieder mit einem DOAK behandelt. Er hatte während der restlichen Nachbeobachtungsphase keine weiteren Komplikationen. Weitere relevante, vordefinierte Prozedur-bezogene Komplikationen traten nicht auf. Kein Patient zeigte eine dauerhafte Beeinträchtigung oder starb aufgrund periprozeduraler Komplikationen.

**Tabelle 9: Wirksamkeits- und Sicherheitsereignisse und OAK-Einnahme/-adhärenz im ersten Jahr nach Ablehnung oder Implantation eines Vorhofohrkluders**

	Ablehnende Patienten (n=95)	Intervenierte Patienten (n=37)	p-Wert*
<b>Wirksamkeits- und Sicherheitsereignisse</b>			
Transitorische-ischämische Attacke, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Ischämischer Schlaganfall, n (%)	2 (2,1)	0 (0,0)	1,000
Embolischer Gefäßverschluss an den Extremitäten, n (%)	1 (1,1)	0 (0,0)	1,000
Embolische Mesenterialischämie, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Kardiovaskulärer Tod, n (%)	4 (4,2)	1 (2,7)	1,000
Blutungereignisse, n (%)	28 (29,5)	10 (27,0)	0,948
- intrakraniell	1 (1,1)	1 (2,7)	0,484
- gastrointestinal	2 (2,1)	6 (16,2)	<b>0,006</b>
- Epistaxis	3 (3,2)	0 (0,0)	0,559
- Hautblutung	3 (3,2)	0 (0,0)	0,559
- andere	15 (15,8)	3 (8,1)	0,397
- kombiniert	4 (4,2)	0 (0,0)	0,576
- schwerwiegende Blutung nach ISTH-Definition	8 (8,4)	7 (18,9)	0,321
Bluttransfusion, n (%)	9 (9,5)	6 (16,2)	0,429
<b>OAK-Einnahme/-adhärenz</b>			
Keine OAK verschrieben, n (%)	6 (6,3)	-	-
OAK-Incompliance	4 (4,2)	-	-
OAK-Therapieunterbrechung	19 (20,0)	-	-

OAK: orale Antikoagulation, ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis.

\*p-Werte < 0,05 wurden als signifikant angesehen.

## 4 DISKUSSION

Der LAAC ist eine gut untersuchte Alternative zur OAK bezüglich der Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen von nicht valvulärem Vorhofflimmern (Camm et al., 2012b; Glikson et al., 2020). Beispielhafte klinische Einsatzsituationen sind Patientenfälle mit inadäquat hohem Risiko für Blutungskomplikationen unter OAK wie z. B. Patienten mit stattgehabten rezidivgefährdeten Blutungsereignissen oder hohem HAS-BLED-Score sowie Patientenfälle mit ineffektiver OAK bei vorhofflimmernbedingten thromboembolischen Ereignissen trotz adäquater OAK.

Gegenüber der früher üblichen Vorgehensweise, dass solche Patienten häufig nicht antikoaguliert wurden (O'Brien et al., 2014) und somit keinen Schutz gegen thromboembolische Ereignisse hatten, wird inzwischen in diesen Fällen zunehmend ein LAAC durchgeführt (Reddy et al., 2013; Urena et al., 2013). In der klinischen Realität scheint es jedoch so zu sein, dass bei manchen Patienten trotz vorliegender Indikation der LAAC nicht durchgeführt wird, wobei aufgrund diesbezüglich fehlender Daten unklar ist, welche Faktoren dazu führen. Diesem Thema widmete sich die vorliegende Arbeit.

Da der LAAC mit spezifischen periprozeduralen Risiken assoziiert ist (Boersma et al., 2016), ist eine sorgfältige Patientenselektion unabdingbar. In der klinischen Routine unseres Zentrums wurde daher ein dreistufiger Evaluationsprozess entwickelt, um diesen Anforderungen in einem systematischen Ansatz gerecht zu werden. Im ersten Schritt wird dabei die Indikation und etwaige Kontraindikationen überprüft und alle Patienten ausgeschlossen, welche die Indikation nach den gültigen Empfehlungen der europäischen Leitlinien nicht erfüllen. Anschließend wird im zweiten Schritt der mögliche effektive klinische Benefit für jeden Patienten individuell interdisziplinär beurteilt. Zum Schluss wird im dritten Schritt ein Aufklärungsgespräch mit Fokus auf die individuellen Risiken und den Nutzen des LAAC mit den Patienten durchgeführt.

In unserem Patientenkollektiv wurden insgesamt 80,5 % der zur LAAC-Evaluation überwiesenen Patienten nach dem Durchlaufen des klinischen Evaluationsprozesses ausgeschlossen und dementsprechend nicht interveniert. Hauptgrund für einen

Ausschluss war die Ablehnung der Prozedur in 50 % der Fälle, gefolgt von Multimorbidität mit reduzierter Lebenserwartung (14 %).

Im ersten Schritt des klinischen Evaluationsprozesses wurden nur rund 15 % der Patienten ausgeschlossen, weil eine Kontraindikation gegenüber der Durchführung des LAAC bestand bzw. die leitliniengerechte Indikation nicht erfüllt war, was eine recht adäquate Präselektion der Patienten durch die überweisenden Ärzte bedeutete. Beispiele für Inkongruenzen waren im Besonderen die fehlende Kontraindikation für eine langfristige OAK sowie über das Vorhofflimmern hinausgehende Indikationen für eine langfristige OAK. Es ist essentiell, in diesem Schritt Patienten mit einer vom Vorhofflimmern unabhängigen Indikation zur OAK zu identifizieren, weil der LAAC in dieser Situation aus pathophysiologisch-anatomischen Gründen keine adäquate Alternative zur OAK darstellen würde, sodass die OAK in diesem Fall nicht abgesetzt werden darf. Aus diesem Grund wurden 5 Patienten (2,5 %) mit rezidivierenden Lungenembolien ausgeschlossen (Konstantinides et al., 2020; Konstantinides et al., 2014). Ein in der Beobachtungsperiode nicht durchgeführter, alternativer und noch zu erforschender Ansatz wäre, Patienten bei relevanten Kontraindikationen gegen eine dauerhafte OAK und weiteren Indikationen zu ebensolcher mit subtherapeutischen Dosen weiterzubehandeln und zusätzlich einen LAAC durchzuführen. Ebenso kann eine OAK plus ein LAAC bei Patienten mit kardialen Embolien trotz adäquat durchgeführter OAK erwogen werden (Cruz-Gonzalez et al., 2020).

