

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Borggrefe)

**Sicherheit und Effektivität
des interventionellen Vorhofohrverschlusses
- Eine klinische, radiologische und laborchemische Studie -**

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

vorgelegt von
Benjamin Sartorius

aus
Mons (Belgien)
2019

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

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....5

1 EINLEITUNG.....7

1.1	Vorwort	7
1.2	Grundlagen und Epidemiologie des Vorhofflimmerns	8
1.3	LAA, Anatomie, Embryologie, Morphologie	10
1.4	Therapie des Vorhofflimmerns	11
1.5	Medikamentöse Therapie zur Schlaganfallprophylaxe.....	13
1.6	Operative Resektion und Ligatur des LAA	14
1.7	Interventioneller Vorhofohrverschluss.....	15
1.8	Aktuell gebräuchliche Devicetypen	17
1.9	Kardiale Biomarker	18
1.10	Fragestellung dieser Arbeit	19

2 MATERIAL UND METHODEN.....21

2.1	Studiendesign und Patientenrekrutierung	21
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
2.3	Intervention	23
2.4	Klinische Endpunkte	25
2.5	Transösophageale Echokardiografie	26
2.6	Follow-Up.....	27
2.7	Kardiale Computertomographie	28
2.8	Biomarkeranalyse	28
2.9	Statistische Analyse.....	29

3	ERGEBNISSE	31
3.1	Klinische Charakterisierung des Studienkollektivs	31
3.2	Echokardiografische Charakterisierung der Herzfunktion und der LAA-Anatomie	34
3.3	Periprozedurale Aspekte und fluoroskopische Beurteilung in Abhängigkeit der LAA-Morphologie	35
3.4	Postinterventionelles Management	41
3.5	Extrahospitales klinisches Follow-up	41
3.6	Standardisierte Beurteilung des interventionellen LAA-Verschlusses durch die kardiale Computertomografie (cCTA)	43
3.7	Einfluss des interventionellen LAA-Verschlusses auf die Expression kardialer Biomarker	50
4	DISKUSSION	54
4.1	Sicherheit und Effektivität	54
4.2	Beurteilung des interventionellen LAA-Verschlusses per cCTA	60
4.3	Auswirkung auf die Expression kardialer Biomarker	63
4.4	Studienlimitierungen	64
5	ZUSAMMENFASSUNG	66
6	LITERATURVERZEICHNIS	68
7	PUBLIKATIONEN	84
7.1	Erstautorenschaften	84
7.2	Koautorenschaften	84
8	LEBENS LAUF	86
9	DANKSAGUNG	87

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASE	American Society of Echocardiography
ACP	Amplatz Cardiac Plug
ACP2	Amplatz Amulet
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ASD	Atrialer Septumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure (Aspirin)
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BMI	Body-Mass-Index
cCT	Koronare Computertomographie
cCTA	Koronare computertomografische Angiografie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CT	Computertomographie
CTA	Computertomografische Angiografie
DAPT	Duale Thrombozytenaggregationshemmung
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
F	French
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI	Gastrointestinal
ICB	Intrazerebrale Blutung
ICD	Implantierter kardialer Defibrillator
ICU	Intensivstation
IQR	Interquartilabstand
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linker Vorhof
LAA	Linkes Vorhofohr
LABEL	Left Atrial Appendage Occlusion and Biomarker Evaluation
LOVE	<u>L</u> AA <u>O</u> cccluder <u>v</u> iew for post-implantation evaluation
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Myokardinfarkt
MIP	Maximumintensitäts-Projektionen
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OAK	Orale Antikoagulation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
PVI	Pulmonalvenenisolation
RCX	Ramus circumflexus der linken Koronararterie
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
T0	Zeitpunkt 0, Screening
T1	Zeitpunkt 1, Implantation
T2	Zeitpunkt 2, Follow-up nach 6 Monaten
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiografie
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

1 EINLEITUNG

1.1 Vorwort

Das linke Vorhofohr (auch linksatrialer Appendix, LAA) gilt als Ursprungsort für die Entstehung von Thrombembolien, die einen Schlaganfall bei Patienten mit Vorhofflimmern verursachen können.^{1,2} Im Zuge von Vorhofflimmern führt die gestörte Entleerung, Verlangsamung der Blutströmung (Stase) und Hyperkoagulabilität in Kombination mit der unregelmäßigen Morphologie und trabekulären Struktur des LAA zur Thrombusformation.³⁻⁵

Das Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren rechtfertigt entsprechend der aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA; Phenprocoumon, Warfarin) oder neuen oralen Antikoagulantien (NOAK; Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban).^{6,7} Doch diese Blutverdünnung, auch als orale Antikoagulation (OAK) bezeichnet, bringt entsprechende Risiken mit sich, die unter Umständen die Langzeitbehandlung erschweren oder auch lebensbedrohliche Komplikationen nach sich ziehen können.⁸⁻¹¹ Entsprechend wurden verschiedene Strategien entwickelt, um die Blutungsrisiken durch OAK zu vermeiden. Diese haben das Ziel den Ort der Thrombenbildung, also das LAA, entweder zu verschließen oder zu entfernen. Neben operativen Techniken gibt es verschiedene minimalinvasive Interventionen, wie z.B. die transvenöse Implantation von Verschlussystemen in das LAA, die auch in den aktuellen europäischen Leitlinien empfohlen wird.^{7,12,13} Holmes et al. konnten zeigen, dass der interventionelle LAA-Verschluss einen emboligenen Schlaganfall genauso effektiv verhindert, wie die Therapie mit Warfarin und zusätzlich bei Risikopatienten mit einer geringeren Rate an Blutungskomplikationen einhergeht.^{14,15}

Obwohl sich der interventionelle LAA-Verschluss als wertvolle Alternative etabliert hat, gibt es noch immer viele Aspekte, die nicht in Studien untersucht wurden. So unterscheiden sich unter anderem die Strategien zur postinterventionellen Antikoagulation und der Kontrolle per Bildgebung.¹⁶ Zudem ist die klinische Bedeutung der sehr variablen Morphologie des LAA bisher unzureichend untersucht.

Die vorliegende Arbeit soll einige dieser Aspekte gezielt untersuchen, um einen tieferen Einblick in die unterschiedlichen Einflussfaktoren und Effekte des interventionellen LAA-Verschlusses zu ermöglichen.

1.2 Grundlagen und Epidemiologie des Vorhofflimmerns

In den westlichen Industriestaaten ist Vorhofflimmern eine häufige Erkrankung. Die Prävalenz liegt bei insgesamt 2-4% und ist zunehmend mit steigendem Lebensalter. Bei unter 50 Jährigen liegt die Prävalenz unter 1% und über 10% bei über 80 Jährigen.^{17, 18} Vorhofflimmern tritt außerdem mit verschiedenen Erkrankungen auf, wie der koronaren Herzkrankheit (KHK), Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien und der hypertensiven Herzerkrankung.^{17, 19} Verschiedene proarrhythmogene Umbauprozesse, strukturelle Herzerkrankungen und das Vorhofflimmern selbst bilden die Grundlage für dessen Voranschreiten und Persistenz.²⁰

Die Methode der Wahl zur Früherkennung und Diagnostik ist das Elektrokardiogramm (EKG). Vor allem im Alter und bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz entwickelt sich häufig ein Vorhofflimmern.²¹ Entsprechend empfiehlt die europäische Gesellschaft für Kardiologie ein regelmäßiges EKG-Screening bei Risikopatienten, zu denen auch alle Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) zählen.^{7, 22} Bei etwa der Hälfte der Patienten liegt ein permanentes Vorhofflimmern vor, während die anderen Formen, paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern, jeweils bei etwa einem Viertel der Patienten vorliegen.¹⁷

Ein großer Teil der Vorhofflimmerpatienten zeigt im Verlauf seiner Erkrankung rhythmusbedingte Symptome, deren Einfluss auf die täglichen Aktivitäten mittels der European Heart Rhythm Association (EHRA) Symptom-Skala ermittelt werden kann.^{23, 24} Zu den typischen vorhofflimmerassoziierten Symptomen gehören Abgeschlagenheit, Palpitationen, Luftnot, Engegefühl in der Brust, Schlafstörungen und psychische Aufregung.²⁵

Beim Ausbleiben typischer Symptome bleibt die Erkrankung oft unerkannt und entzieht sich dadurch einer adäquaten Therapie.²⁶ Jedoch selbst wenn Vorhofflimmern korrekt diagnostiziert wurde, bleibt eine adäquate Schlaganfallprophylaxe vielen Patienten vorenthalten.²⁷ Große amerikanische Registerstudien haben beschrieben, dass weniger als 50% der therapiebedürftigen Patienten mit VKA oder NOAK tatsächlich behandelt werden.²⁸ Außerdem nimmt die Therapieadhärenz mit der Zeit deutlich ab, sodass nach zwei Jahren nur noch die Hälfte aller Patienten diese Therapie weiterführt, wodurch wieder ein relevantes Risiko für thromboembolische Gefäßverschlüsse vorliegt.²⁹

Merkmal	Punkte
Herzinsuffizienz	1
Bluthochdruck	1
Alter 65 -74	1
Alter >75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA in der Vorgeschichte	2
Gefäßkrankung (MI, pAVK,...)	1
Weibliches Geschlecht	1

Abbildung 1: CHA₂DS₂-VASC-Score zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos; TIA = Transitorische ischämische Attacke, MI = Myokardinfarkt, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

Es konnte gezeigt werden, dass die 1-Jahres-Mortalität bei asymptomatischen Patienten sogar höher liegt als bei symptomatischen Patienten.²³ Insgesamt geht Vorhofflimmern mit einer Verdopplung der Gesamtmortalität einher.³⁰

Vom LAA gehen etwa 90% der thrombembolischen Schlaganfälle aus und ein Drittel aller ischämischen Schlaganfälle.^{1, 2} Um das Risiko für einen Schlaganfall bei Vorhofflimmern einzuschätzen, hat sich der CHA₂DS₂-VASC-Score etabliert (Abbildung 1).⁶ Mit Hilfe dieses Scores lassen sich Aussagen über das Schlaganfallrisiko und damit über die Therapiebedürftigkeit treffen. Einbezogen werden abgesehen von Alter und Geschlecht verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren. Ab zwei Punkten wird das Risiko als mittelhoch und bei drei bis sechs Punkten als hoch eingeschätzt.

Die europäischen Leitlinien verwenden den CHA₂DS₂-Vasc-Score, um die Notwendigkeit einer OAK-Therapie aufgrund von Vorhofflimmern abzuleiten. So sollte bereits bei Vorliegen von einem geschlechtsunabhängigen Risikofaktor eine lebenslange Blutverdünnung mit VKA oder einem NOAK erwogen werden.⁷

1.3 LAA, Anatomie, Embryologie, Morphologie

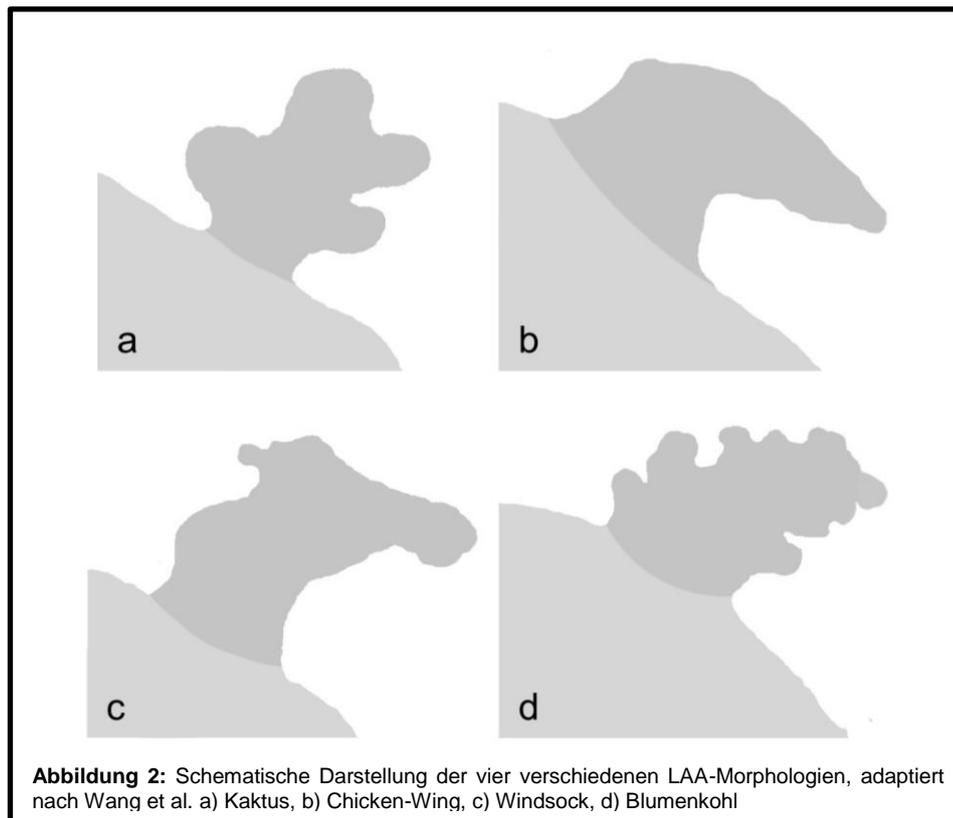
Die Entstehung des LAA beginnt bereits während der dritten Schwangerschaftswoche. Es entwickelt sich aus dem embryonalen Vorhof, während sich der adulte Vorhof zusätzlich von Ästen der primitiven Pulmonalvenen ableitet.³¹ Entsprechend weist das LAA eine anatomische Nähe zur linken oberen Pulmonalvene, dem Sinus coronarius, dem Annulus der Mitralklappe, dem Ramus circumflexus der linken Koronararterie und dem Nervus phrenicus auf.³² Das LAA besitzt meistens eine ovale Öffnung mit einer Größe zwischen 10 und 40 mm und eine Tiefe zwischen 16 und 51 mm.³³

Die Form des LAA ist sehr variabel, typischerweise jedoch zylindrisch, mit einem abgeknickten, lobulierten Ende.⁴ In mehr als zwei Dritteln besteht das LAA aus zwei oder mehr Lobi.³⁴ Gebräuchlich für die Einteilung der vielfältigen Morphologie ist die Unterteilung in vier verschiedene Formen (Abbildung 2):³⁵

- Kaktus: ein dominanter zentraler Lobus mit sekundären Lobi in verschiedene Richtungen.
- Chicken-Wing: ein länglicher dominanter Lobus, der im mittleren oder proximalen Anteil bis zu 180° abknickt.
- Windsock: ein dominanter Lobus mit variabler Lokalisation und Anzahl sekundärer und tertiärer Lobi.
- Blumenkohl: komplexe Struktur mit geringer Länge des Hauptlobus.

Die pathophysiologischen Auswirkungen der Morphologie des LAA sind noch nicht vollständig geklärt. Jedoch wurde beschrieben, dass von einer Blumenkohl-Morphologie das höchste Thrombembolierisiko ausgeht, während ein Chicken-Wing mit einem vergleichsweise niedrigen Risiko einhergeht.³⁶ Daher postulieren Di Biase et al., dass auch bei geringem CHA₂DS₂-VASC-Score und Nicht-Chicken-Wing-Morphologie von einer langfristigen Schlaganfallprophylaxe profitiert werden könnte.³⁷ Beim interventionellen LAA-Verschluss hat sich allerdings gezeigt, dass die Chicken-Wing-Morphologie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine erschwerte Implantation assoziiert ist.³⁸

Ebenfalls ist die Funktion des LAA noch nicht vollständig verstanden. Ihm wird die Beteiligung an einer Reihe physiologischer Prozesse zugesprochen. Zum einen dient das dehnbare LAA als Blutreservoir. Nach Füllung in der frühen Systole kann durch Kontraktion die linksventrikuläre Füllung während der Diastole unterstützt werden.³⁹



Außerdem beteiligt sich das LAA an den endokrinen Funktionen zur Regulation von Herzfrequenz, Blutdruck und Wasserhaushalt.⁴⁰ Etwa 30% des atrialen natriuretischen Peptides (ANP) wird im LAA gespeichert.⁴¹ Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass eine mechanische Stimulation des LAA Einfluss auf die Diurese, Natriurese und Herzfrequenz hat, was den physiologischen Einfluss des LAA weiter unterstreicht.⁴² Bei Vorliegen von Vorhofflimmern werden im LAA häufig geringere Flussgeschwindigkeiten gemessen (< 20 cm/s). Bei Risikopatienten führt dies gehäuft zur spontanen Ausbildung von Spontanechokontrast und Thromben innerhalb des LAA und somit zu einem hohen Thrombembolierisiko.⁴³

1.4 Therapie des Vorhofflimmerns

Die Therapie des Vorhofflimmerns unterscheidet zwei wichtige Aspekte: Zum einen die Symptomkontrolle durch Herzrhythmus- und -frequenzregulierung und zum anderen die Prävention von Thrombembolien.

Zur medikamentösen Rhythmus- und Frequenzregulierung steht eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung. Die gebräuchlichen Substanzgruppen für die Frequenzregulierung umfassen Betablocker, Kalziumkanalblocker (Verapamil- und Diltiazemtyp) und Herzglykoside, als Monotherapie oder in Kombination.^{44, 45} Bei manifester Herzinsuffizienz ist die Verwendung eines Kalziumkanalblockers jedoch nicht empfohlen.⁴⁶ In einem solchen Fall, sowie auch bei kritisch kranken Patienten, kann Amiodaron als Zweitlinienpräparat zur Frequenz- und Rhythmuskontrolle verwendet werden.⁴⁷ Zusätzlich zu seinem frequenzregulierenden Effekt steht Amiodaron auch als Mittel zur pharmakologischen Akut-Kardioversion zur Verfügung.^{48, 49} Als weitere Pharmaka werden Antiarrhythmika der Klassen IA (Chinidin, Disyopyramid), IC (Flecainid, Profafenon) und III (Sotalol, Dronedaron) verwendet.^{50, 51}

Ziel der Rhythmus- und Frequenzkontrolle ist die Verbesserung der subjektiven Symptomatik und die Verringerung der Rezidivwahrscheinlichkeit.⁵² Oft ist die Therapie jedoch auch mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet. Außerdem konnte nicht für alle Patientengruppen eine Reduktion der Gesamtmortalität durch Frequenz- und Rhythmuskontrolle nachgewiesen werden.^{49, 53, 54}

Eine zusätzliche Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren kann maßgeblich zur Vermeidung von Rezidiven beitragen.⁵⁵ Als weitere Möglichkeit zur Rhythmuskontrolle, vor allem bei hämodynamischer Instabilität, bietet sich die externe elektrische Kardioversion mit einer hohen Erfolgswahrscheinlichkeit an.⁵⁶ Im Verlauf besteht vor allem bei einem ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil ein hohes Rezidiv-Risiko. Auch nach primär erfolgreicher Kardioversion wird weiterhin eine orale Antikoagulation empfohlen.^{57, 58}

Vor allem nach erfolgloser medikamentöser Behandlung stellt die invasive Katheterablation zur Wiederherstellung eines Sinusrhythmus und Verringerung der Vorhofflimmer-Last eine zusätzliche Therapieoption dar.^{59, 60} Das Ziel der Ablation ist die vollständige Isolation der Pulmonalvenen (PVI).⁶¹ Durch eine erfolgreiche Ablation kann eine langfristige Konversion in den Sinusrhythmus erreicht werden. Jedoch ist auch nach jahrelanger Abstinenz ein erneutes Auftreten von Vorhofflimmern möglich, sodass selbst nach erfolgreicher Ablation eine Antikoagulation entsprechend dem CHA₂DS₂-VASC-Score fortgeführt werden sollte.⁶²

Für die Prävention eines thrombembolischen Schlaganfalles stehen verschiedene Therapieansätze zur Verfügung, die sich in medikamentöse, operative und

interventionelle Vorgehensweisen unterteilen lassen. Vor allem die Effektivität der medikamentösen Therapie wurde bereits in randomisierten, multizentrischen Studien mit Langzeitergebnissen belegt, sodass diese in den Leitlinien des ESC als Therapie der ersten Wahl bei therapiebedürftigen Vorhofflimmern geführt wird.^{7, 11} Stellt sich die medikamentöse Therapie als kompliziert heraus oder bestehen Kontraindikationen für die Langzeittherapie mit OAK, können der Verschluss oder die Resektion des LAA als Alternativen in Erwägung gezogen werden.¹⁵ Außerdem wurde beschrieben, dass durch die Resektion des LAA im Rahmen herzchirurgischer Operationen eine Reduktion der zerebrovaskulären Ereignisse erreicht werden kann.⁶³

1.5 Medikamentöse Therapie zur Schlaganfallprophylaxe

Seit der Erstzulassung in den 50er Jahren haben sich die VKA als effektive und lange Zeit alternativlose Therapieoption zur Schlaganfallprävention etabliert.^{11, 64, 65} Bei der Therapie des Vorhofflimmerns waren sie bis zur Entwicklung der NOAK anderen Antikoagulantien (z.B. ASS) überlegen.^{11, 66} Allerdings haben VKA eine geringe therapeutischen Breite (Therapieziel entsprechend der International Normalized Ratio zwischen 2,0 und 3,0) trotz langer Wirkdauer (Eliminationshalbwertszeit von Phenprocoumon 110 – 130 h⁶⁷).

