

Aus der Universitätsklinik für Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät der
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Interventioneller Verschluss des linken Vorhofohres zur
Schlaganfallprävention bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von
aus
Magdeburg

Julius Mitusch
Henstedt-Ulzburg
30.10.2022

Meinen lieben Eltern

Susanne Maacks-Mitusch und Rolf Mitusch

Bibliographische Beschreibung:

Mitusch, Julius:

Interventioneller Verschluss des linken Vorhofohres zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. 2022.-69 Bl., 24 Abb., 6 Tab.

Kurzreferat

Diese Arbeit beschreibt die Erfahrungen mit dem interventionellen Vorhofohrverschluss an der Universität Magdeburg und setzt sie in Bezug zu randomisierten Registerstudien. Weiterhin wird eine Kohorte mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion näher betrachtet. Das WATCHMAN™-Device konnte bei 98,7% der Patienten erfolgreich implantiert werden. Die niedrige und mit anderen Studien vergleichbare Komplikationsrate von 3,2% konnte unter anderem durch präinterventionelle TEE- Bildgebung zur Beurteilung der Anatomie erreicht werden. Ein Zusammenhang zwischen eingeschränkter Nierenfunktion und Implantationskomplikationen fand sich nicht. Mit der Auswahl eines Device 10 - 20% größer als der Durchmesser des Vorhofohrostiums und engmaschigeren TEE- Kontrollen für Risikogruppen, wie Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen und Frauen zur frühen Erkennung von Device- assoziierten Thromben, könnte die Sicherheit des interventionellen Verschlusses weiter erhöht werden. Auch die Verwendung der intrakardialen anstelle der transösophagealen Echokardiographie könnte Implantationsrisiken senken. Die Effektivitätsdaten zeigen, dass das relative Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, um 84% und das von Blutungskomplikationen um 57,3 - 81,7% reduziert werden konnte. Bei Patienten mit Nierenerkrankung, welche mit einem CHA₂DS₂-VAsc- Score von $4,58 \pm 1,5$ und HAS-BLED-Score von $3,55 \pm 0,9$ ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Blutungen aufwiesen, zeigte sich eine relative Risikoreduktion von 79 - 87,5% beziehungsweise 32,6 - 71% im Vergleich zu entsprechender Literatur. Die Ergebnisse dieses Registers sind vergleichbar mit anderen Studien zum WATCHMAN™-Device.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1 Vorhofflimmern	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Elektrophysiologie und Entstehung	1
1.1.3 Formen und Konsequenz des Vorhofflimmerns	2
1.1.4 Symptomatik	3
1.1.5 Therapie	3
1.2 Schlaganfall	6
1.2.1 Schlaganfallrisiko	7
1.3 Chronische Nierenerkrankung	7
1.3.1 Definition und Epidemiologie	7
1.3.2 Risiko thromboembolischer Ereignisse und Blutungen bei niereninsuffizienten Patienten	8
1.4 Limitationen der oralen Antikoagulation	9
1.4.1 Antikoagulation bei eingeschränkter Nierenfunktion	9
1.4.2 Vitamin-K-Antagonisten und Gefäßcalcifikation	10
1.4.3 Limitationen der oralen Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern ...	10
1.5 Verschluss des linken Vorhofohres	11
1.5.1 Anatomie und pathophysiologische Besonderheiten des linken Vorhofohres .	11
1.5.2 Okklusion des linken Vorhofohres	12
1.5.3 Komplikationen beim Verschluss des linken Vorhofohres	17
2. Ziel dieser Studie	19
3. Methodik	20
3.1 Patientenkollektiv	20
3.2 Implantationsvorgang	20
3.3 Echokardiografische Daten	22
3.4 Patientenregister	24
3.5 Nachbeobachtung	25
3.6 Statistik	25
4. Ergebnisse	27
4.1 Implantationserfolg und Indikationen	27

4.2	Baseline- Charakteristika	29
4.2.1	Demographische Daten und Geschlechterverteilung.....	29
4.2.2	Art des Vorhofflimmerns.....	29
4.2.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	29
4.2.4	Schlaganfallrisiko (CHA ₂ DS ₂ -VASc- Score) und Blutungsrisiko (HAS-BLED- Score)	30
4.3	Effektivitätsdaten	33
4.3.1	Zerebrovaskuläre Ereignisse	33
4.3.2	Sonstige Ereignisse	34
4.3.3	Blutungsereignisse	35
4.4	Sicherheitsdaten	36
4.4.1	Komplikationen	36
4.4.2	Thromben am Device	37
4.5	Todesfälle.....	38
5.	Diskussion	39
5.1	Implantationserfolg und Indikationen.....	39
5.2	Patientenpopulation.....	40
5.3	Effektivitäts- und Sicherheitsdaten im Vergleich	41
5.3.1	Effektivitätsdaten	41
5.3.2	Sicherheitsdaten.....	44
6.	Kritik.....	50
7.	Fazit/ Zusammenfassung	51
	Literatur.....	52

Abkürzungsverzeichnis

ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
ASS	Acetylsalicylsäure
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
ESC	European Society of Cardiology
EHRA	European Heart Rhythm Association
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
INR	International Normalized Ratio
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAA	Left Atrial Appendage
LAO	Left Anterior Oblique
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
n.s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
RAO	Right Anterior Oblique
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke

1. Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Im Jahr 2016 lag die Zahl der Betroffenen bei 43,6 Millionen weltweit. [1] In der Europäischen Union könnten bis 2030 circa 14 - 17 Millionen betroffen sein. [2] Die Prävalenz in Deutschland beträgt 2%. [3] Unter Vorhofflimmern leiden häufig ältere Menschen. In einer Studie mit 17.974 Probanden waren 45% der Betroffenen älter als 75 Jahre. [4] Bei steigender Lebenserwartung ist eine weitere Zunahme der Prävalenz zu erwarten. [4]

1.1.2 Elektrophysiologie und Entstehung

Vorhofflimmern ist eine Rhythmusstörung bei der die P-Wellen als Zeichen einer geordneten Vorhoferregung nicht erkennbar sind und die Abstände zwischen den R-Zacken variieren. Es entsteht das Bild einer absoluten Arrhythmie, siehe Abbildung 1. Willem Einthoven (*1860 - †1927) konnte im Jahr 1906 Vorhofflimmern erstmals elektrokardiographisch aufzeichnen. [5] Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie strukturelle Herzerkrankungen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Alter, genetische Prädisposition, aber auch Vorhofflimmern selbst, führen zu einer fortschreitenden strukturellen Veränderung in den Vorhöfen, die sowohl die Entstehung als auch die Progredienz des Vorhofflimmerns triggert. [2]

Elektrophysiologische Grundlage des Vorhofflimmerns sind mehrere parallel existierende, kreisende Erregungsherde, die das Vorhofmyokard unkoordiniert erregen. Sie werden getriggert von ektopen Erregungszentren im Bereich der Pulmonalvenen. Eine Ablation dieser Zentren kann ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern verhindern. [2]

Die Überleitungsfrequenz auf die Kammer ist von der dekrementalen Eigenschaft des AV-Knotens abhängig, welcher die Vorhofimpulse ab einer bestimmten Frequenz nicht mehr 1:1 überleitet. Es kommt zu einer unregelmäßigen Weiterleitung. [6]

Schotten et al. beschreiben zusammenfassend, dass auf zellulärer Ebene elektrische, kontraktile und strukturelle Veränderungen des Vorhofmyokards für die Entstehung und die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns verantwortlich sind. [7] Es kommt zu einem verminderten Calcium-Einstrom in die Zelle, wodurch sich das Aktionspotential verkürzt und

die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von kreisenden Erregungen erhöht wird (elektrisches Remodeling). [8] Weiterhin führt die verminderte Verfügbarkeit von Calcium zu einer Reduktion der atrialen Kontraktionskraft (kontraktiler Remodeling). [9] Durch die verminderte Kontraktionskraft des Myokards und dem erhöhten atrialen Druck kommt es im Verlauf zur Dilatation, was zu Umbauvorgängen und zunehmender Fibrosierung des Gewebes führt (strukturelles Remodeling). [9] Folgend aus diesen miteinander verzahnten Veränderung werden die beschriebenen kreisenden Erregungsherde ausgelöst und stabilisiert.



Abbildung 1: Ableitung I nach Einthoven; Schreibweise 50mm/s; normofrequentes Vorhofflimmern (ca. 92/min).

1.1.3 Formen und Konsequenz des Vorhofflimmerns

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) unterscheidet verschiedene Typen des Vorhofflimmerns. [10]

Paroxysmales Vorhofflimmern konvertiert innerhalb von sieben Tagen spontan zurück in den Sinusrhythmus. Dabei sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Spontankonversion nach den ersten 48 Stunden deutlich. Als persistierend wird Vorhofflimmern bezeichnet, wenn es nicht mehr spontan konvertiert und sich ein Sinusrhythmus nur noch durch eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion erreichen lässt. Nach einem Jahr geht es in das lang- anhaltende (long- persisting) Vorhofflimmern über, bei dem noch Versuche der Konversion unternommen werden können. Permanentes Vorhofflimmern ist ein vom Patienten und ärztlicher Seite toleriertes Stadium, bei dem keine Konversionsversuche mehr unternommen werden. [6]

Vorhofflimmern ist häufig progredient. Etwa 8% der Patienten mit Vorhofflimmern entwickeln innerhalb des ersten Jahres nach paroxysmalem ein persistierendes oder lang- persistierendes Vorhofflimmern. [11]

Vorhofflimmern geht bei Frauen mit einer zweifach erhöhten und bei Männern mit einer auf das 1,5- fache erhöhten Gesamtmortalität einher. [12–14] Die Inzidenz von Herzinsuffizienz und Schlaganfällen ist höher als bei der gesunden Bevölkerung. [14–16] Studien zeigten, dass bei 20 - 30% der ischämischen Schlaganfälle ein Vorhofflimmern vor, während oder nach dem Ereignis diagnostiziert werden konnte. [17–19] Obwohl das Schlaganfallrisiko durch orale

Antikoagulation gesenkt werden kann, ist die Sterblichkeit durch Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod trotz leitliniengerechter Behandlung erhöht. [20]

1.1.4 Symptomatik

Vorhofflimmern äußert sich, oft abhängig von der Überleitungsfrequenz, in Palpitationen, Dyspnoe, Brustenge oder Schlaflosigkeit. [1] Etwa 40% der Patienten mit Vorhofflimmern sind asymptomatisch. [2, 21, 22] Angelehnt an die NYHA- Klassifikation (New York Heart Association) hat die European Heart Rhythm Association mit der EHRA- Klassifikation eine symptomorientierte Einteilung für Patienten mit Vorhofflimmern geschaffen. [1] Sie beinhaltet die Stadien I - IV. In Stadium I liegen keinerlei Beschwerden, in Stadium II leichte Beschwerden vor, welche die tägliche Aktivität nicht einschränken. Ab Stadium III haben die Patienten schwere Symptome, welche sich im Alltag äußern. In Stadium IV ist die Alltagsaktivität bei massiver Beschwerdesymptomatik unmöglich. [1]

1.1.5 Therapie

Antikoagulation und das Behandeln der Rhythmusstörung bilden die Grundpfeiler der Therapie. In der Literatur wird zwischen Rhythmuskontrolle und Frequenzkontrolle unterschieden.

1.1.5.1 Rhythmuskontrolle

Bei der Rhythmuskontrolle wird die Rückführung in den Sinusrhythmus angestrebt. Diese Option ist nicht nur bei neu aufgetretenem, sondern auch bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern zentraler Bestandteil der Therapie. [1] Erreicht wird sie entweder medikamentös oder elektrisch. Studien zeigen, dass antiarrhythmisch wirksame Medikamente die Konversionsrate in den Sinusrhythmus im Vergleich zum Placebo verdoppeln. Bei Therapieversagen sind Hybridtherapien mit Kombination von elektrischer und medikamentöser Kardioversion erfolgreich. [1]

Beim Vorhofflimmern kommt es, insbesondere im linken Vorhof, durch reduzierte oder fehlende Kontraktion zu einer deutlichen Verlangsamung des Blutflusses, welches die Entstehung eines Thrombus nach Rudolf Virchow (*1821 - †1902) begünstigt. [23]

Bei rhythmisierender Therapie mit folgendem Sinusrhythmus kann sich ein während der Flimmerepisode gebildeter Thrombus lösen und einen Schlaganfall verursachen. So ist eine antikoagulative Therapie mindestens drei Wochen vor Kardioversion unerlässlich. Alternativ

kann mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) der Ausschluss eines Thrombus in den Vorhöfen erfolgen. [1]

Die Katheterablation ist ein minimal- invasives Verfahren mit dem Ziel, ektope Erregungsherde auszuschalten oder die Weiterleitung der Impulse zu unterbrechen. Hierzu werden durch Wärme (Hochfrequenzstrom) oder Kälte (Kryoablation) gezielt Narben im Bereich der Pulmonalvenenmündung gesetzt. [2] Die Erfolgsrate ist abhängig davon, in welchem Stadium sich das Vorhofflimmern befindet. Bei paroxysmalem Vorhofflimmern ist die Ablation in 70 - 80% der Fälle erfolgreich. Bei persistierendem Vorhofflimmern liegt die Erfolgsrate bei 50%. [2] Laut der Leitlinie zum Management von Vorhofflimmern sollte die Katheterablation erfolgen, wenn Vorhofflimmern assoziierte Symptome vorliegen und der Wunsch des Patienten besteht oder eine Therapie mit antiarrhythmischen Medikamenten keinen Erfolg brachte. [1]

1.1.5.2 Frequenzkontrolle

Die Frequenzkontrolle ist fester Bestandteil der Therapie des Vorhofflimmerns mit tachykarder Überleitung. Sie steht im Vordergrund bei Patienten, bei denen eine rhythmuskontrollierende Therapie keinen Erfolg brachte oder das Risiko einer Rhythmisierung den Nutzen überwiegt. [1] Es gibt keine klaren Daten zu einer optimalen Herzfrequenz unter dieser Therapie. Nach der RACE II Studie „lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation“ ist eine moderate Senkung der mittleren Herzfrequenz auf unter 110 /min ein guter erster Ansatz, wobei Bradykardien vermieden werden sollen. [24] Bei neu aufgetretenem, akutem Vorhofflimmern mit der Indikation zur Frequenzkontrolle werden Betablocker, Verapamil oder Diltiazem bevorzugt. [25–27]

1.1.5.3 Antikoagulation

Um der Entstehung von Thromben vorzubeugen, wird mit der oralen Antikoagulation in die Gerinnungskaskade eingegriffen. Die Geschichte der Antikoagulation geht zurück ins Jahr 1922, als Rinderfarmer bei ihren Tieren verstärkt Blutungen nach der Verfütterung von Süßklee beobachteten. Häufig verstarben die Tiere an der sogenannten „Süßklee- Krankheit“. Grund für die Blutungen war Dicumarol, ein bei der Gärung des Süßkleees entstehendes Cumarin- Derivat. [28]

1.1.5.3.1 Vitamin-K-Antagonisten

Die orale Antikoagulation mittels Vitamin-K-Antagonisten ist eine weit verbreitete und durch Studien belegte Methode zur Schlaganfallprävention. Vitamin K ist ein fettlösliches Vitamin, welches als Kofaktor bei der Gamma- Carboxylierung und damit bei der Aktivierung der Gerinnungsfaktoren IX, X, VII und II eine zentrale Rolle spielt. [29] Nach erfolgter Carboxylierung muss Vitamin K selbst wieder in seine aktive Form überführt werden. Das dafür zuständige Enzym, die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase, wird durch die geläufigen Vitamin-K-Antagonisten blockiert. [28, 30] Es gibt zwei angewendete Cumarin- Derivate, Warfarin und Phenprocoumon. In Deutschland kommt vorwiegend Phenprocoumon zum Einsatz. Die Effektivität der Gerinnungshemmung wird mit der „International Normalized Ratio“ (INR) angegeben. Diese sollte im Bereich zwischen 2 und 3 liegen. [29] Die Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten ist in zahlreichen Studien belegt. So reduzieren sie das Schlaganfallrisiko um etwa zwei Drittel (64%) im Vergleich zu keiner Therapie oder zur ASS- Monotherapie. [31]

1.1.5.3.2 Direkte Orale Antikoagulantien

Seit einigen Jahren besteht mit den direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) die Möglichkeit, gezielt in die plasmatische Gerinnung einzugreifen. Sie ermöglichen die direkte Hemmung des Thrombins über Dabigatran oder die Hemmung des Faktor Xa über Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban. [32] DOAKs sind in Bezug auf kardioembolische Ereignisse im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten sicherer (absolute Risioerduktion: 3,8% auf 3,1%). [33, 34]

Weiterhin sind das Risiko, an einem Schlaganfall zu versterben und das Risiko für Blutungen jeglicher Art bei Apixaban und Dabigatran signifikant geringer. [35–39]

1.1.5.3.3 Blutungsrisiko

Um das Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation einschätzen zu können, werden unterschiedliche Risikoskalen verwendet. Der HAS-BLED- Score fasst folgende Risikofaktoren für Blutungsereignisse zusammen, wobei jeder mit einem Punkt in den Score eingeht: nicht optimal eingestellter arterieller Hypertonus, eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion (je ein Punkt), Schlaganfall in der Anamnese, bekannte Blutungsneigung, labile INR Werte, Alter über 65 Jahre, Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern/ nichtsteroidalen Antirheumatika oder Alkoholabusus (je ein Punkt). [40] Es können Werte zwischen null und neun erreicht werden. Ab drei Punkten ist nach den Daten von R. Pisters et al. von einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen auszugehen (3,74 Blutungsereignisse in 100

Patientenjahre) und der Nutzen der Antikoagulation kritisch zu überdenken. Siehe auch Tabelle 1. [40]

Tabelle 1: HAS-BLED- Score und Blutungsereignisse pro 100 Patientenjahre. Auf Basis der Daten von [40].

HAS-BLED- Score	0	1	2	3	4	5-9
Blutungsereignisse pro 100 Patientenjahre	1,13	1,02	1,88	3,74	8,7	Unzureichende Daten (hohes Risiko)

1.2 Schlaganfall

Jährlich erleiden in Deutschland ca. 270.000 Menschen einen Schlaganfall. [41] Er ist eine der Hauptursachen für Behinderungen im Erwachsenenalter. [41, 42] Bei einem Schlaganfall handelt es sich um eine akute zerebrale Durchblutungsstörung. [43] Es kann ein ischämischer Schlaganfall von einem hämorrhagischen Schlaganfall unterschieden werden. [43] Bei der häufigeren Form des ischämischen Schlaganfalls (ca. 80%) kommt es zu einem plötzlichen Verschluss einer arteriellen Strombahn mit Ischämie des versorgten Gewebes. [43] Dieser Verschluss kann Folge einer Plaqueruptur oder eines fortgeschwemmten Embolus sein, welcher aus dem Herzen, den hirnzuführenden Gefäßen oder den intrakraniellen Arterien kommen kann. Abbildung 2 zeigt einen Thrombus im linken Vorhofohr. Auch eine paradoxe Embolie über ein offenes Foramen ovale ist möglich. [43, 44] In ca. 25% der Fälle ist das Herz die Quelle des Embolus. Hierbei kommt es besonders häufig zu großen, sogenannten Territorialinfarkten mit hoher Mortalität [6, 45, 46]

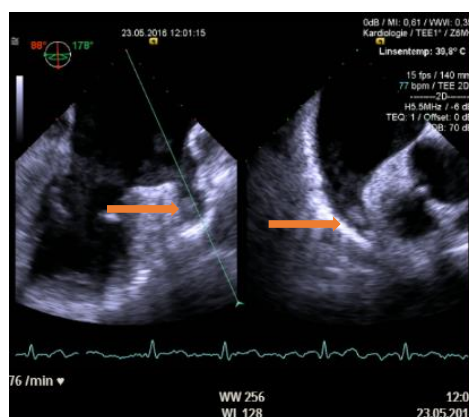


Abbildung 2: Anlotung des linken Vorhofohres mittels TEE. Die Pfeile markieren eine thrombotische Formation. Mit Genehmigung der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Magdeburg.