Im Rahmen der routinemäßig durchgeführten transösophagealen präinterventionellen Echokardiographie konnten 3 Patienten (1,5 %) identifiziert werden, die laut Herstellerempfehlung zur Landezone eine zum LAAC ungeeignete LAA-Anatomie (flaches tubenförmiges Vorhofohr) aufwiesen (Mobius-Winkler et al., 2015). Die Anzahl der Patienten mit ungeeigneter LAA-Anatomie variierte in verschiedenen Publikationen zwischen 0,48 % (Boersma et al., 2017) und 4,6 % (Lakkireddy et al., 2021). Unsere Ergebnisse korrelieren mit diesen Daten. Des Weiteren konnte bei 4 Patienten (2,5 %) ein persistierender LAA-Thrombus trotz adäquater Antikoagulation über 4 Wochen festgestellt werden. In der randomisierten PRAGUE-17-Studie, die auch Daten zur Anzahl der Patienten mit einem LAA-Thrombus veröffentlicht hat, konnte eine ähnliche Rate von 2,35 % nachgewiesen werden (Osmancik et al., 2020).

Ein besonderes Augenmerk gilt den periprozeduralen Komplikationen (Boersma et al., 2016), die gegen den zu erwartenden Nutzen individuell aufgewogen werden müssen. Für das Watchman™-Device konnte die Überlegenheit bei der Gesamtmortalität erst nach 3,8 Jahren nachgewiesen werden (Reddy et al., 2014). Rund ein Fünftel der Patienten wurde im Schritt zwei des klinischen Evaluationsprozesses aufgrund Multimorbidität oder anderen Ursachen für eine begrenzte Lebenserwartung ausgeschlossen. Es bestand die Annahme, dass bei multimorbiden Patienten eine stark reduzierte LV-EF zu einem inakzeptabel hohen Interventionsrisiko führen könnte (Al-Husami et al., 2008; Becher et al., 2018; Dangas et al., 2002; O'Connor et al., 1999), insbesondere im Zusammenhang mit einer tiefen Sedierung, welche während der LAAC-Intervention erforderlich ist (Bovill, 2006; Sumler et al., 2013). Fast die Hälfte der Patienten, die wegen Multimorbidität ausgeschlossen wurden (44,4 %), hatten eine stark reduzierte LV-EF. Nach diesen Untersuchungen publizierte Daten des multizentrischen LAARGE-Registers ergaben zwischenzeitlich, dass allerdings auch Patienten, die eine fortgeschrittene chronische Herz- oder Niereninsuffizienz aufweisen mit adäquater Effektivität und Sicherheit durch einen LAAC behandelt werden können (Fastner et al., 2021; Fastner et al., 2020a). Insbesondere konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der LV-EF weder den Erfolg der Intervention noch die Wirksamkeit und Sicherheit der Schlaganfallprävention durch einen LAAC beeinflusste. Darüber hinaus zeigte sich, dass bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der LAAC sicher und in allen Stadien der chronischen Nierenerkrankung mit einer wirksamen Schlaganfallprävention assoziiert war. Ohne relevante, grundsätzliche Einschränkung der Lebensqualität scheinen auch fortgeschrittene Komorbiditäten von Herz und Nieren somit entgegen der Annahme im Untersuchungszeitraum keine Kontraindikation zum LAAC darzustellen. Der Ausschluss dieses Hochrisiko-Patientenkollektives von der Intervention könnte signifikanten Einfluss auf die sekundären Endpunkte gehabt haben.

Nach dem Aufklärungsgespräch lehnte in der vorliegenden Untersuchung die Hälfte der nach Expertenevaluation geeigneten Patienten die Intervention ab, was der häufigste Grund für die Nichtdurchführung des LAAC darstellte. Der wichtigste subjektive Grund für die Ablehnung der Intervention trotz eines hohen Blutungsrisikos unter OAK könnte die Tatsache gewesen sein, dass wiederum fast die Hälfte dieser Patienten in den vorangegangenen sechs Monaten kein Blutungsereignis erlebt hatte.

Daher hatten sie möglicherweise ein subjektives Gefühl der Sicherheit unter der bisherigen Therapie und unterschätzten das tatsächliche Risiko. Es konnte in der Tat gezeigt werden, dass wenn man Personen nach ihrem Erkrankungsrisiko fragt, man häufig feststellen kann, dass diese im Mittel ihr Risiko geringer einschätzen als das anderer Personen mit einem vergleichbaren Risikoprofil (Renner, 2000). Die hohe Zahl dieser Patienten stand der Erwartung einer höheren Akzeptanz gegenüber einer Intervention entgegen, welche eine lebenslange OAK-Therapie effektiv zu vermeiden vermag. Da das „Framing“, also die Art und Weise, wie Informationen präsentiert werden, oder der Kontext, in den sie gestellt werden, die Risikowahrnehmung beeinflusst und da ein anderes „Framing“ der gleichen Optionen Menschen dazu veranlassen kann ihre Präferenzen unter den Optionen zu ändern (Evans, 1997), kann eine Optimierung der Gesprächsführung während der Patientenaufklärung zu einer höheren Akzeptanz führen. Es ist somit zu überlegen, ob der Aufklärungsmechanismus prozedurale Risiken, die in der aktuellen Untersuchung in akzeptablem Maß auftraten, übermäßig in den Vordergrund stellte. Eine einseitig negative Darstellung könnte auf die Patienten den nachteiligen Effekt einer ausbleibenden effektiven Therapie haben. Ein weiterer Grund für die häufige Ablehnung könnte die begrenzte Datenlage zum LAAC zur Zeit der Durchführung des Aufklärungsgesprächs gewesen sein (Alli and Holmes, 2015). Des Weiteren hatten die ablehnenden Patienten in der Anamnese weniger gastrointestinale Blutungskomplikationen im Vergleich zur Implantationsgruppe erlitten. Eine Arbeit über Patienten mit stattgehabter oberer gastrointestinaler Blutung konnte zeigen, dass über 40 % der Patienten nach einem Blutungsereignis Mobilitätseinschränkungen und über 30 % der Patienten Alltagseinschränkungen, Schmerzen und Unwohlsein sowie Ängste und Depressionen erleiden mit einer insgesamt reduzierten Lebensqualität (Campbell et al., 2015), was möglicherweise ein Grund für die Zustimmung zum LAAC in der tatsächlich intervenierten Gruppe gewesen sein könnte.

Die Anzahl der periprozeduralen Komplikationen in unserem Patientenkollektiv war gering und vergleichbar mit anderen veröffentlichten Daten (Boersma et al., 2016). Kein Patient zeigte eine dauerhafte Beeinträchtigung oder starb aufgrund intrahospitaler Komplikationen. Im Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr waren die Wirksamkeits- und Sicherheitsereignisse zwischen den Implantations- und Ablehnungspatienten statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Insbesondere

ischämische Schlaganfälle waren extrem selten. Die geringe und damit nicht signifikant unterschiedliche Fallzahl könnte durch den kurzen Nachbeobachtungszeitraum beeinflusst worden sein, da Schlaganfälle auch bei nicht antikoagulierten Patienten sehr selten sind. Bei einem mittleren CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 5 Punkten, waren im Mittel lediglich 2,42 % Schlaganfälle pro Jahr mit Antikoagulation bzw. 6,7 % ohne Antikoagulation zu erwarten (Lip et al., 2010a). Im längerfristigen Verlauf könnte daher eine signifikant unterschiedliche Rate an Schlaganfällen erwartet werden (Holmes et al., 2019).

