

Städtisches Klinikum München GmbH – Klinikum Neuperlach
Lehrkrankenhaus der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Harald Mudra

**Langzeitverlauf von Patienten nach interventionellem
Vorhofohrverschluss inklusive serieller Analyse einer
transösophagealen Echokardiographie**

DISSERTATION

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

vorgelegt von Moritz Tobias Mörtl

aus München

2022

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Harald Mudra

Mitberichterstatter: PD Dr. Maximilian Pichlmaier
PD Dr. Sebastian Clauß
Prof. Dr. Eva Grill

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. Stephan Staubach
Dr. Henning Strohm

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.06.2022

Inhaltsverzeichnis

VERÖFFENTLICHUNGEN	- 8 -
1. EINLEITUNG	- 9 -
1.1. Vorhofflimmern	- 9 -
1.1.1. Pathophysiologie	- 9 -
1.1.2. Epidemiologie und Bedeutung	- 10 -
1.1.3. Detektion und Einteilung von Vorhofflimmern	- 11 -
1.1.4. Medikamentöse Therapieoptionen zur Schlaganfallprophylaxe	- 12 -
1.2. Vorhofohrverschluss allgemein	- 15 -
1.2.1. Physiologie und Pathophysiologie	- 15 -
1.2.2. Chirurgischer Vorhofohrverschluss	- 17 -
1.3. Kathetergestützter Vorhofohrverschluss (Left Atrial Appendage Occlusion – LAAO)	- 17 -
1.3.1. Technik und Eingriff	- 18 -
1.3.2. Indikationen des Vorhofohrverschlusses	- 19 -
1.3.3. Verschlussysteme	- 20 -
1.3.4. Antikoagulation nach Intervention	- 21 -
1.3.5. Langzeitverlauf und Komplikationen	- 22 -
2. ZIELSETZUNG	- 24 -
2.1. Langzeitverlauf – Restfluss neben dem Okkluder	- 24 -
2.2. Thrombenentstehung auf dem Device	- 24 -
2.3. Klinische Ereignisse	- 25 -
3. METHODEN	- 26 -
3.1. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	- 26 -
3.2. Erhebung klinischer Langzeitdaten	- 27 -
3.3. TEE-Untersuchungen	- 29 -
3.4. Statistische Analyse	- 32 -
	- 4 -

4. ERGEBNISSE	- 33 -
4.1. Patientencharakteristika	- 33 -
4.1.1. Patientencharakteristika bei Einschluss	- 33 -
4.1.2. Patientencharakteristika der Patienten mit TEE-Follow-up > 1 Jahr	- 36 -
4.2. Periprozedurale Daten und Komplikationen	- 36 -
4.2.1. Daten Vorhofohrverschluss	- 36 -
4.2.2. Periprozedurale Komplikationen	- 38 -
4.3. TEE-Follow-up nach 6 Wochen	- 39 -
4.4. Erhebung klinischer Langzeitdaten > 12 Monate	- 40 -
4.4.1. Klinische Langzeitereignisse	- 40 -
4.4.2. Medikamentöses Therapieregime	- 41 -
4.5. Langzeit-TEE-Ergebnisse > 12 Monate	- 42 -
4.5.1. Baseline	- 42 -
4.5.2. Device-Position im LAA und LAA-Thrombosierungsrate	- 43 -
4.5.3. Restfluss neben dem Okkluder	- 45 -
4.5.4. Device-assoziierte Thrombusbildung (DRT)	- 50 -
4.5.5. Assoziation Schlaganfall und Langzeit-TEE-Ergebnisse	- 53 -
4.5.6. Device-Materialschäden	- 53 -
5. DISKUSSION	- 54 -
5.1. Device-assoziierte Thrombusbildung	- 55 -
5.2. Restfluss neben dem Okkluder	- 57 -
5.3. Limitationen	- 61 -
6. SCHLUSSFOLGERUNGEN	- 62 -
7. LITERATURVERZEICHNIS	- 63 -
8. TABELLENVERZEICHNIS	- 69 -
9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	- 70 -

10. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 71 -
11. DANKSAGUNG	- 72 -
12. CURRICULUM VITAE	- 73 -
13. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	- 74 -

Gewidmet

Meinem Vater

Dr. Falk Mörtl

†

VERÖFFENTLICHUNGEN

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits im Journal „Heart Rhythm“ und im Rahmen von Poster Präsentationen vorab veröffentlicht:

Staubach S, Schlatterbeck L, **Mörthl M**, Strohm H, Hoppmann P, Laugwitz KL, et al. *Long-term transesophageal echocardiography follow-up after percutaneous left atrial appendage closure*. Heart Rhythm. 2020;17(5 Pt A):728-33.

Staubach S, **Mörthl M**, Strohm H, Krollmann C, Mudra H. *Persisting leaks after left atrial appendage occlusion: long-term transesophageal echocardiography follow-up and outcome*. 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie; Mannheim 2019.

Staubach S, **Mörthl M**, Strohm H, Krollmann C, Mudra H. *Impact of residual leaks and device-associated thrombus after left atrial appendage occlusion: long-term transesophageal follow-up and clinical outcome*. Kongress der European Society of Cardiology (ESC); Paris 2019.

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit handelt von strukturierten Nachuntersuchungen und dem Langzeitverlauf von Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen ein interventioneller Verschluss des linken Vorhofohrs erfolgte.

Einleitend wird zunächst kurz ein Überblick über die Pathophysiologie des häufig auftretenden Vorhofflimmerns und die bestehenden Therapieverfahren gegeben. Im Anschluss werden die Technik des Vorhofohrverschlusses detailliert dargelegt und verschiedene Devices und ihre Unterschiede vorgestellt sowie die Relevanz für den klinischen Alltag erläutert.

1.1. Vorhofflimmern

1.1.1. Pathophysiologie

Durch externe Einflüsse, wie zum Beispiel die hypertensive Herzerkrankung infolge einer bestehenden und oft nur unzureichend kontrollierten arteriellen Hypertonie, kommt es im linken Vorhof zu einem schleichenden strukturellen Umbau der extrazellulären Matrix, einhergehend mit Fibrose und Dilatation des Vorhofs (1). Aus diesem Prozess resultiert in der Folge eine elektrische Dissoziation zwischen benachbarten Herzmuskelsträngen und dem lokalen Reizleitungssystem (2). Durch Ausbildung von Reentry-Kreisläufen kann dann Vorhofflimmern entstehen (3). Diese zellulären Umbauprozesse treten oft schon vor der klinischen Manifestation eines Vorhofflimmerns auf und scheinen bis zu einem gewissen Grad nicht mehr reversibel zu sein (1, 4).

Aus diesen Veränderungen von Struktur und Funktion des Vorhofs resultieren jene Bedingungen, die die Ausbildung von Thromben begünstigen (5).

Assoziiert mit der Entstehung von Vorhofflimmern sind einerseits kardiovaskuläre Ursachen wie arterielle Hypertonie, strukturelle Herzerkrankungen, Klappenerkrankungen und ein stattgehabter Myokardinfarkt. Auf der anderen Seite finden sich aber auch andere, vom Herzen unabhängige Faktoren wie eine genetische

Prädisposition, eine Überfunktion der Schilddrüse, Übergewicht, ein höheres Lebensalter, COPD, Diabetes mellitus, obstruktives Schlafapnoesyndrom, chronische Niereninsuffizienz sowie Nikotin- und Alkoholabusus (6).

1.1.2. Epidemiologie und Bedeutung

Vorhofflimmern ist eine Erkrankung, die weltweit zunimmt (7). Im Jahr 2010 wiesen 33,5 Millionen, im Jahr 2016 dann bereits 43,6 Millionen Menschen weltweit Vorhofflimmern auf (7, 8). Die Prävalenz pro 100.000 Einwohnern betrug bei Männern 596,2 und bei Frauen 373,1, wobei Nordamerika hierbei die höchste und die Asien-Pazifik-Region die niedrigste Prävalenz aufwies (7).

In Europa beträgt derzeit das Lebenszeitrisiko für 55-Jährige an Vorhofflimmern zu erkranken 37% (8). Während im Jahr 2016 7,6 Millionen Europäer an Vorhofflimmern erkrankt waren, wird die Zahl der von Vorhofflimmern Betroffenen für das Jahr 2060 auf circa 14,4 Millionen geschätzt (9).

Mit der zunehmenden Überalterung der Gesellschaft in Industrienationen wird das Vorhofflimmern somit in Zukunft ein immer noch häufigeres Erkrankungsbild werden, da die Prävalenz mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt (7, 10).

Durch Vorhofflimmern steigt das Mortalitätsrisiko der Betroffenen unabhängig vom Alter auf das 1,5- bis 1,9-fache an, wobei – im Gegensatz zu vielen anderen kardiovaskulären Erkrankungen – hier Frauen stärker betroffen sind als Männer (11). Die Wahrscheinlichkeit, an einem Schlaganfall zu versterben, kann bei Patienten mit Vorhofflimmern zwar durch eine blutgerinnungshemmende Therapie reduziert werden. Andere kardiovaskuläre Todesursachen wie zum Beispiel die daraus resultierende Herzinsuffizienz bleiben trotz leitliniengerechter Therapie häufig (6, 12).

Tod, Schlaganfall, eine Beeinträchtigung der Lebensqualität, Depression, eine linksventrikuläre Dysfunktion sowie kognitiver Verfall und vaskuläre Demenz – all diese schwerwiegenden Folgen sind mit dem Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert (6, 13-18).

Durch das erhöhte Morbiditätsrisiko wird das Gesundheitssystem durch direkte und indirekte Kosten stark belastet, wobei hier von einer weiteren Zunahme der Kosten ausgegangen werden muss, bis flächendeckend geeignete Präventions- und Behandlungsmaßnahmen umgesetzt werden können (19, 20).

1.1.3. Detektion und Einteilung von Vorhofflimmern

Grundlage der Diagnostik beim Verdacht auf Vorhofflimmern ist neben der zielgerichteten Anamnese und körperlichen Untersuchung eine elektrokardiographische Untersuchung. Hierbei lässt sich entweder im 12-Kanal-EKG oder bei intermittierend auftretendem Vorhofflimmern im Langzeit-EKG das typische Muster für Vorhofflimmern feststellen: absolut arrhythmische RR-Intervalle bei gleichzeitigem Fehlen von P-Wellen (8). Der Patient kann dabei prinzipiell symptomatisch im Sinne von Palpitationen, Dyspnoe oder Müdigkeit oder auch völlig asymptomatisch sein. Stilles (asymptomatisches) Vorhofflimmern ist häufig und oft mit schwerwiegenderen Folgen vergesellschaftet (21, 22).

Anhand von Dauer und Art der spontanen Remission lassen sich fünf Typen von Vorhofflimmern unterscheiden (6, 8):

Erstmalig diagnostiziertes Vorhofflimmern

Paroxysmales Vorhofflimmern: selbst-terminierend in bis zu 7 Tagen oder Intervention (medikamentös/elektrisch) innerhalb von bis zu 7 Tagen

Persistierendes Vorhofflimmern: Dauer > 7 Tage, kann aber noch terminiert werden

Langanhaltendes, persistierendes Vorhofflimmern: ≥ 1 Jahr, bevor eine Entscheidung bezüglich einer Rhythmuskontrolle erfolgt

Permanentes Vorhofflimmern: akzeptiertes Vorhofflimmern, z.B. bei unmöglicher Rhythmuskontrolle

Bei vielen Patienten werden die initial kürzeren Phasen, in denen Vorhofflimmern paroxysmal auftritt, über die Zeit länger, bis Vorhofflimmern dann dauerhaft bestehen kann. Dass Vorhofflimmern nur paroxysmal über einen langen Beobachtungszeitraum auftritt, ist eher selten (23).

1.1.4. Medikamentöse Therapieoptionen zur Schlaganfallprophylaxe

Neben der Rhythmus- und Frequenzkontrolle zur Reduzierung der Symptomatik ist die Hauptsäule der Therapie bei Vorhofflimmern die Prävention von systemischen Embolien durch Hemmung der Blutgerinnung. In den meisten Fällen werden hierzu orale Antikoagulantien eingesetzt. Ihr konsequenter Einsatz kann das Risiko für die Entstehung eines Schlaganfalls deutlich reduzieren (24).

Als orale Antikoagulantien werden dabei sowohl Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Phenprocoumon oder Warfarin, als auch direkte orale Antikoagulantien (DOAK) wie der direkte Thrombininhibitor Dabigatran und die Faktor Xa-Hemmer Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban genutzt (25-28). Der Gebrauch von DOAK bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern nimmt seit ihrer Zulassung stark zu (29). Gründe dafür sind die geringere Rate schwerer Blutungskomplikationen (in erster Linie Hirnblutungen) im Vergleich zu VKA und die Tatsache, dass es keines konsequenten Monitorings der Gerinnungsparameter bedarf.

Da dem hohen Benefit durch den Einsatz oraler Antikoagulantien ein erhöhtes Blutungsrisiko gegenübersteht, muss vor dem Therapiebeginn eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Zur Anwendung kommen hier klinische Risikoscores wie der CHA₂DS₂-VASc-Score (sh. Tabelle 1) zur Stratifizierung des Schlaganfallrisikos und der HAS-BLED-Score (sh. Tabelle 2) zur Erhebung des Risikos für Blutungen (30, 31).

Patienten ohne Risikofaktoren für einen Schlaganfall (CHA₂DS₂-VASc-Score 0) benötigen keine blutverdünnende Therapie mit OAK. Ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 1 bei Männern und ≥ 2 bei Frauen muss von einem erhöhten Schlaganfallrisiko ausgegangen werden. Diese Patienten profitieren von einer Behandlung mit oralen Antikoagulantien (6, 32).

CHA₂DS₂-VASc-Score mit Punktezahl	
Congestive heart failure	+ 1
Hypertension > 140 / 90 mmHg	+ 1
Age ≥ 75 years	+ 2
Diabetes mellitus	+ 1
Previous Stroke, transient ischemic attack or thromboembolism	+ 2
Vascular disease (previous myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque)	+ 1
Sex category (female)	+ 1

Tabelle 1: CHA₂DS₂-VASc-Score mit Punktezahl

Um lebensbedrohliche Blutungen unter antikoagulatorischer Therapie zu vermeiden, müssen Risikopatienten identifiziert werden. Neben dem bereits erwähnten HAS-BLED-Score können auch andere Score-Systeme wie z.B. der ABC-Score genutzt werden, der neben dem Patientenalter und der Blutungsgeschichte auch die Biomarker Hämoglobin, Wachstumsdifferenzierungsfaktor 15 (GDF-15) und hochsensitives Troponin T (cTnT-hs) nutzt (33).

Die Risikofaktoren für Blutungskomplikationen und für Schlaganfälle decken sich zum Teil (34). Unter anderem deswegen sollte ein erhöhtes Blutungsrisiko nicht immer zu einer Beendigung bzw. zu einem Verzicht auf die Antikoagulation führen. Stattdessen sollten veränderbare Faktoren, die zu einer erhöhten Blutungsneigung führen können, erkannt und möglichst optimiert werden (6).

Sollte das Risiko schwerer Blutungskomplikationen den Nutzen der Antikoagulation überwiegen, müssen andere Therapiekonzepte evaluiert werden. Hierzu stellt der perkutane interventionelle Vorhofverschluss eine gute Alternative dar.

HAS-BLED-Score mit Punktezahl	
Hypertension	+ 1
Abnormal renal / liver function	+ 1
Stroke	+ 1
Bleeding history or predisposition	+ 1
Labile INR	+ 1
Elderly (> 65 years)	+ 1
Drugs / alcohol concomitantly	+ 1

Tabelle 2: HAS-BLED-Score mit Punktezahl

1.2. Vorhofohrverschluss allgemein

1.2.1. Physiologie und Pathophysiologie

Das linke Vorhofohr ist eine Ausstülpung des linken Atriums und entwickelt sich durch Adsorption der ursprünglichen Lungenvenen. Den Eintritt in das Vorhofohr findet das Blut durch eine zirkumskripte, oft ovale Öffnung – das Ostium. Diese ist zwischen der Einmündung der Pulmonalvenen und dem Mitralanulus gelegen. Größe und Konfiguration des LAA sowie die Beziehung zu umliegenden Strukturen können jedoch sehr variabel sein (35, 36).

Meistens reicht das Vorhofohr von der vorderen bis zu den seitlichen Wänden des linken Vorhofs. Seine Spitze liegt dabei über dem linken Anteil des rechtsventrikulären Ausflusstraktes oder dem Truncus pulmonalis sowie dem Hauptstamm der Koronararterien (36).

Vom Hauptkörper des Vorhofohrs können unabhängig von Alter oder Geschlecht Ausstülpungen vorhanden sein, die sogenannten „lobes“. Am häufigsten treten hierbei zwei lobes auf, wobei auch bis zu vier Stück möglich sind (35). Mehrere lobes scheinen hierbei auch ein unabhängig erhöhtes Risiko für eine Thrombusbildung darzustellen (37).

Anhand der Morphologie kann das Vorhofohr in vier Subtypen unterteilt werden: „Kaktus“, „Chickenwing“, „Windsack“ und „Broccoli“, deren Charakteristika in Tabelle 3 dargestellt werden (36). „Chickenwing“ stellt hierbei zwar die häufigste Konfigurationsform dar, geht aber am wenigsten mit einem erhöhten Risiko für ein thromboembolisches Ereignis einher. Das höchste Risiko für einen Schlaganfall oder eine TIA hat die Erscheinungsform „Broccoli“ (38).

Innen wird die Oberfläche des Vorhofohrs durch die Musculi pectinati geprägt, deren Konfiguration einem federartigen Palmenblatt ähnelt (36).

Anatomisch kommt es bei Patienten mit Vorhofflimmern zu einer Strukturveränderung des Vorhofohrs mit Dilatation, endokardialen Verdickungen durch fibrotisches und elastisches Gewebe sowie einem Rückgang der Anzahl der Musculi pectinati (39).