1.2.1 Schlaganfallrisiko

Vorhofflimmern erhöht das Risiko für einen Schlaganfall um den Faktor fünf. [47] Zur Einschätzung des jährlichen Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern empfiehlt die Leitlinie der ESC (European Society of Cardiology) den CHA₂DS₂-VASC- Score. [48] Die folgenden Punkte (Risikofaktoren) gehen mit je einem oder zwei Punkten in den Score ein: Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter ab 75 Jahren (zwei Punkte), Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke in der Anamnese (zwei Punkte), vaskuläre Vorerkrankungen, Alter zwischen 65 und 74 Jahren und weibliches Geschlecht. [48] Seit der erstmaligen Einbindung in die Leitlinien von 2010 ist dieser Score weit verbreitet und hat die Entscheidungsfindung zum Beginn einer oralen Antikoagulation vereinfacht. Der CHA₂DS₂-VASC- Score kann Werte zwischen null und neun annehmen. Die Zuordnung des Score- Wertes zum geschätzten jährlichen Schlaganfallrisiko kann der Tabelle 2 entnommen werden. Laut Leitlinie profitieren Männer ab einem CHA₂DS₂-VASC- Score von eins und Frauen ab einem Score von zwei Punkten von einer oralen Antikoagulation. [2, 48]

Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASC- Score mit geschätzter jährlicher Schlaganfallrate in Prozent. Auf Basis der Daten von [48].

CHA ₂ DS ₂ -VASC- Score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Geschätzte jährliche Schlaganfallrate in %	0	1,3	2,2	3,2	4,0	6,7	9,8	9,6	6,7	15,2

1.3 Chronische Nierenerkrankung

1.3.1 Definition und Epidemiologie

Die Niere hat zahlreiche endo- und exokrine Funktionen. Eine Leistungseinschränkung wirkt sich auf viele Abläufe im Körper aus. [49] Die Funktionseinschränkung kann anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) gemessen werden. [49] Sie beschreibt die Menge des Primärharns, die innerhalb einer gegebenen Zeit durch Filtration des Blutes in den Glomeruli entsteht. Die glomeruläre Filtrationsrate kann anhand der CKD- EPI Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) berechnet werden. [49] Die Formel berücksichtigt das Serumkreatinin, das Alter, das Geschlecht und den Hauttyp. Die Glomeruläre Filtrationsrate hat die Einheit ml/min/1,73 m². [49, 50] Die 1,73 m² gehen als standardisierte Körperoberfläche mit in die Einheit ein und werden im weiteren Verlauf nicht mit aufgeführt.

Nach der Verlaufsform wird eine potentiell reversible akute von einer chronischen Nierenerkrankung unterschieden. Besteht für mehr als drei Monate eine Reduktion der GFR auf weniger als 60 ml/min oder liegt eine Albuminurie > 30 mg/Tag vor, sind die Kriterien einer chronischen Nierenerkrankung erfüllt. Ursächlich sind meist eine diabetische Nephropathie, eine hypertensive Nephropathie, Glomerulonephritiden oder polyzystische Nierenerkrankungen. [49]

Zusätzlich lässt die GFR ab dem 45. Lebensjahr in einem natürlichen Prozess jährlich um etwa 1 ml/min nach. [51] Bei fortgeschrittener Leistungseinschränkung reichern sich Wasser und harnpflichtige Substanzen wie Kreatinin, Harnstoff, Cystatin- C oder Harnsäure im Blut an, welche im Verlauf zu einer Vergiftung führen. [49] In Deutschland sind ca. 80.000 Patienten wegen einer terminalen Niereninsuffizienz dialysepflichtig. [52] Bei 2,3% der deutschen Bevölkerung zwischen 18 und 79 Jahren ist die glomeruläre Filtrationsrate kleiner als 60 ml/min. [52] Der Schweregrad der chronischen Nierenerkrankung kann anhand der „Kidney Disease - Improving Global Outcomes (KDIGO)“ Richtlinie klassifiziert werden. [49] Die vorliegende Arbeit befasst sich insbesondere mit Patienten, welche an Vorhofflimmern und einer chronischen Nierenerkrankung leiden. Im Folgenden ist mit dem Begriff Nierenerkrankung die chronische Verlaufsform gemeint.

1.3.2 Risiko thromboembolischer Ereignisse und Blutungen bei niereninsuffizienten Patienten

Mit der Einschränkung der Nierenfunktion geht eine Veränderung in der Hämostase einher. Durch Funktionsbeeinträchtigung der Thrombozyten mit gestörter Interaktion an der Gefäßwand kommt es zu Störungen der primären Hämostase. Die Folge ist eine vermehrte Blutungsneigung. [53] Andererseits weisen Patienten mit einer Nierenerkrankung mehr thromboembolische Ereignisse auf. Diese thrombozytären Funktionsstörungen beruhen auf urämischen Toxinen, die im Blutkreislauf zurückbleiben. [53, 54]

Mit der Veränderung der Hämostase ist ein weiterer Punkt der Virchow Trias zur Entstehung eines Thrombus erfüllt. Neben der veränderten Hämostase ist auch die Prävalenz traditioneller Risikofaktoren des Schlaganfalls, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Dyslipidämien bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. [55] Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, ist bei Patienten mit einer GFR unter 60 ml/min im Vergleich zu Patienten mit normaler GFR um 43% höher. [56] Die Prävalenzen von Vorhofflimmern und einer eingeschränkten Nierenfunktion steigen

mit zunehmendem Lebensalter, 15 - 20% der Patienten mit einer Nierenerkrankung weisen auch Vorhofflimmern auf. [57] Patienten mit einer Komorbidität von Vorhofflimmern und chronischer Nierenfunktionseinschränkung sind bezüglich des Risikos, einen Schlaganfall zu erleiden, besonders gefährdet und die orale Antikoagulation zentraler Bestandteil der Therapie.

1.4 Limitationen der oralen Antikoagulation

1.4.1 Antikoagulation bei eingeschränkter Nierenfunktion

Für Vitamin-K-Antagonisten berichtet die SPAF III (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) Studie über ein gutes Ergebnis mit geringerer Schlaganfallrate bei Patienten mit einer Glomeruläre Filtrationsrate ≤ 59 ml/min, wenn eine therapeutische INR zwischen zwei und drei eingehalten wurde. [2, 58, 59]

Trotz der Reduktion des Schlaganfallrisikos auch bei dieser Kohorte sollte die Anwendung kritisch überdacht werden. So zeigen Studien, dass eine Übertherapie (INR- Wert > 3) mit Vitamin-K-Antagonisten die Progredienz der Niereninsuffizienz beschleunigt. [60] Vitamin-K-Antagonisten hemmen die Vitamin-K-abhängigen Kalzifikationsinhibitoren und führen somit, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, zur Entstehung oder Progredienz einer Media- Sklerose (Mönckeberg- Sklerose). [61]

Subgruppenanalysen von Studien zu direkten oralen Antikoagulantien zeigen bei Patienten mit einer moderaten Einschränkung der Nierenfunktion (30 - 59 ml/min) eine ebenso effiziente Schlaganfallprävention wie bei nierengesunden Patienten. [62] Allerdings sollten regelmäßige GFR- Kontrollen durchgeführt werden, um das Verhältnis von Risiko und Nutzen zu evaluieren oder Dosisanpassungen vorzunehmen. [1]

Bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) ist die Datenlage uneindeutiger. So findet sich für Phenprocoumon als Vertreter der Vitamin-K-Antagonisten in den Fachinformationen eine Kontraindikation. [58] Studien zeigen, dass bei niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung unter der Behandlung mit Warfarin, ein 10- fach erhöhtes Blutungsrisiko besteht und ein präventiver Nutzen in der Schlaganfallprophylaxe fehlt. [63–66]

In die Zulassungsstudien der direkten oralen Antikoagulantien wurden nur Patienten mit einer Kreatinin- Clearance ≥ 30 ml/min (bei Apixaban ≥ 25 ml/min) eingeschlossen. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft rät von einer Nutzung direkter oraler

Antikoagulantien bei einer Kreatinin- Clearance unter 30 ml/min ab. Sie empfiehlt stattdessen eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten als Einzelfallentscheidung für Patienten, bei denen das Schlaganfallrisiko dem Blutungsrisiko klar überlegen ist. [32] Laut der Fachinformation für Apixaban ist eine Anwendung allerdings bis zu einem Kreatininwert von 1,5 mg/dl in einer reduzierten Dosis möglich. [67] Die amerikanischen Fachgesellschaften befürworten in einer Klasse-2b-Empfehlung für Patienten mit einer Glomeruläre Filtrationsrate von < 15 ml/min die orale Antikoagulation mit Warfarin (INR 2 bis 3) oder Apixaban, sofern das Schlaganfallrisiko dem Blutungsrisiko überwiegt. Bei einer Glomeruläre Filtrationsrate zwischen 15 und 30 ml/min empfehlen sie DOAKs in reduzierter Dosis einzunehmen (Klasse-2b-Empfehlung). [68]

1.4.2 Vitamin-K-Antagonisten und Gefäßcalcifikation

Neben den schon genannten Komplikationen, die mit Vitamin-K-Antagonisten einhergehen, spielt die Verstärkung der systemischen arteriellen Calcifikation eine wichtige Rolle. Diese führt zu einer zunehmenden Gefäßversteifung und damit vermehrt zu kardiovaskulären Komplikationen. Ein wichtiger Inhibitor der Calcifikation der Gefäß Intima und Media ist das Matrix Gla- Protein. Dieses wird über Vitamin K aktiviert und hat einen hemmenden Effekt auf die Einlagerung von Calcium in die Gefäßwand. [69] Eine Studie aus dem Jahr 1997 zeigte, dass Knockout-Mäuse für das Matrix Gla- Protein innerhalb von zwei Monaten verstarben. Bei ihnen kam es auf der Basis ausgeprägter Gefäßcalcifikation zu deren Ruptur. [70] Schurgers et al. fanden heraus, dass die Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten die Calcifizierung coronarer Plaques verstärkt und auch die Vulnerabilität dieser Plaques erhöht. [71]

Bei der mittlerweile vorherrschenden Anwendung von DOAK's scheint es die direkten Zusammenhänge zur Gefäßcalcifizierung nicht zu geben. Es zeigte sich bei der Anwendung der meisten Medikamente dieser Gruppe ein langsames Voranschreiten der Gefäßcalcifikation als bei Vitamin-K-Antagonisten. [72]

1.4.3 Limitationen der oralen Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern

Aufgrund verschiedener Faktoren ist die Anwendung einer oralen Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern häufig nicht geeignet. Hierzu zählen Blutungen in der Anamnese oder ein erhöhtes Blutungsrisiko gemessen am HAS-BLED- Score, Unverträglichkeiten, Medikamenteninteraktionen und Nierenfunktionsstörungen. Mit der Dauer der oralen Antikoagulation steigt das Risiko für schwerwiegende Blutungen. Die beiden

Risikoscores (CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED- Score) teilen gewisse Risikofaktoren, so dass Patienten mit einem hohen Schlaganfallrisiko häufig auch ein hohes Blutungsrisiko haben. [73] Weiterhin ist die Abbruchrate bei einer Dauermedikation hoch. Studien zeigen, dass Vitamin-K-Antagonisten nur bei 50 - 60% der Hochrisikopatienten nach zwei Jahren noch eingenommen werden. [74] Ein weiteres Problem ist die Zeit außerhalb des therapeutischen Fensters. Hylek et al. beschrieben, dass die INR der antikoagulierten Vorhofflimmer- Patienten bei Krankenhausaufnahme wegen eines ischämischen Schlaganfalls bei 62% ihrer Probanden außerhalb des therapeutischen Bereichs lag. [75]

Bei den direkten oralen Antikoagulantien liegt die Abbrecherquote bei 20 - 25%. [73] Mögliche Gründe sind Interaktionen von Medikamenten und Nahrungsmitteln, mangelnde Compliance und das Risiko für Blutungen. [73] Mit dem interventionellen Verschluss des linken Vorhofohres steht eine Therapieoption zur Verringerung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Verfügung.

1.5 Verschluss des linken Vorhofohres

1.5.1 Anatomie und pathophysiologische Besonderheiten des linken Vorhofohres

Das linke Herzohr ist eine blind endende, tubuläre Ausstülpung des linken Vorhofs. Neben einem eher geringen Beitrag zur Kammerfüllung produziert das linke Herzohr das Peptidhormon ANP (Atriales Natriuretisches Peptid), welches für die Regulation des Flüssigkeitshaushaltes von Bedeutung ist. [76] Aufgrund der Anatomie findet sich insbesondere im linken Herzohr ein thrombogenes Milieu. Seine komplexe Trabekelstruktur und die geringe Kontraktilität mit Verringerung der Flussgeschwindigkeit führen dazu, dass 90% der Thromben bei Vorhofflimmern im linken Herzohr entstehen. [23, 77] Die Form des linken Herzohres variiert stark. Es gibt vier anatomische Grundformen mit unterschiedlicher Häufigkeitsverteilung. Dazu zählen die Typen „Chickenwing“ (48%), „Cactus“ (30%), „Windsock“ (19%) und „Cauliflower“ (3%). [78] In Abbildung 3 dargestellt ist der am häufigsten vorkommende Typ „Chickenwing“. Eine multivariate Analyse aus dem Jahr 2012 stellt einen Zusammenhang zwischen der anatomischen Form des linken Vorhofohres und dem Schlaganfallrisiko her. Bei insgesamt 932 Patienten zeigte sich in dieser Studie ein verringertes

Risiko assoziiert mit dem „Chickenwing“- Typ, wohingegen der „Cactus“- Typ ein 4- fach, der „Windsock“- Typ ein 4,5- fach und der „Cauliflower“- Typ ein 8- fach höheres Schlaganfallrisiko aufwies. [78]

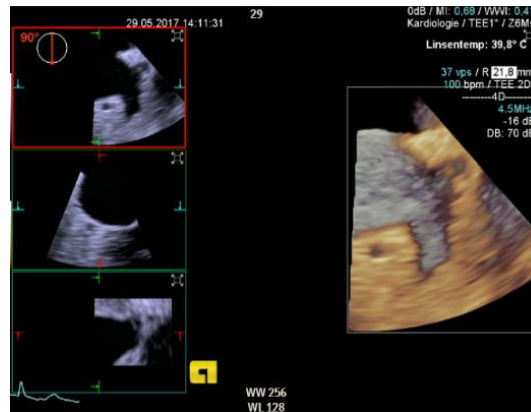


Abbildung 3: TEE- Darstellung des LAA in 90° mit 3D Rekonstruktion, "Chickenwing- Typ", mit Genehmigung der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Magdeburg.

1.5.2 Okklusion des linken Vorhofohres

Die Idee, mit dem interventionellen Verschluss des linken Vorhofohres das Embolierisiko zu reduzieren und eine therapeutische Antikoagulation umgehen zu können, führte zur Entwicklung der Vorhofohrkluder. Im August 2001 wurde erstmalig ein von Michael Lesh entwickeltes Device, PLAATO™ (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) zum Verschluss des linken Vorhofohres eingesetzt. [79] Ostermayer et al. konnten in einer Studie mit 111 Patienten, von denen 108 erfolgreich behandelt wurden, zeigen, dass der Verschluss des Vorhofohres bei akzeptablem Implantationsrisiko eine sinnvolle Alternative zur Vitamin-K-Antagonisierung darstellte. Trotz dieser Erkenntnisse fand das PLAATO™-Device im Verlauf keine breite Anwendung. [79, 80] Im Folgenden werden die beiden am häufigsten verwendeten Devices und deren wichtigste Studien beschrieben.

1.5.2.1 AMPLATZER™-Device

Der AMPLATZER-Cardiac-Plug™ (ACP) besteht aus einem Nitinol-Geflecht mit distal gelegenen Korpus, verbunden über eine flexible Taille mit einer proximal gelegenen Scheibe. Der Korpus dient zur Fixierung im Vorhofohr. Die proximale Scheibe verschließt das Vorhofohr-Ostium zum linken Vorhof. Siehe auch Abbildung 4. Der ACP wurde erstmals 2002

implantiert. Eine Studie vom Februar 2016 zeigte gute Ergebnisse für das ACP Device. Von 1047 rekrutierten Patienten wurden 97,3% erfolgreich implantiert und es zeigte sich eine deutliche Reduktion des Risikos für große Blutungen und systemische Thromboembolien. [73, 81, 82] Auch die Nachfolgerversion, das AMPLATZER-Amulet-Device™, zeigte ähnliche Daten mit einem Implantationserfolg von 99%. [83]



Abbildung 4: AMPLATZER-Cardiac-Plug™. Mit Genehmigung von Abbott Medical.

1.5.2.2 LARIAT™

Eine ganz andere Technik kommt beim Verschluss mit dem LARIAT™-System zur Anwendung. Zunächst wird ein Katheter mit einem magnetischen Ende im Vorhofohr platziert. Ein zweiter, ähnlich konzipierter Katheter wird außerhalb des Herzens zwischen Herz und Perikard platziert. Die beiden magnetischen Katheterenden verbinden sich. Die Ligatur des linken Herzohres geschieht durch ein Lasso, das über die epikardiale Seite bis zur Vorhofohr-Basis vorgeschoben und anschließend zusammengezogen wird. Eine 2013 veröffentlichte Studie zeigte eine 96%ige Erfolgsrate bei der Ligation mit einer akzeptablen Komplikationsrate. [86]

1.5.2.3 WATCHMAN™- / WATCHMAN FLX™ -Device

Das WATCHMAN™-Verschlussystem von Boston Scientific besteht aus einer Nickel-Titan (Nitinol)-Rahmenstruktur mit Fixierungshäkchen, welche mit permeablem Polyethylenterephthalat (PET) überzogen ist. Es war in den Durchmessern 21 mm, 24 mm, 27 mm, 30 mm und 33 mm verfügbar. In den meisten großen Studien zum Verschluss des Vorhofohrs wurde dieses Device implantiert. [84] Die erste Generation des WATCHMAN FLX™-Device, siehe Abbildung 6, war eine Weiterentwicklung des WATCHMAN™-Okkluders, siehe Abbildung 5. Es war in zusätzlichen Größen vorhanden (20 mm, 24 mm, 27 mm, 31 mm, 35

mm) und konnte für ein größeres Spektrum an Vorhofohr-Ostien verwendet werden. Das WATCHMAN FLX™-Device war flacher als das WATCHMAN™-Device der 3. Generation. Dies ermöglichte eine Implantation in Vorhofohren mit einer geringeren Tiefe. Wegen erhöhter Dislokationsrate wurde die erste Generation des WATCHMAN FLX™ -Okkluder vom Markt genommen und durch ein Device mit verändertem Design insbesondere in Hinblick auf Form, Anzahl der Haken und Aufbau der Verstrebung ersetzt, dargestellt in Abbildung 7. [85]

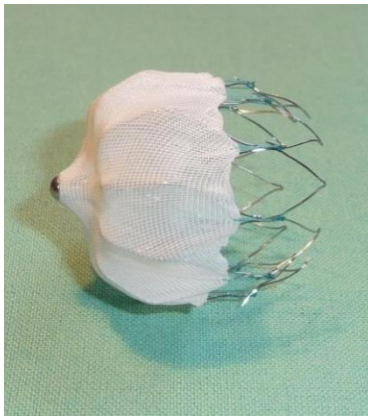


Abbildung 5: WATCHMAN™-Device 3. Generation.