Des Weiteren unterschieden sich die Gesamt- und schweren Blutungsraten zwischen den Gruppen mit Ausnahme der Gruppe der gastrointestinalen Blutungen nicht signifikant. In der Ablehnungsgruppe erlitt etwa ein Drittel der Patienten eine Blutungskomplikation (etwa 10 % schwerwiegende Blutungen). Da alle Blutungen mit Ausnahme von einem Fall, bei dem sich unmittelbar nach der LAAC-Empfehlung eine zweite, fatale intrazerebrale Blutung unter OAK-Pause ereignete, unter Antikoagulation auftraten, stimmt diese Rate gut mit der gemäß dem HAS-BLED-Score von 4 erwarteten Rate von 8,7 % für OAK-Patienten überein (Pisters et al., 2010). Da insgesamt 94 % der Patienten in der Ablehnungsgruppe eine Antikoagulation einnahmen und die Erwartung bestand, dass der LAAC zu signifikant weniger Blutungskomplikationen verglichen mit einer OAK führen sollte (Reddy et al., 2017), war der fehlende statistische Unterschied zunächst unvermutet. In einem gegenüber dem in diesen Untersuchungen durchgeführten unwesentlich längeren Nachsorgezeitraum zeigten sich ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die eine OAK mit DOAK einnahmen und den intervenierten Patienten (Osmancik et al., 2020). Blutungskomplikationen nach LAAC treten überwiegend in der frühen Phase nach der Implantation auf (Holmes et al., 2009; Reddy et al., 2014). Während dieser Phase erhielten die Implantationspatienten eine DAPT, für die ein vergleichbares Blutungsrisiko zu OAK nachgewiesen wurde (Hohnloser et al., 2007). In einer Metaanalyse zeigte sich, dass ohne die prozedurbedingten Blutungen signifikant weniger schwere Blutungen auftraten (Reddy et al., 2017). Die Komplikationen beim LAAC sind somit eher als punktuell Risiko mit abnehmender Kinetik denn als eine dauerhafte Bedrohung zu sehen. Insgesamt scheint die LAAC-Therapie ihre Vorteile damit in einem mittelfristigen Zeitraum auszuspielen, wie dies auch global in der Nachbeobachtungsphase der PROTECT-AF-Studie nach knapp vier

Jahren gezeigt worden war (Reddy et al., 2014). Eine weitere Verbesserung des Sicherheitsprofils könnte durch eine Verkürzung der postprozeduralen DAPT-Phase auf 3 Monate erreicht werden, wie sie durch das aktuelle Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie derzeit als Standardtherapie für die meisten Patienten nach LAAC empfohlen wird (Hochholzer et al., 2021).

Eine mögliche Erklärung für die höhere Rate an gastrointestinalen Blutungen bei den Implantationspatienten ist, dass in dieser Gruppe eine signifikant höhere Rate an stattgehabten hämorrhagischen Schlaganfällen und gastrointestinalen Blutungen dokumentiert werden konnte. Zudem war der Anteil der vormals nicht antikoagulierten Patienten in dieser Gruppe ebenso höher, was möglicherweise darauf hindeuten könnte, dass sie potentiell ein grundlegend höheres Blutungsrisiko aufwiesen. Diese möglichen Gründe werden durch den HAS-BLED-Score nicht ausreichend adressiert, sodass ein fehlender statistisch signifikanter Unterschied des Scores zwischen den beiden Gruppen nicht im Gegensatz zu dieser Erklärung steht (Pisters et al., 2010). Zudem könnte die individuelle Schwere der gastrointestinalen Blutungen in der Implantationsgruppe geringer gewesen sein, da in dieser Gruppe keine Bluttransfusion erforderlich war. Im Gegensatz dazu erhielten die beiden Patienten mit gastrointestinalen Blutungen in der Ablehnungsgruppe mehrfache Bluttransfusionen. Eine Tripeltherapie (DAPT plus OAK) hatte wider Erwarten und im Gegensatz zu anderen Studien (Barbieri et al., 2016; Haller et al., 2019) keinen signifikanten Einfluss auf die Rate der Blutungskomplikationen, was möglicherweise an der ohnehin erhöhten Blutungsrate in unserem Patientenkollektiv sowie der geringeren Patientenzahl mit einer Triple-Therapie liegen könnte. Im untersuchten Patientenkollektiv war überdies zu beobachten, dass etwa die Hälfte der Blutungskomplikationen in der Ablehnungsgruppe im Rahmen von chirurgischen Eingriffen auftrat. Es ist daher denkbar, dass Patienten, bei denen längere, wiederholte oder mit hohem Blutungsrisiko assoziierte chirurgische Eingriffe anstehen, potenziell von einer LAAC profitieren könnten.

#### **4.1 Studienlimitierungen**

Die vorliegende Arbeit hat mehrere Limitationen. In unserer retrospektiven Beobachtungsstudie wurden nur Patienten eingeschlossen, die von ihrem

behandelnden Arzt zur LAAC-Evaluation überwiesen worden waren, was einen Selektionsbias verursacht. Informationen über Größe und Gewicht der Patienten konnten im Rahmen der Basischarakteristika aus den medizinischen Originaldokumenten nicht in relevantem Umfang extrahiert werden. Es bleibt daher spekulativ, ob diesbezüglich potenziell signifikante Unterschiede zu unterschiedlichen Komplikationsraten beigetragen haben. Darüber hinaus basierten die Analysen im Nachbeobachtungszeitraum auf einer lediglich kleinen Zahl von Implantationspatienten. Dies zusammen mit dem auf ein Jahr limitierten Nachbeobachtungszeitraum war damit wie bei anderen retrospektiven Arbeiten potenziell unzureichend, um einen statistisch signifikanten Unterschied aufzuzeigen. Die gewonnen Erkenntnisse sind daher mit der gebotenen Zurückhaltung zu interpretieren und können möglicherweise nicht generalisiert werden.

