

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin  
Städtisches Klinikum München GmbH - Klinikum Neuperlach  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München

Chefarzt: Prof. Dr. med. Harald Mudra

**Der interventionelle Vorhofohrverschluss als  
Alternative zur oralen Antikoagulation:  
Erste Ergebnisse und Verlaufsbeobachtungen  
bei 90 Patienten**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Christine Krollmann

aus Mainz

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Harald Mudra

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Bernhard Heindl  
Prof. Dr. Nikolaus Plesnila

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Jakob Ledwoch

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 11.04.2019

# Inhalt

Inhalt .....	1
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Einleitung .....	7
1.1 Definition des Vorhofflimmerns .....	7
1.2 Symptome .....	8
1.3 Epidemiologie.....	9
1.4 Strategien zur Schlaganfallprophylaxe .....	11
1.4.1 Vitamin-K-Antagonisten .....	12
1.4.2 Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulanzen .....	14
1.4.3 Interventioneller Vorhofohrverschluss.....	17
1.4.4 WATCHMAN™-Okkluder.....	18
2 Zielsetzung .....	22
3 Material und Methoden.....	23
3.1 Population und Studiendesign.....	23
3.2 Präinterventionelles Vorgehen .....	24
3.2.1 Indikationsstellung .....	24
3.2.2 Bildgebung .....	24
3.2.3 Labor.....	24
3.3 Intervention .....	25
3.3.1 Gerinnungshemmende Medikation .....	25
3.3.2 Implantation des WATCHMAN™-Okkluder.....	25
3.4 Postinterventionelles Vorgehen.....	28
3.4.1 Gerinnungshemmende Medikation .....	28
3.4.2 Komplikationen .....	30
3.5 45-Tage-Verlaufskontrolle .....	30
3.6 Statistische Analyse .....	31
4 Ergebnisse .....	32

4.1	Basischarakteristika .....	32
4.2	Vorerkrankungen.....	34
4.3	Kennzahlen der WATCHMAN™-Okkluder-Implantation .....	37
4.4	Periinterventionelle Komplikationen .....	42
4.4.1	Gruppe 1 .....	44
4.4.2	Gruppe 2.....	46
4.4.3	Gruppe 3.....	46
4.5	45-Tage-Verlaufskontrolle .....	46
4.5.1	Gerinnungshemmende Medikation .....	47
4.5.2	Restfluss neben dem Okkluder .....	51
4.5.3	Ereignisse .....	52
4.5.3.1	Gruppe 1.....	53
4.5.3.2	Gruppe 2.....	53
4.5.3.3	Gruppe 3.....	53
5	Diskussion.....	55
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	55
5.2	Diskussion der Methoden.....	57
5.2.1	Population und Studiendesign .....	57
5.2.2	Präinterventionelles Vorgehen .....	59
5.2.3	Intervention .....	59
5.2.4	Postinterventionelles Vorgehen .....	61
5.2.5	45-Tage-Verlaufskontrolle.....	63
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	65
5.3.1	Basischarakteristika und Vorerkrankungen.....	65
5.3.2	Kennzahlen der WATCHMAN™-Okkluder Intervention .....	67
5.3.3	Periinterventionelle Komplikationen .....	72
5.3.4	45-Tages-Verlaufskontrolle .....	76
5.3.5	Vergleich mit AMPLATZER™ Cardiac Plug und AMPLATZER™ Amulet™ .....	81

6	Zusammenfassung.....	84
7	Literaturverzeichnis .....	85
8	Anhang.....	92
8.1	Abbildungsverzeichnis.....	92
8.2	Tabellenverzeichnis.....	94
9	Danksagung.....	95

## Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
5F	5 French
Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
ACC/ACI	Arteria carotis communis / Arteria carotis interna
ACT	aktivierte Koagulationszeit
AHA	American Heart Association
AP	Alkalische Phosphatase
APT	antithrombozytäre Therapie
ARISTOTLE	Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation
ASAP	ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
ca.	circa
CAP	Continued Access to PROTECT-AF
CAP2	Continued Access to PREVAIL
CCTA	Multidetector Cardiac CT Angiography
chron.	chronisch
DAPT	duale antithrombozytäre Therapie
DES	Medikamente-freisetzender Stent
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DOAC	direktes orales Antikoagulanzen
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions
EF	Ejektionsfraktion

EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ENGAGE AF-TIMI 48	Global Study to Assess the Safety and Effectiveness of Edoxaban (DU-176b) vs Standard Practice of Dosing With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EWOLUTION	Registry on WATCHMAN Outcomes in Real-Life Utilization
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HRS	Heart Rhythm Society
IE	internationale Einheit
INR	International Normalized Ratio
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
KHK	koronare Herzerkrankung
LA	linker Vorhof
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NOAC	nicht-Vitamin-K-antagonistisches orales Antikoagulanz
n.s.	nicht signifikant
NSAID	nicht-steroidale Antiphlogistika
NT-proBNP	N-terminales Propeptid B-type natriuretisches Peptid
o. a.	oben angeführt
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCI	perkutane Koronarintervention
PREVAIL	Prospective Randomized Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy
PROTECT-AF	WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
RA	rechter Vorhof
RELY	Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy
ROCKET-AF	Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
TEA	Thrombendarteriektomie
TEE	transösophageale Echokardiografie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TTE	transthorakale Echokardiografie
TTR	Time in Therapeutic Range
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
z. B.	zum Beispiel



# 1 Einleitung

## 1.1 Definition des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist eine Herzrhythmusstörung, bei der eine unkoordinierte elektrische Erregung auf Vorhofebene besteht. Diese unkoordinierte elektrische Erregung wird, über den AV-Knoten und das His-Bündel gefiltert, an das Kammermyokard weitergeleitet. Es resultiert daraus eine arrhythmische Kammerkontraktion mit unregelmäßigem Pulsschlag. Diese absolute Arrhythmie kann je nach Kammerfrequenz bradykard, normofrequent oder tachykard sein.

Im Elektrokardiogramm (EKG) ist Vorhofflimmern durch unregelmäßige R-R-Abstände und das Fehlen von P-Wellen charakterisiert. Der Konvention nach muss diese Herzrhythmusstörung für mindestens 30 Sekunden anhalten, um als Vorhofflimmern zu gelten. [1]

Man unterscheidet folgende Formen von Vorhofflimmern [1]:

- Erstdiagnostiziertes Vorhofflimmern: Vorhofflimmern, das bisher nicht diagnostiziert war; unabhängig von Dauer und Symptomen.
- Paroxysmales Vorhofflimmern: Das Vorhofflimmern sistiert spontan oder durch Intervention meist innerhalb von 48 Stunden. Es kann aber auch bis 7 Tage nach Einsetzen anhalten. Die Episoden können in unvorhersehbaren Abständen rezidivieren.
- Persistierendes Vorhofflimmern: Das Vorhofflimmern hält mehr als 7 Tage an; inklusive der Fälle, die nach mehr als 7 Tagen durch Kardioversion terminiert werden.

Als lang anhaltend persistierend wird Vorhofflimmern bezeichnet, welches mehr als 12 Monate anhält und einer rhythmuserhaltenden Strategie zugeführt wird.

- Permanentes Vorhofflimmern: Dabei wird das anhaltende Vorhofflimmern sowohl durch den Patienten, als auch durch den behandelnden Arzt akzeptiert. Es wird auf Maßnahmen verzichtet, die den Sinusrhythmus wiederherstellen und/oder erhalten sollen.

Weiterhin wird valvuläres von nicht-valvulärem Vorhofflimmern unterschieden. Laut der aktuellen ESC-Leitlinie spricht man beim Vorliegen eines rheumatischen Klappenitiums (am häufigsten Mitralklappenstenosen) oder eines mechanischen Klappenersatzes von valvulärem Vorhofflimmern [1]. Die Definition der amerikanischen AHA/ACC/HRS-Leitlinie von 2014 beinhaltet zusätzlich den biologischen Klappenersatz und Mitralklappenrekonstruktionen [2]. In der vorliegenden Arbeit wird sich auf die ESC-Leitlinien-Definition von 2016 bezogen.

## 1.2 Symptome

Durch die unkoordinierte Vorhofkontraktion kann es zur Bildung von Thromben im Vorhof und insbesondere im Vorhofohr kommen. Embolisieren diese Thromben oder Teile dieser Thromben über den linken Ventrikel in die Aorta, können z. B. ischämische Schlaganfälle, Extremitäten- oder Mesenterialarterienischämien auftreten.

Die übrigen Symptome variieren stark und können auch komplett fehlen. Am häufigsten kommt es zu einer Leistungsminderung. Es können auch Palpitationen, Luftnot, Hypotonie, thorakale Enge, Synkopen oder Herzinsuffizienzsymptome auftreten [1, 3, 4]. Um den Schweregrad der Symptome zu erfassen wird der modifizierte EHRA-Score empfohlen [1].

Tabelle 1: Modifizierter EHRA-Score für Symptome, die durch Vorhofflimmern verursacht werden [1]

EHRA-Score	Erklärung
EHRA 1	Keine Symptome
EHRA 2a	Leichte Symptome. Die normale Alltagstätigkeit ist nicht beeinflusst.
EHRA 2b	Mäßige Symptome. Die normale Alltagstätigkeit ist nicht beeinflusst, aber die Patienten fühlen sich durch Symptome gestört.
EHRA III	Schwere Symptome. Die normale Alltagstätigkeit ist beeinträchtigt.
EHRA IV	Behindernde Symptome. Die normale Alltagstätigkeit ist durch Symptome unterbrochen.

Bei vorbestehender Herzerkrankung kann Vorhofflimmern sowohl Folge als auch Auslöser einer Verschlechterung sein.

### 1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz von Vorhofflimmern lag weltweit im Jahr 2010 bei 0,596 % der Männer und 0,373 % der Frauen [5]. Man schätzt, dass 2-3 % der europäischen Bevölkerung an Vorhofflimmern leidet [6]. Um das Jahr 2030 werden 14-17 Millionen Patienten mit Vorhofflimmern in der EU erwartet [1]. Eine Erhebung in Deutschland geht von einer Prävalenz bei der Bevölkerung mittleren Alters von 2,5 % aus [7]. Mit steigendem Alter nimmt die Prävalenz stetig zu. Bei 65-69-jährigen Deutschen lag sie bei 4,5 %, während die Prävalenz bei den 85-89-Jährigen 18,1 % betrug. [8]

Ca. jeder vierte 40-Jährige wird im Laufe seines Lebens an Vorhofflimmern erkranken [9].

Vorhofflimmern ist bei Frauen mit einer 2-fach erhöhten Gesamtsterblichkeit und bei Männern mit einer 1,5-fach erhöhten Gesamtsterblichkeit assoziiert [10-12]. Neben der Gesamtsterblichkeit ist aber auch die Erkrankungsrate für Herzinsuffizienz und Schlaganfälle erhöht [1]. Man geht davon aus, dass Personen mit Vorhofflimmern ein 5-mal höheres Risiko haben, einen Schlaganfall zu erleiden, als jemand gleichen Alters und Geschlechts ohne Vorhofflimmern. Studien zeigten, dass 20-30 % der Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall an Vorhofflimmern leiden [13-15]. Schlaganfälle, die durch Vorhofflimmern verursacht wurden, waren mit stärkerer Behinderung, einer höheren Rezidivrate und höherer Mortalität assoziiert [16].

Es gibt verschiedene Faktoren, die das Schlaganfallrisiko negativ beeinflussen. Tabelle 2 zeigt den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score (wie in den aktuellen ESC-Leitlinien von 2016 definiert), in dem die wichtigsten Risikofaktoren berücksichtigt werden. Zusätzlich zu den dort aufgeführten Risikofaktoren gehören aber auch folgende, bisher weniger etablierte Risikofaktoren dazu:

- instabile INR-Einstellung und wenig Zeit im INR-Zielbereich bei mit Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten
- verminderte Therapieadhärenz z. B. durch Blutungen, Anämie, exzessiven Alkoholkonsum, etc.
- chronische Niereninsuffizienz
- erhöhtes hochsensitives Troponin und erhöhtes NT-proBNP. [1]

Tabelle 2: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score. [1]

Risikofaktor	Score
Chron. Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion (Zeichen/Symptome der Herzinsuffizienz oder objektive Beweise einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion)	1
Hypertonie (Ruheblutdruck > 140/90 mmHg bei mindestens 2 Messungen oder bestehende antihypertensive Medikation)	1
Alter ≥ 75 Jahre	2
Diabetes mellitus (Nüchternblutglukose > 125 mg/dl (7 mmol/l) oder Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin)	1
Vorausgegangener Schlaganfall/TIA/Thrombembolie	2
Vaskuläre Vorerkrankung (vorausgegangener Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Aortenplaques)	1
Alter 65-74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1
<b>Maximaler Score</b>	<b>9</b>

Wie in Tabelle 3 dargestellt, variiert das jährliche Schlaganfall- bzw. Thrombembolierisiko je nach Risikofaktorzusammensetzung von ca. 1 % bis zu 24 % [4].

Tabelle 3: Jährliches Schlaganfall- und Thrombembolierisiko anhand des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Scores. [4]

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Score	Schlaganfall- und Thrombembolierisiko (Ereignisrate in % nach 1 Jahr follow up)
0	0,78
1	2,01
2	3,71
3	5,92
4	9,27
5	15,26
6	19,74
7	21,5
8	22,38
9	23,64

## 1.4 Strategien zur Schlaganfallprophylaxe

Es gibt medikamentöse und nicht-medikamentöse Möglichkeiten das Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern zu senken. Dabei ist der Einsatz des interventionellen Vorhofohrverschlusses und der nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulanzen bei valvulärem Vorhofflimmern nicht indiziert. Daher wird sich in den nachfolgenden Ausführungen auf die Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern beschränkt.

Die European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt 2016, dass alle männlichen Patienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score  $\geq 2$  und alle weiblichen Patienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score  $\geq 3$  mit einem oralen Antikoagulanzen behandelt werden sollen, solange keine Kontraindikationen vorliegen. Bei männlichen Patienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score von 1 und weiblichen Patienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score von 2 soll die orale Antikoagulation unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten und des Patientenwunsches erwogen werden. Eine Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern wird nicht empfohlen. [1]

Durch die systemisch wirkende orale Antikoagulation steigt das Risiko u. a. für intrakranielle und gastrointestinale Blutungen [17-20]. Das Blutungsrisiko wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Die wichtigsten Faktoren sind im HAS-BLED Score berücksichtigt (siehe Tabelle 4). Eine Punktzahl  $\geq 3$  zeigt ein hohes Blutungsrisiko an [2, 3].

Die Indikation zur oralen Antikoagulation muss daher in individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gestellt werden. Insbesondere bei Patienten mit hohem Thrombembolierisiko und zugleich hohem Blutungsrisiko fällt diese Nutzen-Risiko-Abwägung schwer.

Für die orale medikamentöse Schlaganfallprophylaxe stehen folgende Medikamente zur Verfügung:

- Vitamin-K-Antagonisten: Acenocoumarol, Dicoumarol, Phenprocoumon, Warfarin
- Direkter Thrombin-Inhibitor: Dabigatran
- Direkte Faktor Xa-Antagonisten: Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban

Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban werden als NOAC (nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulanzen) oder DOAC (direkte orale Antikoagulanzen) zusammengefasst.

Tabelle 4: HAS-BLED Score

Klinische Variable	Score
Arterielle Hypertonie (> 160 mmHg systolisch)	1
Abnormale Leber- und/oder Nierenfunktion (je 1 Punkt) (Dialysepatient, nach Transplantation, Serumkreatinin > 2,26 mg/dl oder > 200 µmol/l Zirrhose oder Bilirubin > dem 2-fachen Normwert oder GOT/GPT/AP > dem 3-fachen Normwert)	1 oder 2
Schlaganfall in der Vorgeschichte	1
Blutungsneigung oder -prädisposition	1
Labile INR (falls Therapie mit Vitamin K-Antagonist) z. B. Zeit im INR-Zielbereich < 60 %	1
Alter (z. B. > 65 Jahre, Gebrechlichkeit)	1
Medikamente oder vermehrter Alkoholkonsum (je 1 Punkt) (ASS / NSAID Ko-Medikation, ≥ 8 alkoholische Getränke pro Woche)	1 oder 2
<b>Maximaler Score</b>	<b>9</b>

GOT=Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT=Glutamat-Pyruvat-Transaminase, AP=alkalische Phosphatase, INR=International Normalized Ratio, ASS=Acetylsalicylsäure, NSAID=nicht-steroidale Antiphlogistika

Bei jeder Art von oraler Antikoagulation ergibt sich aufgrund der systemischen Wirkung die Gefahr von Blutungen. Diese können von geringen Blutungen bei Bagatellverletzungen, über erhöhte Blutungsneigung bei Operationen bis zu spontanen schweren gastrointestinalen oder intrazerebralen Blutungen reichen.

Ca. 40 % der Patienten, für die die Indikation zur oralen Antikoagulation besteht, erhalten diese nicht und haben dadurch ein erhöhtes Schlaganfallrisiko [21].

#### 1.4.1 Vitamin-K-Antagonisten

Durch die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten konnte das relative Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien im Vergleich zu Placebo um ca. 60 % reduziert werden. Diese orale Antikoagulation führte auch zu einer ca. 30%igen Reduktion der Mortalität jeglicher Ursache gegenüber Placebo. [22]

Vitamin-K-Antagonisten sind daher seit Jahrzehnten eine etablierte Strategie zur Schlaganfallvermeidung bei Vorhofflimmern.

Die Vitamin-K-Antagonisten sind allerdings durch einen engen therapeutischen Bereich charakterisiert, der für Vorhofflimmern bei einer INR (International Normalized Ratio) von 2,0-3,0 liegt [1, 23]. Es sind also regelmäßige INR-Kontrollen und eine aufwändige individuelle Dosierung notwendig. Durch viele Interaktionen mit Lebensmitteln und anderen Medikamenten wird die adäquate INR-Einstellung weiter erschwert. Die Patienten sollen mindestens 70 % der Zeit innerhalb des INR-Zielbereiches liegen (Time in Therapeutic Range, TTR) [24-26]. Eine schlechte INR-Einstellung geht mit mehr Schlaganfällen und Blutungen einher [27-29].

Es ist allerdings anzunehmen, dass diese 70 % TTR nicht verlässlich erreicht werden. So ergab eine retrospektive Kohortenstudie, dass in Deutschland die Zeit im therapeutischen Bereich im Mittel 65,3 % betrug. Nur in 44,2 % wurde das Ziel erreicht, mit der TTR > 70 % zu liegen. In Frankreich und Italien waren die Zahlen vergleichbar. [29]

Auch in großen prospektiven kontrollierten Studien lag die TTR für Warfarin im Mittel nur bei 62,2 % (ARISTOTLE [19]), 55 % (ROCKET-AF [20]), 64 % (RELY [18]) bzw. 68,4 % (ENGAGE AF-TIMI 48 [30]).

In der RELY Studie („Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy“) lag die Major Blutungsrate unter Warfarin bei jährlich 3,36 %. Lebensbedrohliche Blutungen traten in 1,80 % pro Jahr, intrakranielle Blutungen in 0,74 % pro Jahr, gastrointestinale Blutungen in 1,02 % pro Jahr und Minor Blutungen in 16,37 % pro Jahr auf. Major Blutungen waren definiert als Abfall des Hämoglobinlevels um mindestens 20 g/l, die Transfusion von mindestens 2 Erythrozytenkonzentraten oder symptomatische Blutungen in kritischen Regionen oder Organen. Unter lebensbedrohliche Blutungen fielen fatale Blutungen, symptomatische intrakranielle Blutungen, Hämoglobinabfälle um mindestens 50 g/l, Transfusionsbedarf von mindestens 4 Erythrozytenkonzentraten, die Notwendigkeit inotropische Medikamente einzusetzen oder zu operieren. [18]

In der ARISTOTLE Studie („Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation“) wurden 3,09 % Major Blutungen pro Jahr in der Warfarin Gruppe nachgewiesen. Intrakranielle Blutungen traten in 0,80 % pro Jahr,

gastrointestinale Blutungen in 0,86 % pro Jahr und jegliche Blutungen in 25,88 % pro Jahr auf. Major Blutungen waren nach den Kriterien der „International Society on Thrombosis and Haemostasis“ (ISTH) als klinisch sichtbare Blutungen zusammen mit einem Hämoglobinabfall um 2 g/dl oder einer Transfusion von mindestens 2 Erythrozytenkonzentraten, dem Auftreten an einer kritischen Stelle oder mit Todesfolge definiert. Klinisch relevante nicht-Major Blutungen waren definiert als klinisch sichtbare Blutungen, die die Kriterien für Major Blutungen nicht erfüllten, aber zu Krankenhauseinweisung, ärztlicher Behandlung oder einer Änderung der antithrombotischen Therapie führten. [19]

In der ROCKET-AF Studie („Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation“) lag die Major Blutungsrate unter Warfarin bei jährlich 3,4 %. Intrakranielle Blutungen traten in 0,7 % pro Jahr und Minor Blutungen in 11,4 % pro Jahr auf [20]. Außerdem wurden unter Warfarin-Therapie 2,6 gastrointestinale Blutungen pro 100 Patientenjahre beschrieben. [31]

In der ENGAGE AF-TIMI 48 Studie („Global Study to Assess the Safety and Effectiveness of Edoxaban (DU-176b) vs Standard Practice of Dosing With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation“) stellte man unter Warfarin eine Major Blutungsrate von 3,43 % pro Jahr, eine intrakranielle Blutungsrate von 0,85 % pro Jahr, eine gastrointestinale Blutungsrate von 1,23 % pro Jahr und eine Gesamtblutungsrate von 16,40 % pro Jahr fest. Die Major Blutungen waren nach den Kriterien der „International Society on Thrombosis and Haemostasis“ (ISTH) definiert. [30]

Die Therapieadhärenz ist ein zusätzliches Problem. In einer australischen Kohortenstudie setzten 62 % der neu auf Warfarin eingestellten Patienten die Therapie innerhalb von 12 Monaten ab [32]. Etwas optimistischere Daten wurden in einer Kohortenstudie aus Großbritannien 2008 veröffentlicht. Dort nahmen zumindest 70 % der Patienten im ersten Jahr das verordnete Warfarin ein und noch 60 % nahmen es in den ersten 2 Jahren. [33]

#### **1.4.2 Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulanzen**

In den letzten Jahren bekamen der direkte Thrombininhibitor Dabigatran und die direkten Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban die



Zulassung zur medikamentösen oralen Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern. In großen prospektiven randomisierten Studien zeigte sich, dass sie dem Warfarin bei der Verhinderung von Schlaganfällen mindestens nicht unterlegen waren.

In der Apixaban-Gruppe lag die Rate an Schlaganfällen und systemischen Embolien sogar um 21 % niedriger als in der Warfarin-Gruppe. Außerdem kam es zu signifikant weniger Major Blutungen, weniger hämorrhagischen Schlaganfällen und weniger intrakraniellen Blutungen. Die Gesamtsterblichkeit wurde durch Apixaban im Vergleich zu Warfarin signifikant gesenkt. [1, 17]

Bezüglich des Endpunktes Schlaganfall und systemische Embolie wurde für die zweimal tägliche Einnahme von 150 mg Dabigatran eine Überlegenheit im Vergleich zu Warfarin festgestellt, da die Ereignisrate um 35 % reduziert werden konnte. Sowohl in der 2 x 150 mg als auch in der 2 x 110 mg Dabigatran-Gruppe war die Rate an hämorrhagischen Schlaganfällen und intrakraniellen Blutungen signifikant reduziert im Vergleich zu Warfarin. [1, 18]

Einmal 60 mg Edoxaban pro Tag reduzierte in einer "on-treatment" Analyse signifikant die Rate an Schlaganfällen und systemischen Embolien um 21 % und die Rate an Major Blutungen um 20 % im Vergleich zu Warfarin. Die niedrigere Dosis von einmal täglich 30 mg Edoxaban führte zu 53 % weniger Major Blutungen im Vergleich zu Warfarin, ohne der Schlaganfallprophylaxe von Warfarin unterlegen zu sein. Sowohl die 60 mg als auch die 30 mg Dosis führte zu einer geringeren kardiovaskulären Sterblichkeit verglichen mit Warfarin. [1, 30]

Rivaroxaban konnte in der "per-protocol on-treatment" Analyse eine 21%ige Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien im Vergleich zu Warfarin erreichen. Die Rate von hämorrhagischen Schlaganfällen und intrakraniellen Blutungen konnte durch Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin signifikant reduziert werden. [1, 20]

Trotz dieser Vorteile im Vergleich zu den Vitamin-K-Antagonisten bleibt ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen. So lag die Rate der Major Blutungen unter den NOACs immer noch zwischen 1,61 % und 3,60 % pro Jahr, die Rate der gastrointestinalen Major Blutungen zwischen 0,76 % und 2,00 % pro Jahr und die Rate an intrakraniellen Blutungen zwischen 0,23 % und 0,49 % im Jahr. [1]

Inbesondere bei Patienten, bei denen aufgrund von Myokardinfarkt oder der

Implantation von Koronarstents zusätzlich die Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung besteht, liegt ein hohes Blutungsrisiko vor [34, 35].

Im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten gibt es bei den NOACs feste Dosen, die nicht abhängig von Gerinnungskontrollen sind. Allerdings sind bei allen NOACs Einschränkungen bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion zu beachten. Es werden daher regelmäßige Kontrollen der Nierenretentionswerte empfohlen, um ggf. die Dosis anzupassen oder die Therapie auf ein besser geeignetes Antikoagulanz umzustellen. So ist Dabigatran bei einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min kontraindiziert, während die übrigen NOACs laut den Fachinformationen bis zu einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/min gegeben werden dürfen. Allerdings werden dabei für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) Dosisreduktionen und besondere Vorsicht empfohlen. [36-39]

Warfarin darf laut Fachinformation unter besonderer Vorsicht auch bei terminaler Niereninsuffizienz und bei Patienten unter Dialyse gegeben werden. Allerdings hat dieses Patientenkollektiv ein höheres Risiko für Nebenwirkungen wie Hautnekrosen und Calciphylaxie. [40]

Es gibt zwar Hinweise, dass die Therapietreue besser ist im Vergleich zur Warfarin-Therapie, aber im Verlauf ebenfalls abnimmt. So setzten in der bereits erwähnten australischen Kohortenstudie 30 % der Patienten das NOAC innerhalb von 12 Monaten ab. Dabei hatte die einmal tägliche Einnahme (Rivaroxaban) keinen Vorteil gegenüber der zweimal täglichen Einnahme (Apixaban und Dabigatran). [32] Eine Kohortenstudie aus Großbritannien ergab, dass die Adhärenz zu den NOAC nach 12 Monaten von 82,8 % (Apixaban) bis 66,7 % (Dabigatran) variiert [41]. Sogar in den großen Zulassungsstudien der NOACs kam es zu beträchtlichen Raten an Therapieabbrüchen. So brachen nach 1 Jahr 15-16 % und nach 2 Jahren 21 % die Behandlung mit Dabigatran ab [18]. 25 % der Patienten brachen die Einnahme von Apixaban bis zum Ende der Studie ab [19] und die Edoxaban-Einnahme wurde bei ca. 34 % der Patienten vorzeitig beendet [30].

Bislang gibt es mit Idarucizumab nur für Dabigatran ein zugelassenes spezifisches Antidot [42, 43].

Für die Faktor Xa-Inhibitoren gibt es mit Andexanet alfa ebenfalls ein erfolgreich

getestetes Antidot, welches aber noch nicht in den Markt eingeführt wurde. Antidots für die Xa-Inhibitoren sind somit experimentell erfolgreich getestet worden, ihre Markteinführung verzögert sich aber augenscheinlich. [44, 45]

In den aktuellen ESC-Leitlinien von 2016 werden, entsprechend einer IA-Empfehlung, die NOACs bei Neueinstellung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern vorrangig vor Vitamin-K-Antagonisten empfohlen, solange keine Kontraindikationen vorliegen [1].

### **1.4.3 Interventioneller Vorhofohrverschluss**

Aufgrund der oben beschriebenen Nachteile der systemisch wirkenden Antikoagulation wurde nach Alternativen gesucht, die einen gleichwertigen Schutz vor Thrombembolien bieten ohne diese Nachteile in Kauf nehmen zu müssen.

In mehreren kleinen Untersuchungen, die durch Blackshear et al. 1996 zusammengefasst wurden [46], zeigte sich, dass bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern ca. 90 % der Thromben im linken Vorhofohr lokalisiert waren bzw. dort ihren Ursprung hatten [47-50].

Das linke Vorhofohr ist eine in der Form sehr variable Ausstülpung des linken Vorhofs (siehe Abb. 1). Das Vorhofohr bietet aufgrund seiner Trabekularisierung viel Oberflächenkontakt für vorbeiströmendes Blut. Durch die hochfrequenten, ineffektiven Kontraktionen der Vorhöfe bei Vorhofflimmern kann es von der Verlangsamung bis zum Stillstand des Blutstromes im Vorhofohr kommen. Dadurch können sich im Vorhofohr leicht Thromben bilden, die über den linken Vorhof und den linken Ventrikel in das arterielle Gefäßsystem embolisieren können.