Abbildung 6: WATCHMAN FLX™-Device 4. Generation.



Abbildung 7: Seit 2019 erhältliche neue Version des WATCHMAN FLX™-Device. Bild mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt von Boston Scientific. ©2021 Boston Scientific Corporation oder Tochtergesellschaften.

1.5.2.3.1 PROTECT AF

PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) war eine multizentrische, prospektive und randomisierte Kontroll-Studie, welche die Nicht- Unterlegenheit des WATCHMAN™-Verschlussystems zur oralen Antikoagulation zeigen sollte. Es wurden 707 Patienten aufgenommen und in eine Interventionsgruppe (Vorhofohrverschluss) und eine Kontrollgruppe (Warfarin Therapie mit Ziel-INR von zwei bis drei) im Verhältnis 2:1 randomisiert. Endpunkte der Studie waren systemische Embolien, kardiale Mortalität und die Schlaganfallrate. Der Implantationserfolg lag bei 90,9% und die Komplikationsrate bei 8,7%. Die Beobachtungszeit betrug 2621 Patientenjahre. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit 3,8 Ereignisse pro 100 Patientenjahren, lag die Ereignisrate in der Interventionsgruppe bei 2,3 Ereignissen pro 100 Patientenjahren. Auch die Sterberaten waren in der Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der

Kontrollgruppe. Es konnte eine Nicht- Unterlegenheit des WATCHMAN™-Device im Vergleich zur Warfarin- Therapie nachgewiesen werden. [87]

1.5.2.3.2 Continued Access to PROTECT AF (CAP)

Continued Access to PROTECT AF war eine multizentrische, prospektive Registerstudie mit 566 Probanden aus dem Jahr 2011 mit dem Ziel, weitere Daten zur Sicherheit und Effektivität des WATCHMAN™-Systems zu sammeln. Es konnte gezeigt werden, dass mit wachsender Erfahrung des Operateurs auch die Sicherheit der Implantation stieg. So waren 94,4% der Implantationen bei einer Komplikationsrate von 4,1% erfolgreich. [88]

1.5.2.3.3 ASAP

Die ASAP-Studie (Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device in Patients With a Contraindication for Oral Anticoagulation: The ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology) aus dem Jahr 2013 umfasste 150 Patienten mit einer Kontraindikation für Vitamin-K-Antagonisten und untersuchte das Ergebnis mit einem WATCHMAN™-Device ohne postprozedurale Übergangszeit mit Warfarin.

Es konnte gezeigt werden, dass der WATCHMAN-Okkluder in Kombination mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung postinterventionell (ohne zusätzliche Antikoagulation), der Therapie mit ASS alleine überlegen war. So kam es in einer Studienpopulation, bei welcher die orale Antikoagulation zur Schlaganfallprävention kontraindiziert war, zu 77% weniger Schlaganfällen oder systemischen Embolien im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Aspirin. [89]

1.5.2.3.4 PREVAIL Studie

Im Jahr 2014 wurde eine weitere multizentrische, prospektive, randomisierte Kontroll-Studie (Prospective randomized evaluation of the WATCHMAN™ Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy) zum Vorhofohrverschluss mit dem WATCHMAN™-Device zur Stärkung der Ergebnisse von PROTECT AF veröffentlicht. Im Fokus stand die Sicherheit des Verfahrens auch an weniger erfahrenen Zentren. Eingeschlossen waren 407 Probanden. Das Ziel, die Nicht- Unterlegenheit des Vorhofohrverschlusses im Vergleich zur Warfarin Therapie zu belegen, erreichte sie nicht. Allerdings lag der Implantationserfolg bei 95% im Gegensatz zu 91% bei PROTECT AF. Auch war die Komplikationsrate mit 4,2% wesentlich geringer. [90] Im Dezember 2017 stellten

Reddy et al. die Ergebnisse des 5 Jahres Follow-Up der Patienten des PROTECT AF und des PREVAIL Registers vor, welche die schon beschriebenen Punkte weiter untermauerte. [91]

1.5.2.3.5 Continued Access To PREVAIL (CAP 2)

Die im Jahr 2012 gestartete multizentrische, prospektive Registerstudie CAP 2 mit 579 Probanden, sollte ebenso wie die CAP Studie Sicherheits- und Effektivitätsdaten zum WATCHMAN™-System sammeln. Es wurde ein Implantationserfolg von 94,8% erreicht. Außerdem verglich sie die postprozedurale Antikoagulation (duale Thrombozytenaggregationshemmung vs. orale Antikoagulation) in den Punkten Sicherheit und Wirksamkeit. Es konnte gezeigt werden, dass es unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung häufiger zu Thromben am implantierten Device kam. Ansonsten waren die beiden Therapieoptionen vergleichbar. [92]

1.5.2.3.6 EWOLUTION

Das EWOLUTION-Register (Registry on WATCHMAN™ Outcomes in Real-Life Utilization) war mit 1025 Probanden das größte multizentrische, prospektive Register mit dem Ziel, Langzeitdaten zum Vorhofohrverschluss zu sammeln. Im Jahr 2017 wurden Verlaufsergebnisse veröffentlicht. Die Patienten hatten einen vergleichsweise hohen CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED- Score von $4,5 \pm 1,6$ bzw. $2,3 \pm 1,2$. Eine Kontraindikation gegen orale Antikoagulantien hatten 73% der Probanden. Der Implantationserfolg betrug 98,5% mit einer Komplikationsrate von 2,8%. Durch die Implantation des WATCHMAN™-Device konnte das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke und systemische Embolien um 84% reduziert werden. Weiterhin konnte das Risiko für schwere Blutungsereignisse um 48% gesenkt werden. [93, 94]

1.5.2.3.7 ASAP-TOO

ASAP-TOO (The Assessment of the Watchman Device in Patients Unsuitable for Oral Anticoagulation) war eine randomisierte Studie, die eine Okklusions-Therapie mit einer Thrombozytenaggregationshemmung beziehungsweise mit keinerlei Schlaganfallprävention vergleicht. Ergebnisse werden 2023 erwartet. [95]

1.5.2.3.8 PRAGUE-17 trial

Der PRAGUE-17 trial (Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation) aus dem Jahr 2020 verglich erstmals die Anwendung von DOAK's mit dem interventionellen Verschluss des linken Vorhofohres als prospektive,

randomisierte Studie. Einen von drei Vorhofohrverschlussystemen bekamen 201 Patienten implantiert (AMPLATZER-Amulet-Device™, WATCHMAN™, WATCHMAN FLX™) und weitere 201 Patienten erhielten eine DOAK- Therapie (Apixaban 95,5%). Die eingeschlossenen Patienten hatten mit einem CHA₂DS₂-VASc- Score von im Mittel 4,7 Punkten und einem HAS-BLED- Score von im Mittel 3,1 Punkten sowohl ein hohes Ischämierisiko als auch ein hohes Blutungsrisiko. Nach einem Follow- up von 20 Monaten konnte eine Nicht- Unterlegenheit der Interventionsgruppe gegenüber der DOAK- Gruppe gezeigt werden. Hierbei kam es in der Interventionsgruppe bei 10,99% der Patienten und in der DOAK- Gruppe bei 13,43% der Patienten zu Ereignissen (Schlaganfall/TIA, systemische Embolie, klinisch bedeutsame Blutung, kardiovaskulär bedingter Todesfall, bedeutsame periprozedurale oder devicebezogene Blutung). [96]

1.5.2.3.9 Amulet IDE (Investigational Device Exemption) trial

Im Jahr 2021 erschien eine multizentrische randomisierte Studie zum Vergleich zwischen dem Amplazer Amulet™-Device und dem WATCHMAN™-Device. Es wurden 1.878 Patienten zufällig 1:1 in eine der beiden Gruppen verteilt. Es zeigte sich eine Nicht- Unterlegenheit sowohl in Bezug auf den primären Sicherheitsendpunkt (Prozedurassoziierte Komplikationen, Gesamtmortalität, große Blutung innerhalb von 12 Monaten) als auch auf den primären Effektivitätspunkt (Auftreten eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie innerhalb von 18 Monaten). Das Amplazer Amulet™-Device war dem WATCHMAN™-Device in Bezug auf die verbliebene Leckage nach der Implantation überlegen. So war in einer Echokardiografischen Kontrolle 45 Tage nach Implantation bei 63% der Amplazer Amulet™-Implantationen kein Jet neben dem Device messbar, bei den WATCHMAN™-Implantationen bei 46%. [97]

1.5.3 Komplikationen beim Verschluss des linken Vorhofohres

Bei der Implantation des WATCHMAN™-Device kann es zu device- oder prozedurassoziierten Komplikationen kommen. Die Luftembolie ist eine Komplikation zu der es bei negativem linksatrialem Druck während der Implantation oder durch nicht ausreichendes Entlüften der Zugangssysteme und Katheter kommen kann. [98]

In 0,5 - 2% der Fälle treten hämorrhagische Perikardergüsse auf. Ursache kann eine Perforation der freien Wand des linken Vorhofes oder des linken Vorhofohres sein. [98]

In weniger als 1% der Fälle kommt es bei der Implantation eines Vorhofohrverschlussystems zu einem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke. Ursächlich kann hier eine Thrombusformation an Fremdmaterialien oder eine Luftembolie sein. [98]

Nach dem Freisetzen des Device können Leckagen zwischen der Wand des Vorhofohres und dem Device verbleiben. Diese werden im Rahmen von transösophagealen echokardiographischen Untersuchungen entdeckt und vermessen. Siehe Abbildung 8. [99]

Bis zur vollständigen Endothelialisierung stellt das WATCHMANN™-Device einen Fremdkörper dar, an dessen Oberfläche sich ein Thrombus formieren kann. Dieser hat das Potential, durch Embolisation einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie zu verursachen. [98] Siehe hierzu Abbildung 9.

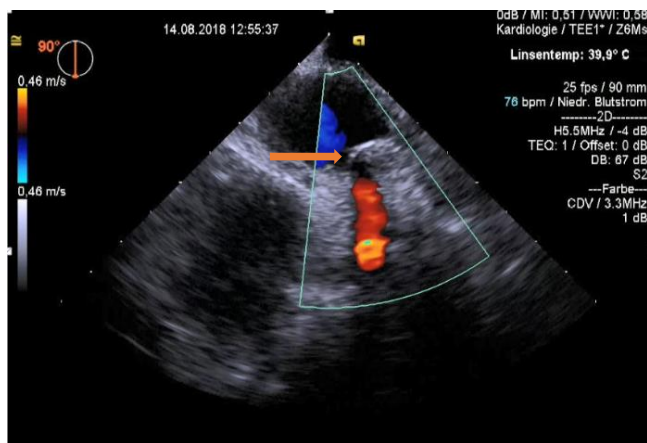


Abbildung 8: TEE- Darstellung eines implantierten WATCHMANN™-Device (Pfeil) mit dopplersonografisch sichtbarem Jet neben dem Device.

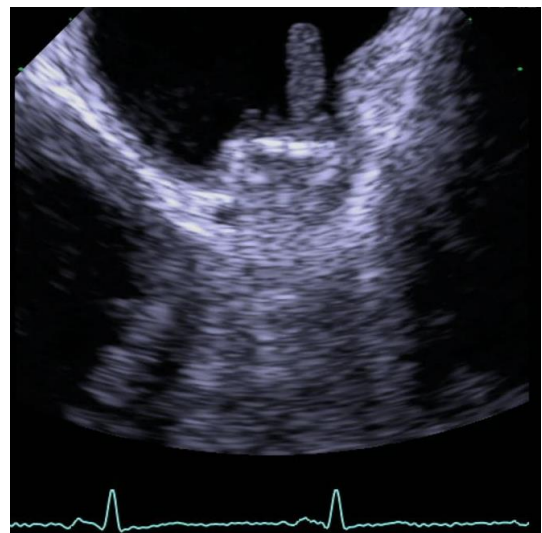


Abbildung 9: TEE- Darstellung eines implantierten WATCHMANN™-Device mit thrombotischer Anlagerung.

2. Ziel dieser Studie

Mit wachsender Lebenserwartung der Bevölkerung steigt die Zahl der Patienten mit Vorhofflimmern, chronischer Nierenerkrankung sowie deren Komorbidität und damit das Schlaganfall- und Blutungsrisiko. [4, 100] Somit bleibt die wirksame Schlaganfallprävention besonders für Patienten mit Kontraindikationen für die orale Antikoagulation ein wichtiges Thema. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist der Anteil derer, die keine Antikoagulation erhalten, besonders hoch.

Diese Arbeit soll die Ergebnisse nach Okkluderimplantation bei Patienten mit Vorhofflimmern am Universitätsklinikum Magdeburg untersuchen und der Hypothese nachgehen, dass Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion ebenso von einem interventionellen Verschluss des linken Vorhofohres profitieren, wie Patienten mit moderat und nicht eingeschränkter Nierenfunktion.

3. Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Nach schriftlicher Einwilligung und nach Genehmigung des klinischen Ethikkomitees der Universität Magdeburg wurden 164 Patienten in die vorliegende Studie aufgenommen und prospektiv analysiert. Basierend auf dem CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED- Score hatten alle Patienten eine klinische Indikation zum Verschluss des Vorhofohres. Die Intervention fand ausschließlich an der Universität Magdeburg statt. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate wurde anhand der CKD- EPI Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) zu Beginn des für die Implantation geplanten Krankenhausaufenthaltes errechnet. Die Klassifizierung der Nierenfunktion erfolgte auf Grundlage der Empfehlungen der KDIGO-Guidelines. [101, 102] Zum Vergleich des Einflusses der Nierenfunktion auf verschiedene Parameter wurde die Grenze bei einer glomerulären Filtrationsrate von 45 ml/min festgelegt. Das entspricht der Gruppentrennung zwischen Stadium 3a und 3b nach KDIGO. So entsteht eine Kohorte (n= 93) mit kaum bis moderat eingeschränkter Nierenfunktion (GFR \geq 45 ml/min) und eine Kohorte (n= 60) mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 45 ml/min). Im Folgenden werden diese beiden Untergruppen als Gruppe 1 (GFR \geq 45 ml/min) und Gruppe 2 (GFR < 45 ml/min) bezeichnet.

3.2 Implantationsvorgang

Die Implantation des WATCHMAN™-Device erfolgte zum vollständigen Verschluss des linken Vorhofohres. Ziel war es, diese anatomische Struktur komplett von der Blutzirkulation zu trennen, um die Bildung von Thromben zu verhindern. Im Folgenden wird der Implantationsablauf für das WATCHMAN™-Device der 3. oder 4. (WATCHMAN FLX™) Generation von Boston Scientific beschrieben.

Die Patienten erhielten eine ausführliche Aufklärung über den Implantationsvorgang und die Funktionsweise des Verschlusssystems. In Vorbereitung auf die Implantation wurde eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Weiterhin erhielten die Patienten eine körperliche Untersuchung und eine Blutuntersuchung mit besonderem Augenmerk auf Entzündungsparameter, INR-Wert (Zielbereich \leq 2), Elektrolyte, TSH-Wert und die Nierenfunktion. Kurz vor der Intervention erhielten die Patienten ASS und Clopidogrel als doppelte Thrombozytenaggregationshemmung und Cefuroxim 30 Minuten vor dem Eingriff

zur Infektionsprophylaxe. Zusätzlich waren die Patienten während der Intervention heparinisiert mit einer Ziel ACT (Activated Clotting Time) von 200-300 Sekunden.

Die Implantation begann mit einer tiefen Sedierung des Patienten für die transösophageale Untersuchung zum unmittelbaren Ausschluss eines Vorhofohrthrombus und Bestätigung der geeigneten Implantationsanatomie. Danach wurde die Vena femoralis dextra punktiert und mittels Seldinger-Technik die 7 French Zugangsschleuse platziert. Nach Wechsel auf eine 8F Fast-Cath SL 1- Schleuse, wurde diese in die Vena Cava superior vorgeschoben und die transeptale Punktion vorbereitet.

Die transeptale Punktion erfolgte unter Überwachung einerseits bildgebend mittels transösophagealer Echokardiographie und Röntgendurchleuchtung in LAO 40° Position und andererseits unter Ableitung der Druckkurve, um nach der Punktion die sichere Lage im linken Vorhof zu gewährleisten. Siehe Abbildung 10. Über die Schleuse wurde im Folgenden ein Draht eingeführt, welcher im linken Vorhof mit der Spitze in der linken oberen Lungenvene verblieb.

Nach Einwechseln einer 12 French Delivery- Schleuse wurde über einen 5 French Pigtail-Katheter mit Röntgendurchleuchtung unter Kontrastmittelapplikation und TEE-Bildgebung das linke Vorhofohr aufgesucht, in RAO cranial und RAO caudal vermessen und die Device-Schleuse mit Hilfe röntgendichter Markierungen platziert. Siehe exemplarisch Abbildung 11.

Das WATCHMANN™-Device wurde 10 - 15% größer als der Durchmesser des Vorhofohr-Ostiums gewählt. Laut Herstellerangaben eignet sich beispielsweise für einen maximalen Ostiumdurchmesser von 23 - 25,9 mm am ehesten ein Okkluder der Größe 27 mm. [103] Das Device wurde vorbereitet und in das linke Vorhofohr vorgeschoben.

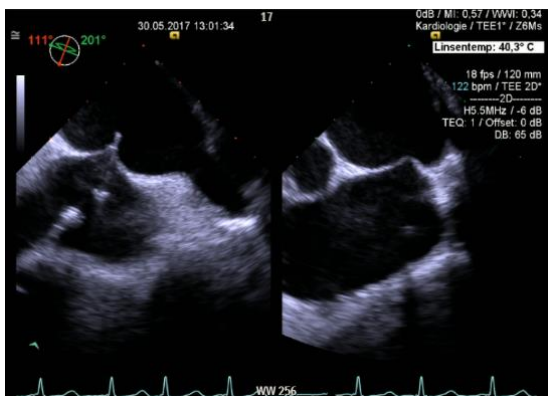


Abbildung 10: TEE gestützte Punktion des interatrialen Septums. Mit Genehmigung der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Magdeburg.



Abbildung 11: Kontrastmittel- Darstellung des Vorhofohrs. Mit Genehmigung der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Magdeburg.

Bei ausreichender Device-Kompression, einer Leckage neben dem Device von maximal fünf Millimetern (Restleck) und einer Lage des Device in der Ebene des maximalen Ostium-Durchmessers oder etwas distal davon wurde unter leichtem Zug (Tug-Test) am WATCHMANN™-Device die sichere Verankerung im Vorhofohr überprüft und es anschließend freigegeben. Siehe Abbildung 12 und 13.