#### **4.2 Schlussfolgerung**

Der LAAC konnte bei einer relativ hohen Anzahl der Patienten nicht durchgeführt werden. Die Gründe für die Nichtdurchführung des LAAC sind vielfältig, wobei die Patientenselektion durch die überweisenden Ärzte adäquat war. Die Patientenablehnung der Intervention war in unserer Arbeit der Hauptgrund dafür. Hieraus ableitbar besteht ein wesentlicher Ansatzpunkt die effektive Methode des LAAC in die klinische Praxis weiter zu implementieren darin, die Aufklärung der Patienten zu optimieren und die Ablehnungsgründe mit dem Patienten individuell zu reflektieren. Im Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr waren die Wirksamkeits- und Sicherheitsereignisse zwischen den Implantations- und Ablehnungspatienten statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Insgesamt scheint die LAAC-Therapie ihre Vorteile erst in einem mittelfristigen Zeitraum auszuspielen, bedingt durch periprozedurale und Blutungskomplikationen, wodurch eine sorgfältige Patientenselektion unabdingbar ist. Trotz der Studienlimitationen kann diese Arbeit als wertvolle Datenquelle in einem bislang unbearbeiteten Feld der klinischen Praxis des LAAC dienen und weiterführende, größere Studien triggern.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Das vorhofflimmernbedingte Schlaganfallrisiko kann mit einer Antikoagulationstherapie reduziert werden. Diese Therapie kann bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko kontraindiziert sein. Der endovaskuläre Verschluss des linken Vorhofohres ist eine validierte Alternative zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko und Kontraindikation gegen eine langfristige orale Antikoagulation. Diese Intervention wird allerdings in der klinischen Praxis nicht bei allen Patienten durchgeführt, die aus diesem Grund in einem Zentrum vorgestellt werden. Es gibt bisher keine Daten, die die Rate der hiervon betroffenen Patienten sowie die Gründe für die Nichtdurchführung eines Vorhofohrverschlusses untersuchten. Ziel der Arbeit war deshalb einerseits die Beantwortung dieser Fragen und ob Unterschiede bei den Komplikationsraten zwischen den intervenierten und trotz bestehender Indikation ablehnenden Patienten innerhalb eines Jahres bestanden. Diese Arbeit basiert auf einer retrospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie, in die konsekutiv 200 Patienten eingeschlossen wurden, die zur Evaluation eines Vorhofohrverschlusses überwiesen wurden. Die Überprüfung von Indikation und Kontraindikationen durchlief einen dreistufigen Evaluationsprozess. Sämtliche Daten wurden aus den medizinischen Originaldokumenten retrospektiv extrahiert und bei Unvollständigkeit durch standardisierte hausärztliche Telefoninterviews ergänzt.

Insgesamt wurden 161 Patienten von einer Intervention ausgeschlossen (80,5 %). Die Basischarakteristika waren größtenteils gleichmäßig verteilt. Deutlich mehr Patienten in der Interventionsgruppe waren vor der Intervention nicht antikoaguliert gewesen (35,9 vs. 14,9 %;  $p=0,006$ ). Die intervenierten Patienten litten außerdem in der Anamnese signifikant häufiger an gastrointestinalen Blutungen (48,7 % vs. 28,0 %;  $p=0,013$ ). Der Hauptgrund für die Nichtdurchführung der Intervention war die Ablehnung durch den Patienten trotz ausführlicher Aufklärung (62,1 %) gefolgt von Multimorbidität mit reduzierter Lebenserwartung (16,8 %). Lediglich rund 15 % der Patienten wurden ausgeschlossen, weil eine Kontraindikation bestand bzw. die leitliniengerechte Indikation nicht erfüllt war, was eine recht adäquate Präselektion der Patienten durch die überweisenden Ärzte bedeutete.

Die Ablehnungsründe könnten bedingt sein durch ein subjektives Sicherheitsgefühl, da diese Patienten rezent kein Blutungsereignis erlebt hatten sowie eine Unterschätzung des tatsächlichen Erkrankungsrisikos. Eine Optimierung der Gesprächsführung während der Patientenaufklärung könnte zu einer höheren Akzeptanz führen.

Im Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr waren die Schlaganfallrate und die Blutungskomplikationen zwischen den Implantations- und Ablehnungspatienten statistisch nicht signifikant unterschiedlich, die Rate der gastrointestinalen Blutungen war allerdings bei den intervenierten Patienten signifikant höher (16,2 % vs. 2,1 %,  $p=0,006$ ), wobei deren klinische Auswirkungen möglicherweise geringer war, da keiner dieser Patienten eine Bluttransfusion benötigte im Gegensatz zur Ablehnungsgruppe. Die periprozedurale Komplikationsrate war insgesamt sehr gering.

Die verfehlte statistische Signifikanz könnte durch die kleine Fallzahl erklärt sein, was dem retrospektiven Design geschuldet ist. Ein weiterer Aspekt ist der auf ein Jahr limitierte Nachbeobachtungszeitraum, was potenziell unzureichend war, um einen statistisch signifikanten Unterschied aufzuzeigen. Da die Vorteile des Vorhofverschlusses bedingt durch periprozedurale und Blutungskomplikationen eher erst im mittelfristigen Verlauf zu sehen, ist eine sorgfältige Patientenselektion daher unabdingbar. Trotz aller Einschränkungen dient diese Arbeit sicherlich als Datenquelle für ein noch nicht ausreichend untersuchtes Thema.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

AkdÄ (2019). Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. Empfehlungen zum Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzen Dabigatran, Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban, 3., überarbeitete Aufl. (Berlin: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)).

Al-Husami, W., Yturralde, F., Mohanty, G., Pastore, C., Lotun, K., Venesy, D., Waxman, S., Pyne, C., Gossman, D., Nesto, R., *et al.* (2008). Single-center experience with the TandemHeart percutaneous ventricular assist device to support patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 20, 319-322.

Alli, O. und Holmes, D., Jr. (2015). Left atrial appendage occlusion. *Heart* 101, 834-841. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306255>

Altiok, E. und Marx, N. (2018). Oral Anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int* 115, 776-783. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0776>

Andrade, J., Khairy, P., Dobrev, D. und Nattel, S. (2014). The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 114, 1453-1468. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303211>

Barbieri, L., Verdoia, M., Schaffer, A., Suryapranata, H. und De Luca, G. (2016). Risk and Benefits of Triple Therapy in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation Requiring Oral Anticoagulation: A Meta-Analysis of 16 Studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 30, 611-622. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6692-z>

Bassand, J.P., Virdone, S., Badoz, M., Verheugt, F.W.A., Camm, A.J., Cools, F., Fox, K.A.A., Goldhaber, S.Z., Goto, S., Haas, S., *et al.* (2021). Bleeding and related mortality with NOACs and VKAs in newly diagnosed atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF registry. *Blood Adv* 5, 1081-1091. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003560>

Becher, T., Eder, F., Baumann, S., Loßnitzer, D., Pollmann, B., Behnes, M., Borggrefe, M. und Akin, I. (2018). Unprotected versus protected high-risk percutaneous coronary intervention with the Impella 2.5 in patients with multivessel disease and severely reduced left ventricular function. *Medicine* 97.