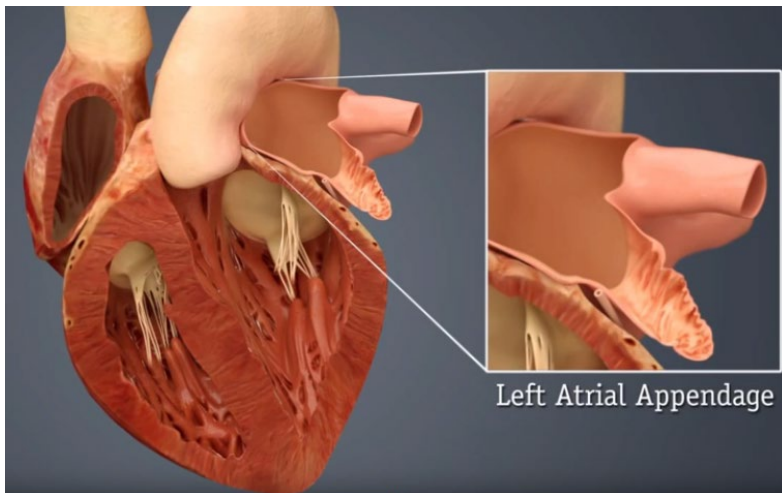


Abb. 1: Das Vorhofohr als Ausstülpung des linken Vorhofs. ("Image provided courtesy of Boston Scientific. © 2016 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved")

Es wurden verschiedene Methoden für den Vorhofohrverschluss entwickelt. Neben dem chirurgischen Verschluss im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe stehen auch interventionelle Methoden zur Verfügung. So wurden in den letzten Jahren u. a. folgende Systeme verwendet: das PLAATO-Device (Appriva Medical, Inc.), der AMPLATZER™ Amulet™-Okkluder (St. Jude Medical), der AMPLATZER™ Cardiac Plug (St. Jude Medical), der Occlutech® LAA-Okkluder (Occlutech®), der WATCHMAN™-Okkluder (Boston Scientific), das WaveCrest®-Device (Coherex) oder das LARIAT®-System (SentreHEART).

Bislang gibt es allerdings nur für den WATCHMAN™-Okkluder der Firma Boston Scientific randomisierte Studien, die das Verfahren mit oraler Antikoagulation (Warfarin) verglichen, nämlich die PROTECT-AF Studie („WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation“) [51-54] und die PREVAIL Studie (Prospective Randomized Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy“) [55]. „Das Implantat erhielt 2005 die CE-Kennzeichnung und wird seit 2009 außerhalb der USA verkauft. In den USA erhielt WATCHMAN™ die FDA-Zulassung im März 2015. In Deutschland ist WATCHMAN™ seit Mitte 2009 verfügbar.“ [56]

#### 1.4.4 WATCHMAN™-Okkluder

Der WATCHMAN™-Okkluder ist ein perkutanes Transkatheter-Device zum Vorhofohrverschluss. Es handelt sich um eine selbstexpandierende Nitinol-Struktur, die teilweise durch eine Polyethylenterephthalat-Membran bedeckt ist.

Der Okkluder wird vom Hersteller Boston Scientific in folgenden Größen angeboten: 21 mm, 24 mm, 27 mm, 30 mm und 33 mm. Der perkutane Zugang erfolgt über eine 14 French Schleuse in der Vena femoralis. Abb. 2 zeigt einen entfalteten WATCHMAN™-Okkluder am Okkluderdraht mit dem Einführkatheter.

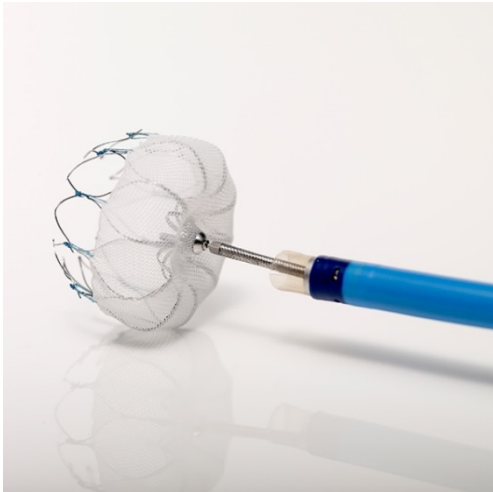


Abb. 2: Entfalteter WATCHMAN™-Okkluder am Okkluderdraht mit Einführsystem. ("Image provided courtesy of Boston Scientific. © 2016 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved")

Abb. 3 zeigt den korrekten Sitz des entfalteten Okkluders im Ostium des linken Vorhofes. Der Okkluder verbleibt dort permanent und wird innerhalb der ersten Wochen bis Monate nach Implantation durch Endokard überwachsen.

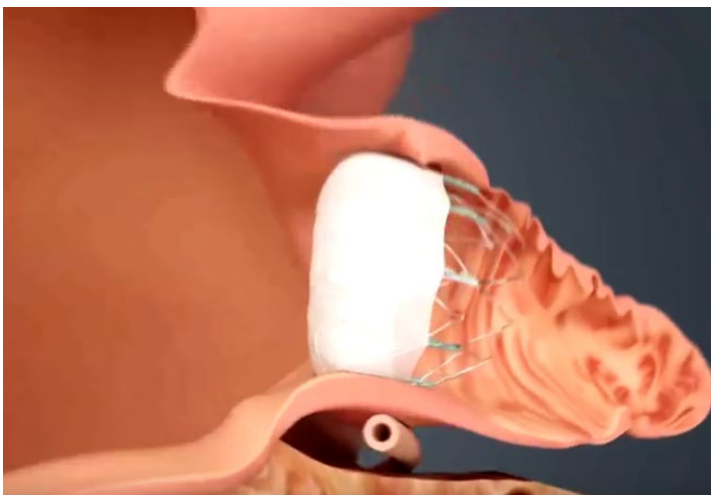


Abb. 3: WATCHMAN™-Okkluder dichtet linkes Vorhofes ab. ("Image provided courtesy of Boston Scientific. © 2016 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved")

Für die ersten 45 Tage nach Implantation wird vom Hersteller und den EHRA/EAPCI-Experten die kombinierte Gabe von Acetylsalicylsäure und einem Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Sofern eine transösophageale

Echokardiografie nach diesem Zeitraum den korrekten Sitz des Okkluders nachweist und keine Restflüsse zur Vorhofohrwand von > 5 mm bestehen, soll der Vitamin-K-Antagonist durch Clopidogrel ersetzt werden. 6 Monate nach Implantation soll dann dauerhaft alleine mit Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung behandelt werden. [57]

Die ASAP Register-Studie ergab Hinweise, dass bei Patienten mit absoluter Kontraindikation gegen die orale Antikoagulation auf diese verzichtet werden kann und für die ersten 6 Monate nach Implantation die doppelte Thrombozytenaggregationshemmung eingesetzt werden kann [58]. Zu diesem Schluss kamen auch Meincke et al. 2013 [59]. Mittlerweile hat sich dieses Regime als das am häufigsten angewendete und zugleich nicht mit einer erhöhten Rate thrombembolischer Komplikationen verbundene erwiesen [60].

Der WATCHMAN™-Okkluder von Boston Scientific wurde in den prospektiven randomisierten Studien PROTECT-AF [51-54] und PREVAIL [55] mit dem Vitamin K-Antagonist Warfarin verglichen. Es liegen zusätzlich Daten aus großen Registern wie CAP, CAP2 und EWOLUTION vor [52, 61, 62].

Nach 3,8 Jahren Nachverfolgungszeit der PROTECT-AF Studie konnte eine Überlegenheit des Okkluder gegenüber der oralen Antikoagulation mit Warfarin für den kombinierten Endpunkt (Schlaganfall, systemische Embolie und kardiovaskulärer Tod), für kardiovaskulären Tod und Tod jeglicher Ursache gezeigt werden. Im kombinierten Sicherheitsendpunkt unterschieden sich die Therapien nicht. [54].

In einer Metaanalyse von Holmes et al. 2015, in die Daten von PROTECT-AF, PREVAIL und den jeweiligen Registern eingingen, ergab sich nach 2,69 Jahren Nachverfolgungszeit für die WATCHMAN™-Gruppe eine signifikant geringere Rate an hämorrhagischen Schlaganfällen, kardiovaskulären bzw. ungeklärten Todesfällen und Implantations-unabhängigen Blutungen im Vergleich zu der Warfarin-Gruppe. Zwar traten in der WATCHMAN™-Gruppe mehr ischämische Schlaganfälle auf, die Gesamtrate von Schlaganfällen und systemischen Embolien unterschied sich aber nicht signifikant. [62]

In der kombinierten Auswertung der 5-Jahres-Daten von PROTECT-AF und PREVAIL trat der kombinierte Endpunkt aus Schlaganfall, systemischer Embolie und kardiovaskulärem bzw. unerklärtem Tod 18 % seltener in der Okkluder-Gruppe auf als in der Warfarin-Gruppe. Die statistische Signifikanz

wurde hierbei allerdings nicht erreicht. Dabei lagen im Trend unter Warfarin weniger ischämische Schlaganfälle vor, wogegen in der Okkluder-Gruppe die hämorrhagischen Schlaganfälle statistisch signifikant seltener waren. Es lagen außerdem statistisch signifikant weniger fatale bzw. zu Behinderung führende Schlaganfälle in der WATCHMAN™-Gruppe vor. Auch für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den WATCHMAN™-Okkluder. [63]

Es bestätigte sich somit, dass ein lokales Vorgehen zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern erfolgreich ist.

Beim interventionellen Vorhofohrverschluss handelt es sich allerdings um eine technisch relativ anspruchsvolle invasive Maßnahme, die zu Komplikationen führen kann. In den oben genannten Studien kam es gerade periinterventionell z. B. zu Perikardergüssen, Schlaganfällen, Luftembolien oder Device-Embolisationen.

Es ergaben sich in der PROTECT-AF Studie, der PREVAIL Studie, in den dazugehörigen CAP- und CAP2-Registern und in der Auswertung des EWOLUTION-Registers Hinweise darauf, dass die Komplikationsrate mit zunehmender Erfahrung sinkt und die Rate der erfolgreichen Implantationen steigt. [51, 52, 55, 61]

## **2 Zielsetzung**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, unsere Erfahrungen von Anbeginn des interventionellen Vorhofohrverschlusses mit dem WATCHMAN™-Okkluder in unserer Klinik darzustellen. Insbesondere soll die Lernkurve näher betrachtet werden, die es bei Beginn mit einem neuen Verfahren gibt.

Die ersten 90 Patienten wurden dafür chronologisch in 3 Gruppen eingeteilt und auf Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Interventionserfolges, der prozedurbezogenen Variablen, der Komplikationen und dem kurzfristigen Verlauf untersucht.



## 3 Material und Methoden

### 3.1 Population und Studiendesign

Es wurden prospektiv 90 konsekutive Patienten analysiert. Es wurde ausschließlich der WATCHMAN™-Okkluder der Firma Boston Scientific verwendet. Die Interventionen fanden von Oktober 2011 bis Oktober 2015 in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin des Klinikums Neuperlach, Städtisches Klinikum München GmbH statt.

Vorausgegangen war ein systematisches Training der Interventionskardiologen und die Durchführung von 3 Prozeduren mit Begleitung eines versierten Anwenders (Proctors).

Diese 90 Patienten wurden entsprechend dem Zeitpunkt der Intervention in 3 Gruppen aufgeteilt. Die ersten 30 Patienten wurden der Gruppe 1, die zweiten 30 Patienten der Gruppe 2 und die dritten 30 Patienten der Gruppe 3 zugeteilt. Diese 3 Gruppen wurden u. a. bezüglich folgender Merkmale miteinander verglichen:

- Basischarakteristika wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, thrombembolisches Risiko und Blutungsrisiko.
- Interventionsbezogene Variablen wie Vorhofohrkonfiguration, linksatrialer Druck vor Implantation, primärer Interventionserfolg, Interventionsdauer, Kontrastmittelverbrauch, Durchleuchtungszeit, Kompressionsgrad und Krankenhausaufenthaltsdauer.
- Periinterventionelle Komplikationen wie Tod, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, systemische Thrombembolie, Device bezogene Komplikation, Perikarderguss, Blutung und Gefäßkomplikation.
- Gerinnungshemmende Medikation vor und nach der Implantation und bei der 45-Tage-Verlaufskontrolle.
- Implantationserfolg und Komplikationen bei der 45-Tage-Verlaufskontrolle.

## **3.2 Präinterventionelles Vorgehen**

### **3.2.1 Indikationsstellung**

Es musste Vorhofflimmern dokumentiert worden sein und es musste deshalb die Indikation zur oralen Antikoagulation bestehen. Diese wurde mit Hilfe des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Scores gemäß den jeweils gültigen Leitlinien festgelegt [2, 3]. Es durfte keine zusätzliche Erkrankung bestehen, die eine dauerhafte Antikoagulation notwendig machte (z. B. mechanischer Klappenersatz oder rezidivierende Beinvenenthrombosen bzw. Lungenarterienembolien).

### **3.2.2 Bildgebung**

Alle Patienten wurden präinterventionell mittels transthorakaler (TTE) und transösophagealer Echokardiografie (TEE) untersucht, um Thromben auszuschließen und um die Morphologie und die Maße des linken Vorhofohres zu erheben. Neben der konventionellen 2D-Echokardiografie wurde häufig auch die transösophageale 3D-Echokardiografie verwendet.

Folgende Befunde waren Ausschlusskriterien für einen interventionellen Vorhofohrverschluss:

- Intrakardiale Thromben
- Mechanische Kunstklappen
- Endokarditis
- Durchmesser der Vorhofohröffnung < 17 mm oder > 32 mm
- Vorhofohrtiefe < Vorhofohrweite

### **3.2.3 Labor**

Es wurden präinterventionell bei allen Patienten Hämoglobin (g/dl), INR, Kreatinin (mg/dl) und GFR nach MDRD erfasst. Während der Intervention wurde mindestens einmal vor der WATCHMAN™-Implantation die aktivierte Koagulationszeit (ACT) bestimmt.

### **3.3 Intervention**

#### **3.3.1 Gerinnungshemmende Medikation**

Alle Patienten erhielten eine antithrombozytäre Therapie entweder mit Acetylsalicylsäure oder mit Clopidogrel. Die Patienten, die bislang nicht täglich Acetylsalicylsäure eingenommen hatten, erhielten eine Aufsättigungsdosis von 500 mg Acetylsalicylsäure vor der Intervention.

Bei Patienten die Phenprocoumon einnahmen, wurde dies vor der Intervention pausiert. Lag die INR präinterventionell unter 1,5 wurde überbrückend Heparin verabreicht.

Vor der transeptalen Punktion wurden 5000 IE Heparin intravenös verabreicht. Während der restlichen Prozedurdauer wurde die aktivierte Koagulationszeit mittels Heparin über 250 Sekunden gehalten.

#### **3.3.2 Implantation des WATCHMAN™-Okkluder**

Die Intervention fand unter medikamentöser Sedierung bzw. in Einzelfällen in Intubationsnarkose im Herzkatheterlabor statt. Es wurden kontinuierlich die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie und das EKG überwacht. Die nicht invasive Blutdruckmessung erfolgte alle 10 Minuten. In Einzelfällen lag eine kontinuierliche invasive Blutdruckmessung vor. Der Druck im linken Vorhof wurde mittels des dort platzierten Katheters gemessen.

Vor der Okkluder-Implantation wurden prophylaktisch einmalig 1,5 g Cefuroxim intravenös verabreicht.

Nach Lokalanästhesie wurde die Vena femoralis punktiert und eine Schleuse eingebracht. Anschließend erfolgte die transeptale Punktion unter fluoroskopischer und transösophagealer Echokardiografie-Kontrolle (siehe Abb. 4).

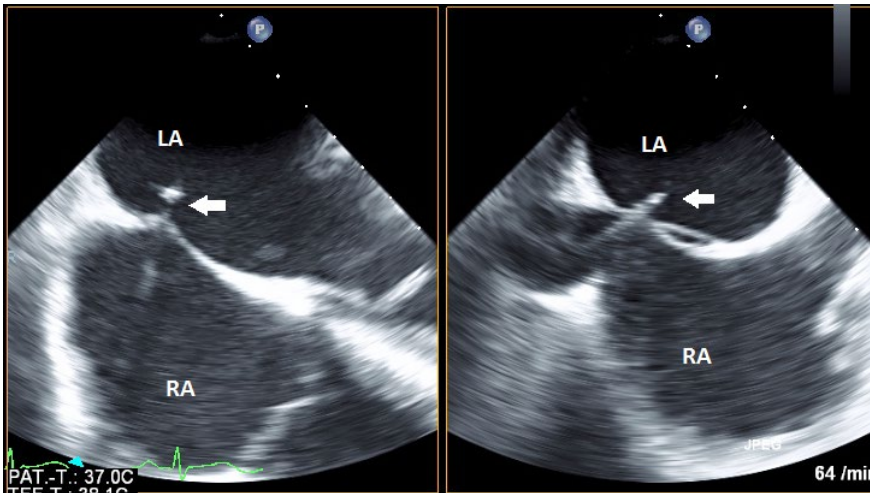


Abb. 4: TEE-Bild der transseptalen Punktion. LA: linker Vorhof, RA: rechter Vorhof, weißer Pfeil: Transseptalnadel.

Über einen Führungsdraht wurde ein Multipurpose-Katheter in eine Pulmonalvene vorgeschoben, über den dann das WATCHMAN™-Einführsystem in den linken Vorhof und dann mit Hilfe eines eingewechselten 5F-pigtail-Katheters in das Vorhofohr gebracht wurde (siehe Abb. 5). Nachdem der WATCHMAN™-Okkluder gemäß der Anleitung vorbereitet wurde, erfolgte die Positionierung des Okkluders über das Einführsystem innerhalb des Vorhofohres. Nach Rückzug des Einführsystems entfaltete sich der Okkluder, war aber noch am Draht befestigt (siehe Abb. 6).

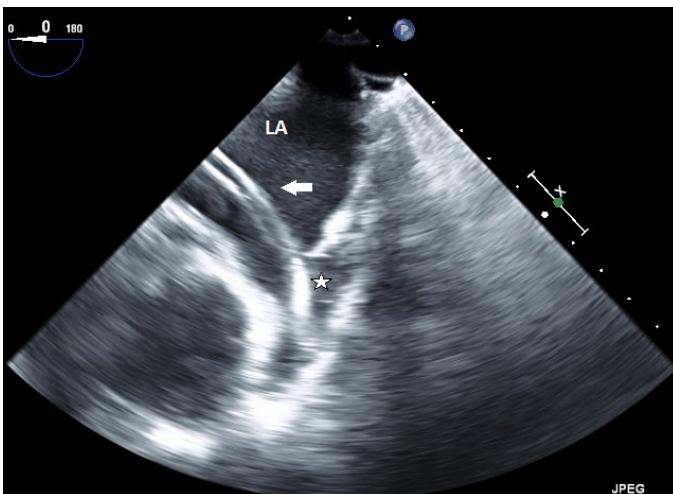


Abb. 5: TEE-Bild des Einführkatheters im linken Vorhofohr. LA: linker Vorhof, weißer Stern: linkes Vorhofohr, weißer Pfeil: Einführkatheter.

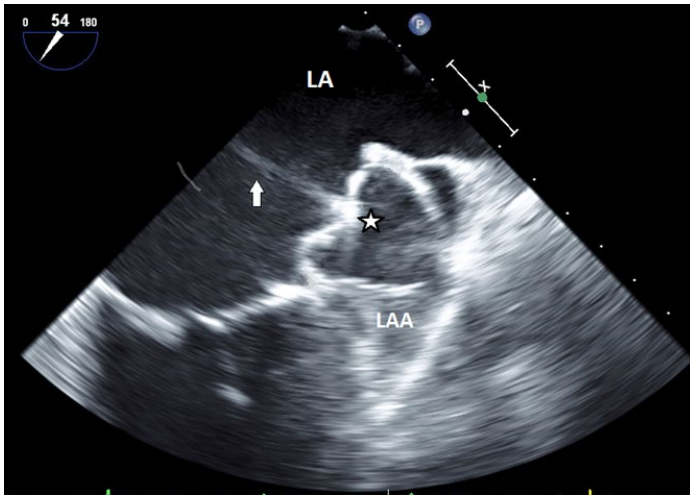


Abb. 6: TEE-Bild des entfalteten WATCHMAN™-Okkluders im linken Vorhof.  
 LA: linker Vorhof, LAA: linkes Vorhofohr, weißer Stern: WATCHMAN™-Okkluder,  
 weißer Pfeil: Draht am Okkluder

Die Lage wurde anschließend mittels Fluoroskopie mit Kontrastmittelinjektion, transösophagealer Echokardiografie mit farbkodierter Duplexsonografie und einem vorsichtigen Zugtest überprüft. Bei zufriedenstellender Positionierung wurde der Okkluder vom Draht gelöst. Abb. 7 zeigt eine 3D-TEE-Aufnahme des im Vorhofostium sitzenden Okkluders.

Nach Entfernung der Schleuse aus der Vena femoralis wurde dort manuell komprimiert, ein Druckverband angelegt und der Verband vorübergehend mittels eines Sandsacks beschwert. Die Patienten wurden zu strenger Bettruhe bis zum nächsten Morgen angehalten.

Die Prozedurdauer wurde definiert als Zeitpunkt der Punktion der Vena femoralis bis zum Zeitpunkt der Entfernung der venösen Schleuse aus der Vena femoralis.

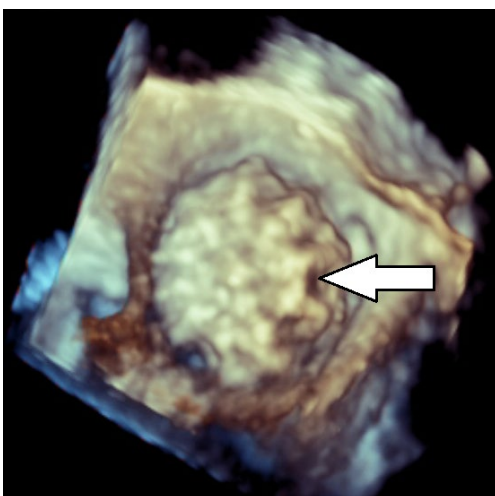


Abb. 7: Aufsicht auf den entfalteten WATCHMAN™-Okkluder (weißer Pfeil) im Vorhofostium mittels 3D-TEE.

Der Kompressionsgrad bezogen auf die ausgewählte Devicegröße wurde nach folgender Gleichung berechnet [64]:

$$\text{Kompressionsgrad in \%} = \frac{(\text{Devicegröße} - \text{Devicedurchmesser nach Implantation}) \times 100}{\text{Devicegröße}}$$

Die Devicegröße entspricht dabei der vom Hersteller angegebenen Größe in Millimetern. Der Devicedurchmesser wurde unmittelbar nach der Implantation mittels TEE ausgemessen und in Millimetern angegeben.

Der Kompressionsgrad bezogen auf das Vorhofohrostium wurde wie folgt berechnet: [59]

$$\text{Kompressionsgrad in \%} = \frac{100 \times \text{Devicegröße}}{\text{Ostiumsdurchmesser}} - 100$$

Die Devicegröße entspricht dabei ebenfalls der vom Hersteller angegebenen Größe in Millimetern. Der maximale Durchmesser des Vorhofohrostiums wurde mittels TEE vor der Okkluder-Implantation ausgemessen und in Millimetern angegeben.

Alle 90 Interventionen wurden durch denselben Kardiologen durchgeführt. Dieser verfügte über langjährige interventionelle Erfahrung, insbesondere die transseptale Punktion betreffend.

### **3.4 Postinterventionelles Vorgehen**

Am ersten postinterventionellen Tag wurde eine transthorakale Echokardiografie zum Ausschluss von Perikardergüssen und Device-Embolisationen durchgeführt. Außerdem fand eine klinische Kontrolle der venösen Punktionsstelle statt. Im Bedarfsfall wurden die Leistengefäße auch mittels farbkodierter Duplexsonografie untersucht.

Wir empfehlen für die ersten 6 Monate nach Implantation eine antibiotische Endokarditisprophylaxe in Risikosituationen gemäß den aktuell gültigen Leitlinien der ESC bzw. der DGK.

#### **3.4.1 Gerinnungshemmende Medikation**

Das Antikoagulationsregime nach primär erfolgreicher WATCHMAN™-Okkluder-Implantation richtete sich individuell nach dem Blutungsrisiko, dem Thrombembolierisiko, der Notwendigkeit einer dualen

Thrombozytenaggregationshemmung und den individuellen Patienteneigenheiten. Wurde Phenprocoumon nach Implantation verwendet, empfehlen wir die überlappende Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin bis eine INR > 2 erreicht wurde. Falls eine absolute Kontraindikation für orale Antikoagulation bestand, wurde eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel durchgeführt. Das Blutungsrisiko wurde anhand des HAS-BLED Scores [65] abgeschätzt; das Thrombembolierisiko anhand des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Scores [66]. Folgende Regime wurden verwendet:

- Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel
- Acetylsalicylsäure plus Phenprocoumon
- Acetylsalicylsäure plus Rivaroxaban
- Acetylsalicylsäure plus Apixaban
- Acetylsalicylsäure plus Dabigatran
- Acetylsalicylsäure plus Tinzaparin
- Clopidogrel plus Phenprocoumon
- Clopidogrel plus Tinzaparin
- Prasugrel plus Phenprocoumon
- Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel plus Phenprocoumon
- Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel plus Enoxaparin
- Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel plus Tinzaparin
- Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel plus Apixaban
- Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel plus Dabigatran
- Acetylsalicylsäure plus Prasugrel plus Phenprocoumon
- Acetylsalicylsäure plus Prasugrel plus Enoxaparin
- Acetylsalicylsäure plus Ticagrelor plus Tinzaparin

Die Dosierung der antithrombozytären Medikation war dabei wie folgt:

Acetylsalicylsäure: 100 mg pro Tag, Clopidogrel 75 mg pro Tag, Prasugrel 10 mg pro Tag, Ticagrelor 2 x 90 mg pro Tag. Die Dosierung der Antikoagulation wurde individuell nach Abwägung des Blutungs- und Thrombembolierisikos unter Berücksichtigung möglicher Begleiterkrankungen festgelegt.

### 3.4.2 Komplikationen

Unter anderem wurden folgende periinterventionelle Komplikationen während des stationären Aufenthaltes registriert:

- Tod
- Schlaganfall: Mehr als 24 Stunden andauernde neurologische Dysfunktion als Folge von Hämorrhagie oder Infarzierung mit Nachweis in der Bildgebung.
- Transiente ischämische Attacke: vorübergehende Episode neurologischer Dysfunktion, verursacht durch fokale Gehirnschämie ohne akuten Infarkt [67].
- Systemische Thrombembolie
- Device bezogene Komplikation: Thromben auf dem Device, Embolisation des Devices, Infektion des Devices, etc.
- Klinisch relevanter Perikarderguss: Perikarderguss, der einer Intervention bedurfte.
- Blutung war definiert als eine Blutung, die einer Transfusion oder Intervention bedurfte.
- Gefäßkomplikation: arterielle Stenose oder Verschluss, arteriovenöse Fistel, Aneurysma spurium oder eine Zugangsstellen bezogene Blutung, die einer Intervention bedurfte.
- Myokardinfarkt: Myokardischämie, die einer weiteren Diagnostik und/oder Therapie bedurfte.

### 3.5 45-Tage-Verlaufskontrolle

45 Tage nach der Implantation wurde eine transösophageale Echokardiografiekontrolle empfohlen, um den Implantationserfolg zu bestätigen und um die zukünftige antithrombozytäre Therapie bzw. Antikoagulation festzulegen. Es wurde dabei der Sitz des Okkluder überprüft, auf thrombotische Auflagerungen geachtet und es wurde mittels farbkodierter Duplexsonografie nach einem Restfluss zwischen Vorhofohrwand und Okkluder gesucht. Lag ein Restfluss vor, wurde dieser vermessen.

Gemäß der EHRA/EAPCI-Empfehlung [57] konnte die Antikoagulation abgesetzt werden, wenn der Restfluss < 5 mm war. Diesen Patienten wurde



anschließend die duale Thrombozytenaggregationshemmung bis zum Ablauf von 6 Monaten nach Implantation empfohlen. Ein halbes Jahr nach Implantation konnte dann auf eine einfache antithrombozytäre Therapie umgestellt werden.

Es wurden in der 45-Tage-Verlaufskontrolle unter anderem Ereignisse wie Tod, Schlaganfall, TIA, sonstige Thrombembolie, Device bezogene Komplikation, Blutung, Transfusion und sonstige Komplikationen erfasst. Tatsächlich fand dieses erste Follow-up zwischen dem 26. und 103. post-interventionellen Tag statt.