Abbildung 12: TEE- Darstellung des implantierten und noch nicht freigegebenen WATCHMAN™-Device. Mit Genehmigung der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Magdeburg.

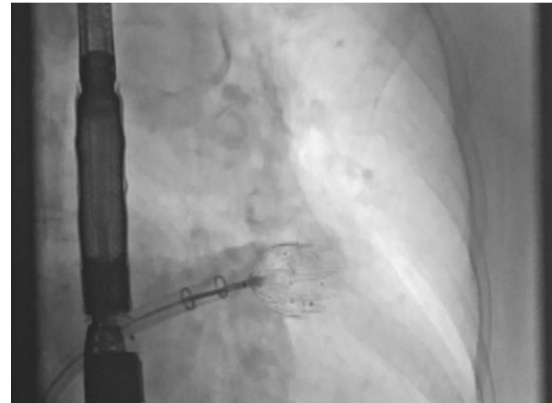


Abbildung 13: Darstellung des entfalteten WATCHMAN™-Device mit Kontrastmittel Unterstützung. Das linke Vorhofohr wird vom Kontrastmittel nicht mehr erreicht und ist verschlossen. Mit Genehmigung der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Magdeburg.

Die Schleuse und der Katheter wurden entfernt und der Zugang mittels Z-Naht verschlossen. Die Dauer der Prozedur war je nach Schwierigkeitsgrad unterschiedlich und betrug in der Regel 30 bis 60 Minuten. Vor Entlassung der Patienten erfolgte eine transthorakale Echokardiografie zum Ausschluss eines Perikardergusses, einer Device-Dislokation oder dem Vorhandensein einer Mitralklappeninsuffizienz. Um Thrombusformationen am Device vorzubeugen, erhielten die Patienten ASS und Clopidogrel. TEE-Kontrollen erfolgten nach 45 Tagen und 6 Monaten. Einhergehend mit der letzten Kontrolle und nach Ausschluss von Thromben am Device, wurde die duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel auf eine ASS- Monotherapie umgestellt. [103–105]

3.3 Echokardiografische Daten

Die Echokardiografie hatte einen zentralen Stellenwert. Eine transösophageale Echokardiographie wurde vor, während und nach der Implantation durchgeführt.

Vor der Intervention wurde die Anatomie des Vorhofohres beurteilt und auf Eignung zur Implantation geprüft. Beispielsweise ist die Implantation bei der anatomischen Form eines

„chickenwing“- Typs einfacher als beim „cauliflower“- Typ. Auch macht ein mehrfach gelapptes Vorhofohr die Implantation komplizierter. Weiterhin wurde nach Thromben im Vorhofohr gesucht. Ein Thrombus im Vorhofohr stellte aufgrund des Embolisationsrisikos eine Kontraindikation für die Intervention dar. Um das richtige Device für die jeweilige Ostiumgröße auszuwählen, erfolgte präinterventionell eine Messung zum Zeitpunkt der maximalen Ausdehnung des Vorhofes. Diese wurde in standardisierten Anlotungswinkeln in 45°, 60°, 90° und 135° wiederholt. Landmarken für die Messungen, waren der Ramus circumflexus der linken Herzkranzarterie und der gegenüberliegende Punkt circa 1 - 2 cm distal des Randes der linken oberen Lungenvene. [106] Siehe hierzu auch Abbildung 14, 15 und 16.

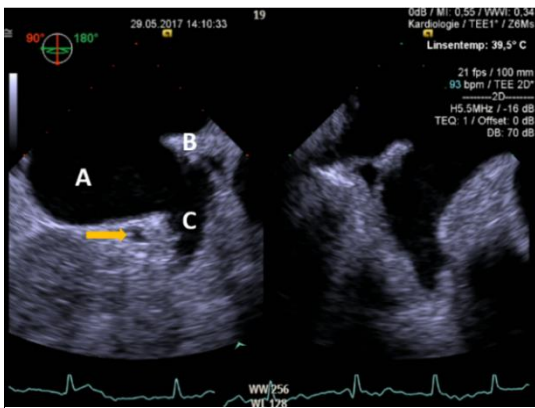


Abbildung 14: TEE- Darstellung des linken Vorhofes in 90° und 180°; (A) linker Vorhof, (B) Myokard zwischen Pulmonalvene und linkem Vorhofohr, (C) linkes Vorhofohr, (Pfeil) Ramus Circumflexus. Mit Genehmigung der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Magdeburg.

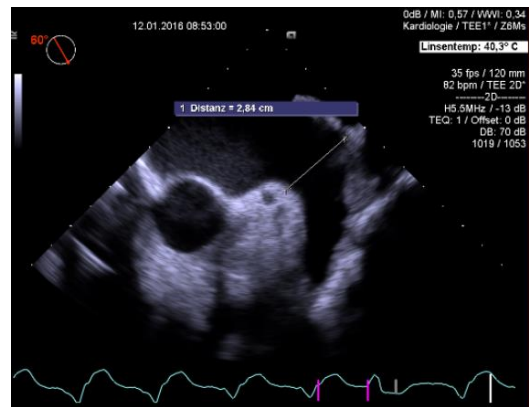


Abbildung 15: TEE- Darstellung des linken Vorhofes in 60° mit einer exemplarischen Ausmessung. Mit Genehmigung der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Magdeburg.

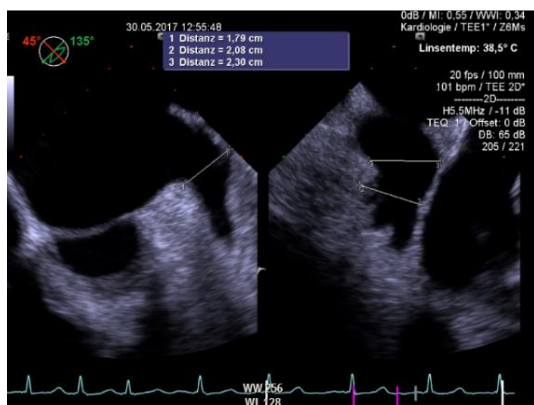


Abbildung 16: TEE- Darstellung des linken Vorhofes in 45° und 135° mit exemplarischen Messungen. Gut zu sehen die gelappte Struktur des Vorhofes in der 135° Aufnahme. Mit Genehmigung der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Magdeburg.

In Tabelle 3 sind der Originaldurchmesser und die empfohlene Device- Kompression nach Freisetzung im Vorhofrohr aufgeführt. Beim WATCHMAN™-Device galt eine ausreichende Tiefe des Vorhofrohres als Voraussetzung für die Implantation.

Tabelle 3: Empfohlene Device- Kompression nach der Implantation. Auf Basis der Daten von [90].

Originaler Devicedurchmesser (mm)	21	24	27	30	33
Durchmesser in freigesetztem Zustand (mm)	16,8 - 19,3	19,2 - 22,1	21,6 - 24,8	24,0 - 27,6	26,4 - 30,4

Während der Implantation spielte die transösophageale Echokardiographie eine zentrale Rolle bei der transseptalen Punktion, der Orientierung im linken Vorhof und bei der sicheren Landung des Device. Kurz vor der Freilassung wurden die minimale und maximale Kompression des Device und eine eventuell bestehenden Leckage an der implantierten Stelle gemessen. Vor der Entlassung des Patienten lag der Fokus bei einer transthorakalen Messung auf device- und prozedurassoziierten Komplikationen wie beispielsweise einem Perikarderguss oder einer Device-Dislokation.

TEE- Kontrollen nach 45 Tagen und 6 Monaten dienten der Beurteilung der korrekten Lage in Hinblick auf die Entwicklung von Leckagen und eventueller Komplikationen wie Perikarderguss, interatrialer Shunts, Device-Dislokationen oder Thrombosierungen am Device.

Die beschriebenen Messungen und die periprozedurale Überwachung erfolgten mittels transösophagealer Echokardiographie, da in transthorakalen Aufnahmen eine ausreichend detaillierte Darstellung der Vorhöfe und des linken Vorhofrohres nicht möglich ist. Für die Auswertung der TEE- Untersuchungen wurde die Software Ecolab genutzt.

3.4 Patientenregister

Teilnehmende Patienten wurden konsekutiv in dieses Register eingeschlossen. Das Register beinhaltet die Stammdaten Größe, Gewicht, BMI, Alter, Größe des implantierten Device, Datum der Implantation und die kardiovaskulären Risikofaktoren Nikotinabusus, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Familienanamnese. Weiterhin wurden die Nomenklatur des vorliegenden Vorhofflimmerns und eine manifeste koronare Herzerkrankung dokumentiert.

Bei der erfassten Anamnese lag der Fokus auf Schlaganfällen, transitorischen ischämischen Attacken, dem Vorliegen einer hypertensiven Herzerkrankung oder dilatativen Kardiomyopathie. Der Schweregrad einer Herzinsuffizienz ging in Form der NYHA-Klassifikation in das Register ein. Zur Einschätzung des Blutungs- und Schlaganfallrisikos wurden der CHA₂DS₂-VASc- Score und der HAS-BLED- Score von jedem Patienten erfasst. Die Laborchemie umfasste Kalium, Natrium, Kreatinin, Harnstoff und die glomeruläre Filtrationsrate.

Qualitätsdaten beinhalten den Nachweis oder Ausschluss von Thromben am Device und deren Größenentwicklung im Verlauf sowie das Vorhandensein verbliebener Leckagen und deren Größe direkt postinterventionell und im Verlauf. Weiterhin wurden die maximale und minimale Device-Kompression dokumentiert.

3.5 Nachbeobachtung

In der Nachbeobachtung standen die Implantationssicherheit und die Effektivität des Vorhofohrverschlusses im Vordergrund. Die Sicherheit der Intervention wurde gemessen an periprozeduralen Komplikationen, dem Implantationserfolg, auftretenden Thromben am Device oder Verschlussleckagen. Die Effektivität des Vorhofohrverschlusses wurde gemessen an der Rate zerebrovaskulärer Ereignisse oder Blutungen. Die Daten wurden während der stationären Behandlung, bei den geplanten ambulanten Kontrollen und telefonisch erhoben. Folgende Daten wurden erhoben: Vitalstatus, gegebenenfalls mit Eruiierung der Todesursache und Todeszeitpunkt, sowie die zum Zeitpunkt des Patientenkontaktes eingenommene gerinnungshemmende Medikation. Die Probanden wurden nach Blutungs-, thromboembolischen- oder sonstigen Ereignissen im Zeitraum zwischen Implantation und Kontaktaufnahme gefragt. Im Falle eines Ereignisses wurden die Medikation zu diesem Zeitpunkt und eine eventuelle Umstellung auf ein anderes Medikament dokumentiert. Es wurden die Berichte des jeweiligen Behandlungszentrums gesammelt.

3.6 Statistik

In die Analyse wurden die erfolgreich implantierten Patienten (n= 153) eingeschlossen. Statistische Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics. Die Einteilung der Patienten erfolgte auf Basis der KDIGO- Stadien in 2 Gruppen. Der Mittelwertvergleich für metrische Variablen erfolgte, nach dem Test auf Normalverteilung,

durch den Mann-Whitney-Test. Kategorische Daten wurden mit dem Chi²- Test analysiert. Test auf Zusammenhänge zwischen möglichen Risikofaktoren und Zielvariablen erfolgten mit logistischer Regression. Geschätzte Schlaganfall- und Blutungswahrscheinlichkeiten auf Grundlage des CHA₂DS₂-VAsC- und HAS-BLED- Scores basieren auf Daten von Lip und Kollegen. [48]

4. Ergebnisse

4.1 Implantationserfolg und Indikationen

Zwischen August 2011 und Mai 2017 wurden 164 Patienten für das Register rekrutiert. Nach den Voruntersuchungen waren 155 Patienten für eine Implantation mit dem WATCHMAN™-Okkluder geeignet. Neun Patienten wurden aufgrund anatomisch zu kleiner Vorhofohren (n= 6) oder eines Thrombus im Vorhofohr (n= 3), diagnostiziert bei der vorbereitenden Untersuchung, nicht implantiert. In der Gesamtkohorte wurden 153 (98,7%) der zur Implantation geeigneten Patienten erfolgreich implantiert. Sie bilden die Basis für diese Datenanalyse. Alle Patienten der Gruppe 1 (GFR \geq 45 ml/min) wurden erfolgreich implantiert. Der Implantationserfolg bei Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Gruppe 2; GFR < 45 ml/min) betrug 96,7%. Die Vorhofanatomie einer Patientin (GFR 19 ml/min) wurde zwar in der TEE- Voruntersuchung als implantierbar befundet, doch war die Platzierung der Device-Schleuse im linken Vorhofohr während der Implantation nicht möglich und die Intervention musste abgebrochen werden. Bei einem weiteren Patienten mit einer glomeruläre Filtrationsrate von 12 ml/min wurde wegen eines amputierten rechten Oberschenkels mit obliterierter Vena femoralis dextra die linke Femoralvene als Zugang genutzt. Eine Punktion des interatrialen Septums war wegen eines geschlängelten Gefäßverlaufes im Beckenbereich nicht möglich. In der Abbildung 17 ist ein Vergleich der Implantationserfolge der randomisierten Studien dargestellt.

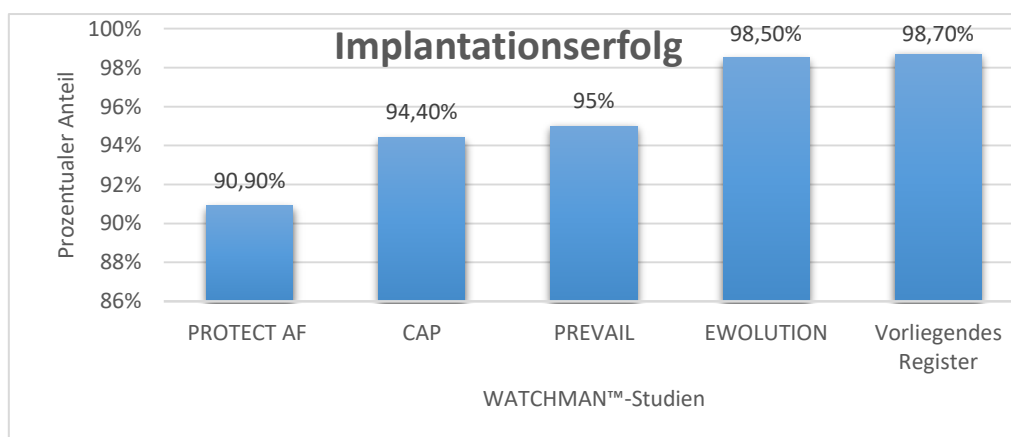


Abbildung 17: Implantationserfolg ausgewählter Studien zum WATCHMAN™-Device im Vergleich mit dem vorliegenden Register. Basierend auf den Daten von [75, 76, 78, 82].

Der häufigste Grund für die Implantation des WATCHMAN™-Okkluders war mit 30,7% (n= 47) ein hohes Blutungsrisiko, erfasst durch einen HAS-BLED- Score von mehr als drei Punkten. Siehe hierzu auch Abbildung 18.

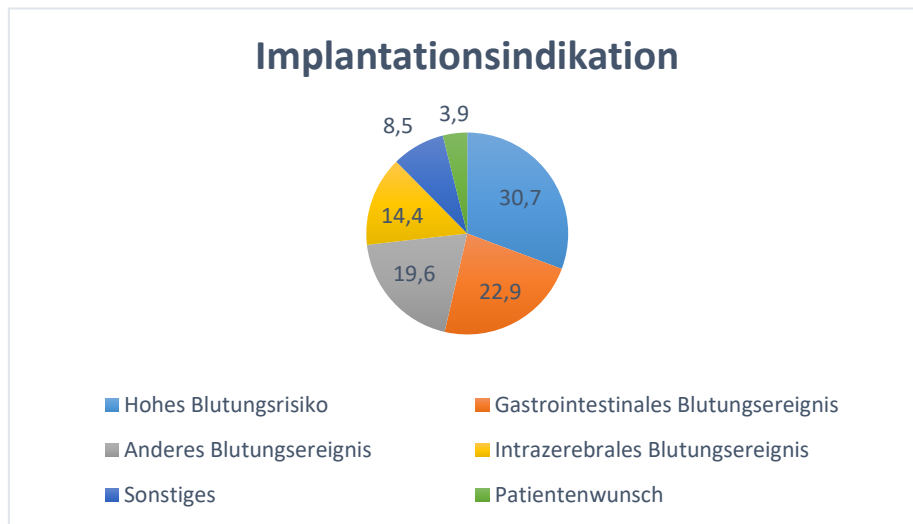


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der Implantationsindikationen.

Im Vergleich der beiden Gruppen (Gruppe 1 mit GFR \geq 45 ml/min; Gruppe 2 mit GFR < 45 ml/min) unterschied sich die Häufigkeitsverteilungen der Indikationen zur Implantation nicht. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen wurde die Okkludergröße 27 mm am häufigsten eingesetzt. Siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der implantierten WATCHMAN™- Größen

Okkludergröße (mm)	Anzahl (%)
20	1 (0,7)
21	5 (3,3)
23	1 (0,7)
24	45 (29,4)
27	70 (45,8)
30	13 (8,5)
31	3 (2,0)
33	12 (7,8)
35	2 (1,3)

4.2 Baseline- Charakteristika

Es werden die Baseline- Charakteristika der Gesamtkohorte (n= 153) beschrieben und die Gruppen 1 und 2 miteinander verglichen. Die Einteilung der Patienten in die Stufen der chronischen Nierenerkrankung nach KDIGO kann der Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach KDIGO in fünf Stadien der Nierenerkrankung. [49]

Stadium	GFR- Bereich	Häufigkeit (%)
I	≥ 90	16 (10,5)
II	60 - 89	56 (36,6)
IIIa	45 - 59	21 (13,7)
IIIb	30 - 44	35 (22,9)
IV	15 - 29	15 (9,8)
V	< 15	10 (6,5)

4.2.1 Demographische Daten und Geschlechterverteilung

Das mittlere Patientenalter betrug $73,4 \pm 7,9$ Jahre. Patienten der Gruppe 1 waren mit $71 \pm 8,2$ vs. $75,8 \pm 6,6$ Jahren signifikant jünger als Patienten der Gruppe 2 ($p= 0,004$). Männlich waren 96 (62,7%) Probanden und 57 (37,3%) waren weiblich. In Gruppe 1 waren 65% der Probanden männlich und 35% weiblich, in Gruppe 2 58% männlich und 42% weiblich. Die Geschlechterverteilung der beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant.

4.2.2 Art des Vorhofflimmerns

Der überwiegende Anteil von 93 Patienten (60,8%) litt an persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern. Paroxysmales Vorhofflimmern fand sich bei 60 (39,2%) Probanden. In Gruppe 1 hatten 59% der Probanden persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern, in Gruppe 2 waren es 63%.