Die damit verbundene Kontrollbedürftigkeit beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten erheblich.⁶⁸ Zusätzlich steigt das globale Risiko für Blutungen. Vor allem in Kombination mit weiteren Komorbiditäten steigt dadurch die Häufigkeit von schweren

Merkmal	Punkte
Bluthochdruck	1
Abnormale Nierenfunktion	1
Abnormale Leberfunktion	1
Vorangegangener Schlaganfall	1
Vorangegangenes Blutungsereignis	1
Instabiler INR Wert unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten	1
Alter >65 Jahre	1
Alkohol oder Drogen in der Anamnese	1

Abbildung 3: Der HAS-BLED-Score zur Einschätzung des Blutungsrisikos

Blutungsereignissen, sogenannten Major-Blutungen. Zur Einschätzung des Blutungsrisikos wurde deshalb der HAS-BLED-Score etabliert (Abbildung 3).⁶⁹

Innerhalb der letzten Jahre wurde eine Reihe von NOAK zugelassen, die im Gegensatz zu VKA einen spezifischen Gerinnungsfaktor direkt blockieren. Dazu gehören die Inhibitoren der aktivierten Thrombokinasen (Faktor Xa; Rivaroxaban „Xarelto[®]“, Apixaban „Eliquis[®]“ und Edoxaban „Lixiana[®]“) und direkte Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran „Pradaxa[®]“). Für ihre Zulassung wurden diese mit den etablierten VKA verglichen. Dabei konnte für alle vier NOAK eine Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit um 21% - 35% nachgewiesen werden.¹⁰ Außerdem konnte für Apixaban, Dabigatran und Edoxaban eine Reduktion der Häufigkeit von schweren Blutungen und eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität gezeigt werden.^{8, 9, 70} Zusätzlich zu einem besseren Therapieergebnis zeichnen sich die NOAK durch eine bessere Steuerbarkeit aus, die durch einen schnelleren Wirkbeginn und eine kürzere Wirkdauer als VKA charakterisiert ist.

In einer großen Metaanalyse verglichen Ruff et al. die Ergebnisse aller Zulassungsstudien der vier NOAK.⁷¹ Dabei zeigten die NOAK signifikante Vorteile, da vor allem eine Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit, intrakraniellen Blutungen, schweren Blutungen und der Mortalität erreicht werden konnte. Allerdings stieg die Häufigkeit von gastrointestinalen Blutungen im Vergleich zu Warfarin nachweislich.

Bei Patienten mit einem mechanischen Herzklappenersatz sind NOAK aufgrund eines höheren thromboembolischen Risikos durch Thrombosierung des Klappenersatzes und höheren Blutungsereignissen kontraindiziert.⁷²

1.6 Operative Resektion und Ligatur des LAA

Der amerikanische Herzchirurg John Madden beschrieb erstmals 1949 die Möglichkeit einer operativen Resektion bzw. Ligatur des LAA.⁷³ Seitdem wurden verschiedene operative Verfahren zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern entwickelt, zu denen man entweder die Ligatur oder die Resektion des LAA zählt. Jede Möglichkeit geht mit einem offen-chirurgischen Eingriff inklusive Thorakotomie einher. Das LAA wird hierbei durch Nähte, Klammern oder mit Hilfe eines Verschlusssystems verschlossen.⁷⁴ Laut Studienlage kann in etwa 60% der Patienten lediglich ein unvollständiger Verschluss des LAA erzielt werden, sodass kleine Residuen verbleiben.⁷⁵ Eine retrospektive Studie konnte beispielsweise zeigen, dass ein operativ

unvollständig reseziertes LAA sogar mit einer erhöhten Rate thrombembolischer Ereignisse assoziiert ist.⁷⁶

1.7 Interventioneller Vorhofohrverschluss

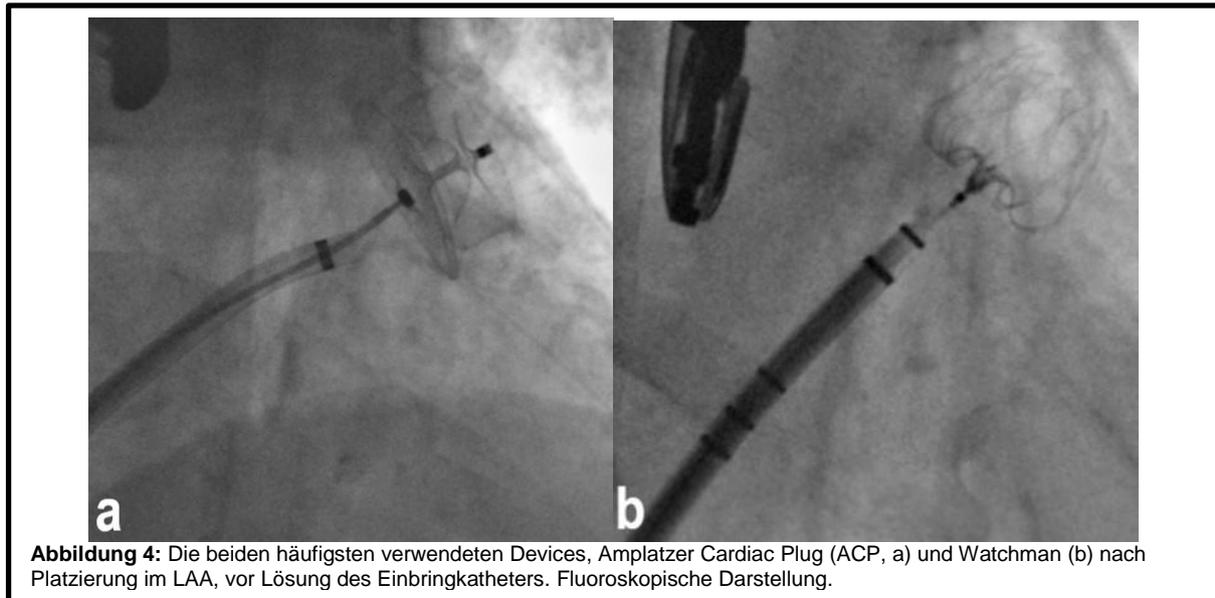
Neben den operativen Verfahren wurden interventionelle Techniken zum minimal-invasiven Verschluss des LAA entwickelt. Diese verwenden einen venösen Leistenzugang, um das LAA zu erreichen. Die ersten klinischen Erfahrungen wurden im Jahr 2000 mit dem PLAATO System (Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion; Appriva Medical, Sunnyvale, CA, USA) gesammelt.¹³

Interventionelle LAA-Verschlussssysteme bestehen aus dem eigentlichen Implantat, das in das LAA eingebracht wird und einem Kathetersystem, das die Platzierung und Freisetzung des Implantats ermöglicht. Als Zugang für die Prozedur dient eine Schleuse in der Vena femoralis. Hierüber wird das Kathetersystem zum rechten Vorhof geschoben. Nach Punktion des Vorhofseptums aus dem rechten in den linken Vorhof kann der Katheter durch eine transseptale Schleuse vorgebracht werden. Unter echokardiografischer Kontrolle und Fluoroskopie wird anschließend das selbstexpandierende Verschlussssystem im LAA platziert und vom Katheter gelöst. Ziel der durch das PLAATO System etablierten Technik war es, sowohl die LAA Öffnung abzudecken als auch eine Endothelialisierung des Devices nach der erfolgreichen Implantation zu ermöglichen.¹³

In Studien mit dem PLAATO konnte bereits gezeigt werden, dass die Technik eine Therapieoption für Vorhofflimmerpatienten mit bestehender Kontraindikation für VKA darstellt. Eine Verschlussrate von über 90% konnte erreicht werden. Diese war allerdings in dieser ersten Studie mit schwerwiegenden Komplikationen verbunden, wie Perikardtampnaden und der Embolisation des Devices.^{77, 78}

Auf Grundlage des PLAATO entwickelte und untersuchte man in den folgenden Jahren weitere Verschlussssysteme. Die heutzutage am häufigsten verwendeten Vertreter sind (Abbildung 4):

1. Watchman Occluder (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA).
2. Amplatzer Cardiac Plug (ACP) / Amplatzer Amulet (ACP 2; St. Jude Medical, Saint Paul, MN, USA).



In der sogenannten ASAP Studie konnte bei Patienten, die eine Kontraindikation für OAK aufwiesen oder die Langzeittherapie mit VKA ablehnten, eine effektive Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit infolge des interventionellen LAA-Verschlusses nachgewiesen werden (1,7% versus 7,3% pro Jahr).^{79, 80} Darüber hinaus steigerten diese Verschlussysteme die prozedurale Erfolgsrate weiter.^{14, 80, 81} Die längste klinische Erfahrung besteht mit dem Watchman Device. Das Watchman ist das einzige Verschlussystem, das bisher in einer randomisierten kontrollierten Studie mit einem VKA (Warfarin) direkt verglichen wurde. Dabei zeigte sich, dass die Therapie mit dem Watchman-Device hinsichtlich der Reduktion von Schlaganfällen dem VKA nicht unterlegen ist, jedoch mit dem Risiko von prozeduralen Komplikationen einhergeht.^{14, 82, 83}

Im Unterschied zum kontinuierlich erhöhten Blutungsrisiko einer OAK entsteht das Hauptrisiko eines interventionellen LAA-Verschlusses vor allem während des Eingriffs durch periprozedurale Komplikationen. Auswertungen in Bezug auf konsekutive Schlaganfälle, intrazerebrale Blutungen, schwere Blutungsereignisse und die Gesamtmortalität haben ergeben, dass der interventionelle LAA-Verschluss den VKA überlegen ist.⁸⁴ Entsprechend soll nach den aktuellen europäischen Leitlinien der interventionelle LAA-Verschluss bei Patienten mit einer Kontraindikation für die Langzeitbehandlung mit OAK erwogen werden (Empfehlungsgrad IIB 2016).⁷

Für die postoperative Thrombozytenaggregationshemmung bzw. Antikoagulation wurde noch keine einheitliche Empfehlung ausgesprochen. Diskutierte Ansätze

reichen von keiner Antikoagulation bis hin zu einer Tripeltherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel und einem VKA über einen Zeitraum von vier Wochen bis sechs Monaten.^{84, 85} Die Leitlinie empfiehlt auch für Patienten mit interventionellem LAA-Verschluss eine begrenzte Weiterführung der OAK, was jedoch aufgrund von Kontraindikationen in vielen Fällen nicht vertretbar ist.^{7, 79} Entsprechend empfehlen viele Studien nach Fortführung der OAK bis zur Bestätigung eines sicheren LAA-Verschlusses eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) mit ASS und Clopidogrel fortzuführen und im Anschluss nach sechs Monaten auf eine lebenslange ASS-Therapie zu reduzieren.^{77, 83, 86}

1.8 Aktuell gebräuchliche Devicetypen

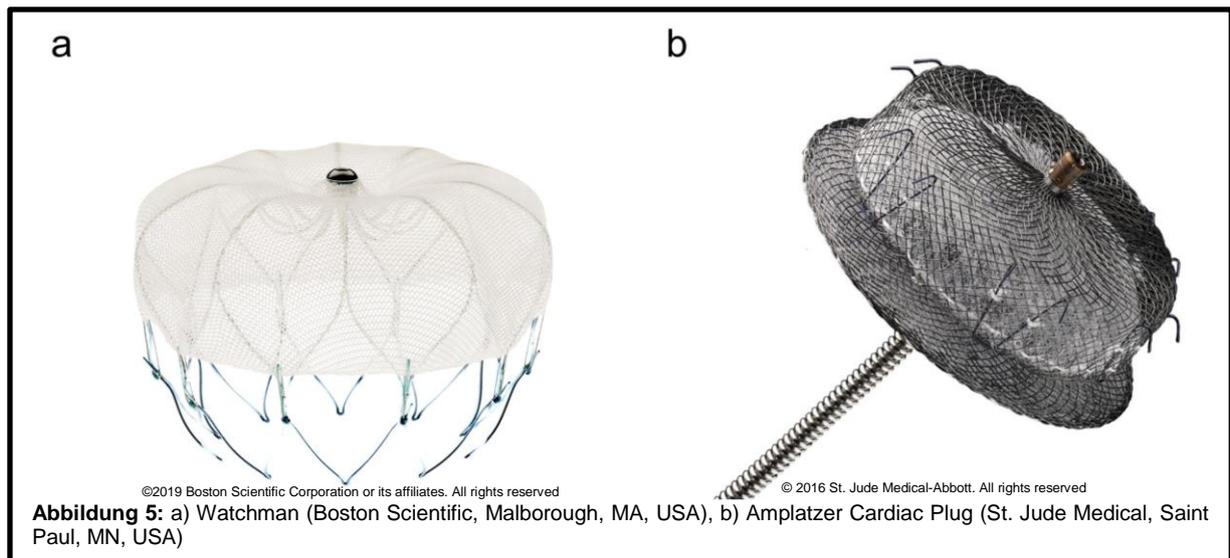
Watchman

Wie das PLAATO-Device besteht auch das Watchman-Device (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA; Abbildung 5a) aus einem Nitinolgerüst, das die Form eines Fallschirmes hat. Die Seiten des Rahmens sind mit zehn zirkulär angeordneten Ankern versehen, die das Device im Gewebe fixieren sollen. Die dem Vorhof zugewandte Oberfläche des Devices ist mit einer 160 µm dicken Polyethylenmembran überzogen, die Emboli aus dem LAA aufhalten und die Neoendothelialisierung unterstützen soll. Zentral befindet sich ein Schraubgewinde für den Ansatz des Einbringkatheters. Diese Verbindung ermöglicht bis zur Freisetzung des Devices eine Retraktion und erneutes Einbringen bei nicht zufriedenstellender Positionierung. Der Einführungskatheter hat einen Außendurchmesser von 14 French (F). Kriterien für die adäquate Positionierung des Verschlusssystemes sind eine Position distal oder im Orifizium des LAA, eine Kompression des Devices zwischen 8 und 20%, sowie eine komplette Abdeckung aller Lobi. Verfügbare Durchmesser sind 21, 24, 27, 30 oder 33 mm.

Amplatzer Cardiac Plug

Der Aufbau des Amplatzer Cardiac Plug (ACP) und Amplatzer Amulet (ACP 2; St. Jude Medical, Saint Paul, MN, USA; Abbildung 5b) unterscheidet sich deutlich von Watchman und PLAATO. Sie bestehen auch aus einem Nitinolgerüst, das in zwei Teile unterteilt ist: ein zylindrischer Käfig und eine dem linken Vorhof zugewandte Scheibe (Disk), verbunden durch eine flexible Taille.⁸⁷ Zusätzlich ist ein Polyester-Patch in den Käfig eingebracht. Der distale Teil ist mit Fixationsdrähten versehen, um das Device in der Herzohrwand zu stabilisieren. Der allgemeine Aufbau des 2013 etablierten ACP

2 entspricht dem des ACP. Jedoch besitzt dieser eine größere Scheibe, einen längeren Zylinder und zusätzliche Fixationsdrähte.⁸⁸ Der ACP 2 ist in Durchmessern von 16 mm bis 30 mm verfügbar. Vor Entfernen des Katheters, bei zufriedenstellender Abdeckung des Vorhofohres durch den Schirm, sollte das Device leicht durch die Herzwand komprimiert sein und der stabile Sitz mittels eines Zugtestes gesichert werden (sog. Tug-Test).



1.9 Kardiale Biomarker

Biomarker haben bei verschiedenen kardialen Erkrankungen und deren Verlauf bereits einen festen Stellenwert. Dazu gehören unter anderem natriuretische Peptide (BNP, NT-proBNP, ANP, MR-proANP) für die Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz und neue hochsensitive Troponine (hsTnT, hsTnI) als Indikator einer akuten Herzmuskelschädigung.⁸⁹⁻⁹² Die Bedeutung kardialer Biomarker geht so weit, dass sie direkten Einfluss auf Therapieentscheidungen einiger Erkrankungen nehmen können. Im klinischen Alltag ist das LAA hauptsächlich für seine Rolle in der Entstehung von thrombembolischen Schlaganfällen bekannt. Jedoch konnte bereits gezeigt werden, dass es neben seiner hämodynamischen Funktion auch ein hormonell aktives Organ ist. Vor allem durch Bildung von natriuretischen Peptiden beteiligt sich das LAA endokrin an der Blutdruckkontrolle, sowie dem Wasser- und Elektrolythaushalt.^{40, 93, 94} Die Größenordnung des Effektes ist jedoch nicht eindeutig beschrieben. Entsprechend ist bisher noch nicht untersucht worden, auf welche Art und in welchem Ausmaß das neurohumorale Gleichgewicht durch den Verschluss des LAA beeinflusst wird.

Durch die Messung von etablierten kardialen Biomarkern vor und nach interventionellem Vorhofohrverschluss könnte Klarheit geschaffen werden, in welchem Maße der Verschluss des LAA Einfluss auf die Expression kardialer Biomarker nimmt.

1.10 Fragestellung dieser Arbeit

Diese Dissertation untersucht die Effektivität und Sicherheit der Therapie mit interventionellen LAA-Verschlussystemen bei Patienten mit Vorhofflimmern. Hierbei werden Faktoren, die die Sicherheit und Effektivität des interventionellen LAA-Verschlusses beeinflussen identifiziert und ihre Auswirkungen beschrieben. Bisher ist wenig darüber bekannt, in welchem Ausmaß die vielfältige Morphologie des LAA Einfluss auf physiologische und pathophysiologische Prozesse nimmt. Auch ist die Auswirkung der Morphologie auf das Ergebnis des interventionellen LAA-Verschlusses nicht beschrieben.

Es ist bekannt, dass das LAA als hormonell aktives Organ eine Rolle in der Blutdruckkontrolle, sowie im Wasser- und Elektrolythaushalt spielt. Die Langzeiteffekte der des LAA-Verschlusses auf die Expression von Biomarkern und die daraus resultierenden Effekte sind unbekannt. Zur Kontrolle des Therapieerfolgs verwenden viele Studien eine echokardiografische Bildgebung. Diese ist essentiell zur Planung, Führung und Positionierung des Devices vor und während der Implantation. Doch auch die Darstellung des LAA durch die kardiale Computertomografie (cCTA) hat ihren Wert, vor allem zur Darstellung der Anatomie des linken Vorhofes und des LAA, sowie zur Detektion von Thromben.⁹⁵ Jedoch gibt es bisher keinen einheitlichen Algorithmus zur Einstellung und Beschreibung des LAA nach interventionellem LAA-Verschluss. Eine einheitliche Darstellung könnte den Wert und die Effektivität der cCTA zur Verlaufskontrolle steigern.

Zusammenfassend werden die folgenden Fragestellungen in der vorliegenden Dissertation untersucht:

1. Welche klinischen Faktoren beeinflussen den unmittelbaren Erfolg und die Sicherheit der Implantation eines interventionellen LAA-Verschlussystems?

2. Welchen Einfluss hat die LAA-Morphologie auf die klinischen Komplikationsraten und den klinischen Verlauf sechs Monate nach interventionellem LAA-Verschluss?
3. Wie lässt sich das LAA nach interventionellem LAA-Verschluss verlässlich und reproduzierbar mittels cCTA darstellen?
4. Lassen sich alle relevanten Aspekte des interventionellen LAA-Verschlusses mittels cCTA zuverlässig darstellen?
5. Beeinflusst der interventionelle LAA-Verschluss die neurohumorale Expression kardialer Biomarker?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign und Patientenrekrutierung

Diese monozentrische, prospektive Beobachtungsstudie wurde im April 2014 an der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) begonnen. Patienten mit Vorhofflimmern, die einen interventionellen LAA-Verschluss erhielten, wurden konsekutiv eingeschlossen. Alle Patienten oder deren gesetzliche Vertreter wurden ausführlich über diese Studie informiert und willigten schriftlich für die Teilnahme ein. Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die medizinische Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg genehmigt (Prüfungsnummer 2014-402M-MA-§ 23b MPG). Über einen Zeitraum von über sechs Monaten wurden Patienten nach der erfolgreichen Implantation an drei Beobachtungszeitpunkten nachverfolgt (Tabelle 1).

Tabelle 1 Zeitpunkte der Datenerhebung

T0	1 Woche vor Implantation	TEE und Erhebung des klinischen Status, Vorerkrankungen, Aufklärung über Prozedur und Studienablauf
T1	Implantation und stationärer Aufenthalt	TEE, Blutentnahme vor Intervention und Erhebung des klinischen Status
T2	Mindestens sechs Monate nach Implantation	TEE, Blutentnahme, cCTA und Erhebung des klinischen Status

TEE = transösophageale Echokardiografie, cCT = kardiale Computertomografie

Zum Zeitpunkt T0 (innerhalb einer Woche vor Implantation) wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft, die Einwilligung des Patienten bzw. des gesetzlichen Vertreters eingeholt und der klinische Allgemeinzustand, inklusive Vorerkrankungen und Medikamentenanamnese dokumentiert. Im Anschluss erfolgten die klinische Vorbereitung und Planung der Intervention anhand einer transösophagealen Echokardiographie (TEE).