„Kaktus“	Dominanter, zentraler Lobus mit darunter und darüber abgehenden, untergeordneten Lappen
„Chickenwing“	Dominanter Lappen mit sichtbarer Biegung im proximalen oder medialen Anteil, auf sich selbst in einigem Abstand vom Ostium aus zurückklappenden, ggf. zweiter Lappen
„Windsack“	Dominanter Lobus als Primärstruktur, Variationen in Lokalisation und Anzahl der weiteren Zweit- und Drittlappen
„Broccoli“	Kurze Gesamtlänge, viele komplexe interne Charakteristika, variable Anzahl an Lobi ohne einen dominanten Lobus, irreguläre Form des Ostiums

Tabelle 3: Charakteristika LAA-Erscheinungsbild

Physiologisch kontrahiert sich das gesamte linke Atrium einschließlich Vorhofohr. Es kommt zu einem ausreichenden Blutfluss, die Gefahr einer Thrombusbildung im LAA ist bei Sinusrhythmus äußerst gering.

Bei Vorhofflimmern dagegen kommt es zu einer Abnahme der Vorhofohrkontraktilität und Flussgeschwindigkeit sowie zur Initiation eines Umbauprozesses. Das Vorhofohr kontrahiert sich kaum noch. Es kommt zur Blutstase, wodurch schon nach wenigen Tagen Thromben entstehen können (36, 40). In einer TEE-Studie konnten bei Patienten mit einem großen Vorhofdurchmesser und einem CHADS(2)-Score größer gleich 2 sogar unter Antikoagulation im LAA entstandene Thromben nachgewiesen werden (41).

In einer Metaanalyse von Studiendaten bei Operationen, transösophagealen Echokardiographien und Autopsien konnte nachgewiesen werden, dass sich bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern 91% der Thromben im linken Vorhofohr befinden (42).

Die Überlegung liegt somit nahe, das linke Vorhofohr als Hauptquelle von Thromben bei Vorhofflimmern vom Blutfluss auszuschließen.

1.2.2. Chirurgischer Vorhofohrverschluss

Die Idee, das LAA im Rahmen einer Valvulotomie der Mitralklappe operativ zu verschließen, gab es bereits in den 1930er Jahren (42). Im Oktober 1955 erkannten Belcher und Somerville, dass bei Patienten mit systemischen Embolien nach Mitralklappenoperationen oft Thromben im Vorhofohr nachzuweisen waren. Als Konsequenz forderten sie einen chirurgischen Verschluss, insofern das Vorhofohr ein großes Volumen besitze (43).

Die chirurgische Resektion des linken Vorhofohrs wurde jedoch nur selten durchgeführt, dann aber meist in Kombination mit anderen herzchirurgischen Eingriffen wie zum Beispiel im Rahmen der MAZE-Operation oder beim Ersatz oder der Rekonstruktion einer Mitralklappe (42, 44, 45). Das mag auch daran liegen, dass es bis heute keine eindeutige, übereinstimmende Studienlage zum Erfolg des chirurgischen Vorhofohrverschlusses gibt und der Eingriff eine hoch-invasive Maßnahmen darstellt (46).

Mit dem LARIAT-Device wurde 2011 ein Verfahren vorgestellt, das eine Ligation des Vorhofohrs durch eine Kombination aus perkutanem endokardialem und epikardialem Zugang ohne Thorakotomie kombiniert (47). Auch hier scheint ein effektiver Vorhofohrverschluss bei gleichzeitig akzeptablen periprozeduralen Risiken möglich zu sein (48). Im Gegensatz zum rein perkutanen, interventionellen Vorhofohrverschluss ist dieses Verfahren jedoch wesentlich invasiver.

1.3. Kathetergestützter Vorhofohrverschluss (Left Atrial Appendage Occlusion – LAAO)

Die medikamentöse Schlaganfallprophylaxe bietet zwar eine adäquate Möglichkeit, das Schlaganfallrisiko zu minimieren. Anhand der Überlappung der Prädiktoren für das Schlaganfallrisiko (CHA₂DS₂-VASc-Score) und des Blutungsrisikos (HAS-BLED-Score) lässt sich jedoch das Hauptproblem bereits absehen: mit einem erhöhten Risiko für einen Schlaganfall steigt auch gleichzeitig die Blutungswahrscheinlichkeit. Somit kann bei einigen Patienten mit einem hohen Schlaganfallrisiko aufgrund der ebenfalls erhöhten Blutungsneigung eine Antikoagulation kontraindiziert sein. Der

häufigste Grund für eine absolute Kontraindikation sind dabei stattgehabte zerebralen Blutungen (49).

In einer Auswertung des weltweiten, prospektiven GARFIELD-Registers gelangen die Autoren abschließend zu der Einschätzung, dass Patienten mit einem niedrigen Schlaganfallrisiko bezüglich einer VKA-Therapie über- und solche mit einem hohen Schlaganfallrisiko unterversorgt sind, diese also oft nicht entsprechend ihren Risiko-Scores und den Guidelines therapiert werden (50).

Neben dem erhöhten Blutungsrisiko muss jedoch auch die relativ geringe Therapieadhärenz (definiert als $\geq 80\%$ der Tage durch adäquat dosierte OAK abgedeckt) der Patienten unter einer Therapie mit oralen Antikoagulantien beachtet werden, die zwischen 47,5% bei direkten oralen Antikoagulantien und 40,2% bei Vitamin – K – Antagonisten liegt. Gerade für Patienten mit einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score ≥ 2 wäre dabei eine größere Adhärenz zur effektiven Prophylaxe systemischer Embolien von besonderer Bedeutung (51).

Unter Berücksichtigung dieser Limitierungen der aktuellen Standardtherapie und im Wissen um die häufigste Lokalisation von Vorhofthromben wurde eine neue Technik implementiert: der perkutane, kathetergestützte Vorhofohrverschluss mittels eines implantierbaren Devices – der sogenannte LAA-Okkluder.

1.3.1. Technik und Eingriff

Das erste zugelassene System war das WATCHMAN-Verschlussystem der Firma Boston Scientific™. Es besteht aus einem selbst expandierenden Nickel-Titan-Rahmen mit lateralen Widerhaken. Bespannt ist dieser Rahmen auf seiner ins Atrium gerichteten, konvexen Seite mit einer semipermeablen Polyestermembran. Diese dichtet das Vorhofohr zunächst nur in Richtung des Atriums ab, führt aber nach Thrombosierung des LAA und Endothelialisierung der Okkluderoberfläche zu einem gänzlichen Verschluss in beide Richtungen. Das WATCHMAN-Device kann in verschiedenen Durchmessern von 21 bis 33 mm implantiert werden, je nach Größe des LAA-Ostiums (52, 53).

Präinterventionell findet eine TEE-Untersuchung statt, um Thromben im Vorhofohr auszuschließen und die anatomische Beschaffenheit des Vorhofohres zu vermessen. Es erfolgt die Auswahl der geeigneten Größe des LAA-Verschlussdevices, wobei nach Implantation eine Kompression von 10 – 30% erreicht werden soll (54). Der eigentliche Eingriff erfolgt im Herzkatheterlabor. Er kann entweder nur in Lokalanästhesie mit Sedierung oder in Kombination mit einer Allgemeinnarkose durchgeführt werden. Neben dem Herzkatheterpersonal und dem Interventionalisten wird zusätzlich noch ein erfahrener Kardiologe benötigt, der während des Eingriffs die obligate transösophageale Echokardiographie durchführt (55).

Es erfolgt nun die Punktion der Vena femoralis in der durch Lokalanästhesie betäubten rechten Leiste in Seldingertechnik sowie nach Punktion des interatrialen Septums die Platzierung eines steifen Führungsdrahtes in die linke, obere Pulmonalvene. Dann erfolgt vor der Device-Implantation die angiographische Darstellung des Vorhofohres, meist über einen Pigtail-Katheter. Nach Wechsel des Pigtail-Katheters gegen die großlumige (12-14 French) Führungsschleuse mit dem hierin geladenen Device, erfolgt dessen Platzierung durch Vorschieben unter fluoroskopischer und TEE-Führung. Nach Kontrolle des korrekten Sitzes, Durchführung mindestens eines Zugtests zur Feststellung eines sicheren Sitzes und genauer Vermessung des Device in vier Ebenen hinsichtlich Kompressionsgrad und Dichtigkeit als Ausdruck der suffizienten Funktion wird das Führungskabel vom Device abgeschraubt. Bis zu diesem Zeitpunkt wäre auch noch eine Repositionierung oder gar ein Wechsel des Device (gegebenenfalls mit größerem Durchmesser) möglich (52, 53, 56).

1.3.2. Indikationen des Vorhofohrverschlusses

Der interventionelle Vorhofohrverschluss ist bezüglich der Schlaganfallprävention einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten nicht unterlegen (56, 57). Trotzdem wird in den europäischen Leitlinien von 2016 und auch von 2020 noch zurückhaltend eine Klasse-IIb-Level-B-Empfehlung für den perkutanen Vorhofohrverschluss bei Patienten mit Vorhofflimmern und Kontraindikationen für eine Langzeittherapie mit Antikoagulantien ausgesprochen (6, 8). In Amerika erhielt das WATCHMAN-Device

als erstes Vorhofohrverschlussdevice erst 2015 eine FDA Genehmigung. Im Update der amerikanischen AHA / ACC / HRS-Leitlinie für Vorhofflimmern wird im Rahmen einer IIb-Empfehlung konstatiert, dass ein perkutaner LAA-Verschluss bei Patienten mit Vorhofflimmern, einem erhöhten Schlaganfallrisiko und Kontraindikationen für eine Langzeitantikoagulation in Betracht gezogen werden kann (58).

Leider besteht im Moment noch kein wissenschaftlicher Konsens darüber, was als absolute beziehungsweise relative Kontraindikationen für eine OAK Therapie gelten soll, so dass die genauen Indikationen für einen LAA Verschluss von den

Leitlinienkommissionen noch weiter detailliert definiert werden müssen (59, 60). Als absolute Kontraindikationen für orale Antikoagulantien führt die ESC-Leitlinie für Vorhofflimmern von 2020 jedoch aktive schwere Blutungen, damit assoziierte Begleiterkrankungen (z.B. eine relevante Thrombozytopenie oder eine schwere Anämie) sowie kürzlich stattgehabte, schwere Blutungsereignisse auf (8).

Obwohl initial dafür gedacht, werden also Vorhofohrverschlussysteme (noch) nicht als gleichwertiger Ersatz für eine OAK-Therapie bei allen Patienten mit Vorhofflimmern empfohlen und eingesetzt.

Bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Therapie mit oralen Antikoagulantien oder bei solchen Patienten, die unter einer Therapie mit OAK einen Schlaganfall erlitten haben, ist der kathetergestützte Vorhofohrverschluss jedoch eine gute Alternative und sollte den Patienten angeboten werden (6, 61).

1.3.3. Verschlussysteme

Neben dem WATCHMAN-Device der Firma Boston Scientific wurden auch noch andere Vorhofohrverschlussysteme entwickelt (62). Von der Häufigkeit der Verwendung sind hier für Europa vor allem der Amplatzer bzw. Amulet-Okkluder und für Asien das Lambre-Device zu nennen. Weitere CE geprüfte Vorhofohrverschlussysteme sind Occlutech und Coherex (53).

Der Unterschied der Systeme besteht unter anderem in der Anzahl ihrer Komponenten. Während das WATCHMAN-Device nur mit einem Schirm arbeitet, besteht der Amulet-Okkluder aus zwei Komponenten: am Lobe sind die Widerhaken

montiert, der Disc ist mit diesem fest verbunden und schließt das LAA-Ostium ab. Das Amulet – Device soll somit besonders für kleine LAA geeignet sein (63). Andere Devices mit zwei Komponenten sind auch Lambre - und das WaveCrest - System.

Zum WATCHMAN-Device bestehen die bislang einzigen Daten einer randomisierten Vergleichsstudie mit dem Komparator Warfarin. Darüber hinaus sind bis jetzt zahlreiche Registeranalysen sowohl mit dem Amplatzer- als auch dem WATCHMAN-Device zur Sicherheit und Effektivität durchgeführt worden (64, 65). Vergleichende Registerstudien zeigen ähnliche Erfolgsraten auch bei den anderen Devices (66). Randomisierte Vergleichsstudien mit DOAK's als Komparator werden aktuell durchgeführt, sind aber noch nicht publiziert. Von der Firma Boston Scientific steht seit 2015 auch eine Weiterentwicklung des WATCHMAN-Device zur Verfügung, der WATCHMAN FLX (67, 68), der momentan ebenfalls in randomisiertem Studiendesign gegen DOAK's verglichen wird (CHAMPION-AF-Studie).

1.3.4. Antikoagulation nach Intervention

Das Antikoagulationsregime nach einem interventionellen Vorhofohrverschluss ist nicht einheitlich geregelt, besteht jedoch meist aus einer variablen Kombination von (D)OAK und Thrombozytenaggregationshemmern oder dualer Plättchenhemmertherapie (DAPT) und sollte dem individuellen Patientenrisiko angepasst werden (69).

So schlägt Boston Scientific im Moment drei Möglichkeiten zur Therapie nach Implantation des WATCHMAN FLX vor (70):

- Clopidogrel und Aspirin für mindestens 3 Monate, anschließend Aspirin Monotherapie für weitere 9 Monate
- (N)OAC und Aspirin für 45 Tage, dann Clopidogrel und Aspirin bis mindestens 3 Monate nach der Implantation, anschließend Aspirin Monotherapie für weitere 9 Monate
- (N)OAC und Aspirin bis mindestens 3 Monate nach der Implantation, anschließend Aspirin Monotherapie für weitere 9 Monate

Die initialen Therapieschemata nach interventionellem Vorhofohrverschluss mit dem WATCHMAN-Device waren VKA und Aspirin für 45 Tage, danach DAPT mit Clopidogrel und Aspirin für 6 Wochen, anschließend eine ASS-Monotherapie lebenslang (64, 71). Die Auswertung der Studien PROTECT-AF, PREVAIL, CAP und CAP2 ergab das Auftreten eines Thrombus auf dem Okkluder (Device related Thrombus = DRT) bei 3,74% der Patienten (72). In der EWOLUTION-Studie konnte bezüglich der Wahrscheinlichkeit eines DRT kein Unterschied bei Patienten mit plättchenhemmender Therapie vs. VKA festgestellt werden (65). Der Einsatz von DOAK wurde unter anderem im RELEXAO- und EWOLUTION-Register untersucht (65, 73). Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die Empfehlungen für das WATCHMAN FLX-Device erweitert (70).

Aufgrund der oben genannten Antikoagulationsregimes erfolgt 45 Tage und 3 Monate nach Implantation eine transösophageale Echokardiographie. Je nach Befund (Fluss neben dem Okkluder/ Thrombusbildung) kann die blutgerinnungshemmende Therapie dann adaptiert werden. Vom Hersteller wird ferner dem behandelnden Arzt auch die Option offengehalten, Aspirin nach 12 Monaten ggf. vollständig abzusetzen (70).

1.3.5. Langzeitverlauf und Komplikationen

In seltenen Fällen können periprozeduralen Komplikationen eintreten. Davon abgegrenzt werden müssen postprozedurale Ereignisse bzw. unzureichende Implantationsergebnisse.

In 0,4% der Fälle kann es zum Beispiel zu einer direkten Perforation des Herzens kommen und sich damit ein Perikarderguss bis hin zur akuten Perikardtamponade ausbilden. Letztere stellt sicher eine der schwerwiegendsten und am akutesten behandlungsbedürftigen Komplikationen dar, während ein geringer Perikarderguss lediglich meist nur einer engeren echokardiographischen Kontrolle bedarf. Auch kann im Zusammenhang mit dem Eingriff in seltenen Fällen ein Schlaganfall auftreten (57, 74).

Relativ häufig mit 14% nach 6 Monaten und 7% nach einem Jahr ist ein persistierender atrialer Septumdefekt, der allerdings aufgrund seiner geringen Größe meist keine klinische Relevanz aufweist (75). Die Zahlen des LAARGE-Registers zeigen unabhängig von den verwendeten Devices aber, dass schwere Komplikationen innerhalb des ersten Jahres mit 1,3% (Schlaganfall / TIA) bzw. 1,6% (schwere Blutungen) eher selten auftreten (76).

Trotzdem können in seltenen Fällen in der Folgezeit trotz Okklusion des Vorhofohres thromboembolische Ereignisse auftreten. Nach Ausschluss extrakardialer Ursachen wie z.B. einer Karotisstenose muss eine erneute transösophageale Echokardiographie zur Beurteilung des Langzeitergebnisses erfolgen. Als Ursache kommen dabei eine Thrombusbildung auf dem Okkluder oder ein unzureichend verschlossenes Vorhoffohr mit persistierendem Restfluss neben dem Okkluder in Frage. Deren Auftreten ist bis zu einem Jahr nach Implantation häufig untersucht und ausgewertet worden; das Schlaganfallrisiko scheint sich dabei sowohl durch einen Restfluss neben als auch durch Thromben auf dem Okkluder eher zu erhöhen (65, 72, 77-80).

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen sehr wenige Langzeitdaten (> 12 Monate) nach interventionellem Vorhofohrverschluss vor, die eine transösophageale Untersuchung zur Beurteilung des Okkluders beinhalten.

Somit sind kaum valide Aussagen über einen Zeitraum zu treffen, in dem die gerinnungshemmende Medikation auf ein Minimum reduziert wurde (Aspirin Monotherapie oder gar keine Therapie mehr).

Hierzu werden dringend weitere Studien benötigt um zu klären, inwiefern sich Thromben auf dem Verschlussdevice und ein Restfluss neben dem Vorhoffohrokluder nach > 12 Monaten verhalten und welchen Einfluss das auf echokardiographische Untersuchungen und das medikamentöse Therapieregime haben kann.

Diese Arbeit soll einen Beitrag hierzu leisten.

2. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, anhand von Nachbeobachtungen einschließlich transösophagealer Untersuchungen jenseits von 12 Monaten Langzeitergebnisse bei unseren Patienten, die sich zuvor einem interventionellen Verschluss des linken Vorhofohrs zur Thromboembolieprophylaxe unterzogen hatten, zu erheben und diese mit dem klinischen Verlauf zu korrelieren.