4.2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Unter Diabetes mellitus litten 67 (43,8%) und unter einem arteriellen Hypertonus 133 (86,9%) der Patienten. Die Probanden der Gruppe 2 hatten mit 35 (58,3%) vs. 32 (34,4%) signifikant häufiger einen Diabetes mellitus ($p= 0,004$). Mit einem BMI von ≥ 25 wurden 118 (77,1%) Patienten als übergewichtig eingestuft. [107] Eine Hyperlipidämie hatten 74 (48,4%) Patienten. Es gab keinen signifikanten Unterschied des BMI oder einer Hyperlipidämie

zwischen den Gruppen. Der überwiegende Teil der Patienten (n= 111; 72,5%) waren Nichtraucher. Im Vergleich der Anzahl der aktuellen Raucher zwischen Gruppe 1 und 2 waren in Gruppe 2 signifikant weniger Raucher ($p= 0,042$). Eine transitorische ischämische Attacke oder einen Schlaganfall hatten 30 (19,6%) Probanden in der Anamnese (Gruppe 1: 20,4%; Gruppe 2: 18,68%; n.s.). Eine koronare Herzkrankheit (KHK) hatten 91 (59,5%) der Patienten. Probanden der Gruppe 2 waren mit 75% vs. 49,5% signifikant häufiger von einer KHK betroffen als die der Gruppe 1 ($p= 0,002$). An einer Herzinsuffizienz litten 64,7% der Patienten in der Gesamtkohorte. Im Mittel hatten Patienten der Gruppe 2 eine signifikant höhere NYHA-Klassifizierung als Patienten der Gruppe 1 (1,96 vs. 1,43; $p= 0,004$).

4.2.4 Schlaganfallrisiko (CHA_2DS_2 -VASc- Score) und Blutungsrisiko (HAS-BLED-Score)

Zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos wurde der CHA_2DS_2 -VASc- Score erhoben. Er betrug für die Gesamtkohorte im Mittel $4 \pm 1,6$. Dies entspricht einem jährlichen Schlaganfallrisiko von etwa vier Prozent nach den Daten von Lip et al. [108] Patienten der Gruppe 2 hatten mit einem mittleren CHA_2DS_2 -VASc- Score von $4,58 \pm 1,5$ einen signifikant höheren Score- Wert im Vergleich zur Gruppe 1 ($p < 0,001$). Bei dieser lag er mit im Mittel bei $3,62 \pm 1,6$. Siehe Abbildung 19.

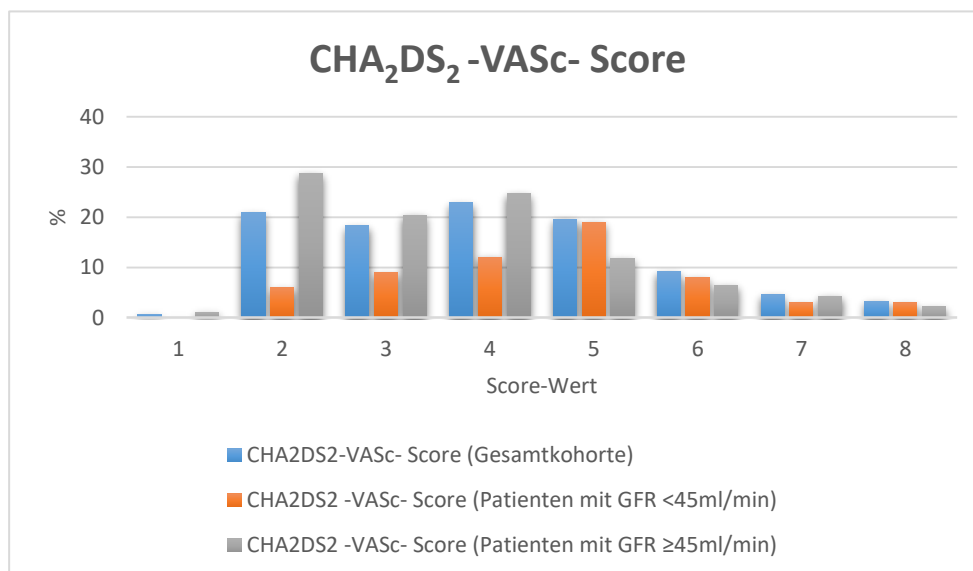


Abbildung 19: Verteilung des CHA_2DS_2 -VASc- Score für die Gesamtkohorte, für Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von < 45 ml/min und ≥ 45 ml/min.

Zur Evaluation des Blutungsrisikos wurde der HAS-BLED- Score erhoben. [108] Dieser betrug im Mittel $3,27 \pm 0,9$, entsprechend einem Risiko für ein Blutungsereignis zwischen 3,74 und 8,70 in 100 Patientenjahren. Der HAS-BLED- Score war bei Patienten der Gruppe 2 signifikant höher als bei Patienten der Gruppe 1 ($3,55 \pm 0,9$ vs. $3,09 \pm 0,9$; $p= 0,003$). Siehe Abbildung 20. In der Gesamtkohorte und bei Patienten der Gruppe 1 findet sich die größte Häufigkeit bei drei Punkten. Bei Patienten der Gruppe 2 liegt der Häufigkeitsgipfel bei einem Score- Wert von vier Punkten. In Tabelle 6 finden sich die Baseline Characteristica der Patientenkohorte.

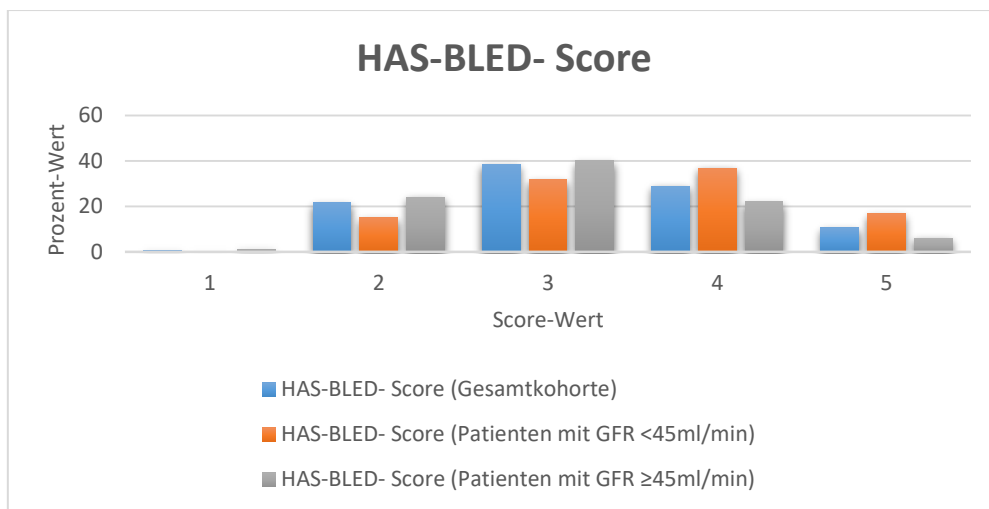


Abbildung 20: Verteilung des HAS-BLED- Scores für die Gesamtkohorte, für Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von < 45 ml/min und ≥ 45 ml/min

Tabelle 6: Baseline Charakteristika der Gesamtkohorte, Gruppe 1 und Gruppe 2.

	Alle Patienten	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
Männlich, n (%)	96 (62,7)	61 (65,6)	35 (58,3)	n.s.
Mittleres Alter (Jahre)	73 ± 7,9	71 ± 8,2	75,8 ± 6,6	0,004
BMI (kg/m ²)	29,1 ± 5,4	28,7 ± 5,4	29,8 ± 5,3	n.s.
Mittlerer CHA ₂ DS ₂ -VASC-score	4 ± 1,6	3,62 ± 1,6	4,58 ± 1,5	< 0,001
Mittlerer HAS-BLED- Score	3,27 ± 0,9	3,09 ± 0,9	3,55 ± 0,9	0,003
Arterieller Hypertonus, n (%)	133 (86,9%)	82 (88,2)	51 (85)	n.s.
Diabetes mellitus, n (%)	67 (43,8%)	32 (34,4)	35 (58,3)	0,004
Hyperlipidämie, n (%)	74 (48,4%)	43 (46,2)	31 (51,7)	n.s.
Koronare Herzkrankheit, n (%)	91 (59,5)	46 (49,5)	45 (75)	0,002
Raucherstatus				
Nicht-Raucher, n (%)	111 (72,5%)	62 (66,7)	49 (81,7)	n.s.
Raucher, n (%)	42 (27,5)	31 (33,3)	11 (18,3)	0,042
Vorhofflimmern				
Paroxysmal, n (%)	60 (39,2)	38 (40,9)	22 (36,7)	n.s.
Persistierend/ Permanent n (%)	93 (60,8)	55 (59)	38 (63)	n.s.
Schlaganfall/ TIA, n (%)	30 (19,6%)	19 (20,4)	11 (18,68)	n.s.

4.3 Effektivitätsdaten

4.3.1 Zerebrovaskuläre Ereignisse

Die Zeitspanne der Nachbeobachtung betrug in der Gesamtpopulation $2 \pm 1,2$ Jahre, entsprechend 312 Patientenjahren. Die 60 Probanden der Gruppe 2 für sich betrachtet hatte eine Nachbeobachtungszeit von 119 Patientenjahren.

In dieser Zeit kam es in der Gesamtkohorte bei zwei Patienten (1,3%) zu zerebrovaskulären Ereignissen welche für die statistische Auswertung dieser Arbeit relevant waren. Dies entspricht 0,64 Ereignissen in 100 Patientenjahren. Diese zwei Patienten hatten im Gegensatz zur restlichen Kohorte einen höheren CHA₂DS₂-VAsC- Score von 5 ± 0 vs. $3,0 \pm 1,7$ (n.s.).

Wird die erwartete Schlaganfallrate der Gesamtkohorte von 4% (basierend auf dem mittleren CHA₂DS₂-VAsC- Score) mit der tatsächlich beobachteten Schlaganfallrate von 0,64 Ereignissen in 100 Patientenjahren verglichen, betrug die relative Risikoreduktion für zerebrovaskuläre Ereignisse durch die Implantation des WATCHMANN™-Device 84%.

In der Kohorte mit manifester Nierenerkrankung (Gruppe 2) betrug das erwartete jährliche Schlaganfallrisiko bei höherem CHA₂DS₂-VAsC- Score 4 - 6,7%. Tatsächlich kam es zu 0,84 Ereignissen in 100 Patientenjahren, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 79 - 87,5%. [48] In Abbildung 21 ist die relative Risikoreduktion der beiden Gruppen dargestellt.

Bei einer Patientin mit einer GFR von 78 ml/min kam es zu einem Schlaganfall im Mediastromgebiet unter Therapie mit ASS. Eine therapeutische Lyse wurde durchgeführt. Vier Wochen später wurde die Patientin unter dem Verdacht auf einen erneuten Insult erneut stationär aufgenommen. Nach diesem am ehesten mikroangiopathischen Ereignis, erfolgte eine Umstellung auf Rivaroxaban und ASS wurde abgesetzt. Eine transitorische ischämische Attacke ereignete sich bei einem Patienten (GFR 36 ml/min) ebenfalls unter Therapie mit ASS. Dieser wurde danach auf Apixaban umgestellt. Eine 84- jährige Patientin mit einer GFR von 26 ml/min erlitt nach einem endovaskulären Aortenklappenersatz (TAVI) der sieben Monate nach dem Verschluss des linken Vorhofohres durchgeführt wurde, einen Schlaganfall. Eine Magnetresonanztomographie zeigte einen paramedianen Ponsinfarkt, der sich unter Therapie mit Phenprocoumon und ASS ereignet hatte. So lässt sich letztgenanntes Ereignis als eine

Komplikation der TAVI Prozedur erklären und wird in die weiteren Ausführung nicht mit einbezogen.

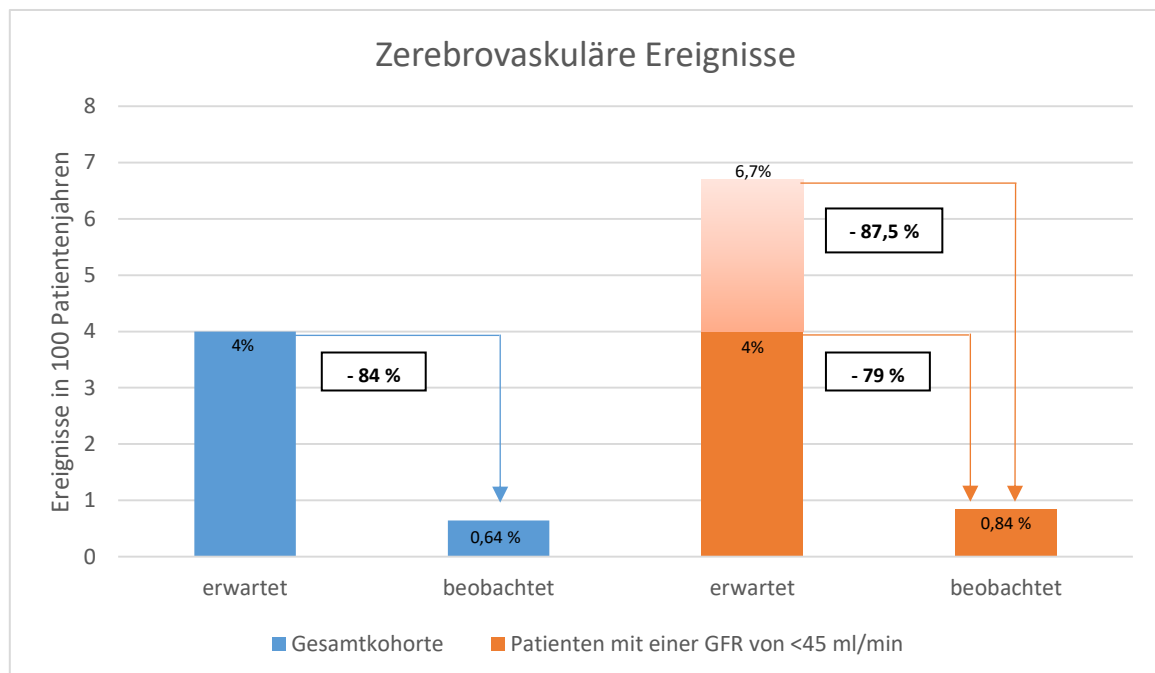


Abbildung 21: Schlaganfallrate in der Gesamtkohorte und bei Patienten mit GFR < 45 ml/min, aufgeteilt nach „erwartet nach CHA₂DS₂-VASC- Score “ und „tatsächlich beobachteten Ereignissen“. Die relative Risikoreduktion ist mit einem Minus gekennzeichnet.

4.3.2 Sonstige Ereignisse

In diesem Abschnitt sind Ereignisse aufgeführt, die nicht durch ein kardioembolisches Geschehen zu erklären sind. Diese ereigneten sich bei sechs Patienten. Drei Patienten mit einer GFR < 45 ml/min entwickelten ein akutes Koronarsyndrom, darunter zwei Myokardinfarkte ohne ST-Strecken-Hebung unter Therapie mit ASS bzw. Clopidogrel und ein ST-Strecken-Hebungsinfarkt mit Todesfolge bei therapieresistentem Kammerflimmern. Eine Lungenarterienembolie trat bei zwei Patienten mit einer GFR < 45 ml/min auf, davon eine bei tiefer Beinvenenthrombose unter Clopidogrel und eine 10 Tage postinterventionell bei intensivmedizinischer Behandlung und oraler Antikoagulation. Eine Patientin (GFR 58 ml/min) erlitt unter ASS- Therapie eine Darmischämie, die wegen Zökumgangrän eine Ileozökalresektion notwendig machte. Fünf dieser Ereignisse traten in der Kohorte der Patienten mit einer GFR von < 45 ml/min auf.

4.3.3 Blutungsereignisse

Blutungsereignisse wurden bei 5 Patienten in der Gesamtkohorte beobachtet. Dies entspricht 3,26% der Patientenpopulation und 1,6 Blutungen in 100 Patientenjahren. Bei zwei der fünf Ereignisse handelte es sich um transfusionspflichtige Blutungen und die Patienten erhielten Erythrozytenkonzentrate im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes, entsprechend 1,3% der Gesamtpopulation und 0,64 transfusionspflichtigen Blutungsereignissen in 100 Patientenjahren.

Verglichen mit der anhand des HAS-BLED- Scores zu erwartenden Blutungsrate von 3,74 - 8,7 Ereignissen in 100 Patientenjahren, konnte durch das Absetzen der oralen Antikoagulation und die Implantation des WATCHMAN™-Device eine relative Risikoreduktion für Blutungsereignisse von 57,3 - 81,7% erreicht werden. [108] In der Gruppe 1 kam es zu zwei Ereignissen, in der Gruppe 2 zu drei Ereignissen. Die erwarteten und beobachteten Blutungsereignisse der beiden Gruppen sind in Abbildung 22 dargestellt.

So kam es bei Patienten der Gruppe 2 zu 2,52 Ereignissen in 100 Patientenjahren. Dies entspricht unter Berücksichtigung der über den HAS-BLED- Score errechneten Blutungsrate von 3,74 - 8,7 Ereignissen in 100 Patientenjahren einer relativen Risikoreduktion von 32,6 - 71%. Zwei Tage nach einer Polypektomie ereignete sich bei einem Patienten mit einer GFR von 42 ml/min unter ASS- Medikation eine obere gastrointestinale Blutung. Im Verlauf des stationären Aufenthaltes erhielt der Patient vier Erythrozytenkonzentrate. Bei zwei Patienten wurde eine Makrohämaturie beobachtet, davon eine (GFR 57 ml/min) unter oraler Antikoagulation. Ein Patient mit einer GFR von 6 ml/min erlitt eine Makrohämaturie unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung. Der Patient verstarb während des Krankenhausaufenthaltes, am ehesten im Rahmen einer Sepsis. Beide Patienten erhielten keine Erythrozytenkonzentrate während des stationären Aufenthaltes. Eine subkapsuläre Einblutung der Niere ereignete sich bei einem Patienten mit einer GFR von 24 ml/min unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung. Der Patient erhielt 2 Erythrozytenkonzentrate. Direkt nach der Implantation und zwei Tage später kam es unter ASS und Clopidogrel bei einem Patienten mit einer GFR von 96 ml/min zu Hämoptysen. In einer Ösophago-Gastro-

Duodenoskopie konnten Angiodysplasien des Magenantrums diagnostiziert werden, welche mittels Clips versorgt wurden.