Zu den Zeitpunkten T1 (innerhalb von 24 Stunden vor Intervention) und T2 (6 Monate nach interventionellem LAA-Verschluss) entnahm man bei allen Patienten zusätzlich eine peripher-venöse Blutprobe. Anhand dieser Blutentnahmen wurden im Rahmen der „Left Atrial Appendage Occlusion and Biomarker Evaluation (LABEL)“ Subanalyse (Clinicaltrials.gov ID: NCT02985463) kardiovaskuläre Biomarker gemessen und

analysiert, um Hinweise auf pathophysiologische und -biochemische Effekte des interventionellen LAA-Verschlusses zu erhalten.

In Abhängigkeit der Befunde und Blutungsrisiken wurde eine postinterventionelle Antikoagulation mit 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel für sechs Monate verordnet, mit anschließender dauerhafter Reduktion auf eine Monotherapie mit ASS. Wenn möglich sollten alle Follow-Up-Untersuchungen (cCTA, TEE) ambulant erfolgen.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

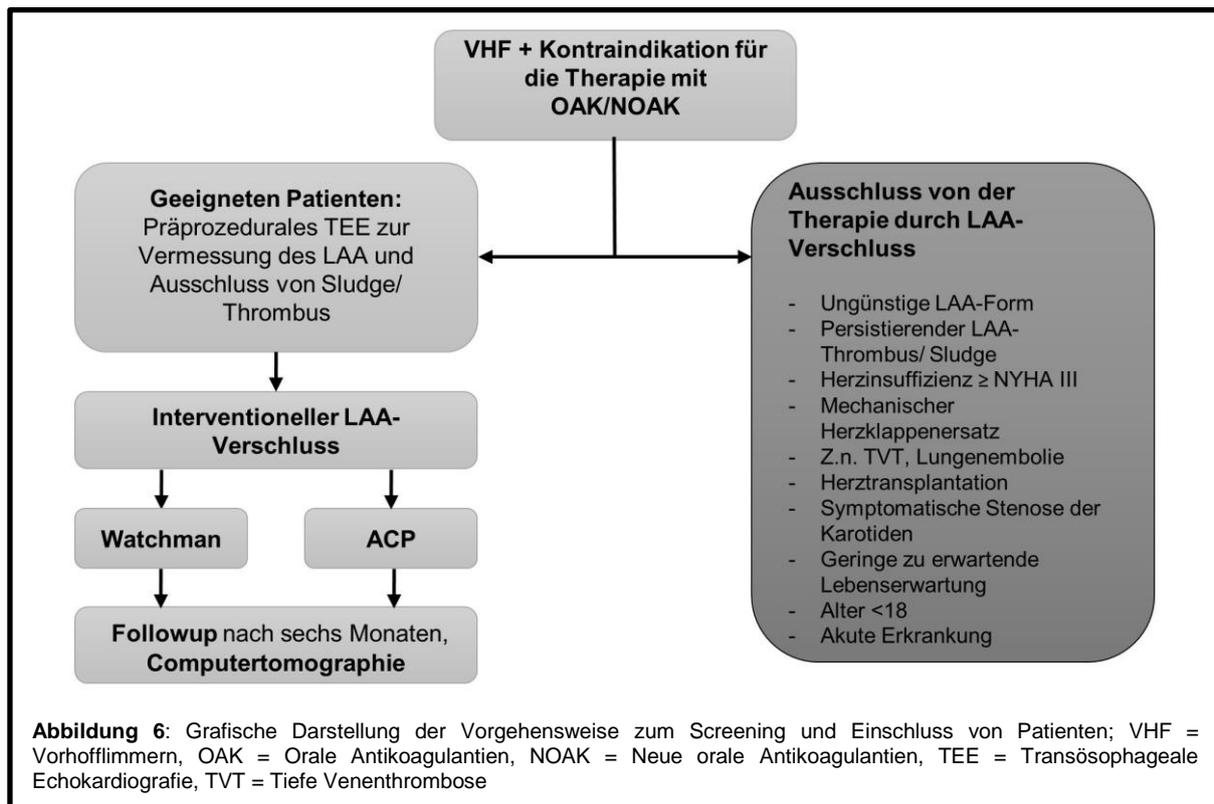
Patienten mit Vorhofflimmern (paroxysmal, persistierend oder permanent) und bestehenden Risikofaktoren für den Einsatz einer OAK als Schlaganfallprophylaxe nach den europäischen Leitlinien waren für die Studie geeignet (Abbildung 6). Für die Evaluation der Notwendigkeit einer VKA- oder NOAK-Therapie wurde der CHADS₂VASC₂-Score verwendet.

Weitere Voraussetzungen für den Einschluss in die Studie war das Vorliegen einer relativen oder absoluten Kontraindikation für die Einnahme von NOAK (Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban) oder VKA. Diese waren therapiebedürftige Blutungen (BARC-Score \geq 2), rezidivierende Blutungen oder Unverträglichkeit der OAK. Zur Einschätzung des Risikos einer langfristigen Antikoagulation diente der HAS-BLED-Score.

Zusätzlich wurden die folgenden Ausschlusskriterien angewandt:

1. Einmaliges Auftreten von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern aufgrund einer reversiblen Ursache
2. Vorhofflimmerablation oder elektrische Kardioversion innerhalb der letzten 30 Tage
3. Therapiebedürftige Lungenembolien oder Thrombosen in der Vorgeschichte
4. Herzinfarkt innerhalb der letzten drei Monaten
5. Vorhofseptumdefekt (ASD), persistierendes Foramen ovale (PFO) oder vorheriger interventioneller oder chirurgischer Verschluss eines PFO
6. Implantation einer mechanischen Herzklappe
7. Chronische Herzinsuffizienz (\geq NYHA III)
8. Herztransplantation
9. Symptomatische Stenose der Arteriae Carotides
10. Transiente ischämische Attacke (TIA) oder Schlaganfall innerhalb der letzten 30 Tagen

11. Intrazerebrale Blutung innerhalb der letzten drei Monate
12. Schwangerschaft
13. Persistierender intra- oder extrakardialer Thrombus
14. Risikofaktoren für die Bildung kardialer oder intravaskulärer Thromben (z.B. Ventrikulaneurysma)
15. Akute Erkrankungen (akutes Nierenversagens, exazerbierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), akute Infektion (z.B. Pneumonie, Harnwegsinfekt), instabile Angina Pectoris, Dyspnoe, periphere Ödeme)



2.3 Intervention

Die stationäre Aufnahme der Patienten erfolgte mindestens einen Tag vor geplanter Intervention, um ein 12-Kanal-EKG und eine Blutuntersuchung wichtiger Laborparameter als zusätzliche Diagnostik durchzuführen. Die OAK wurde im Vorfeld der Untersuchung rechtzeitig pausiert und durch eine gewichtsadaptierte Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin ersetzt. Voraussetzung für den Beginn der Intervention war ein klinisch stabiler Zustand des Patienten. Zur Anwendung kamen die beiden am häufigsten verwendeten Verschlussysteme: das Watchman und der Amplatzer Cardiac Plug.

Bei allen Patienten wurde intraprozedural ein weiteres TEE durchgeführt. Die Devicegröße für den initialen Implantationsversuch wählte man entsprechend der Empfehlung des Herstellers mindestens 20% größer als der im TEE und in der Fluoroskopie gemessenen Öffnung des LAA. Alle Interventionen führten erfahrene Operateure (>50 erfolgreiche LAA-Verschlüsse) durch. Die Sedierung der Patienten erfolgte gewichtsadaptiert mit einer Kombination aus initial intravenösem Midazolambolus und kontinuierlicher Gabe von Propofol (2,6-Diisopropylphenol). Zu Beginn der Intervention führte der Operateur in Seldinger-Technik eine Schleuse der Größe 5F in die rechte A. femoralis ein. Diese diente der kontinuierlichen invasiven Messung des arteriellen Blutdruckes. Darauffolgend wurde die rechte V. femoralis punktiert und eine 8F Schleuse eingeführt. Die transeptale Punktion erfolgte mit einer BRK-1 Brockenbrough Nadel und einer SL-1 Schleuse (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA). Nach erfolgter transeptaler Punktion wurde ein gewichtsadaptierter Heparinbolus verabreicht und eine aktivierte Koagulationszeit (ACT) von >250s angestrebt. Ein Amplatz Super Stiff Führungsdraht wurde darauffolgend in die linke obere Pulmonalvene geschoben, um die jeweilige Applikationsschleuse (Watchman: 14F; ACP2: 12F oder 14F) für die Deviceplatzierung einzusetzen. Es folgte die Sondierung des LAA mit einem 5F Pigtail Diagnostikkatheter und die fluoroskopische Bestimmung der LAA-Morphologie. Die Darstellung erfolgte standardmäßig in linker und rechter schräger anteriorer Projektion (LAO und RAO). Die Einteilung des LAA erfolgte entsprechend der Definition von Wang et al.³⁵ Mithilfe der Bildgebung wurde das Device nun im LAA platziert. Bei ausreichendem Verschluss des LAA ohne relevantes Peridevice Leak (<5mm), optimaler Abdeckung aller Lobi, keiner Kompression oder Abdeckung angrenzender Strukturen (Mitralklappenring, Pulmonalvenen, Pulmonalarterie, Ramus circumflexus der linken Koronararterie) und ausreichender Devicekompression (>10%) wurde nun abschließend ein Tug-Test (Zug am Device durch den noch nicht gelösten Führkatheter) durchgeführt. Bei nicht zufriedenstellender Platzierung wurde das Device zurückgezogen und ein neuer Platzierungsversuch oder ein Wechsel auf eine andere Devicegröße vollzogen. Jede Neuplatzierung zählte in der Auswertung als ein Platzierungsversuch. Die Entfernung eines eingebrachten Devices über die Schleuse, um auf eine andere Größe zu wechseln, wurde als Wechsel der Devicegröße dokumentiert. Bei sicherem Sitz löste der Operateur schließlich den Katheter und setzte das Device frei.

Im Anschluss an die erfolgreiche Implantation wurde die venöse Schleuse entfernt und die Punktionsstelle mit einer Z-Naht und einem Druckverband versorgt. Die Patienten sollten eine strenge Bettruhe von sechs Stunden einhalten. Im Anschluss an die Untersuchung übernahm das Team der internistischen Intensivstation die Patienten für einen Überwachungszeitraum von 24 Stunden. Präinterventionell erhielten die Patienten eine Sättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel. Im Rahmen der Überwachung erhielten die Patienten ein Röntgenbild des Thorax, um eine frühe Dislokation des Verschlusssystems im Anschluss an die Implantation auszuschließen.

Eine kardiologische Normalstation übernahm nach Abschluss der intensivmedizinischen Überwachung die Patienten in klinisch stabilem Zustand für mindestens eine weitere Nacht. Während des postinterventionellen Aufenthalts erhielten alle Patienten eine transthorakale Echokardiografie, um einen Perikarderguss, sowie einen relevanten atrialen Septumdefekt (ASD) auszuschließen. Ein weiteres 12-Kanal-EKG diente dazu neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen zu erkennen. Außerdem schlossen sich eine klinische Untersuchung und eine erneute laborchemische Blutuntersuchung an. Eine dauerhafte Therapie mit 100 mg ASS täglich ersetzte die Antikoagulation mit VKA oder NOAK. Zusätzlich setzte man für sechs Monate eine DAPT mit 75 mg Clopidogrel täglich an. Bei Patienten, bei denen die Indikation zu einer verlängerten DAPT gegeben war, wurde diese entsprechend angepasst (z.B. bei Stentimplantation oder transarteriellem Aortenklappenersatz).

2.4 Klinische Endpunkte

Eine erfolgreiche Implantation eines interventionellen LAA-Verschlusssystems definierte sich durch den vollständigen Verschluss des LAA ohne relevanten Blutfluss um das System (Leak = Fluss > 5 mm), sowie der vollständige Verschluss aller relevanten Lobi. Als wichtigste Sicherheitsparameter der Implantation wurden das Auftreten von Blutungen, Schlaganfällen, Herzinfarkten, Perikardergüssen und eine Dislokation des Devices untersucht.

Alle Blutungsereignisse wurden nach dem Bleeding Academic Research Consortium Score (BARC-Score) klassifiziert (Abbildung 7).⁹⁶ Zu den ungünstigen periinterventionellen Ereignissen zählte man Blutungen der BARC-Gruppen ≥ 3 , Device-Embolisation, therapiebedürftige Atemdepression, Kreislaufversagen (inklusive kardiopulmonaler Reanimation) und der Tod. Blutungen der Punktionsstelle wurden unterteilt in Leistenhämatome, Aneurysmata spuria, arterio-venöse Fisteln und

offene aktive Nachblutungen aus einer der beiden Punktionsstellen (arteriell oder venös).

Typ	BARC-Definition
0	Keine Blutung
1	Nicht relevante Blutung
2	Blutung, die die Kriterien für 3, 4 und 5 nicht erfüllt, jedoch ärztliche (nicht-chirurgische) Intervention, weiterführende Diagnostik oder Hospitalisierung erforderlich macht
3 a	Blutung mit Abfall der Hämoglobinkonzentration um 3 bis 5 g/dl oder Bluttransfusion
3 b	Blutung mit Abfall der Hämoglobinkonzentration um ≥ 5 g/dl, Perikardtamponade, Indikation zur chirurgischen Intervention oder vasoaktiven Pharmaka zur Kreislaufstabilisierung
3 c	Intrakranielle Blutung oder intraokulare Blutung mit Visusbeeinträchtigung
4	CABG-bedingte Blutung
5	Letale Blutung

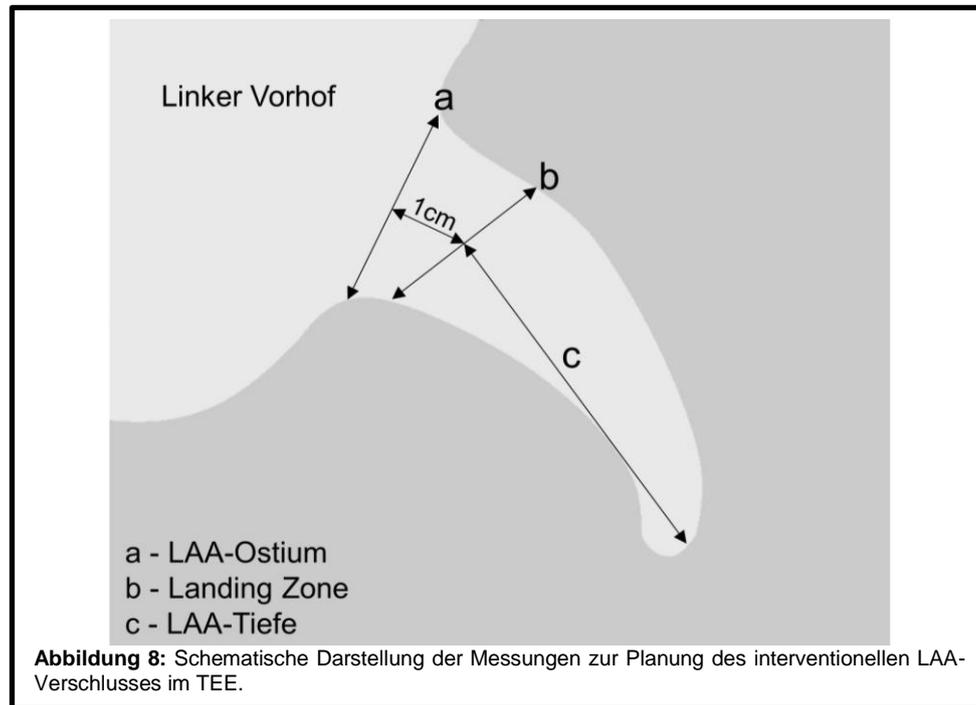
Abbildung 7: Blutungsdefinition des „Bleeding Academic Research Consortium“ (BARC-Score); CABG = Koronararterien-Bypass

2.5 Transösophageale Echokardiografie

Bei allen Patienten wurde zur Planung der Intervention und zum Ausschluss von Thromben ein TEE durchgeführt. Das Planungs-TEE wurde entweder ambulant oder im Rahmen eines stationären Aufenthaltes durchgeführt und gegebenenfalls durch eine transthorakale Echokardiografie (TTE) ergänzt. Eine weitere TEE-Untersuchung erfolgte unmittelbar vor Beginn der Intervention. Alle Untersuchungen führte ein Facharzt für Kardiologie durch.

Im Rahmen der Planungsuntersuchung erfolgte zusätzlich die Messung aller relevanten kardialen Landmarken. Dazu gehörten die Vermessung der Vorhöfe (Durchmesser, Fläche, Volumen), des linken Ventrikels (enddiastolischer Diameter), der systolischen linksventrikulären Ejektionsfraktion (biplan nach Simpson), des Aortenbulbus (Durchmesser) und die Beschreibung des Klappenstatus (Stenosen, Insuffizienzen). Die linksventrikuläre Funktion wurde entsprechend den Empfehlungen der amerikanischen Echokardiographie Gesellschaft (ASE) eingeordnet: normal $\geq 55\%$, leichtgradig reduziert 45 – 54%, mittelgradig reduziert 30 – 44%, hochgradig reduziert $< 30\%$.⁹⁷ Normalwerte wurden ebenfalls nach den Empfehlungen der ASE festgelegt. Für die Planung des interventionellen LAA-Verschlusses wurde das LAA bei 0°, 45°, 90° und 135° eingestellt. Dort erfolgte jeweils die Messung von LAA-Ostium, Landing Zone und LAA-Tiefe. Die Landing Zone liegt zwischen 10mm (ACP)

und 12mm (ACP2) unterhalb des LAA-Ostiums (Abbildung 7). Zum Ausschluss von Thromben wurde der Blutfluss mittels farbkodierter Doppler-Sonografie dargestellt.



2.6 Follow-Up

Die planmäßige Kontrolle des Therapieerfolgs erfolgte sechs Monate nach erfolgreichem LAA-Verschluss, solange es nicht vorzeitig zu ungünstigen Ereignissen kam, die eine frühere Evaluation notwendig machten. Im Rahmen des Follow-Ups wurden eine Krankheits- und Blutungsanamnese, sowie eine klinische Untersuchung durchgeführt. Alle Untersuchungen sollten ambulant durchgeführt werden. Eine Ausnahme bildeten hierbei Patienten, die sich aufgrund anderer Ursachen zum Zeitpunkt des geplanten Follow-Ups in stationärer Behandlung befanden. Jede Hospitalisation aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, die Implantation von zusätzlichen kardialen Devices (Herzschrittmacher, implantierter Cardioverter Defibrillator (ICD), transarterieller Aortenklappenersatz), aufgetretener Schlaganfälle, Herzinfarkte, Thrombembolien (embolischer Verschluss von Gefäßen, Lungenembolie) und Blutungsereignisse mussten dokumentiert werden. Blutungen wurden nach dem BARC-Score klassifiziert und in Blutungen des Gastrointestinaltrakts (obere und untere gastrointestinale Blutungen), urogenitale Blutungen, Epistaxis, intrakranielle Blutungen und sonstige unterteilt. Außerdem beschrieb man alle Änderungen in der Antikoagulation. Dazu gehörten sowohl das

vorzeitige Absetzen von ASS oder Clopidogrel als auch der erneute Beginn der Therapie mit VKA oder NOAK.

2.7 Kardiale Computertomographie

Im Anschluss an die oben genannten Untersuchungen führte man bei allen Patienten eine kardiale Computertomografie (cCTA) mit Kontrastmittel (80 ml Iomeprol 400, Bracco Imaging, Konstanz, DE) durch, sofern keine Kontraindikationen vorlagen. Zu den Kontraindikationen zählten in diesem Fall eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz ($GFR \leq 40$ ml/min), eine nicht eingestellte Hyperthyreose und die Ablehnung der Untersuchung durch den Patienten oder dessen gesetzlichen Betreuer. Für die Untersuchung wurde ein Dual Source CT System der dritten Generation verwendet. Das Protokoll für die Darstellung des verschlossenen LAA entspricht dem einer kardialen cCTA zur Evaluation von Koronarstenosen. Entsprechend wurde für das Einlaufen des Kontrastmittels eine Flussgeschwindigkeit von mindestens 5 ml/s mit anschließender Injektion von isotonischer Kochsalzlösung verwendet. In Abhängigkeit von Herzfrequenz und -rhythmus kam entweder eine „High Pitch Single Heart Beat“ Erfassung, prospektive EKG-Taktung oder retrospektive EKG-Taktung zum Einsatz. Im Gegensatz zur Darstellung der Koronararterien wurde eine endsystolische Erfassung angestrebt, um den linken Vorhof in maximaler Füllung abzubilden. Die Rekonstruktion erfolgte in 0,5 – 0,6 mm Schichten unter Verwendung eines Schärfungsfilters, entsprechend dem Vorgehen einer cCTA bei Patienten mit einliegenden Koronarstents oder stark kalzifizierten Plaques.