2.1. Langzeitverlauf – Restfluss neben dem Okkluder

Der Verlauf von Restfluss neben dem Okkluder (PDL, Peri-Device Leak) bis zu einem Jahr ist in bildgebenden Studien gut untersucht. Bis jetzt existieren jedoch nur wenige Arbeiten zum Langzeitverlauf > 12 Monaten nach Vorhofohrverschluss. Unser Ziel war es, die Entstehung und den Verlauf von Restflüssen nach LAA-Okkluder-Implantation auch nach > 12 Monaten zu beobachten, um potentiell klinisch relevante Ereignisse, die daraus resultieren, zu erfassen.

Außerdem wurde evaluiert, ob es im Langzeitverlauf zu einem de-novo-Fluss neben dem Okkluder kam und wie sich ein bereits existierender Fluss neben dem Okkluder im Langzeit-Follow-up verhält. Hierbei stellte sich für uns auch die Frage, ob vorbestehende anatomische, periprozedurale oder sonstige Faktoren wie zum Beispiel die Medikation einen relevanten Einfluss auf die Leaks und ihren Verlauf haben.

2.2. Thrombenentstehung auf dem Device

Eine weitere Komplikation des interventionellen perkutanen Vorhofohrverschlusses kann die Entstehung von Thromben auf der Okkluderoberfläche sein. Auch hier bestehen nur wenige Daten (81, 82), ob sich auch nach > 12 Monaten neue Thromben der Okkluderoberfläche anhaften, so dass auch dieser Aspekt ausgewertet wurde.

2.3. Klinische Ereignisse

Um Aussagen über Effektivität und Sicherheit des Vorhofohrverschlusses treffen zu können, müssen Komplikationen und assoziierte Folgeerkrankungen auch im Langzeitverlauf erfasst werden. Hierzu gehören:

- Auftreten von Schlaganfall, TIA und peripherer Embolie
- Auftreten von Komplikationen (Perikardtamponade, starke Blutung, Perikarditits, Perikarderguss, sonstige Device – bezogene Komplikationen)
- Tod aufgrund kardiovaskulärer oder sonstiger Ursache innerhalb des beobachteten Zeitraums

3. Methoden

3.1. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten der München Klinik Neuperlach, bei denen ein mindestens 12 Monate zurückliegender perkutaner Vorhofohrverschluss durchgeführt wurde. Alle eingeschlossenen Patienten waren mindestens 18 Jahre alt und durften keine absoluten Kontraindikationen gegen eine TEE-Untersuchung aufweisen.

Ausgeschlossen wurden jene Patienten, bei denen eine Implantation nicht erfolgreich gewesen war (n = 13).

Vor Einschluss der Patienten wurde die Studie bei der Ethikkommission an der LMU eingereicht. Unter Vorsitz von Prof. Eisenmenger wurde unsere Studie positiv beurteilt und die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkannt (Projektnummer 18-067).

Zu jeder Zeit wurden die Regeln und Spezifikationen der Deklaration von Helsinki eingehalten. Alle Patienten wurden über die notwendigen Untersuchungen und Datenerhebungen aufgeklärt und gaben schriftlich ihre Einwilligung.

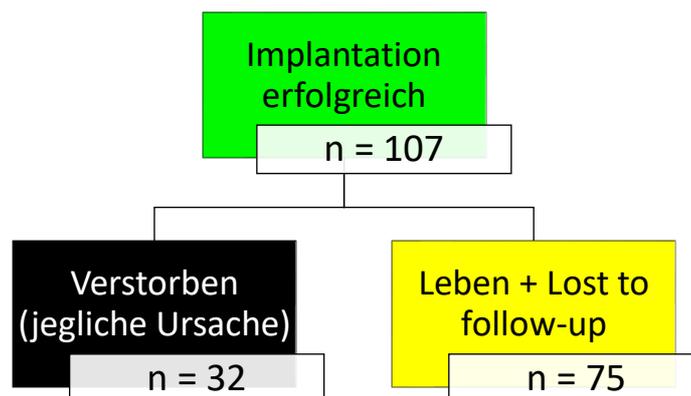


Abbildung 1: Einschluss und Tod gesamt (jegliche Ursache) über den gesamten Beobachtungszeitraum

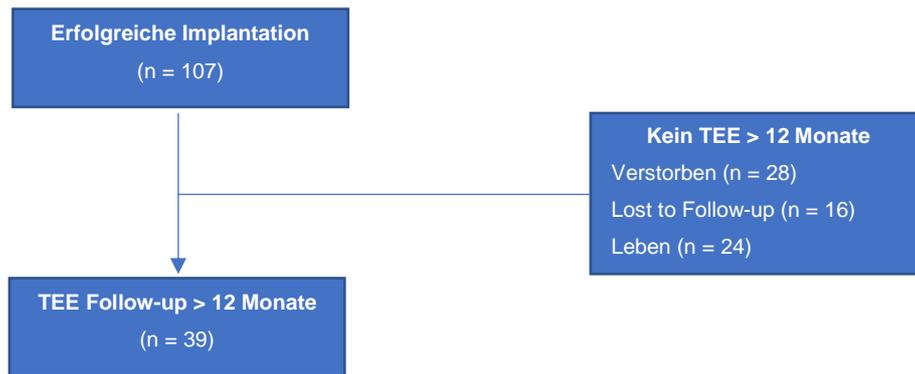


Abbildung 2: Teilnahme der Patienten am Follow-up und Überleben in den einzelnen Gruppen

3.2. Erhebung klinischer Langzeitdaten

Anschreiben per Brief

Alle Patienten wurden nach erfolgreichem Eingriff jährlich kontaktiert und Daten zum aktuellen Gesundheitszustand erfasst. Die Kontaktaufnahme erfolgte schriftlich per Brief mit Rückantwortschein. Das Anschreiben fragte nach den wichtigsten Komplikationen, mit denen nach einem LAA - Verschluss gerechnet werden muss, sowie nach der aktuellen Medikation und einer eventuell außerhalb des Klinikums Neuperlach stattgefundenen TEE.

Eruiert wurden hierbei insbesondere der letzte Krankenhausaufenthalt (ggf. mit Grund), zentral-nervöse Ausfallerscheinungen und Blutungen. Auch eine Änderung im Antikoagulationsregime wurde erfasst.

Nach Rücksendung wurden die erhobenen Daten validiert. Hierzu wurden extern erhobene Untersuchungsbefunde angefordert und mit den vom Patienten angegebenen Daten verglichen. Hierdurch wurde gewährleistet, dass nach Möglichkeit nur Diagnosen Aufnahme in den Datensatz finden, die auch durch ärztliche Untersuchungen bestätigt wurden.

Die in den vergangenen Jahren hierbei erhobenen Daten bilden die Basis unseres Datensatz.

Kontaktaufnahme per Telefon

In Rahmen dieser Studie wurde zu 59 (74%) der noch lebenden Patienten zusätzlich telefonisch Kontakt aufgenommen.

Hierzu wurde im Vorfeld ein Fragebogen erarbeitet, der zusätzlich zu den jährlich per Anschreiben erhobenen Daten noch weitere Fragen beinhaltet, die sich nach den Daten richten, deren Erhebung im von Tzikas et al. „Munich Consensus Document“ 2016 postuliert wurde (60).

Neben den bereits aus der postalischen Abfrage bekannten Fragen wurden zusätzlich differenzierter die neurologischen Einschränkungen abgefragt, um eventuelle nicht-diagnostizierte transitorische ischämische Attacken (TIA) und Schlaganfälle zu erfassen. Das Augenmerk richtete sich hierbei besonders auf die Symptome Lähmungen, Taubheitsgefühle, Schwindel, Bewusstlosigkeit sowie Sprach- und Sehstörungen.

Ergänzend wurde beim Telefonat auch noch die Gruppe der systemischen Embolien – Mesenterialinfarkt und akuter arterieller Beingefäßverschluss – explizit abgefragt. Auch nach stattgehabten Blutungen wurden die Patienten befragt und diese wurden nach den BARC Bleeding Criteria eingeordnet (83).

Bei der Erfassung des Antikoagulationsregimes wurden den Patienten die gängigsten Medikamente aus den Gruppen der Thrombozytenaggregationshemmer, der oralen Antikoagulation und der Heparine als Hilfestellung vorgelesen und zur Auswahl gestellt.

Die erhobenen Daten wurden nach Möglichkeit ebenfalls wieder durch interne und externe Recherchen validiert.

Im Anschluss an den Fragebogen wurde den Patienten ein Termin zur TEE-Untersuchung angeboten.

<p>Klinikum Neuperlach Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin Chefarzt: Prof. Dr. Harald Mudra</p> <p>Protokoll telefonische Patientenbefragung LAA Okkluder</p> <p>Name: _____ Vorname: _____</p> <p>Geburtsdatum: ____ . ____ . ____ Patientennummer: _____</p> <p>1. Versuch am ____ . ____ . ____ um ____ . ____ Uhr nicht erfolgreich</p> <p>2. Versuch am ____ . ____ . ____ um ____ . ____ Uhr nicht erfolgreich</p> <p>Patient verstorben? Ja Nein</p> <p>Wenn ja, weswegen? : _____</p> <p><i>Einverständniserklärung</i> Einverstanden mit der Verarbeitung Ihrer Daten zu statistischen Zwecken? Ja Nein</p> <p><i>Krankenhausaufenthalt</i> Waren Sie seit dem letzten Kontakt noch mal im Krankenhaus? Ja Nein</p> <p>Wenn ja, weswegen? : _____</p> <p><i>Schlaganfall</i> Sind seit dem letzten Kontakt neu aufgetreten:</p> <table border="0"> <tr><td>Lähmung</td><td>Ja</td><td>Nein</td></tr> <tr><td>Taubheit</td><td>Ja</td><td>Nein</td></tr> <tr><td>Schwindel</td><td>Ja</td><td>Nein</td></tr> <tr><td>Bewusstlosigkeit</td><td>Ja</td><td>Nein</td></tr> <tr><td>Sprachstörungen</td><td>Ja</td><td>Nein</td></tr> <tr><td>Sehstörungen</td><td>Ja</td><td>Nein</td></tr> <tr><td>Hirnblutung</td><td>Ja</td><td>Nein</td></tr> </table> <p>Patientennummer: _____ 1</p>	Lähmung	Ja	Nein	Taubheit	Ja	Nein	Schwindel	Ja	Nein	Bewusstlosigkeit	Ja	Nein	Sprachstörungen	Ja	Nein	Sehstörungen	Ja	Nein	Hirnblutung	Ja	Nein	<p>Klinikum Neuperlach Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin Chefarzt: Prof. Dr. Harald Mudra</p> <p><i>Systemische Embolie</i> Sind seit dem letzten Kontakt neu aufgetreten:</p> <table border="0"> <tr><td>Akuter Verschluss eines Darmgefäßes</td><td>Ja</td><td>Nein</td></tr> <tr><td>Verschluss einer Beinarterie</td><td>Ja</td><td>Nein</td></tr> </table> <p><i>Blutungen</i> Sind seit dem letzten Kontakt Blutungen neu aufgetreten Ja Nein</p> <p>Wenn ja, welche? : _____ _____</p> <p>Nehmen Sie derzeit folgende Medikamente oder haben Sie seit dem letzten Kontakt mit uns folgende Medikamente genommen?</p> <table border="0"> <tr> <td>Plättchenhemmer</td> <td>Antikoagulation</td> <td>Spritzen</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin, ASS, ASS PROTECT, Godamed, etc.)</td> <td><input type="checkbox"/> Phenprocoumon (z.B. Fallithrom, Marcumar, Marcuphen, Phenpro, etc.)</td> <td><input type="checkbox"/> Heparin</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Clopidogrel (z.B. Cader, Clopigamma, Iscover, Plavix, etc.)</td> <td><input type="checkbox"/> Warfarin (Coumadin)</td> <td><input type="checkbox"/> Certoparin (z.B. Mono-Embolex, Sandoparin)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Prasugrel (Eflent)</td> <td><input type="checkbox"/> Dabigatran (Pradaxa)</td> <td><input type="checkbox"/> Dalteparin (z.B. Fragmin)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Ticagrelor (Brillique)</td> <td><input type="checkbox"/> Rivaroxaban (Xarelto)</td> <td><input type="checkbox"/> Enoxaparin (z.B. Clexane, Lovenox, etc.)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Acetylsalicylsäure + Clopidogrel (z.B. Duoplavin, Duocover)</td> <td><input type="checkbox"/> Apixaban (Eliquis)</td> <td><input type="checkbox"/> Nadroparin (z.B. Fraxiparin, Fraxodi)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Aggrenox</td> <td><input type="checkbox"/> Edoxaban (Lixiana)</td> <td><input type="checkbox"/> Tinzaparin (Innohep)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Danaparoid (Orgaran)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Fondaparinux (Arixtra)</td> </tr> </table> <p>Dürfen wir Ihren Hausarzt kontaktieren, um weitere Informationen einzuholen? Ja Nein</p> <p>Termin für TEE Untersuchung</p> <p>Interesse an Nachuntersuchung? Ja Nein</p> <p>Wenn ja, Termin vereinbart am ____ . ____ . ____ um ____ . ____ Uhr</p> <p>Termin im System vermerkt: erl.</p> <p>Vorbereitung an Patient verschickt ____ . ____ . ____ um ____ . ____ Uhr</p> <p>Patientennummer: _____ 2</p>	Akuter Verschluss eines Darmgefäßes	Ja	Nein	Verschluss einer Beinarterie	Ja	Nein	Plättchenhemmer	Antikoagulation	Spritzen	<input type="checkbox"/> Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin, ASS, ASS PROTECT, Godamed, etc.)	<input type="checkbox"/> Phenprocoumon (z.B. Fallithrom, Marcumar, Marcuphen, Phenpro, etc.)	<input type="checkbox"/> Heparin	<input type="checkbox"/> Clopidogrel (z.B. Cader, Clopigamma, Iscover, Plavix, etc.)	<input type="checkbox"/> Warfarin (Coumadin)	<input type="checkbox"/> Certoparin (z.B. Mono-Embolex, Sandoparin)	<input type="checkbox"/> Prasugrel (Eflent)	<input type="checkbox"/> Dabigatran (Pradaxa)	<input type="checkbox"/> Dalteparin (z.B. Fragmin)	<input type="checkbox"/> Ticagrelor (Brillique)	<input type="checkbox"/> Rivaroxaban (Xarelto)	<input type="checkbox"/> Enoxaparin (z.B. Clexane, Lovenox, etc.)	<input type="checkbox"/> Acetylsalicylsäure + Clopidogrel (z.B. Duoplavin, Duocover)	<input type="checkbox"/> Apixaban (Eliquis)	<input type="checkbox"/> Nadroparin (z.B. Fraxiparin, Fraxodi)	<input type="checkbox"/> Aggrenox	<input type="checkbox"/> Edoxaban (Lixiana)	<input type="checkbox"/> Tinzaparin (Innohep)			<input type="checkbox"/> Danaparoid (Orgaran)			<input type="checkbox"/> Fondaparinux (Arixtra)
Lähmung	Ja	Nein																																																					
Taubheit	Ja	Nein																																																					
Schwindel	Ja	Nein																																																					
Bewusstlosigkeit	Ja	Nein																																																					
Sprachstörungen	Ja	Nein																																																					
Sehstörungen	Ja	Nein																																																					
Hirnblutung	Ja	Nein																																																					
Akuter Verschluss eines Darmgefäßes	Ja	Nein																																																					
Verschluss einer Beinarterie	Ja	Nein																																																					
Plättchenhemmer	Antikoagulation	Spritzen																																																					
<input type="checkbox"/> Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin, ASS, ASS PROTECT, Godamed, etc.)	<input type="checkbox"/> Phenprocoumon (z.B. Fallithrom, Marcumar, Marcuphen, Phenpro, etc.)	<input type="checkbox"/> Heparin																																																					
<input type="checkbox"/> Clopidogrel (z.B. Cader, Clopigamma, Iscover, Plavix, etc.)	<input type="checkbox"/> Warfarin (Coumadin)	<input type="checkbox"/> Certoparin (z.B. Mono-Embolex, Sandoparin)																																																					
<input type="checkbox"/> Prasugrel (Eflent)	<input type="checkbox"/> Dabigatran (Pradaxa)	<input type="checkbox"/> Dalteparin (z.B. Fragmin)																																																					
<input type="checkbox"/> Ticagrelor (Brillique)	<input type="checkbox"/> Rivaroxaban (Xarelto)	<input type="checkbox"/> Enoxaparin (z.B. Clexane, Lovenox, etc.)																																																					
<input type="checkbox"/> Acetylsalicylsäure + Clopidogrel (z.B. Duoplavin, Duocover)	<input type="checkbox"/> Apixaban (Eliquis)	<input type="checkbox"/> Nadroparin (z.B. Fraxiparin, Fraxodi)																																																					
<input type="checkbox"/> Aggrenox	<input type="checkbox"/> Edoxaban (Lixiana)	<input type="checkbox"/> Tinzaparin (Innohep)																																																					
		<input type="checkbox"/> Danaparoid (Orgaran)																																																					
		<input type="checkbox"/> Fondaparinux (Arixtra)																																																					

Abbildung 3: Protokoll telefonische Abfrage

3.3. TEE-Untersuchungen

Transösophageale Ultraschalluntersuchungen fanden im Rahmen des Eingriffs und zu verschiedenen Zeitpunkten im Rahmen der Nachkontrolle statt.

So wurden Daten von den Untersuchungen vor, während und 6 Wochen nach der Intervention sowie nach > 12 Monaten erhoben und verwendet.

Zur Nachkontrolle nach mehr als einem Jahr wurde ein Untersuchungsprotokoll erarbeitet, das auf den Anforderungen des „Munich Consensus Document“ basiert (60).

Bei in Summe 39 Patienten konnten echokardiographische Daten nach > 12 Monaten erhoben werden. 26 hiervon wurden primär nach telefonischer Kontaktaufnahme echokardiographiert. Bei Patienten, die bereits zuvor > 12 Monate nach Implantation eine TEE erhalten hatten, wurden die Ergebnisse und Bilder im Hinblick auf unser Untersuchungsprotokoll kritisch gesichtet. Bei 13 Patienten entsprachen diese Daten hierbei unseren Kriterien und wurden in diese Arbeit eingeschlossen.