### **3.6 Statistische Analyse**

Um die Normalverteilung der Daten zu überprüfen, wurde der Shapiro-Wilk Test verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Kruskal-Wallis-Test, bei normalverteilten Variablen der ANOVA-Test verwendet, um die 3 Patientengruppen miteinander zu vergleichen. Falls sich die Gruppen signifikant unterschieden, wurden mehrfache Paarvergleiche mittels Dunns Prozedur durchgeführt. Kategorische Variablen wurden sowohl in Prozent, als auch als absolute Zahl angegeben. Für den Vergleich der 3 Gruppen miteinander wurde bei einer theoretischen Häufigkeit  $\geq 5$  der Chi-Quadrat Test verwendet. Bei einer theoretischen Häufigkeit  $< 5$  wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Alle p-Werte wurden mit zweiseitigen Tests untersucht und die statistische Signifikanz wurde mit  $p < 0,05$  definiert. Die Analysen wurden mittels XLSTAT 2016 und 2017 (Addinsoft SARL) und Microsoft Excel® 2016 durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Basischarakteristika

Die Patienten waren im Mittel 76,5 Jahre alt und hatten im Mittel einen Body-Mass-Index (BMI) von 27,0 kg/m<sup>2</sup>. Die Mehrzahl, nämlich 62,2 % waren männlich. Der mittlere CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score aller Patienten betrug 4,3 und der HAS-BLED Score betrug im Mittel 2,7. Bei 63,3 % der Patienten lag ein HAS-BLED Score  $\geq 3$  vor. In Abb. 8 und Abb. 9 sind die Verteilungen des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Scores und des HAS-BLED Scores grafisch dargestellt.

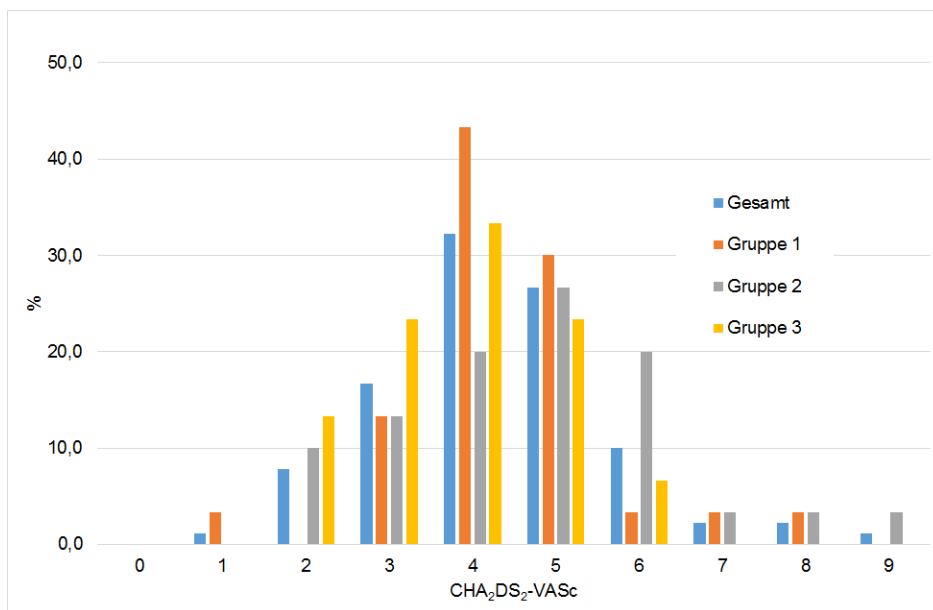


Abb. 8: Prozentuale Verteilung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Scores in der gesamten Studienpopulation und in den 3 Gruppen.

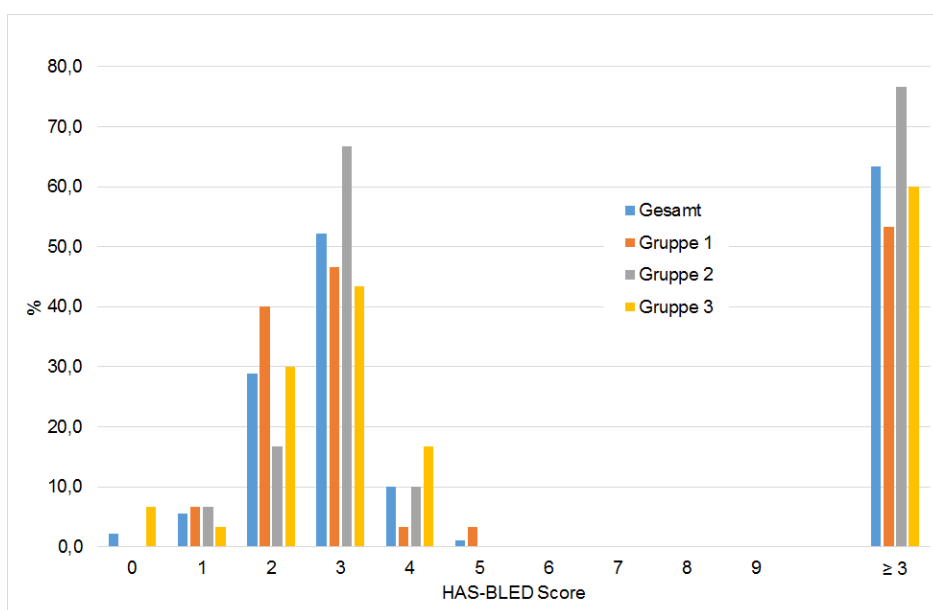


Abb. 9: Prozentuale Verteilung des HAS-BLED Scores in der gesamten Studienpopulation und in den 3 Gruppen.

Mit 53,3 % lag am häufigsten paroxysmales Vorhofflimmern vor. 41,1 % der Patienten litten an permanentem Vorhofflimmern und 5,6 % an persistierendem Vorhofflimmern. Während der Intervention lag in 41,1 % der Fälle Sinusrhythmus, in 50,0 % Vorhofflimmern und in 8,9 % ein Schrittmacher-getriggter Rhythmus vor.

In der präinterventionellen TEE-Untersuchung wurden die Morphologie des Vorhofohres (siehe Abb. 10) und der Vorhofohrostiumdurchmesser bestimmt. Am häufigsten wurde die „Windsack“-Konfiguration mit 47,8 % gefunden, gefolgt von der „Chickenwing“-Konfiguration in 34,4 % der Fälle und der „Kaktus“-Konfiguration (15,6 %). Am seltensten lag die „Brokkoli“-Konfiguration mit 2,2 % vor.

Der maximale Ostiumdurchmesser betrug im Mittel 22,0 mm.

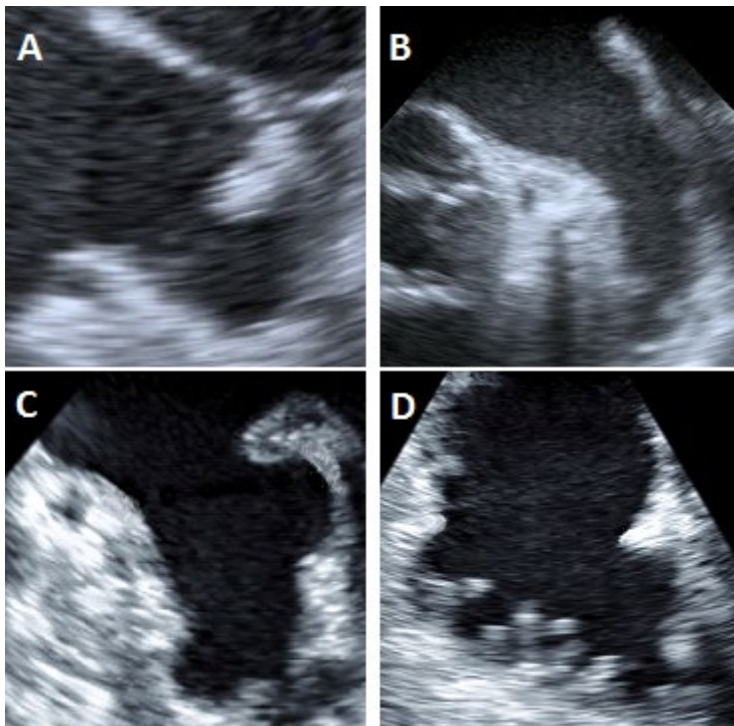


Abb. 10: Unterschiedliche Morphologien des Vorhofohres. A: „Chickenwing“-Konfiguration, B: „Windsack“-Konfiguration, C: „Brokkoli“-Konfiguration, D: „Kaktus“-Konfiguration

In Tabelle 5 sind die Basischarakteristika sowohl für die Gesamtstudienpopulation, als auch für die einzelnen 3 Gruppen detailliert dargestellt. Aus dieser Tabelle lässt sich auch entnehmen, dass sich die Basischarakteristika der 3 Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander unterscheiden.

Tabelle 5: Basischarakteristika

Variable	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt	p-Wert
Alter	75,8 ± 7,5 (30/30)	77,4 ± 8,3 (30/30)	76,4 ± 8,4 (30/30)	76,5 ± 8 (90/90)	0,441 <sup>a</sup>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,9 ± 4,6 (30/30)	26,8 ± 3,8 (28/30)	27,3 ± 4,8 (30/30)	27,0 ± 4,4 (88/90)	0,970 <sup>a</sup>
Männer	56,7% (17/30)	60,0% (18/30)	70,0% (21/30)	62,2% (56/90)	0,541 <sup>b</sup>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	4,4 ± 1,3 (30/30)	4,7 ± 1,7 (30/30)	3,9 ± 1,1 (30/30)	4,3 ± 1,4 (90/90)	0,071 <sup>a</sup>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2	96,7% (29/30)	100% (30/30)	100% (30/30)	98,9% (89/90)	
HAS-BLED	2,6 ± 0,8 (30/30)	2,8 ± 0,7 (30/30)	2,6 ± 1,0 (30/30)	2,7 ± 0,9 (90/90)	0,320 <sup>a</sup>
HAS-BLED ≥ 3	53,3% (16/30)	76,7% (23/30)	60,0% (18/30)	63,3% (57/90)	
Vorhofflimmer-Typ					0,099 <sup>c</sup>
Paroxysmal	40,0% (12/30)	56,7% (17/30)	63,3% (19/30)	53,3% (48/90)	
Persistierend	6,7% (2/30)	0,0% (0/30)	10,0% (3/30)	5,6% (5/90)	
Permanent	53,3% (16/30)	43,3% (13/30)	26,7% (8/30)	41,1% (37/90)	
Rhythmus bei Intervention					0,117 <sup>c</sup>
Sinusrhythmus	30,0% (9/30)	43,3% (13/30)	50,0% (15/30)	41,1% (37/90)	
Vorhofflimmern	63,3% (19/30)	53,3% (16/30)	33,3% (10/30)	50,0% (45/90)	
Vorhofflattern	0,0% (0/30)	0,0% (0/30)	0,0% (0/30)	0,0 (0/90)	
Schrittmacher	6,7% (2/30)	3,3% (1/30)	16,7% (5/30)	8,9% (8/90)	
Vorhofrohrkonfiguration					0,327 <sup>c</sup>
Chickenwing	33,3% (10/30)	46,7% (14/30)	23,3% (7/30)	34,4% (31/90)	
Windsack	43,3% (13/30)	36,7% (11/30)	63,3 (19/30)	47,8% (43/90)	
Brokkoli	3,3% (1/30)	3,3% (1/30)	0,0% (0/30)	2,2% (2/90)	
Kaktus	20% (6/30)	13,3% (4/30)	13,3% (4/39)	15,6% (14/90)	
max. Ostium- durchmesser [mm]	22,4 ± 3,8 (30/30)	21,9 ± 3,2 (30/30)	21,7 ± 4,2 (30/30)	22,0 ± 3,7 (90/90)	0,641 <sup>a</sup>

BMI=Body-Mass-Index, max. Ostiumdurchmesser=maximaler Durchmesser des Vorhofrohrs vor Okkluder-Implantation, <sup>a</sup> Kruskal-Wallis H Test, <sup>b</sup> Chi-Quadrat Test nach Pearson, <sup>c</sup> Exakter Test nach Fisher

## 4.2 Vorerkrankungen

Die Vorerkrankungen der Patienten sind in Tabelle 6 dargestellt.

Es hatten 8,9 % einen ischämischen und 4,4 % einen hämorrhagischen Schlaganfall in ihrer Vorgeschichte. 3,3 % hatten eine transitorische ischämische Attacke erlitten. Bei 4,4 % der Studienpopulation hatte es sonstige thrombembolische Ereignisse, wie z. B. Embolien in Arm- oder Beinarterien gegeben.

In 43,3 % der Fälle waren gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte aufgetreten und in 24,2 % waren sonstige Blutungen bekannt. Darunter fielen z. B. Epistaxis, Hämatome, Hämoptysen, Einblutungen in Zysten, ein subdurales Hämatom und Makrohämaturie.

Die koronare Herzerkrankung war mit 58,9 % die häufigste atherosklerotische Vorerkrankung. Einen Myokardinfarkt hatten 18,9 % der Patienten erlitten. Bei 40,0 % war bereits eine perkutane Koronarintervention durchgeführt worden und 24,4 % der Patienten hatten in den 6 Monaten vor dem Vorhofohrverschluss einen Medikamente-freisetzenden Koronarstent implantiert bekommen.

25,6 % der Patienten litten an peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK). 5,5 % hatten eine noch bestehende mindestens mittelgradige Stenose oder eine bereits behandelte Stenose der A. carotis communis bzw. der A. carotis interna.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug im Mittel 54,6 %. Bei 10,0 % der Patienten lag eine leichtgradig eingeschränkte Pumpfunktion (EF 45-54 %), bei 13,3 % der Fälle eine mittelgradig eingeschränkte Pumpfunktion (EF 30-44 %) und bei 2,2 % eine schwergradig eingeschränkte Pumpfunktion vor (EF < 30 %) [68, 69].

Es litten 90,0 % der Fälle an arterieller Hypertonie und 37,8 % an Diabetes mellitus. Bei 40,0 % der Studienpopulation lag eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer errechneten glomerulären Filtrationsrate (nach MDRD) < 60 ml/min vor.

Der mittlere Hämoglobinwert vor Intervention lag bei 12,4 g/dl. Bei 18,9 % der Frauen und bei 30,0 % der Männer lag eine Anämie (Hämoglobin < 12 g/dl bei Frauen und < 13 g/dl bei Männern) vor.

Wie aus Tabelle 6 zu entnehmen ist, gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen.

Tabelle 6: Vorerkrankungen der Studienpopulation

Variable	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt	p-Wert
Z.n. hämorrhagischem Schlaganfall	0,0% (0/30)	10,0% (3/30)	3,3% (1/30)	4,4% (4/90)	0,160 <sup>c</sup>
Z.n. ischämischem Schlaganfall	10,0% (3/30)	16,7% (5/30)	0,0% (0/30)	8,9% (8/90)	0,090 <sup>c</sup>
Z.n. TIA	0,0% (0/30)	3,3% (1/30)	6,7% (2/30)	3,3% (3/90)	0,770 <sup>c</sup>
Z.n. sonstiger Thrombembolie	3,3% (1/30)	6,7% (2/30)	3,3% (1/30)	4,4% (4/90)	1,000 <sup>c</sup>
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	54,7 ± 10,6 (30/30)	55,2 ± 9,8 (30/30)	53,8 ± 10,4 (30/30)	54,6 (90/90)	0,691 <sup>a</sup>
EF ≥ 55%*	76,7% (23/30)	76,7% (23/30)	70,0% (21/30)	74,4% (67/90)	
EF 45-54%*	6,7% (2/30)	10,0% (3/30)	13,3% (4/30)	10,0% (9/90)	
EF 30-44%*	13,3% (4/30)	13,3% (4/30)	13,3% (4/30)	13,3% (12/90)	
EF <30%*	3,3% (1/30)	0,0% (0/30)	3,3% (1/30)	2,2% (2/90)	
KHK	60,0% (18/30)	56,7% (17/30)	60,0% (18/30)	58,9% (53/90)	0,955 <sup>b</sup>
Z.n. Myokardinfarkt	16,7% (5/30)	23,3% (7/30)	16,7% (5/30)	18,9% (17/90)	0,748 <sup>b</sup>
Z.n. PCI	43,3% (13/30)	40,0% (12/30)	36,7% (11/30)	40,0% (36/90)	0,870 <sup>b</sup>
Z.n. DES innerhalb der letzten 6 Monate	26,7% (8/30)	26,7% (8/30)	20,0% (6/30)	24,4% (22/90)	0,786 <sup>b</sup>
Z.n. aortokoronarer Bypassoperation	16,7% (5/30)	16,7% (5/30)	3,3% (1/30)	12,2% (11/90)	0,215 <sup>c</sup>
Z.n. gastrointestinaler Blutung	26,7% (8/30)	56,7% (17/30)	46,7% (14/30)	43,3% (39/90)	0,058 <sup>b</sup>
Z.n. sonstiger Blutung	36,7% (11/30)	13,3% (4/30)	23,3% (7/30)	24,2% (22/90)	0,108 <sup>b</sup>
ACC/ACI-Stenose	3,3% (1/30)	0,0% (0/30)	0,0% (0/30)	1,1% (1/90)	0,364 <sup>c</sup>
Z.n. Carotis-PTA bzw. -TEA	6,7% (2/30)	3,3% (1/30)	3,3% (1/30)	4,4% (4/90)	1,000 <sup>c</sup>
pAVK	33,3% (10/30)	20,0% (6/30)	23,3% (7/30)	25,6% (23/90)	0,468 <sup>b</sup>
arterielle Hypertonie	96,7% (29/30)	86,7% (26/30)	86,7% (26/30)	90,0% (81/90)	0,380 <sup>c</sup>
Diabetes mellitus	50,0% (15/30)	33,3% (10/30)	30,0% (9/30)	37,8% (34/90)	0,231 <sup>b</sup>

Z.n.=Zustand nach, TIA=transitorische ischämische Attacke, EF=Ejektionsfraktion, \*Einteilung nach ESC Guidelines 2005 und DGK-Empfehlung 2009 [68, 69], KHK=koronare Herzerkrankung, PCI=perkutane Koronarintervention, DES=Medikamente-freisetzender Stent, ACC/ACI-Stenose=mindestens mittelgradige A. carotis communis und/oder A. carotis interna Stenose, Carotis-PTA=perkutane transluminale Angioplastie der A. carotis, TEA=Thrombendarterektomie, pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit. <sup>a</sup> Kruskal-Wallis H Test, <sup>b</sup> Chi-Quadrat Test nach Pearson, <sup>c</sup> Exakter Test nach Fisher

### 4.3 Kennzahlen der WATCHMAN™-Okkluder-Implantation

In Gruppe 1 und 2 wurden bei 86,7 % der Patienten Okkluder implantiert, während in der 3. Gruppe bei 93,3 % der Patienten eine Implantation gelang. Der zunehmende Implantationserfolg war nicht statistisch signifikant. Ursächlich für die 10 nicht erfolgreichen Interventionen waren meistens ungünstige anatomische Verhältnisse. So lag in der Mehrzahl eine zu geringe Tiefe des Vorhofohres vor, so dass eine sichere Verankerung nicht möglich war. In anderen Fällen konnte trotz mehrfachen transseptalen Punktionen kein günstiger Schleusenwinkel in Relation zum Vorhofohr erreicht werden. Dies war insbesondere bei niedrigem Vorhofohrdruck und hypermobilem Vorhofohr der Fall. Bei einer Patientin musste aufgrund einer Perikardtamponade die Implantation abgebrochen werden. Bei einem anderen Patienten kam es vor der transseptalen Punktion zu einer akuten Myokardischämie. Es wurde eine komplexe koronare Herzerkrankung erstdiagnostiziert und die Indikation zur Bypassoperation gestellt. Daher wurde in diesem Fall kein interventioneller Vorhofohrverschluss durchgeführt.

Tabelle 7 gibt weitere Kennzahlen der Intervention wieder.

Der linksatriale Druck, die gewählte Devicegröße, der Devicedurchmesser nach Implantation und die verwendete Anzahl der Devices pro Patient unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den 3 Gruppen.

Tabelle 7: Kennzahlen der Intervention

Variable	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt	p-Wert
Implantation erfolgreich	86,7% (26/30)	86,7% (26/30)	93,3% (28/30)	88,9% (80/90)	0,763 <sup>c</sup>
linksatrialer Druck [mmHg]	12,2 ± 5,2 (20/30)	12,4 ± 4,6 (22/30)	13,5 ± 6,4 (24/30)	12,7 ± 5,4 (66/90)	0,806 <sup>a</sup>
Devicegröße [mm]	26,7 ± 3,9 (26/30)	27,1 ± 3,0 (26/30)	27,1 ± 3,5 (28/30)	27,0 ± 3,5 (80/90)	0,911 <sup>a</sup>
Devicedurchmesser nach Implantation [mm]	22,6 ± 3,7 (25/30)	22,1 ± 2,8 (20/30)	22,3 ± 3,2 (28/30)	22,4 ± 3,2 (73/90)	0,989 <sup>a</sup>
Kompressionsgrad bezogen auf Ostium [%]	17,9 ± 11,9* (26/30)	25,0 ± 11,9 (26/30)	27,1 ± 12,0* (28/30)	23,4 ± 12,4 (80/90)	<b>0,011<sup>a</sup></b> <b>*0,004<sup>e</sup></b>
Kompressionsgrad bezogen auf Device [%]	14,6 ± 5,7* (25/30)	19,1 ± 5,3* (20/30)	17,6 ± 6,4 (28/30)	17,0 ± 6,1 (73/90)	<b>0,04<sup>a</sup></b> <b>*0,013<sup>e</sup></b>

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis H Test, <sup>b</sup> Chi-Quadrat Test nach Pearson, <sup>c</sup> Exakter Test nach Fisher, <sup>e</sup> mehrfache Paarvergleiche mittels Dunns Prozedur / Zweiseitiger Test, \* signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen, <sup>a</sup> signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen

Fortsetzung von Tabelle 7: Kennzahlen der Intervention

Variable	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt	p-Wert
Anzahl verwendeter Devices	1,2 ± 0,5 (30/30)	1,0 ± 0,5 (30/30)	1,1 ± 0,5 (30/30)	1,1 ± 0,5 (90/90)	0,444 <sup>a</sup>
Prozedurdauer [min]	90,6 ± 40,9 <sup>*a</sup>	63,2 ± 32,3 <sup>*</sup>	56,9 ± 25,4 <sup>a</sup>	70,3 ± 36,1	<0,0001 <sup>a</sup> *0,001 <sup>e</sup> <sup>a</sup> 0,0001 <sup>e</sup>
Durchleuchtungszeit [min]	23,7 ± 14,1 <sup>*a</sup> (30/30)	15,6 ± 9,7 <sup>*</sup> (30/30)	15,2 ± 12,4 <sup>a</sup> (29/30)	18,2 ± 12,6 (89/90)	0,002 <sup>a</sup> *0,005 <sup>e</sup> <sup>a</sup> 0,001 <sup>e</sup>
Kontrastmittelmenge	127,7 ± 75,9 <sup>*a</sup>	65,7 ± 27,5 <sup>*</sup>	66,4 ± 37,7 <sup>a</sup>	86,8 ± 58,8	<0,0001 <sup>a</sup> *0,000 <sup>e</sup> <sup>a</sup> 0,0001 <sup>e</sup>
Krankenhausaufenthalt [Tage]	9,2 ± 7,5 <sup>*</sup> (30/30)	6,7 ± 5,0 <sup>a</sup> (30/30)	4,6 ± 2,7 <sup>*a</sup> (30/30)	6,8 ± 5,7 (90/90)	<0,001 <sup>a</sup> *<0,001 <sup>e</sup> <sup>a</sup> 0,002 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis H Test, <sup>b</sup> Chi-Quadrat Test nach Pearson, <sup>c</sup> Exakter Test nach Fisher, <sup>e</sup> mehrfache Paarvergleiche mittels Dunns Prozedur / Zweiseitiger Test, \* signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen, <sup>a</sup> signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen

Der Kompressionsgrad bezogen auf den maximalen Durchmesser des Vorhofostiums betrug im Mittel 23,4 % (siehe Abb. 11). Der mittlere Kompressionsgrad stieg von Gruppe 1 (17,9 %), über Gruppe 2 (25,0 %) auf 27,1 % in Gruppe 3 an. Dabei unterschied sich der Kompressionsgrad von Gruppe 1 statistisch signifikant vom Kompressionsgrad der Gruppe 3.

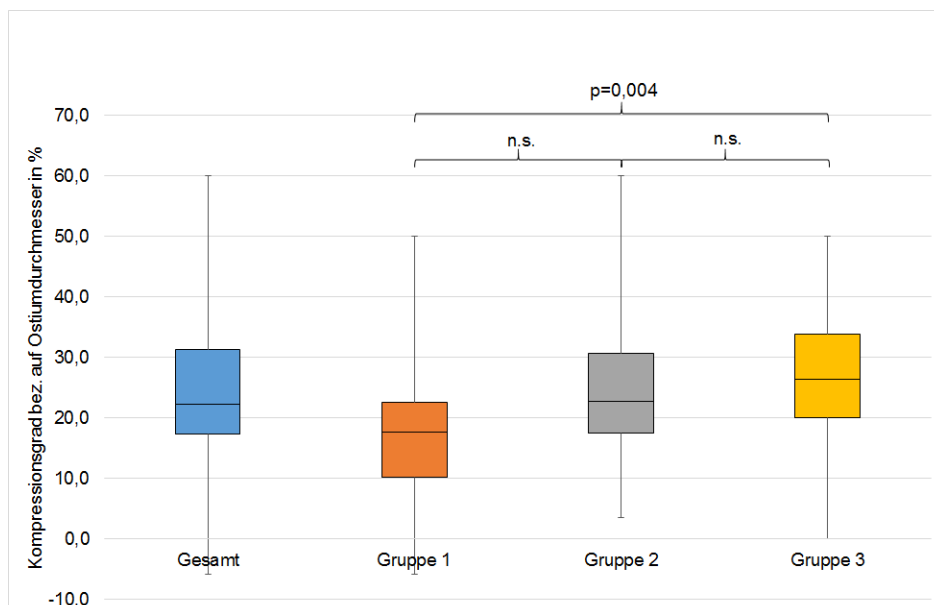


Abb. 11: Durchschnittlicher Kompressionsgrad bezogen auf den maximalen Durchmesser des Vorhofostiums. n.s.= nicht statistisch signifikant.

Der mittlere Kompressionsgrad bezogen auf die Devicegröße stieg statistisch signifikant von 14,6 % in Gruppe 1 auf 19,1 % in Gruppe 2 an. In Gruppe 3



betrug der durchschnittliche Kompressionsgrad 17,6 % und im Mittel aller Patienten 17,0 % (siehe Abb. 12).

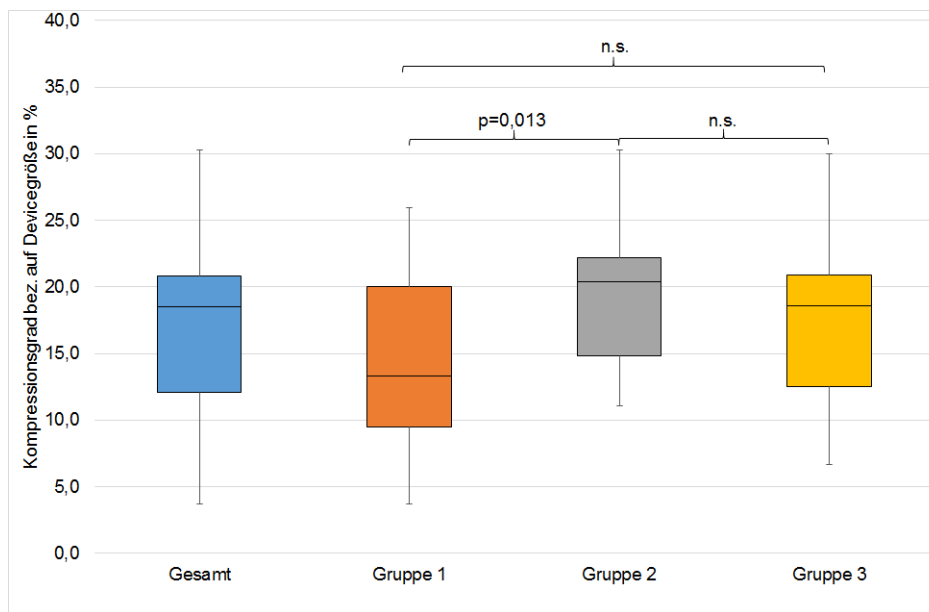


Abb. 12: Durchschnittlicher Kompressionsgrad bezogen auf die Devicegröße. n.s.= nicht statistisch signifikant.

Die Prozedur dauerte im Mittel 70,3 Minuten. Dabei verkürzte sich die Zeit statistisch signifikant von durchschnittlich 90,6 Minuten in Gruppe 1, auf durchschnittlich 63,2 Minuten in Gruppe 2 und im Mittel 56,9 Minuten in Gruppe 3 (siehe Abb. 13). Der Unterschied von Gruppe 2 und Gruppe 3 war dabei nicht statistisch signifikant.