2.8 Biomarkeranalyse

Analysiert wurden die Werte von vier etablierten kardialen Biomarkern vor und sechs Monate nach interventionellem LAA-Verschluss. Patienten wurden bei erfolglosem LAA-Verschluss, Verschlechterung des klinischen Zustandes, neu begonnener Hämodialyse, relevanter Veränderung der häuslichen Medikation (Beta-Blocker, ACE-Inhibitoren, Aldosteronantagonisten, Diuretika) oder hochgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion von der Biomarkeranalyse ausgeschlossen.

Alle Blutproben wurden venös entnommen und in Serum-Monovetten® und EDTA-Monovetten® (Sarstedt, Nümbrecht, DE) gefüllt und bei 2500 g für zehn Minuten bei 20° C zentrifugiert. Danach trennte man die Proben manuell per Pipettierung, um sie

anschließend mit flüssigem Stickstoff zu kühlen und bei -80°C einzulagern. Der gesamte Prozess nach der Blutentnahme durfte nicht mehr als zwei Stunden dauern. Nach dem Auftauen wurden die Proben vorsichtig gemischt und für die Analyse von Troponin T und NT-proBNP nochmals zehn Minuten bei 2500 g und 20°C zentrifugiert. Troponin T wurde mithilfe eines Troponin T hs STAT Assay auf einem Cobas E 602 Analyser (Roche Diagnostics, Mannheim, DE) analysiert. Die Nachweisgrenze für dieses Verfahren liegt bei 0,005 ng/ml. Für die Messung von Troponin I wurden die Proben nach dem Vermischen 30 Minuten bei 3000 g und 4°C zentrifugiert und anschließend mit einem STAT High Sensitivie Troponin-I Assay mit einem Architect i1000 Analyser (Abbott, Wiesbaden, DE) analysiert. Die Nachweisgrenze lag bei 1,1 – 1,9 pg/ml. NT-proBNP wurde aus EDTA-Plasma mit einem proBNP II STAT Assay mit einem Cobas E 602 Analyser gemessen (Nachweisgrenze 5 pg/ml). Für die Messung von MR-proANP aus EDTA-Plasma benutzte man einen Kryptor compact plus Analyser (Thermo Scientific B.R.A.H.M.S., Henningsdorf, DE). Zuvor wurden die Proben vorsichtig gemischt und für 15 Minuten bei 2700 g und 20°C zentrifugiert worden.

2.9 Statistische Analyse

Die Analyse der Daten erfolgte mittels der Softwareprogramme SPSS (IBM, Armonk, NY, USA) oder GraphPad PRISM (Graphpad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Für die Analyse normalverteilter Variablen zog man den studentischen T-Test oder bei Vorliegen mehrere Gruppen eine Varianzanalyse (ANOVA) heran. Für nichtkontinuierliche Merkmale wurde entweder der Chi-Quadrat-Test oder Fisher's exakter Test (bei geringem Stichprobenumfang) verwendet. Veränderungen der Biomarkerexpression zwischen den Beobachtungszeitpunkten wurden mittels einem gepaartem T-Test analysiert. Für nominale skalierte Merkmale sind jeweils die absolute Häufigkeit und der Anteil an der Gesamtheit in Prozent angegeben. Kardinal und ordinal skalierte Merkmale werden mit Mittelwert oder Median und Interquartilabstand (IQR; 25. und 75. Perzentile) beschrieben. Bei Gruppen mit deutlich vom Mittelwert abweichenden Extremwerten (Abweichung vom Median um mehr als dem zweifachen Interquartilabstand) wurde zusätzlich zur Analyse der gesamten Gruppe eine Analyse der um 20% getrimmten Gruppen durchgeführt. Analysen mit einem P-Wert $< 0,05$ (zweiseitig) wurden als statistisch signifikant angesehen. In Tabellen angegebene P-Werte beziehen sich entweder auf den

Vergleich der verwendeten Verschlussysteme untereinander oder der vier verschiedenen LAA-Typen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Klinische Charakterisierung des Studienkollektivs

Insgesamt wurden 58 Patienten konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Die Basischarakteristiken sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Patienten wurden entsprechend der Fragestellung nach dem implantierten Devicetyp (Watchman oder ACP) oder LAA-Morphologie (Blumenkohl, Chicken-Wing, Windsock, Kaktus) unterteilt.

52% der Patienten erhielten ein Watchman-Device, 48% wurde ein ACP-Device implantiert. Die meisten Patienten waren Männer (71%). Hinsichtlich Alter, Geschlecht Gewicht und BMI gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Bei allen Patienten war ein bestehendes Vorhofflimmern entsprechend der Indikationsstellung für einen interventionellen LAA-Verschluss beschrieben. Bei 59% Patienten lag ein paroxysmales, bei 10% ein persistierendes und bei 31% ein permanentes Vorhofflimmern vor. Das bei Aufnahme durchgeführte 12-Kanal-EKG zeigte bei 62% der Patienten ein Vorhofflimmern, während es bei 26% einen Sinusrhythmus und bei 12% einen Herzschrittmacherrhythmus aufwies. Fünf Patienten erhielten vor stationärer Aufnahme bereits mindestens eine Pulmonalvenenisolation.

Der häufigste vorhandene kardiovaskuläre Risikofaktor war eine arterielle Hypertonie (97%). Lediglich bei zwei weiblichen Patienten (jeweils eine aus der Watchman bzw. ACP Gruppe; $p=1,000$) war keine arterielle Hypertonie bekannt. Einen Diabetes mellitus hatten insgesamt 34% der Patienten, in der Watchman-Gruppe 27%, in der ACP-Gruppe 43% ($p=0,271$). Eine Niereninsuffizienz (43%), Lebererkrankungen (9%), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK; 10%) und eine koronare Herzerkrankung (KHK; 55%) lagen häufig vor. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Entsprechend der Risikofaktoren traten bei einigen Patienten bereits vor Aufnahme kardiovaskuläre Ereignisse auf. So erlitten zuvor bereits 24% einen akuten Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI), 7% eine transiente ischämische Attacke (TIA) und 16% einen Schlaganfall (Tabelle 2).

Die häufigste Kontraindikation für die Einnahme von VKA oder eines NOAK waren Blutungsereignisse, die sich entweder in der Vorgeschichte ereigneten oder der Grund für die stationäre Aufnahme beim Screening waren. Insgesamt erlitten 90% der Patienten mindestens ein Blutungsereignis. Die häufigsten Blutungslokalisationen waren gastrointestinal (45%, entspricht 50% aller Blutungen), gefolgt von

intrazerebralen Blutungen (19%), urogenitalen Blutungen (7%), Muskeleinblutungen (5%), sowie sonstigen Lokalisationen (14%; 7% therapiebedürftige Epistaxis, sowie 7% traumatische Subduralhämatome) (Tabelle 2).

Zusätzlich zu stattgehabten Blutungen zeigten 29% der Patienten Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für relevante Blutungsereignisse einhergehen. Zu diesen Prädispositionen zählten bei acht Patienten eine erhöhte Sturzgefahr durch Gangunsicherheit oder rezidivierende Synkopen, zwei chronische entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Chron, Colitis ulcerosa), sowie jeweils ein Patient mit GAVE-Syndrom, Mallory-Weiss-Läsionen, Strahlenproktitis und Prostatakarzinom. Dazu kamen zwei Patienten, die regelmäßig eine Hämodialyse erhielten, zwei Patienten bei denen es unter adäquater Therapie zu einem thrombembolischen Schlaganfall kam, ein Patient mit therapierefraktären Thromben im LAA und ein Patient, der aufgrund von anderen Nebenwirkungen weder die Therapie mit VKA noch mit NOAK vertrug. Zuletzt lehnten 9% der Patienten sowohl eine Therapie mit VKA als auch mit NOAK ab.

Alle Vorerkrankungen und Ereignisse zusammengenommen, lag der durchschnittliche CHA₂DS₂-VASC Score bei 4,1 (IQR 3-5). In der Watchman-Gruppe stellte sich der Wert mit 4,2 geringfügig höher als in der ACP Gruppe ($p=0,502$) dar. Der HAS-BLED Score betrug im Durchschnitt 3,8, in der Watchmangruppe mit 3,9 war er geringfügig höher ($p=0,689$).

Zum Zeitpunkt des Screenings hatten 45% keine dauerhafte Antikoagulation mit VKA oder einem NOAK. Unter den restlichen 55% erhielten zehn Patienten Phenprocoumon, elf Rivaroxaban, sechs Apixaban und zwei Dabigatran. Bei den Risikofaktoren, Blutungsereignissen, sowie den Risikoscores zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 2 Basischarakteristika der 58 Patienten bei Aufnahme vor geplantem interventionellem Vorhofverschluss

	Watchman (n = 30)	ACP (n = 28)	Alle (n = 58)	p Wert
Geschlecht, n (%)				
männlich	22 (73)	19 (68)	41 (71)	0,647
weiblich	8 (28)	9 (32)	17 (29)	0,647
Alter, J (IQR)	77,7 (73 - 82)	76,8 (75 - 83)	77,3 (73 - 82)	0,654
Körpergröße, cm (IQR)	172,3 (168 - 177)	169,8 (165 - 175)	171,1 (167 - 176)	0,185
Gewicht, kg (IQR)	80,1 (69 - 90)	81,6 (70 - 93)	80,8 (70 - 90)	0,423
Kontraindikation für die Therapie mit OAK, n (%)				
Blutung	27 (90)	25 (89)	52 (90)	0,929
GI Blutung	11 (37)	15 (54)	26 (45)	0,291
ICB	7 (23)	4 (14)	11 (19)	0,162
Muskeleinblutung	3 (10)	0 (0)	3 (5)	0,238
Urologisch	3 (10)	1 (4)	4 (7)	0,612
Andere Lokalisation	3 (10)	5 (18)	8 (14)	0,463
Ablehnung	4 (13)	1 (4)	5 (9)	0,354
Prädisposition für Blutungen	9 (30)	8 (14)	17 (29)	0,330
Anderer Grund	2 (7)	4 (14)	6 (10)	0,416
VHF Typ, n (%)				
paroxysmal	19 (63)	15 (54)	34 (59)	0,595
persistent	3 (10)	3 (11)	6 (10)	1,000
permanent	8 (27)	10 (36)	18 (31)	0,572
PVI, n (%)	3 (10)	2 (7)	5 (9)	1,000
Arterielle Hypertonie, n (%)	29 (97)	27 (96)	56 (97)	1,000
Diabetes mellitus, n (%)	8 (27)	12 (43)	20 (34)	0,271
TIA, n (%)	3 (10)	1 (4)	4 (7)	0,611
Schlaganfall, n (%)	4 (13)	5 (18)	9 (16)	0,726
Koronare Herzkrankheit, n (%)	15 (50)	17 (61)	32 (55)	0,796
Akuter Myokardinfarkt, n (%)	8 (27)	6 (21)	14 (24)	0,762
pAVK, n (%)	3 (10)	3 (11)	6 (10)	1,000
Niereninsuffizienz, n (%)	12 (40)	13 (46)	25 (43)	0,791
Lebererkrankung, n (%)	3 (10)	2 (7)	5 (9)	1,000
Labile INR, n (%)	2 (7)	2 (7)	4 (7)	1,000
CHA₂DS₂-VASc Score (IQR)	4,2 (3 - 5)	4 (3 - 5)	4,1 (3 - 5)	0,502
HAS-BLED score (IQR)	3,9 (3 - 5)	3,8 (3 - 5)	3,8 (3 - 5)	0,689
Orale Antikoagulation, n (%)				
Keine	14 (47)	13 (46)	26 (45)	1,000
Vitamin-K-Antagonist	6 (20)	4 (14)	10 (17)	0,732
Rivaroxaban	6 (20)	6 (21)	11 (19)	1,000
Dabigatran	1 (3)	1 (4)	2 (3)	1,000
Apixaban	3 (10)	3 (11)	6 (10)	1,000
Schrittmacher, n (%)	6 (20)	6 (21)	12 (21)	1,000
ICD, n (%)	1 (3)	2 (7)	3 (5)	0,605

Werte sind entweder als Durchschnitt (Interquartilabstand) oder als Anzahl (Prozent) angegeben. IQR = Interquartilabstand, 25. und 75. Perzentil. GI = Gastrointestinal, ICB = Intrazerebrale Blutung, VHF = Vorhofflimmern, PVI = Pulmonalvenenisolation, TIA = Transitorische ischämische Attacke, pAVK = periphere Arterielle Verschlusskrankheit, INR = International Normalized Ratio, ICD = Implantierbarer Cardioverter Defibrillator

3.2 Echokardiografische Charakterisierung der Herzfunktion und der LAA-Anatomie

In der transösophagealen Echokardiographie (TEE) zeigte ein Großteil der Patienten eine normale linksventrikuläre Funktion (LVEF; 76%; Tabelle 3). Von den übrigen Patienten wiesen 12% eine leichtgradige, 7% eine mittelgradige und 5% eine hochgradig reduzierte LVEF auf.

Tabelle 3 Ergebnisse der transösophagealen Echokardiografie vor interventionellem LAA-Verschluss

	Watchman (n = 30)	ACP (n = 28)	Alle (n = 58)	p Wert
LV Funktion, n (%)				
normal	22 (73)	22 (79)	44 (76)	0,762
leichtgradig reduziert	6 (20)	1 (4)	7 (12)	0,103
mittelgradig reduziert	1 (3)	3 (11)	4 (7)	0,345
hochgradig reduziert	1 (3)	2 (7)	3 (5)	0,605
LVEDD, mm (IQR)	48,9 (43 – 54)	47,6 (43 – 51)	48,2 (43 - 53)	0,451
Aortenklappe, n (%)				
Stenose	3 (10)	2 (7)	5 (9)	1,000
Insuffizienz	16 (53)	6 (21)	22 (38)	0,016
Pulmonalklappe, n (%)				
Stenose	0	0	0	-
Insuffizienz	0	1 (4)	1 (2)	0,483
Mitralklappe, n (%)				
Stenose	2 (7)	2 (7)	4 (7)	1,000
Insuffizienz	18 (60)	19 (68)	37 (64)	0,593
Trikuspidalklappe, n (%)				
Stenose	0	1 (4)	1 (2)	0,483
Insuffizienz	16 (53)	14 (50)	30 (52)	1,000
Aortenbulbus, mm (IQR)	32,5 (29 – 36)	31,6 (30 – 34)	31,1 (29 - 35)	0,391
LA (IQR)				
Diameter, mm	49,9 (45 - 55)	47,1(43 – 53)	48,6 (44 - 55)	0,171
Fläche, cm ²	24 (20 – 28)	23,2 (18 - 28)	23,6 (19 - 28)	0,902
Volumen, ml	90,1 (69 - 103)	87,1 (64 - 105)	88,7 (68 - 105)	0,774
LAA Ostium, mm (IQR)				
0°	19,3 (17 - 21)	20,3 (20 - 22)	19,8 (17 - 22)	0,684
45°	19,2 (17 – 22)	19,7 (16 – 23)	19,4 (17 - 22)	0,651
90°	19,6 (17 - 21)	19,7 (17 – 23)	19,7 (17 – 22)	0,900
135°	19,9 (18 - 23)	21 (18 - 23)	20,4 (18 - 23)	0,390
Landing Zone, mm (IQR)	18,6 (15 – 22)	18,4 (16 - 22)	18,5 (15 - 22)	0,914
LAA Tiefe, mm (IQR)	31 (27 - 37)	31 (24 - 36)	31 (25 - 37)	0,759
LAA Thrombus, n (%)	0	0	0	-

Werte sind entweder als Durchschnitt (Interquartilabstand) oder als Anzahl (Prozent) angegeben. IQR = Interquartilabstand, 25. und 75. Perzentil. LV = linker Ventrikel, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LA = linker Vorhof, LAA = linkes Vorhofohr

Bei 38% der Patienten wurde eine Insuffizienz der Aortenklappe festgestellt, diese signifikant häufiger in der Watchman- als in der ACP-Gruppe ($p=0,016$). Bei einem Patienten zeigte sich eine hochgradige Aortenklappenstenose, die direkt im Anschluss an den interventionellen LAA-Verschluss erfolgreich durch einen perkutanen Aortenklappenersatz (TAVI) therapiert wurde.

In den analysierten TEE-Untersuchungen lag der durchschnittliche Durchmesser des linken Vorhofes bei 48,6 mm (Normalbereich 27 – 40 mm). Die Messung der Vorhoffläche ($23,6 \text{ cm}^2$; $\leq 20 \text{ cm}^2$) und die Berechnung des Vorhofvolumens ($88,9 \text{ ml}$; $22 – 58 \text{ ml}$) ergab ein entsprechendes Ergebnis. Die Betrachtung des LAA ergab bei 0° eine durchschnittliche Ostiumweite von 19,8 mm, bei 45° von 19,4 mm, bei 90° von 19,7 mm und bei 135° von 20,4 mm. Die Einstellung des LAA bei 0° erwies sich als schwierig, sodass in dieser Einstellung lediglich 14 Messungen möglich waren. Die Landing Zone lag durchschnittlich bei 18,5 mm und die Tiefe des LAA bei 31 mm. Die zuverlässige Zuordnung der LAA-Morphologien war mit dem TEE nicht möglich.

3.3 Periprozedurale Aspekte und fluoroskopische Beurteilung in Abhängigkeit der LAA-Morphologie

Lediglich bei einem Patienten konnte primär während des Aufenthaltes kein erfolgreicher LAA-Verschluss erfolgen. Bei diesem Patienten zeigte sich fluoroskopisch eine Windsock-Morphologie mit sehr weitem, wannenförmigen Ostium, das nicht wie initial geplant mit einem Watchman-Device versorgt werden konnte. Aufgrund der komplexen Anatomie wurde auch kein weiterer Versuch mit einem ACP-Device geplant.

Fluoroskopisch zeigten der größte Teil der Patienten eine Windsock-Form des LAA (36%), gefolgt von 26% Patienten mit Blumenkohl- und jeweils 19% mit Chicken-Wing- und Kaktusform. Die Verteilung der Morphologie auf die beiden Devices wies keine signifikanten Unterschiede auf. Etwa ein Drittel der LAA bestand nur aus einem Hauptlobus, während der größere Teil (59%) zwei Lobi aufwies. Zusätzlich wurden eine trilobuläre Chicken-Wing-Form, sowie zwei multilobuläre LAA (3%; jeweils ein Kaktus und ein Windsock) beschrieben.

Die durchschnittliche implantierte Devicegröße lag bei 25,5 mm (Watchman 25,6 mm, Amplatzer 25,3 mm; $p=0,777$). Vom Watchman-Device wurden Systeme von 21 mm bis 33 mm verwendet (IQR 24 mm – 27 mm), vom ACP 20 mm bis 34 mm (IQR 22 mm bis 28 mm; Tabelle 4). Insgesamt musste bei 17% der Patienten die initial angedachte

Tabelle 4 Prozedurale Daten und Beschreibung der LAA Morphologie, unterteilt in Devicetypen

	Watchman (n = 30)	ACP (n = 28)	All (n = 58)	p Wert
Erfolgreiche Implantation, n (%)	29 (97)	28 (100)	57 (98)	1,000
Nicht erfolgreiche Implantation, n (%)	1 (3)	0	1 (2)	1,000
Kompletter Ostiumabdeckung*, n (%)	25 (83)	24 (86)	49 (84)	0,707
Positionierungsversuche, n (IQR)	2,5 (1.3 - 3)	2,5 (1 - 2)	2,5 (1 - 3)	0,905
Devicegrößen versucht, n (IQR)	1,1 (1 - 1)	1,3 (1 - 1.8)	1,2 (1 - 1)	0,555
Implantierte Devicegröße, mm (IQR)	25,6 (24 - 27)	25,3 (22 - 28)	25,5 (22 - 27)	0,777
Untersuchungsdauer, min. (IQR)	107 (76 - 135)	91 (75 - 110)	100 (75 - 119)	0,053
Durchleuchtungszeit, min. (IQR)	11,1 (7 - 15)	11,3 (7.7 - 13)	11,2 (8 - 13)	0,746
Flächendosisprodukt, Gy*cm2 (IQR)	69,5 (45 - 90)	60,8 (42 - 68)	65,3 (44 - 84)	0,335
Kontrastmittel, ml (IQR)	164 (130 - 198)	168 (110 - 194)	166 (110 - 198)	0,844
LAA Typ, n (%)				
Chicken-Wing	12 (40)	4 (14)	11 (19)	0,508
Windsock	7 (23.3)	9 (32)	21 (36)	0,593
Blumenkohl	4 (13.3)	8 (29)	15 (26)	0,767
Kaktus	7 (23.3)	7 (25)	11 (19)	0,325
Anzahl Lobi, n (%)				
1	10 (33)	10 (36)	20 (35)	1,000
2	16 (53)	18 (64)	34 (59)	0,435
3	1 (3)	0	1 (2)	1,000
Multi	2 (7)	0	2 (3)	0,492
Tage auf ICU, d (IQR)	0,9 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0,9 (1 - 1)	0,448
Liegezeit nach Implantation, d (IQR)	4 (3 - 4)	5,1 (2.5 - 4)	4,5 (3 - 4)	0,547

Werte sind entweder als Durchschnitt (Interquartilabstand) oder als Anzahl (Prozent) angegeben. IQR = Interquartilabstand, (25. und 75. Perzentil), * Leak = Fluss <0,5 mm, LAA = linkes Vorhofohr, ICU = Intensivstation

Devicegröße mindestens einmal auf eine andere gewechselt (1,2 Größenwechsel pro Prozedur), und zwar bei 10% der Watchman- und 25% der ACP-Patienten ($p=0,173$). Im Durchschnitt brauchte der Untersucher 2,5 Versuche um das LAA sicher zu verschließen. Dieses galt sowohl für Watchman als auch ACP ($p=0,905$). Auffällig war dabei, dass bei zwei Prozeduren mit ACP mehr als zehn Platzierungsversuche notwendig waren. Nahm man in diesem Fall die Mittelwerte der um 20% getrimmten Gruppen, erhielt man für ACP (1,64 Versuche) einen signifikant niedrigeren Wert als für Watchman (2,33 Versuche; $p=0,013$).