Ablauf der Untersuchung:

Die eigentliche transösophageale, echokardiographische Untersuchung erfolgte nach ärztlicher Aufklärung und Einwilligung durch den Patienten unter leichter Sedierung mit Midazolam und unter pulsoxymetrischer Überwachung. Verwendet wurde das Gerät EPIQ 7 der Firma Philips mit einer Philips X82T TEE-Sonde. Hierbei wurden alle TEE-Untersuchungen durch den gleichen erfahrenen Untersucher (DEGUM-zertifiziert) durchgeführt.

Zunächst wurden aktuelle Herzfrequenz und EKG-Rhythmus erfasst. Nach Einführen der TEE-Sonde erfolgte ein orientierender Blick auf die vier Herzkammern mit Augenmerk auf eventuelle Klappenpathologien und Spontankontrast im Vorhof.

Es folgte eine Betrachtung und Vermessung des Okkluders im Vorhofrohr jeweils in 4 Ebenen sowohl in 2D als auch mit Farbdoppler bei 0°, 45°, 90° und 135°.

Entscheidend war im Farbduplex dabei die Auswahl einer niedrigen Nyquist-Geschwindigkeit von 20 cm/s, um so Flüsse mit niedrigen Geschwindigkeiten neben dem Okkluder überhaupt detektieren zu können.

Die Lage des Okkluders im LAA (regelrecht vs. verkantet) wurde beschrieben und ein ggf. ins Vorhoflumen ragender Device-Rand wurde vermessen.

Hauptaugenmerk lag auf den sogenannten Peri-Device Leaks. Der Begriff bezeichnet einen Blutfluss (Jet) zwischen Devicerand und Ostiumwand bzw. einen Fluss über die Membran des Okkluders (z.B. bei Device-Materialschäden). Falls ein Restfluss neben dem Okkluder apparent war, wurden diese in 2 Ebenen (radial / circumferenziell) dargestellt und vermessen. Die Messung erfolgte dabei im engsten Bereich des Jets zwischen Device und LAA-Wand. Hierbei wurde auch die Flussgeschwindigkeit an der engsten Stelle erfasst und die Korrelation mit Device-Komponenten beschrieben. Die Lokalisierung erfolgte anhand der Gradzahl der Sonde sowie der Orientierung mitral, lateral, anterior oder posterior.

Falls kein Restfluss nachweisbar war und im LAA vorwiegend eine Thrombosierung nachgewiesen werden konnte, wurde das LAA als „komplett thrombosiert“ gewertet. Unterschieden hiervon wurden die Definitionen „teilthrombosiert“ bei Nachweis einer Thrombosierung und Perfusion im Bereich des Peri-Device Leaks, sowie „nicht thrombosiert“, falls keine Thrombosierung im Vorhofrohr nachweisbar war.

Bei den Verschlusssystemen Amplatzer bzw. Amulet wurde aufgrund der Zwei-Komponenten-Bauweise zusätzlich überprüft, ob zwischen den beiden Bauteilen Disc und Lobe ein Fluss vorhanden war. Hier wurde jedoch nur ein Fluss zwischen Lobe und Vorhofohr als Restfluss neben dem Okkluder gewertet.

Nicht abgedeckte Lobuli sowie ein disloziertes Device oder Materialschäden wurden ebenfalls erfasst und berücksichtigt.

Falls Thromben der in den linken Vorhof ragenden Okkluderoberfläche anhafteten, wurden diese ebenfalls in drei Ebenen vermessen. Es wurde dabei zwischen flottierenden und fest anhaftenden Thromben differenziert.

Zum Abschluss wurde die Position des Vorhofohrokkluders im 3D Modus visualisiert.

Im Anschluss an die Untersuchung wurden die Patienten bis zur vollständigen Restitutio überwacht. Vor der Entlassung in die Obhut Angehöriger erfolgte ein fachärztliches Beratungsgespräch.

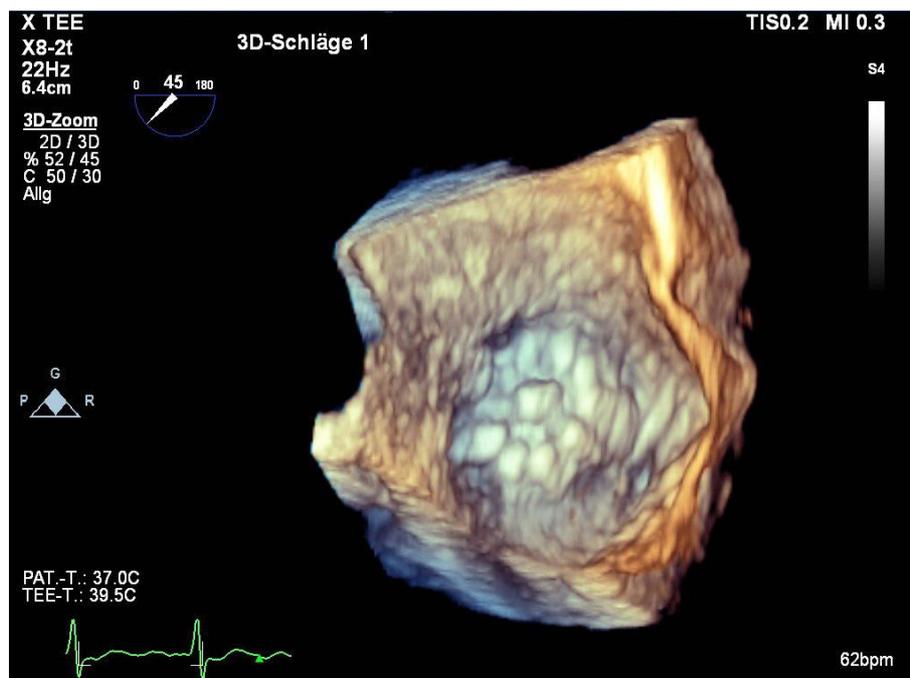


Abbildung 4: Okkluder (Watchman) im 3D-Bild

Klinikum Neuperlach
Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin
Chefarzt: Prof. Dr. Harald Mudra

Protokoll für die Transösophageale Echokardiographie
Langzeitnachtsuntersuchung von Patienten mit LAA Okkludern

Name: _____ Vorname: _____
Geburtsdatum: ____ . ____ . ____ Patientennummer: _____
Durchgeführt: ____ . ____ . ____ Durch: _____

12 Kanal EKG: Herzfrequenz _____ / min.
Sinusrhythmus Vorhofflattern/ Vorhofftachykardie
Vorhofflimmern Schrittmacherrhythmus mit Vorhofstimulation

TEE Einstellungen: (2D und Farbdoppler)

- Darstellung bei 0°, 45°, 90° und 135° im 2D und FD, (Nyquist Geschwindigkeit auf 20 cm/s), jeweils Messung der Kompression
- Herausarbeiten von gaps, möglichst Darstellung in 2 Ebenen, Vermessen des engsten Bereichs des Jets zwischen Device und LAA-Wand. Messen der Flussgeschwindigkeit in diesem Bereich im PW-Doppler.
- Bei Amulet-Occcluder beschreiben, ob das gap an der disc oder am lobe liegt und ob ein Fluss zwischen disc und lobe nachweisbar ist.
- nach Möglichkeit 3D-Aufnahme des Occluders und einer Vorhofübersicht (3D-Zoom)

Beschreibung des implantierten Device

Lage / Sitz im LAA: _____
→ Bei Watchman: in Ostiumebene <-> verkantet, maximaler ins LA-Lumen ragender Device-Rand

Durchmesser (cm)	0°	45°	90°	135°

→ Kompression wird errechnet, jeweils betonen auf LAA Ostium Durchmesser und Device Durchmesser

Thrombus auf dem Device: Ja _____ Nein _____

LAA-Thrombosierungsrate:

Nicht thrombosiert (kein Thrombus nachweisbar) Teilthrombosiert (Thrombus + Perfusion beim gap) Kompletthrombosiert (überwiegend Thrombusnachweis, kein gap)

Patientennummer: _____ 1

Klinikum Neuperlach
Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin
Chefarzt: Prof. Dr. Harald Mudra

Korrekturer Sitz (Lokalisierung von nicht abgedeckten Lobi / residual leaks)

vollständiger Verschluss (kein gap, LAA komplett thrombosiert)

adäquater Verschluss (gap ≤ 5mm)

inadäquater Verschluss / residual leak (gap > 5mm)

nicht abgedeckte Lobuli: _____ Ostiumweite: _____
Tiefe: _____

Device – Material – Schaden: _____

Device disloziert

Bei vorhandenen gaps:

Gap Nr	Grad°	Lokalisierung (mitral/lateral o. anterior/posterior)	Größe radial	Größe circumferential	Flussgeschw. im engsten Bereich des Jets (cm/s)	Korrelation mit Device Komponente Ja / Nein
1						
2						
3						
4						

Daten ausgewertet und eingepflegt: _____ Erfledigt _____ am ____ . ____ . ____

Daten vollständig: Ja _____ Nein _____

Patientennummer: _____ 2

Abbildung 5: TEE-Protokoll

3.4. Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm R Studio (Version 1.1.442) und den Paketen „reshape2“, „xlsx“, „rJava“ und „psych“. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewählt. Qualitativ skalierte Daten wurde mittels Fisher-Exakt-Test ausgewertet, quantitative Variablen mittels Wilcoxon Rangsummen bzw. Mann-Whitney-Test verglichen.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

4.1.1. Patientencharakteristika bei Einschluss

Baselinecharakteristika bei Einschluss	Einschluss (n = 107)	Kohorte Follow-up TEE > 1 Jahr (n = 39)
Alter	76,9 (± 8,4) Jahre	76,3 (± 8,7) Jahre
Geschlecht männlich	59 (55,1%)	17 (43,6%)
BMI	27,1 (± 4,1) kg/m ²	27,1 (± 4,1) kg/m ²
Vorerkrankungen		
Bluthochdruck	99 (92,5%)	37 (94,9%)
Diabetes mellitus	36 (33,6%)	12 (30,8%)
Nikotinabusus	4 (3,7%)	1 (2,6%)
KHK	60 (56,1%)	23 (59,0%)
Myokardinfarkt	23 (21,5%)	12 (30,8%)
pAVK	25 (23,4%)	10 (25,6%)
Gastrointestinale Blutung	46 (43,0%)	19 (48,7%)
Sonstige Blutungen	31 (29,0%)	10 (25,6%)
TIA	5 (4,7%)	4 (10,3%)
Schlaganfall hämorrhagisch	4 (3,7%)	0
Schlaganfall ischämisch	10 (9,3%)	4 (10,3%)
Sonstige Thromboembolien	4 (3,7%)	2 (5,1%)
Niereninsuffizienz	43 (40,2%)	12 (30,8%)
Vorausgegangene Eingriffe		
Stent	23 (21,5%)	13 (33,3%)
Bypass-OP	9 (8,4%)	2 (5,1%)
Karotis-OP	4 (3,7%)	2 (5,1%)

PCI	41 (38,8%)	18 (46,2 %)
Vormedikation Thrombozytenaggregationshemmer		
ASS	36 (33,6%)	14 (35,9%)
ASS + weiterer TAH	21 (19,6%)	10 (25,6%)
TAH (anderer)	3 (2,8%)	1 (2,6%)
Vormedikation Antikoagulantien		
DOAK	27 (25,2%)	8 (20,5%)
Heparine	12 (11,2%)	5 (12,8%)
Phenprocoumon	36 (33,6%)	14 (35,9%)
CHA2DS2-VASc-Score		
Mittelwert	4,3 (\pm 1,3)	4,3 (\pm 1,5)
1	1 (0,9%)	0
2	7 (6,5%)	3 (7,7%)
3	19 (17,8%)	8 (20,5%)
4	35 (32,7%)	12 (30,8%)
5	31 (29%)	11 (28,2%)
6	9 (8,4%)	3 (7,7%)
7	2 (1,9%)	0
8	2 (1,9%)	1 (2,6%)
9	1 (0,9%)	1 (2,6%)
HASBLED-Score		
Mittelwert	2,7 (\pm 0,9)	2,6 (\pm 0,8)
0	2 (1,9%)	1 (2,6%)
1	6 (5,6%)	2 (5,1%)
2	31 (29%)	12 (30,8%)
3	51 (47,7%)	22 (56,4%)
4	14 (13,1%)	1 (2,6%)
5	3 (2,8%)	1 (2,6%)
EKG-Rhythmus bei Aufnahme		
Sinusrhythmus	49 (45,8%)	15 (38,5%)
Vorhofflattern	8 (7,5%)	4 (10,3%)
Vorhofflimmern	49 (45,8%)	19 (48,7%)
Schrittmacherrhythmus	1 (0,9%)	1 (2,6%)

Vorhofflimmerart		
Paroxysmal	60 (56,1%)	22 (56,4%)
Permanent	39 (36,4%)	13 (33,3%)
Persistierend	8 (7,5%)	4 (10,3%)
Herzfunktion		
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	55,3 (\pm 9,2)	57 (\pm 7,5)

Tabelle 4: Baselinecharakteristika bei Einschluss

In die Studie primär eingeschlossen wurden 107 Patienten, bei denen ein erfolgreicher Verschluss des linken Vorhofohrs mittels einem Vorhofohrverschlussystem durchgeführt werden konnte. Die Baselinecharakteristika der eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Geschlechterverteilung liegt ausgewogen bei 55,1% männlich und 44,9% weiblichen Studienteilnehmern. Ebenfalls erfasst wurden der CHA2DS2-VASc-Score zur Quantifizierung des Schlaganfallrisikos sowie der HASBLED – Score, der das Blutungsrisiko antikoagulierter Patienten bewertet (30, 31). Die Patienten zeigten mit einem CHA2DS2-VASc-Score von 4,3 (\pm 1,3) ein hohes Schlaganfallrisiko. Der Mittelwert des HASBLED-Scores betrug 2,7 (\pm 0,9), wobei 63,6% der Patienten mit einem HASBLED-Score von \geq 3 ein hohes Blutungsrisiko aufwiesen. Eine transitorische ischämische Attacke hatten bereits 5 (4,7%) Patienten vor dem Eingriff gehabt. Bei 10 (9,3%) war ein ischämischer Schlaganfall, bei 4 (3,7%) waren sonstige Thromboembolien aufgetreten. Stattgehabte Blutungen (gastrointestinale und sonstige Blutungen, hämorrhagische Schlaganfälle) fanden sich bei einem Großteil der Patienten (75,7%) der Patienten.

Vorhofflimmern bzw. -flattern als Indikation für den Eingriff war bei allen 107 Patienten vorhanden. Bei 60 (56,1%) trat das Vorhofflimmern nur paroxysmal auf, wohingegen 39 (36,4%) unter einem permanenten und 8 (7,5%) unter einem persistierenden Vorhofflimmern litten.

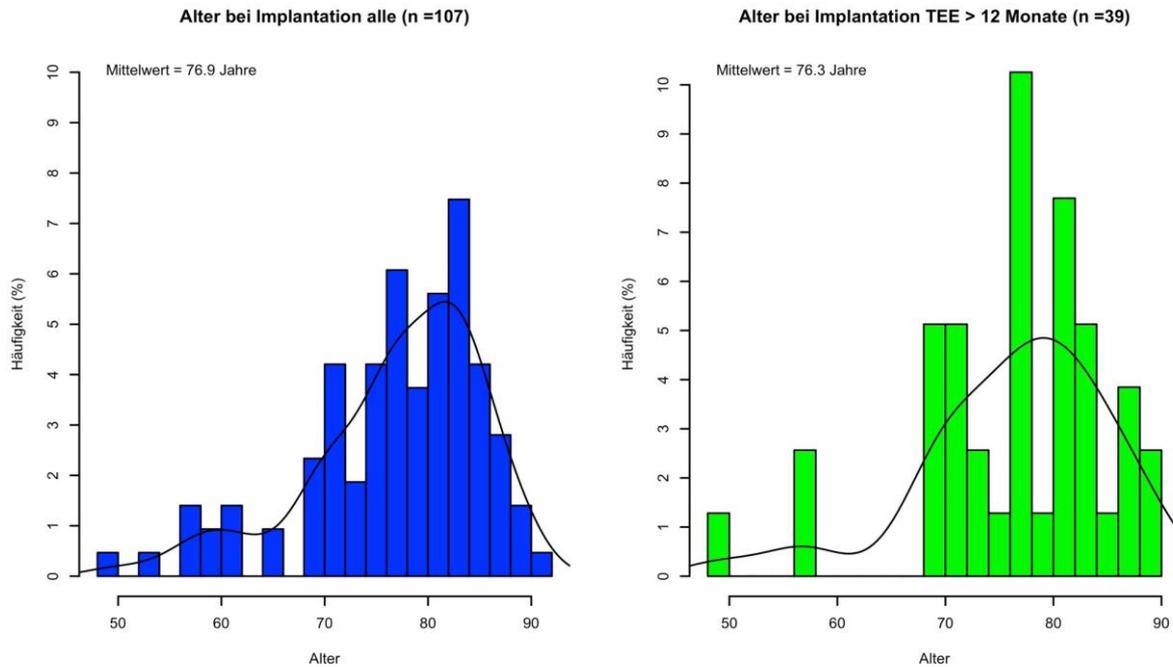


Abbildung 6: Altersverteilung bei Implantation

4.1.2. Patientencharakteristika der Patienten mit TEE-Follow-up > 1 Jahr

Von allen 107 primär eingeschlossenen Patienten konnte bei 39 Patienten Daten aus einer transösophagealen Echokardiographieuntersuchung nach > 12 Monaten erhoben werden. 28 der 107 primär eingeschlossenen Patienten waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben, 16 lost-to-Follow-up.

Um zu verdeutlichen, inwiefern die nach > 12 Monaten nochmals untersuchten Patienten im Durchschnitt mit der Grundgesamtheit der initial eingeschlossenen Patienten vergleichbar sind, sind diese Daten ebenfalls in der Tabelle 4 dargestellt. Hierbei zeigen sich in keiner der Ausprägungen ein deutlicher Unterschied, der die Annahme einer Selektionsbias rechtfertigen würde.