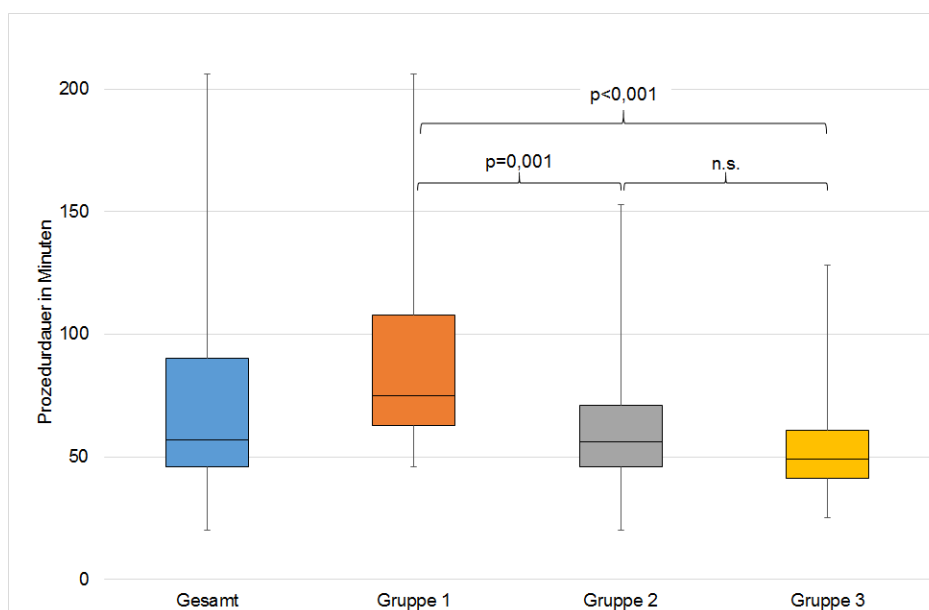


Abb. 13: Durchschnittliche Prozedurdauer in Minuten. n.s.= nicht statistisch signifikant.

Mit der Durchleuchtungszeit verhielt es sich ähnlich (siehe Abb. 14). Sie betrug pro Implantation im Mittel 18,2 Minuten. Die Durchleuchtungszeit verkürzte sich

statistisch signifikant von durchschnittlich 23,7 Minuten in Gruppe 1, über durchschnittlich 15,6 Minuten in Gruppe 2 auf im Mittel 15,2 Minuten in Gruppe 3. Der Unterschied von Gruppe 2 und 3 war dabei nicht statistisch signifikant.

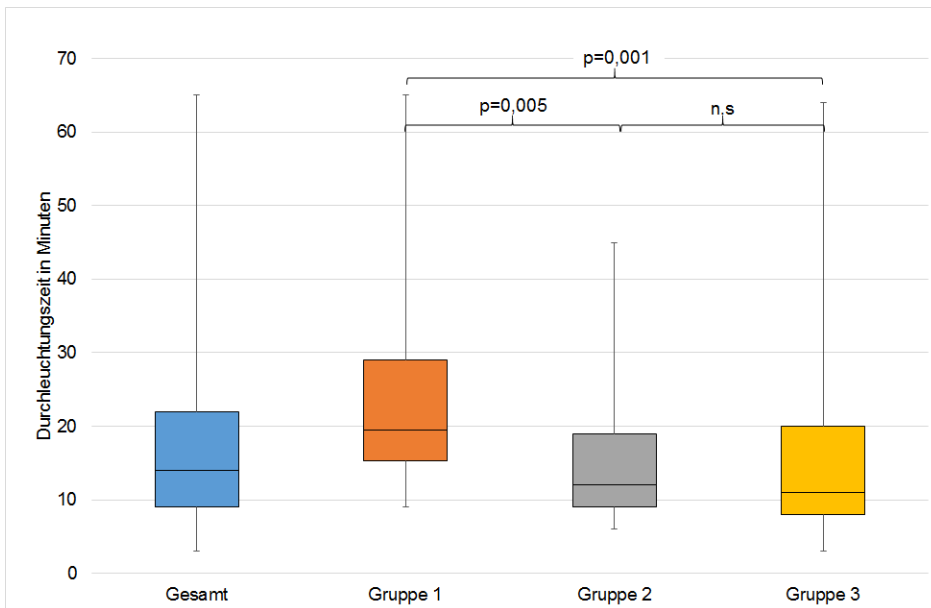


Abb. 14: Durchschnittliche Durchleuchtungszeit in Minuten. n.s.= nicht statistisch signifikant.

Es wurden im Mittel 86,8 ml Kontrastmittel pro Implantation verwendet. Vergleicht man die 3 Gruppen miteinander, fällt auf, dass die durchschnittliche Kontrastmittelmenge statistisch signifikant von 127,7 ml in Gruppe 1 auf 65,7 ml in Gruppe 2 abnahm. In Gruppe 3 lag der durchschnittliche Kontrastmittelverbrauch bei 66,4 ml.

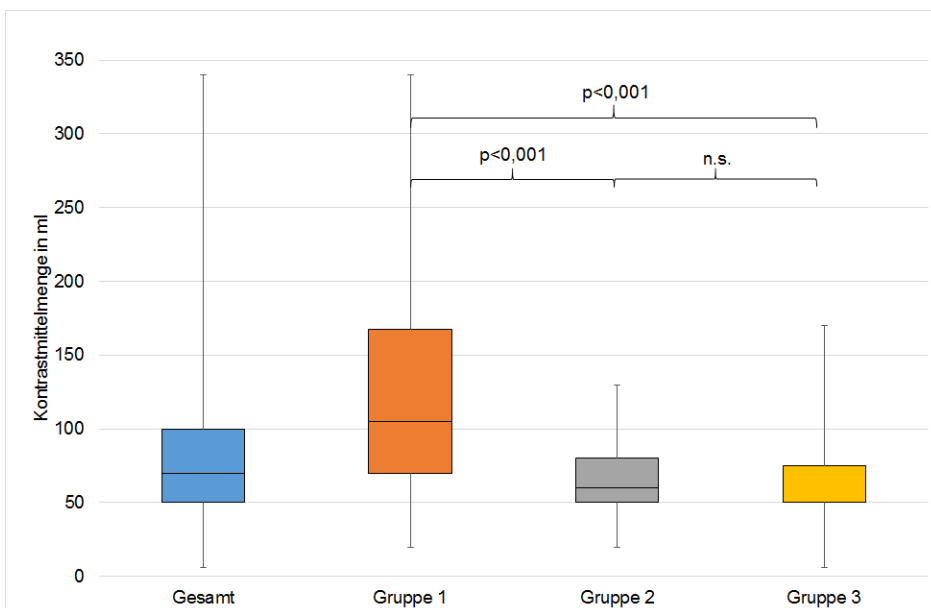


Abb. 15: Durchschnittlicher Kontrastmittelverbrauch pro Implantation. n.s.=nicht statistisch signifikant.

Wie aus Abb. 15 zu erkennen ist, unterschied sich der mittlere Kontrastmittelverbrauch von Gruppe 3 statistisch signifikant von dem der Gruppe 1, aber nicht von dem der Gruppe 2.

Die Patienten verblieben im Durchschnitt 6,8 Tage im Krankenhaus (siehe Abb. 16). Dabei galt sowohl der Aufnahmetag als auch der Entlasstag jeweils als ein kompletter Tag. Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer verkürzte sich statistisch signifikant von 9,2 Tagen in Gruppe 1 auf 4,6 Tage in Gruppe 3. In der Gruppe 2 lag die Aufenthaltsdauer im Mittel bei 6,7 Tagen, und verkürzte sich statistisch signifikant auf 4,6 Tage in Gruppe 3. Gruppe 1 und 2 unterschieden sich nicht statistisch signifikant.

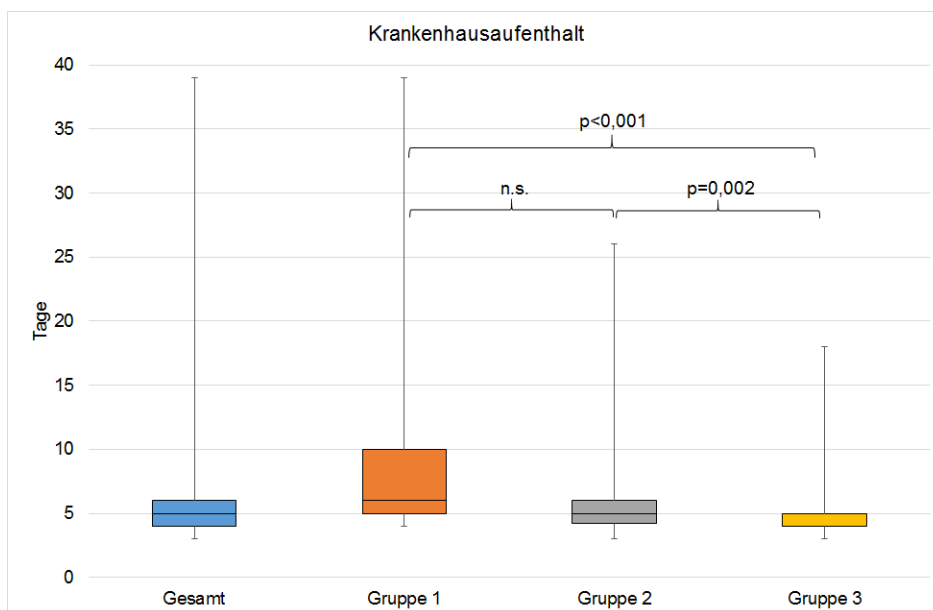


Abb. 16: Krankenhausaufenthalt in Tagen. n.s.=nicht signifikant.

Untersucht man die Dauer des Krankenhausaufenthaltes aufgeschlüsselt nach Patienten, die elektiv aufgenommen wurden und problemlos interveniert werden konnten mit den Patienten, die eine Komplikation erlitten oder aufgrund einer relevanten Begleiterkrankung weitergehende Behandlung erfuhren, ergibt sich Tabelle 8. Bei den elektiven Patienten mit Komplikationen verdreifachte sich die Aufenthaltsdauer im Vergleich zu elektiven Patienten, bei denen der Vorhofohrverschluss komplikationslos durchgeführt werden konnte (15,8 Tage vs. 4,8 Tage). Sowohl bei den regulären Patienten als auch bei den Patienten mit Komplikationen nahm die Aufenthaltsdauer im Verlauf ab. In der 3. Gruppe traten keine Komplikationen mehr auf.

Tabelle 8: Aufgeschlüsselte Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt
Elektive Patienten ohne Komplikationen	5,6 Tage	5,0 Tage	4,1 Tage	4,8 Tage
Elektive Patienten mit Komplikationen	18,3 Tage	11,5 Tage	-	15,8 Tage
Patienten mit Begleiterkrankungen	10,3 Tage	10,8 Tage	12 Tage	10,8 Tage

Nicht nur bei Patienten mit Komplikationen verlängerte sich der Aufenthalt, sondern auch bei Patienten bei denen Begleiterkrankungen während des stationären Aufenthaltes mitbehandelt werden mussten. Die Aufenthaltsdauer verdoppelte sich dadurch (10,8 Tage vs. 4,8 Tage). Die Aufenthaltsdauer bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Begleiterkrankungen nahm im Verlauf von 10,3 Tage auf 12 Tage zu.

#### 4.4 Periinterventionelle Komplikationen

Tabelle 9 zeigt die prozedurbezogenen Komplikationen auf, die während des Krankenhausaufenthaltes auftraten. Es gilt zu beachten, dass Patienten von mehr als einer Komplikation betroffen sein konnten. Bei der Behandlung der 90 Patienten traten keine Todesfälle, Schlaganfälle, systemische Embolien, Device-Embolisationen oder dialysepflichtige Nierenversagen auf.

In der Gruppe 1 kam es zu insgesamt 16 Komplikationen bei 7 verschiedenen Patienten. In der 2. Gruppe waren 4 verschiedene Patienten von insgesamt 6 Komplikationen betroffen. In Gruppe 3 kam es zu keinen Komplikationen.

Wie aus Abb. 17 hervorgeht, war die Reduktion der Komplikationen von 16 in Gruppe 1 auf 0 in Gruppe 3 statistisch signifikant. In Bezug auf die einzelnen Komplikationen unterschieden sich die 3 Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander.

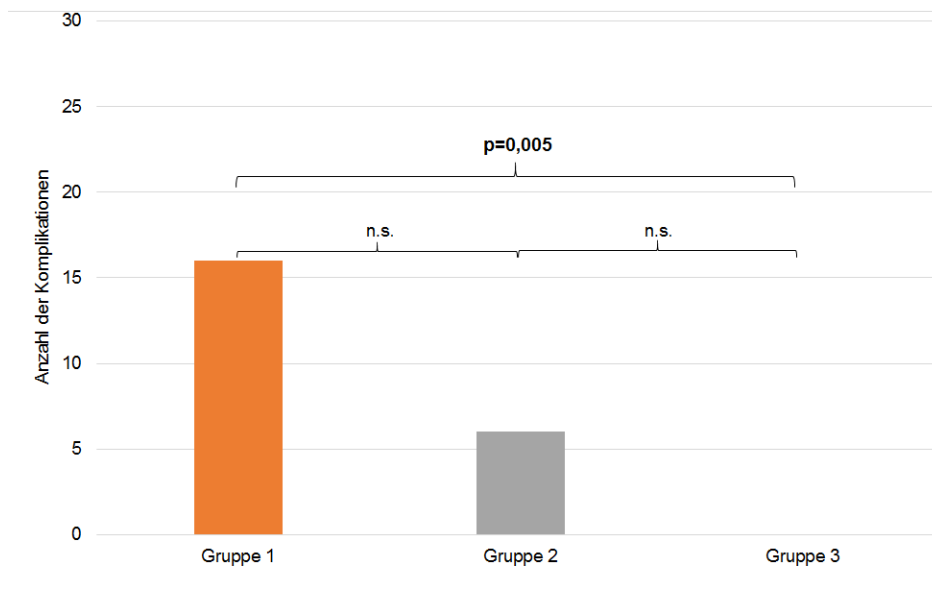


Abb. 17: Summe der Komplikationen, die jeweils während des Krankenhausaufenthaltes auftraten. n.s.= nicht statistisch signifikant.

Tabelle 9: Periinterventionelle Komplikationen

Variable	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt	p-Wert
Komplikationen gesamt	16*	6	0*	22	<b>0,020<sup>a</sup></b> <b>*0,005<sup>e</sup></b>
Tod	0,0% (0/30)	0,0% (0/30)	0,0% (0/30)	0,0% (0/90)	
Schlaganfall	0,0% (0/30)	0,0% (0/30)	0,0% (0/30)	0,0% (0/90)	
TIA	3,3% (1/30)	0,0% (0/30)	0,0% (0/30)	1,1% (1/90)	1,000 <sup>c</sup>
Systemische Thrombembolie	0,0% (0/30)	0,0% (0/30)	0,0% (0/30)	0,0% (0/90)	
Device bezogene Komplikationen	6,7% (2/30)	0,0% (0/30)	0,0% (0/30)	2,2% (2/90)	0,326 <sup>c</sup>
Klinisch relevanter Perikarderguss	3,3% (1/30)	0,0% (0/30)	0,0% (0/30)	1,1% (1/90)	1,000 <sup>c</sup>
Blutung	13,3% (4/30)	6,7% (2/30)	0,0% (0/30)	6,7% (6/90)	0,159 <sup>c</sup>
Gefäßkomplikation	13,3% (4/30)	10,0% (3/30)	0,0% (0/30)	7,8% (7/90)	0,154 <sup>c</sup>
Sonstige Komplikationen	13,3% (4/30)	3,3% (1/30)	0,0% (0/30)	5,6% (5/90)	0,122 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis H Test, <sup>b</sup> Chi-Quadrat Test nach Pearson, <sup>c</sup> Exakter Test nach Fisher, <sup>e</sup> mehrfache Paarvergleiche mittels Dunns Prozedur / Zweiseitiger Test, \* signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen

Abb. 18 zeigt eine Übersicht über die Rate der verschiedenen periinterventionellen Komplikationen. Die Blutungen nahmen neben den Gefäßkomplikationen den größten Anteil ein.

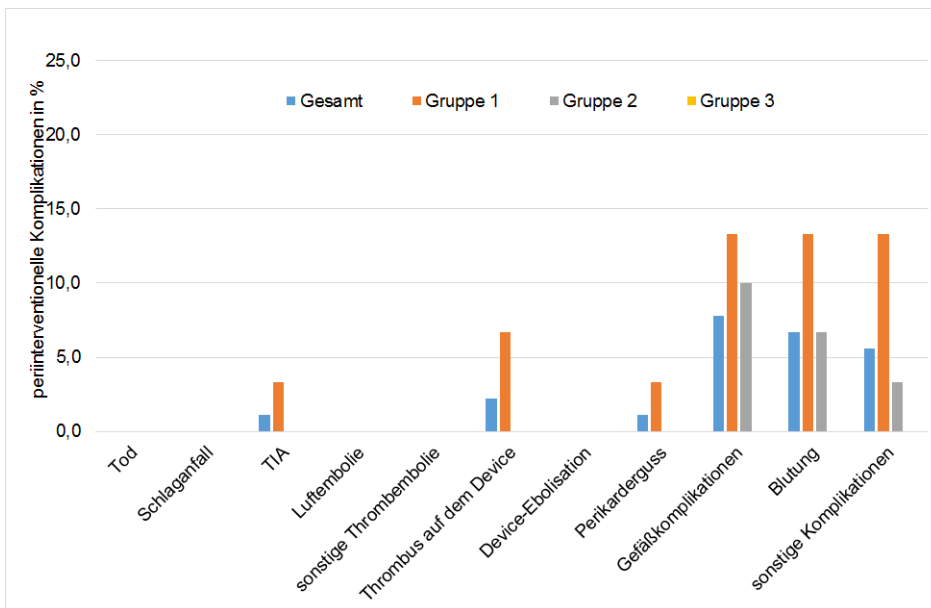


Abb. 18: Rate der jeweiligen periinterventionellen Ereignisse.

Betrachtet man die Gefäßkomplikationen genauer, fällt auf, dass sie von 13,3 % in Gruppe 1 über 10,0 % in Gruppe 2 auf 0,0 % in Gruppe 3 abnehmen. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

Die Blutungen nahmen von 13,3 % in Gruppe 1 auf 6,7 % in Gruppe 2 ab. In Gruppe 3 lagen keine Blutungen vor.

In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Komplikationen und deren Behandlung erläutert.

#### 4.4.1 Gruppe 1

In der Gruppe 1 traten bei 4 von 30 Patienten interventions- oder transfusionsbedürftige Blutungen auf. Die Ursachen für die Blutungen waren:

- eine arteriovenöse Fistel der Leistengefäße mit Hämatom: Die Fistel konnte konservativ behandelt werden. Es wurden 5 Erythrozytenkonzentrate verabreicht.
- eine Einblutung in den Arm nach arterieller Kanülierung zur invasiven Blutdruckmessung: Die Blutung konnte konservativ gestoppt werden. Es wurden 2 Erythrozytenkonzentrate verabreicht.
- eine Leisteneinblutung bei liegendem zentralvenösen Katheter: Die Blutung konnte konservativ gestoppt werden. Die Patientin erhielt aufgrund dieser Blutung und aufgrund einer Perikardtampnade insgesamt 6 Erythrozytenkonzentrate.

- eine Blutung aus dem nasopharyngealen Bereich nach Wendel-Tubus-Anlage: Es erfolgte die Schutzintubation.

Bei 4 von 30 Patienten der Gruppe 1 kam es zu Gefäßkomplikationen. Bei diesen 4 Gefäßkomplikationen handelte es sich um die bereits erwähnte arteriovenöse Fistel, die Leistenblutung bei liegendem zentralvenösem Katheter und die Armeinblutung nach arterieller Kanülierung. Außerdem kam es nach arterieller Punktion und Verwendung eines arteriellen Verschlusssystems zu einem Verschluss der Arteria femoralis profunda bei zugrunde liegender peripherer arterieller Gefäßerkrankung. Es wurde eine Thrombendarteriektomie durchgeführt und ein Erythrozytenkonzentrat verabreicht.

Die sonstigen Komplikationen in Gruppe 1 umfassten eine Wundheilungsstörung nach Thrombendarteriektomie und 3 postinterventionelle Pneumonien.

Bei 2 Patienten kam es zur Thrombusbildung auf dem WATCHMAN™-Device. In beiden Fällen lag nach der Implantation keine ausreichende Antikoagulation bei zu niedriger INR und nicht ausreichender Heparinisierung vor. Bei einem dieser Patienten wurde aufgrund einer periinterventionellen Blutungskomplikation bewusst eine subtherapeutische Heparinisierung gewählt. Bei dem anderen Fall trat eine transitorische ischämische Attacke auf. In beiden Fällen konnte nach Behandlung mit Phenprocoumon und Acetylsalicylsäure in der transösophagealen Echokardiografie im Rahmen der 45-Tage-Verlaufskontrolle kein Thrombus mehr nachgewiesen werden.

Bei einer Patientin kam es während der Intervention zu einem klinisch relevanten Perikarderguss in Form einer Perikardtamponade. Der Okkluder wurde daraufhin nicht implantiert, der Erguss wurde transkutan drainiert und die Patientin intensivmedizinisch betreut. Die Patientin erhielt aufgrund dieser Blutung und aufgrund eines Leistenhämatoms insgesamt 6 Erythrozytenkonzentrate.

Es trat des Weiteren bei einem anderen Patienten ein klinisch nicht relevanter Perikarderguss ohne Behandlungsbedarf auf.

#### **4.4.2 Gruppe 2**

Bei 3 der 30 Patienten in Gruppe 2 kam es zu Gefäßkomplikationen. Dabei handelte es sich um:

- ein Aneurysma spurium: Es erfolgte die Behandlung mittels Thrombininjektion.
- ein Aneurysma spurium mit Leistenhämatom: Die Behandlung mittels konservativer Maßnahmen war ausreichend.
- ein Oberschenkelhämatom. Bei befürchteter Ausbildung eines Kompartmentsyndroms erfolgte die operative Hämatomentfernung und es wurde ein Erythrozytenkonzentrat verabreicht.

Bei 2 Patienten traten interventionsbedürftige Blutungen auf. Dabei handelte es sich um das bereits erwähnte Oberschenkelhämatom und das Aneurysma spurium mit Thrombininjektion.

Bei einem Patienten trat zu Beginn der Intervention vor Platzierung der septalen Schleuse eine akute Myokardischämie auf. Es wurde kein Okkluder implantiert. Eine bis dato unbekannte schwere koronare Herzkrankheit wurde mittels Bypassoperation behandelt.

Es wurden postinterventionell 2 klinisch nicht relevante Perikardergüsse festgestellt, die ohne Konsequenz blieben.

#### **4.4.3 Gruppe 3**

In Gruppe 3 traten keine Komplikationen auf.

### **4.5 45-Tage-Verlaufskontrolle**

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf die 80 Patienten, die mit einem WATCHMAN™-Okkluder versorgt werden konnten. Ein Patient aus der Gruppe 3 lehnte eine TEE-Kontrolle und eine weitere Befragung allerdings ab.

Im Durchschnitt vergingen 50,3 Tage von der Okkluder-Implantation bis zur ersten Nachsorge mittels transösophagealer Echokardiografie und Befragung der Patienten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Seit der Krankenhausentlassung bis zur 45-Tage-Verlaufskontrolle kam es zu keinen



Todesfällen, Schlaganfällen, transitorischen ischämischen Attacken, systemischen Thrombembolien, Device-Embolisationen und Perikardergüssen.

Tabelle 10: Ergebnisse der 45-Tage-Verlaufskontrolle bei den Patienten, die mit einem WATCHMAN™-Okkluder versorgt werden konnten.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt	p-Wert
Tage seit Intervention	51,5 ± 15,7 (26/26)	50,4 ± 10,8 (26/26)	49,1 ± 13,3 (28/28)	50,3 ± 13,3 (80/80)	0,958 <sup>a</sup>
Antikoagulation abgesetzt	92,3% (24/26)	96,2% (25/26)	85,7% (24/28)	91,3% (73/80)	0,491 <sup>c</sup>
Restfluss neben dem Okkluder [mm]	1,4 ± 1,3 (26/26)	1,4 ± 1,3 (26/26)	1,3 ± 1,4 (26/28)	1,4 ± 1,3 (78/80)	0,993 <sup>a</sup>
Tod	0,0% (0/26)	0,0% (0/26)	0,0% (0/28)	0,0% (0/80)	
Schlaganfall	0,0% (0/26)	0,0% (0/26)	0,0% (0/28)	0,0% (0/80)	
TIA	0,0% (0/26)	0,0% (0/26)	0,0% (0/28)	0,0% (0/80)	
Systemische Thrombembolie	0,0% (0/26)	0,0% (0/26)	0,0% (0/28)	0,0% (0/80)	
Device bezogene Komplikation	0,0% (0/26)	0,0% (0/26)	7,1% (2/28)	2,5% (2/80)	0,325 <sup>c</sup>
Perikardergüsse	0,0% (0/26)	0,0% (0/26)	0,0% (0/28)	0,0% (0/80)	
Blutung	7,7% (2/26)	7,7% (2/26)	10,7% (3/28)	8,8% (7/80)	1,000 <sup>c</sup>
Gefäßkomplikation	3,8 % (1/26)	0,0% (0/26)	0,0% (0/28)	1,3 % (1/80)	0,650 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis H Test, <sup>b</sup> Chi-Quadrat Test nach Pearson, <sup>c</sup> Exakter Test nach Fisher

#### 4.5.1 Gerinnungshemmende Medikation

Bei 91,3 % der Patienten konnte die Antikoagulation nach dem Kontroll-TEE beendet werden. Dabei unterschieden sich die 3 Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander, wie aus Abb. 19 ersichtlich ist.

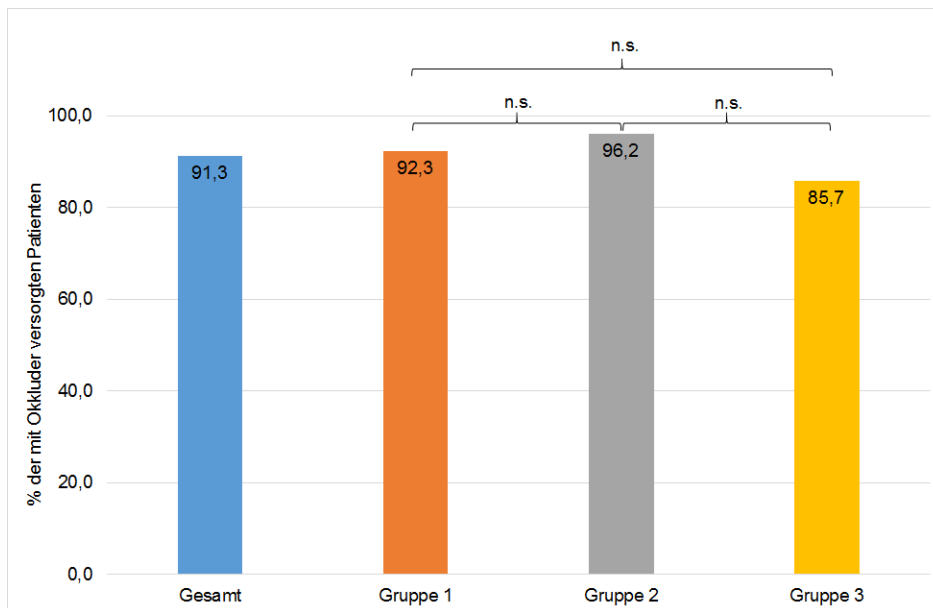


Abb. 19: Prozent, der mit Okkluder versorgten Patienten, bei denen die Antikoagulation nach dem Kontroll-TEE in der 45-Tage-Verlaufskontrolle beendet werden konnte. n.s.=nicht statistisch signifikant.

Es gab verschiedene Gründe, warum nicht bei allen Patienten die Antikoagulation beendet werden konnte:

In der 1. Gruppe nahmen 2 der 26 erfolgreich intervenierten Patienten die Antikoagulation weiter. Eine Patientin hatte eine bekannte Unverträglichkeit gegen Acetylsalicylsäure. Diese Patientin erhielt deshalb trotz einwandfreiem Sitz des Okkluders Phenprocoumon und Clopidogrel weiter. 6 Monate nach der erfolgreichen Intervention wurde das Phenprocoumon dann abgesetzt und mit Clopidogrel alleine weiterbehandelt.

Bei dem anderen Patienten fiel in der farbkodierten Duplexsonografie während der transösophagealen Echokardiografie auf, dass ein Restfluss von 5,2 mm zwischen Okkluder und Vorhofwand bestand. Gemäß der EHRA/EAPCI-Empfehlung [57] wurde daher die orale Antikoagulation mit Rivaroxaban fortgesetzt. In einem Verlaufs-TEE nach 2 Jahren konnte kein relevanter Restfluss mehr nachgewiesen werden, sodass die NOAC-Therapie abgesetzt wurde und mit Acetylsalicylsäure alleine weiterbehandelt wurde.

In der 2. Gruppe wurde bei einem Patienten mit einem Restfluss von 4,3 mm neben dem Okkluder in individueller Nutzen-Risiko-Abwägung bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score von 5/9 und einem HAS-BLED Score von 3/9 entschieden, das Apixaban zusammen mit der Acetylsalicylsäure fortzuführen.