Bei der Untersuchungsdauer zeigte sich ein entsprechendes Bild (Tabelle 4). Die Intervention dauerte durchschnittlich 100 Minuten. Mit 91,4 min waren die 28 Implantationen mit dem ACP im Durchschnitt 17,8 min früher abgeschlossen als die 29 erfolgreichen Watchman-Implantationen ($p=0,030$). Jedoch zeigten sich bei den Werten der Fluoroskopie keine signifikanten Unterschiede. Die Dauer der Durchleuchtung war bei Verwendung von Watchman mit 11,1 etwas geringer ($p=0,922$), das Flächendosisprodukt wiederum etwas höher (68,8 Gy*cm² für

Watchman, 60,8 Gy*cm² für ACP; p=0,382). Bei der Implantation von ACP (168 ml) wurde außerdem mehr Kontrastmittel verwendet (Watchman 164 ml; p=0,832).

Bei einer Implantation kam es dazu, dass das Watchman-Device aus dem LAA dislozierte und sich daraufhin frei im linken Vorhof bewegte. Dieses Device wurde über eine zweite transseptale Punktion mithilfe eines Lassos gesichert und komplikationslos aus dem Körper entfernt. Durch das Einbringen eines größeren Systems konnte das LAA in einem weiteren Versuch innerhalb derselben Prozedur sicher verschlossen werden. Zusätzlich war bei einem weiteren Patienten eine doppelte transseptale Punktion notwendig, da die zuerst eingebrachte Schleuse einen Knick aufwies und entfernt werden musste.

Tabelle 5 Peri- und postprozedurale Komplikationen im Rahmen des interventionellen LAA-Verschlusses

	Watchman (n = 30)	ACP (n = 28)	Alle (n = 58)	p Wert
Komplikationen, n (%)	14 (47)	16 (54)	30 (52)	0,793
Ungünstige Ereignisse, n (%)	3 (10)	3 (11)	6 (10)	0,238
Deviceembolie, n (%)	1 (3)	0	0	1,000
Respiratorische Insuffizienz, n (%)	2 (7)	0	2 (3)	1,000
CPR, n (%)	1 (3)	0	1 (2)	1,000
Transfusionspflichtige Anämie	0	3 (11)	3 (5)	0,106
Perikarderguss, n (%)	1 (3)	2 (7)	3 (5)	0,605
Postinterventionelle Blutungen, n (%)	10 (33)	14 (50)	24 (41)	0,286
Leistenhämatom	5 (17)	7 (25)	12 (21)	0,525
Leistenblutung	5 (17)	6 (21)	11 (19)	0,744
Sonstige	0	1 (4)	1 (2)	0,483
Blutungen der Punktionsstelle, n (%)	10 (33)	13 (46)	23 (40)	0,421
venös	3 (10)	2 (7)	5 (9)	1,000
arteriell	2 (7)	4 (14)	6 (10)	0,416
Aneurysma spurium	0	1 (4)	1 (2)	0,483
BARC score, n (%)				
Type 1	5 (17)	8 (29)	13 (22)	0,352
Type 2	5 (20)	3 (18)	8 (19)	0,707
Type 3a	0	3 (11)	3 (5)	0,106
Type 3b	0	0	0	-
Type 3c	0	0	0	-
Type 4	0	0	0	-
Type 5a	0	0	0	-
Type 5b	0	0	0	-

Werte sind als Anzahl (Prozent) angegeben. CPR = kardiopulmonale Reanimation

Zu Komplikationen während der Prozedur kam es bei zwei weiteren Patienten. Diese beiden Patienten zeigten während der Prozedur eine therapiebedürftige Atemdepression, die in einem Fall durch eine endotracheale Intubation und im anderen Fall nach kurzer Kardiokompression (< 1 min) und Maskenbeatmung stabilisiert werden konnte. In beiden Fällen konnte die Implantation eines Watchman im Anschluss erfolgreich beendet werden. Vor Abschluss der Intervention zeigte sich bei 86% der Patienten eine komplette Abdeckung des LAA (Leak < 5 mm neben dem Device). Lediglich bei vier Watchman und vier ACP wurde ein geringfügiges Leak toleriert ($p=0,707$).

Im folgenden Abschnitt werden die prozeduralen Daten auf mögliche Einflüsse der LAA-Morphologie untersucht (Tabelle 6). Die LAA-Morphologie war zu Beginn der Implantation in den meisten Fällen nicht bekannt und hatte daher keinen Einfluss auf die Auswahl des Devicetyps. Dennoch wurden sowohl bei Chicken-Wing (64%) und Windsock (57%) mehr Watchman implantiert, während bei Blumenkohl (47% Watchman) und Kaktus (36% Watchman) mehr ACP verwendet wurden ($p=0,587$).

Die Prozeduren bei Blumenkohl dauerten im Durchschnitt am längsten (111,7 min). In dieser Gruppe traten auch die drei oben beschriebenen Komplikationen auf (zwei prozedurbedingte Atemdepressionen, eine Deviceembolie). Am schnellsten verliefen die Implantationen bei Windsock (89,3 min). Alle vier Gruppen zusammen zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p=0,182$). Lediglich der isolierte Vergleich zwischen Windsock und Blumenkohl zeigte, dass die Prozedurdauer des Eingriffs bei Windsock geringer war ($p=0,030$). Die einfache Analyse der Anzahl benötigter Versuche bis zur endgültigen sicheren Platzierung zeigte ebenfalls eine Signifikanz, da im Durchschnitt bei Chicken-Wing (3,2) und bei Windsock (3,1) mehr Platzierungsversuche nötig waren als bei Blumenkohl (1,9) und Kaktus (1,8; Chicken-Wing und Windsock vs. Blumenkohl und Kaktus $p=0,029$). Die um 20% getrimmten Daten ergaben, dass bei Chicken-Wing-Implantationen (2,9) mehr Versuche gebraucht wurden als bei den anderen drei Nicht-Chicken-Wing-Formen (Windsock 2,3, Blumenkohl 1,6, Kaktus 1,8; $p=0,010$). Entsprechend zur Prozedurdauer stellten sich auch die Durchleuchtungsparameter dar. Bei allen drei Parametern war der durchschnittliche Wert für Blumenkohl am höchsten (Durchleuchtungsdauer 12,7 min, Flächendosisprodukt 72,1 Gy*cm², Kontrastmittelmenge 183 ml), während Kaktus (geringstes Flächendosisprodukt 56,7 Gy*cm², minimaler Kontrastmittelverbrauch 124

ml) und Windssock (geringste durchschnittliche Durchleuchtungszeit 10,2 min) geringere Werte zeigten. Beim isolierten Vergleich mit anderen LAA-Konfigurationen lag beim Kaktus ein signifikant geringerer Kontrastmittelverbrauch vor (Kaktus vs. Non-Kaktus $p=0,033$).

Von den elf erfolgreich verschlossenen Chicken-Wing konnte bei zehn ein kompletter Verschluss des LAA-Ostiums erreicht werden (91%). Eine ähnliche Verschlussrate gelang bei Kaktus (91%), Windssock (90%) und Blumenkohl (80%; $p=0,872$).

Postinterventionell wurden bei fünf Chicken-Wing- (45%), bei neun Windssock- (42%), bei neun Blumenkohl- (60%) und bei vier Kaktus-Patienten (36%) prozedurbedingte Blutungen, insbesondere im Bereich der Leistenpunktionsstellen, oder nicht hämodynamisch relevante Perikardergüsse registriert ($p=0,436$; Tabelle 6).

Tabelle 6 Prozeduraler Erfolg, Sicherheitsparameter, sowie postinterventionelle Komplikationen unterteilt nach LAA Morphologie

	Chicken-Wing (n = 11) 11 (100)	Windsock (n = 21) 20 (95)	Blumenkohl (n = 15) 15 (100)	Kaktus (n = 11) 11 (100)	Alle (n = 58) 57 (98)	p Wert
Erfolgreich, n (%)	11 (100)	20 (95)	15 (100)	11 (100)	57 (98)	1,000
Watchman, n (%)	7 (63)	12 (57)	7 (47)	4 (37)	30 (53)	0,587
ACP, n (%)	4 (36)	9 (43)	8 (52)	7 (63)	28 (48)	0,587
Komplette Lobusabdeckung, n (%)	10 (91)	18 (86)	12 (80)	10 (91)	50 (86)	0,872
Platzierungsversuche, n (IQR)	3,2 (2 – 3,5)	3,1 (1 - 3)	1,9 (1 - 2)	1,8 (1 - 2)	2,5 (1 - 3)	0,334
Wechsel der Devicegröße, n (IQR)	1,3 (1 – 1,5)	1,3 (1 - 1)	1,2 (1 - 1)	1 (1 - 1)	1,2 (1 - 1)	0,396
Implantierte Devicegröße, mm (IQR)	26,6 (25 – 29)	25,2 (24 - 27)	26,2 (24 – 29)	23,8 (22 – 26)	25,4 (22 – 27)	0,294
Prozedurdauer, min (IQR)	105,5 (76 – 123)	89,3 (67 - 110)	111,7 (100 – 131)	97,1 (75 - 115)	99,7 (75 – 119)	0,182
Durchleuchtungszeit, min (IQR)	11,5 (9 – 13)	10,2 (7 – 13)	12,7 (10 – 17)	10,6 (6 – 13)	11,2 (8 – 13)	0,539
Flächendosisprodukt, Gy*cm² (IQR)	69,2 (53 - 84)	63 (43 - 78)	72,1 (46 - 87)	56,7 (31 - 80)	65,3 (44 – 84)	0,691
Menge Kontrastmittel, ml (IQR)	168 (132 - 200)	174 (130 - 200)	183 (125 – 210)	124 (97 - 155)	166 (110 - 198)	0,191
Komplikationen, n (%)	5 (45)	9 (42)	10 (67)	4 (36)	28 (48)	0,436
Deviceembolie,	0	0	1 (7)	0	1 (2)	0,638
Perikarderguss	0	1 (5)	2 (13)	0	3 (5)	0,594
Blutungen	5 (36)	8 (38)	7 (60)	4 (36)	24 (43)	0,932
Leistenhämatom	2 (18)	3 (14)	5 (33)	2 (18)	12 (21)	0,606
Leistenblutung	3 (27)	4 (19)	2 (13)	2 (18)	11 (19)	0,935
Sonstige	0	1 (5)	0	0	1 (2)	0,379

Werte sind entweder als Durchschnitt (Interquartilabstand) oder als Anzahl (Prozent) angegeben. P Werte beziehen sich auf die gemeinsame Analyse aller vier Morphologien, IQR = Interquartilabstand, (25. Und 75. Perzentil)

3.4 Postinterventionelles Management

Im Anschluss an die Implantation übernahm das Team der internistischen Intensivstation die Patienten für durchschnittlich 0,9 Tage. Im Verlauf des restlichen stationären Aufenthaltes kam es zu 27 Komplikationen (47%). Ein Großteil davon waren interventionsbedingte Blutungen der Punktionsstelle (Tabelle 5). Bei 21% der Patienten zeigte sich in den Tagen nach der Implantation ein Hämatom im Bereich der Leiste, ohne dass eine weitere Intervention oder Diagnostik notwendig gewesen wäre. In 19% der Fälle wurde darüber hinaus im Verlauf des ersten postinterventionellen Tages eine offene Blutung oder eine pathologische Hämatombildung im Bereich der Punktionsstellen beschrieben, die größtenteils (91%) durch konservative Maßnahmen therapiert werden konnten. Dabei handelte es sich um fünf Blutungen aus der venösen (9%) und sechs aus der arteriellen Punktionsstelle (10%). Bei einem Patienten ließ sich sonografisch ein Aneurysma spurium darstellen. Ergänzend registrierte man bei einem Patienten eine Blutung im Bereich des Mundraums, die keiner weiteren Aufmerksamkeit bedurfte. Drei Patienten wurden im Verlauf des stationären Aufenthaltes Erythrozytenkonzentrate transfundiert.

Bewertet man die Blutungsereignisse mit dem BARC-Score, so wiesen 22% der Patienten eine BARC 1 Blutung, 19% eine BARC 2 und 5% eine BARC 3a Blutung auf. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der unterschiedlichen Devicegruppen.

Bei allen Patienten mit erfolgreichem LAA-Verschluss wurde eine DAPT mit ASS und P2Y12-Antagonisten (56 Mal Clopidogrel, einmal Ticagrelor) begonnen. Die Therapie mit ASS sollte dauerhaft erfolgen, während der P2Y12-Antagonist nach sechs Monaten abgesetzt werden sollte. Ausnahmen dafür wurden auf Wunsch des niedergelassenen, weiterbehandelnden Kardiologen für drei Patienten getroffen, bei denen die Therapie mit Clopidogrel bereits nach drei Monaten beendet wurde. Außerdem wurde bei einer Patientin vier Wochen vor interventionellem LAA-Verschluss eine PTCA durchgeführt, woraufhin die duale Thrombozytenaggregationshemmung für zwölf Monate fortgeführt wurde.

3.5 Extrahospitales klinisches Follow-up

Ein komplettes klinisches Follow-Up nach Entlassung über mindestens sechs Monate (durchschnittlich 182 Tage, IQR 175 - 182) konnte bei 98% aller Patienten

durchgeführt werden (Tabelle 7). Eine Patientin (2%) konnte nach einem Wohnortswechsel nicht mehr kontaktiert werden. Vier Patienten (8%) verstarben innerhalb von sechs Monaten nach interventionellem LAA-Verschluss. Die genaue Todesursache wurde nicht untersucht, jedoch zeigten sich bei keinem der vier Patienten Hinweise auf eine Thrombembolie oder Blutung als Todesursache.

Etwa acht Wochen nach Implantation eines ACP wurde bei einem Patienten eine periphere Embolisation des implantierten Devices festgestellt. Dieses konnte ohne weitere Komplikationen elektiv durch Punktion der A. femoralis aus der Aorta descendens über der Aortenbifurkation interventionell geborgen werden. Bei diesem Patienten wurde aufgrund vergangener Blutungsereignisse auf das Wiederansetzen einer OAK verzichtet. Ein erneuter Beginn einer OAK war jedoch bei einer anderen Patientin mit einem Watchman-Device notwendig, da sie im Follow-Up-Zeitraum eine Lungenarterienembolie infolge einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) entwickelt hatte. Daher musste in diesem Fall trotz erfolgreichem LAA-Verschluss die Therapie mit Rivaroxaban wieder begonnen werden.

Die postinterventionelle Thrombozytenaggregationshemmung mit P2Y12-Antagonisten konnte im Durchschnitt nach sechs Monaten beendet werden. Bei 9% wurde die durchgeführte DAPT innerhalb des Zeitraums angepasst. Zum einen wurde aufgrund der kardialen Intervention (PTCA) einer kritischen KHK und einer TAVI die DAPT verlängert. Aufgrund von Blutungen wurde in einem Fall die DAPT vorzeitig abgesetzt, in einem anderen Fall die Therapie mit ASS beendet und eine lebenslange Monotherapie mit Clopidogrel etabliert. Zuletzt war eine DAPT bei dem Patienten mit embolisierendem Device nach Bergung nicht weiter notwendig und wurde abgesetzt.

46% aller Patienten mussten innerhalb des Follow-Up-Zeitraums rehospitalisiert werden. Jeweils zwei Patienten wurde eine TAVI oder ein Herzschrittmacher implantiert. Kein Patient erlitt einen Schlaganfall. Ein Patient erlitt einen akuten Myokardinfarkt und die obige Patientin eine Lungenarterienembolie nach TVT. Bei 20% der Patienten trat während der sechs Monate eine Blutung auf: 14% erlitten eine gastrointestinale Blutung, 2% eine urogenitale Blutung, 2% eine Epistaxis und eine diffuse postoperative Nachblutung nach unfallchirurgischer Operation aufgrund einer Thrombozyten-funktionsstörung (2%). Insgesamt zeigten 3% eine BARC 1 Blutung, 10% eine BARC 2 Blutung, 3% eine BARC 3a Blutung und 2% eine BARC 3b Blutung.

Für die beschriebenen Daten zeigten sich mit Ausnahme der Therapiedauer der P2Y12-Antagonisten (Watchman 6.62 Monate, ACP 5.32 Monate; $p=0.007$) keine signifikanten Unterschiede zwischen Watchman und ACP.

Tabelle 7 Ereignisse innerhalb des Follow-up-Zeitraumes

	Watchman (n = 29)	ACP (n = 28)	Alle (n = 57)	p Wert
Follow-Up , n (%)	29 (100)	27 (96)	56 (98)	1,000
Überleben , n (%)	27 (93)	25 (93)	52 (92)	1,000
Deviceverlust , n (%)	0	1 (3.8)	1 (2)	0,474
Rehospitalisation , n (%)	12 (41)	14 (25)	26 (46)	0,294
Kardiale Intervention , n (%)	1 (3)	3 (11.1)	4 (67)	0,336
Schlaganfall , n (%)	0	0	0	-
Thrombembolie , n (%)	1 (3)	0	1 (2)	1,000
Herzinfarkt , n (%)	1 (3)	1 (4)	2 (4)	1,000
Blutungen , n (%)	6 (21)	5 (19)	11 (20)	1,000
Gastrointestinal	5 (17)	3 (11)	8 (14)	0,707
Urogenital	0	1 (4)	1 (2)	0,474
Epistaxis	1 (3)	0	1 (2)	1,000
Sonstige	0	1 (4)	1 (2)	0,474
BARC Score , n (%)				
Type 1	1 (3)	1 (4)	2 (4)	1,000
Type 2	4 (14)	2 (7)	6 (11)	0,673
Type 3a	1 (3)	1 (4)	2 (4)	1,000
Type 3b	0	1 (4)	1 (2)	0,474
Type 3c	0	0	0	1,000
Type 4	0	0	0	1,000
Type 5a	0	0	0	1,000
Type 5b	0	0	0	1,000
ASS lebenslang , n (%)	26 (96)	24 (96)	50 (96)	1,000
Orale Antikoagulation , n (%)	1 (4)	0	1 (2)	1,000

Werte sind entweder als Durchschnitt (Interquartilabstand) oder als Anzahl (Prozent) angegeben. IQR = Interquartilabstand, (25. Und 75. Perzentil), ASS = Acetylsalicylsäure

3.6 Standardisierte Beurteilung des interventionellen LAA-Verschlusses durch die kardiale Computertomografie (cCTA)

52% Patienten erhielten im Rahmen des klinischen Follow-Ups eine cCTA (60% mit Watchman- und 40% mit ACP-Device). Bei den übrigen Patienten war eine cCTA aufgrund von Kontraindikationen oder Ablehnung nicht möglich.

LOVE – Ein standardisiertes cCTA-Imaging-Protokoll

Mittels dieser cCTA-Datensätze wurde erstmals ein standardisierter Auswertungsalgorithmus (LOVE – LAA Occcluder View for post-implantation Evaluation) erarbeitet. Dieser Algorithmus beinhaltet zunächst drei Schritte um die implantierten LAA-Verschlussysteme achsengerecht in den drei Haupt-sichtungsebenen zentral einzustellen (koronar, sagittal, axial). Hierbei wurde die Einstellung der Schnittebenen zunächst auf Vorhofebene und im Anschluss präzise auf das Device eingestellt (Disk des ACP, Schirm des Watchman). Zur optimalen Einstellung des Devices konnte das Procedere in mehrere Schritte unterteilt werden. Zunächst wurden die axialen Schichten auf die Ebene des linken Vorhofs eingestellt, sodass das implantierte Device hier deutlich sichtbar wurde (Abbildung 9 II, Abbildung 10 II). Die folgenden Schritte variierten aufgrund des unterschiedlichen Aufbaus der beiden Devices.