Beigel, R., Wunderlich, N.C., Ho, S.Y., Arsanjani, R. und Siegel, R.J. (2014). The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging* 7, 1251-1265. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.08.009>

Bergmann, M.W. und Israel, C.W. (2017). Orale Antikoagulation und Plättchenhemmung nach Vorhofohrverschluss. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie* 28, 388-394. <https://doi.org/10.1007/s00399-017-0537-8>

Blackshear, J.L. und Odell, J.A. (1996). Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 61, 755-759. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00887-X](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00887-X)

Bloemen, S., Zwaveling, S., Ten Cate, H., Ten Cate-Hoek, A. und de Laat, B. (2017). Prediction of bleeding risk in patients taking vitamin K antagonists using thrombin generation testing. *PLoS One* 12, e0176967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176967>

Boersma, L.V., Ince, H., Kische, S., Pokushalov, E., Schmitz, T., Schmidt, B., Gori, T., Meincke, F., Protopopov, A.V., Betts, T., *et al.* (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, 1302-1308. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.038>

Boersma, L.V., Schmidt, B., Betts, T.R., Sievert, H., Tamburino, C., Teiger, E., Pokushalov, E., Kische, S., Schmitz, T., Stein, K.M., *et al.* (2016). Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv730>

Bovill, J.G. (2006). Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 10, 43-48. <https://doi.org/10.1177/108925320601000108>

Bracey, A., Shatila, W. und Wilson, J. (2018). Bleeding in patients receiving non-vitamin K oral anticoagulants: clinical trial evidence. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 12, 361-380. <https://doi.org/10.1177/1753944718801554>

Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Van Gelder, I.C., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., *et al.* (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), Bd. 31, 20100829 Aufl.

Camm, A.J., Lip, G.Y., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S.H., Hindricks, G., Kirchhof, P., Guidelines-CPG, E.S.C.C.f.P. und Document, R. (2012a). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 14, 1385-1413. <https://doi.org/10.1093/europace/eus305>

Camm, A.J., Lip, G.Y., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S.H., Hindricks, G., Kirchhof, P. und Guidelines, E.S.C.C.f.P. (2012b). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association, Bd. 33, 20120824 Aufl.

Camm, A.J., Naccarelli, G.V., Mittal, S., Crijns, H., Hohnloser, S.H., Ma, C.S., Natale, A., Turakhia, M.P. und Kirchhof, P. (2022). The Increasing Role of Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 79, 1932-1948. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.337>

Campbell, H.E., Stokes, E.A., Bargo, D., Logan, R.F., Mora, A., Hodge, R., Gray, A., James, M.W., Stanley, A.J., Everett, S.M., *et al.* (2015). Costs and quality of life associated with acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: cohort analysis of patients in a cluster randomised trial. *BMJ Open* 5, e007230. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007230>

Connolly, S., Pogue, J., Hart, R., Pfeffer, M., Hohnloser, S., Chrolavicius, S., Pfeffer, M., Hohnloser, S. und Yusuf, S. (2006). Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 367, 1903-1912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68845-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68845-4)

Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P.A., Themeles, E., Varrone, J., *et al.* (2009a). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361, 1139-1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>

Connolly, S.J., Pogue, J., Hart, R.G., Hohnloser, S.H., Pfeffer, M., Chrolavicius, S. und Yusuf, S. (2009b). Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 360, 2066-2078. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0901301>

Cruz-Gonzalez, I., Gonzalez-Ferreiro, R., Freixa, X., Gafoor, S., Shakir, S., Omran, H., Berti, S., Santoro, G., Kefer, J., Landmesser, U., *et al.* (2020). Left atrial appendage occlusion for stroke despite oral anticoagulation (resistant stroke). Results from the Amplatzer Cardiac Plug registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 73, 28-34. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.02.013>

Dangas, G., Mehran, R., Feldman, D., Stoyioglou, A., Pichard, A.D., Kent, K.M., Satler, L.F., Fahy, M., Lansky, A.J., Stone, G.W., *et al.* (2002). Postprocedure creatine kinase-MB elevation and baseline left ventricular dysfunction predict one-year mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 89, 586-589. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)02299-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02299-8)

Di Biase, L., Santangeli, P., Anselmino, M., Mohanty, P., Salvetti, I., Gili, S., Horton, R., Sanchez, J.E., Bai, R., Mohanty, S., *et al.* (2012). Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 60, 531-538. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.032>

Eikelboom, J.W., Connolly, S.J., Brueckmann, M., Granger, C.B., Kappetein, A.P., Mack, M.J., Blatchford, J., Devenny, K., Friedman, J., Guiver, K., *et al.* (2013). Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 369, 1206-1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300615>

Evans, G., Bostrom, A., Johnston, R.B., *et al.* editors (1997). Risk Communication and Vaccination: Summary of a Workshop. In *Risk Communication and Vaccination: Summary of a Workshop*, I.o.M.U.V.S. Forum,; G. Evans, A. Bostrom, R.B. Johnston, B.L. Fisher, and M.A. Stoto, Hrsg. (Washington (DC)).

Fastner, C., Brachmann, J., Lewalter, T., Zeymer, U., Sievert, H., Borggrefe, M., Nienaber, C.A., Weiß, C., Pleger, S.T., Ince, H., *et al.* (2021). Left atrial appendage closure in patients with chronic kidney disease: results from the German multicentre LAARGE registry. *Clin Res Cardiol* 110, 12-20. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01638-5>

Fastner, C., Brachmann, J., Lewalter, T., Zeymer, U., Sievert, H., Borggrefe, M., Weiß, C., Geist, V., Krapivsky, A., Käunicke, M., *et al.* (2020a). Left atrial appendage closure in patients with a reduced left ventricular ejection fraction: results from the multicenter German LAARGE registry. *Clin Res Cardiol* 109, 1333-1341. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01627-8>

Fastner, C., Jabbour, C., Behnes, M., Sartorius, B., Wenke, A., El-Battrawy, I., Ansari, U., Borggrefe, M. und Akin, I. (2020b). Discriminating factors excluding patients from a catheter-based left atrial appendage closure and an outcome analysis of non-intervened and intervened patients. *Arch Med Sci.* <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.98652>

Fastner, C., Nienaber, C.A., Park, J.W., Brachmann, J., Zeymer, U., Goedde, M., Sievert, H., Geist, V., Lewalter, T., Krapivsky, A., *et al.* (2018). Impact of left atrial appendage morphology on indication and procedural outcome after interventional occlusion: results from the prospective multicentre German LAARGE registry. *EuroIntervention* 14, 151-157. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00866>

Friberg, L., Rosenqvist, M. und Lip, G.Y. (2012). Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 33, 1500-1510. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr488>

Frustaci, A., Chimenti, C., Bellocci, F., Morgante, E., Russo, M.A. und Maseri, A. (1997). Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 96, 1180-1184. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.4.1180>

Fuster, V., Ryden, L.E., Cannom, D.S., Crijns, H.J., Curtis, A.B., Ellenbogen, K.A., Halperin, J.L., Le Heuzey, J.Y., Kay, G.N., Lowe, J.E., *et al.* (2006). ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society, Bd. 8.