In der 3. Gruppe musste eine Patientin das Phenprocoumon trotz einwandfreiem Sitz des Okkluders aufgrund einer Lungenarterienembolie zunächst noch weiter nehmen. Sie konnte es aber bis zur nächsten Nachkontrolle planmäßig absetzen.

Bei zwei anderen Patienten wurden in der TEE-Kontrolle thrombotische Auflagerungen auf dem WATCHMAN™-Okkluder gesehen. Bei der einen Betroffenen, die mit Acetylsalicylsäure und Rivaroxaban behandelt worden war, wurden 4 Wochen nach Okkluder-Implantation im TEE die thrombusverdächtigen Auflagerungen auf dem Okkluder gefunden. Sie wurde daraufhin auf Phenprocoumon umgestellt.

Der andere Patient hatte gemäß unseren Empfehlungen für 4 Wochen Tinzaparin in halber therapeutischer Dosis subkutan zusammen mit der dualen antithrombozytären Therapie mit Acetylsalicylsäure und Ticagrelor verwendet. Nach Umstellung auf Apixaban und Clopidogrel konnte 8 Monate nach Okkluder-Implantation kein Thrombus mehr nachgewiesen werden und die Antikoagulation beendet werden.

Da ein Patient aus der Gruppe 3 die TEE-Kontrolle und weitere Befragungen ablehnte, blieb in diesem Falle unklar ob die Antikoagulation abgesetzt werden konnte. Lässt man diesen Patienten in der Auswertung außer Acht, konnte in Gruppe 3 bei 24 Patienten von 27 mit Okkluder versorgten Patienten die Antikoagulation 45 Tage nach der Implantation beendet werden. Dies entspricht 88,9 %.

Tabelle 11 zeigt den Verlauf der gerinnungshemmenden Therapie bei den mit WATCHMAN™-Okkluder versorgten Patienten. Es fällt auf, dass der Anteil der Patienten mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung plus Antikoagulation direkt vor und nach Implantation mit 12,5 % bzw. 16,3 % ähnlich ist, 45 Tage nach Implantation auf 1,3 % abfällt. Der Anteil der Patienten mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung ohne Antikoagulation steigt dagegen von anfangs 7,5 % bzw. 6,3 % auf 87,5 % 45 Tage nach Implantation an. Der Anteil der Patienten mit einfacher Thrombozytenaggregationshemmung plus Antikoagulation steigt von 28,8 % vor der Implantation auf 65,0 % direkt nach der Implantation an, um dann in der 45-Tagesverlaufskontrolle auf 2,5 % zu sinken.

Tabelle 11: Die gerinnungshemmende Medikation im Verlauf bei den Patienten, die einen WATCHMAN™-Okkluder erhalten hatten (n=80).

	vor Implantation	nach Implantation	45-Tage-Verlaufskontrolle
DAPT + Antikoagulation	12,5% (10/80)	16,3% (13/80)	1,3% (1/80)
DAPT + Antikoagulation in subtherapeutischer Dosis	2,5% (2/80)	11,3% (9/80)	0,0% (0/80)
DAPT	7,5% (6/80)	6,3% (5/80)	87,5% (70/80)
APT + Antikoagulation	28,8% (23/80)	65,0% (52/80)	2,5% (2/80)

DAPT= duale antithrombozytäre Therapie, APT= antithrombozytäre Therapie

Vergleicht man die 3 Gruppen bezüglich der von uns empfohlenen gerinnungshemmenden Therapie direkt nach erfolgreicher Okkluder-Implantation, fällt auf, dass von Gruppe 1 (23,1 %) über Gruppe 2 (15,4 %) bis zur Gruppe 3 (10,7 %) seltener duale Thrombozytenaggregationshemmung plus Antikoagulation empfohlen wurde (siehe Abb. 20). Dafür stieg der Anteil von Patienten mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung plus Antikoagulation in subtherapeutischer Dosis von 0,0 % in Gruppe 1, über 15,4 % in Gruppe 2 auf 17,9 % in Gruppe 3 an.

Der Anteil von Patienten mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung stieg im Vergleich von Gruppe 2 auf Gruppe 3 an.

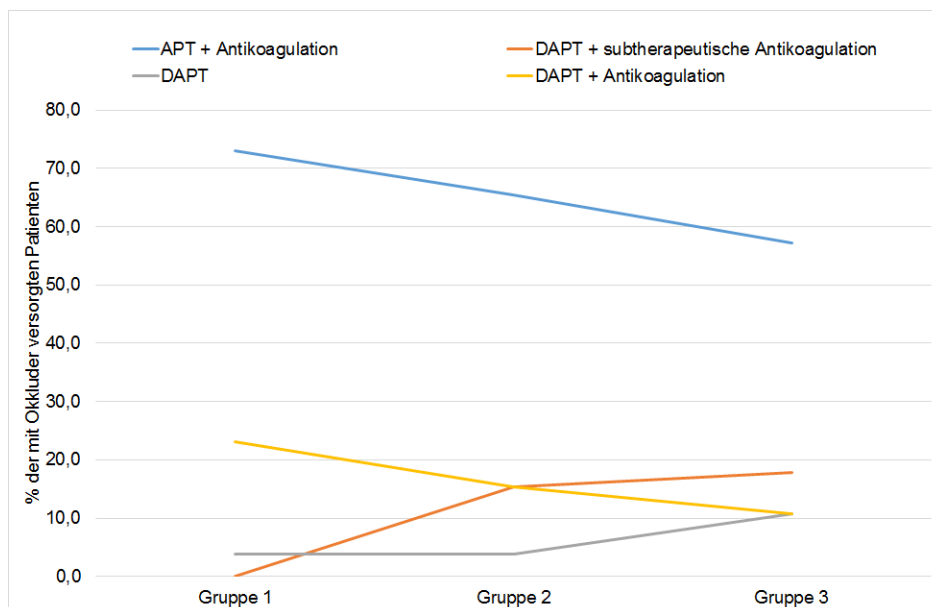


Abb. 20: Vergleich der 3 Gruppen bezüglich der gerinnungshemmenden Therapie nach der WATCHMAN™-Okkluder-Implantation. DAPT= duale antithrombozytäre Therapie, APT= antithrombozytäre Therapie

Aus Abb. 21 ist ersichtlich, dass die Kombination von NOACs und Thrombozytenaggregationshemmern von Gruppe zu Gruppe zunahm und die

Kombination von Phenprocoumon und Thrombozytenaggregationshemmern kontinuierlich abnahm.

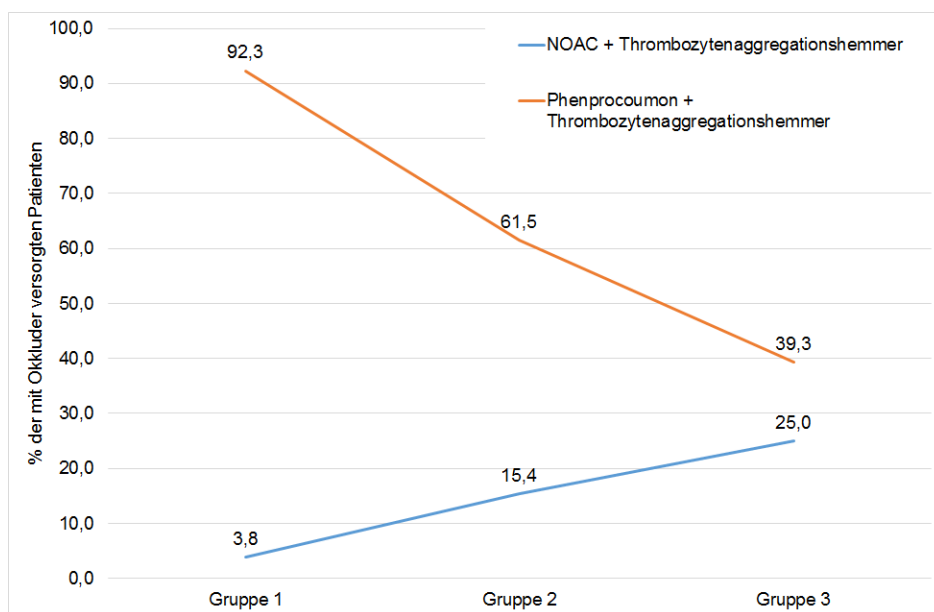


Abb. 21: Verlauf der gerinnungshemmenden Medikation nach Implantation des WATCHMAN™-Okkluders.

#### 4.5.2 Restfluss neben dem Okkluder

Im Rahmen der 45-Tage-Verlaufskontrolle wurde bei den Patienten, die einen WATCHMAN™-Okkluder erhalten hatten, eine transösophageale Echokardiografie durchgeführt. Dabei wurde mittels farbkodierter Duplexsonografie nach Restflüssen zwischen Vorhofohrwand und Okkluder gesucht.

Von den 80 Patienten, die einen Vorhofohrkluder erhalten hatten, lag bei 51 Patienten ein Restfluss neben dem Okkluder vor (entspricht 63,8 %). Wie aus Tabelle 12 zu entnehmen ist, nahm der Anteil der Patienten mit Restfluss im Verlauf ab.

Tabelle 12: Restfluss neben dem Okkluder

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt
Restfluss vorhanden	69,2% (18/26)	61,5% (16/26)	60,7% (17/28)	63,8% (51/80)

Der Restfluss betrug im Mittel 1,4 mm. Die Restflüsse der 3 Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander (siehe Tabelle 10). Aus Abb. 22 ist ersichtlich, dass bei > 90,0 % aller Patienten ein Restfluss ≤ 3 mm vorlag. Restflüsse zwischen 3,1 mm und 5 mm lagen bei einem

Patienten in Gruppe 1 und jeweils bei 2 Patienten der Gruppe 2 und 3 vor. Nur ein Patient in Gruppe 1 hatte einen Restfluss > 5 mm.

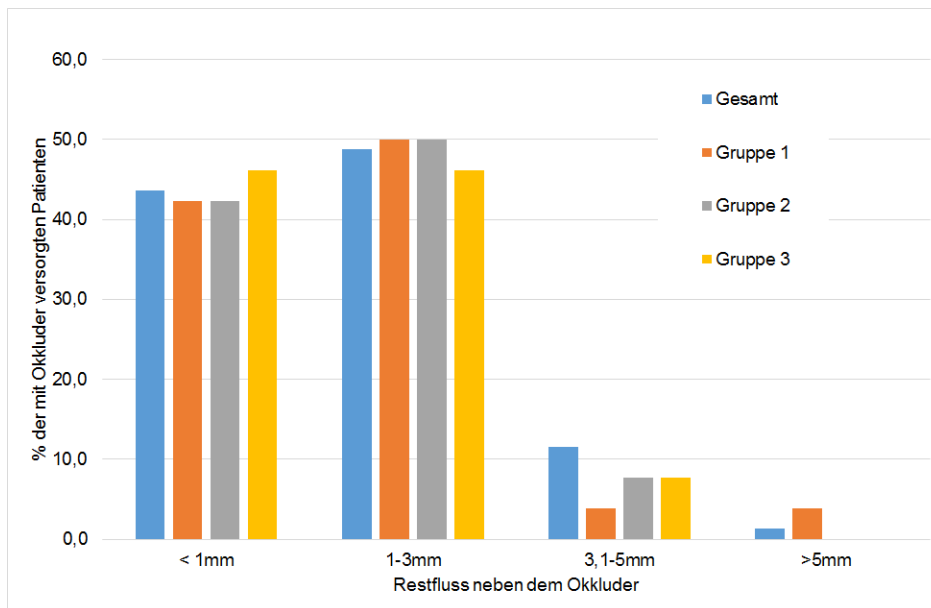


Abb. 22: Restfluss neben dem Okkluder gemessen mittels farbkodierter Duplexsonografie im TEE im Rahmen der 45-Tage-Verlaufskontrolle.

#### 4.5.3 Ereignisse

In dem Zeitraum zwischen der Entlassung aus dem Krankenhaus nach WATCHMAN™-Okkluder-Implantation und der Vorstellung zur 45-Tage-Verlaufskontrolle traten bei 8 Patienten insgesamt 10 Ereignisse auf (siehe Tabelle 10). Dabei handelte es sich in der Mehrzahl um Blutungen (siehe Abb. 23).

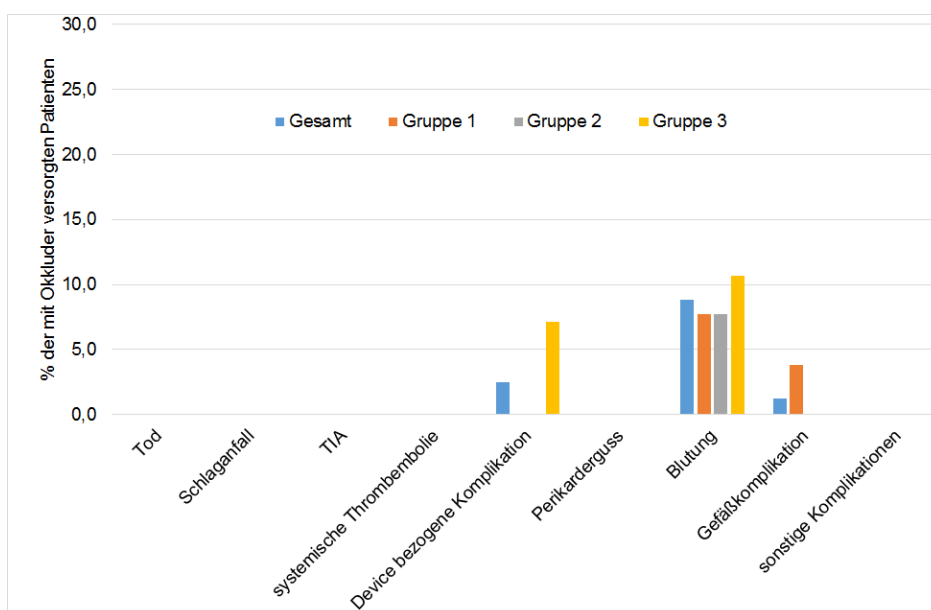


Abb. 23: Ereignisrate bei der 45-Tage-Verlaufskontrolle bei den Patienten, die mit WATCHMAN™-Okkluder versorgt wurden.

#### 4.5.3.1 Gruppe 1

In Gruppe 1 kam es zu insgesamt 3 Komplikationen bei 2 verschiedenen Patienten.

Eine Patientin (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score 7/9 und HAS-BLED Score 3/9) erlitt unter Acetylsalicylsäure und Phenprocoumon eine gastrointestinale Blutung. Es lag eine Übertherapie mit Phenprocoumon (INR 4,5) vor. Die Patientin bekam 6 Erythrozytenkonzentrate. Zudem stellte sich diese Patientin 10 Tage nach der Intervention mit einer Leistennachblutung stationär vor.

Bei dem anderen Patienten (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score 3/9 und HAS-BLED Score 3/9) kam es unter Acetylsalicylsäure und Phenprocoumon ebenfalls zu einer gastrointestinalen Blutung. Es lag eine Übertherapie mit Phenprocoumon (INR 3,6) vor. Es wurden Angiodysplasien im Coecum mittels Argon-Plasma-Koagulation therapiert und 2 Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Bei diesem Patienten waren gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte der Grund für den Vorhofohrverschluss.

#### 4.5.3.2 Gruppe 2

In Gruppe 2 gab es insgesamt 2 Komplikationen bei 2 verschiedenen Patienten.

Einem Patienten (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score 3/9 und HAS-BLED Score 3/9), der Acetylsalicylsäure und Rivaroxaban einnahm, wurden 2 Erythrozytenkonzentrate bei einer Eisenmangelanämie mit einem Hämoglobinwert von 6,9 g/dl verabreicht.

Ein anderer Patient (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score 5/9 und HAS-BLED Score 3/9) erlitt unter Acetylsalicylsäure und Phenprocoumon eine obere gastrointestinale Blutung. Diese wurde endoskopisch mittels Sklerotherapie behandelt und er bekam 5 Erythrozytenkonzentrate. Aufgrund der Blutung wurde vorzeitig auf Acetylsalicylsäure und Clopidogrel umgestellt. Bei diesem Patient war eine gastrointestinale Blutung in der Vorgeschichte der Grund für den Vorhofohrverschluss.

#### 4.5.3.3 Gruppe 3

In der 3. Gruppe kam es bei 4 verschiedenen Patienten zu insgesamt 5 Komplikationen.

Eine Patientin (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score 4/9 und HAS-BLED Score 4/9) erlitt nach einem häuslichen Stolpersturz ein Brillen- und Unterarmhämatom.

Ein Patient (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score 6/9 und HAS-BLED Score 4/9) hatte unter Acetylsalicylsäure und Phenprocoumon eine gastrointestinale Blutung. Bei einem INR von > 6,5 wurden Prothrombinkomplex-Konzentrat und 4 Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Bei diesem Patient war eine gastrointestinale Blutung in der Vorgeschichte der Grund für den Vorhofohrverschluss.

Eine Patientin (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score 4/9 und HAS-BLED-Score 1/9) erlitt unter Acetylsalicylsäure und Apixaban eine gastrointestinale Blutung bei axialer Hiatushernie mit Schleimhautmazerationen und erosiver Gastritis. Es wurden 2 Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Außerdem fiel bei der Patientin in der transösophagealen Echokardiografie ein Thrombus auf dem Vorhofohrkluder auf. Die Therapie wurde auf Phenprocoumon umgestellt.

Wie bereits unter 4.5.1 beschrieben, wurde bei einem Patienten (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score 4/9 und HAS-BLED Score 2/9) unter subtherapeutischer Dosis von Tinzaparin und dualer antithrombozytären Therapie mit Acetylsalicylsäure und Ticagrelor ein Thrombus auf dem Okkluder entdeckt. Bei diesem Patienten hatte 2 Monate vor dem Vorhofohrverschluss ein Stenting des Koronarhauptstammes stattgefunden, sodass die Indikation zur dualen antithrombozytären Therapie bestand. Nach Umstellung auf Apixaban und Clopidogrel konnte 8 Monate nach Okkluder-Implantation kein Thrombus mehr nachgewiesen werden und wieder auf duale antithrombozytäre Therapie umgestellt werden.



## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Anhand unseres prospektiven Vorhofohrverschlussregisters sollte die Lernkurve für den interventionellen Vorhofohrverschluss mit dem WATCHMAN™-Okkluder dargestellt werden. Die ersten 90 konsekutiven Patienten wurden dafür chronologisch in 3 Gruppen eingeteilt. Es wurden die Basischarakteristika der Patienten, die Kennzahlen der Intervention, die periinterventionellen Komplikationen und die Ergebnisse der 45-Tage-Verlaufskontrolle analysiert. Der mittlere Nachverfolgungszeitraum war 50,3 Tage.

Die Patienten waren im Mittel 76,5 Jahre alt und zu 62,2 % männlich. Die Studienpopulation war durch ein hohes Thrombembolierisiko (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC Score im Mittel 4,3) und hohes Blutungsrisiko (in 63,3 % der Fälle HAS-BLED Score  $\geq$  3) charakterisiert. Die Hauptgründe für den interventionellen Vorhofohrverschluss waren Blutungen in der Vorgeschichte (v. a. gastrointestinale Blutungen: 43,3 % der Patienten) und die Indikation zur zusätzlichen einfachen oder doppelten Thrombozytenaggregationshemmung. Die Indikation zur einfachen Thrombozytenaggregationshemmung zusätzlich zur oralen Antikoagulation kann durch die atherosklerotischen Begleiterkrankungen erklärt werden. 58,9 % der Patienten litten an koronarer Herzerkrankung, 25,6 % der Patienten an pAVK und 5,5 % der Patienten an einer Erkrankungen der Arteria carotis communis und/oder der Arteria carotis interna. Bei 24,4 % der Patienten bestand aufgrund einer Implantation eines Medikamente-freisetzenden Koronarstents innerhalb der letzten 6 Monate vor WATCHMAN™-Okkluder-Implantation die Indikation zur doppelten Thrombozytenaggregationshemmung zusätzlich zur oralen Antikoagulation. Die 3 Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant bezüglich der Basischarakteristika und der Vorerkrankungen.

Der WATCHMAN™-Okkluder konnte in 88,9 % der Fälle implantiert werden. Die Rate der erfolgreichen Implantationen verbesserte sich von anfangs 87,7 % auf 93,3 % in der 3. Patientengruppe, ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Bei gleichbleibendem Implantationserfolg und zunehmender Sicherheit konnte

die durchschnittliche Prozedurdauer, die durchschnittliche Durchleuchtungszeit und die durchschnittliche Kontrastmittelmenge bereits von der 1. Gruppe zur 2. Gruppe signifikant reduziert werden.

Die durchschnittliche Prozedurdauer verbesserte sich signifikant von anfangs 90,6 Minuten auf 56,9 Minuten in der 3. Gruppe. Die durchschnittliche Durchleuchtungszeit konnte signifikant von 23,7 Minuten in der 1. Gruppe auf 15,2 Minuten in der 3. Gruppe reduziert werden. Die Kontrastmittelmenge ging signifikant von 127,7 ml in der ersten Gruppe auf 65,7 ml in der 2. Gruppe und 66,4 ml in der 3. Gruppe zurück.

Vergleicht man die 1. Gruppe mit der 3. Gruppe, konnte die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes signifikant auf 4,6 Tage halbiert werden. Sowohl der Kompressionsgrad bezogen auf den Ostiumdurchmesser, als auch der Kompressionsgrad bezogen auf die Devicegröße konnte signifikant gesteigert werden, ohne dass es zu einer Zunahme von Perikardergüssen kam.

Die Sicherheit der Intervention konnte kontinuierlich verbessert werden. Die insgesamt 16 periinterventionellen Komplikationen in Gruppe 1 konnten signifikant auf 0 Komplikationen in Gruppe 3 gesenkt werden. Insbesondere Blutungen und periinterventionelle Gefäßkomplikationen konnten im Verlauf reduziert und in der letzten Gruppe komplett vermieden werden.

Nach der 45-Tage-Verlaufskontrolle konnte bei über 90 % der mit Okkluder versorgten Patienten die Antikoagulation abgesetzt werden. Das beste Ergebnis wurde diesbezüglich in Gruppe 2 erreicht, da dort bei 96,2 % der mit Okkluder versorgten Patienten die Antikoagulation beendet werden konnte. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht statistisch signifikant. Die häufigsten Komplikationen in der 45-Tage-Verlaufskontrolle waren gastrointestinale Blutungen.

Die gerinnungshemmende Medikation, die nach der Implantation eingesetzt wurde, änderte sich tendenziell im zeitlichen Verlauf. So nahmen die NOACs an Bedeutung zu, während das Phenprocoumon zunehmend seltener eingesetzt wurde. Der Anteil der Patienten, die duale Thrombozytenaggregationshemmung zusammen mit Antikoagulation in voller therapeutischer Dosis erhielten, ging zu Gunsten der Patienten zurück, die die duale Thrombozytenaggregationshemmung zusammen mit Antikoagulation in subtherapeutischer Dosis bekamen.

Schwerwiegende Komplikationen wie Todesfälle, Schlaganfälle, Luftembolien, systemische Thrombembolien und Device-Embolisationen traten während des gesamten Beobachtungszeitraums nicht auf.

## **5.2 Diskussion der Methoden**

### **5.2.1 Population und Studiendesign**

Um die Lernkurve vollständig registrieren zu können, war es wichtig, das Register mit dem allerersten Patienten, der sich in unserer Abteilung dem interventionellen Vorhofohrverschluss unterzog, zu beginnen. Genauso wichtig war es, alle 90 folgenden Patienten ohne Ausnahmen in chronologisch korrekter Form in das Register einzuschließen.

Bei der Einteilung in chronologische Gruppen, die miteinander verglichen werden sollten, galt es zu beachten, dass die Gruppen weder zu wenige noch zu viele Patienten enthalten durften. Bei einer zu geringen Anzahl in vielen einzelnen Gruppen, wäre es schwieriger gewesen das gewählte Signifikanzniveau zu erreichen. Hätte man die 90 Patienten hingegen auf 2 Gruppen mit je 45 Patienten aufgeteilt, wären eventuell frühe Lerneffekte verwischt worden. 3 Gruppen mit je 30 Patienten zu bilden, stellte somit einen Kompromiss dar. In einer kleineren Arbeit von Cruz-Gonzalez et al. [70], über die Lernkurve beim interventionellen Vorhofohrverschluss, wurden nur 31 Patienten ausgewertet. Dort gab es Hinweise, dass die Komplikationen bereits nach wenigen Patienten abnahmen. In den Arbeiten, die sich mit der PROTECT-AF Studie, der PREVAIL Studie und den angeschlossenen Registern beschäftigten, wurde beschrieben, dass die Sicherheit der WATCHMAN™-Okkluder-Implantation mit zunehmender Erfahrung zunimmt [51-55, 62]. Allerdings ist nicht ersichtlich, wie viele Interventionen notwendig waren, um eine signifikante Abnahme der Komplikationen zu erreichen. Für eine andere anspruchsvolle perkutane Intervention, den transfemorale transkatheter Aortenklappenersatz, ergab sich in der PARTNER-I Studie, dass ungefähr um den 26. Patienten ein konstantes Level von Erfolg und Sicherheit der Prozedur erreicht wurde [71].

Für die vorliegende Arbeit wurden konsequent vom 1. bis zum 90. Patienten alle konsekutiven Patienten eingeschlossen, die für den interventionellen Vorhofohrverschluss in Frage kamen und mit der Intervention einverstanden

waren. Wir schlossen keine Patienten aufgrund einer bestimmten Vormedikation aus. Bis auf die, unter 3.2.2 angegebenen, wenigen Ausschlusskriterien erfolgte keine Patientenselektion über bestimmte Vorerkrankungen. Dadurch handelte es sich um eine realistische Studienpopulation. Diesbezüglich unterschied sich diese Untersuchung deutlich von den Zulassungsstudien PROTECT-AF, PREVAIL und den daraus entstandenen Registern CAP und CAP2: In der PREVAIL-Studie waren z. B. Patienten mit Kontraindikationen gegen Warfarin und Acetylsalicylsäure, Patienten mit Schlaganfall oder TIA innerhalb der letzten 90 Tage vor Einschluss, Patienten mit Clopidogrel-Medikation, Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion < 30 % oder einer Ruheherzfrequenz > 110 Schläge pro Minute ausgeschlossen [55, 72]; ähnliches galt für die PROTECT-AF Studie [54]. Auch das der PREVAIL-Studie angeschlossene CAP2-Register hat eine Vielzahl von Ausschlusskriterien, darunter z. B.: Kontraindikationen gegen Warfarin oder Acetylsalicylsäure; Einnahme von Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor; Schlaganfall, TIA oder Myokardinfarkt innerhalb 90 Tage vor Einschluss; Ruheherzfrequenz > 110 Schläge pro Minute; Thrombozytenzahl < 70000 pro mm<sup>3</sup>; Anämie mit einem Hämoglobinwert < 10 g/dl; eine Lebenserwartung < 2 Jahre; einer linksventrikulären Ejektionsfraktion < 30 % oder dem Nachweis von dichtem Spontankontrast im TEE [73].

Anders als die o. a. Studien und Register bemühte sich das später initiierte multizentrische prospektive EWOLUTION-Register möglichst konsekutive Patienten aufzunehmen, die möglichst wenig selektioniert waren, um dem Behandlungsalltag gerecht zu werden [61].

Aufgrund des Studiendesigns gab es in der vorliegenden Arbeit, wie auch beim CAP-, CAP2- und EWOLUTION-Register, keine Kontrollgruppe mit der die Interventionsgruppe verglichen werden konnte. Die Ergebnisse werden daher anhand der aktuellen Literatur diskutiert.

Die vorliegende Untersuchung wurde an einem einzelnen Zentrum durchgeführt und lässt sich daher nicht ohne weiteres auf andere Zentren übertragen. So spielt es z. B. eine Rolle wie viele Vorhofohrverschlüsse in einem Zentrum pro Jahr durchgeführt werden. Badheka et al. stellten diesbezüglich fest, dass bei Institutionen mit ≥ 18 interventionellen Vorhofohrverschlüssen pro Jahr signifikant weniger Komplikationen auftraten, als bei Institutionen mit weniger

Interventionen pro Jahr [74]. In unserer Institution führten wir im Studienzeitraum zwischen 20 und 23 Interventionen pro Jahr durch.

Bezüglich der zu erhebenden Parameter im Register wurde sich u. a. an der Empfehlung der EHRA/EAPCI von 2014 orientiert [57].

### **5.2.2 Präinterventionelles Vorgehen**

Für den interventionellen Vorhofohrverschluss kamen Patienten in Frage, bei denen nicht-valvuläres Vorhofflimmern dokumentiert worden war und die eine Indikation zur oralen Antikoagulation laut Leitlinie hatten. Es durfte keine zusätzliche Erkrankung bestehen, die eine dauerhafte Antikoagulation notwendig machte.