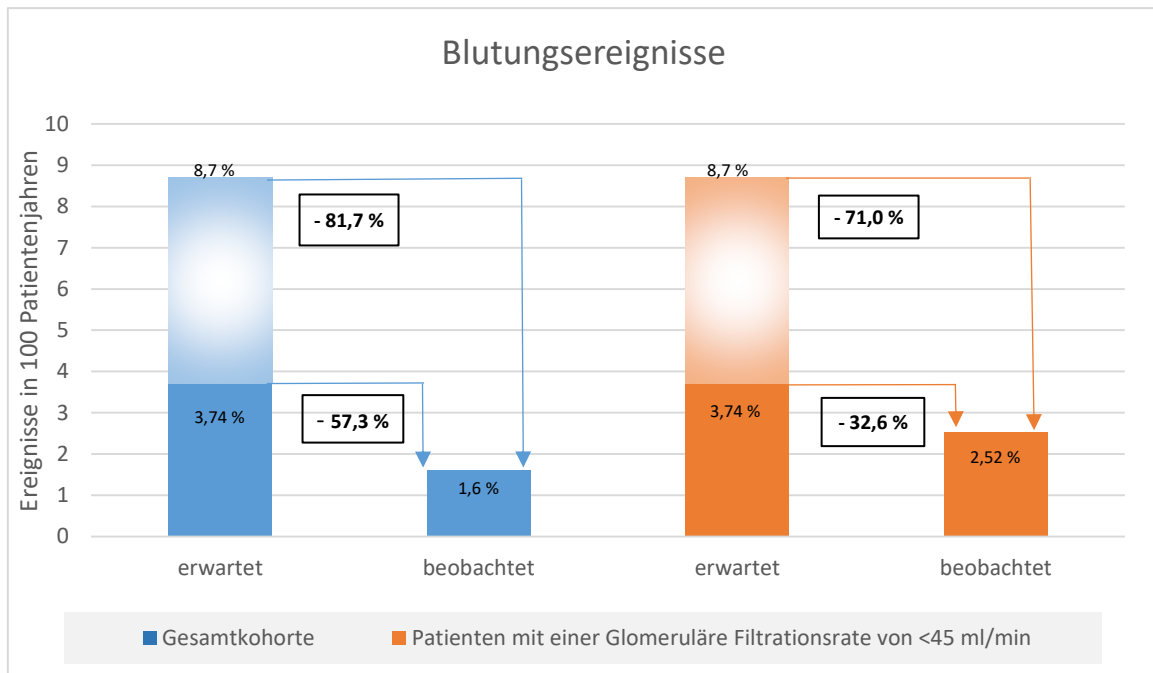


Abbildung 22: Blutungsrate in der Gesamtkohorte und bei Patienten mit GFR < 45 ml/min, aufgeteilt nach „erwartet nach HAS-BLED- Score“ und „tatsächlich beobachteten Ereignissen“. Die relative Risikoreduktion ist mit einem Minus gekennzeichnet.

4.4 Sicherheitsdaten

4.4.1 Komplikationen

Unter den erfolgreich Implantierten kam es bei 5 Patienten (3,2%) zu device- oder prozedurbedingten Komplikationen.

Bei zwei Patienten kam es zu periprozeduralen ST- Streckenhebungen am ehesten aufgrund von Luftembolien. Dies war zum einen ein 71- jähriger Patient mit einer GFR von 71 ml/min. Zum anderen kam es bei einer Patientin (GFR von 37 ml/min) im Rahmen dieser Luftembolie zu einer Bradykardie mit notwendiger Reanimation und Intubation. Die bei beiden Patienten unmittelbar durchgeführte Koronarangiografie zeigte keine behandlungsbedürftigen Befunde und die Implantation konnte in beiden Fällen erfolgreich beendet werden.

Im weiteren stationären Verlauf letzt genannter Patientin (GFR 37 ml/min) kam es erneut zu einer Reanimationssituation bei zentraler Lungenarterienembolie. Sie verstarb 10 Tage nach Okkluderimplantation wegen einer pulmonalen Blutung unter therapeutischer Heparinisierung.

Bei einem Patienten mit einer GFR von 57 ml/min fand sich in den TEE- Kontrollen eine Verkipfung des Okkluders. Da durch die Lage des Okkluders kein effektiver Vorhofverschluss erreicht werden konnte, erfolgte drei Monate später die operative Bergung des verkippten Device mit operativem Verschluss. Siehe Abbildung 23.

Bei zwei Patienten ereigneten sich Gefäßkomplikationen, entsprechend 1,3% der Population. Ein Patient mit einer GFR von 50 ml/min entwickelte postoperativ ein Leistenhämatom, ein weiterer mit einer GFR von 33 ml/min eine arteriovenöse Fistel, welche operativ saniert wurde. Eine höhere Komplikationsrate bei Patienten mit einer schlechteren Nierenfunktion zeigte sich nicht. Während der Implantation kam es weder zu Device-Embolisationen oder zerebrovaskulären Ereignissen noch zu behandlungsbedürftigen Perikardergüssen.

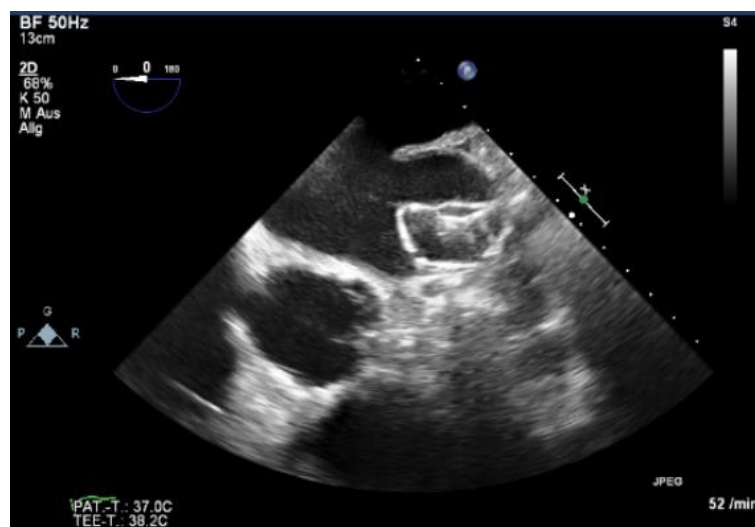


Abbildung 24: TEE- Darstellung des linken Vorhofes mit implantiertem und verkipptem WATCHMAN™-Device. Mit Genehmigung der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Magdeburg.

4.4.2 Thromben am Device

Bei 12 Patienten wurde ein Thrombus am Device diagnostiziert. Bei 11 Patienten war dies bereits bei der ersten TEE- Kontrolle nach 45 Tagen der Fall, bei einem Patienten entwickelte sich erst zur TEE- Kontrolle nach 6 Monaten ein Thrombus. Jeweils 6 Patienten der Gruppe 1 (entsprechend 6,6%) und 6 Patienten der Gruppe 2 (entsprechend 10%) hatten einen Thrombus am Device.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhielten fast alle Patienten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung. Nach Beginn einer oralen Antikoagulation waren die Thromben bei 7 Patienten bis zur TEE- Kontrolle nach 6 Monaten nicht mehr nachweisbar.

Der CHA₂DS₂-VAsC- Score bei Patienten mit und ohne Thrombus am Device unterschied sich nicht signifikant (p= 0,21).

Frauen waren signifikant häufiger von Thromben am Device betroffen als Männer (15,8% vs. 2,1%; p= 0,006). Innerhalb der weiblichen Kohorte mit einem Thrombus am Device ließen sich keine signifikanten Risikofaktoren identifizieren, welche eine Entstehung begünstigen. Die glomeruläre Filtrationsrate war bei Patienten mit nachgewiesenem Thrombus geringfügig niedriger als bei Patienten ohne (45,5 ± 31 vs. 58,2 ± 28; n.s.).

Patienten mit einer GFR von < 30 ml/min hatten häufiger einen Thrombus am Device als Patienten mit einer GFR von ≥ 30 ml/min (16% vs. 6,5%; p= 0,109). Außer dem Geschlecht und der im Mittel niedrigeren GFR fanden sich keine weiteren Risikofaktoren für die Entstehung eines Thrombus.

4.5 Todesfälle

Während der Nachbeobachtung verstarben 17 Patienten (1,1%). Bei fünf Patienten war der Grund ein kardiales Pumpversagen bei bestehender Herzinsuffizienz. Zwei Patienten verstarben an den Folgen eines akuten Koronarsyndroms, ein weiterer in Folge eines Blutungsereignisses. Letzterer wurde bereits beschrieben. An den Folgen eines Krebsleidens verstarben drei Patienten. Zwei Patienten verstarben an einem septischen Schock, ein weiterer an einer Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Bei drei Patienten konnte die Todesursache nicht eruiert werden. Von den verstorbenen Patienten hatten 12 (70,5%) eine GFR von < 45 ml/min.

5. Diskussion

Vorhofflimmern ist mit einer Prävalenz von 2% in Deutschland eine häufige Herzrhythmusstörung. [3] Bei 2,3% der Deutschen zwischen 18 und 79 Jahren beträgt die glomeruläre Filtrationsrate weniger als 60 ml/min. An einer dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz leiden 80.000 Patienten. [52] Vorhofflimmern und chronische Nierenerkrankungen sind eine häufige Komorbidität mit einer Kumulation des Schlaganfallrisikos. [109]

Diese hochgefährdete Patientengruppe ist in Studien unterrepräsentiert. Es gibt keine eindeutigen Daten über die Schlaganfallprävention bei niereninsuffizienten Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten. Übereinstimmend wird allerdings über ein erhöhtes Blutungsrisiko berichtet. Auch bei direkten oralen Antikoagulantien ist die Datenlage vor allem bei einer GFR < 30 ml/min sehr schwach. [64, 110, 111] So fallen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durch viele Raster.

5.1 Implantationserfolg und Indikationen

In der Gesamtkohorte konnten von 155 für die Implantation geeigneten Probanden 153 (98,7%) erfolgreich implantiert werden.

Der Implantationserfolg der untersuchten Population an der Universität Magdeburg war mit 98,7% höher als der in den randomisierten Studien PROTECT AF (90,90%) oder PREVAIL (95%) und auf gleichem Niveau mit dem des EWOLUTION- Registers. [87, 91, 93]

Erste Versuche mit dem Verschluss des linken Vorhofohres wurden im Jahr 2001 unternommen. Seither wuchs nicht nur die praktische Erfahrung der Implantationsteams, auch wurden die Devices technisch weiterentwickelt und beispielsweise die Passform verbessert, sodass mittlerweile ein Implantationserfolg von deutlich über 90% erreicht wird.

Durch die transösophageale Echokardiographie vor dem Eingriff konnte der Erfolg der Intervention abgeschätzt und unerwartete Komplikationen während des Implantationsvorgangs vermieden werden. Die Beurteilung der Anatomie und das Ausmessen der Ostium- Größe ermöglichten eine Vorselektion der Patienten. So wurde bei sechs Patienten wegen eines anatomisch zu kleinen Vorhofohres von einer Implantation abgesehen. Bei 3 Patienten schloss ein bestehender Vorhofthrombus einen Implantationsversuch primär

aus. Die transösophageale Bildgebung hatte somit einen zentralen Stellenwert bei der Vorbereitung der Implantation.

Wird die Verteilung der Implantationsindikationen betrachtet, war der häufigste Implantationsgrund ein hoher HAS-BLED- Score von > 3 Punkten. Die Risikofaktoren, welche in einem hohen Blutungsrisiko resultieren, sind auch in der Vorliegenden Kohorte gehäuft vertreten. Dies sind die Patienten welche von einem Vorhofohrverschluss am meisten profitieren.

Bei 4% der implantierten Patienten war der Patientenwunsch ausschlaggebend für die Implantation. Insbesondere waren es hier Berufsgruppen welche das Risiko von Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation nicht eingehen wollten.

5.2 Patientenpopulation

Das Patientenkollektiv ist bezogen auf die Baseline- Charakteristika vergleichbar mit den Studien zum Thema Vorhofohrverschluss beispielsweise mit dem EWOLUTION- Register.

Allerdings hatte die untersuchte Population bei der Betrachtung des Blutungsrisikos, einen deutlich höheren mittleren HAS-BLED- Score von $3,27 \pm 0,9$ als Patienten des EWOLUTION- Registers mit $2,3 \pm 1,2$. [94] Dieser im Mittel höhere HAS-BLED- Score in der vorliegenden Kohorte ist möglicherweise durch einen größeren Anteil an Patienten mit einer abnormen Nierenfunktion erklärbar.

Besonderes Augenmerk dieser Analyse lag auf Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Es gibt verschiedene Einteilungsmöglichkeiten anhand der Insuffizienzstadien I - IV nach KDIGO. [49] Ab dem Stadium III wird von einer Funktionseinschränkung gesprochen, welche so weit fortgeschrittenen ist, dass es zu einer Dekompensation der Ausscheidungsfunktion kommt. Dies geht einher mit einem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C). Auch besteht ein höheres Risiko, kardiovaskuläre Komplikationen zu erleiden. [112] Es erfolgte eine Gruppeneinteilung bei einer glomerulären Filtrationsrate von 45 ml/min entsprechend Stadium IIIa.

42% der Probanden dieser Kohorte (Gruppe 2) hatten eine GFR von $\leq 30 \text{ ml/min}$. Sie hatten damit laut Fachinformation eine Kontraindikation für Vitamin-K-Antagonisten und wurden weiterhin von den Zulassungsstudien der direkten oralen Antikoagulantien (außer bei Apixaban $\geq 25 \text{ ml/min}$) ausgeschlossen. [32, 58]

Innerhalb der analysierten Population gab es signifikante Unterschiede in Bezug auf die Baseline- Charakteristika zwischen Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Nierenfunktion (GFR < 45 ml/min) und Patienten mit moderat bis nicht eingeschränkten Nierenfunktion (GFR ≥ 45 ml/min).

Es fiel auf, dass Patienten der Gruppe 2 signifikant älter waren und häufiger Diabetes mellitus hatten. Auch litten sie signifikant häufiger an einer koronaren Herzkrankheit und einer höheren NYHA- Klasse als Patienten der Gruppe 1. Diese Häufung von klassischen Risikofaktoren für einen Schlaganfall innerhalb dieser Kohorte wird in einem signifikant höheren CHA₂DS₂-VASc- Score deutlich.

Die eingeschränkte Nierenfunktion als Risikofaktor für Blutungsereignisse zeigt sich in einem signifikant höheren HAS-BLED- Score. Von den im Laufe der Nachverfolgung verstorbenen Patienten hatten 70,5% eine GFR von < 45 ml/min.

So fällt in Zusammenschau der erhobenen Daten und der Patientenanamnese auf, dass Patienten mit einer GFR von < 45 ml/min deutlich kränker waren als die Kohorte mit moderat bis leicht eingeschränkter Nierenfunktion.

Passend dazu postulierten Eckhard et al. in der Zeitschrift „The Lancet“ im Jahr 2013, dass die isolierten Faktoren *eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate* und *Albuminurie* die Prognose von Komorbiditäten zur chronischen Nierenerkrankung deutlich verschlechtern. Außerdem käme es auch durch die Einschränkung der Nierenfunktion an sich vermehrt zur Entstehung von kardiovaskulären Komorbiditäten. [113]

Patienten mit einer schlechten Nierenfunktion könnten erheblich von einer Okklusion des linken Vorhofohres profitieren, wenn es bei dieser speziellen Kohorte vergleichbar überzeugende Ergebnisse in Bezug auf Sicherheit und Effektivität der Intervention gäbe, wie bei der schon in einer Vielzahl von Studien beschriebenen Gruppe mit moderater bis guter Nierenfunktion.

5.3 Effektivitäts- und Sicherheitsdaten im Vergleich

5.3.1 Effektivitätsdaten

Daten zur Effektivität des Vorhofohrverschlusses mit dem WATCHMAN™-Device beinhalten zerebrovaskuläre Ereignisse, periphere Embolien und Blutungsereignisse.

Die Nachverfolgung umfasste in diesem Register 312 Patientenjahre, davon 119 Patientenjahre in der Gruppe mit einer GFR unter 45 ml/min. In dieser Zeit kam es insgesamt

zu 0,64 zerebrovaskulären Ereignissen in 100 Patientenjahren. Im Vergleich mit der über den mittleren CHA₂DS₂-VASc- Score errechneten Schlaganfallrate von 4% nach den Daten von Lip et al. entspricht das einer relativen Risikoreduktion von 84%. [108, 114]

Die Ereignissrate des vorliegenden Registers ist vergleichbar mit der des EWOLUTION-Registers, bei denen es in einer Nachbeobachtung von einem Jahr zu 1,5 Ereignissen (ischämischer Schlaganfall/ transitorische ischämische Attacke/ systemische Embolie) in 100 Patientenjahren kam. [114]

Die Kohorte mit manifester Nierenerkrankung (Gruppe 2) hatte im Vergleich zur Gruppe 1 ein höheres Schlaganfallrisiko von 4 - 6,7%. Bei 0,84 Ereignissen in 100 Patientenjahren für diese Kohorte entspricht dies einer relativen Risikoreduktion von 79 - 87,5%.

Das zeigt, dass diese Hochrisikogruppe stark von einem Verschluss des linken Vorhofohres zur Schlaganfallprävention profitiert.

Die Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten ist in zahlreichen Studien belegt. So reduzieren sie das Schlaganfallrisiko um etwa zwei Drittel, entsprechend 64%, im Vergleich zu keiner oder zur ASS- Monotherapie. [31] Eine vergleichbare Risikoreduktion wird durch direkte orale Antikoagulantien erreicht, wobei Blutungskomplikationen und deren Mortalität beispielsweise bei Apixaban und Dabigatran signifikant geringer sind. [35]

Die relative Risikoreduktion, welche durch die Implantation des WATCHMAN™-Device in der vorliegenden Patientenkohorte erreicht werden konnte, ist auf einem vergleichbaren bis höherem Niveau mit der, die durch eine orale Antikoagulantien erreicht wird. Für den signifikanten Nachweis einer Nicht- Unterlegenheit ist die Kohortengröße und die Anzahl der Ereignisse in der vorliegenden Arbeit allerdings zu gering.

Weder für Vitamin-K-Antagonisten, noch für direkte orale Antikoagulantien liegt ein Nachweis für eine wirksame Schlaganfallprävention bei Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion vor. Die klinische Verwendung der genannten Substanzklassen beruht auf den Empfehlungen von Fachgesellschaften, welche sich allerdings zum Teil unterscheiden. [32, 115]

In der untersuchten Kohorte kann ein klarer Trend zu einem positiven Effekt der interventionellen Okklusion des Vorhofohres gezeigt werden.

Im Verlauf der Nachbeobachtung kam es bei fünf Patienten zu Blutungsereignissen. Diese beinhalten sowohl transfusionspflichtige als auch nicht transfusionspflichtige Blutungen. So

kam es bei 3,26% (n= 5) der Patientenkohorte zu Blutungsereignissen, entsprechend 1,6 Ereignissen in 100 Patientenjahren.

Im Vergleich zu dem anhand des HAS-BLED- Scores errechneten Blutungsrisiko von 3,74 - 8,7 Ereignissen in 100 Patientenjahren konnte eine Risikoreduktion von 57,3 - 81,7% erreicht werden. [108] Durch die Implantation des WATCHMAN™-Device konnte auf eine orale Antikoagulation verzichtet werden. So entspricht die durch den Verschluss des linken Vorhofohres erzielte relative Risikoreduktion für Blutungsereignisse einem Netto- Nutzen. Der Eingriff verbindet eine ähnlich effektive Schlaganfallprävention mit einem um 57,3 - 81,7% geringeren Risiko für Blutungskomplikationen verglichen mit der oralen Antikoagulation.

Drei der fünf Blutungen ereigneten sich in der Kohorte mit einer glomeruläre Filtrationsrate von < 45 ml/min. Laut Studien kommt es durch die Behandlung mit Warfarin bei Patienten mit Nierenerkrankung zu einem 10- fach erhöhten Blutungsrisiko. [63–66] In diesem Register ist die Ereignisrate für Blutungen trotz eines hohen Risikos bei multimorbider Patientengruppe mit einem hohen HAS-BLED- Score von $3,55 \pm 0,9$ gering und verdeutlicht, dass diese Patientenkohorte mit einer relativen Risikoreduktion von 32,6 - 71% erheblich von einem Verschluss des linken Vorhofohres zu profitieren scheint.