4.2. Periprozedurale Daten und Komplikationen

4.2.1. Daten Vorhofohrverschluss

In Tabelle 5 werden die Konfiguration und die Anzahl der Lobuli bei Implantation dargestellt. Dabei stellte der Windsack Typ mit 53,1% die häufigste Konfigurationsform dar.

Aufgrund der erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgten Erhebung waren diese Daten jedoch retrospektiv für einige wenige Patienten aus den bestehenden Untersuchungsbefunden nicht mehr zu erfassen.

Konfiguration LAA	Einschluss	Kohorte Follow-up TEE > 1 Jahr
broccoliförmig	1/98 (1,0 %)	0/34
chickenwing	29/98 (29,6 %)	10/34 (29,4%)
kaktusförmig	13/98 (13,3 %)	4/34 (11,8%)
rundlich	3/98 (3,1 %)	2/34 (5,9%)
Windsack	52/98 (53,1 %)	18/34 (52,9%)
Anzahl Lobuli		
1	50/84 (59,5 %)	19/29 (65,5%)
2	25/84 (29,8 %)	7/29 (24,1%)
3	9/84 (10,7 %)	3/29 (10,3%)

Tabelle 5: Konfiguration LAA vor Implantation

Hauptsächlich wurde den Patienten der Watchman-Okkluder der Firma Boston Scientific eingesetzt. Der Grund hierfür liegt darin, dass der Watchman-Okkluder als erstes Vorhofohrverschluss-Device mit gesicherten Studienresultaten zur Verfügung stand (56).

Da sich durch die gewonnenen Erfahrungen auch die Sicherheit bei der Ausführung des Vorhofohrverschlusses erhöht hatte, wurden die bereits bekannten Watchman-Okkluder in der Gesamtzahl häufiger eingesetzt als die Amplatzer-/ Amulet-, Lambre- und Occlutech-Devices (84).

Verwendete Devices und Implantationsdaten	Einschluss <i>(n = 107)</i>	Kohorte Follow-up TEE > 1 Jahr <i>(n = 39)</i>
Amplatzer / Amulet	8 (7,5 %)	3 (7,7%)
Lambre	1 (0,9 %)	1 (2,6%)
Occlutech	1 (0,9 %)	1 (2,6%)
Watchman	97 (90,7 %)	34 (87,2%)
Device Größe (mm)	27 (\pm 7,0)	26,9 (\pm 2,9)
Ostiumdurchmesser (mm)	22,3 (\pm 3,7)	21,9 (\pm 3,5)
Device Kompression %	17 (\pm 6,2)	16,6 (\pm 5,9)

Tabelle 6: Verwendete Devices und Implantationsdaten

4.2.2. Periprozedurale Komplikationen

In Tabelle 7 werden Gesamtzahl und Prozentsatz der periprozeduralen Komplikationen dargestellt. Am häufigsten waren hierbei periphere Blutungen und Gefäßkomplikationen an der Punktionsstelle.

Periprozedurale Komplikationen	Einschluss <i>(n = 107)</i>	Kohorte Follow-up TEE > 1 Jahr <i>(n = 39)</i>
Blutung	5 (4,7%)	1 (2,6%)
Gefäßkomplikation	7 (6,5%)	1 (2,6%)
Luftembolie	0	0
Perikarderguss	0	0
Schlaganfall	0	0
TIA	1 (0,9%)	0
Transfusion	3 (2,8%)	1 (2,6%)
Sonstige Komplikation	4 (3,7%)	1 (2,6%)

Tabelle 7: Periprozedurale Komplikationen

4.3. TEE-Follow-up nach 6 Wochen

6 Wochen nach durchgeführtem perkutanem Vorhofohrverschluss wurde bei 106 Patienten eine TEE durchgeführt. Bei zwei Patienten trat zu diesem Zeitpunkt ein Thrombus auf dem Device auf. Die Patienten wurde beide prolongiert antikoaguliert, bis in einem Kontroll-TEE der Thrombus nicht mehr nachweisbar war.

Nachdem bei beiden Patienten im Verlauf nach weiteren 6 Wochen kein Thrombus mehr auf dem Device apparent war, wurde die Antikoagulation auf eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für weitere 6 Monate umgestellt. Anschließend folgte eine dauerhafte antithrombotische Monotherapie mit ASS 100mg per os.

Bei 41 (38,7%) der Patienten konnte das Vorhofohr komplett verschlossen werden, ein Restfluss zwischen Okkluder und Vorhofohrwand war nicht mehr nachweisbar. 64 Patienten (60,4%) hatten zwar einen minimalen Blutfluss neben dem Vorhofohrverschlussystem. Da hier der Durchmesser des Jets jedoch ≤ 5 mm – bei einem Großteil der Patienten (54,7%) sogar ≤ 3 mm – war, lag auch hier ein suffizienter Vorhofohrverschluss vor und der Eingriff wurde als erfolgreich gewertet. Bei einem Patienten zeigte sich ein Restfluss neben dem Okkluder von > 5 mm. Da bei unvollständigem Verschluss von keiner suffizienten Thromboembolieprophylaxe ausgegangen werden konnte, wurde der Patient weiterhin therapeutisch antikoaguliert und zur erneuten TEE-Kontrolle in regelmäßigen Intervallen einbestellt.

TEE-Daten nach 6 Wochen	Einschluss <i>(n = 106)</i>	Kohorte Follow-up TEE > 1 Jahr <i>(n = 38)</i>
Thrombus auf Device	2 (1,9%)	1 (2,6%)
Peri-Device Leak:		
None	41 (38,7%)	13 (34,2%)
Minimal (<1 mm)	8 (7,5%)	5 (13,2%)
Mild (1-3 mm)	50 (47,2%)	17 (44,7%)
Moderate (>3 aber ≤ 5 mm)	6 (5,7%)	2 (5,3%)
Severe (>5 mm)	1 (0,9%)	1 (2,6%)
Flussbreite PDL (mm)	2,1 ($\pm 1,0$)	2,0 ($\pm 1,1$)

Tabelle 8: TEE-Daten nach 6 Wochen

4.4. Erhebung klinischer Langzeitdaten > 12 Monate

4.4.1. Klinische Langzeitereignisse

Die klinischen Ereignisse setzen sich aus den Ergebnissen aller jährlichen Anschreiben als auch aus den Daten der durchgeführten telefonischen Befragung nach mindestens > 12 Monaten zusammen.

Bei den mittels TEE nachuntersuchten Patienten konnten in einem Beobachtungszeitraum von im Durchschnitt 3,6 Jahren ($42,7 \pm 20,9$ Monate) vier zerebrale Ereignisse festgestellt werden.

Hierbei war ein Patient von einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) betroffen. Einen Schlaganfall nach Verschluss des Vorhofohrs erlitten 3 Patienten. Dies entspricht einer jährlichen Schlaganfallrate von 2,2% unter den mittels TEE Nachuntersuchten.

Andere thromboembolische Ereignisse waren mit 2,6% vertreten. Im Vergleich mit allen 107 eingeschlossenen Patienten zeigt sich, dass die Kohorte der nach > 12 Monaten mittels TEE Nachuntersuchten auch angesichts der klinischen Langzeitereignisse gut die Grundgesamtheit repräsentiert.

Klinische Ereignisse in <u>allen</u> Datenerhebungen	Einschluss (n = 107)	Kohorte Follow-up TEE > 1 Jahr (n = 39)
TIA	1 (0,9%)	1 (2,6%)
Schlaganfall	7 (6,5%)	3 (7,7%)
Thromboembolie	4 (3,7%)	1 (2,6%)
Perikarderguss	0	0
Transfusion	17 (15,9%)	5 (12,8%)
Blutung	27 (25,2%)	10 (25,6%)

Tabelle 9: Klinische Ereignisse gesamt

4.4.2. Medikamentöses Therapieregime

In Tabelle 10 wird die Medikation nach Vorhofohrverschluss nach > 12 Monaten dargestellt. Hierbei zeigt sich, dass die Mehrheit der Patienten mit Aspirin therapiert wird (insgesamt 68,6%). Andere Thrombozytenaggregationshemmer kommen bei 8,6% der Patienten zum Einsatz

Nur bei einem Patienten wurde die gerinnungshemmende Therapie mit Phenprocoumon weitergeführt (Z.n. Trikuspidalclipping), bei drei weiteren wurden direkte orale Antikoagulantien eingesetzt (Aneurysma der Arteria femoralis communis bzw. Z.n. Stenting der Koronararterien). Heparine kamen bei zwei Patienten zur Anwendung (Aneurysma der Arterie femoralis communis bzw. kardioembolischer Schlaganfall).

Medikation nach > 12 Monaten (n = 35)	
Thrombozytenaggregationshemmer	
ASS	22 (62,9%)
ASS + weiterer TAH	2 (5,7%)
TAH	3 (8,6%)
Antikoagulantien	
DOAK	3 (8,6%)
Heparine	2 (5,1%)
Phenprocoumon	1 (2,9%)
Keine gerinnungshemmende Medikation	4 (11,4%)

Tabelle 10: Medikamentöse Therapieregime

4.5. Langzeit-TEE-Ergebnisse > 12 Monate

Die TEE-Langzeitergebnisse setzen sich aus primär erhobenen Daten (n = 26) und retrospektiv ausgewerteten Untersuchungen zusammen (n = 13). Retrospektiv erhobene Daten werden nur dargestellt, wenn sie auch nach kritischer Betrachtung vollumfänglich unserem Studienprotokoll entsprachen. Dementsprechend waren nicht immer alle Studienparameter aus den externen Daten zu erhalten.

4.5.1. Baseline

In Tabelle 11 werden die Daten aus den transösophagealen Echokardiographieuntersuchungen nach > 12 Monaten dargestellt. Die mittlere Zeit nach Implantation (s. Abbildung 7) betrug 42,7 Monate (= 3,6 Jahre) mit einer Spanne von minimal 12,7 Monaten (= 1,1 Jahre) bis maximal 81,1 Monaten (=6,8 Jahre).

Ein Restfluss neben dem Okkluder zeigte sich bei 19 Patienten. Bei zwei von diesen wurde eine Korrelation zu einer Device-Komponente festgestellt.

So war bei einem Patienten ein Blutfluss über die offensichtlich defekte Okkluder-Membran seines Watchman-Device zu beobachten.

Im zweiten Fall lag der Disc des Lambre-Device nicht vollständig an, es kam zu einem Blutfluss zwischen Disc und Lobe.

Bei 6 Patienten wurde ein Thrombus auf dem Device festgestellt.

TEE-Daten > 12 Monate	
Zeit nach Implantation (Monate)	42,7 (\pm 20,9) Monate
<i>Herzrhythmus bei Untersuchung</i>	
Herzfrequenz	81 (\pm 19,4)
Schrittmacherrhythmus	2/38 (5,3%)
Sinusrhythmus	8/38 (21,1%)
Vorhofflattern	1/38 (2,6%)
Vorhofflimmern	27/38 (71,1%)
<i>Peri-Device Leak</i>	19/39 (48,7%)
<i>Thrombus auf dem Device</i>	6/39 (15,4%)

Tabelle 11: TEE-Daten > 12 Monate

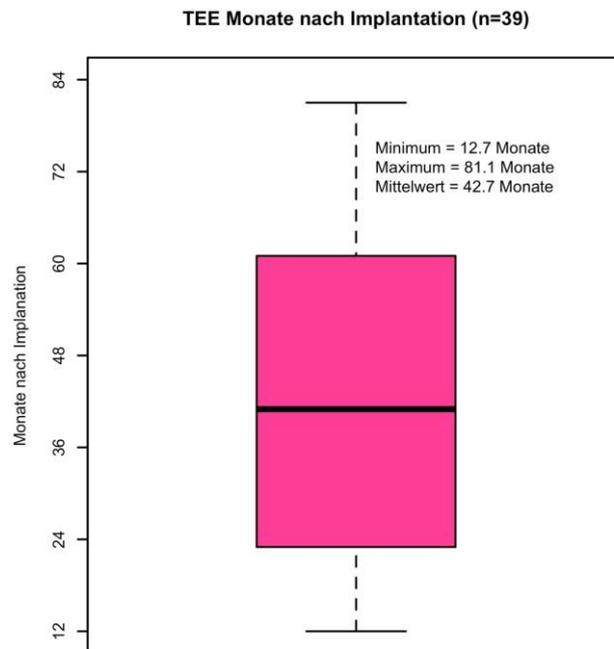


Abbildung 7: TEE > 12 Monate: Zeit nach Implantation

4.5.2. Device-Position im LAA und LAA-Thrombosierungsrate

Bei der Lagekontrolle des Vorhofohrkluders zeigte sich bei 42,9% der Patienten eine regelrechte Lage im Vorhofostium. In den restlichen 17 Fällen ragte ein Teil des Okkluders über die Ostiumsebene hinaus in den Vorhof hinein. Hierbei war keine eindeutige Prädilektionsstelle bezüglich der Orientierung erkennbar (s. Abbildung 8).

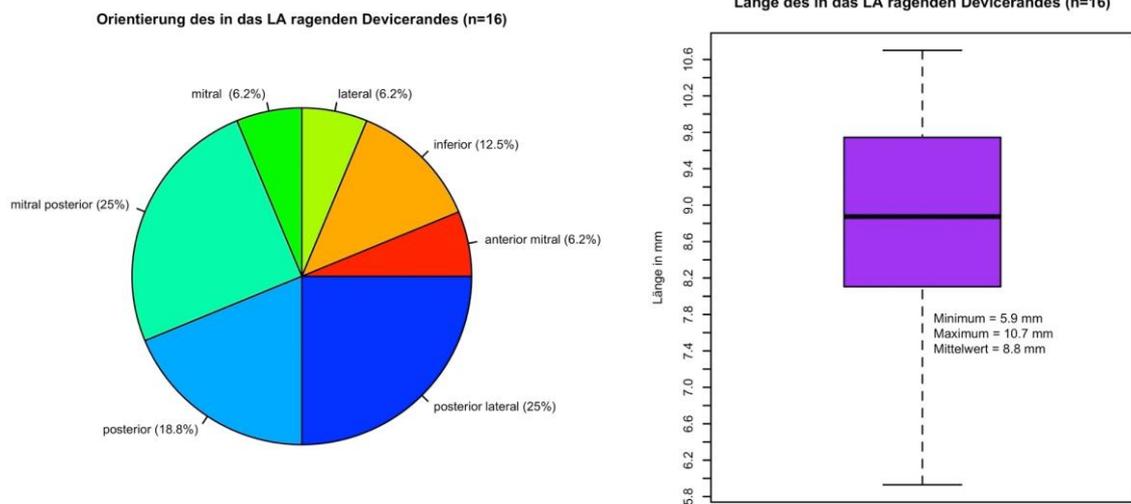


Abbildung 8: Verteilung (links) und Länge (rechts) des in das LA ragenden Devicerandes

Der Kompressionsgrad des Device hat bei den nachuntersuchten Patienten von durchschnittlich 16,6% bei Implantation auf 8,4% nach > 12 Monaten nachgelassen. Es besteht dabei kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Größe eines Restflusses neben dem Okkluder nach > 12 Monaten ($p = 0,31$).

Die Ergebnisse der Auswertung zum adäquaten Sitz des Okkluders im Vorhof sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Lage des Device im Vorhof	
Regelrechte Lage im LAA Ostium	15/35 (42,9%)
Device Rand ragt ins LA	16/39 (41,0%)
In LA ragender Device Rand (mm)	8,8 ($\pm 1,2$)
Kompressionsgrad Device in %	8,4 ($\pm 5,8$)

Tabelle 12: Lage des Device im LAA

Die Daten zur Thrombosierung des Vorhofohrs gingen mit dem Status „Restfluss neben dem Okkluder“ einher. Sobald kein Restfluss neben dem Okkluder apparent war, zeigte sich auch das Vorhofohr komplett thrombosiert, es war kein Blutfluss hinter dem Okkluder zu beobachten.

Im Falle eines Jets, der den Bereich hinter dem Okkluder erreichte, war auch das Vorhofrohr nicht vollständig thrombosiert und man konnte kleine Blutflüsse im Bereich hinter dem Okkluder detektieren.

Thrombosierung des Vorhofohrs nach Verschluss (n = 39)	
Komplett thrombosiert	20 (51,3%)
Teiltr thrombosiert	19 (48,7%)

Tabelle 13: Thrombosierung LAA

4.5.3. Restfluss neben dem Okkluder

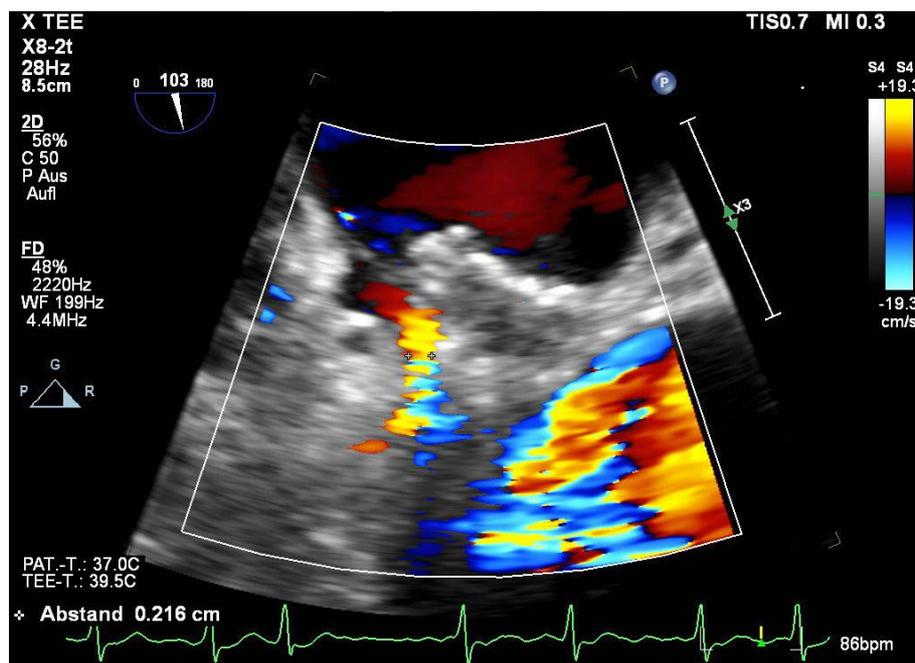


Abbildung 9: Peri-Device Leak posterior bei 103° mit 2,16 mm Durchmesser

Die noch bei der Untersuchung nach sechs Wochen vorhandenen Restflüsse neben dem Okkluder waren im Langzeitverlauf deutlich rückläufig. (Abbildung 10). Größere Restflüsse neben dem Okkluder von > 5 mm wurden bei der Langzeit-Nachuntersuchung bei lediglich 2 von 39 Patienten (5,1%) entdeckt (Tabelle 14).