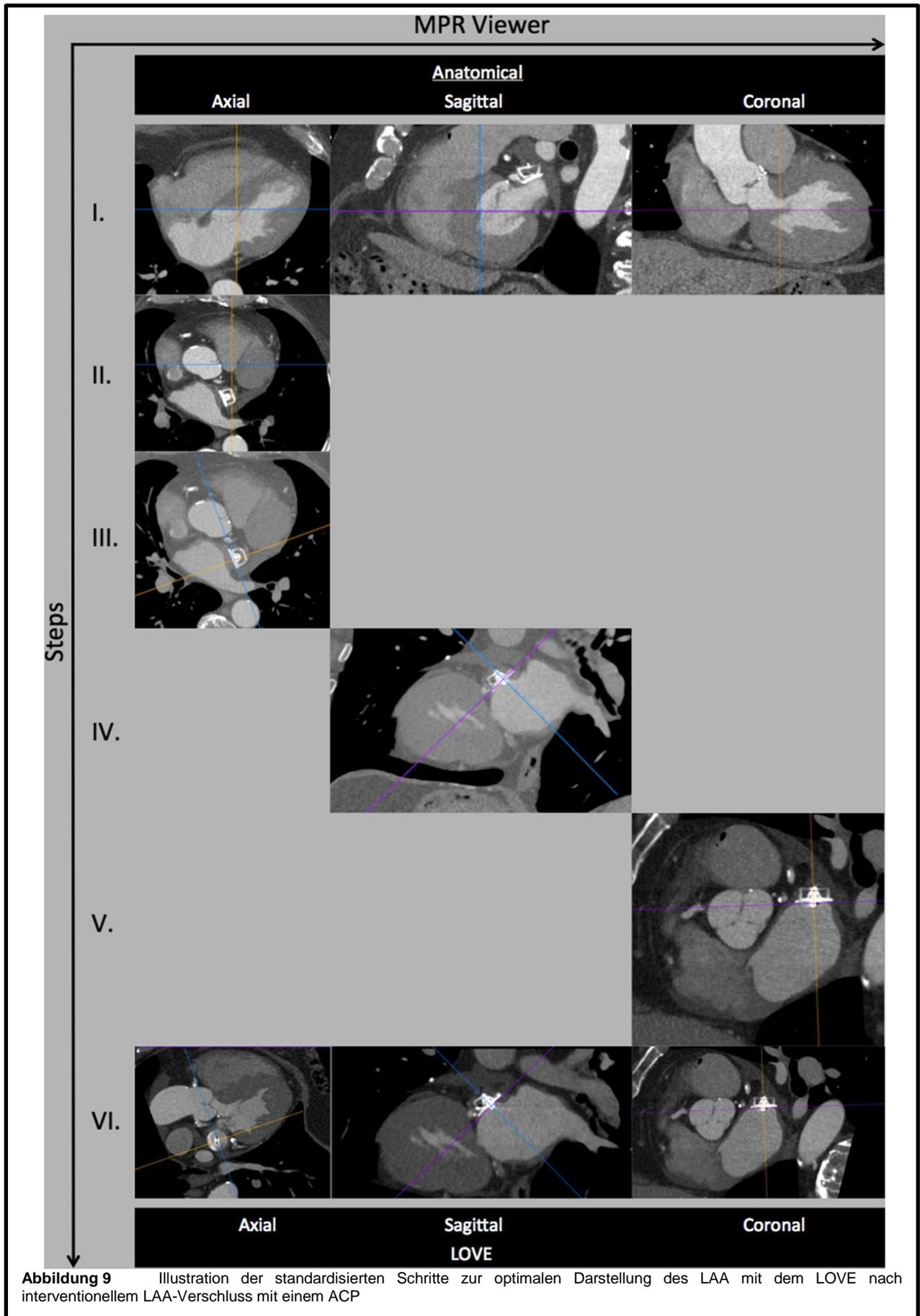
Durch Befolgen der beschriebenen Schritte gelingt eine reproduzierbare und standardisierte Darstellung, die die Analyse aller wichtigen Gesichtspunkte des interventionellen LAA-Verschlusses ermöglicht. Hierzu zählen anatomische Nachbarstrukturen, Peri-Device-Leaks, Devicekompression, Neoendothelialisierung und Thrombosierung.

Amplatzer Cardiac Plug

Zunächst wird die koronare Achse in der axialen Ebene senkrecht, mittig auf die Disk eingestellt (Abbildung 9 III). Im Anschluss werden auch in den weiteren Ebenen die Achsen senkrecht auf die Disk gestellt (Abbildung 9 IV, V). Abschließend wurde das Zentrum der Achsen auf das Schraubgewinde in der Mitte der Disk positioniert (Abbildung 9 VI).

Watchman

Zur besseren Visualisierung des Watchman empfiehlt sich die Verwendung von Maximumintensitäts-Projektionen (MIP) mit einer Subvolumenstärke von 10 mm. Bei Watchman wird die koronare Achse im axialen Fenster senkrecht auf den Schirm des Devices gestellt (Abbildung 10 III). Anschließend wurden auch die Achsen in den weiteren Ebenen senkrecht auf den Schirm gestellt (Abbildung 10 IV, V) und abschließend auf die Basis des Schraubgewindes zentriert (Abbildung 10 VI).



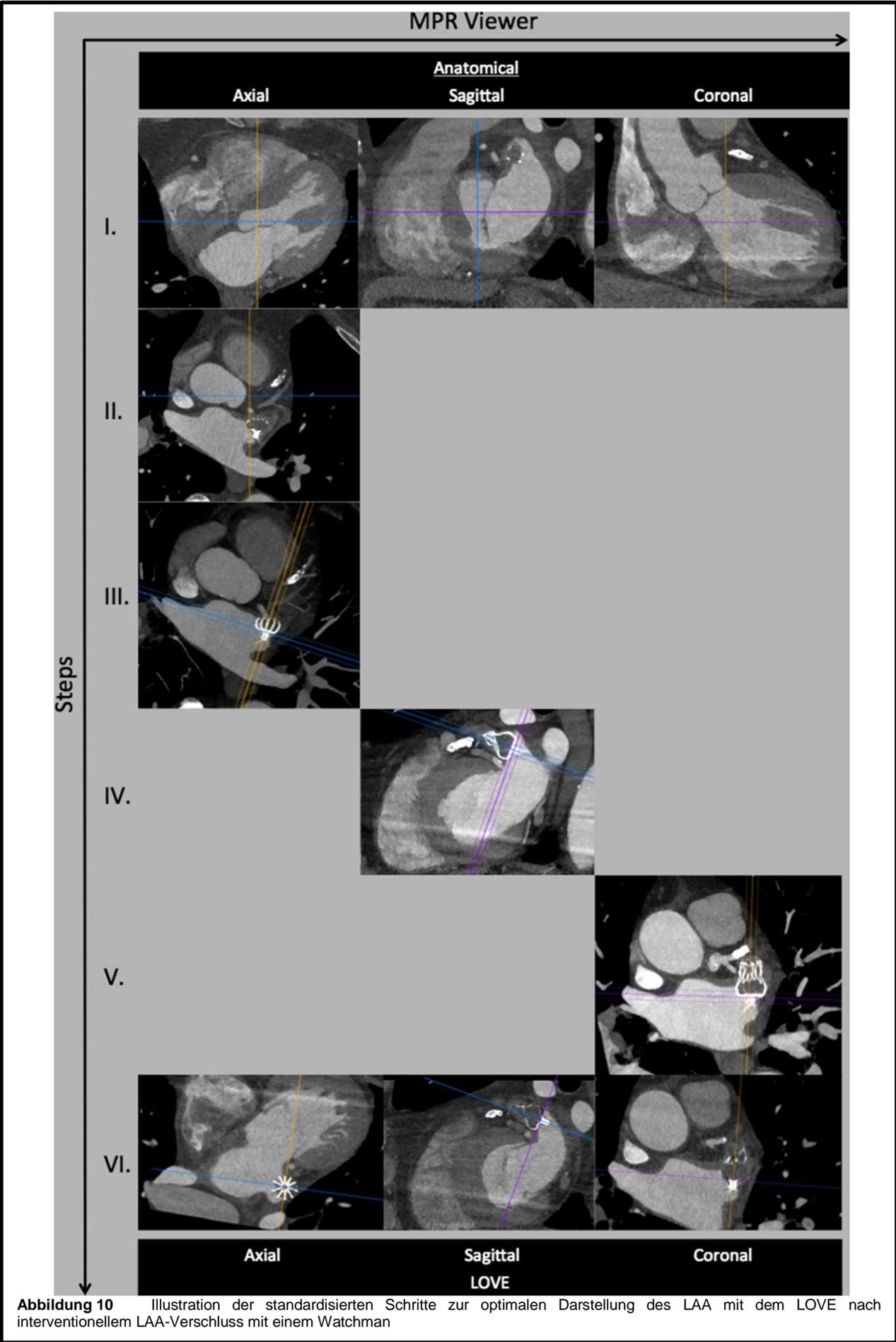
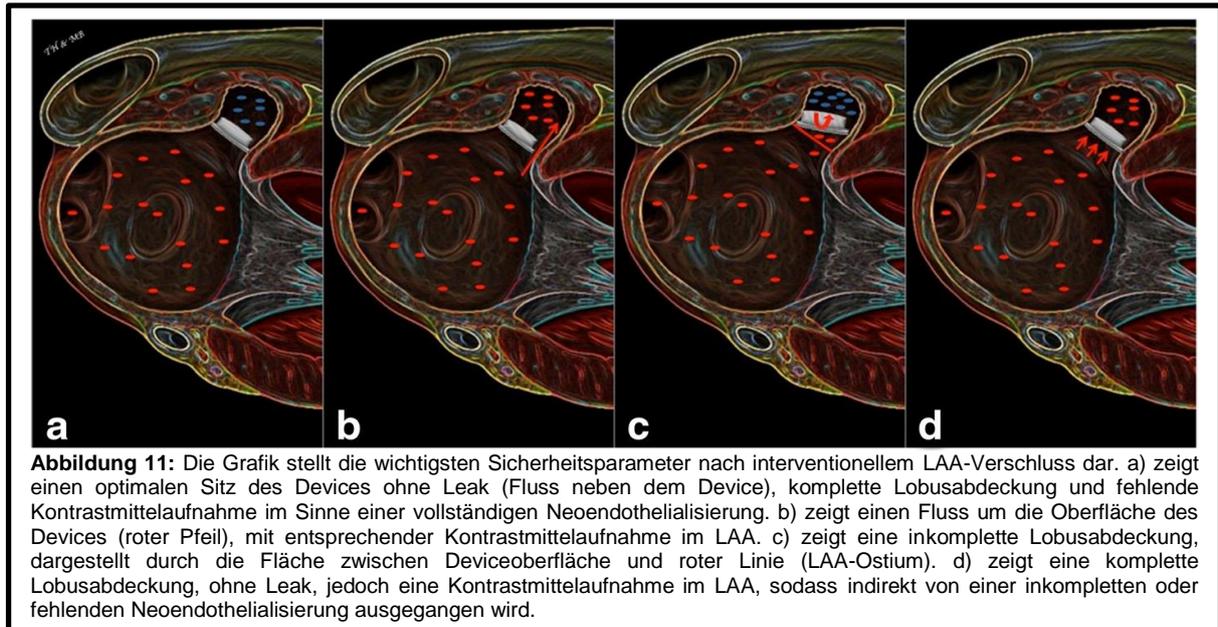


Abbildung 10 Illustration der standardisierten Schritte zur optimalen Darstellung des LAA mit dem LOVE nach interventionellem LAA-Verschluss mit einem Watchman



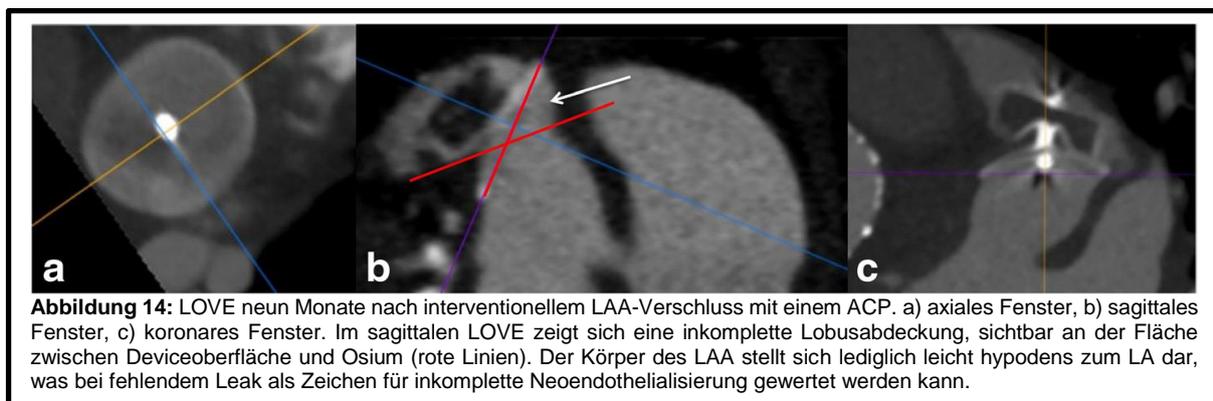
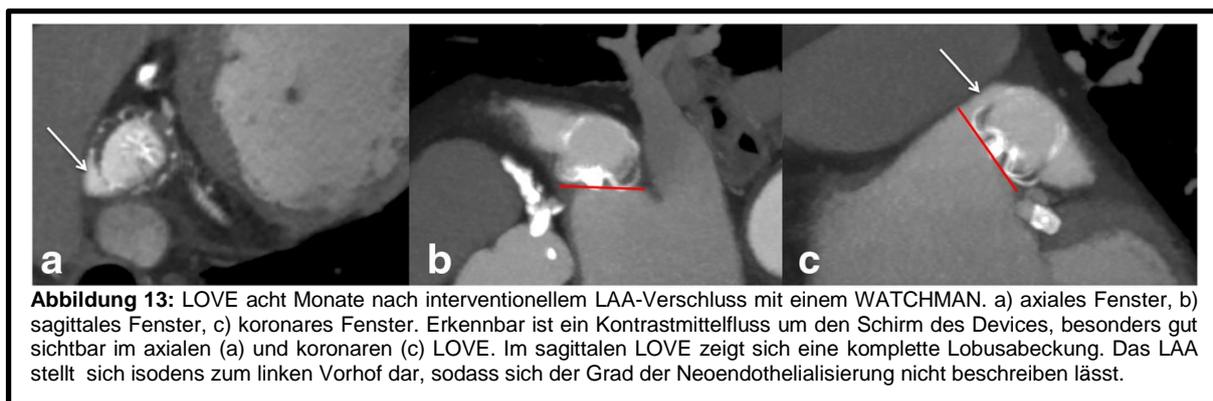
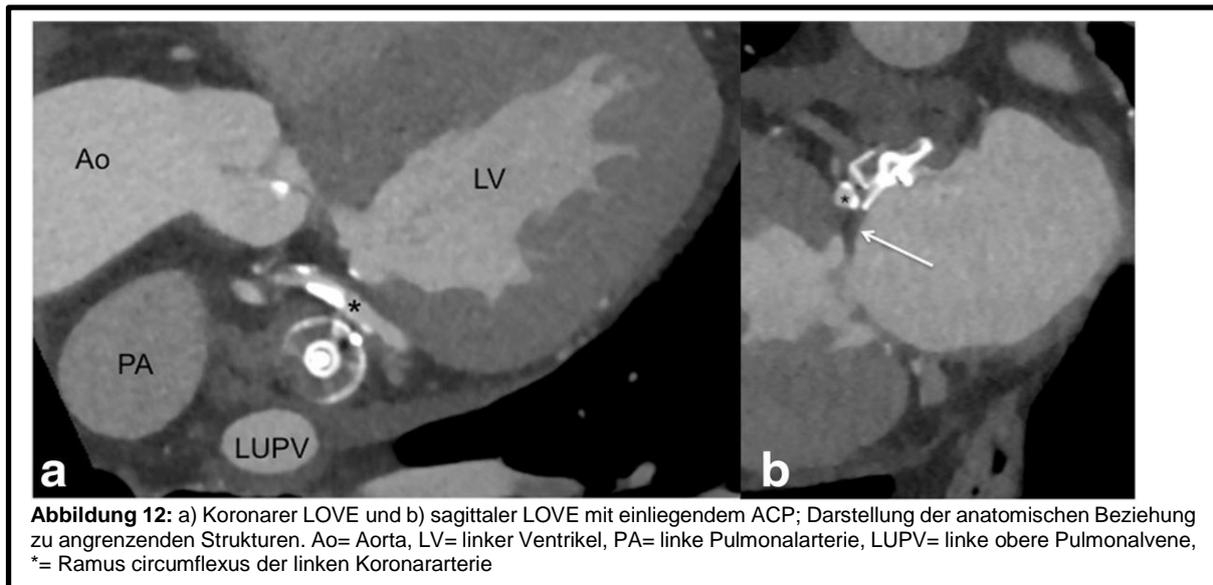
Anwendungsbeispiele des LOVE-Algorithmus

Der LOVE-Algorithmus eignete sich zur Evaluation der topographischen und funktionellen Aspekte des implantierten Devices, die die Effektivität und Sicherheit des interventionellen LAA-Verschlusses beeinflussen. Abbildung 11 zeigt schematisch die vier grundsätzlichen Situationen nach erfolgtem LAA-Verschluss. Dazu zählen ein optimaler Sitz mit vollständiger Neoendothelialisierung (a), ein Peri-Device-Leak (b), eine inkomplette Lobusabdeckung (c) und eine inkomplette Neoendothelialisierung bei optimalem Sitz (d).

Die axiale LOVE-Einstellung stellte außerdem die Kompression des Devices am besten dar, sowie die Beziehung zu den angrenzenden Strukturen: Pulmonalarterien und -venen und Ramus circumflexus der linken Koronararterie (RCX; Abbildung 11).

Peri-Device-Leaks

Die sagittale LOVE-Einstellung eignete sich am besten zur Detektion von Restfluss um das Device (Leak). Jedoch sollten hierfür auch die anderen Ebenen mit einbezogen werden (Abbildung 13). Im Vergleich zur Untersuchung mit TEE ließ sich das Ausmaß des Leaks aufgrund besserer räumlicher Auflösung präziser vermessen. Die Beschreibung des Leaks sollte möglichst parallel zur Ebene des Devices erfolgen. Ein Leak geht immer mit einer Kontrastmittelanreicherung des nicht- oder teilthrombosierten, okkludierten LAA einher.



Lobusabdeckung

Zur Evaluierung der Abdeckung aller Lobi wurde die Ebene durch die Device-Disk (ACP) bzw. den Device-Schirm (Watchman) in Bezug zur Ebene des LAA-Orifiziums gesetzt (Abbildung 14). Ein sich daraus ergebender Winkel oder Abstand beider Ebenen zeigt den inkomplett bedeckten Restlobus an. Hierfür wird vor allem die axiale und sagittale LOVE-Einstellung verwendet.

Neoendothelialisierung

Die Kontrastmittelaufnahme innerhalb des interventionell verschlossenen LAA wurde zur Beurteilung von Restfluss bzw. Thrombosierung herangezogen. Keine Kontrastmittelaufnahme tritt dann auf, wenn die Deviceoberfläche mutmaßlich vollständig endothelialisiert ist (Abbildung 15). Eine Steigerung um weniger als 50 Hounsfieldeinheiten entsprach einer inkompletten Endothelialisierung. Zeigte sich das LAA isodens zum linken Vorhof, wurde dies als fehlende oder beginnende Neo-Endothelialisierung interpretiert (Abbildung 14). Bei gleichzeitig vorliegendem Peri-Device-Leak mit entsprechendem Fluss in das LAA lässt sich kein Rückschluss auf den Grad der Endothelialisierung ziehen (Abbildung 13).



Abbildung 15: LOVE von einem 72-jährigen männlichen Patienten, nach interventionellem LAA-Verschluss mit einem ACP, neun Monate nach Intervention, a) axiales Fenster, b) sagittales Fenster, c) koronares Fenster. Zu sehen ist ein vollständig verschlossenes LAA ohne Leak und mit kompletter Lobusabdeckung. Das LAA (*) stellt sich hypodens im Vergleich zum linken Vorhof dar, ohne Kontrastmittelaufnahme, sodass in diesem Fall indirekt von einer vollständigen Neoendothelialisierung ausgegangen werden kann.

Ergebnisse des LOVE im Studienkollektiv

Bei 27% der Patienten konnte per cCTA ein Peri-Device-Leak nachgewiesen werden (Tabelle 8), 28% bei Watchman und 25% bei ACP ($p=1,000$). Die Leaks maßen bei diesen acht Patienten im Durchschnitt 0,3 mm, während ein Leak über 0,5 mm nicht nachweisbar war. Bei 60% konnten alle Lobi und somit das gesamte LAA verschlossen werden. Insgesamt 37% der Patienten zeigten in der cCTA keine Aufnahme von Kontrastmittel innerhalb des LAA im Sinne einer vollständigen Neoendothelialisierung, 33% der Watchman und 42% der ACP.