Gage, B.F., Waterman, A.D., Shannon, W., Boechler, M., Rich, M.W. und Radford, M.J. (2001). Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285, 2864-2870. <https://doi.org/10.1001/jama.285.22.2864>

Garcia-Fernandez, M.A., Torrecilla, E.G., San Roman, D., Azevedo, J., Bueno, H., Moreno, M.M. und Delcan, J.L. (1992). Left atrial appendage Doppler flow patterns: implications on thrombus formation. *Am Heart J* 124, 955-961. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(92\)90978-5](https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)90978-5)

Girotra, T., Lekoubou, A., Bishu, K.G. und Ovbiagele, B. (2020). A contemporary and comprehensive analysis of the costs of stroke in the United States. *J Neurol Sci* 410, 116643. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116643>

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., Spinar, J., *et al.* (2013). Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 369, 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., *et al.* (2020). EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. *Europace* 22, 184. <https://doi.org/10.1093/europace/euz258>

Gloekler, S., Hajredini, B., Rycerz, S., Jackle, S. und Jung, W. (2017). [Left atrial appendage closure in nonvalvular atrial fibrillation : Clinical evidence 2017]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 28, 366-380. <https://doi.org/10.1007/s00399-017-0536-9>

Gonzalez-Casal, D., Datino, T., Soto, N., Gonzalez-Panizo, J., Sanchez-Quintana, D., Macias, Y. und Cabrera, J.A. (2022). Anatomy of the left atrial appendage for the interventional cardiologist. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 33, 195-202. <https://doi.org/10.1007/s00399-022-00866-8>

Granger, C.B., Alexander, J.H., McMurray, J.J., Lopes, R.D., Hylek, E.M., Hanna, M., Al-Khalidi, H.R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., *et al.* (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365, 981-992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>

Halbritter, K., Beyer-Westendorf, J., Nowotny, J., Pannach, S., Kuhlisch, E. und Schellong, S.M. (2013). Hospitalization for vitamin-K-antagonist-related bleeding: treatment patterns and outcome. *J Thromb Haemost* 11, 651-659. <https://doi.org/10.1111/jth.12148>

Hallas, J., Dall, M., Andries, A., Andersen, B.S., Aalykke, C., Hansen, J.M., Andersen, M. und Lassen, A.T. (2006). Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 333, 726. <https://doi.org/10.1136/bmj.38947.697558.AE>

Haller, P.M., Sulzgruber, P., Kaufmann, C., Geelhoed, B., Tamargo, J., Wassmann, S., Schnabel, R.B., Westermann, D., Huber, K., Niessner, A., *et al.* (2019). Bleeding and ischaemic outcomes in patients treated with dual or triple antithrombotic therapy: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 5, 226-236. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz021>

Hankey, G.J., Jamrozik, K., Broadhurst, R.J., Forbes, S. und Anderson, C.S. (2002). Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Stroke* 33, 1034-1040. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000012515.66889.24>

Hart, R.G., Benavente, O., McBride, R. und Pearce, L.A. (1999). Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131, 492-501. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00003>

Hart, R.G., Pearce, L.A. und Aguilar, M.I. (2007). Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 146, 857-867. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>

Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J.J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G.-A., Dilaveris, P.E., *et al.* (2020). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, Bd. 42.

Hochholzer, W., Nührenberg, T., Flierl, U., Olivier, C.B., Landmesser, U., Möllmann, H., Dörr, M., Mehilli, J., Schäfer, A., Dürschmied, D., *et al.* (2021). Antithrombotische Therapie nach strukturellen kardialen Interventionen. *Der Kardiologe* 15, 57-70. <https://doi.org/10.1007/s12181-020-00441-w>

Hohnloser, S.H., Pajitnev, D., Pogue, J., Healey, J.S., Pfeffer, M.A., Yusuf, S., Connolly, S.J. und Investigators, A.W. (2007). Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 50, 2156-2161. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.076>

Holmes, D.R., Jr., Kar, S., Price, M.J., Whisenant, B., Sievert, H., Doshi, S.K., Huber, K. und 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. *J Am Coll Cardiol* 64, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.029>

Holmes, D.R., Reddy, V.Y., Gordon, N.T., Delurgio, D., Doshi, S.K., Desai, A.J., Stone, J.E. und Kar, S. (2019). Long-Term Safety and Efficacy in Continued Access Left Atrial Appendage Closure Registries. *J Am Coll Cardiol* 74, 2878-2889. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.064>

Holmes, D.R., Reddy, V.Y., Turi, Z.G., Doshi, S.K., Sievert, H., Buchbinder, M., Mullin, C.M., Sick, P. und Investigators, P.A. (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. *Lancet* 374, 534-542. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61343-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61343-X)

Khan, A.A. und Lip, G.Y.H. (2019). The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res* 115, 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., *et al.* (2016). 2016 ESC Guidelines for the

management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, Bd. 37, 20160827 Aufl.

Konstantinides, S.V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G.J., Harjola, V.P., Huisman, M.V., Humbert, M., Jennings, C.S., Jiménez, D., *et al.* (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 41, 543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

Konstantinides, S.V., Torbicki, A., Agnelli, G., Danchin, N., Fitzmaurice, D., Galie, N., Gibbs, J.S., Huisman, M.V., Humbert, M., Kucher, N., *et al.* (2014). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, Bd. 35.

Kornej, J., Borschel, C.S., Benjamin, E.J. und Schnabel, R.B. (2020). Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res* 127, 4-20. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340>

Lakkireddy, D., Thaler, D., Ellis, C.R., Swarup, V., Sondergaard, L., Carroll, J., Gold, M.R., Hermiller, J., Diener, H.C., Schmidt, B., *et al.* (2021). Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 144, 1543-1552. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057063>

Levine, M.N., Raskob, G., Beyth, R.J., Kearon, C. und Schulman, S. (2004). Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126, 287S-310S. [https://doi.org/10.1378/chest.126.3\\_suppl.287S](https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.287S)

Lewalter, T., Tebbenjohanns, J., Wichter, T., Antz, M., Geller, C., Seidl, K., Gulba, D., Röhrig, F. und Willems, S. (2008). "ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary" – comments by the German Cardiac Society. *Der Kardiologe* 2, 181-205. <https://doi.org/10.1007/s12181-008-0080-2>

Lip, G.Y. (2011a). Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med* 124, 111-114. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.05.007>

Lip, G.Y. (2011b). The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 8, 602-606. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.112>

Lip, G.Y., Frison, L., Halperin, J.L. und Lane, D.A. (2010a). Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 41, 2731-2738. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.590257>

Lip, G.Y., Frison, L., Halperin, J.L. und Lane, D.A. (2011). Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 57, 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.024>

Lip, G.Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D.A. und Crijns, H.J. (2010b). 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, 263-272. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>

Mahajan, R., Brooks, A.G., Sullivan, T., Lim, H.S., Alasady, M., Abed, H.S., Ganesan, A.N., Nayyar, S., Lau, D.H., Roberts-Thomson, K.C., *et al.* (2012). Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure. *Heart* 98, 1120-1126. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-301799>