Laut dem Update der ESC-Vorhofflimmer-Leitlinie von 2012 konnte für Patienten mit einem hohen Schlaganfallrisiko und Kontraindikationen für eine dauerhafte orale Antikoagulation der interventionelle Vorhofohrverschluss in Betracht gezogen werden [3]. Die Hauptgründe bei den eingeschlossenen Patienten einen Vorhofohrverschluss durchzuführen, waren Kontraindikationen gegen die dauerhafte Antikoagulation wie gastrointestinale oder intrazerebrale Blutungen in der Vorgeschichte. In individueller Nutzen-Risiko-Abwägung führten wir aber auch WATCHMAN™-Okkluder-Implantationen durch bei Patienten, die keine Kontraindikation gegen die orale Antikoagulation hatten aber ein hohes Blutungsrisiko aufwiesen. Bei diesen Patienten lag z. B. die Indikation zur zusätzlichen einfachen oder doppelten Thrombozytenaggregationshemmung aufgrund bestimmter Begleiterkrankungen vor. In Einzelfällen führten wir die Intervention auch bei Patienten durch, die keine Kontraindikation gegen die dauerhafte Antikoagulation hatten, diese aber konsequent ablehnten. Unterstützt wurde unsere Entscheidung durch die positiven Ergebnisse der Zulassungsstudien PROTECT-AF und PREVAIL [51, 55], bei denen nur Patienten ohne Kontraindikation gegen die orale Antikoagulation eingeschlossen wurden und die ergaben, dass der Vorhofohrverschluss der oralen Antikoagulation nicht unterlegen war.

### **5.2.3 Intervention**

Bezüglich des Vorgehens während der Intervention orientierten wir uns an den Herstellerempfehlungen und den Empfehlungen der EHRA/EAPCI [57].

Da Volumenschwankungen des linken Vorhofs und des Vorhofohres zu Änderungen der Vorhofohrdimensionen und damit zu Fehlern bei der Wahl der Devicegröße führen können, strebten wir einen linksatrialen Druck vor Implantation  $\geq 12$  mmHg an [75]. Falls der linksatriale Druck niedriger war, wurde dem Patienten isotone Kochsalzlösung intravenös bzw. durch die Vorhofohrschleuse zugeführt. In einer Arbeit von Möbius-Winkler et al. wurde empfohlen, den linksatrialen Druck  $> 10$  mmHg anzuheben [64]; Israel et al. empfahlen in einer Übersichtsarbeit sogar, den linksatrialen Druck auf  $> 14$  mmHg anzuheben [76]. Hohe linksatriale Drucke bergen allerdings die Gefahr des Lungenödems [77].

Damit der Okkluder sicher im Vorhofohr verankert werden kann, muss die Devicegröße so gewählt werden, dass der entfaltete Okkluder Kompression auf das Vorhofohrostium ausübt. Die initialen Empfehlungen forderten einen Kompressionsgrad von 8-20 % [57, 64, 76] bzw. 10-20 % [78]. Um Device-Embolisationen und Restflüsse neben dem Okkluder zu vermeiden, wurden dann höhere Kompressionsgrade von 15-30 % postuliert [59]. Es gibt in der Literatur 2 verschiedene Arten den Kompressionsgrad zu bestimmen. Bei der einen Variante wird die vom Hersteller angegebene Devicegröße ins Verhältnis zu dem Devicedurchmesser nach Implantation gesetzt. Diese Variante wird in der vorliegenden Arbeit als „Kompressionsgrad bezogen auf die Devicegröße“ bezeichnet. Die andere Variante setzt die vom Hersteller angegebene Devicegröße ins Verhältnis zum maximalen Vorhofohrostiumdurchmesser vor Implantation. Diese Variante wird in der vorliegenden Arbeit als „Kompressionsgrad bezogen auf den Ostiumdurchmesser“ bezeichnet. Für beide Varianten gelten die obigen Empfehlungen von 8-20 % bzw. 15-30 %. In der Literatur fehlt aber bis dato der Nachweis, dass ein höherer Kompressionsgrad zu weniger Device-Embolisationen oder geringeren Restflüssen neben dem Okkluder führt [59, 79]. Wird der Kompressionsgrad zu hoch gewählt, besteht die Gefahr der Ruptur mit Perikardergüssen bzw. Perikardtampnaden. Für den Kompressionsgradbereich 15-30 % ergab sich in der Arbeit von Meincke et al. kein erhöhtes Risiko für Perikardergüsse [59].

Da alle WATCHMAN™-Okkluder-Implantationen in unserem Register von einer Person durchgeführt wurden, wurde die Lernkurve nicht durch verschiedene Erfahrungsgrade von unterschiedlichen Interventionalisten verzerrt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beziehen sich ausschließlich auf den WATCHMAN™-Okkluder. Durch diese Beschränkung auf ein System konnte die Lernkurve hierfür präzise abgebildet werden. Dadurch lassen sich die Ergebnisse aber nicht ohne weiteres auf andere interventionelle Verschlussysteme übertragen. In einer kleinen Registerarbeit von Cruz-Gonzalez et al. ergab sich allerdings der Hinweis, dass die Erfahrungen, die mit der Implantation des AMPLATZER™ Cardiac Plug gewonnen wurden, sich positiv auf den nachfolgenden Implantationserfolg und die Komplikationsrate bei WATCHMAN™-Okkluder-Implantation auswirkten. Es wurden allerdings nur 31 Patienten retrospektiv ausgewertet. [70]

#### **5.2.4 Postinterventionelles Vorgehen**

Da die Wahl der gerinnungshemmenden Medikation nach der Intervention individuell je nach Begleiterkrankungen, Begleitmedikation und Patientenwunsch festgelegt wurde, entstanden viele verschiedene Kombinationen aus Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern (vergleiche die Aufzählung unter 3.4.1).

In der PROTECT-AF Studie und dem angeschlossenen CAP-Register erhielten die Patienten nach WATCHMAN™-Okkluder-Implantation Warfarin mit einer Ziel-INR von 2,0-3,0 plus Acetylsalicylsäure (81-325 mg pro Tag) [52, 54]. In der PREVAIL Studie wurde postinterventionell für die nächsten 45 Tage Warfarin mit einer Ziel-INR von 2,0-3,0 zusammen mit 81 mg Acetylsalicylsäure pro Tag eingesetzt [55]. Sowohl in der PROTECT-AF Studie als auch in der PREVAIL Studie waren Patienten mit absoluter Kontraindikation für Warfarin ausgeschlossen [51, 55].

Die multizentrische prospektive nicht-randomisierte ASAP Studie („ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology“) dagegen schloss 150 Patienten mit Kontraindikation gegen die orale Antikoagulation ein. Die Patienten erhielten in den ersten 6 Monaten nach WATCHMAN™-Okkluder-Implantation duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel oder Ticlopidin. Dem Ergebnis der Studie nach erschien es sicher und effektiv zu sein, auf die orale Antikoagulation nach Implantation zu verzichten. Die Dosen der antithrombozytären Medikamente waren nicht angegeben. [58] Wie bereits erwähnt, passten wir die gerinnungshemmende Medikation

individuell an. So wurden verschiedene antithrombozytäre Medikamente, verschiedene orale Antikoagulanzen und auch niedermolekulare Heparine in voller therapeutischer oder subtherapeutischer Dosis eingesetzt und kombiniert. Dies erschwerte den Vergleich zwischen den 3 Gruppen. Dem wurde durch Zusammenfassung in Kategorien (wie in Tabelle 11, Abb. 20 und Abb. 21 zu sehen) entgegengewirkt.

Die Vielfältigkeit der gerinnungshemmenden Medikation spiegelt allerdings die Realität im Klinikalltag wider.

Die hier verwendeten Definitionen der Komplikationen unterschied sich teilweise von den Definitionen der PROTECT-AF Studie [51], der PREVAIL Studie [55], den angeschlossenen Registern [52, 54] oder des EWOLUTION-Registers [61]. Auch zwischen oben genannten Studien und Registern differieren die Definitionen teilweise. Ein direkter Vergleich ist daher nur eingeschränkt möglich.

So wurden Blutungen im EWOLUTION Register nach den BARC Kriterien [80] registriert. Bei PROTECT-AF wurden nur lebensbedrohliche oder signifikante Blutungen (wie z. B. intrakranielle Blutungen und gastrointestinale Blutungen, welche eine Transfusion benötigten) erwähnt. In der gemeinsamen Auswertung der PROTECT-AF und PREVAIL Studie galt eine Blutung als signifikant, wenn sie lebensbedrohlich, zu Hospitalisierung führend, den stationären Aufenthalt verlängernd oder in Behinderung oder Tod resultierend war.

Gefäßkomplikationen werden in den Zulassungsstudien und den bereits erwähnten Registern erwähnt und beschrieben. Allerdings fehlen in den Arbeiten meist harte Kriterien und Schweregradeinteilungen.

Auch die Definition des periinterventionellen Zeitraumes differiert. In der Arbeit von Boersma et al. über das EWOLUTION Register und in der Metaanalyse über PROTECT-AF und PREVAIL von Holmes et al. bezieht sich „periinterventionell“ auf einen Zeitraum von 7 Tagen nach der Implantation [61, 62]. In der vorliegenden Arbeit wird der Zeitraum ab der Intervention bis zur Krankenhausentlassung als „periinterventionell“ definiert. Bei einer mittleren Krankenhausaufenthaltsdauer von 6,8 Tagen in der vorliegenden Arbeit könnte man von sehr ähnlichen Voraussetzungen ausgehen. Allerdings verkürzte sich die Aufenthaltsdauer auf 4,6 Tage in der 3. Gruppe, so dass die Möglichkeit besteht, dass in dieser Gruppe Komplikationen nicht mehr als periinterventionell registriert wurden, sondern erst für die 45-Tage-Verlaufskontrolle zählten.



Verlängerte sich die Aufenthaltsdauer aufgrund von Komplikationen oder Begleiterkrankungen über 7 Tage hinaus, wurden Komplikationen, die zwischen dem 7. Tag und der Entlassung auftraten, dagegen noch als periinterventionell gewertet.

Um in Zukunft Vorhofohrverschlussstudien besser mit einander vergleichen zu können, hat ein Expertengremium 2016 die Empfehlung „Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints and data collection requirements for clinical studies“ [81] veröffentlicht. Dort werden klare Definitionen von Erfolg und Komplikationen bezogen auf den Vorhofohrverschluss gegeben. Es wäre wünschenswert, wenn alle zukünftigen Studien oder Register über Vorhofohrverschluss oder Antikoagulation dementsprechend aufgebaut werden würden.

#### **5.2.5 45-Tage-Verlaufskontrolle**

45 Tage nach Implantation des WATCHMAN™-Okkluders empfehlen wir die erste Verlaufskontrolle, die eine transösophageale Echokardiografie und eine Befragung der Patienten beinhaltet. Dabei wurden der Implantationserfolg überprüft, die zukünftige gerinnungshemmende Medikation festgelegt und Komplikationen seit der Krankenhausentlassung erfasst.

Bei der Festlegung des Zeitpunktes für die erste Verlaufskontrolle richteten wir uns nach den Zulassungsstudien PROTECT-AF und PREVAIL und den Herstellerangaben. Bei einem Restfluss < 5 mm und Thrombusausschluss im TEE sollte frühestens am 45. Tag nach Implantation die orale Antikoagulation abgesetzt werden. [51, 55]. Daher machte es Sinn, die erste Verlaufskontrolle für den 45. Tag nach Implantation anzusetzen.

Tatsächlich wurde die 45-Tage-Verlaufskontrolle durchschnittlich 50,3 Tage nach Implantation durchgeführt. Die früheste erste Kontrolle hatte 17 Tage und die späteste erste Kontrolle 107 Tage nach Implantation stattgefunden. Die 3 Gruppen unterschieden sich dabei nicht statistisch signifikant.

In der PROTECT-AF Studie und in der PREVAIL Studie wurden 325 mg Acetylsalicylsäure zusammen mit 75 mg Clopidogrel pro Tag bis zur Vollendung von 6 Monaten nach Implantation vorgegeben [51, 55]. Damit war die tägliche Dosis von Acetylsalicylsäure um mehr als das 3-fache höher als in der vorliegenden Arbeit. In Anbetracht der hohen Rate an Patienten mit

stattgehabten gastrointestinalen Blutungen (43,3 % der Patienten) und dem großen Anteil von Patienten mit hohem Blutungsrisiko (63,3 % der Patienten) erschien die von uns gewählte niedrigere Acetylsalicylsäure Dosis von 100 mg pro Tag sinnvoll und war kongruent mit deutschen und europäischen Empfehlungen [57, 76]. Bei einem Patienten setzten wir Prasugrel statt Clopidogrel ein, da der Patient aufgrund eines Myokardinfarktes mit Koronarintervention die Indikation dafür hatte. Für den Einsatz von Prasugrel oder auch Ticagrelor als Kombinationspartner für die Acetylsalicylsäure gibt es keine Datenlage in Zusammenhang mit dem interventionellen Vorhofohrverschluss.

Hinsichtlich der Absetzungskriterien für die orale Antikoagulation richteten wir uns nach den Empfehlungen des Herstellers, den EHRA/EAPCI-Empfehlungen und den Zulassungsstudien [51, 55, 57].

In der Machbarkeitsstudie zum WATCHMAN™-Okkluder von Sick et al. 2007 wurde ein Restfluss < 3 mm als Voraussetzung für das Absetzen der Antikoagulation angegeben. In 93 % der Fälle konnte die Antikoagulation dort nach dem 45-Tage-TEE beendet werden. [82] Ab der nachfolgenden PROTECT-AF Studie wurde durchgehend ein Restfluss < 5 mm empfohlen, um die Antikoagulation abzusetzen [51, 55, 57]. Ein Grund für diese Änderung, beziehungsweise eine wissenschaftliche Rationale für geforderte Restflüsse < 3 mm bzw. < 5 mm geht aus der Literatur nicht hervor.

Eine Analyse der PROTECT-AF Daten bezüglich der Restflüsse neben dem Device deutete darauf hin, dass Restflüsse häufig seien und nicht mit einem erhöhten Risiko für Thrombembolien einhergehen würden. Der Autor Viles-Gonzalez empfahl die Ergebnisse aber aufgrund der niedrigen Ereignisraten mit Zurückhaltung zu interpretieren. [83]

Da die farbkodierte Duplexsonografie in der transösophagealen Echokardiografie eine Untersucher-abhängige Technik ist, die auch von den jeweiligen Geräteeinstellungen abhängt, können die gemessenen Restflüsse variieren. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, diese mögliche Ungenauigkeit zu minimieren, indem die Untersuchungen von einem erfahrenen Echokardiografen mit demselben Ultraschallgerät durchgeführt wurden.

Wie bereits unter 5.2.4 bezüglich der periinterventionellen Komplikationen beschrieben, unterschieden sich die Definitionen der erhobenen Komplikationen teilweise von den Definitionen der Zulassungsstudien und anderer Register.

Limitierend ist zu sehen, dass die einzelnen Gruppen jeweils nur 30 Patienten enthielten und die mittlere Nachverfolgungszeit nur 50,3 Tage betrug. Dadurch werden seltene Ereignisse wie z. B. Tod und Schlaganfälle nur eingeschränkt erfasst. Durch kleine Fallzahlen ist das gewählte Signifikanzniveau schwerer zu erreichen. Durch eine multizentrische Untersuchung könnten größere Fallzahlen generiert werden, ohne eine frühe Lernkurve zu verpassen. Dies würde auch zur besseren Übertragbarkeit der Ergebnisse über ein Zentrum hinaus beitragen.

Aufgrund der limitierten mittleren Nachverfolgungszeit von 50,3 Tagen können außerdem keine Aussagen darüber gemacht werden, in wie weit sich die 3 Gruppen zu späteren Zeitpunkten voneinander unterscheiden könnten. Dafür müssen spätere Verlaufskontrollen abgewartet und ausgewertet werden.

## **5.3 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.3.1 Basischarakteristika und Vorerkrankungen**

Das mittlere Alter lag bei 76,5 Jahren. Damit waren die Patienten im Durchschnitt um 1,2 bis 4,2 Jahre älter als die Studienpopulationen der PROTECT-AF Studie, der PREVAIL Studie, des CAP- und CAP2-Registers, der ASAP Studie und des EWOLUTION-Registers [58, 61, 62].

62,2 % der Patienten waren männlich und somit vergleichbar mit dem Anteil der männlichen Patienten im CAP2-Register und der ASAP Studie.

Der durchschnittliche BMI lag mit 27,0 kg/m<sup>2</sup> unter dem mittleren BMI von 31 kg/m<sup>2</sup> in der PROTECT-AF Studie.

Es lag häufiger paroxysmales und permanentes Vorhofflimmern vor im Vergleich zur PROTECT-AF Studie. Dafür kam persistierendes Vorhofflimmern seltener vor. Möglicherweise ist dieser Befund einer unterschiedlichen Interpretation der Vorhofflimmerdefinition und unterschiedlichen Tendenzen zur rhythmuserhaltenden Therapie geschuldet.

In Tabelle 13 sind weitere Basischarakteristika und Vorerkrankungen unterschiedlicher Studien und Register den Ergebnissen der vorliegenden

Arbeit gegenübergestellt. Daraus lässt sich erkennen, dass die Patienten dieser Arbeit ein vergleichbar hohes thrombembolisches Risiko hatten wie die Patienten des CAP2-, des ASAP- und des EWOLUTION-Registers. Im Vergleich hatten die Patienten der vorliegenden Arbeit mit Abstand das höchste Blutungsrisiko, da 63,3 % der Patienten einen HAS-BLED Score  $\geq 3$  hatten. In den anderen Studien und Registern lag dieser Patientenanteil nur zwischen 19,9 % und 40 %. Dies spielt für die weitere Interpretation der Komplikationen und die Wahl der gerinnungshemmenden Medikation eine große Rolle. Die Rate an Schlaganfällen und TIAs in der Vorgeschichte war in der vorliegenden Arbeit vergleichsweise niedrig mit 16,6 %. In der Tabelle nicht aufgeführt ist die Schlaganfall/TIA-Rate aus dem EWOLUTION-Register, da Schlaganfälle dort aufgeschlüsselt in ischämische Schlaganfälle (19,7 %) und hämorrhagische Schlaganfälle (15,0 %) angegeben waren. Auch im Vergleich dazu sind die Raten an stattgehabten ischämischen Schlaganfällen (8,9 %) und hämorrhagische Schlaganfälle (4,4 %) in der vorliegenden Arbeit niedrig. Angaben über koronare Herzerkrankung und Koronarinterventionen mit der Indikation zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung fehlen in den aufgeführten Studien, bzw. betroffene Patienten konnten nicht in die Studien aufgenommen werden.

Tabelle 13: Basischarakteristika und Vorerkrankung der unterschiedlichen Register und Studien.

	vor- liegende Arbeit	PROTECT -AF*	PREVAIL*	CAP*	CAP2*	ASAP <sup>Θ</sup>	EWOLUTION <sup>⊠</sup>
Patienten- anzahl	90	707	407	566	579	150	1021
Einschluss- zeitraum	2011- 2015	2005-2008	2010-2012	2008- 2010	2012- 2014	2009- 2011	2013-2015
Alter	76,5	72,0	74,3	74,0	75,3	72,5	73
Männer	62,2%	70,3%	70,0%	65,5%	61,0%	64%	59,9%
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	4,3	3,5	4,0	3,9	4,5	4,4	4,5
HAS-BLED $\geq 3$	63,3%	19,9%	29,7%	36,2%	28,3%		40%
Schlaganfall /TIA	16,6%	18,5%	30,4%	27,8%	29%	40,7%	
Hypertonie	90,0%	89,8%	88,8%	91,4%	92,5%	94,7%	81,7%
Diabetes mellitus	37,8%	26,2%	24,9%	32,4%	33,7%	32,0%	29,6%

TIA=transitorische ischämische Attacke, \*= Daten aus [62], Θ=Daten aus [58], ⊠= Daten aus [61]

### 5.3.2 Kennzahlen der WATCHMAN™-Okkluder Intervention

Bei 88,9 % der Patienten konnte ein WATCHMAN™-Okkluder eingesetzt werden. Dabei konnte die Erfolgsrate von 86,7 % der Gruppe 1 und 2 auf 93,3 % der 3. Gruppe gesteigert werden. Trotzdem konnten in den anderen WATCHMAN™-Studien und -Registern vergleichsweise bessere Erfolgsraten erreicht werden (siehe Tabelle 14). Die Mehrzahl der nicht erfolgreichen Implantationen war in der vorliegenden Untersuchung durch ungünstige anatomische Verhältnisse bedingt. Mitunter wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit die initiale transösophageale Echokardiografie unmittelbar vor der Okkluder-Implantation auf dem Kathetertisch durchgeführt. Dadurch blieb im Falle überraschender ungünstiger Anatomien wenig Spielraum; insbesondere da keine Okkluderalternativen zur unmittelbaren Verfügung standen. Um die Erfolgsrate zu steigern, erscheint es daher sinnvoll, die anatomischen Verhältnisse im Vorfeld besser darzustellen. Neben der transösophagealen Echokardiografie gibt es hierfür mit der Multidetektor-Kardio-CT-Angiografie („Multidetector Cardiac CT Angiography“ bzw. „CCTA“) und der Kernspintomografie nicht invasive ergänzende Methoden. So wird versucht, die Morphologie und die Dimension des Vorhofohres im Vorfeld genauer zu bestimmen [84]. Anhand der Vorbefunde können dann herausfordernde Anatomien rechtzeitig erkannt werden und verschiedene Okkluderformen bereitgehalten werden. Neben dem WATCHMAN™-Okkluder stehen z. B. mit den AMPLATZER™-Okkludern oder dem LARIAT®-System noch weitere interventionelle Vorhofohrverschlussysteme zur Verfügung. Diese könnten bei Anatomien zum Einsatz kommen, die für einen WATCHMAN™-Okkluder ungünstig erscheinen.

Im Vergleich zur Erfolgsrate von 88,9 % gilt es zu berücksichtigen, dass die Adhärenz bei oraler Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe nur ca. 80 % nach 2 Jahren beträgt [18-20].

Aus Tabelle 14 ist auch ersichtlich, dass im zeitlichen Verlauf mit zunehmender Erfahrung mit dem WATCHMAN™-Okkluder die Erfolgsrate steigt.

Tabelle 14: Implantationserfolg der unterschiedlichen Register und Studien.

	vor- liegende Arbeit	PROTECT-AF [51]	PREVAIL [55]	CAP [52]	CAP2	ASAP [58]	EWOLUTION [61]
Einschluss- zeitraum	2011- 2015	2005-2008	2010-2012	2008- 2010	2012- 2014	2009- 2011	2013-2015
Implantations- erfolg	89%	91%	95%	95%	95%	95%	99%

Wie in der vorliegenden Arbeit konnte auch in der PROTECT-AF und PREVAIL Studie ein individueller Lernerfolg gezeigt werden. So verbesserte sich der Erfolg der Interventionalisten von 86,4 % bei den ersten 3 Patienten auf 90,7 % bei den übrigen Patienten [52]. In der PREVAIL Studie hatten Interventionalisten mit WATCHMAN™-Okkluder-Implantationserfahrung eine Erfolgsrate von 96,3 % während Interventionalisten ohne diese Erfahrung eine Erfolgsrate von 93,2 % hatten [55]. Diese hohe Erfolgsrate bei unerfahrenen Interventionalisten lässt vermuten, dass die Erfahrungen, die in früheren Jahren gesammelt wurden, erfolgreich an neue Implantateure und Zentren weitergegeben werden konnten. Auch die Daten aus dem EWOLUTION-Register lassen vermuten, dass ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Implantationen und dem Implantationserfolg besteht [61]. Ob die festgestellte Zunahme an erfolgreichen Implantationen anhält, muss sich in der Auswertung nachfolgender Patienten zeigen.

Bezüglich des Kompressionsgrades wurde von Meincke et al. propagiert, dass dieser höher zu wählen sei als der vom Hersteller ursprünglich empfohlene. Dadurch sollten Device-Embolisationen, Restflüsse neben dem Okkluder und Repositionierungen während der Prozedur reduziert werden. In der vorliegenden Arbeit konnte der mittlere Kompressionsgrad auch signifikant gesteigert werden und lag innerhalb des von Meincke empfohlenen Bereichs von 15-30 %. Die durchschnittlichen Restflüsse in der 45-Tage-Verlaufskontrolle unterschieden sich aber nicht zwischen den Gruppen. Außerdem kam es in keiner der 3 Gruppen zu einer Device-Embolisation. Bei der Patientin, die eine Perikardtampnade erlitt, wurde ein 24 mm-Okkluder in das maximal 19 mm weite Vorhofostium eingebracht. Dies entsprach einem Kompressionsgrad von 26 %. Ein 21 mm-Okkluder war davor mit einem Kompressionsgrad von 11 % als zu klein erachtet worden. Die Perikardergussraten der 3 Gruppen in der vorliegenden Arbeit unterschieden

sich allerdings nicht statistisch signifikant. Es kann daher kein statistischer Zusammenhang zwischen Kompressionsgrad und Perikardergussrate hergestellt werden.

Die verschiedenen Arten, den Kompressionsgrad zu berechnen, können zu großen intrapersonellen Unterschieden führen. Bei dem Patienten mit dem 5,2 mm Restfluss lag ein Kompressionsgrad von 19 % bezogen auf die Devicegröße und ein Kompressionsgrad von 8 % bezogen auf das Vorhofohrostium vor. Ähnlich sah es bei dem Patienten mit dem Restfluss von 4,3 mm aus. Da betrug der Kompressionsgrad bezogen auf die Devicegröße 20 % und der Kompressionsgrad bezogen auf das Vorhofohrostium 3 %. Da es sich bei dem Vorhofohrostium selten um eine kreisrunde Öffnung handelt, sondern häufig ovale Formen vorliegen, ist es gut vorstellbar, dass sich die gemessenen Durchmesser unterscheiden und dann zu unterschiedlichen Kompressionsgraden führen. Aus obigen Beispielen darf aber nicht abgeleitet werden, dass der Kompressionsgrad bezogen auf die Devicegröße immer größer war als der Kompressionsgrad bezogen auf das Vorhofohrostium, da in diesem Register auch das Gegenteil der Fall war. Es gab auch Patienten mit niedrigen Kompressionsgraden, die nur geringe Restflüsse hatten.

Die dreidimensionale transösophageale Echokardiografie ermöglicht eine bessere Darstellung der komplexen Vorhofohrmorphologie. Ein Vergleich der zweidimensionalen transösophagealen Echokardiografie mit der dreidimensionalen transösophagealen Echokardiografie ergab, dass die zweidimensionale transösophageale Echokardiografie signifikant kleinere Messwerte für die Vorhofohröffnungsfläche und die minimalen und maximalen Vorhofohrdurchmesser feststellte [85-88]. Die mittels dreidimensionaler transösophagealer Echokardiografie erhobenen Messwerte stimmten besser mit den Vergleichswerten aus computertomografischen Messungen überein [87, 89, 90]. In einer Arbeit von Zhou et al. wurde das Echtzeit 3D-TEE erfolgreich bei der Okkluderimplantation von 28 Patienten eingesetzt [91]. Goebel et al. verglichen bei 74 Patienten 2D- mit 3D-TEE Messungen sowohl vor der Intervention als auch während der Intervention. Dabei wurde die Devicegröße in 50 % gemäß der 3D-TEE Messung gewählt, in 42 % gingen 2D- und 3D-Messungen gleichwertig in die Entscheidung ein und in 8 % richtete man sich nach der 2D-Messung. In 70 % der Fälle wählte man eine größere Devicegröße aus, als es nach der alleinigen 2D-Messung der Fall gewesen wäre. Bei

Patienten bei denen ein größeres Device implantiert wurde als von der 2D-Messung vorgesehen, traten weniger Flüsse neben dem Device auf (39 % vs. 49 %). Die Flüsse neben dem Device waren aber immer kleiner als 5 mm und dürften daher keinen Einfluss auf das Absetzen der Antikoagulation gehabt haben. Es wurde in der Arbeit nicht erwähnt ob bei den 4 Patienten mit Perikardtamponade ein größeres Device gewählt wurde, als es nach der alleinigen 2D-Messung der Fall gewesen wäre. [85] Wie bereits erwähnt, ergab sich in der Arbeit von Bai et al. wiederum kein Hinweis auf einen Zusammenhang von Kompressionsgrad und intraprozeduralem Restfluss [79]. Randomisierte Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven fehlen bis dato aber. Es erscheint gut vorstellbar, dass durch die Verwendung der dreidimensionalen transösophagealen Echokardiografie die Implantation zu kleiner Okkluder vermieden werden und Restflüsse neben dem Okkluder reduziert werden könnten.

Die Beziehung von Kompressionsgrad und Restfluss neben dem Device muss durch die Auswertung weiterer Patientendaten in der Zukunft weiter untersucht werden.