Schweregrad Peri-Device Leak	
None	20/39 (51,3%)
Minimal (< 1 mm)	4/39 (10,3%)
Mild (1 - 3 mm)	10/39 (25,6%)
Moderate (> 3 aber ≤ 5 mm)	3/39 (7,7%)
Severe (> 5 mm)	2/39 (5,1%)
Korrelation Leak / Device Komponente	2/19 (10,5%)
Flussgeschwindigkeit (cm/s) im Leak	103,3 (± 72,9) cm/s

Tabelle 14: Schweregrad Peri-Device Leak

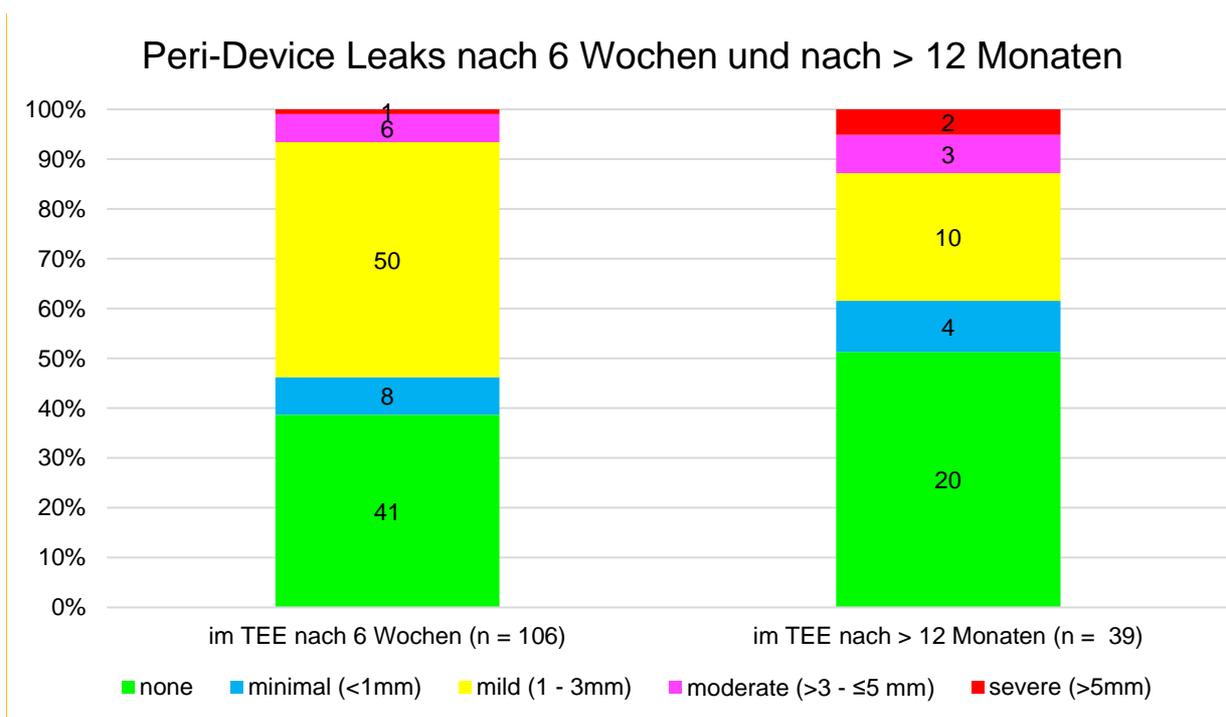


Abbildung 10: Anzahl Peri-Device Leaks im TEE nach 6 Wochen (alle Patienten) vs. > 12 Monaten (nur FU)

Abbildung 11 vergleicht den Durchmesser der Restflüsse neben dem Okkluder nach 6 Wochen und nach > 12 Monaten nur bei den Patienten, die auch am TEE nach > 12 Monaten teilgenommen haben.

Die Gesamtzahl der Peri-Device Leaks nimmt hierbei von 25 auf 19 ab. Der mittlere Durchmesser nahm im gleichen Zeitraum minimal zu (von 2,0 mm auf 2,4 mm).

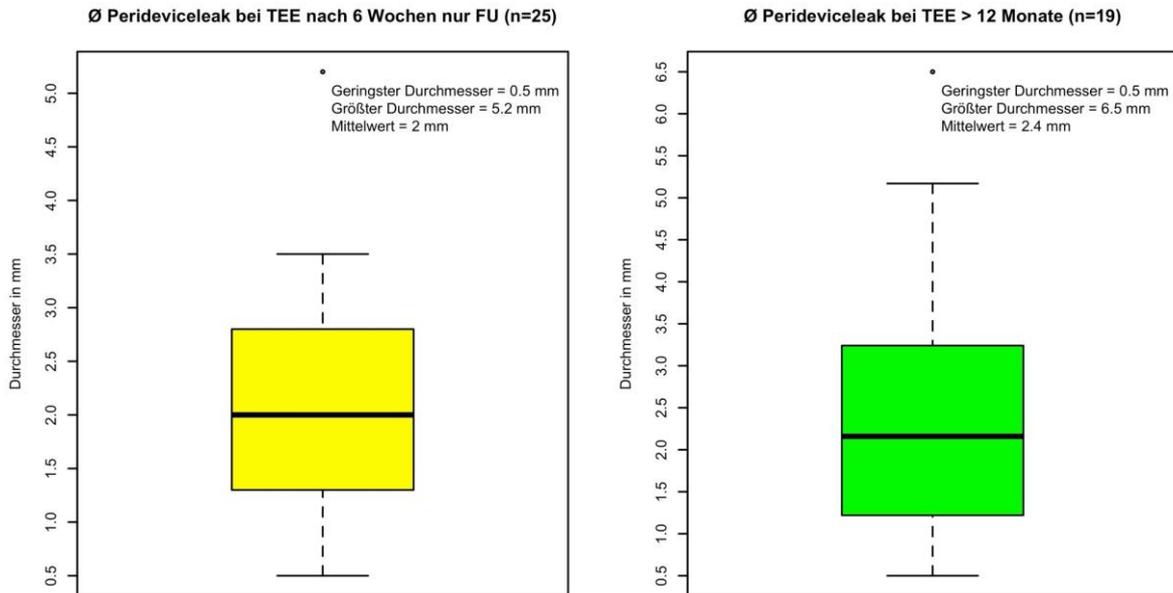


Abbildung 11: Durchmesser der Peri-Device Leaks im TEE nach 6 Wochen (links) und nach > 12 Monaten (rechts) jeweils nur bei den nach > 12 Monaten nachuntersuchten Patienten (=FU)

Insgesamt traten drei Schlaganfälle bei den Patienten auf, die nach 12 Monaten eine TEE erhielten: Ein Patient wies keinen Restfluss neben dem Okkluder auf, zwei Patienten hatten einen Restfluss, einer davon war signifikant (> 5 mm).

Schlaganfall / Peri-Device Leak für n = 39 nach > 12 Monaten					
	none	minimal	mild	moderate	severe
		< 1 mm	1 - 3 mm	> 3 - ≤5 mm	> 5 mm
	(n = 20)	(n = 4)	(n = 10)	(n = 3)	(n = 2)
Schlaganfall	1/20 (2,6%)	0	1/10 (10,0%)	0	1/2 (50,0%)
Kein Schlaganfall	19/20 (95,0%)	4/4 (100%)	9/10 (90,0%)	3/3 (100%)	1/2 (50,0%)

Tabelle 15: Schlaganfall / Peri-Device Leak

Bei einem dieser Patienten bestand zum Zeitpunkt des ersten postinterventionellen TEEs bereits einen Restfluss von 2,7 mm, der sich nach 2 Jahren dann auf 4 mm und nach 4 Jahren auf 5,17 mm erweitert hat.

Aufgrund einer persistierenden, fädigen, flottierenden Struktur im LAA hinter dem Okkluder wurde zusätzlich zu Aspirin nach dem Schlaganfall eine Therapie mit Apixaban begonnen.

Bei dem anderen Patienten bestand 45 Tage post interventionem (also vor dem Schlaganfall) ebenfalls ein Restfluss neben dem Okkluder mit einem Durchmesser von 3,0 mm. Unter einer Monotherapie mit Aspirin kam es 2 Jahre nach der Implantation des Vorhofohrkluders zu einem ischämischen Hippocampus-Infarkt. Im Rahmen der Ursachendiagnostik wurde anschließend ein Leak von 6,5 mm Durchmesser nachgewiesen.

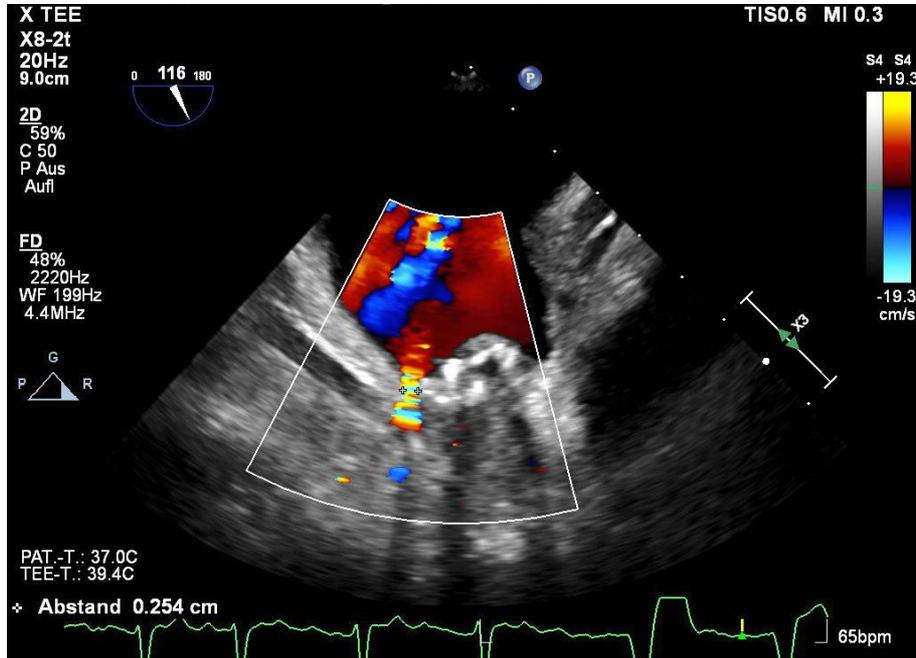


Abbildung 12: Peri-Device Leak posterior bei 116° im Farbdoppler, zusätzlich Thrombus auf dem Device

Tabelle 16 zeigt die Anzahl der Peri-Device Leaks nach > 12 Monaten bezogen auf die Konfiguration des Vorhofohrs. Insbesondere bei Patienten mit „Windsack“ Konfiguration konnte dabei ein vollständiger Verschluss des LAA ohne residuellen Fluss nachgewiesen werden.

Peri-Device Leak / Konfiguration LAA für n = 34 nach > 12 Monaten					
	none	minimal <1 mm	mild 1-3 mm	moderate >3 - ≤5 mm	severe >5 mm
broccoliförmig (n = 0)	0	0	0	0	0
chickenwing (n = 10)	6/10 (60,0%)	3/10 (30,0%)	1/10 (10,0%)	0	0
kaktusförmig (n = 4)	1/4 (25,0%)	2/4 (50,0%)	0	0	1/4 (25,0%)
rundlich (n = 2)	1/2 (50,0%)	0	1/2 (50,0%)	0	0
Windsack (n = 18)	11/18 (61,1%)	4/18 (22,2%)	1/18 (5,6%)	2/18 (11,1%)	0

Tabelle 16: Peri-Device Leak / Konfiguration LAA

4.5.4. Device-assoziierte Thrombusbildung (DRT)

Auch die Device-assoziierte Thrombusbildung wurde in Zusammenschau mit den stattgehabten Schlaganfällen ausgewertet. Insgesamt wurde bei 6 Patienten (15,4%) eine Thrombusbildung auf dem Device detektiert.

Bei keinem dieser Patienten mit Thrombus auf dem Okkluder trat ein Schlaganfall auf.

Thrombus auf Device / Schlaganfall für n = 39 nach > 12 Monaten		
	Thrombus (n = 6)	Kein Thrombus (n = 33)
Schlaganfall	0	3/33 (9,1%)
Kein Schlaganfall	6/6 (100%)	30/33 (90,1%)

Tabelle 17: Thrombus auf dem Device / Schlaganfall

Tabelle 18 zeigt die mit einem Thrombus auf dem Device assoziierten Faktoren auf. Einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines Device-bezogenen Thrombus nach mehr als 12 Monaten hat dabei jedoch nur ein erhöhter CHA₂DS₂-VASc-Score (p = 0,01).

Mit DRT assoziierte Faktoren	DRT (n = 6)	Kein DRT (n = 33)	p-Wert
Alter (Jahre)	79,4 (77-83,3)	76,7 (70,7-81,7)	0,19
Weibliches Geschlecht	5/6 (83,3)	17/33 (51,5)	0,21
Schlaganfall	0/6 (0)	3/33 (9,1)	-
TIA	0/6 (0)	1/33 (3,0)	-
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	5,5 (5-6)	4 (3-5)	0,01
HAS-BLED-Score	2 (2-2,8)	3 (2-3)	0,21
Art des Vorhofflimmerns			
<i>Paroxysmal</i>	2/6 (33,3)	20/33 (60,6)	0,37
<i>Permanent</i>	3/6 (50,0)	10/33 (30,3)	0,38
<i>Persistierend</i>	1/6 (16,7)	3/33 (9,1)	0,5
Devicegröße	27 (27-27)	27 (24-27)	0,98
Kompression Device bei Eingriff (%)	18,5 (13,2-23,1)	16,7 (11,1-20,8)	0,63
Kompression Device bei TEE > 12 Monaten (%)	9,3 (7,1-10,7)	7,4 (3,0-12,1)	0,81
Thrombus auf Device nach 6 Wochen	1/6 (16,7)	0/33 (0)	0,16
Peri-Device Leak nach 6 Wochen (mm)	2,7 (2,2-2,9)	2 (1,2-2,7)	0,34
Medikation mit TAH			
<i>ASS</i>	5/6 (83,4)	17/33 (51,5)	0,38
<i>ASS + weiterer TAH</i>	0/6 (0)	2/33 (6,1)	-
<i>TAH</i>	1/6 (16,7)	2/33 (6,1)	0,44
Antikoagulantien			
<i>DOAK</i>	0/6 (0)	3/33 (9,1)	-
<i>Heparin</i>	0/6 (0)	2/33 (6,1)	-
<i>Phenprocoumon</i>	0/6 (0)	1/33 (3,0)	-
Die Werte in dieser Tabelle sind als Anzahl/Gesamtzahl (Prozent) oder Median (Interquartilabstand) dargestellt			

Tabelle 18: Faktoren, die mit DRT > 12 Monate assoziiert sind

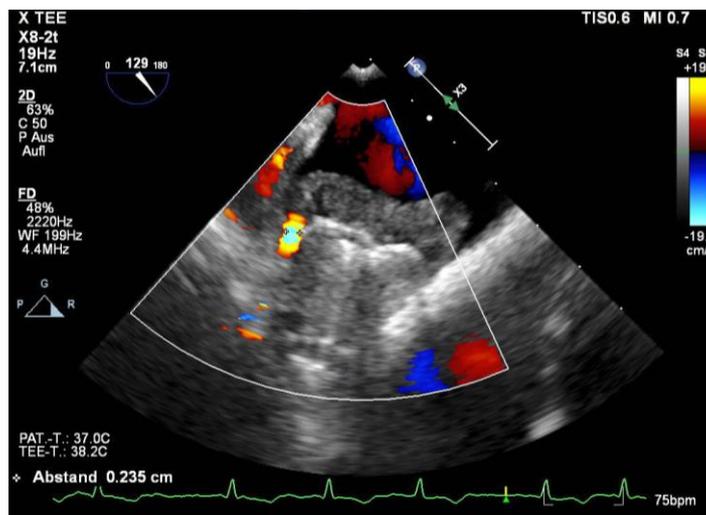
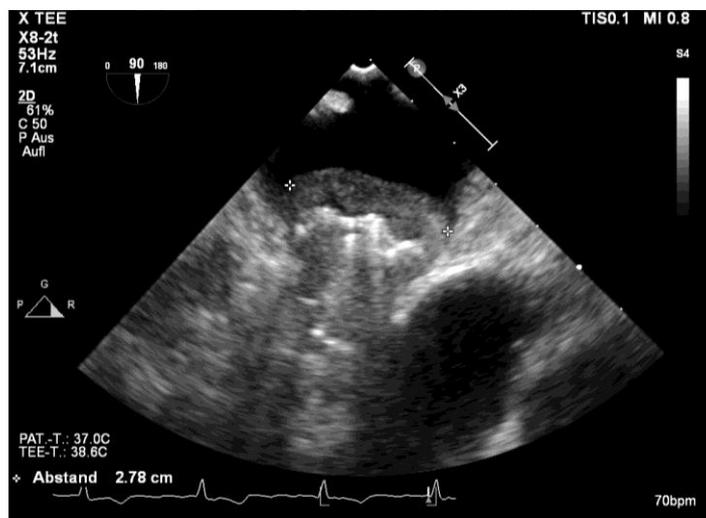
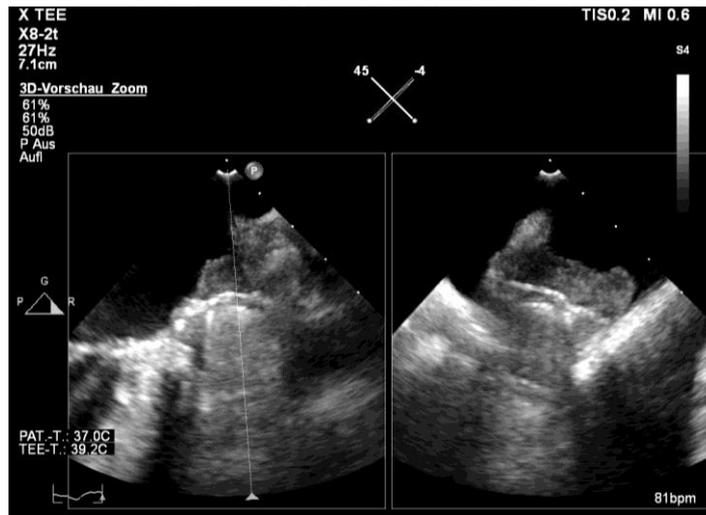


Abbildung 13: Bildserie eines großen am Okkluder anhaftenden Thrombus in verschiedenen Ebenen und zusätzlicher Restfluss neben dem Okkluder im Farbdoppler

4.5.5. Assoziation Schlaganfall und Langzeit-TEE-Ergebnisse

In Tabelle 19 wurden die Einflüsse sämtlicher Parameter auf das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls untersucht. Dabei ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Restfluss neben oder der Thrombenformation auf dem Okkluder und dem Auftreten von Schlaganfällen.