Mobius-Winkler, S., Majunke, N., Sandri, M., Mangner, N., Linke, A., Stone, G.W., Dahnert, I., Schuler, G. und Sick, P.B. (2015). Percutaneous left atrial appendage closure: Technical aspects and prevention of periprocedural complications with the watchman device. *World J Cardiol* 7, 65-75. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i2.65>

Ntaios, G., Lip, G.Y., Makaritsis, K., Papavasileiou, V., Vemmou, A., Koroboki, E., Savvari, P., Manios, E., Milionis, H. und Vemmos, K. (2013). CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>S<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology* 80, 1009-1017. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318287281b>

O'Brien, E.C., Holmes, D.N., Ansell, J.E., Allen, L.A., Hylek, E., Kowey, P.R., Gersh, B.J., Fonarow, G.C., Koller, C.R., Ezekowitz, M.D., *et al.* (2014). Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J* 167, 601-609 e601. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.12.014>

O'Connor, G.T., Malenka, D.J., Quinton, H., Robb, J.F., Kellett, M.A., Jr., Shubrooks, S., Bradley, W.A., Hearne, M.J., Watkins, M.W., Wennberg, D.E., *et al.* (1999). Multivariate prediction of in-hospital mortality after percutaneous coronary interventions in 1994-1996. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 34, 681-691. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00267-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00267-3)

Ogilvie, I.M., Newton, N., Welner, S.A., Cowell, W. und Lip, G.Y. (2010). Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 123, 638-645 e634. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.11.025>

Okumura, K., Inoue, H., Atarashi, H., Yamashita, T., Tomita, H. und Origasa, H. (2014). Validation of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: an analysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 78, 1593-1599. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-14-0144>

Olesen, J.B., Lip, G.Y., Hansen, P.R., Lindhardsen, J., Ahlehoff, O., Andersson, C., Weeke, P., Hansen, M.L., Gislason, G.H. und Torp-Pedersen, C. (2011). Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 9, 1460-1467. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04378.x>

Osmancik, P., Herman, D., Neuzil, P., Hala, P., Taborsky, M., Kala, P., Poloczek, M., Stasek, J., Haman, L., Branny, M., *et al.* (2020). Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 75, 3122-3135. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.067>

Parekh, A., Jaladi, R., Sharma, S., Van Decker, W.A. und Ezekowitz, M.D. (2006). Images in cardiovascular medicine. The case of a disappearing left atrial appendage thrombus: direct visualization of left atrial thrombus migration, captured by echocardiography, in a patient with atrial fibrillation, resulting in a stroke. *Circulation* 114, e513-514. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.617886>

Patel, M.R., Mahaffey, K.W., Garg, J., Pan, G., Singer, D.E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J.L., Hankey, G.J., Piccini, J.P., *et al.* (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365, 883-891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>

Paul, C., Baby, M., Anthraper, A.R. und K, K. (2020). NOACs: an emerging class of oral anticoagulants-a review article. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 6, 95. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00114-1>

Pisters, R., Lane, D.A., Nieuwlaat, R., de Vos, C.B., Crijns, H.J. und Lip, G.Y. (2010). A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 138, 1093-1100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>

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., *et al.* (2017). 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol* 70, 2964-2975. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.021>

Reddy, V.Y., Mobius-Winkler, S., Miller, M.A., Neuzil, P., Schuler, G., Wiebe, J., Sick, P. und 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). *J Am Coll Cardiol* 61, 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., *et al.* (2014). Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 312, 1988-1998. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15192>

Regazzoli, D., Ancona, F., Trevisi, N., Guarracini, F., Radinovic, A., Oppizzi, M., Agricola, E., Marzi, A., Sora, N.C., Della Bella, P., *et al.* (2015). Left Atrial Appendage: Physiology, Pathology, and Role as a Therapeutic Target. *Biomed Res Int* 2015, 205013. <https://doi.org/10.1155/2015/205013>

Renner, B. (2000). Kognitive und motivationale Verarbeitung gesundheitlicher Risikoinformation. Dissertation, Fachbereich Erziehungswissenschaft und Psychologie. Freie Universität Berlin (Freie Universität Berlin).

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., *et al.* (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383, 955-962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

Salzberg, S.P., Emmert, M.Y. und Caliskan, E. (2017). Surgical techniques for left atrial appendage exclusion. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 28, 360-365. <https://doi.org/10.1007/s00399-017-0532-0>

Schnabel, R.B., Wilde, S., Wild, P.S., Munzel, T. und Blankenberg, S. (2012). Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Dtsch Arztebl Int* 109, 293-299. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0293>

Schulman, S., Kearon, C., Subcommittee on Control of Anticoagulation of the, S., Standardization Committee of the International Society on, T. und Haemostasis (2005). Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 3, 692-694. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>

Schumacher, B. (2019). Antikoagulieren oder nicht? Das ist hier die Frage! *CME* 16, 22-22. <https://doi.org/10.1007/s11298-019-7389-y>

Sick, P. und Lewalter, T. (2017). [Available transvenous occluder designs and implantation techniques]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 28, 355-359. <https://doi.org/10.1007/s00399-017-0533-z>

Sievert, H., Lesh, M.D., Trepels, T., Omran, H., Bartorelli, A., Della Bella, P., Nakai, T., Reisman, M., DiMario, C., Block, P., *et al.* (2002). Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation* 105, 1887-1889. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000015698.54752.6d>

Souverein, P.C., van den Ham, H.A., Huerta, C., Merino, E.M., Montero, D., Leon-Munoz, L.M., Schmiedl, S., Heeke, A., Rottenkolber, M., Andersen, M., *et al.* (2021). Comparing risk of major bleeding between users of different oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol* 87, 988-1000. <https://doi.org/10.1111/bcp.14450>

Sumler, M.L., Andritsos, M.J. und Blank, R.S. (2013). Anesthetic management of the patient with dilated cardiomyopathy undergoing pulmonary resection surgery: a case-based discussion. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 17, 9-27. <https://doi.org/10.1177/1089253212453620>

Takada, T., Yasaka, M., Nagatsuka, K., Minematsu, K. und Yamaguchi, T. (2001). Blood flow in the left atrial appendage and embolic stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Neurol* 46, 148-152. <https://doi.org/10.1159/000050788>

Trappe, H.J. (2012). Atrial fibrillation: established and innovative methods of evaluation and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 109, 1-7. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0001>

Urena, M., Rodes-Cabau, J., Freixa, X., Saw, J., Webb, J.G., Freeman, M., Horlick, E., Osten, M., Chan, A., Marquis, J.F., *et al.* (2013). Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol* 62, 96-102. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.089>

Wańkiewicz, P., Nowacki, P. und Gołąb-Janowska, M. (2019). Risk factors for ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and therapeutic international normalized ratio range. *Arch Med Sci* 15, 1217-1222. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.77546>