Die Prozedur nahm im Mittel 70,3 Minuten in Anspruch. Damit dauerte die Prozedur im Mittel 8 Minuten länger als in der PROTECT-AF Studie, 20 Minuten länger als im CAP-Register und 18 Minuten länger als im ASAP-Register. Die Prozedurdauer verkürzte sich allerdings signifikant mit zunehmender Erfahrung auf 56,9 Minuten in der 3. Gruppe. Womit die Prozedurdauer nur noch 7 Minuten bzw. 5 Minuten über den Ergebnissen des CAP- und des ASAP-Register lag. In der kleinen Registerarbeit von Cruz-Gonzalez et al. lag die Prozedurdauer für die WATCHMAN™-Okkluder-Implantation bei 60 Minuten [70]. Auch innerhalb der PROTECT-AF Studie sah man eine Verbesserung der Prozedurdauer mit zunehmender Erfahrung. Denn bei der ersten Hälfte der Studienpopulation dauerte die Implantation noch 67 Minuten, während die Implantation bei der zweiten Hälfte nur noch 58 Minuten in Anspruch nahm. [52]

Die durchschnittliche Durchleuchtungszeit von 18,2 Minuten lag über den Durchleuchtungszeiten anderer kleiner Registerarbeiten. So wurde bei Meincke et al. im Mittel 13,3 Minuten [59] und bei Frangieh et al. 7,9 Minuten [92] durchleuchtet. Die Durchleuchtungszeit konnte in der vorliegenden Arbeit allerdings signifikant auf 15,2 Minuten in der 3. Gruppe gesenkt werden.



Es waren durchschnittlich 86,8 ml Kontrastmittel pro WATCHMAN™-Okkluder-Implantation nötig. Damit wurde deutlich weniger Kontrastmittel verwendet als bei Meincke et al. (144 ml) [59] und vergleichbar viel wie bei Frangieh et al. (90 ml) [92]. Der Kontrastmittelverbrauch konnte durch zunehmende Erfahrung auf 65,7 ml in Gruppe 2 und 66,4 ml in Gruppe 3 gesenkt werden. Da das Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens nach Kontrastmittelexposition dosisabhängig ist [93], kann man vermuten, dass durch den reduzierten Kontrastmittelbedarf das Risiko für diese Komplikation sinkt.

Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer konnte von Gruppe 1 (9,2 Tage) zu Gruppe 3 (4,6 Tage) halbiert werden. Insgesamt blieben die Patienten im Mittel für 6,8 Tage im Krankenhaus. Konnte der Vorhofohrverschluss regulär durchgeführt werden, blieben die Patienten im Durchschnitt nur 4,8 Tage im Krankenhaus. Bei diesen Patienten konnte die Verweildauer im Verlauf von 5,6 Tagen auf 4,1 Tage verkürzt werden. Dies spricht für eine zunehmende Routine bei Vorbereitung, Durchführung und Nachsorge. In der Anfangszeit wurden die Patienten bereits einen Tag vor der Intervention stationär aufgenommen um Vorbereitungen durchzuführen. Dies zählte als 1 Tag. Die Intervention erfolgte an Tag 2 und an Tag 3 fand die Echokardiografiekontrolle zum Ausschluss von Perikardergüssen statt. An Tag 4 wurden die Patienten morgens nach der Visite entlassen. Um die Aufenthaltsdauer weiter zu reduzieren, wäre z. B. ein ambulanter prästationärer Termin sinnvoll um die nötigen Vorbereitungen wie Aufklärung und Laborentnahme bereits im Vorfeld durchzuführen. Außerdem könnte durch ein frühzeitiges TEE eine ungünstige Anatomie rechtzeitig erkannt werden und eine Auswahl an verschiedenen Okkludertypen zur Intervention bereitgehalten werden. Im Verlauf konnte bei zunehmender Erfahrung auf eine routinemäßige zweite postinterventionelle Echokardiografie zum Ausschluss von Perikardergüssen verzichtet werden.

Kam es während des Aufenthaltes zu Komplikationen oder gab es behandlungsbedürftige Begleiterkrankungen verdreifachte sich die Aufenthaltsdauer. Dadurch, dass schwere Komplikationen zunehmend vermieden werden konnten, nahm die Aufenthaltsdauer bei Komplikationen von 18,3 Tage in der 1. Gruppe auf 11,5 Tage in der 2. Gruppe ab. In der 3. Gruppe traten keine Komplikationen mehr auf.

Wie aus den Basischarakteristika hervorgeht, litten die Patienten in beträchtlichem Ausmaß an kardiovaskulären Begleiterkrankungen. So mussten

bei den Patienten, die ursprünglich zum Vorhofohrverschluss aufgenommen wurden z. B. kardiale Dekompensationen oder Tachyarrhythmien mitbehandelt werden. Da sich die Basischarakteristika der 3 Gruppen nicht signifikant unterscheiden, wundert es nicht, dass sich die 3 Gruppen bezüglich der Aufenthaltsdauer bei behandlungsbedürftigen Begleiterkrankungen auch nicht unterscheiden.

In der Arbeit von Frangieh et al. aus der Schweiz lag die Dauer des stationären Aufenthaltes bei durchschnittlich 2 Tagen [94]. Eine Studie von Badheka et al. ergab eine durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer von 4,6 Tagen für Patienten mit Vorhofohrverschluss in den USA. Allerdings wurden dort verschiedene Vorhofohrverschlussysteme verwendet. [74]

Wenn man die Krankenhausverweildauern unterschiedlicher Studien vergleicht, gilt es auch zu berücksichtigen, dass es je nach Land unterschiedliche Vergütungssysteme für Krankenhäuser gibt. So können z. B. untere Grenzverweildauern vorgegeben sein. Die Unterschreitung kann zu Abzügen bei der Vergütung führen.

Es liegt nahe, dass durch die signifikante Reduktion der Krankenhausaufenthaltsdauer der Patientenkomfort verbessert werden konnte.

Aus Tabelle 7 und aus Abb. 13, Abb. 14 und Abb. 15 geht hervor, dass die signifikante Verbesserung der Prozedurdauer, der Durchleuchtungszeit und der Kontrastmittelmenge bereits zwischen der 1. und 2. Gruppe auftrat. Auch die signifikante Zunahme des Kompressionsgrades bezogen auf die Devicegröße wurde bereits zwischen den ersten beiden Gruppen erreicht. Daraus lässt sich ableiten, dass die Lernkurve steil verläuft und bereits früh signifikante Verbesserungen erreicht wurden. Anschließend flacht die Lernkurve ab, denn von Gruppe 2 zu Gruppe 3 kam es zwar noch zu Verbesserungen, diese waren aber nicht mehr statistisch signifikant.

### **5.3.3 Periinterventionelle Komplikationen**

Durch die zunehmende Erfahrung des Implantateurs konnte die Rate an periinterventionellen Komplikationen gesenkt werden. So kam es in der 1. Gruppe bei 23,3 % der Patienten und in der 2. Gruppe noch bei 13,3 % der Patienten zu Komplikationen, während in der 3. Gruppe keine Komplikationen mehr auftraten. Die gesamten Komplikationen sanken statistisch signifikant von

16 in der 1. Gruppe auf 6 in der 2. Gruppe. In der 3. Gruppe traten keine Komplikationen mehr auf.

Es gilt zu beachten, dass aufgrund von unterschiedlichen Definitionen der Sicherheitsendpunkte und anderer Komplikationen der Vergleich der bestehenden Literatur untereinander genauso erschwert ist wie der Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. In der PREVAIL Studie wurden z. B. perkutane Katheterdrainagen von Perikardergüssen, das perkutane Einfangen eines embolisierten Devices und nicht chirurgisch behandelte Zugangswegkomplikationen nicht zum Sicherheitsendpunkt gezählt [55]. Ließe man diese Komplikationen in der vorliegenden Arbeit außer Acht, lägen statt 22 Komplikationen nur noch 17 Komplikationen vor.

Die Definition für den primären Sicherheitsendpunkt in der PROTECT-AF Arbeit von Holmes et al. 2009 [51] lautete: exzessive Blutung (z. B. intrakranielle oder gastrointestinale Blutung) oder Prozedur-assoziierte Komplikationen (z. B. ernsthafter Perikarderguss, Device-Embolisation oder Schlaganfall). Major Blutungen waren hier definiert als Blutungen, bei denen mindestens 2 Erythrozytenkonzentrate benötigt wurden oder eine operative Versorgung stattfinden musste. Bezogen auf die vorliegende Arbeit würden nach diesen Kriterien nur 6 Komplikationen vorliegen (entspricht 6,7 %). Dagegen wird in der Definition der PROTECT-AF Arbeit von Reddy et al. 2014 [54] für relevante Blutungen nur eine Transfusion vorgegeben, ohne dass eine genaue Anzahl an Erythrozytenkonzentraten genannt wird und eine operative Versorgung wird nicht erwähnt. Übertragen auf die vorliegende Arbeit würde das zu 7 Komplikationen führen (entspricht 7,8 %).

Die akuten Device- und Prozedur-assoziierten Komplikationen nahmen im zeitlichen Verlauf von 8,7 % in der PROTECT-AF Studie auf 4,1 % im angeschlossenen CAP-Register, auf 4,2 % in der PREVAIL-Studie und auf 2,8 % im EWOLUTION-Register ab [61]. Im ASAP Register traten bei 8,7 % der Patienten ernsthafte Prozedur- oder Device-assoziierte Komplikationen auf [58]. Schwerwiegende Komplikationen wie Tod, Schlaganfall, Luftembolie, sonstige Thrombembolie und Device-Embolisation traten während des Krankenhausaufenthaltes im Untersuchungskollektiv der vorliegenden Arbeit nicht auf, wohl aber in oben aufgeführten Studien.

In der PROTECT-AF Studie war der ernsthafte Perikarderguss mit 5,0 % der Patienten die häufigste Komplikation. Dabei nahm die Rate an Perikardergüssen mit zunehmender Erfahrung des Implantateurs ab (6,5 % gegenüber 4,4 %) [52]. Die Rate an Perikardergüssen, die einer chirurgischen Therapie oder einer Perikardiozentese zugeführt werden mussten, ging von 4,0 % (PROTECT-AF) auf 1,4 % (CAP) zurück [55]. Im EWOLUTION-Register, in das 1025 Patienten eingeschlossen wurden, kam es innerhalb der 7 postinterventionellen Tage nur bei 3 Patienten zu behandlungsbedürftigen Perikardergüssen [95]. Mit einer Rate von klinisch relevanten Perikardergüssen von 1,1 % liegt die vorliegende Arbeit unter den Raten der PROTECT-AF Studie und ist vergleichbar mit der ASAP Studie (1,3 % Perikardtamponade) [58]. Passend zur erwarteten Lernkurve trat die Perikardtamponade in der vorliegenden Arbeit in der 1. Gruppe auf.

Mit 7,8 % traten in der vorliegenden Arbeit am häufigsten Gefäßkomplikationen periinterventionell auf. Mit zunehmender Erfahrung konnten diese von 13,3 % der Fälle in Gruppe 1 auf 10 % in Gruppe 2 reduziert werden. In der 3. Gruppe traten keine Gefäßkomplikationen mehr auf. Um das Risiko für Gefäßverletzungen zu reduzieren wurde mit zunehmender Erfahrung z. B. auf die routinemäßige invasive Blutdruckmessung verzichtet. Außerdem wurde im Verlauf seltener duale Thrombozytenaggregationshemmung plus Antikoagulation in voller therapeutischer Dosis eingesetzt. Stattdessen wurden die Patienten postinterventionell zunehmend mit Antikoagulation in subtherapeutischer Dosis versorgt. Auch dadurch könnte ein Rückgang der Gefäßkomplikationen unterstützt worden sein. In der PROTECT-AF Arbeit von Reddy et al. 2011 wurden 2 Hämatome und 1 arteriovenöse Fistel beschrieben [52]. In der PREVAIL Arbeit von Holmes et al. 2014 wurde 1 arteriovenöse Fistel in der Interventionsgruppe angegeben (entsprach 0,4 %) [55]. In beiden Arbeiten fehlen aber genaue Definitionen, ab wann z. B. ein Hämatom als relevant angesehen wurde. Es ist daher vorstellbar, dass die höhere Rate an Gefäßkomplikationen in der vorliegenden Arbeit auf eine weiter gefasste Definition zurück zu führen ist. Im ASAP Register wurde 1 femorales Pseudoaneurysma chirurgisch versorgt (entsprach 0,7 %) und es wurden 2 femorale Einblutungen beschrieben (entsprachen 1,3 %) [58]. Im EWOLUTION-Register wurden in den ersten 7 Tagen nach Intervention bei insgesamt 1025 Patienten 4 Gefäßkomplikationen in der Leistenregion registriert (entsprach

0,4 %) [95]. Im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen nach der Intervention traten im EWOLUTION-Register 8 ernsthafte Leistenkomplikationen auf (darunter 3 Pseudoaneurysmen und 2 Venenverletzungen) [61].

Die zweithäufigste periinterventionelle Komplikation stellten Blutungen mit 6,7 % dar. Auch diesbezüglich konnte mit zunehmender Erfahrung die Blutungsrate von 13,3 % in Gruppe 1 auf 6,7 % in Gruppe 2 reduziert werden. In der 3. Gruppe traten keine Blutungen mehr auf. Bei 3 der 90 Patienten wurden mindestens 2 Erythrozytenkonzentrate transfundiert, einer Rate von 3,3 % entsprechend. In der PROTECT-AF Arbeit von Reddy et al. 2014 wurden in den ersten 7 Tagen nach Intervention 3 Major Blutungen in der Interventionsgruppe beschrieben (entsprach 0,6 %) [54]. In der PREVAIL Arbeit von Holmes et al. 2014 wurde 1 transfusionsbedürftige Major Blutung angegeben (entsprach 0,4 %) [55]. Im CAP-Register traten Prozedur- bzw. Device-assoziiert 3 Blutungen auf [52]. Im EWOLUTION-Register wurden in den ersten 7 Tagen nach Intervention 9 Major-Blutungen nach BARC-Kriterien registriert (entsprach 0,9 %) [95].

Obwohl die Rate an periinterventionellen Gefäßkomplikationen und Blutungen höher zu sein scheinen als in den diskutierten Studien, muss berücksichtigt werden, dass durch die zunehmende Erfahrung in der 3. Patientengruppe Gefäßkomplikationen und Blutungen komplett vermieden werden konnten. Es ist zu erwarten, dass die Komplikationsraten bei zukünftigen Patienten im Bereich der diskutierten Literatur liegen werden.

Bei 1,1 % der Patienten in der vorliegenden Arbeit kam es zu einer transitorischen ischämischen Attacke. Diese trat in der 1. Gruppe auf und war durch einen Thrombus auf dem Device bei inadäquater Antikoagulation bedingt. Andere thrombembolische Komplikationen traten nicht auf. Im EWOLUTION Register wurde 1 transitorische ischämische Attacke innerhalb von 7 Tagen nach der Intervention beschrieben (entsprechend 0,1 %) [95]. Da in den übrigen großen Studien keine Ereignisraten für die transitorische ischämische Attacke angegeben wurden, kann leider kein weiterer Vergleich gezogen werden. In der PROTECT-AF Studie sind 0,9 % prozedurbezogene Schlaganfälle angegeben; in der PREVAIL Studie 0,7 % und im CAP-Register 0,0% [52, 55]. In den meisten Fällen handelte es sich um Luftembolien während der Prozedur. Im

EWOLUTION Register, lag die Schlaganfall- und Luftembolie-Rate unter 0,5 % [61].

In der PROTECT-AF Studie konnten, innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von 2,3 Jahren, in 4,2 % der Fälle Thromben auf dem Okkluder nachgewiesen werden mit einem errechneten Schlaganfallrisiko von 0,3 % pro 100 Patientenjahre. In der ASAP Studie ergaben sich im mittleren Nachverfolgungszeitraum von 14,4 Monaten bei ca. 4 % der Patienten Device-assoziierte Thromben [58]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden bei kürzerem Nachbeobachtungszeitraum in 2,2 % der Fälle periinterventionell Thromben auf dem Device festgestellt, allerdings kam es nur in einem Fall zu einer TIA. Ursächlich war in beiden Fällen eine nicht ausreichende Antikoagulation nach Implantation des Okkluders. Die betroffenen Patienten waren in der 1. Gruppe. Bei den nachfolgenden Patienten wurde daraufhin sorgfältiger auf die gerinnungshemmende Medikation geachtet.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sowohl in den großen Studien und Registern als auch in der vorliegenden Arbeit durch die zunehmende Erfahrung mit dem WATCHMAN™-Okkluder der Interventionserfolg zunahm, die Prozedur schneller und schonender durchgeführt werden konnte und die Komplikationen abnahmen.

Wie bereits bei der Diskussion der Blutungen erwähnt, ist ein Literaturvergleich durch die Verwendung von teils unterschiedlichen Definitionen von Komplikationen und unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen sehr schwierig. Um dies in Zukunft zu erleichtern wurde 2016 von Tzikas et al. ein Konsensus Dokument herausgegeben, das einheitliche Definitionen von Komplikationen und einen definierten Beobachtungszeitraum für den interventionellen Vorhofohrverschluss vorgibt [81]. Auf diese Empfehlungen sollen sich zukünftige Studienprotokolle und Register ausrichten.

#### **5.3.4 45-Tages-Verlaufskontrolle**

In der vorliegenden Arbeit lag die Absetzungsrate der Antikoagulation im Mittel bei 91,3 % der mit Okkluder versorgten Patienten in der 45-Tages-Verlaufskontrolle. In der PROTECT-AF Studie lag die Absetzungsrate bei 86,8 % [53] und in der nachfolgenden PREVAIL-Studie stieg sie auf 92,2 % [55]. Die 3 Gruppen in der vorliegenden Arbeit unterschieden sich nicht

signifikant voneinander. Anfangs ergab sich ein positiver Trend, da sich die Rate von 92,3 % in Gruppe 1 auf 96,2 % in Gruppe 2 verbesserte. In der 3. Gruppe ging die Absetzungsrate wieder zurück. Bei 2 Patienten der 3. Gruppe verhinderten Thromben auf dem Device, dass die Antikoagulation abgesetzt werden konnte. Beide Patienten erhielten nicht die vom Hersteller empfohlene Antikoagulation mit Acetylsalicylsäure und Phenprocoumon, sondern eine individuell festgelegte gerinnungshemmende Medikation. Da sich die Rate der Devicethromben und die gerinnungshemmende Medikation zwischen den 3 Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander unterschieden, lässt sich nicht sagen, ob die von der Empfehlung abweichende Gerinnungshemmung zu vermehrter Thrombenbildung führt. Dafür müssen weitere Patientendaten ausgewertet werden. Die ersten Ergebnisse des EWOLUTION-Registers ergaben Hinweise, dass die Rate an schweren Komplikationen unabhängig davon war, ob die Patienten orale Antikoagulation nach der Implantation erhielten oder nicht [61].

Blutungen stellten die Hauptkomplikation in der 45-Tages-Verlaufskontrolle dar. Wie bereits erwähnt, lag der Anteil der Patienten mit hohem Blutungsrisiko in der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu den Zulassungsstudien deutlich höher. Daher waren die aufgetretenen Blutungskomplikationen nicht überraschend. Auch im EWOLUTION-Register kamen Blutungen signifikant häufiger bei Patienten mit einem HAS-BLED Score  $\geq 3$  vor als bei niedrigerem HAS-BLED Score (1,7 % gegenüber 4,0%,  $p = 0,029$ ) [61].

In der Phase zwischen WATCHMAN™-Okkluder-Implantation und der 45-Tages-Verlaufskontrolle werden die bereits blutungsgefährdeten Patienten durch die Kombination von Acetylsalicylsäure und Phenprocoumon weiter gefährdet. Um dieses Risiko zu verringern, wurde unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten bei der vorliegenden Studienpopulation zunehmend von den Herstellerempfehlungen abgewichen. Bei Patienten, die eine Indikation zur doppelten antithrombozytären Therapie hatten, wurde die zusätzliche Antikoagulation mit zunehmender Erfahrung nur in subtherapeutischer Dosis gegeben, statt in voller Dosis. Mit Bezugnahme auf die positiven Ergebnisse der ASAP Studie [58] wurden Patienten häufiger mit dualer antithrombozytärer Therapie statt mit der Kombination aus Acetylsalicylsäure und Phenprocoumon behandelt. Diese Strategie wurde in

Deutschland schon sehr früh favorisiert und konnte inzwischen durch Ergebnisse des EWOLUTION-Registers für den WATCHMAN™-Okkluder als wirksam nachgewiesen werden [60]. Für den AMPLATZER™ Cardiac Plug liegen mit der Register-Arbeit von Tzikas et al. ebenfalls positive Ergebnisse für die postinterventionelle duale Thrombozytenaggregationshemmung vor [96]. Wenn Phenprocoumon verwendet werden soll, kommt der INR-Einstellung eine Schlüsselrolle zu. Denn bei Auswertung der Daten fiel auf, dass bei 3 der 4 Patienten mit Blutungen unter Phenprocoumon eine Übertherapie vorlag. Um den Problemen bei der INR-Einstellung entgegenzutreten, wurden häufiger Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulanzen statt Phenprocoumon eingesetzt. Die Unterschiede zwischen den 3 Gruppen bei der gerinnungshemmenden Medikation waren allerdings nicht statistisch signifikant. Auch die Raten der Blutungen unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den 3 Gruppen. Dabei wirkten sich allerdings die niedrigen Patienten- und Ereigniszahlen limitierend aus. Bergmann et al. veröffentlichten 2017 die Auswertung der 3 Monatsdaten von 943 Patienten des EWOLUTION Registers. Sie stellten dort fest, dass weder die Verwendung von DAPT noch von NOACs zu einem signifikanten Anstieg von Thromben auf dem Device, Schlaganfällen oder Blutungen im Vergleich zu der Verwendung von Vitamin-K-Antagonisten führten. Obwohl nicht statistisch signifikant, kam es unter NOACs am seltensten zu Komplikationen. [60]

Um die gerinnungshemmende Therapie nach der Implantation des Okkluders zu verbessern, wären kontrollierte randomisierte Studien hilfreich, die sich mit Alternativen zur bislang empfohlenen Strategie beschäftigen.

Restflüsse neben dem Okkluder kommen häufig vor. So beschreibt Bai et al. intraprozedural bei 27,6 % der 58 Patienten Restflüsse [79]. Bislang gibt es keine Daten, die einen Zusammenhang zwischen Restflüssen und Komplikationen wie z. B. Thromben, Schlaganfällen oder systemischen Embolien beim interventionellen Vorhofohrverschluss nahelegen. Theoretisch ist es vorstellbar, dass Restflüsse zu turbulenten Strömen führen, die durch Gerinnungsaktivierung zu einer Thrombusbildung am Device oder im Vorhofohr führen [97]. Ob und ab welchem Ausmaß des Restflusses ein Risiko entsteht, ist bis dato unklar. So gibt es auch noch keine Daten, die beweisen, dass Thromben auf dem Device zu einer höheren Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien führen [97, 98]. Limitierend bei der aktuellen Datenlage



sind allerdings kurze Nachbeobachtungszeiträume und kleine Patientenzahlen. Laut den aktuellen Hersteller- und EHRA/EAPCI-Empfehlungen ist ein Restfluss < 5 mm Voraussetzung für das Absetzen der Antikoagulation, aber belastbare Daten bezüglich dieser Grenze gibt es nicht. [57]

Während der transösophagealen Echokardiografie im Rahmen der 45-Tages-Verlaufskontrolle wurde bei 63,8 % der Patienten ein Restfluss neben dem Okkluder festgestellt. Allerdings lagen bei > 90 % der Patienten Restflüsse ≤ 3 mm vor. Im Mittel betrug der Restfluss 1,4 mm und die 3 Gruppen unterschieden sich diesbezüglich nicht signifikant.

Bei 2 Patienten wurde aufgrund von Restflüssen neben dem Okkluder auf das Absetzen der Antikoagulation verzichtet. Gemäß den geltenden Empfehlungen hätte sogar nur bei einem der beiden Patienten die Antikoagulation fortgeführt werden müssen, da nur bei ihm der Restfluss > 5 mm war [57]. In Nutzen-Risikoabwägung bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score von 5/9 wurde aber auch bei dem Patienten mit dem 4,3 mm Restfluss die Antikoagulation weiterempfohlen. Im Vergleich dazu gibt es eine Untersuchung von Viles-Gonzalez et al., in der die TEE-Untersuchungen, der mit WATCHMAN™-Okkluder versorgten Patienten der PROTECT-AF Studie ausgewertet wurden. Bei 40,9 % der Patienten konnte in der 45-Tage-Verlaufskontrolle ein Restfluss neben dem Device nachgewiesen werden. Ein Drittel der Patienten mit Restfluss wiesen dabei einen Restfluss > 3mm auf. Der durchschnittliche Restfluss betrug 2,8 mm. [83, 97] In Tabelle 15 sind die Restflüsse in der PROTECT-AF Studie den Restflüssen in der vorliegenden Arbeit gegenübergestellt. Viles-Gonzalez et al. schlossen aus ihrer Arbeit, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Restfluss neben dem Device und dem klinischen Ergebnis (inkl. Thrombembolien) gibt, solange der Restfluss < 5 mm liegt [83]. Auch in der Registerarbeit von Tzikas et al. über den AMPLATZER™ Cardiac Plug war das Vorhandensein eines Restflusses nicht mit einer höheren Komplikationsrate verbunden [96].

Tabelle 15: Anteil der jeweiligen Restflüsse neben dem Device in der vorliegenden Arbeit und in der PROTECT-AF Studie [83] bei der 45-Tage-Verlaufskontrolle.

	Vorliegende Arbeit	PROTECT-AF
< 1mm	43,6%	59,9%
1-3 mm	48,7%	26,0%
> 3mm	7,7%	14,1%

Es werden verschiedene Faktoren diskutiert, die zum Verbleib oder der Entstehung von Restflüssen führen sollen [99]. Neben dem bereits besprochenen Kompressionsgrad sollen auch die linksatrialen Drucke während der Prozedur und Wechsel zwischen Vorhofflimmern und Sinusrhythmus darauf Einfluss haben.

Durch zu niedrige linksatriale Drucke während der Prozedur sollen die wahren Vorhofohrdimensionen unterschätzt werden und ein zu kleines Device gewählt werden [75]. Die linksatrialen Drucke lagen bei der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit im Mittel bei 12,7 mmHg und damit im empfohlenen Bereich. Die 3 Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander. Bei dem Patienten mit dem Gap von 5,2 mm lag der Druck bei 8 mmHg somit unterhalb der angestrebten 12 mmHg. Es ist geplant unser Vorhofohrverschlussregister diesbezüglich weiter auszuwerten.

Es wird gelegentlich diskutiert, dass der Wechsel des Rhythmus bei paroxysmalem Vorhofflimmern oder bei persistierendem Vorhofflimmern nach Kardioversion zur Entstehung von Restflüssen im Verlauf beitragen könnte. Nucifora et al. stellten z. B. fest, dass die Dimensionen des Vorhofohres bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern kleiner waren als bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. Die Vorhofohrdimensionen bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern waren außerdem größer als bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern. Zudem lagen bei paroxysmalem Vorhofflimmern eher elliptische Vorhofohröffnungen vor, während bei permanentem Vorhofflimmern eher runde Öffnungen festgestellt wurden. [89] Chen et al. untersuchten 46 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Dabei hatten 24 Patienten zum TEE-Untersuchungszeitpunkt Sinusrhythmus und 22 Patienten hatten Vorhofflimmern. Die Patienten mit Vorhofflimmern wiesen dabei signifikant größere Veränderungen des Öffnungsdurchmessers und der -fläche im Verlauf des Herzzyklus auf als die

Patienten im Sinusrhythmus. [100] Der Vorhofohrverschluss war bei Patienten mit Sinusrhythmus mit einer Verbesserung der Kontraktilität und der Ejektionsfraktion des Vorhofohres assoziiert [101]. Bislang befindet sich die Datenlage aber noch im hypothesengenerierenden Stadium.

Bei der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die 3 Gruppen nicht statistisch signifikant bezüglich der Art des Vorhofflimmerns. Beide Patienten mit relevantem Restfluss hatten allerdings permanentes Vorhofflimmern und hatten somit sowohl bei der Intervention als auch bei der TEE-Kontrolle Vorhofflimmern. Dadurch kann man annehmen, dass bei diesen beiden Patienten dieser Mechanismus keine Rolle spielte.

Wie bereits ausführlich diskutiert, soll auch der Kompressionsgrad die Rate an Restflüssen beeinflussen. Dafür ergaben sich in der vorliegenden Arbeit aber keine Hinweise. Denn obwohl der Kompressionsgrad von Gruppe 1 bis zur Gruppe 3 signifikant anstieg, änderten sie die Restflüsse nicht.

Vielleicht können durch die Auswertung weiterer Patienten und späterer Verlaufskontrollen noch Zusammenhänge zwischen den oben genannten Faktoren und den Restflüssen aufgedeckt werden.

### **5.3.5 Vergleich mit AMPLATZER™ Cardiac Plug und AMPLATZER™ Amulet™**

Bislang gibt es nur für den WATCHMAN™-Okkluder der Firma Boston Scientific randomisierte Studien, die das Verfahren mit oraler Antikoagulation (Warfarin) vergleichen, nämlich die bereits erwähnten und diskutierten PROTECT-AF [51-54] und PREVAIL Studien [55]. Für die neben dem WATCHMAN™-Okkluder am häufigsten verwendeten Okkluder AMPLATZER™ Cardiac Plug und AMPLATZER™ Amulet™ (beide St. Jude Medical) liegen nur Registerdaten vor. Es gibt bis dato keine randomisierten Studien, welche die verschiedenen Devices miteinander vergleichen.