Die randomisierte PRAGUE- 17 Studie aus dem Jahr 2020 verglich erstmals die Anwendung direkter oraler Antikoagulantien mit der Okklusion des linken Vorhofohres. In der Kohorte, welche einen interventionellen Verschluss erhielt, kam es bei nur 10,99% der Patienten zu einem Ereignis (Schlaganfall/TIA, systemische Embolie, klinisch bedeutsame Blutung, kardiovaskulär bedingter Todesfall, bedeutsame periprozedurale oder devicebezogene Blutung). Bei der Kohorte, die hingegen mit einem DOAK behandelt wurde, kam es in 13,42% der Fälle zu einem Ereignis. Die Nachbeobachtungszeit betrug nur 20 Monate. Eine längere Nachbeobachtungszeit hätte vermutlich zu einem deutlicheren Ergebnis zugunsten des interventionellen Vorgehens geführt, da Blutungskomplikationen ohne orale Antikoagulation selten bleiben.

Trotz dieser überzeugenden Ergebnisse, sind sie doch kritisch zu betrachten. Mit den Einschlusskriterien dieser Studie handelt es sich um eine vorausgewählte Kohorte zugunsten der interventionellen Therapie. Beispielsweise hatten 47,8% der Probanden bereits ein Blutungsereignis in der Anamnese. [96]

Price et al. konnten im Jahr 2015 zeigen, dass sich der Effekt in der Verringerung der Blutungsrate erst mit der Zeit einstellt. Während das Blutungsrisiko unter permanenter oraler

Antikoagulation auf einem gleichen Level blieb, sank das Risiko für Blutungsereignisse umso mehr, desto länger ein Proband ein WATCHMAN™-Device trug. Wie bereits beschrieben, lag das vor allem an der Reduktion der blutverdünnenden Medikation nach der Endothelialisierungsphase des Device. [116]

In Zusammenfassung der Daten für die Effektivität des Vorhofohrverschlusses mit dem WATCHMAN™-Device konnte für die Kohorte mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ein maßgeblicher Schutz vor Schlaganfällen und systemischen Embolien gezeigt werden. Mit einer Risikoreduktion von 79 – 87,5% ist die Okklusion des linken Vorhofohres zur Schlaganfallprävention bei dieser Kohorte mindestens gleich auf mit Vitamin-K-Antagonisten zur Schlaganfallprävention bei nierengesunden Patienten. Mehr noch konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten die Blutungsrate geringer war.

Gleiches gilt für die Gesamtkohorte. Mit einer Risikoreduktion für Schlaganfälle und systemische Embolien von 84% und 57,3 - 81,7% für Blutungsereignisse.

So zeigen die Erfahrungen mit dem WATCHMAN™-Verschlussystem an der Universität Magdeburg, dass dieses seine zwei wesentlichen Aufgaben erfüllt. Es verhindert effektiv Schlaganfälle und systemische Embolien und senkt das Risiko für Blutungsereignisse bei Patienten mit normaler und mäßig reduzierter Nierenfunktion wie auch bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion bei gleichzeitig moderatem prozeduralem Risiko.

5.3.2 Sicherheitsdaten

5.3.2.1 Prozedurassoziierte Komplikationen

Die device- und prozedurassoziierte Komplikationsrate ist mit 3,2% (n= 5) niedrig.

Ein Vergleich der Komplikationsraten zwischen den randomisierten Studien und dem vorliegenden Register ist kaum möglich, da schwere unerwünschte Ereignisse unterschiedlich definiert wurden. Im vorliegenden Register kam es mit dem verkippten Okkluder und der Notwendigkeit einer chirurgischen Bergung zu einem schweren unerwünschten Ereigniss.

Trotz komplikationsloser Implantation mit durchgeführtem Zugtest vor dem Freisetzen des Device kam es im Verlauf zu einer Device- Dislokation. Bei dem implantierten Device handelte es sich um die erste Generation des WATCHMAN FLX™ -Okkluder, welcher im Verlauf aufgrund eines vermehrten Auftretens von Dislokationen vom Markt genommen wurde.

Zu einer Embolisation kam es dabei allerdings nicht. Schwerwiegende Komplikationen wie die Device- Embolisationen sind im PROTECT AF- (n= 3) und EWOLUTION- Register (n= 2) beschrieben. [88, 94]

Der Verschluss des linken Vorhofohres ist ein interventionelles Verfahren, bei dem Komplikationen mit teils schwerwiegenden Konsequenzen für das Individuum auftreten können.

Im beschriebenen Fall kam es unter erneut begonnener oraler Antikoagulation zu einem Blutungsereignis. Dies unterstreicht die Indikation zum Vorhofohrverschluss auch in diesem Fall. Die stetige Weiterentwicklung der Devices mit Verbesserung der Rahmenstruktur oder Anzahl und Position der Haken trägt dazu bei diese schwerwiegende Komplikation zu verhindern. Die angewandten bildgebenden Verfahren geben dem Implantationsteam zusätzliche Sicherheit in Bezug auf die korrekte Lage des Devices.

Im Folgenden werden häufig auftretende Komplikationen unter den verschiedenen Registern verglichen. Dies sind beispielsweise Luftembolien, bei denen zwischen zerebrovaskulären und kardiovaskulären unterschieden wird.

Zerebrovaskuläre Luftembolien waren im PROTECT AF- Register maßgeblich für die Komplikationsrate verantwortlich. [117] Trotz regelhafter Spülung der Schleusensysteme, regelmäßiger Blutaspiration und Infusion von 500 ml Kochsalzlösung zur Erhöhung des atrialen Drucks vor der Septumpunktion kam es zu zwei koronaren luftembolischen Ereignissen bei der analysierten Kohorte. Am ehesten waren diese Folge eines negativen Druckes im linken Vorhof, verursacht durch einen kurzzeitigen intrathorakalen Druckabfall bei unter Sedierung schnarchenden Patienten.

Die Sedierung war zur Toleranz der TEE- Sonde nötig. Die sonographische Kontrolle während der Septumpunktion erhöht die Sicherheit beispielsweise in Bezug auf Perikardergüsse, erfordert aber meist eine sedative Therapie. Die Verwendung eines intrakardialen Echosystems (ICE), vorgeschoben über die Vena cava in den rechten Vorhof, könnte die Notwendigkeit einer Sedierung vermindern und somit die Sicherheit erhöhen. Aspirationskomplikationen oder Komplikationen im Zuge unvorhersehbarer Patientenbewegungen könnten eingegrenzt werden. Obwohl die ICE- Bildgebung mit einer möglichen Zeitersparnis einhergehen könnte, ist sie doch eine teure Alternative zu der flächendeckend zur Verfügung stehenden transösophagealen Echokardiografie. [118]

Studien zufolge kommt es bei 0,5 - 2% der Implantationen zu einem hämorrhagischen Perikarderguss. [98] Die Analyse von PROTECT AF zeigte bei 4,8% (n= 22) Patienten einen behandlungsbedürftigen Perikarderguss. Im EWOLUTION- Register kam es bei fünf Patienten (0,49%) zu einem Perikarderguss, von denen einer behandlungsbedürftig war. Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte diese Komplikation unter anderem durch die Überwachung mit TEE, Röntgen und die Druckkurvenanalyse während der Punktion des Vorhofseptums verhindert werden. Auch die Implantationserfahrung der Operateure spielte hierbei eine zentrale Rolle.

Gefäßkomplikationen im Bereich der Leiste ereigneten sich bei 1,3% (n= 2) der Implantationen. Die periprozeduralen Daten des EWOLUTION- Registers zeigen in 0,39% (n= 4) der Fälle Gefäßkomplikationen. Die Autoren der PROTECT AF- Studie führen gefäßbezogene Komplikationen nicht auf.

Zu ischämischen Schlaganfällen (zum größten Teil Luftembolien) kam es im PROTECT AF- Register bei 5 (1,22%) Probanden. [87] Bei den an der Universität Magdeburg implantierten Patienten kam es zu keinerlei prozedurassoziierten Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken.

Bei Betrachtung der Nierenfunktion, kam es zu keiner Häufung von Komplikationen bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von < 45 ml/min. [87, 94]

Die Komplikationsraten in verschiedenen Registerstudien wie auch im hier vorliegenden Register sind vergleichbar niedrig und sprechen für die Sicherheit der Prozedur. Verbesserte Bildgebung trägt zur Vermeidung schwerwiegender Komplikationen bei.

5.3.2.2 Verschlussleckagen

Verschlussleckagen können aufgrund des komplexen Implantationsvorgangs und der variablen Anatomie des linken Vorhofohres verbleiben. Eine Leckage wird überwiegend während der Implantation beobachtet, kann jedoch auch sekundär infolge einer Formveränderung des Vorhofohres nach der Implantation entstehen. Die Größe einer Leckage sollte weniger als 5 mm betragen. Dieser Grenzwert wurde in den randomisierten Studien zum WATCHMAN™-Device und im vorliegenden Register akzeptiert. [87, 90] Die Freisetzung des Device während der Implantation erfolgte erst, wenn ein Leckagedurchmesser von 5 mm unterschritten war.

In einer Substudie des PROTECT AF Registers zeigten sich Leckagen neben dem Device bei 40,9% der Patienten in der TEE- Kontrolle nach 45 Tagen, 34% nach 6 Monaten und 32% nach

12 Monaten. Der Nachweis einer Leckage hatte in dieser Substudie keinen Einfluss auf die Ereignisraten. Allerdings erhielten die Patienten mit einer Leckage Warfarin über einen verlängerten Zeitraum, das bei fehlender Leckage früher abgesetzt wurde. [119]

Es wird eine Device- Größe bevorzugt, die im Minimum 10% größer sein sollte als der Ostium-Durchmesser. Es besteht allerdings eine klare Tendenz zu eher noch größeren Verschlussystemen, da hierunter weniger Leckagen verbleiben. Dem gegenüber steht das Vorhofohr als dünnwandige Struktur, welche durch zu große Device perforieren könnte. Weiterhin liegt die linke Herzkranzarterie mit ihrem Ramus circumflexus in unmittelbarer Nähe zum linken Vorhofohr. Eine Kompression dieser durch einen implantierten Okkluder ist zu vermeiden.

Meincke et al. konnten zeigen, dass durch eine Auswahl eher größerer Devices, bei denen es zu einer Kompression um 15 - 30% der Ursprungsgröße nach der Implantation kam, die Rate an Leckagen minimiert werden konnte. Neben der Vermeidung von Leckagen sei auch eine Repositionierung des Device während der Implantation aufgrund nicht ausreichender Abdichtung seltener notwendig. [120]

Das verbesserte Device- Design und die Erkenntnis der Bedeutung der Device- Kompression ist wahrscheinlich einer der entscheidenden Faktoren warum es im PROTECT- AF Register verglichen mit den jüngeren Registern zu mehr Leckagen in der TEE- Kontrolle nach 45 Tagen kam.

Die weiter oben beschriebene Studie aus dem Jahr 2021 verglich unter Anderem die verbliebene Leckage zwischen implantiertem Amplazer Amulet™-Device und dem WATCHMAN™-Device. In der TEE- Kontrolle 45 Tage postinterventionell kam es zu unterschiedlichen Ergebnissen. Bei Patienten, welche das Amplazer Amulet™-Device erhielten gab es häufiger einen vollständigen LAA Verschluss ohne jegliche Leckage (63% Amplazer Amulet™-Device vs. 46% in der Gruppe des WATCHMAN™-Device). Der Aufbau des Amplazer Amulet™-Device mit dem Korpus und der proximal gelegenen Scheibe könnte hierbei gegenüber dem WATCHMAN™-Device einen Vorteil bieten. Insbesondere bei spezieller LAA – Anatomie mit Extralappen im Bereich des Ostiums. [97]

5.3.2.3 Thromben am Device

Um einer Thrombenbildung am Device vorzubeugen, erhielten die an der Universität Magdeburg implantierten Patienten postinterventionell ASS und Clopidogrel zur Thrombozytenaggregationshemmung. Erst nach der letzten TEE- Kontrolle 6 Monate

postinterventionell, bei Abwesenheit eines solchen Thrombus und ausreichender Device-Endothelialisierung wurde auf eine ASS- Monotherapie umgestellt.

Thrombotische Formationen am WATCHMAN™-Device wurden bei 7,8% der Patienten gefunden. Die glomeruläre Filtrationsrate war bei Patienten mit nachgewiesenem Thrombus niedriger als bei Patienten ohne ($45,5 \pm 31$ vs. $58,2 \pm 28$; $p= 0,189$). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die glomeruläre Filtrationsrate scheint, trotz fehlender Signifikanz in dieser Analyse, bei einem doch klaren Trend einen Einfluss auf die Entstehung von Thromben am Device zu haben. So hatten Patienten mit einer GFR von < 30 ml/min doppelt so häufig Thromben am Device als Patienten mit einer GFR ≥ 30 ml/min (16% vs. 6,5%; $p= 0,109$). Hier ist der Unterschied in der analysierten Population ebenfalls nicht signifikant, trotz deutlichem Trend.

Mögliche Ursache könnte eine von Boccardo et al. beschriebene Funktionsstörung der Thrombozyten bei eingeschränkter Nierenfunktion mit daraus resultierender Zunahme der Neigung zur Thrombusbildung sein. [54]

Frauen waren signifikant häufiger von Thromben am Device betroffen als Männer (15,8% vs. 2,1%; $p= 0,006$). Ein marginaler Unterschied in den Mittelwerten der glomerulären Filtrationsrate zwischen männlichen und weiblichen Probanden von $58,6 \pm 26,9$ vs. $55,4 \pm 30$ ml/min war nicht signifikant.

Unter den weiblichen Probanden mit einem Thrombus am Device ließen sich keine weiteren signifikanten Risikofaktoren finden, welche diese von der restlichen Kohorte beziehungsweise von männlichen Probanden unterschied. Insbesondere unterschied sich die mittlere glomeruläre Filtrationsrate zwischen Frauen mit und ohne Thrombus am Device nicht signifikant ($42,78 \pm 27,6$ vs. $58,04 \pm 30,62$; $p= 0,171$).

Eine Studie aus dem Jahr 2018 untersuchte postinterventionelle Thromben am Device bei Patienten der randomisierten Studien. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass bei Patienten mit höheren CHA₂DS₂-VASc- Score das Risiko zur Thrombusbildung signifikant erhöht ist. [121] Auch wenn die Daten des vorliegenden Registers diesen Punkt nicht signifikant untermauern können, sollte doch für diese Patienten die postprozedurale Antikoagulation angepasst werden.

5.3.2.4 Vergleich der postinterventionellen Antikoagulation

Nach erfolgreichem Verschluss des Vorhofohres sollte eine Thrombozytenaggregationshemmung, angepasst an das individuelle Blutungsrisiko, bis zur Endothelialisierung des Device fortgeführt werden. In multizentrischen Studien zum Vorhofohrverschluss wurden unterschiedliche Medikamentenregime verwendet.

Patienten der PROTECT AF- und der PREVAIL- Studie erhielten bei fehlender Kontraindikation und abhängig vom HAS-BLED- Score für die ersten 45 Tage nach Implantation Warfarin. Bei Ausschluss größerer Leckagen und gutem Sitz des Device, bekamen sie bis zum sechsten Monat eine duale Thrombozytenaggregationshemmung und danach lebenslang ASS. Thromben am Device wurden in beiden Studien zwar erwähnt, aber nicht in die Auswertung integriert. [87, 90]

In die ASAP- Studie wurden erstmals ausschließlich Patienten eingeschlossen, die eine Kontraindikation gegen Vitamin-K-Antagonisten aufwiesen. Sie bekamen eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel oder Ticlopidin für sechs Monate und ASS lebenslang. Es konnte gezeigt werden, dass eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten nach der Implantation für die postinterventionelle Sicherheit nicht zwingend notwendig ist. Thromben am implantierten Device wurden bei 4% der Patienten nachgewiesen. [92]

Im EWOLUTION- Register erhielten 60% der Patienten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für 6 Monate nach der Implantation. Weitere 27% bekamen eine orale Antikoagulation für 3 Monate (16% Vitamin-K-Antagonisten; 11% DOAK). Die übrigen Patienten erhielten keine Prophylaxe (6%) oder eine einfache Thrombozytenaggregationshemmung (7%). Thromben am Device wurden bei 3,7% der Probanden beobachtet. Zwischen dem Nachweis eines Thrombus und dem Medikamentenregime nach der Implantation bestand keine Korrelation ($p=0,14$). [94, 122]

Die postinterventionelle Thrombusprophylaxe bewegt sich auf dem schmalen Grat zwischen ausreichender Wirksamkeit und Blutungskomplikationen. Thromben am Device gehen nicht mit einer erhöhten Rate an Schlaganfällen einher. [114]

Price et al. konnten im Jahr 2015 zeigen, dass postprozedurale Blutungen durch den Wechsel von Vitamin-K-Antagonisten auf eine duale Thrombozytenaggregationshemmung um 50% und durch den Wechsel auf eine ASS- Monotherapie um weitere 50% reduziert werden konnten. Zu diesem Schluss kommen auch die Autoren des EWOLUTION- Registers mit dem

Zusatz, dass bei frühem Absetzen der dualen Thrombozytenaggregationshemmung auch nicht mit einer höheren Rate thromboembolischer Ereignisse zu rechnen ist. [116, 123]

Enomoto et al. verglichen in einer multizentrischen retrospektiven Untersuchung die Warfarin- Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien nach der Implantation. Postprozedurale Komplikationen, die Häufigkeit von Thromben am Device, Blutungsereignisse und die Rate thromboembolischer Ereignisse waren in beiden Gruppen vergleichbar niedrig. [124]

Die Wahl der antithrombotischen postinterventionellen Therapie bleibt bisher eine Einzelfallentscheidung. Der Trend geht zu einer eher zurückhaltenden Therapie. Device-assoziierte Thromben könnten durch engmaschigere TEE- Kontrollen früher erkannt und so die Sicherheit für die duale Thrombozytenaggregationshemmung weiter erhöht werden.

6. Kritik

Limitationen bestehen in der Anzahl der Patienten mit einer GFR von < 45 ml/min, welche mit 39,2% (n= 60) eine relativ kleine Kohorte darstellt. Die Ergebnisse sind daher nur bedingt zu verallgemeinern.

Eine telefonische Befunderhebung könnte durch amnestische Effekte im Verlauf der Nachbeobachtungszeit verfälscht sein. Weiterhin wäre eine längere Nachbeobachtungszeit aussagekräftiger. Der Rückschluss einer Risikoreduktion aus durch HAS-BLED- Score und CHA₂DS₂-VASc- Score berechneten Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von Ereignissen und tatsächlich aufgetretenen Ereignissen ist kritisch zu betrachten.