Tabelle 8 Sicherheitsparameter nach interventionellen LAA-Verschluss, beschrieben und gemessen unter Verwendung des LOVE für Watchman und ACP

	Watchman (n = 18)	ACP (n = 12)	Alle (n = 30)	p Wert
Tage nach Implantation, d (IQR)	192 (176 – 205)	182 (174 – 182)	187 (174 – 201)	0,254
Peridevice Leak, n (%)	5 (28)	3 (25)	8 (27)	1,000
Durchschnittliches Leak, mm (IQR)	0,5 (0 – 0,1)	0,1 (0 – 0,1)	0,3 (0 – 0,1)	0,126
Bedeckung aller Lobi, n (%)	10 (56)	8 (67)	18 (60)	0,709
Fläche Restlobus, cm ² (IQR)	0,5 (0 – 1,1)	0,3 (0 – 5)	0,4 (0 – 8)	0,513
Komplette Neoendothelialisierung, n (%)	6 (33)	5 (15)	11 (37)	0,712

Werte sind entweder als Durchschnitt (Interquartilabstand) oder als Anzahl (Prozent) angegeben. IQR = Interquartilabstand, (25. und 75. Perzentil)

3.7 Einfluss des interventionellen LAA-Verschlusses auf die Expression kardialer Biomarker

Zur Analyse kardialer Biomarker standen Blutproben von insgesamt 42 Patienten vor Implantation (T1) und nach sechs Monaten Follow-Up (T2) zur Verfügung. Die restlichen Patienten lehnten entweder eine erneute Blutabnahme ab oder waren nicht in der Lage sich zur Blutabnahme in der Klinik vorzustellen. Der Verschluss des LAA konnte bei allen Patienten erfolgreich durchgeführt werden und zeigte auch nach sechs Monaten ein erfolgreiches Resultat. Anhand der periprozeduralen Einschätzung und der Bildgebung im Rahmen des Follow-Ups hatte kein Patient ein relevantes Leak (> 5 mm). Die an diese Gruppe angepassten Basischarakteristiken (Tabelle 9) zeigten keine signifikanten Unterschiede, weder zwischen den Devices noch im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv.

Zwischen T1 und T2 lagen durchschnittlich 183 Tage (IQR 174 – 207 Tage). Zwei schwerwiegende Ereignisse wurden dokumentiert, ein NSTEMI und eine Lungenembolie. Zwischen den Ereignissen und der zweiten Blutentnahme lagen jeweils mindestens drei Monate.

Tabelle 9: Charakteristiken von 42 Patienten mit erfolgreichem LAA-Verschluss und Analyse kardialer Biomarker

Demografische Daten	
Männlich n (%)	29 (68,9)
Alter, J (IQR)	76,7 (74 – 82)
Körpergröße, cm (IQR)	170,8 (166 - 176)
Gewicht, kg (IQR)	82,6 (71.4 - 92)
Vorerkrankungen, n (%)	
Arterielle Hypertonie	40 (95)
Diabetes mellitus	15 (36)
Hypercholesterinämie	20 (48)
Vorhofflimmern, n (%)	
paroxysmal	22 (52)
persistent	6 (14)
permanent	14 (33)
PVI, n (%)	4 (10)
TIA, n (%)	2 (5)
Schlaganfall, n (%)	6 (14)
Koronare Herzerkrankung, n (%)	23 (55)
Herzinfarkt, n (%)	8 (19)
Herzinsuffizienz, n (%)	8 (19)
pAVK, n (%)	4 (10)
Chronische Nierenfunktionsstörung, n (%)	16 (38)
Kreatinin, mg/dl (IQR)	1,06 (0,94 – 1,3)
MDRD-GFR, ml/min (IQR)	63,9 (50,6 – 79,7)
Chronische Lebererkrankung, n (%)	3 (7)
Positive Blutungsanamnese, n (%)	32 (76)
Events im Follow-up-Zeitraum, n (%)	
Akuter Herzinfarkt	1 (2)
Schlaganfall	0 (0)
Lungenarterienembolie	1 (2)
Blutung	7 (17)
Rehospitalisierung	23 (55)

Werte sind entweder als Durchschnitt (Interquartilabstand) oder als Anzahl (Prozent) angegeben. IQR = Interquartilabstand, PVI = Pulmonalvenenisolation, TIA = transitorische Ischämische Attacke

Die folgenden vier etablierten kardialen Biomarker wurden gemessen: hochsensitives Troponin I (hsTnI), hochsensitives Troponin T (hsTnT), N-terminales pro-BNP (NT-proBNP) und mittregionales pro-ANP (MR-proANP). Für hsTnT, hsTnI und NT-proBNP konnten keine signifikanten Veränderungen über den Zeitraum von sechs Monaten nachgewiesen werden (Tabelle 10). Lediglich die Werte von MR-proANP stiegen signifikant von initial 246 pmol/l (IQR 156 – 361) auf 254 pmol/l (IQR 183 – 396) an ($p=0,037$; Abbildung 16).

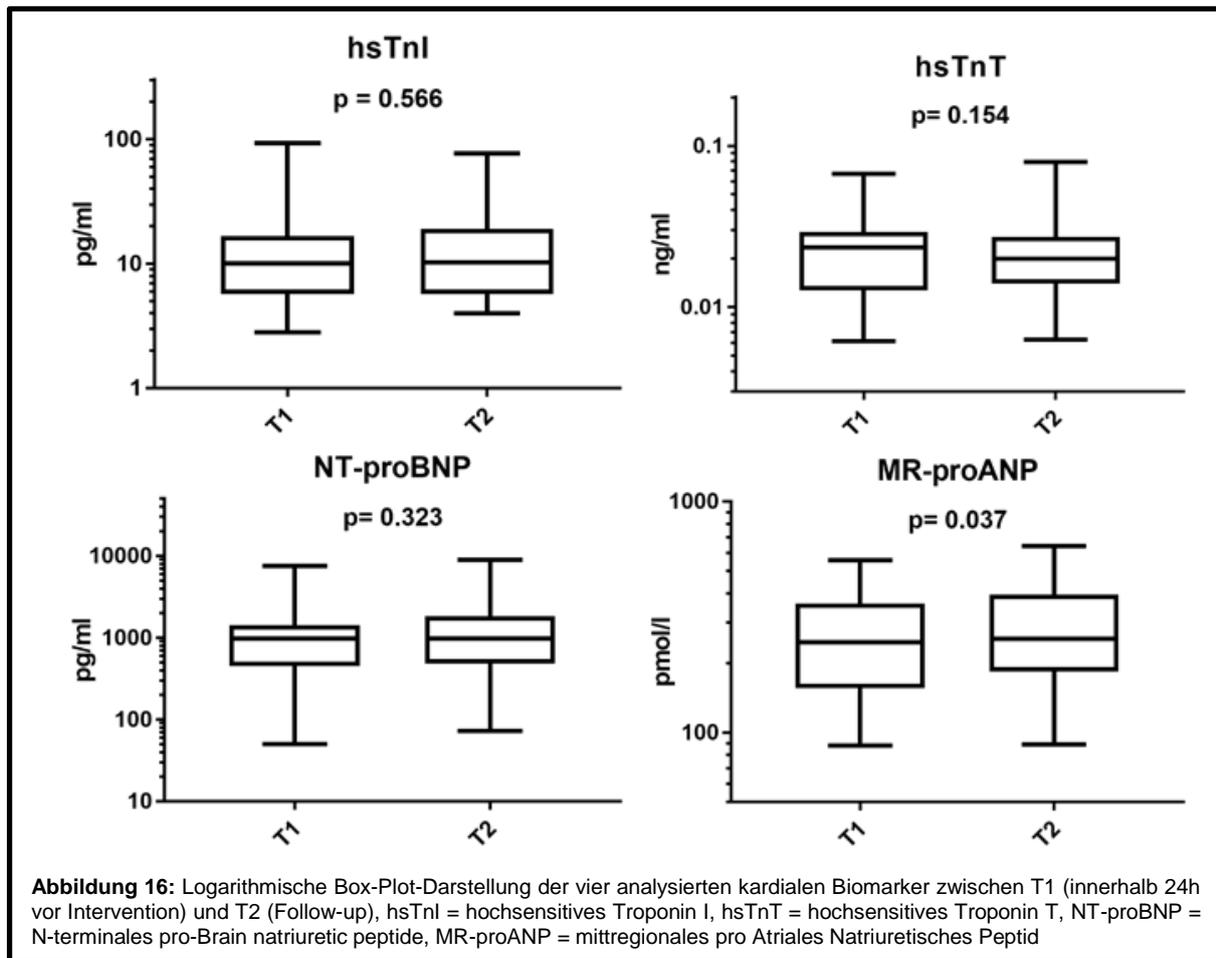


Tabelle 10 Werte der kardialen Biomarker von 42 Patienten nach erfolgreichem interventionellen LAA-Verschluss

Biomarker, Median (IQR)	T1 n = 42	T2 n = 42
hsTnI, pg/ml	10,1 (5,7 – 16,8)	10,3 (5,7 – 20,3)
hsTnT, ng/ml	0,024 (0,013 – 0,029)	0,020 (0,014 – 0,027)
NT-proBNP, pg/ml	975 (455 – 1429)	981 (488 – 1852)
MR-proANP, pmol/l	246 (156 – 361)	254 (183 – 396)

IQR = Interquartilabstand, (25. Und 75. Perzentil), T1 = Implantation, Blutabnahme innerhalb von 24h vor Intervention, T2 = Follow-up, hsTnI = hochsensitives Troponin I, hsTnT = hochsensitives Troponin T, NT-proBNP = N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid, MR-proANP = mittregionales pro-Atrales Natriuretisches Peptid

Die glomeruläre Filtrationrate (GFR) wies eine fallende, nicht signifikante Tendenz zwischen T1 und T2 auf (T1: 66 ml/min, IQR 51 – 80 ml/min; T2: 59 ml/min, IQR 41 – 80 ml/min; $p = 0,056$). Insgesamt konnte eine signifikante Korrelation zwischen GFR und MR-proANP beschrieben werden ($p=0,001$). Der Vergleich der Abnahme der GFR (Δ GFR) und der Zunahme des MR-proANP (Δ MR-proANP) zeigte allerdings keine signifikante Korrelation ($p=0,130$).

Die Auswertung der Devicegruppen untereinander zeigte für das Watchman einen durchschnittlichen Anstieg des MR-proANP um 37,5 pmol/l im Vergleich zu 7,5 pmol/l beim ACP ($p=0,091$). Im TEE zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) oder der sonstigen kardialen Funktionsparameter, die damit entsprechend keinen Einfluss auf die Expression kardialer Biomarker hatten.

4 DISKUSSION

Die vorliegende Dissertation beruht auf der Analyse einer monozentrischen, prospektiven Studie, die sowohl klinische, radiologische und laborchemische Aspekte von Patienten mit einem interventionellen LAA-Verschluss analysiert. Folgende Erkenntnisse konnten im Rahmen dieser Analyse gewonnen werden:

- (1) Der interventionelle LAA-Verschluss lässt sich sowohl mit dem Watchman- als auch mit dem ACP-Device zuverlässig und sicher durchführen. Für das postinterventionelle Prozedere sollte ein individualisiertes Therapiekonzept bevorzugt werden.
- (2) Die LAA-Morphologie beeinflusst prozedurale Sicherheitsparameter.
- (3) Mit Hilfe des cCTA-basierten LOVE lässt sich das LAA verlässlich und reproduzierbar darstellen, sodass alle wichtigen Sicherheitsaspekte des interventionellen LAA-Verschlusses analysiert werden können.
- (4) Der interventionelle LAA-Verschluss beeinflusst die Expression des kardialen Biomarkers MR-proANP.

4.1 Sicherheit und Effektivität

Der Interventionelle LAA-Verschluss hat in diversen Studien seinen Stellenwert als effektive Schlaganfallprophylaxe unter Beweis gestellt und daher einen Platz in den Leitlinien erhalten.⁷ Vor allem Patienten, die durch ihr Risikoprofil oder aufgetretene Blutungskomplikationen nicht für eine Langzeittherapie mit OAK geeignet sind, können von dieser interventionellen Therapieoption profitieren.⁷⁹ Jedoch geht wie bei jeder interventionellen Therapie die langfristige Risikoreduktion immer mit einer gewissen Rate von periprozeduralen Komplikationen einher. In der PROTECT-AF Studie wurde die Rate schwerwiegender Komplikationen durch die Intervention mit 7,7% angegeben, die schließlich bei einem Teil der Patienten in einer bleibenden Beeinträchtigung oder dem Tod resultierte.⁹⁸ Dem gegenüber steht das Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien, das bei einem CHA₂DS₂-VASC-Score von 4 (Median im vorliegenden Kollektiv) mit 6,7% pro Jahr angegeben wird.⁹⁹

Die prozedurale Erfolgsrate wird in den meisten Studien mit mehr als 93% beschrieben.¹⁶ Auch in unserer Studie konnte eine hohe Erfolgsrate von über 98% erzielt werden. Wenn man das gesamte Studienkollektiv betrachtet, konnte bei nur einem Patienten das LAA nicht interventionell verschlossen werden. Ein wichtiger

Einflussfaktor für den Erfolg der Intervention ist die Erfahrung des Operateurs.¹⁰⁰ Da in unserem Kollektiv nur erfahrene Operateure (>50 erfolgreiche LAA-Verschlüsse) die Intervention durchführten war eine hohe Erfolgsrate zu erwarten.

Von Freixa et al. wurde beschrieben, dass vor allem die Chicken-Wing-Konfiguration eine Herausforderung für die sichere Platzierung darstellen kann.³⁸ Zwar konnten alle als Chicken-Wing beschriebenen LAA in der vorliegenden Arbeit erfolgreich verschlossen werden, jedoch wurden hierbei bis zum erfolgreichen Verschluss die meisten Platzierungsversuche benötigt. Im Gegensatz dazu gab es bei vorliegender Kaktus-Konfiguration Hinweise auf eine leichtere Implantation. Der Kontrastmittelverbrauch war hier signifikant niedriger als bei allen anderen Morphologien. Außerdem zeigte sich beim Kaktus auch bei den anderen prozeduralen Parametern die Tendenz zu einem einfacheren Verschluss (wenigste Platzierungsversuche und geringste Strahlendosis). Daraus könnte man ableiten, dass diese Morphologie mit einer einfacheren Darstellbarkeit und guter Erreichbarkeit durch den interventionellen Kardiologen einhergeht. Es ist bekannt, dass die Nicht-Chicken-Wing-Morphologien mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einhergeht. Daher könnte zukünftig die Bestimmung der LAA-Typen während des Screeningprozesses an Wert gewinnen. In einer aktuellen Übersichtsarbeit beschrieben Di Biase et al., dass auch bei geringem CHA₂DS₂-VASC-Score und entsprechender Morphologie eine Schlaganfallprophylaxe vorteilhaft sein könnte.³⁷ Bei einem hohen HAS-BLED-Score empfehlen Di Biase et al. einen interventionellen LAA-Verschluss. Da sich eben das Nicht-Chicken-Wing-LAA besser interventionell verschließen lässt, könnte vor allem diese Subgruppe mit hoher Erfolgs- und niedrigerer Komplikationsrate von einem interventionellen LAA-Verschluss profitieren.

Zwischen den beiden Devicetypen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihrer Erfolgsrate erzielt werden. ACP-Devices zeigten eine Tendenz zu einer kürzeren Prozedurdauer und zu weniger Platzierungsversuchen. Dieses könnte ein Hinweis für eine einfachere Platzierbarkeit des ACP sein. Entsprechend konnte hiermit häufiger im ersten Platzierungsversuch ein ausreichender Verschluss des LAA erfolgen, was folglich auch die Tendenz zu geringeren Interventionszeiten erklärt. Ein Einfluss der Morphologie oder der LAA-Größe auf die Effektivität der unterschiedlichen Devices konnte nicht nachvollzogen werden. Einem europäischen Konsensdokument folgend sollte die LAA-Anatomie eine wichtige Rolle bei der Auswahl des LAA-Verschluss-systemes spielen.¹⁰¹ Jedoch konnte in unserer Analyse

weder für Watchman noch ACP bei einer bestimmten Anatomie ein Vorteil ausgemacht werden.

Im Gegensatz zu der hohen Erfolgsrate zeigte sich auf den ersten Blick eine große Anzahl periprozeduraler Komplikationen. Den Großteil davon machen allerdings Minor-Blutungen im Bereich der Punktionsstellen aus. Insgesamt wurden nur sechs ungünstige periinterventionelle Ereignisse detektiert. Drei Patienten mit vorbestehender Anämie erhielten aufgrund periinterventioneller Blutungen postinterventionell eine Transfusion von Fremdblut im Sinne einer BARC 3a Blutung. Außerdem zeigten sich zwei therapiebedürftige Atemdepressionen, von denen eine kurzzeitig reanimationspflichtig wurde und eine weitere Deviceembolie. Damit entsprach die Rate der ungünstigen Ereignisse den Literaturangaben aus Metaanalysen.¹⁶ Ein großer Teil der Blutungen hatte seinen Ursprung aus dem arteriellen Zugangsweg (54% der offenen Blutungen). Prinzipiell ist dieser Zugang nicht essentiell für die Implantation eines interventionellen LAA-Verschlusses, sondern dient hauptsächlich der kontinuierlichen Blutdruckmessung während der Intervention. Auf Kosten der Sicherheit könnte durch Reduktion des invasiven Monitorings auf eine nicht-invasive Blutdruckmessung eine Reduktion von Blutungsereignissen erreicht werden. Bei zwei Dritteln der BARC 3a Blutungen zeigte sich eine postinterventionelle Nachblutung aus der arteriellen Punktionsstelle. Bei diesen beiden Patienten hätte durch Verzicht auf eine arterielle Punktion die Transfusion von Fremdblut vermieden werden können.

Während des gesamten stationären Aufenthaltes entwickelte kein Patient einen Schlaganfall oder eine TIA. Bezüglich Blutungen und ungünstigen Ereignissen stellte man keine Unterschiede zwischen beiden Devices oder in Abhängigkeit der unterschiedlichen LAA-Morphologie fest. Ein Patient verstarb während des stationären Aufenthaltes 53 Tage nach erfolgreichem interventionellen LAA-Verschluss. Nach genauer Analyse zeigte der Patient keine Zeichen für eine Thrombembolie oder eine Blutung und verstarb am ehesten aufgrund einer im Verlauf aufgetretenen Verschlechterung einer bekannten chronischen Herzinsuffizienz, sodass der Tod nicht als unmittelbare Folge der Intervention gewertet wurde.

Bisher existiert kein einheitliches Konzept für die antithrombotische Therapie nach interventionellem LAA-Verschluss. Strategien variieren in Medikamentenauswahl und Dauer der Antikoagulation.¹⁶ In den meisten Studien verwendet man schließlich eine DAPT mit Clopidogrel und ASS, die im Verlauf auf eine dauerhafte Monotherapie mit

ASS reduziert wird. Die PROTECT-AF Studie empfiehlt beispielsweise bis zum echokardiografischen Nachweis eines sicheren LAA-Verschlusses (45 Tage nach Intervention) die OAK mit VKA weiterzuführen und danach auf eine DAPT bis zum Follow-Up nach sechs Monaten umzustellen. Santoro et al. verwenden dagegen lediglich eine DAPT ohne OAK für ein bis drei Monate.^{83, 102} In dem untersuchten Kollektiv dieser Studie wurde für alle Patienten eine DAPT für sechs Monate angestrebt. Diese konnte in 87% der Fälle nach Protokoll durchgeführt werden. Abgesehen von drei Patienten, bei denen der niedergelassene weiterbehandelnde Kardiologe die DAPT bereits nach drei Monaten beendete, musste bei vier Patienten die Antikoagulation angepasst werden. Dem gegenüber fand man in keinem Fall eine pathologische Devicethrombose, sodass sich die DAPT als adäquate Antikoagulation erwies. Bei zwei Patienten musste die Antikoagulation aufgrund von Blutungsereignissen vorzeitig auf eine Monotherapie reduziert werden. Hier bestand jeweils ein erhöhtes Blutungsrisiko für den Zeitraum der geplanten DAPT (komplizierte Mallory-Weiss-Läsion, geplante orthopädische Operation). Daher ist es wichtig, auch nach erfolgreicher Implantation eines interventionellen LAA-Verschlusses die Blutungsrisiken zu evaluieren und gegebenenfalls von der empfohlenen Antikoagulation abzuweichen. Eine seltene Komplikation des interventionellen LAA-Verschlusses sind Devicethrombosen. Sie treten vor allem bei Patienten auf, die jegliche Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation abgesetzt haben.¹⁰³ Dabei wird ein Großteil trotz durchgeführtem Follow-Up erst nach einem Jahr oder später registriert. Das Vorhandensein eines Devicethrombus geht mit dem mehr als dreifach erhöhten Risiko für einen thrombembolischen Schlaganfall einher und bedarf daher einer erneuten temporären Antikoagulation.¹⁰³ Dies verdeutlicht, dass selbst bei vorhandenen Blutungsrisiken grundsätzlich nicht auf eine Thrombozytenaggregationshemmung mit z.B. ASS verzichtet werden kann. Für jeden Patienten sollte hier immer ein individuelles, risikoadaptiertes Therapiekonzept angestrebt werden.