Der AMPLATZER™ Amulet™ stellt die nächste Generation des AMPLATZER™ Cardiac Plug dar und ist seit 2013 CE-zertifiziert. Beide Okkluder bestehen aus einem Nitinol-Drahtgeflecht, das im implantierten Zustand aus einem flachen Zylinder besteht, der über einen Hals mit einer flachen Scheibe verbunden ist. Der Zylinder ist mit kleinen Verankerungshaken im proximalen Vorhofohr fixiert, während die flache Scheibe das Vorhofohrostium abdeckt. Die verfügbaren

Größen reichen von 16 bis 34 mm.

Die meisten Daten bezüglich des AMPLATZER™ Cardiac Plug stammen aus kleineren Registerstudien außerhalb der USA und aus einer gepoolten Studie von Tzikas et al. [96, 102]. Es wurden durch Tzikas et al. 1349 Patientenjahre von 1047 Patienten aus 22 Zentren in Europa, Asien, Lateinamerika und Kanada analysiert und 2016 publiziert. Der Implantationserfolg lag bei 97,3 % und die periprozedurale Major-Komplikationsrate bei 5 %. Sowohl die Schlaganfallrate als auch die Rate an transitorischen ischämischen Attacken betrug jeweils 0,9 % während des Nachverfolgungszeitraums. Die jährliche Rate an systemischen Thrombembolien lag bei 2,3 %. Die Rate an Major-Blutungen lag bei 1,5 % während des Nachverfolgungszeitraums und jährlich bei 2,1 %. Von der Herstellerempfehlung bezüglich der antithrombozytären Therapie nach Implantation (Acetylsalicylsäure 80-100 mg pro Tag plus Clopidogrel 75 mg pro Tag für 1-3 Monate gefolgt von Acetylsalicylsäure 80-100 mg pro Tag für weitere 3 Monate) konnte abgewichen werden. Im Vergleich zu den erwarteten thrombembolischen Ereignissen, errechnet nach dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score, konnte eine 59 %ige Risikoreduktion verzeichnet werden. Im Vergleich zu den erwarteten Major-Blutungen, errechnet nach dem HAS-BLED Score, ergab sich eine 61 %ige Risikoreduktion. [96]

Eine multizentrische Registerarbeit aus Großbritannien, für die 371 Patienten in 8 Zentren von 2009 bis 2014 retrospektiv ausgewertet wurden, verglich den WATCHMAN™-Okkluder mit dem AMPLATZER™ Cardiac Plug. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede beim kurz- und langfristigen Verlauf bezüglich Major-Komplikationen. In dieser Registerarbeit wurde auch eine Zunahme der Erfolgsrate und der Sicherheit mit steigender Erfahrung registriert. [103]

Für den AMPLATZER™ Amulet™ liegen mit wenigen kleinen Registerarbeiten weniger Daten vor. Der Implantationserfolg lag bei 94-100 %. Schwere Perikardergüsse stellten mit bis zu 6 % eine häufige periprozedurale Komplikation dar. [104-107]

Eine 2017 von Saw et al. publizierte multizentrische Registerarbeit mit dem AMPLATZER™ Cardiac Plug ergab eine Erfolgsrate von 100 % und eine periprozedurale Major-Komplikationsrate von 2,4 %. Ein Device-assoziiertes Thrombus wurde in 3,2 % der Fälle und ein Restfluss neben dem Device in 12,5 % Fälle während der Nachbeobachtung gefunden. Beides war nicht mit

einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen verbunden. [98]  
Eine kontrollierte randomisierte Studie, die 2013 begonnen wurde und den AMPLATZER™ Cardiac Plug mit oraler Antikoagulation vergleichen sollte, wurde bei zu langsamem Einschluss abgebrochen [108].

Im Literaturvergleich spricht für die AMPLATZER™-Okkluder eine etwas höhere Erfolgsrate, die sich aber im Verlauf mit 99 % im EWOLUTION Register angeglichen hat. Die Komplikationsraten erscheinen im indirekten Vergleich ähnlich.

Durch das unterschiedliche Design im Vergleich zum WATCHMAN™-Okkluder können auch weniger tiefe und breitere Vorhofohren interventionell verschlossen werden. Restflüsse neben dem Okkluder scheinen seltener zu sein. Dies könnte aber auch methodisch durch einen Schallschatten bedingt sein, der durch den scheibenförmigen Teil der AMPLATZER™-Okkluder hervorgerufen wird.

Im Gegensatz zur Herstellerempfehlung des WATCHMAN™-Okkluders wird für die AMPLATZER™-Okkluder vom Hersteller keine postinterventionelle Antikoagulation empfohlen, sondern nur eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für 1-3 Monate. Nach 6 Monaten kann auf eine antithrombozytäre Therapie dann ganz verzichtet werden, während für die Patienten mit WATCHMAN™-Okkluder lebenslang eine einfache antithrombozytäre Therapie empfohlen wird. Es ist vorstellbar, dass gerade blutungsgefährdete Patienten von der weniger intensiven antithrombozytären Therapie profitieren könnten. Die Rate von Device-assoziierten Thromben lag im Durchschnitt bei 3-4 %. [109]

Wie bereits erwähnt, fehlen für die AMPLATZER™-Okkluder allerdings randomisierte kontrollierte Studien, die einen Vergleich mit oraler Antikoagulation oder dem WATCHMAN™-Okkluder ermöglichen.

Im August 2016 wurde der „AMPLATZER™ Amulet™ Left Atrial Appendage Occluder Randomized Controlled Trial“ gestartet. Diese Studie vergleicht randomisiert prospektiv den AMPLATZER™ Amulet™-Okkluder mit dem WATCHMAN™-Okkluder. Der Abschluss ist für Dezember 2023 geplant. [110]

## 6 Zusammenfassung

Bei Aufnahme einer neuen interventionellen Methode müssen sowohl die technischen als auch die logistischen Aspekte der neuen Methode erst zur Routine werden. Die Patientenselektion und -nachsorge verändert sich in Abhängigkeit von den gesammelten Erfahrungen.

Mit der vorliegenden Arbeit sollten von Anbeginn die Erfahrungen in unserer Abteilung mit dem interventionellen Vorhofohrverschluss mittels WATCHMAN™-Okkluder zusammengetragen werden, um die Lernkurve darzustellen.

Es wurden die Daten aus unserem prospektiven Vorhofohrverschlussregister verwendet. Die ersten 90 konsekutiven Patienten wurden chronologisch in 3 Gruppen eingeteilt und bezüglich der Intervention, als auch bezüglich des kurzfristigen Verlaufs untersucht.

Dadurch waren folgende Hauptaussagen möglich: Die Rate der primär erfolgreichen WATCHMAN™-Okkluder-Implantationen verbesserte sich leicht von anfangs 87,7 % auf 93,3 % und näherte sich der Erfolgsrate von 95 % der PREVAIL Studie und des CAP-Registers und den 99 % aus dem EWOLUTION Register an. Hierbei scheint ein präinterventionelles TEE-Screening zur Erfassung ungünstiger Anatomien wichtig.

Die Komplikationsrate während des Krankenhausaufenthaltes nahm kontinuierlich ab und zuletzt konnten Komplikationen komplett vermieden werden. Die Effizienz der Prozedur und die Vorteile für den Patienten nahmen zu.

Nach der 45-Tage-Verlaufskontrolle konnte bei über 90 % der mit Okkluder versorgten Patienten die Antikoagulation abgesetzt werden. Das Ergebnis lag damit zwischen dem Ergebnis der PROTECT-AF Studie (86,8 %) und der PREVAIL Studie (92,2 %). Todesfälle, Schlaganfälle, Luftembolien, sonstige Thrombembolien und Device-Embolisationen traten während des gesamten Beobachtungszeitraums, von im Mittel 50,3 Tagen, nicht auf.

Durch die bereits gewonnenen Erkenntnisse und durch die Fortführung und fortlaufende Auswertung unseres Registers möchten wir die Qualität und Sicherheit des interventionellen Vorhofohrverschluss für zukünftige Patienten weiter verbessern.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Kirchhof, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. Eur Heart J, 2016. **37**(38): p. 2893-2962.
2. January, C.T., et al., *2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(21): p. e1-76.
3. Camm, A.J., et al., *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*. Eur Heart J, 2012. **33**(21): p. 2719-47.
4. Darius, H., et al., *Pocket-Leitlinie: Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern, Fokus Update 2012*. 2013.
5. Chugh, S.S., et al., *Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study*. Circulation, 2014. **129**(8): p. 837-47.
6. Kirchhof, P., et al., *A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference*. Europace, 2016. **18**(1): p. 37-50.
7. Schnabel RB, W.S., Wild PS, Munzel T, Blankenberg S, *Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population*. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(16): 293–9., 2012.
8. Ohlmeier, C., et al., *Incidence, prevalence, and antithrombotic management of atrial fibrillation in elderly Germans*. Europace, 2013. **15**(10): p. 1436-44.
9. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2004. **110**(9): p. 1042-6.
10. Andersson, T., et al., *All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study*. Eur Heart J, 2013. **34**(14): p. 1061-7.
11. Stewart, S., et al., *A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study*. Am J Med, 2002. **113**(5): p. 359-64.
12. Benjamin, E.J., et al., *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study*. Circulation, 1998. **98**(10): p. 946-52.
13. Grond, M., et al., *Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study*. Stroke, 2013. **44**(12): p. 3357-64.
14. Henriksson, K.M., et al., *Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke*. Int J Stroke, 2012. **7**(4): p. 276-81.
15. Kishore, A., et al., *Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis*. Stroke, 2014. **45**(2): p. 520-6.
16. Marini, C., et al., *Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study*. Stroke, 2005. **36**(6): p. 1115-9.

17. Connolly, S.J., et al., *Apixaban in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2011. **364**(9): p. 806-17.
18. Connolly, S.J., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2009. **361**(12): p. 1139-51.
19. Granger, C.B., et al., *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2011. **365**(11): p. 981-92.
20. Patel, M.R., et al., *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2011. **365**(10): p. 883-91.
21. Birman-Deych, E., *Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation*. Stroke, 2006. **Apr 37**(4): p. 1070-4.
22. Lip, G.Y. and H.S. Lim, *Atrial fibrillation and stroke prevention*. Lancet Neurol, 2007. **6**(11): p. 981-93.
23. Blackshear, J.L., et al., *Warfarin safety and efficacy in patients with thoracic aortic plaque and atrial fibrillation*. SPAF TEE Investigators. Stroke Prevention and Atrial Fibrillation. Transesophageal echocardiography. Am J Cardiol, 1999. **83**(3): p. 453-5, A9.
24. De Caterina, R., et al., *General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease*. Thromb Haemost, 2013. **109**(4): p. 569-79.
25. Gallego, P., J.A. Vilchez, and D.A. Lane, *Apixaban compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: implications of time in therapeutic range*. Circulation, 2013. **127**(22): p. 2163-5.
26. De Caterina, R., et al., *New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(16): p. 1413-25.
27. Gallagher, A.M., et al., *Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients*. Thromb Haemost, 2011. **106**(5): p. 968-77.
28. Wan, Y., et al., *Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2008. **1**(2): p. 84-91.
29. Cotte, F.E., et al., *Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries*. Clin Ther, 2014. **36**(9): p. 1160-8.
30. Giugliano, R.P., et al., *Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2013. **369**(22): p. 2093-104.
31. Sherwood, M.W., et al., *Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(21): p. 2271-81.
32. Simons, L.A., et al., *Improved persistence with non-vitamin-K oral anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: recent Australian experience*. Curr Med Res Opin, 2016. **32**(11): p. 1857-1861.
33. Gallagher, A.M., et al., *Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis?* J Thromb Haemost, 2008. **6**(9): p. 1500-6.
34. Dans, A.L., et al., *Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial*. Circulation, 2013. **127**(5): p. 634-40.



35. Rubboli, A., et al., *The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10th Anniversary Overview.* Thromb Haemost, 2014. **112**(6): p. 1080-7.
36. *Fachinformation Pradaxa 150 mg Boehringer Ingelheim International GmbH.* Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013108>.
37. *Fachinformation Xarelto 20mg Bayer AG.* Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013452>.
38. *Fachinformation Eliquis 5mg Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG.* Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014392>.
39. *Fachinformation Lixiana Daiichi Sankyo Europe GmbH.* Available from: <http://fachinformation.srz.de/pdf/daiichisankyo/lixiana60mgfilmtabletten.pdf>.
40. *Fachinformation Coumadin 5mg Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.* Available from: <https://fi.b-ms.de/Coumadin>.
41. Johnson, M.E., et al., *Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care.* BMJ Open, 2016. **6**(9): p. e011471.
42. Glund, S., et al., *Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial.* Lancet, 2015. **386**(9994): p. 680-90.
43. Pollack, C.V., Jr., et al., *Idarucizumab for Dabigatran Reversal.* N Engl J Med, 2015. **373**(6): p. 511-20.
44. Connolly, S.J., et al., *Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors.* N Engl J Med, 2016. **375**(12): p. 1131-41.
45. Siegal, D.M., et al., *Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity.* N Engl J Med, 2015. **373**(25): p. 2413-24.
46. Blackshear, J.L. and J.A. Odell, *Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation.* Ann Thorac Surg, 1996. **61**(2): p. 755-9.
47. Manning, W., C. Waksmonski, and J. Haering, *Sensitivity and specificity of transesophageal echo for left atrial thrombi: a prospective, consecutive surgical study.* Circulation, 1994. **90 (Suppl I)**: p. 1-224.
48. Leung, D.Y., et al., *Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation.* J Am Coll Cardiol, 1994. **24**(3): p. 755-62.
49. Stoddard, M.F., et al., *Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study.* J Am Coll Cardiol, 1995. **25**(2): p. 452-9.
50. Brown, J. and D.B. Sadler, *Left atrial thrombi in non-rheumatic atrial fibrillation: assessment of prevalence by transesophageal echocardiography.* Int J Card Imaging, 1993. **9**(1): p. 65-72.
51. Holmes, D.R., et al., *Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial.* Lancet, 2009. **374**(9689): p. 534-42.
52. Reddy, V.Y., et al., *Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry.* Circulation, 2011. **123**(4): p. 417-24.

53. Reddy, V.Y., et al., *Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial*. *Circulation*, 2013. **127**(6): p. 720-9.
54. Reddy, V.Y., et al., *Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial*. *JAMA*, 2014. **312**(19): p. 1988-98.
55. Holmes, D.R., Jr., et al., *Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(1): p. 1-12.
56. Scientific, B. *Fact Sheet Das Watchman™-Implantat zum Verschluss des linken Vorhofohrs* 2015; Available from: [https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/Newsrooms/Newsroom\\_DE/Press\\_Kits/AF%20und%20Schlaganfall%20Pr%C3%A4vention/Watchman\\_Datenblatt\\_DE.pdf](https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/Newsrooms/Newsroom_DE/Press_Kits/AF%20und%20Schlaganfall%20Pr%C3%A4vention/Watchman_Datenblatt_DE.pdf).
57. Meier, B., et al., *EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion*. *Europace*, 2014. **16**(10): p. 1397-416.
58. Reddy, V.Y., et al., *Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology)*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(25): p. 2551-6.
59. Meincke, F., et al., *New technical and anticoagulation aspects for left atrial appendage closure using the WATCHMAN(R) device in patients not taking warfarin*. *EuroIntervention*, 2013. **9**(4): p. 463-8.
60. Bergmann, M.W., et al., *Safety and efficacy of early anticoagulation drug regimens after WATCHMAN left atrial appendage closure: three-month data from the EWOLUTION prospective, multicentre, monitored international WATCHMAN LAA closure registry*. *EuroIntervention*, 2017. **13**(7): p. 877-884.
61. Boersma, L.V., et al., *Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry*. *Eur Heart J*, 2016.
62. Holmes, D.R., Jr., et al., *Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(24): p. 2614-23.
63. Reddy, V.Y., et al., *5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials*. *J Am Coll Cardiol*, 2017.
64. Mobius-Winkler, S., et al., *Percutaneous left atrial appendage closure: Technical aspects and prevention of periprocedural complications with the watchman device*. *World J Cardiol*, 2015. **7**(2): p. 65-75.
65. Pisters, R., et al., *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*, 2010. **138**(5): p. 1093-100.
66. Lip, G.Y., et al., *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*, 2010. **137**(2): p. 263-72.

67. Easton, J.D., et al., *Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists.* Stroke, 2009. **40**(6): p. 2276-93.
68. Lang, R.M., et al., *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology.* J Am Soc Echocardiogr, 2005. **18**(12): p. 1440-63.
69. Buck, T., *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiografie.* Clin Res Cardiol Suppl, 2009. **4:3–51**.
70. Cruz-Gonzalez, I., et al., *Significance of the learning curve in left atrial appendage occlusion with two different devices.* Catheter Cardiovasc Interv, 2014. **83**(4): p. 642-6.
71. Minha, S., et al., *Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Success and safety.* Catheter Cardiovasc Interv, 2016. **87**(1): p. 165-75.
72. *Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov.* Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01182441?term=NCT01182441%26rank=1>.
73. *Continued Access to PREVAIL (CAP2) - Full Text View - ClinicalTrials.gov.htm.* Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01760291?term=cap+atrial+appendage&rank=1>.
74. Badheka, A.O., et al., *Utilization and adverse outcomes of percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation in the United States: influence of hospital volume.* Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015. **8**(1): p. 42-8.
75. Spencer, R.J., et al., *Changes in Left Atrial Appendage Dimensions Following Volume Loading During Percutaneous Left Atrial Appendage Closure.* JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(15): p. 1935-41.
76. Israel, C., *Implantation des Watchman™-Vorhofohr-Okkluders Tipps und Tricks zur Implantation.* Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie, 2013. **24:39–52**.
77. Silbernagl, S., *Taschenatlas der Pathophysiologie.* 2005: Thieme, Stuttgart. p. 80.
78. Fountain, R.B., et al., *The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial.* Am Heart J, 2006. **151**(5): p. 956-61.
79. Bai, R., et al., *Intraprocedural and long-term incomplete occlusion of the left atrial appendage following placement of the WATCHMAN device: a single center experience.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2012. **23**(5): p. 455-61.

80. Mehran, R., et al., *Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium*. *Circulation*, 2011. **123**(23): p. 2736-47.
81. Tzikas, A., et al., *Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies*. *Europace*, 2017. **19**(1): p. 4-15.
82. Sick, P., *Initial Worldwide Experience With the WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*. *JACC*, 2007. **49**(13): p. p. 1490-5.
83. Viles-Gonzalez, J.F., *The Clinical Impact of Incomplete Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device in Patients With Atrial Fibrillation*. *JACC*, 2012. **59**(10): p. 923-9.
84. Prakash, R. and J. Saw, *Imaging for percutaneous left atrial appendage closure*. *Catheter Cardiovasc Interv*, Epub Nov 2016.
85. Goebel, B., et al., *Interventional left atrial appendage occlusion: added value of 3D transesophageal echocardiography for device sizing*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016. **32**(9): p. 1363-1370.
86. Schmidt-Salzmann, M., et al., *Improved Algorithm for Ostium Size Assessment in Watchman Left Atrial Appendage Occlusion Using Three-Dimensional Echocardiography*. *J Invasive Cardiol*, 2017. **29**(7): p. 232-238.
87. Yosefy, C., et al., *A New Method for Direct Three-Dimensional Measurement of Left Atrial Appendage Dimensions during Transesophageal Echocardiography*. *Echocardiography*, 2016. **33**(1): p. 69-76.
88. Al-Kassou, B., et al., *A comparison of two-dimensional and real-time 3D transoesophageal echocardiography and angiography for assessing the left atrial appendage anatomy for sizing a left atrial appendage occlusion system: impact of volume loading*. *EuroIntervention*, 2017. **12**(17): p. 2083-2091.
89. Nucifora, G., et al., *Evaluation of the left atrial appendage with real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography: implications for catheter-based left atrial appendage closure*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011. **4**(5): p. 514-23.
90. Shah, S.J., et al., *Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography of the left atrial appendage: initial experience in the clinical setting*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008. **21**(12): p. 1362-8.
91. Zhou, Q., et al., *Roles of real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in peri-operation of transcatheter left atrial appendage closure*. *Medicine (Baltimore)*, 2017. **96**(4): p. e5637.
92. Frangieh, A.H., et al., *Intracardiac versus transesophageal echocardiography for left atrial appendage occlusion with watchman*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017. **90**(2): p. 331-338.
93. Mehran, R., et al., *A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **44**(7): p. 1393-9.
94. Frangieh, A.H., et al., *Intracardiac versus transesophageal echocardiography for left atrial appendage occlusion with watchman*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016.

95. Boersma, L.V., et al., *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, 2017. **14**(9): p. 1302-1308.
96. Tzikas, A., et al., *Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug*. EuroIntervention, 2016. **11**(10): p. 1170-9.
97. Raphael, C.E., et al., *Residual leaks following percutaneous left atrial appendage occlusion: assessment and management implications*. EuroIntervention, 2017. **13**(10): p. 1218-1225.
98. Saw, J., et al., *Incidence and Clinical Impact of Device-Associated Thrombus and Peri-Device Leak Following Left Atrial Appendage Closure With the Amplatzer Cardiac Plug*. JACC Cardiovasc Interv, 2017. **10**(4): p. 391-399.
99. Aminian, A., et al., *Embolization of left atrial appendage closure devices: A systematic review of cases reported with the watchman device and the amplatzer cardiac plug*. Catheter Cardiovasc Interv, 2015. **86**(1): p. 128-35.
100. Chen, R., et al., *Assessment of Left Atrial Appendage Morphology and Function in Patients with Non-valvular Paroxysmal Atrial Fibrillation with Different Rhythms Using Real-Time 3D Transesophageal Echocardiography*. Ultrasound Med Biol, 2016. **42**(1): p. 118-24.
101. Coisne, A., et al., *Percutaneous left atrial appendage closure improves left atrial mechanical function through Frank-Starling mechanism*. Heart Rhythm, 2017. **14**(5): p. 710-716.
102. Parashar, A., E.M. Tuzcu, and S.R. Kapadia, *Cardiac Plug I and Amulet Devices: Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation*. J Atr Fibrillation, 2015. **7**(6): p. 1236.
103. Betts, T.R., et al., *Percutaneous left atrial appendage occlusion using different technologies in the United Kingdom: A multicenter registry*. Catheter Cardiovasc Interv, 2017. **89**(3): p. 484-492.
104. Lam, S.C., et al., *Left atrial appendage closure using the Amulet device: an initial experience with the second generation amplatzer cardiac plug*. Catheter Cardiovasc Interv, 2015. **85**(2): p. 297-303.
105. Gloekler, S., et al., *Early results of first versus second generation Amplatzer occluders for left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation*. Clin Res Cardiol, 2015. **104**(8): p. 656-65.
106. Freixa, X., et al., *Left atrial appendage occlusion: initial experience with the Amplatzer Amulet*. Int J Cardiol, 2014. **174**(3): p. 492-6.
107. Kleinecke, C., et al., *Twelve-month follow-up of left atrial appendage occlusion with Amplatzer Amulet*. Cardiol J, 2017. **24**(2): p. 131-138.
108. Saw, J. and M. Lempereur, *Percutaneous left atrial appendage closure: procedural techniques and outcomes*. JACC Cardiovasc Interv, 2014. **7**(11): p. 1205-20.
109. Tzikas, A. and M.W. Bergmann, *Left atrial appendage closure: patient, device and post-procedure drug selection*. EuroIntervention, 2016. **12 Suppl X**: p. X48-X54.
110. *AMPLATZER™ Amulet™ Left Atrial Appendage Occluder Randomized Controlled Trial*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02879448>.

## 8 Anhang

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Das Vorhofohr als Ausstülpung des linken Vorhofs. ....	18
Abb. 2: Entfalteter WATCHMAN™-Okkluder am Okkluderdraht mit Einführsystem.....	19
Abb. 3: WATCHMAN™-Okkluder dichtet linkes Vorhofohr ab.....	19
Abb. 4: TEE-Bild der transeptalen Punktion. ....	26
Abb. 5: TEE-Bild des Einführungskatheters im linken Vorhofohr..	26
Abb. 6: TEE-Bild des entfalteten WATCHMAN™-Okkluders im linken Vorhofohr .....	27
Abb. 7: Aufsicht auf den entfalteten WATCHMAN™-Okkluder im Vorhofohrostium mittels 3D-TEE. ....	27
Abb. 8: Prozentuale Verteilung des CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Scores in der gesamten Studienpopulation und in den 3 Gruppen. ....	32
Abb. 9: Prozentuale Verteilung des HAS-BLED Scores in der gesamten Studienpopulation und in den 3 Gruppen. ....	32
Abb. 10: Unterschiedliche Morphologien des Vorhofohres.....	33
Abb. 11: Durchschnittlicher Kompressionsgrad bezogen auf den maximalen Durchmesser des Vorhofohrostiums. ....	38
Abb. 12: Durchschnittlicher Kompressionsgrad bezogen auf die Devicegröße. .....	39
Abb. 13: Durchschnittliche Prozedurdauer in Minuten.....	39
Abb. 14: Durchschnittliche Durchleuchtungszeit in Minuten.....	40
Abb. 15: Durchschnittlicher Kontrastmittelverbrauch pro Implantation. ....	40
Abb. 16: Krankenhausaufenthalt in Tagen. ....	41
Abb. 17: Summe der Komplikationen, die jeweils während des Krankenhausaufenthaltes auftraten.....	43
Abb. 18: Rate der jeweiligen periinterventionellen Ereignisse. ....	44
Abb. 19: Prozent, der mit Okkluder versorgten Patienten, bei denen die Antikoagulation nach dem Kontroll-TEE in der 45-Tage-Verlaufskontrolle beendet werden konnte .....	48
Abb. 20: Vergleich der 3 Gruppen bezüglich der gerinnungshemmenden Therapie nach der WATCHMAN™-Okkluder-Implantation. ....	50

Abb. 21: Verlauf der gerinnungshemmenden Medikation nach Implantation des WATCHMAN™-Okkluders. ....	51
Abb. 22: Restfluss neben dem Okkluder gemessen mittels farbkodierter Duplexsonografie im TEE im Rahmen der 45-Tage-Verlaufskontrolle. ....	52
Abb. 23: Ereignisrate bei der 45-Tage-Verlaufskontrolle bei den Patienten, die mit WATCHMAN™-Okkluder versorgt wurden. ....	52

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifizierter EHRA-Score für Symptome, die durch Vorhofflimmern verursacht werden.....	8
Tabelle 2: CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Score.....	10
Tabelle 3: Jährliches Schlaganfall- und Thrombembolierisiko anhand des CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Scores.....	10
Tabelle 4: HAS-BLED Score.....	12
Tabelle 5: Basischarakteristika.....	34
Tabelle 6: Vorerkrankungen der Studienpopulation.....	36
Tabelle 7: Kennzahlen der Intervention.....	37
Tabelle 8: Aufgeschlüsselte Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen....	42
Tabelle 9: Periinterventionelle Komplikationen.....	43
Tabelle 10: Ergebnisse der 45-Tage-Verlaufskontrolle bei den Patienten, die mit einem WATCHMAN™-Okkluder versorgt werden konnten.....	47
Tabelle 11: Die gerinnungshemmende Medikation im Verlauf bei den Patienten, die einen WATCHMAN™-Okkluder erhalten hatten.....	50
Tabelle 12: Restfluss neben dem Okkluder.....	51
Tabelle 13: Basischarakteristika und Vorerkrankung der unterschiedlichen Register und Studien.....	66
Tabelle 14: Implantationserfolg der unterschiedlichen Register und Studien... ..	68
Tabelle 15: Anteil der jeweiligen Restflüsse neben dem Device in der vorliegenden Arbeit und in der PROTECT-AF Studie [82] bei der 45-Tage-Verlaufskontrolle.....	80



## 9 Danksagung

Besonderer Dank richtet sich hier zunächst an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Harald Mudra, Chefarzt der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin des Klinikums Neuperlach, für die Vergabe des hochinteressanten Themas und seine Geduld. Seine Unterstützung bei der Erstellung des Registers, der Auswertung der Ergebnisse, seine wertvollen fachlichen Ratschläge sowie die konstruktive Kritik haben wesentlich zum Erstellen und Gelingen der Arbeit beigetragen.

Ich danke zudem Fr. Setzer, die als Studienkoordinatorin viel Zeit und Mühe in die Pflege des Vorhofohrverschlussregisters investierte und jederzeit für Fragen und Anregungen zur Verfügung stand. Genauso gilt mein Dank dem gesamten Team des Herzkatheterlabores für die gewissenhafte Arbeit mit den Patienten und die gute Dokumentation.

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich meinen Eltern widmen, die mir mein Studium der Medizin ermöglichten und mir jederzeit geduldig und aufbauend während der Erstellung der vorliegenden Arbeit zur Seite standen.

Auch meinem Lebensgefährten, Michael Thalhammer, danke ich sehr. Er unterstützte mich durch konstruktive Kritik und durch passende Motivation zur richtigen Zeit.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Christine Krollmann, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Der interventionelle Vorhofohrverschluss als Alternative zur oralen Antikoagulation: Erste Ergebnisse und Verlaufsbeobachtungen bei 90 Patienten“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

24.04.2019, Ottobrunn

Christine Krollmann

---

Datum, Ort Unterschrift