7. Fazit/ Zusammenfassung

Diese Arbeit beschreibt die Erfahrungen mit dem interventionellen Vorhofohrverschluss an der Universität Magdeburg und setzt sie in Bezug zu randomisierten Registerstudien. Weiterhin wird eine Kohorte mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion näher betrachtet. In dieser Gruppe finden sich signifikant häufiger Begleiterkrankungen und ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle, systemische Embolien und Blutungen. Das WATCHMAN™-Device konnte bei 98,7% der Patienten erfolgreich implantiert werden. Die niedrige und mit anderen Studien vergleichbare Komplikationsrate von 3,2% konnte unter anderem durch präinterventionelle TEE- Bildgebung zur Beurteilung der Anatomie erreicht werden. Ein Zusammenhang zwischen eingeschränkter Nierenfunktion und Implantationskomplikationen fand sich nicht. Mit der Auswahl eines Device 10 - 20% größer als der Durchmesser des Vorhofohrstiums und engmaschigeren TEE- Kontrollen für Risikogruppen, wie Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen und Frauen zur frühen Erkennung von Device- assoziierten Thromben, könnte die Sicherheit des interventionellen Verschlusses weiter erhöht werden. Auch die Verwendung der intrakardialen anstelle der transösophagealen Echokardiographie könnte Implantationsrisiken senken. Die Effektivitätsdaten zeigen, dass das relative Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, um 84% und das von Blutungskomplikationen um 57,3 - 81,7% reduziert werden konnte. Bei Patienten mit Nierenerkrankung, welche mit einem CHA₂DS₂-VASc- Score von $4,58 \pm 1,5$ und HAS-BLED- Score von $3,55 \pm 0,9$ ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Blutungen aufwiesen, zeigte sich eine relative Risikoreduktion von 79 - 87,5% beziehungsweise 32,6 - 71% im Vergleich zu entsprechender Literatur. Die Ergebnisse dieses Registers sind vergleichbar mit anderen Studien zum WATCHMAN™-Device. Die Möglichkeit einer effektiven Schlaganfallprävention ohne das Risiko von Blutungskomplikationen durch eine orale Antikoagulation ist von großem Vorteil. Gerade weil der Vorhofohrverschluss bisher zurückhaltend in den ESC- Richtlinien zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern beschrieben wird, ist es von großem Wert, dass neben multizentrischen Studien auch einzelne Zentren ihre Erfahrungen und Daten zur Okklusion des linken Vorhofohres teilen. Dies trägt zur Stärkung der Daten und zur Handlungssicherheit mit dieser Form der Schlaganfallprävention bei.

Literatur

- 1 Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau J-P, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, van Gelder IC, van Putte BP, Watkins CL. 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*; DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- 2 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, Caterina R de, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GYH, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*; DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- 3 Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Bauersachs R, Breithardt G. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: An analysis based on 8.3 million patients. *Europace*; DOI: 10.1093/europace/eus333
- 4 Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285 (18): 2370–2375
- 5 Fazekas T, Liskai G, Bielik H, Lüderitz B. Zur Geschichte des Vorhofflimmerns. *Zeitschrift für Kardiologie*; DOI: 10.1007/s00392-003-0889-4
- 6 Breithardt G, Haan Fd, Hacke W. Schlaganfallprävention und Vorhofflimmern: 33 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 2013
- 7 Ulrich Schotten, Dobromir Dobrev, Paulus Kirchhof, Stefan Kääb, Thorsten Lewalter, Andreas Goette. Vorhofflimmern: Grundlagenforschung liefert neue Therapieansätze.
- 8 van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*; DOI: 10.1161/01.res.85.5.428
- 9 Allesie M. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*; DOI: 10.1016/s0008-6363(02)00258-4
- 10 Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999; 99 (23): 3028–3035
- 11 Vorhofflimmern - Herz aus dem Tackt (Patienteninformation)
- 12 Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poçi D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*; DOI: 10.1093/eurheartj/ehs469
- 13 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): 946–952

- 14 Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113 (5): 359–364
- 15 Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*; DOI: 10.1016/S0002-9343(99)80348-9
- 16 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22 (8): 983–988
- 17 Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Köhrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*; DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001884
- 18 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*; DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00706.x
- 19 Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*; DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433
- 20 Dooley G. The Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group: individual patient data meta-analysis. Centre for Reviews and Dissemination - CRD; 2014
- 21 Davis RC, Hobbs FDR, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GYH, Davies MK. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace*; DOI: 10.1093/europace/eus087
- 22 Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GYH. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*; DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.011
- 23 Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*; DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4
- 24 van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, van Veldhuisen DJ, van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJMoa1001337
- 25 Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, McGrath L, Innes G. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg Med*; DOI: 10.1111/acem.12091
- 26 Siu C-W, Lau C-P, Lee W-L, Lam K-F, Tse H-F. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. *Crit Care Med*; DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a02f56
- 27 Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000; 49 (1): 47–59
- 28 B. KEMKES-MATTHES. Orale Antikoagulation und ihre Komplikationen
- 29 Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis 2020. 28 Aufl.; 2019

- 30 Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D, Brandt JT. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest*; DOI: 10.1378/chest.114.5_Supplement.445S
- 31 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): 857–867
- 32 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“ (2., überarbeitete Auflage; V4); 2., überarbeitete Auflage September 2016
- 33 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*; DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- 34 López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, Davies PA, Bodiala PN, Bryden PA, Welton NJ, Hollingworth W, Caldwell DM, Savović J, Dias S, Salisbury C, Eaton D, Stephens-Boal A, Sofat R. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*; DOI: 10.1136/bmj.j5058
- 35 Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GYH. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*; DOI: 10.1136/bmj.i3189
- 36 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FWA, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- 37 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H-C, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
- 38 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KAA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- 39 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
- 40 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CBd, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *CHEST*; DOI: 10.1378/chest.10-0134
- 41 Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Teil II der S3-Leitlinie Sekundärprävention des Schlaganfalls: Lebensstil-Faktoren und kardiologische Interventionen. Im Internet: www.dgn.org/presse/pressemitteilungen/3125-teil-ii-der-s3-leitlinie-sekundaerpraevention-des-schlaganfalls-lebensstil-faktoren-und-kardiologische-interventionen

- 42 Robert Koch-Institut. 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut); 2017
- 43 Ringleb P., Köhrmann M., Jansen O., et al. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [www.dgn.org/leitlinien]
- 44 Diener H.-C., Grau A., Baldus S. et al. Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale, S2e- Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
- 45 Braun J, Preuss R, Bachmann M, Eichler W, Klameth J, Kurowski V. Klinikleitfaden Intensivmedizin. 10 Aufl. München: Elsevier; 2019
- 46 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. Schlaganfall: S3-Leitlinie [AWMF-Register-Nr. 053-011, DEGAM-Leitlinie Nr. 8]
- 47 Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJMoa1105594
- 48 Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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*; DOI: 10.1378/chest.09-1584
- 49 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3 : 1–150.
- 50 Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative Performance of the MDRD and CKD-EPI Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate among Patients with Varied Clinical Presentations. *Clin J Am Soc Nephrol*; DOI: 10.2215/CJN.02300311
- 51 Soares AA, Prates AB, Weinert LS, Veronese FV, Azevedo MJ de, Silveiro SP. Reference values for glomerular filtration rate in healthy Brazilian adults. *BMC Nephrol*; DOI: 10.1186/1471-2369-14-54
- 52 Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int*; DOI: 10.3238/arztebl.2016.0085
- 53 Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schabitz W-R, Fisher M, Pavenstadt H, Breithardt G. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*; DOI: 10.1681/ASN.2007111207
- 54 Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost*; DOI: 10.1055/s-2004-835678
- 55 Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, Ohkubo T, Kikuya M, Sato T, Nakayama K, Asayama K, Inoue R, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Ito S, Imai Y. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population--the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant*; DOI: 10.1093/ndt/gfm051
- 56 Lee M, Saver JL, Chang K-H, Liao H-W, Chang S-C, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: Meta-analysis. *BMJ*; DOI: 10.1136/bmj.c4249
- 57 Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol*; DOI: 10.1016/j.cjca.2013.04.005
- 58 Fachinformation: Marcumar®; STAND DER INFORMATION Februar 2017

- 59 Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*; DOI: 10.2215/CJN.02400311
- 60 Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, Noseworthy PA. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*; DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087
- 61 Schlieper G, Schwenger V, Remppis A, Keller T, Dechend R, Massberg S, Baldus S, Weinreich T, Hetzel G, Floege J, Mahfoud F, Fliser D. Antikoagulation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz : Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Herz – Niere“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. *Internist (Berl)*; DOI: 10.1007/s00108-017-0220-5
- 62 Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, Perkovic V, Maddux FW, Piccini JP. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *J Am Coll Cardiol*; DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.082
- 63 Winkelmayr WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*; DOI: 10.2215/CJN.04550511
- 64 Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PG, Young EW, Robinson BM. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: Clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*; DOI: 10.1038/ki.2009.477
- 65 Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis*; DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.06.017
- 66 Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol*; DOI: 10.1681/ASN.2009030319
- 67 Pfizer. Fachinformation Apixaban®
- 68 January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 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. *J Am Coll Cardiol*; DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
- 69 Price PA, Urist MR, Otawara Y. Matrix Gla protein, a new γ -carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bone. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; DOI: 10.1016/0006-291x(83)91663-7
- 70 Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*; DOI: 10.1038/386078a0
- 71 Schurgers LJ, Joosen IA, Laufer EM, Chatrou MLL, Herfs M, Winkens MHM, Westenfeld R, Veulemans V, Krueger T, Shanahan CM, Jahnen-Dechent W, Biessen E, Narula J, Vermeer C, Hofstra L, Reutelingsperger CP. Vitamin K-antagonists accelerate atherosclerotic calcification and induce a vulnerable plaque phenotype. *PLoS One*; DOI: 10.1371/journal.pone.0043229
- 72 Elango K, Javid A, Khetarpal BK, Ramalingam S, Kolandaivel KP, Gunasekaran K, Ahsan C. The Effects of Warfarin and Direct Oral Anticoagulants on Systemic Vascular Calcification: A Review. *Cells*; DOI: 10.3390/cells10040773

- 73** C. Skurk, D.M. Leistner, J.-W. Park, U. Landmesser. Der Katheterbasierte Verschluss des linken Vorhofs: Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern. *Internist* 2016; (57): 844–855
- 74** Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*; DOI: 10.1016/j.jacc.2005.06.077
- 75** Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*; DOI: 10.1056/NEJMoa022913#
- 76** Cogan MG. Atrial natriuretic peptide. *Kidney Int*; DOI: 10.1038/ki.1990.98
- 77** Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*; DOI: 10.1016/0003-4975(95)00887-X
- 78** Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, Horton R, Sanchez JE, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, Gallingshouse GJ, Burkhardt JD, Cesarani F, Scaglione M, Natale A, Gaita F. 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*; DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.032
- 79** Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della Bella P, Nakai T, Reisman M, DiMario C, Block P, Kramer P, Fleschenberg D, Krumdors U, Scherer D. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: Early clinical experience. *Circulation* 2002; 105 (16): 1887–1889
- 80** Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, Matthews RV, Gray WA, Block PC, Omran H, Bartorelli AL, Della Bella P, Di Mario C, Pappone C, Casale PN, Moses JW, Poppas A, Williams DO, Meier B, Skanes A, Teirstein PS, Lesh MD, Nakai T, Bayard Y, Billinger K, Trepels T, Krumdors U, Sievert H. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: Results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol*; DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.042
- 81** Apostolos T, Samera S, Sameer G, Heyder O, Sergio B, Gennaro S, Joelle K, Ulf L, Erik N-KJ, Ignacio C-G, Horst S, Tobias T, Prapa K, Fabian N, Adel A, Friederike K, Xavier F, Paolo D, Marco R, H.M.J. VP, Friederike S, Miroslava S, A. CM, Reda I, Wolfgang S, Bernhard M, Jai-Wun P. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: Multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *Eurointervention Journal*; DOI: 10.4244/EIJY15M01_06
- 82** Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, Lewalter T, Sievert H, Tondo C, Glikson M. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace*; DOI: 10.1093/europace/euu174
- 83** Landmesser U, Schmidt B, Nielsen-Kudsk JE, Lam SCC, Park J-W, Tarantini G, Cruz-Gonzalez I, Geist V, Della Bella P, Colombo A, Zeus T, Omran H, Piorkowski C, Lund J, Tondo C, Hildick-Smith D. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study. *EuroIntervention*; DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00493
- 84** WATCHMAN™ System zur Behandlung von Vorhofflimmern | Boston Scientific. Im Internet: www.bostonscientific.de/produkte/verschlussystem-fuer-das-linke-vorhofrohr/watchman-vorhofrohr-verschlussystem/watchman-system.html; Stand: 19.09.2017

- 85** Todd Neale. PINNACLE FLX: New-Generation Watchman Has High Closure Rates, Good Safety: The Watchman FLX LAA closure device is a clear and significant improvement over its predecessor, one expert says.; 2020
- 86** Bartus K, Han FT, Bednarek J, Myc J, Kapelak B, Sadowski J, Lelakowski J, Bartus S, Yakubov SJ, Lee RJ. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: Initial clinical experience. *J Am Coll Cardiol*; DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.046
- 87** Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P. 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*; DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X
- 88** Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976449
- 89** Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, Sick P, Sievert H. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*; DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.035
- 90** Holmes DR, JR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: The PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*; DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.029
- 91** Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, Horton RP, Buchbinder M, Neuzil P, Gordon NT, Holmes DR. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*; DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.021
- 92** Søndergaard L, Wong Y-H, Reddy VY, Boersma LVA, Bergmann MW, Doshi S, Kar S, Sievert H, Wehrenberg S, Stein K, Holmes DR. Propensity-Matched Comparison of Oral Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy After Left Atrial Appendage Closure With WATCHMAN. *JACC Cardiovasc Interv*; DOI: 10.1016/j.jcin.2019.04.004
- 93** Bergmann MW, Betts TR, Sievert H, Schmidt B, Pokushalov E, Kische S, Schmitz T, Meincke F, Stein KM, Boersma LVA, Ince H. Safety and efficacy of early anticoagulation drug regimens after WATCHMAN left atrial appendage closure: three-month data from the EWOLUTION prospective, multicentre, monitored international WATCHMAN LAA closure registry. *EuroIntervention*; DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00042
- 94** Boersma LVA, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, Pokushalov E, Kische S, Schmitz T, Stein KM, Bergmann MW. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J*; DOI: 10.1093/eurheartj/ehv730
- 95** Peter Overbeck. Vorhofohr-Verschluss bei Vorhofflimmern: Registerdaten geben Leitlinien Rückhalt. Im Internet: www.kardiologie.org/vorhofflimmern/vorhofohr-verschluss-bei-vorhofflimmern-registerdaten-geben-leit/12323914
- 96** Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, Poloczek M, Stasek J, Haman L, Branny M, Chovancik J, Cervinka P, Holy J, Kovarnik T, Zemanek D, Havranek S, Vancura V, Opatrny J, Pechl P, Tousek P, Lekesova V, Jarkovsky J, Novackova M, Benesova K, Widimsky P, Reddy VY. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral

- Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*; DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.067
- 97** Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, Swarup V, Sondergaard L, Carroll J, Gold MR, Hermiller J, Diener H-C, Schmidt B, MacDonald L, Mansour M, Maini B, O'Brien L, Windecker S. Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057063
- 98** Ignacio Cruz-González, MD, PhD. How to manage complications of transseptal puncture Pericardial effusion , tamponade , clots , air embolism, ...; 2017
- 99** Raphael CE, Friedman PA, Saw J, Pislaru SV, Munger TM, Holmes DR. Residual leaks following percutaneous left atrial appendage occlusion: assessment and management implications. *EuroIntervention*; DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00469
- 100** Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155 (5): 469–473
- 101** Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*; DOI: 10.1016/j.kint.2017.04.006
- 102** Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, van Lente F, Greene T, Coresh J. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009; 150 (9): 604–612
- 103** *Boston Scientific* (Hrsg.). WATCHMAN™ Vorhofohr-Verschluss-System Gebrauchsanweisung: WATCHMAN™ LAA Closure Technology [Deutsch]
- 104** Meincke F, Kuck K-H, Bergmann MW. Interventioneller Vorhofohrverschluss : Alternative zur Antikoagulation in der Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern. *Herz*; DOI: 10.1007/s00059-013-3775-5
- 105** www.bostonscientific.com
- 106** Schmidt-Salzmann M, Meincke F, Kreidel F, Spangenberg T, Ghanem A, Kuck K-H, Bergmann MW. Improved Algorithm for Ostium Size Assessment in Watchman Left Atrial Appendage Occlusion Using Three-Dimensional Echocardiography. *J Invasive Cardiol* 2017; 29 (7): 232–238
- 107** Consultation on Obesity, WHO Consultation on Obesity. Obesity: Preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation ; [Consultation on Obesity, 1997 Geneva, Switzerland]. Geneva: World Health Organization; 2000
- 108** Lip GYH. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med*; DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.05.007
- 109** Kcökköylü S, Rump LC. DOAC use in patients with chronic kidney disease. *Hamostaseologie*; DOI: 10.5482/HAMO-17-01-0003
- 110** Friberg L, Benson L, Lip GYH. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J*; DOI: 10.1093/eurheartj/ehu139
- 111** Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, Tu JV, Behloul H, Guo H, Pilote L. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004777
- 112** Martina Feichter. Niereninsuffizienz - Stadien; 2016

- 113** Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet*; DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0
- 114** Prof. Dr. Lucas Boersma. Efficacy and Safety of LAA Closure with WATCHMAN in Patients with or without Contraindication to Oral Anticoagulation: 1 year FU of the EWOLUTION trial
- 115** January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*; DOI: 10.1161/CIR.0000000000000040
- 116** Price MJ, Reddy VY, Valderrábano M, Halperin JL, Gibson DN, Gordon N, Huber KC, Holmes DR. Bleeding Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Compared With Long-Term Warfarin: A Pooled, Patient-Level Analysis of the WATCHMAN Randomized Trial Experience. *JACC Cardiovasc Interv*; DOI: 10.1016/j.jcin.2015.08.035.
- 117** Meincke F, Kreidel F, Kuck K-H, Bergmann MW. Interventioneller Vorhofohrverschluss zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern. *Kardiologie*; DOI: 10.1007/s12181-014-0563-2
- 118** Bartel T. Intrakardiale Echokardiographie und "intraluminal phased-array imaging" zur Führung interventioneller Prozeduren [Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2008; 15(7-8), 211-217]
- 119** Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, Dukkipati S, Feldman T, Horton R, Holmes D, Reddy VY. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with atrial fibrillation: a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy. *J Am Coll Cardiol*; DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.028
- 120** Meincke F, Schmidt-Salzmann M, Kreidel F, Kuck K-H, Bergmann MW. New technical and anticoagulation aspects for left atrial appendage closure using the WATCHMAN® device in patients not taking warfarin. *EuroIntervention*; DOI: 10.4244/EIJV9I4A75
- 121** Dukkipati SR, Kar S, Holmes DR, Doshi SK, Swarup V, Gibson DN, Maini B, Gordon NT, Main ML, Reddy VY. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Predictors, and Outcomes. *Circulation*; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035090
- 122** Prof. Dr. Lucas Boersma. Efficacy and Safety of LAA Closure with WATCHMAN in Patients with or without Contraindication to Oral Anticoagulation: 1 year FU of the EWOLUTION trial
- 123** Prof. Dr. Lucas Boersma. Net clinical benefit of WATCHMAN LAAC in the DAPT population of EWOLUTION
- 124** Enomoto Y, Gadiyaram VK, Gianni C, Horton RP, Trivedi C, Mohanty S, Di Biase L, Al-Ahmad A, Burkhardt JD, Narula A, Janczyk G, Price MJ, Afzal MR, Atoui M, Earnest M, Swarup V, Doshi SK, van der Zee S, Fisher R, Lakkireddy DR, Gibson DN, Natale A, Reddy VY. Use of non-warfarin oral anticoagulants instead of warfarin during left atrial appendage closure with the Watchman device. *Heart Rhythm*; DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.10.020.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Interventioneller Verschluss des linken Vorhofohres zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

in der Klinik für Kardiologie und Angiologie

mit Unterstützung durch Dr. B. Luani und Prof. Dr. R. C. Braun-Dullaeus

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg den 28.10.2022