Assoziation Schlaganfall mit TEE	Schlaganfall (n = 3)	Kein Schlaganfall (n = 36)	<i>p-Wert</i>
<i>Peri-Device Leak</i>			
None	1/3 (33,3)	19/36 (52,8)	0,6
Minimal (< 1 mm)	0/3 (0)	4/36 (11,1)	-
Mild (1 - 3 mm)	1/3 (33,3)	9/36 (25,0)	-
Moderate (> 3 aber ≤ 5 mm)	0/3 (0)	3/36 (8,3)	-
Severe (> 5 mm)	1/3 (33,3)	1/36 (2,8)	0,15
<i>Thrombus auf dem Device</i>	0/3 (0)	6/36 (16,7)	-
Die Werte in dieser Tabelle sind als Anzahl/Gesamtzahl (Prozent) oder Median (Interquartilabstand) dargestellt			

Tabelle 19: Assoziation zwischen Schlaganfall und Langzeit-TEE-Ergebnissen

4.5.6. Device-Materialschäden

Im Rahmen der TEE-Untersuchungen wurde bei 3 Patienten durch den Untersucher der Verdacht auf einen Defekt im Bereich der Okkludermembran geäußert.

Im ersten Fall zeigte sich im Farbdoppler ein signifikanter Fluss über der Okkludermembran. In enger räumlicher Nähe zu diesem offensichtlichen Defekt und dem daraus resultierenden Jet lag dem Okkluder ein Thrombus auf.

Bei zwei weiteren Patienten konnte ein Fluss durch die Membran dargestellt werden. Hierbei handelte es sich jeweils um den Watchman-Okkluder.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 107 Patienten, die sich einem Vorhofohrverschluss unterzogen haben, prospektiv jenseits der 12 Monate Nachbeobachtungszeit Langzeitdaten erhoben. Im Mittelpunkt stehen hierbei die Ergebnisse der transösophagealen, echokardiographischen Untersuchungen sowie damit assoziierte klinische Erhebungen. Diskutiert werden sollen insbesondere die echokardiographischen Daten bezüglich des Verlaufs und der Neuentstehung von Flüssen neben dem Okkluder (Peri-Device Leaks) sowie die Entstehung von Thromben auf dem Okkluder beziehungsweise im linken Vorhof mit Bezug zu klinisch relevanten Ereignissen.

Das Auftreten von Thromben oder (Rest-) Fluss zwischen Okkluder und LAA-Wand nach perkutanem Vorhofohrverschluss wird – neben extrakardialen Ursachen wie z.B. einer Karotisstenose oder lokalen kraniellen arterio-arteriellen Embolien – als potentielle Ursachen für ein thromboembolisches Geschehen diskutiert.

Hierbei ist insbesondere das Auftreten im Langzeitverlauf interessant, da zu diesem Zeitpunkt die plättchenhemmende Therapie im klinischen Alltag oft reduziert oder beendet wird beziehungsweise aufgrund von Rezidivblutungen beendet werden muss.

In unseren Untersuchungen zeigte sich nur bei zwei von 39 Patienten ein relevanter Restfluss neben Okkluder und LAA-Wand. Bei einem dieser Patienten trat ebenfalls ein Schlaganfall als relevantes klinisches Ereignis ein. Eine antikoagulatorische, medikamentöse Therapie bestand zum Zeitpunkt des Schlaganfalls nicht mehr.

Die Bildung von Thromben auf dem Okkluder war mit 6 Patienten (15,4%) bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 42,7 Monaten vergleichsweise häufig.

Erstaunlicherweise trat jedoch bei diesen Patienten im Verlauf keine klinisch apparente Thromboembolie auf, höchstwahrscheinlich weil es sich jeweils um organisierte, nicht flottierende Thromben handelte.

5.1. Device-assoziierte Thrombusbildung

Die Bildung von Thromben auf dem Okkluder wurde bereits in den ersten Studien zum perkutanen Vorhofohrverschluss im Vergleich zur oralen Antikoagulation mit Warfarin beobachtet. Unter den Patienten der PROTECT-AF-Studie lag die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Thromben bei 5,7% innerhalb eines Jahres (85).

In der Metaanalyse der großen Zulassungsstudien PROTECT-AF (463 Patienten), PREVAIL (269 Patienten), CAP (566 Patienten) und CAP2 (578 Patienten) wird die Gesamtinzidenz von Thromben auf dem Okkluder durchschnittlich mit 3,7% bei einer maximalen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten angegeben (72). Ähnliche Werte zeigen sich auch in Studien zu Device – assoziierter Thrombusbildung beim AMPLATZER-Vorhofohrverschlussystem (78, 79).

All diese Studien sind dadurch limitiert, dass hier keine strukturierten TEE-Untersuchungen nach deutlich mehr als 12 Monaten das neue Auftreten oder das Wiederauftreten von Thromben im Vorhof auf dem Verschlussdevice erfassen.

Im Rahmen unserer TEE-Untersuchungen nach durchschnittlich 3,6 Jahren ($42,7 \pm 20,9$ Monaten) zeigte sich bei insgesamt 6 (15,4%) der nachbeobachteten Patienten einen Thrombus auf dem Device. Thromben traten dabei sowohl neu als auch im Verlauf rezidivierend nach längeren Zeiträumen auf. Bei einem der Patienten konnte unter einer ASS-Monotherapie ein Thrombus auf dem Device sogar 5,6 Jahre nach interventionellem Vorhofohrverschluss entdeckt werden.

Eine Einordnung gegenüber anderen Studien ist jedoch aufgrund der hier fehlenden Vergleichsdaten nach mehr als einem Jahr schwierig. Die Berechnung einer Jahresinzidenz scheint bei diskontinuierlichem TEE-Monitoring nicht sinnvoll.

Es ist aber davon auszugehen, dass die Häufigkeit von Thromben aufgrund des Spätauftritts möglicherweise unterschätzt wird – gemäß unseren Auswertungen erfreulicherweise wahrscheinlich ohne klinische Relevanz.

Als Ursachen für dieses späte Auftreten von Thromben bieten sich zwei Theorien an:

Zum einen ist es möglich, dass die Endothelialisierung des Vorhofohrokkuders teilweise auch lange Zeit nach der Implantation noch nicht abgeschlossen ist. Die

freiliegende Okkludermembran bietet als potentiell thrombogenes Fremdmaterial im Vorhof den Thrombozyten nach Beendigung der dualen plättchenhemmenden Therapie eine Möglichkeit zur Anhaftung.

Als zweite Möglichkeit muss in Betracht gezogen werden, dass die Endothelialisierung der Okkluderoberfläche zwar komplett abgeschlossen ist, sie aber dennoch keinen suffizienten Schutz gegen die Bildung neuer Thromben auf der Oberfläche bietet.

Obwohl Cofounding-Phänomene wie zum Beispiel Gerinnungsstörungen als Ursache nicht ausgeschlossen werden können, ist davon auszugehen, dass sich auch nach mehr als 12 Monaten nach Intervention noch neue Thromben auf dem Device bilden können. Vor diesem Hintergrund sollte eher davon abgeraten werden, die plättchenhemmende Therapie im Langzeitverlauf vollständig abzusetzen, insbesondere da randomisierte klinische Studien hierzu fehlen.

Trotz dieser Möglichkeit des Spätauftritts von Thromben auf dem Okkluder ist festzuhalten, dass die momentane Datenlage vor allem für ein erhöhtes Risiko für eine Thrombusbildung im ersten Jahr nach Intervention spricht (72, 86).

Trotz der Bildung von Thromben ergab sich kein erhöhtes Auftreten für relevante klinische Ereignisse. In der Langzeitbeobachtung der Studien PROTECT-AF (CAP) und PREVAIL (CAP2) betrug die Schlaganfallrate bei Patienten mit Thrombenbildung auf dem Okkluder 0,1 (CAP) beziehungsweise 0,2 (CAP2) pro 100 Patientenjahre. Im Vergleich dazu war die Rate aller Schlaganfälle in der Gesamtkohorte mit 1,48 (CAP) und 2,25 (CAP2) pro 100 Patientenjahre höher (86). Diese Daten geben Anlass zu der Vermutung, dass Device-assoziierte Thromben nicht mit einer erhöhten Inzidenz für ischämische Ereignisse einhergehen.

Andere Auswertungen des Watchman-Okkluders ergeben im Gegensatz dazu ein 3,55-fach erhöhtes relatives Risiko ($p < 0,001$) für alle Schlaganfälle oder systemische Embolien bei Patienten mit Thrombenbildung auf dem Okkluder im Vergleich zu Patienten ohne Device-assoziierten Thrombus (72). Ähnliche Daten liegen auch zum Amplatzer Cardiac Plug und zum Amulet-Device vor (73, 78).

Die Daten dieser Arbeit zeigen eine Assoziation von Device-bezogenen Thromben nach > 12 Monaten im TEE mit einem erhöhten CHA₂DS₂-VASc-Score. Es ist also möglich, dass Faktoren wie zum Beispiel besonders die Herzinsuffizienz, die per se ein erhöhtes Schlaganfall Risiko prognostizieren, ebenfalls zu einer Ausbildung von Thromben auf dem Vorhofohrkluder beitragen.

Eine Differenzierung der einzelnen, dazu beitragenden Faktoren war in dieser Arbeit aufgrund der kleinen Fallzahl im Langzeit-Follow-up nicht möglich, sollte jedoch in nachfolgenden Studien untersucht werden.

Das antithrombotische Therapieregime hatte jedoch in dieser Arbeit keinen quantifizierbaren Einfluss darauf.

5.2. Restfluss neben dem Okkluder

Restflüsse (Peri-Device Leaks) sind nach interventionellem Vorhofohrverschluss kein seltenes Ereignis. Bei der Untersuchung der PROTECT-AF-Patienten betrug in einer Substudie die Prävalenz von jeglichem Blutfluss neben dem Device bei der Nachuntersuchung 45 Tage post interventionem 40,9% und nach 12 Monaten immer noch 32,1% (77). Insbesondere bei Beachtung der korrekten Einstellungen in der TEE-Untersuchung gemäß dem Munich Consensus Document einschließlich einer adäquaten Nyquist-Geschwindigkeit von 20 – 30 cm/s, um auch langsame Flüsse zu visualisieren, sind Peri-Device Leaks häufig darzustellen (60).

Im Rahmen der TEE-Untersuchung nach > 12 Monaten traten bei 2 Patienten klinisch signifikante Peri-Device Leaks mit > 5 mm Durchmesser auf.

Im 6 Wochen Follow-up zeigten sich bei diesen beiden Patienten bereits bestehende Restflüsse neben dem Okkluder. Diese waren jedoch mit 2,7 mm und 3,0 mm zum damaligen Zeitpunkt nicht klinisch signifikant und bedurften keiner therapeutischen Maßnahmen.

Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Größe von Restflüssen neben dem Okkluder auch im weiteren Verlauf nach mehr als 12 Monaten noch zunehmen kann. Mit einem schweren Peri-Device Leak > 5 mm stieg bei dieser Untersuchung auch die Häufigkeit eines Schlaganfalls. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten,

Restflüssen neben dem Okkluder und Schlaganfällen erreichte dieses Ergebnis jedoch keine Signifikanz.

Beachtet werden muss zudem, dass dem Richtwert von > 5 mm das Studiendesign der PROTECT-AF-Studie zugrunde liegt, das auf den damals verfügbaren Daten zu chirurgischen Vorhofohrverschlüssen basiert (52, 77). In den nachfolgenden Studien wurden uneinheitliche Grenzwerte benutzt, wodurch eine direkte Vergleichbarkeit erschwert ist. Oftmals wurde hier ein Cut-off-Wert schon bei > 3 mm Durchmesser gesetzt.

So hatten etwa 12% der PROTECT-AF-Substudie-Patienten nach 12 Monaten noch ein Peri-Device Leak von > 3 mm Durchmesser, was mit den Ergebnissen der Patienten dieser Arbeit vergleichbar ist. Hierbei konnte kein Zusammenhang zwischen verbleibendem Blutfluss neben dem Device und dem klinischen Outcome hergestellt werden – thromboembolische Ereignisse eingeschlossen (77).

Bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten nahm der Anteil der vollständigen Verschlüsse ohne jeglichen Nachweis eines Restflusses neben dem Okkluder von 33,7% nach 6 Wochen auf 51,3% nach > 12 Monaten zu. Der Mittelwert der Flussbreite der bestehenden Leaks nahm geringfügig im gleichen Zeitraum von 2,1 mm auf 2,4 mm zu.

Auch bei den 485 in der PROTECT-AF-Substudie eingeschlossenen Patienten lassen sich diese beiden Tendenzen nachverfolgen (77).

Besonders bei Patienten mit der Konfiguration „Windsack“ war mit 61% bei uns häufig ein vollständiger Verschluss zu beobachten. Die günstige Anatomie dieser Variante mit einem schmalen, geraden Verlauf könnte hierzu beitragen.

Möglicherweise ist ein auch nach längerer Zeit noch fortschreitender Endothelialisierungsprozess für die Abnahme der Peri-Device Leaks im zeitlichen Verlauf verantwortlich.

Da jedoch bei den verbleibenden Peri-Device Leaks die mittlere Flussbreite in den späteren Follow-ups leicht zunimmt, kann diese These nicht für alle Patienten eine schlüssige Erklärung bieten und bedarf weiterer Untersuchungen.

Ursächlich für den, bei den ersten Patienten beobachteten Restfluss zwischen Okkluder und LAA-Wand ist am ehesten eine zu wenig ausgeprägte Kompression des Okkluders, so dass es zu einem Mismatch zwischen dem runden Deviceschirm und dem meist elliptischem Eingang des Vorhofohres kommen kann.

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde versucht, einen höheren Kompressionsgrad anzustreben.

Bei unseren Patienten nahm der Kompressionsgrad zwischen Implantation und Nachuntersuchung nach > 12 Monaten von 16,6% auf 8,4% und somit um die Hälfte ab. Ein statistisch signifikanter Einfluss auf eine, mit abnehmender Kompression häufigere Entstehung von Peri-Device Leaks nach > 12 Monaten konnte dabei jedoch bei uns nicht nachgewiesen werden.

Studien, die diese Daten ausgewertet haben, zeigen widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Einflusses der Kompression auf die Entstehung von Restflüssen neben dem Okkluder. Ein Kompressionsgrad kleiner 10% bei Implantation scheint jedoch ein Prädiktor für das Auftreten von Peri-Device Leaks im Verlauf zu sein (80, 84). Inwiefern der Kompressionsgrad auch im Langzeitverlauf einen Einfluss auf das (Neu-) Entstehen von PDL hat, muss in weiteren prospektiven klinischen Studien untersucht werden.

Ein Peri-Device Leak von > 3 mm war bei den hier untersuchten Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Thrombusbildung auf dem Okkluder vergesellschaftet. In den gemeinsam mit dem Klinikum Rechts der Isar veröffentlichten Daten bestand bei diesen Patienten auch die Gefahr einer Verbreiterung des Blutflusses auf > 5 mm in der TEE nach > 12 Monaten (87).

Dieses Patientenkollektiv könnte somit von erneuten transösophagealen Echokardiographie-Untersuchungen auch nach mehr als einem Jahr profitieren. Durch eine erweiterte medikamentöse Therapie (falls es das Blutungsrisiko des Patienten überhaupt zulässt) oder durch einen interventionellen Verschluss des Leaks bei Restflüssen von > 5 mm mittels selbstexpandierenden Verschlussystemen (Vascular Plugs) könnten schwerwiegende thromboembolische

Ereignisse wie ein Schlaganfall oder eine systemische Embolie potenziell vermieden werden.

Von einem solchen individualisierten, erweiterten Nachuntersuchungsprogramm mittels TEE auch nach über einem Jahr könnten auf Basis der PROTECT-AF-Daten etwa 13% der intervenierten Patienten profitieren (77).

Ob andere Konfigurationsvarianten des LAA ebenfalls einen Einfluss auf die Ausbildung von Restflüssen neben dem Okkluder haben, sollte ebenfalls in weiteren Untersuchungen überprüft werden.

5.3. Limitationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden durch verschiedene Faktoren limitiert, die im nachfolgenden aufgezeigt werden sollen.

Die transösophagealen Echokardiographien fanden zwar alle nach > 12 Monaten statt, jedoch nicht bei allen Patienten zum exakt selben Zeitpunkt, sondern in einer Zeitspanne von minimal 12,7 Monaten bis maximal 81,1 Monaten (= 6,75 Jahre) nach Implantation. Diese lange Zeitspanne kann die Häufigkeit des Auftretens, möglicherweise auch den klinischen Einfluss von einem Restfluss neben dem Okkluder und von Device-assoziierten Thromben beeinflusst haben. Andererseits gibt der lange Beobachtungszeitraum auch wertvolle Einsichten in den Verlauf jenseits der ersten 12 Monate.