Wann, L.S., Curtis, A.B., Ellenbogen, K.A., Estes, N.A., 3rd, Ezekowitz, M.D., Jackman, W.M., January, C.T., Lowe, J.E., Page, R.L., Slotwiner, D.J., *et al.* (2011). 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 57, 1330-1337. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.010>

Watson, T., Shantsila, E. und Lip, G.Y. (2009). Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 373, 155-166. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60040-4)

Wolf, P.A., Abbott, R.D. und Kannel, W.B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22, 983-988. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983>

Wolf, P.A., Dawber, T.R., Thomas, H.E., Jr. und Kannel, W.B. (1978). Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 28, 973-977. <https://doi.org/10.1212/wnl.28.10.973>

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

## 7 EIGENE PUBLIKATIONEN

Baumann, S., Becher, T., Giannakopoulos, K., **Jabbour, C.**, Rutsch, M., Fastner, C., El-Battrawy, I., Ansari, U., Lossnitzer, D., Behnes, M., et al. (2018). Bedside implantation of a new temporary vena cava inferior filter - Safety and efficacy results of the European ANGEL-Registry. *J Crit Care* 44, 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.icrc.2017.10.009>

Baumann, S., Becher, T., **Jabbour, C.**, Fastner, C., Giannakopoulos, K., Behnes, M., Henzler, T., Alonso, A., Britsch, S., Lossnitzer, D., et al. (2017). [Acute pulmonary embolism and contraindication of anticoagulation : Bedside implantation of a new temporary vena cava inferior filter]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 112, 246-251. <https://doi.org/10.1007/s00063-016-0201-9>

Baumann, S., Huseynov, A., Koepf, J., **Jabbour, C.**, Behnes, M., Becher, T., Renker, M., Lang, S., Borggrefe, M., Lehmann, R., et al. (2016). Comparison of Serum Uric Acid, Bilirubin, and C-Reactive Protein as Prognostic Biomarkers of In-Hospital MACE Between Women and Men With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology* 67, 272-280. <https://doi.org/10.1177/0003319715589246>

Baumann, S., **Jabbour, C.**, Huseynov, A., Borggrefe, M., Haghi, D. und Papavassiliu, T. (2014). Myocardial scar detected by cardiovascular magnetic resonance in a competitive bodybuilder with longstanding abuse of anabolic steroids. *Asian J Sports Med* 5, e24058. <https://doi.org/10.5812/asjism.24058>

Boch, T., Reinwald, M., Spiess, B., Liebrechts, T., Schellongowski, P., Meybohm, P., Rath, P.M., Steinmann, J., Trinkmann, F., Britsch, S., **Jabbour, C.**, et al. (2018). Detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients by combined use of conventional culture, galactomannan, 1-3-beta-D-glucan and Aspergillus specific nested polymerase chain reaction in a prospective pilot study. *J Crit Care* 47, 198-203. <https://doi.org/10.1016/j.icrc.2018.07.001>

El-Battrawy, I., Ansari, U., Behnes, M., Kirschstein, W., Britsch, S., **Jabbour, C.**, Fastner, C., Bill, V., Borggrefe, M. und Akin, I. (2017). [Dyspnea and skin rash in a 49-year-old male patient]. *Internist (Berl)* 58, 282-286. <https://doi.org/10.1007/s00108-016-0162-3>

Fastner, C., **Jabbour, C.**, Behnes, M., Sartorius, B., Wenke, A., El-Battrawy, I., Ansari, U., Borggrefe, M. und Akin, I. (2020). Discriminating factors excluding patients from a catheter-based left atrial appendage closure and an outcome analysis of non-intervened and intervened patients. *Arch Med Sci*. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.98652>

Huseynov, A., Baumann, S., Becher, T., Koepf, J., Lang, S., **Jabbour, C.**, Behnes, M., Borggrefe, M. und Akin, I. (2016). Liver and cholestatic parameters as prognostic biomarkers of in-hospital MACE in patients with STEMI. *Eur J Clin Invest* 46, 721-729. <https://doi.org/10.1111/eci.12655>

**Jabbour, C.**, Oenning, E.M., Neuzner, J., Gradaus, R. und Schobel, W.A. (2011). [A rare cause of syncope in a patient treated with the TASH procedure].

Herzschrittmacherther Elektrophysiol 22, 46-48. <https://doi.org/10.1007/s00399-010-0114-x>

Lange, B., Welker, S., Kittel, M., **Jabbour, C.**, Reindl, W., Walter, T. und Heininger, A. (2022). A case series of severe breakthrough infections observed in nine patients with COVID-19 in a southwestern German university hospital. Infection 50, 775-782. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01797-9>

## 8 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Claude Jabbour  
Geburtsdatum: 24.09.1983  
Geburtsort: Nantes, Frankreich  
Familienstand: Verheiratet, 2 Kinder  
Vater: Jabbour Jabbour (Physiker)  
Mutter: May Alhaj (Physikerin)

### SCHULISCHER WERDEGANG

1995-2001: Gymnasium, Latakia, Syrien  
28.07.2001: Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

2001-2007: Medizinstudium an der Tischrin-Universität, Latakia, Syrien  
28.11.2011: Erteilung der deutschen Approbation

## BERUFLICHER WERDEGANG

2008-2012	Assistenzarzt in der kardiologischen Abteilung, Klinikum Kassel
Seit 08.2012	Assistenz- bzw. Oberarzt in der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim
2013	Facharzt für Innere Medizin
2015	Zusatzbezeichnung Intensivmedizin
2021	Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie

## 9 DANKSAGUNG

Die Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit wäre ohne die kontinuierliche Unterstützung vieler Menschen nicht möglich gewesen. Zuvorderst gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Martin Borggrefe und Herrn Prof. Dr. med. Daniel Dürschmied für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die Möglichkeit es zu bearbeiten. Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Akin und Herrn PD Dr. med. Christian Fastner für Ihre Hilfsbereitschaft, konstruktive Betreuung und Kritik und geduldige Durchsicht, die zur Vollendung dieser Arbeit notwendig waren.

Außerhalb meiner beruflichen Tätigkeit bin ich in den vielen kleinen Dingen des Lebens kein Experte, weshalb ich froh bin Menschen um mich herum zu haben, die mich in alltäglichen Dingen unterstützt haben, die ebenfalls zur Fertigstellung dieser Doktorarbeit beigetragen haben:

Meiner lieben Ehefrau und Freundin Jenny für ihre Korrektur in Grammatik und Orthographie, dafür dass sie immer ein Ohr für mich hatte und mir den Rücken freigehalten hat. Meinen beiden Kindern Thomas (Tommy) und Theresa für ihre freudige Ablenkung wann immer ich sie brauchte. Meiner Mutter für ihre Fürsorge und durchgehende liebevolle Unterstützung, Ermutigung und Verlässlichkeit und meinem Vater für den wissenschaftlichen Ansporn und prägende Ebnung meines beruflichen Werdegangs.