Im Rahmen der langen Nachbeobachtungszeit war der Anteil der Lost-to-Follow-up-Patienten erwartungsgemäß hoch, da es sich insgesamt um ein kränkeres und betagtes Patientengut handelte. Bei Kontaktabbruch ohne nachvollziehbaren Grund besteht die Möglichkeit für eine Stichprobenverzerrung. Auch die gegebenenfalls nicht zufällige, unterschiedlich ausgeprägte Teilnahmebereitschaft für die invasive Nachuntersuchung könnte diese ebenfalls beeinflusst haben.

Als weiterer Punkt wurde kein TEE exakt 12 Monate nach der Implantation wie bei den Watchman-Studien durchgeführt. Eine Vergleichbarkeit bezüglich der Komplikationen mit dem Vorhofohrverschluss-Device ist mit diesen Arbeiten zu einem festen Zeitpunkt also nicht möglich.

Eine weitere Limitierung erfahren die Daten durch die relativ kleine Anzahl der Patienten. Die Möglichkeiten der statistischen Auswertung sind hierdurch in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Ferner stammen die monozentrisch erhobenen Daten und die daraus resultierenden Schlussfolgerungen hauptsächlich von Patienten mit dem Watchman-Verschlusssystem, die nach Implantation nach einem strikten Regime antithrombotisch therapiert wurden. Eine Übertragung auf andere Verschlusssysteme oder andere medikamentöse Therapieregime post implantationem sind also nur begrenzt möglich.

6. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sowohl signifikante Peri-Device Leaks als auch Device-assoziierte Thromben im späteren Verlauf nach dem interventionellen perkutanen Vorhofohrverschluss auftreten.

Trotz des vergleichsweise häufigen Auftretens von Thromben auf dem Okkluder wurden bei diesen Patienten im Rahmen unserer Studie keine thromboembolischen Ereignisse beobachtet.

Bei einem Restfluss neben dem Okkluder von > 5 mm stieg bei uns auch die Gefahr für einen Schlaganfall, jedoch aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht signifikant. Auch zeigte sich bei Leaks von > 3 mm im 6-Wochen-TEE im Verlauf ein vermehrtes Auftreten von Thromben auf dem Okkluder.

Ob dieses späte Auftreten von Device-bezogenen Komplikationen Konsequenzen für den Einsatz von Vorhofohr-Okkludern hat, muss weiter erforscht werden.

Es erscheint jedoch sinnvoll, nicht nur bei Patienten mit einem Thrombus auf dem Okkluder wiederholte TEE-Untersuchungen zu veranlassen, sondern auch bei Patienten mit einem Restfluss neben dem Okkluder, um so eine Progression der Flussbreite zu detektieren.

Bezüglich der antithrombotischen Therapie nach Vorhofverschluss mittels Okkluder legen die Ergebnisse dieser Arbeit nahe, dass eine antithrombotische Therapie auch nach 12 Monaten in der Regel fortgeführt werden sollte.

In der Praxis würde das vollständige Absetzen der antithrombotischen Therapie jedoch oft auch an den Komorbiditäten der Patienten scheitern, die unabhängig vom Vorhofohrverschluss eine Weitergabe indizieren, es sei denn, es besteht eine absolute Kontraindikation für eine Antikoagulation.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass trotz seltener Spätkomplikationen – häufig ohne klinische Relevanz – der Verschluss des Vorhofohrs zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse eine sichere und effektive Alternative für Patienten mit Vorhofflimmern darstellt, bei denen eine Therapie mit oralen Antikoagulantien kontraindiziert ist.

7. Literaturverzeichnis

1. Anné W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2005;67(4):655-66.
2. Allesie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(6):606-15.
3. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5(2):182-209.
4. Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation.* 2002;105(22):2672-8.
5. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(8):852-60.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016;18(11):1609-78.
7. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129(8):837-47.
8. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020.
9. Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, Zaninelli A, Baldereschi M, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace.* 2019;21(10):1468-75.
10. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27(8):949-53.
11. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98(10):946-52.
12. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet.* 2014;384(9961):2235-43.
13. Henriksson KM, Farahmand B, Åsberg S, Edvardsson N, Terént A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke.* 2012;7(4):276-81.
14. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45(2):520-6.

15. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*. 1997;28(2):316-21.
16. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Cmaj*. 2012;184(6):E329-36.
17. von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P, et al. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis--data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace*. 2015;17(9):1354-62.
18. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *The American journal of medicine*. 2006;119(5):448.e1-19.
19. Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90(3):286-92.
20. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):313-20.
21. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*. 2015;191:172-7.
22. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(8):967-75.
23. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007;115(24):3050-6.
24. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
25. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
26. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, et al. Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation*. 2016;134(8):589-98.
27. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
28. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
29. Olesen JB, Sørensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naïve atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace*. 2015;17(2):187-93.
30. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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):263-72.
31. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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):1093-100.

32. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(7):635-42.
33. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387(10035):2302-11.
34. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1500-10.
35. Veinot JP, Harrity PJ, Gentile F, Khandheria BK, Bailey KR, Eickholt JT, et al. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation*. 1997;96(9):3112-5.
36. Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, Arsanjani R, Siegel RJ. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1251-65.
37. Yamamoto M, Seo Y, Kawamatsu N, Sato K, Sugano A, Machino-Ohtsuka T, et al. Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):337-43.
38. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):531-8.
39. Shirani J, Alaeddini J. Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: Implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Pathol*. 2000;9(2):95-101.
40. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. 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):452-9.
41. Scherr D, Dalal D, Chilukuri K, Dong J, Spragg D, Henrikson CA, et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(4):379-84.
42. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):755-9.
43. Belcher JR, Somerville W. Systemic embolism and left auricular thrombosis in relation to mitral valvotomy. *Br Med J*. 1955;2(4946):1000-3.
44. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1991;101(4):584-92.
45. Cox JL, Ad N, Palazzo T. Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1999;118(5):833-40.
46. Caliskan E, Cox JL, Holmes DR, Jr., Meier B, Lakkireddy DR, Falk V, et al. Interventional and surgical occlusion of the left atrial appendage. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(12):727-43.
47. Bartus K, Bednarek J, Myc J, Kapelak B, Sadowski J, Lelakowski J, et al. Feasibility of closed-chest ligation of the left atrial appendage in humans. *Heart Rhythm*. 2011;8(2):188-93.
48. Lakkireddy D, Afzal MR, Lee RJ, Nagaraj H, Tschopp D, Gidney B, et al. Short and long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage suture ligation: Results from a US multicenter evaluation. *Heart Rhythm*. 2016;13(5):1030-6.

49. Steinberg BA, Greiner MA, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ, Heckbert SR, et al. Contraindications to anticoagulation therapy and eligibility for novel anticoagulants in older patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(4):177-83.
50. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One.* 2013;8(5):e63479.
51. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2).
52. Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, Packer D, Asirvatham S, Van Tassel R, 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):956-61.
53. Sick P, Lewalter T. [Available transvenous occluder designs and implantation techniques]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2017.
54. Schmidt-Salzmann M, Meincke F, Kreidel F, Spangenberg T, Ghanem A, Kuck KH, et al. Improved Algorithm for Ostium Size Assessment in Watchman Left Atrial Appendage Occlusion Using Three-Dimensional Echocardiography. *J Invasive Cardiol.* 2017;29(7):232-8.
55. Mitrev L, Trautman N, Vadlamudi R, Desai N, Sabir SA. Anesthesia and Transesophageal Echocardiography for WATCHMAN Device Implantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(6):1685-92.
56. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, 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):534-42.
57. Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, 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):1-12.
58. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019;140(2):e125-e51.
59. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, 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):2551-6.
60. Tzikas A, Holmes DR, Jr., Gafoor S, Ruiz CE, Blomstrom-Lundqvist C, Diener HC, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints and data collection requirements for clinical studies. *EuroIntervention.* 2016;12(1):103-11.
61. Freixa X, Cruz-González I, Regueiro A, Nombela-Franco L, Estévez-Loureiro R, Ruiz-Salmerón R, et al. Left Atrial Appendage Occlusion as Adjunctive Therapy to Anticoagulation for Stroke Recurrence. *J Invasive Cardiol.* 2019;31(8):212-6.
62. Cruz-Gonzalez I, Fuertes-Barahona M, Moreno-Samos JC, Gonzalez-Ferreiro R, Lam YY, Sanchez PL. Left Atrial Appendage Occlusion: The Current Device Landscape and Future Perspectives. *Interv Cardiol Clin.* 2018;7(2):253-65.

63. Deegan R, Ellis CR, Bennett JM. The Left Atrial Appendage, Including LAA Occlusion Devices Line Watchman, Amulet, and Lariat. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;23(1):70-87.
64. Belgaid DR, Khan Z, Zaidi M, Hobbs A. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: The PREVAIL trial. *Int J Cardiol.* 2016;219:177-9.
65. Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, 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):1302-8.
66. Chen S, Chun KRJ, Bordignon S, Weise FK, Nagase T, Perrotta L, et al. Left atrial appendage occlusion using Lambre Amulet and Watchman in atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2019;73(4):299-306.
67. Grygier M, Olasińska-Wiśniewska A, Araszkievicz A, Trojnarzka O, Babicz-Sadowska A, Lesiak M. The Watchman FLX - a new device for left atrial appendage occlusion - design, potential benefits and first clinical experience. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej.* 2017;13(1):62-6.
68. Beneduce A, Ancona F, Marzi A, Radinovic A, D'Angelo G, Agricola E, et al. Percutaneous Treatment of Persistent Left Atrial Appendage Thrombus Using Watchman FLX No-Touch Implantation Technique and Cerebral Protection System. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(10):1231-2.
69. Bergmann MW, Israel CW. [Oral anticoagulation and platelet inhibition after atrial appendage occlusion]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2017;28(4):388-94.
70. Boston Scientific. Medikation nach der Implantation 2020 [Accessed 2020-08-18] Available from: <https://www.watchman.com/de-DE-fachkreise/watchman/das-implantationsverfahren.html>
71. Holmes DR, Jr., Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, 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):2614-23.
72. Dukkupati SR, Kar S, Holmes DR, Doshi SK, Swarup V, Gibson DN, et al. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure. *Circulation.* 2018;138(9):874-85.
73. Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, Lepillier A, Pierre B, Abbey S, et al. Device-Related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(14):1528-36.
74. Moussa Pacha H, Al-Khadra Y, Soud M, Darmoch F, Moussa Pacha A, Alraies MC. Percutaneous devices for left atrial appendage occlusion: A contemporary review. *World J Cardiol.* 2019;11(2):57-70.
75. Singh SM, Douglas PS, Reddy VY. The incidence and long-term clinical outcome of iatrogenic atrial septal defects secondary to transseptal catheterization with a 12F transseptal sheath. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(2):166-71.
76. Brachmann J, Lewalter T, Akin I, Sievert H, Geist V, Zeymer U, et al. Interventional occlusion of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. Acute and long-term outcome of occluder implantation in the LAARGE Registry. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;58(3):273-80.
77. Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, Dukkupati S, Feldman T, Horton R, et al. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with atrial fibrillation: a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus

Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(10):923-9.

78. Aminian A, Schmidt B, Mazzone P, Berti S, Fischer S, Montorfano M, et al. Incidence, Characterization, and Clinical Impact of Device-Related Thrombus Following Left Atrial Appendage Occlusion in the Prospective Global AMPLATZER Amulet Observational Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(11):1003-14.

79. Saw J, Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Nielsen-Kudsk JE, 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):391-9.

80. Nguyen A, Gallet R, Riant E, Deux JF, Boukantar M, Mouillet G, et al. Peridevice Leak After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Risk Factors, and Clinical Impact. *Can J Cardiol.* 2019;35(4):405-12.

81. Alkhouli M, Busu T, Shah K, Osman M, Alqahtani F, Raybuck B. Incidence and Clinical Impact of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(12):1629-37.

82. Peyrol M, Cautela J, Salaun E, Miola C, Franceschi F, Thuny F, et al. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Occlusion With the Amulet Device. *Heart Lung Circ.* 2019;28(11):1683-8.

83. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123(23):2736-47.

84. Ledwoch J, Krollmann C, Staubach S, Hug M, Strohm H, Mudra H. Learning Curve Assessment for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the WATCHMAN Occluder. *J Interv Cardiol.* 2016;29(4):393-9.

85. Main ML, Fan D, Reddy VY, Holmes DR, Gordon NT, Coggins TR, et al. Assessment of Device-Related Thrombus and Associated Clinical Outcomes With the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation (from the PROTECT-AF Trial). *Am J Cardiol.* 2016;117(7):1127-34.

86. Holmes DR, Jr., Reddy VY, Gordon NT, Delurgio D, Doshi SK, Desai AJ, et al. Long-Term Safety and Efficacy in Continued Access Left Atrial Appendage Closure Registries. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(23):2878-89.

87. Staubach S, Schlatterbeck L, Mörtl M, Strohm H, Hoppmann P, Laugwitz KL, et al. Long-term transesophageal echocardiography follow-up after percutaneous left atrial appendage closure. *Heart Rhythm.* 2020;17(5 Pt A):728-33.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CHA2DS2-VASc-Score mit Punktezahl	- 13 -
Tabelle 2: HAS-BLED-Score mit Punktezahl	- 14 -
Tabelle 3: Charakteristika LAA-Erscheinungsbild	- 16 -
Tabelle 4: Baselinecharakteristika bei Einschluss	- 35 -
Tabelle 5: Konfiguration LAA vor Implantation.....	- 37 -
Tabelle 6: Verwendete Devices und Implantationsdaten	- 38 -
Tabelle 7: Periprozedurale Komplikationen	- 38 -
Tabelle 8: TEE-Daten nach 6 Wochen	- 39 -
Tabelle 9: Klinische Ereignisse gesamt	- 40 -
Tabelle 10: Medikamentöse Therapieregime.....	- 41 -
Tabelle 11: TEE-Daten > 12 Monate	- 42 -
Tabelle 12: Lage des Device im LAA.....	- 44 -
Tabelle 13: Thrombosierung LAA	- 45 -
Tabelle 14: Schweregrad Peri-Device Leak.....	- 46 -
Tabelle 15: Schlaganfall / Peri-Device Leak	- 47 -
Tabelle 16: Peri-Device Leak / Konfiguration LAA.....	- 49 -
Tabelle 17: Thrombus auf dem Device / Schlaganfall	- 50 -
Tabelle 18: Faktoren, die mit DRT > 12 Monate assoziiert sind	- 51 -
Tabelle 19: Assoziation zwischen Schlaganfall und Langzeit-TEE-Ergebnissen..	- 53 -

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einschluss und Tod gesamt (jegliche Ursache) über den gesamten Beobachtungszeitraum	- 26 -
Abbildung 2: Teilnahme der Patienten am Follow-up und Überleben in den einzelnen Gruppen.....	- 27 -
Abbildung 3: Protokoll telefonische Abfrage	- 29 -
Abbildung 4: Okkluder (Watchman) im 3D-Bild	- 31 -
Abbildung 5: TEE-Protokoll.....	- 32 -
Abbildung 6: Altersverteilung bei Implantation.....	- 36 -
Abbildung 7: TEE > 12 Monate: Zeit nach Implantation.....	- 43 -
Abbildung 8: Verteilung (links) und Länge (rechts) des in das LA ragenden Devicerandes.....	- 44 -
Abbildung 9: Peri-Device Leak posterior bei 103° mit 2,16 mm Durchmesser.....	- 45 -
Abbildung 10: Anzahl Peri-Device Leaks im TEE nach 6 Wochen (alle Patienten) vs. > 12 Monaten (nur FU)	- 46 -
Abbildung 11: Durchmesser der Peri-Device Leaks im TEE nach 6 Wochen (links) und nach > 12 Monaten (rechts) jeweils nur bei den nach > 12 Monaten nachuntersuchten Patienten (=FU).....	- 47 -
Abbildung 12: Peri-Device Leak posterior bei 116° im Farbdoppler, zusätzlich Thrombus auf dem Device.....	- 48 -
Abbildung 13: Bildserie eines großen am Okkluder anhaftenden Thrombus in verschiedenen Ebenen und zusätzlicher Restfluss neben dem Okkluder im Farbdoppler	- 52 -

10. Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
DAPT	Duale Antiplättchen-Therapie
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
DRT	Device Related Thrombus (= Device-assoziiertes Thrombus)
EKG	Elektrokardiographie
FU	Follow-up (= Nachuntersuchung)
LA	Left Atrium (= linker Vorhof)
LAA	Left Atrial Appendage (= linkes Vorhofohr)
LAO	Left Atrial Appendage Occlusion (= Vorhofohrverschluss)
OAK	Orale Antikoagulantien
PDL	Peri-Device Leak (= Restfluss neben dem Okkluder)
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt allen voran meinem Doktorvater Prof. Dr. Harald Mudra und meinen beiden Betreuern Dr. Stephan Staubach und Dr. Henning Strohm sowie dem Studiensekretariat unter Frau Petra Setzer. Sie alle standen mir immer mit Rat und Tat zur Seite und unterstützten mich in jedem Schritt bei der Entstehung dieser Arbeit. Ohne sie wäre all das nicht möglich gewesen.

Meiner Frau Clara Mörtl möchte ich danken, da sie durch ihr konstruktives Hinterfragen und ihre wertvollen Einfälle sehr zur Entstehung dieser Seiten beigetragen hat.

Widmen möchte ich meine Doktorarbeit meinen Eltern Dr. Falk Mörtl (†) und Dr. Dora Mörtl. Sie haben mir immer ermöglicht, meine eigenen Wege zu gehen und mich auf diesen liebevoll begleitet.

Danke!

12. Curriculum vitae

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

***Langzeitverlauf von Patienten nach interventionellem Vorhofohrverschluss
inklusive serieller Analyse einer transösophagealen Echokardiographie***

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.

Münsing, 05. Juni 2022

Moritz Tobias Mörtl