Insgesamt konnten 98% der erfolgreichen LAA-Verschlüsse bis zum Follow-Up-Termin nach sechs Monaten nachverfolgt werden. Lediglich eine Patientin konnte aufgrund eines Wohnortswechsels nicht kontaktiert werden. Die Todesrate bis zum Follow-Up lag bei 7% und war weder auf den LAA-Verschluss noch auf thrombembolische oder hämorrhagische Ursachen zurückzuführen. Im Vergleich liegt die Rate damit geringfügig höher, als in einer von Tzikas et al. durchgeführten Analyse

an 1001 Patienten (4,2%; $p=0,310$), was durch eine höhere Komorbidität des vorliegenden Studienkollektivs erklärbar ist.

Eine postinterventionelle Device-Dislokation wurde in der vorliegenden Kohorte nur einmal beobachtet. Interventionell konnte das Device problemlos geborgen werden. Auf eine erneute Intervention wurde verzichtet. Die Rate von Dislokationen wird in der Literatur mit 0,5% (0,2 – 0,9) angegeben.¹⁶ Dabei sind frühe Dislokationen in den ersten Tagen nach Intervention häufiger als später.¹⁰⁴ Die in unserer Studie zwei Monate nach Intervention detektierte Dislokation verlief symptomfrei, wodurch der genaue Zeitpunkt durch die verspätete Diagnostik retrospektiv nicht genau bestimmbar war. Genau wie im beschriebenen Fall geht eine postinterventionelle Devicedislokation nur selten mit Komplikationen einher (< 10%).¹⁰⁵ Durch eine Röntgenuntersuchung im Rahmen eines zusätzlichen Follow-Ups nach 45 Tagen könnte eine derartige Dislokation früher erkannt werden. Aufgrund der geringen Rate später Dislokationen und wenigen Komplikationen scheint die postinterventionelle röntgenologische Lagekontrolle vor Entlassung zur Detektion früher Dislokationen und bei erstem Follow-Up bei asymptomatischen Patienten als ausreichend.

Entsprechend stellten sich 51 Patienten nach sechs Monaten zum ambulanten Follow-Up-Termin vor. Keiner der Patienten erlitt über den Zeitraum einen Schlaganfall oder eine TIA, was ein Zeichen für eine effektive Schlaganfallprophylaxe durch den interventionellen LAA-Verschluss war. Auf der anderen Seite berichteten 20% der Patienten von Blutungsereignissen. Für einen Großteil dieser Patienten (73%) wurde bereits vor Intervention ein Blutungsereignis der gleichen Lokalisation beschrieben. Diese sind daher am ehesten auf Blutungsprädispositionen zurückzuführen, die auch nach Absetzen der OAK weiterhin bestehen. Diese anhaltend hohe Rate von Blutungen unterstreicht die Notwendigkeit einer alternativen Schlaganfallprophylaxe in diesem Kollektiv. Insgesamt war bei diesem Patientenkollektiv von einer Reduktion der Blutungshäufigkeit und Blutungsschwere durch Absetzen der Antikoagulation und LAA-Verschluss auszugehen. Als Beispiel wurde die Häufigkeit von rezidivierender Epistaxis um 75% reduziert. Langzeitergebnisse großer randomisierter Kontrollstudien haben eine Reduktion der Rate nicht-prozedurbedingter Major-Blutungsereignisse von 3,6% auf 1,7% gezeigt.¹⁰⁶ Die Komplikationen durch die Intervention standen dem gegenüber. Das genaue Ausmaß der Risikoreduktion im Verhältnis zur periinterventionellen Morbidität war in diesem kleinen Kollektiv ohne vergleichbare Kontrollgruppe nicht verlässlich zu beziffern. In Metaanalysen von Studien mit einem

durchschnittlichen Follow-Up-Zeitraum von über 2 Jahren nach interventionellem LAA-Verschluss im direkten Vergleich mit VKA zeigten bei insgesamt vergleichbarer Rate schwerer Blutungsereignisse (prozedural und nicht-prozedurbedingt) eine Reduktion von hämorrhagischen Schlaganfällen und eine Tendenz zur Reduktion der Gesamtmortalität.¹⁰⁷ In den 5-Jahres-Ergebnissen der gleichen Studien zeigte sich bereits eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität.¹⁰⁶ Diese Ergebnisse zeigen, dass mit längerem Überleben ein zunehmender Vorteil für den interventionellen LAA-Verschluss entsteht.

Studien haben nachgewiesen, dass Blutungsereignisse unter OAK die subjektive Lebensqualität einschränken.¹⁰⁸ Entsprechend könnten genau diese Patienten auch über die rein klinische Sicherheit hinaus von einem interventionellen Ansatz profitieren. In einer Analyse der PROTECT-AF Studie wurde beschrieben, dass Patienten sowohl eine bessere psychische und physische Lebensqualität im Vergleich zur konventionellen VKA-Therapie angeben.¹⁰⁹ Entsprechende Daten für unsere Studie lagen leider nicht vor, jedoch lässt sich bei einer positiven Blutungstendenz ein ähnliches Ergebnis erwarten.

Insgesamt übertrifft der Nutzen des interventionellen LAA-Verschlusses langfristig die Komplikationen. Vor allem bei Blutungsprädispositionen ließ sich eine deutliche Reduktion des Risikos erzielen. Doch auch bei Patienten mit geringerem Blutungsrisiko überwog hier der Nutzen, da bei diesen Patienten die Rate schwerwiegender prozeduraler Komplikationen geringer war. Zur vollständigen Bewertung des interventionellen LAA-Verschlusses bedarf es eines direkten Vergleichs mit den NOAK, die in den aktuellen Leitlinien als Therapie der ersten Wahl zur Schlaganfallprophylaxe geführt werden.⁷

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse beschreiben viele Faktoren, die Effektivität und Sicherheit positiv oder negativ beeinflussen können. Dies verdeutlicht, dass die Therapie mit einem interventionellen LAA-Verschluss noch nicht für jeden Patienten individuell unter optimalen Bedingungen durchgeführt werden kann. Durch sorgfältige Patientenselektion und individuelle Anpassung der postprozeduralen Antikoagulation könnte das prozedurale Risiko gesenkt und dadurch das Gesamtergebnis weiter günstig beeinflusst werden.

4.2 Beurteilung des interventionellen LAA-Verschlusses per cCTA

Das Ziel war die Erstellung eines strukturierten Algorithmus für die postinterventionelle Kontrolle nach interventionellem LAA-Verschluss mittels cCTA, die eine bessere Bildqualität im Vergleich zur TEE ermöglicht. Der neu etablierte LOVE-Algorithmus ermöglicht die optimale multiplanare Darstellung der beiden am häufigsten implantierten Devices, sowie eine einfache und nachvollziehbare Beschreibung der wichtigsten postinterventionellen Fragestellungen. Dazu gehört die Beschreibung und Quantifizierung der Beziehung zu anatomischen Nachbarstrukturen, des Peri-Device-Flusses (Leak), der Abdeckung aller Lobi, der Thrombosierung des LAA und der Neo-Endothelialisierung. Die Analyse dieser klinisch relevanten Faktoren in Verbindung mit Morphologie, Devicetypen, LAA-Anatomie, prozeduralen Faktoren und postinterventioneller Antikoagulation ist essentiell, um die Evidenz eines optimalen LAA-Verschlusses und die postinterventionelle Sicherheit nachhaltig zu verbessern. Die cCTA-Bildgebung im Rahmen des ersten Follow-Ups nach interventionellem LAA-Verschluss verfolgt eine Vielzahl von Zielen. Zum einen erfolgt nach Entlassung zum ersten Mal eine Lagekontrolle. Außerdem kann an dieser Stelle eine suboptimale Platzierung erkannt werden, was gegebenenfalls die Reevaluation der Indikation für eine OAK nach sich zieht. Bisher ist allerdings nicht eindeutig geklärt, mit welchem Risiko für thrombembolische Ereignisse ein Restfluss in das LAA um das Device oder durch eine inkomplette Lobusabdeckung verbunden ist. So ist nach einer LAA-Resektion weiterhin die Indikation zur OAK gegeben, da bei einem Restlobus von über einem Kubikzentimeter das Risiko besteht im Restlumen erneut Thromben auszubilden.⁷⁶ Da jedoch in Studien auch bei kompletter operativer Exklusion des LAA eine relevante Schlaganfallrate beschrieben wurde, die sich nicht signifikant von der inkompletten Exklusion unterscheidet, ist daraus kein sicherer Rückschluss bezüglich der Folgen eines inkompletten Verschlusses zu ziehen.⁷⁵ Eine Teilstudie der PROTECT-AF Studie hat die Häufigkeit von Leaks, sowie ihren Einfluss auf die Schlaganfallrate beschrieben.¹¹⁰ Dort zeigte sich, dass nach sechs Monaten etwa ein Drittel der Patienten echokardiografisch einen Restfluss um die Deviceoberfläche hatte. Ein Großteil der Leaks wurde als moderat beschrieben (1 – 3 mm). Jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Schlaganfallrate. Dieses Ergebnis unterstreicht nochmals, wie wenig über den Einfluss von Leaks bisher bekannt ist. Der LOVE-Algorithmus erlaubt es, ein Leak standardisiert und exakt einzuordnen und eröffnet damit einen eindeutigen Vorteil gegenüber dem TEE. An einem größeren

Patientenkollektiv könnte dadurch mehr über die Beziehung zwischen Peri-Device-Leaks und Thrombembolierisiko herausgefunden werden.

Über die verschiedenen Follow-Up-Zeitpunkte der PROTECT-AF Studie sank die Zahl detektierter Leaks kontinuierlich ab.¹¹⁰ Vermutlich verschießt sich ein Teil der Undichtigkeiten spontan im Zuge der Endothelialisierung. Es wurde allerdings bisher nicht beschrieben, in welchem Zeitrahmen diese einsetzt und abgeschlossen ist. Des Weiteren ist unklar, welche Größen von Leaks und unvollständiger Lobusabdeckung sich im Verlauf spontan verschließen könnten. Eine strukturierte Bildgebung zu verschiedenen Zeitpunkten nach interventionellem LAA-Verschluss wäre notwendig, um diesen Aspekt weiterführend zu überprüfen. Im Vergleich zur TEE konnten in der cCTA durch bessere zeitliche und räumliche Auflösung Leaks präziser dargestellt werden. Ebenso lassen sich durchflossene Areale mit Anwendung des LOVE-Algorithmus präziser und verlässlicher vermessen.

Teilweise stellt sich die Unterscheidung zwischen Thrombus und Blutstase mit der cCTA als schwierig dar. Zur verbesserten Unterscheidung könnte eine zusätzliche verspätete Darstellung 70 Sekunden nach Kontrastmittelinjektion oder eine Dual-Energy CTA mit Verwendung von Jod-Mapping verwendet werden.^{95, 111} Diese Technik könnte beispielsweise zur genaueren Einordnung der Neoendothelialisierung der Deviceoberfläche nach interventionellem LAA-Verschluss verwendet werden. Wie in der vorliegenden Arbeit erstmals beschrieben, kann bei fehlendem Leak und vollständiger Thrombosierung von einer abgeschlossenen Neoendothelialisierung indirekt ausgegangen werden. Der bildmorphologische Nachweis dieser indirekten Neoendothelialisierungszeichen könnte zukünftig das Kriterium für das zeitgerechte Absetzen der DAPT sein. Jedoch Bedarf es hier einer Analyse in randomisierten Studien, um diese Fragestellung weiterführend zu evaluieren.

Ein weiterer Vorteil der cCTA im Vergleich zur TEE ist die Möglichkeit das Device und benachbarte Strukturen räumlich präzise darzustellen. Es ist bisher nicht beschrieben, inwiefern eine geringe Distanz zwischen Device und anatomischen Nachbarstrukturen, wie z.B. der Mitralklappe, mit einer veränderten Sicherheit des interventionellen LAA-Verschlusses einhergeht. Jedoch sind Fälle beschrieben, in denen es in den Wochen nach zunächst komplikationslosem LAA-Verschluss zur Verletzung benachbarter Strukturen kam.¹¹² Beispielsweise existieren mehrere Fallberichte, in denen es durch das LAA-Verschluss-Device zur mechanischen Durchstoßung der LAA-Wand durch

Deviceanteile und darauffolgenden Verletzung der benachbarten Pulmonalarterie kam.¹¹³

Die bessere Auflösung der cCTA geht jedoch mit einer relevanten Strahlenbelastung einher. Durch die Verwendung moderner Geräte lässt sich diese jedoch deutlich reduzieren.¹¹⁴ Aufgrund des meist fortgeschrittenen Alters kann man jedoch kritisch argumentieren, dass die Strahlenbelastung bei in der Regel einmaliger Durchführung eher zu vernachlässigen ist. Gleichzeitig stellt die Verwendung eines jodhaltigen Kontrastmittels vor allem im fortgeschrittenen Alter und bei bestehenden Vorerkrankungen (z.B. Schilddrüsenüberfunktion, eingeschränkte Nierenfunktion und Überempfindlichkeit) ein zusätzliches Risiko dar.¹¹⁵ In diesem Fall ist eine ausführliche Anamnese und Diagnostik wichtig, um das individuelle Risiko einzuschätzen.

Im Gegensatz zur TEE besteht bei Durchführung einer CT-Untersuchung nicht regelmäßig der Bedarf einer Analgosedierung, die in einem morbidem Kollektiv mit einem Risiko für respiratorische und kardiovaskuläre Komplikationen einhergeht.¹¹⁶ Dadurch kommt es im Anschluss an die cCTA zu einer kürzeren Überwachungsperiode, was folglich mit einem höheren Komfort für den Patienten einhergeht. Es ist daher wichtig, den Benefit des zusätzlichen Informationsgewinnes mit den Risiken und den höheren Kosten für eine CT-Untersuchung abzuwägen.

Für die Analyse im Rahmen klinischer Studien bringt die cCTA eine hohe Bildqualität, ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit bei Folgeuntersuchungen und eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Patienten mit sich. Außerdem ist die Untersuchung unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers und lässt sich dadurch standardisierter durchführen als die TEE.¹¹⁷

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass die cCTA und die Verwendung des LOVE-Algorithmus alle wichtigen Informationen für die Analyse nach interventionellem LAA-Verschluss offenbaren. Unter Berücksichtigung der Risiken, Strahlenbelastung und Belastung durch das Kontrastmittel ist die Untersuchung zeitsparend und sicher durchzuführen. Daher empfehlen wir vor allem bei Studienpatienten die cCTA zu bevorzugen, um dadurch wertvolle empirische Daten zu sammeln, die anschließend die Effektivität und Sicherheit des interventionellen LAA-Verschlusses positiv beeinflussen könnten.

4.3 Auswirkung auf die Expression kardialer Biomarker

Die Untersuchungen zeigten einen signifikanten Anstieg der MR-proANP-Werte sechs Monate nach interventionellem LAA-Verschluss, während die anderen analysierten Biomarker (hsTNI, hsTNT, NT-proBNP) keine Veränderung aufwiesen. Da das LAA einen wichtigen Bildungsort für ANP darstellt, wirft sich die Frage auf, wie die Implantation eines LAA-Verschlussystems zu einer vermehrten Expression von MR-proANP führen kann.¹¹⁸

Die konstanten Werte für kardiale Biomarker bei stabiler Herzfunktion mit Ausnahme von MR-proANP lassen darauf schließen, dass die interventionelle Implantation eines LAA-Verschluss-Devices keinen Einfluss auf diese Stoffwechselwege hat. Der signifikante Anstieg von MR-proANP könnte dagegen durch eine persistierende Verformung des Devices während der Herzaktion erklärt werden, die als Dehnung auf die Wand des LAA übertragen wird und dadurch die Freisetzung von MR-proANP stimuliert. Eine Kompression des Devices von ca. 10-15% ist empfohlen um einen anhaltend stabilen Sitz zu garantieren.¹¹⁹ Eben diese Kompression resultiert in einem Druck auf die Wand des LAA. Eine physiologische Funktion des LAA besteht darin mit Ausschüttung von ANP auf erhöhten intravasalen Druck zu reagieren. Die Verformung des Devices könnte einen erhöhten intravasalen Druck imitieren und dadurch die vermehrte Sekretion auslösen.

Zum Zeitpunkt des Follow-Ups ist bei einem Großteil der Patienten von einer unvollständigen Neoendothelialisierung auszugehen. Außerdem ist es unklar, welcher Teil der Leaks sich im Verlauf noch verschließt. Bei einer höheren Rate von vollständig vom Blutstrom abgetrennten LAA könnten sich daher die beschriebenen Einflüsse auf die Expression kardialer Biomarker umkehren. Daher wäre es interessant, diese Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt, z.B. ein und zwei Jahre nach Intervention, zu wiederholen.

Eine erhöhte Ausschüttung von ANP könnte durch Steigerung der Diurese und Natriurese, sowie Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems auch positive Effekte auf Blutdruck und Herzinsuffizienz mit sich bringen.¹²⁰ Die genannten Effekte machen sich experimentelle Vasopeptidasehemmer zur Therapie von arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz zu Nutze.¹²¹ Umgekehrt eignet sich ANP jedoch auch als negativ prognostischer Biomarker zur Einschätzung der Überlebenszeit bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.¹²²

Die beschriebenen Ergebnisse zeigen, dass der interventionelle LAA-Verschluss bis zum Follow-Up nicht zu einer vollständigen Okklusion des LAA führt. Die hormonelle Funktion des LAA bleibt erhalten. Daher ist es wichtig durch gezielte Analysen die positiven und negativen Aspekte der veränderten Biomarker-Ausschüttung weiter zu untersuchen. In dieser Studie zeigten die Patienten im Verlauf weder eine signifikante Verschlechterung noch Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik oder der allgemeinen Belastbarkeit. Entsprechend könnten die veränderten Werte auch nur eine geringe oder gar keine klinische Relevanz haben.

Untersucht wurden lediglich vier geläufige kardiale Biomarker. Potentiell könnte der interventionelle LAA-Verschluss jedoch auch weitere Stoffwechselwege beeinflussen. Aus diesem Grund wäre eine Analyse weiterer Biomarker, zum Beispiel von Metaboliten, interessant, um die pathophysiologischen Aspekte des LAA-Verschlusses tiefergehend zu untersuchen.

4.4 Studienlimitierungen

Die vorliegende Studie wurde observierend und monozentrisch durchgeführt. Die Patientenrekrutierung erfolgte in verschiedenen, größtenteils kardiologisch spezialisierten Abteilungen. Der dadurch entstehende Patientenpool könnte durch Vorerkrankungen, Charakteristiken und Voreingenommenheit der behandelnden Ärzte beeinflusst sein. Durch fehlende Randomisierung ist es nicht auszuschließen, dass die Zuteilung der Devices durch Patientencharakteristiken und Anatomie beeinflusst wurde. Das verhältnismäßig kleine Kollektiv von 58 Patienten lässt nur eingeschränkt Rückschlüsse auf seltene Ereignisse, wie z.B. Dislokationen, schwere Komplikationen und den Einfluss des interventionellen LAA-Verschlusses auf verschiedene Organsysteme zu. Daher sind größere Studien notwendig, um eben diese Aspekte weiterführend zu untersuchen. Außerdem müssen die verschiedenen Aspekte der Studie (Klinik, Bildgebung, Biomarker) durch gezielte Fragestellungen weiter untersucht werden, um die beschriebenen Ergebnisse zu verifizieren und weiter zu spezifizieren.

Sowohl die Ergebnisse der Bildgebung als auch der kardialen Biomarker sind auf den Beobachtungszeitraum bis zum ersten Follow-Up (6 Monate) beschränkt. Die Ergebnisse generieren weitere Hypothesen, die durch das vorliegende Studiendesign nicht beantwortet werden konnten. Daher ist eine Verlängerung des

Nachbeobachtungszeitraums mit zusätzlichen Untersuchungszeitpunkten für zukünftige Studien sinnvoll.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach interventionellem LAA-Verschluss eine breite Auswahl von klinischen, radiologischen und laborchemischen Parametern erhoben, die potentiell Einfluss auf die direkte oder langfristige Effektivität und Sicherheit dieser Prozedur nehmen. Insgesamt wurden 58 Patienten vom Screening bis zum klinischen Follow-Up nach sechs Monaten intensiv betreut.

Die häufigste Indikation für den interventionellen LAA-Verschluss waren Blutungsereignisse, die eine Beendigung der OAK erforderlich machten. Verwendet wurden 30 Watchman-Devices und 28 Amplatzer Cardiac Plug / Amulet. Bei 98% der Patienten konnte das LAA erfolgreich verschlossen werden, ohne dass sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Devices zeigten. Im Rahmen von Intervention und postinterventionellem Aufenthalt traten sechs ungünstige Ereignisse auf (respiratorische Insuffizienz, Deviceembolie, Blutungen \geq BARC 3a). Die postinterventionelle Antikoagulation wurde mit einer DAPT für sechs Monate durchgeführt und beim Vorliegen von zusätzlichen Blutungsrisiken individuell angepasst. Insgesamt müssen sowohl bei Indikationsstellung als auch postinterventionell vorliegende Blutungs- und Thrombembolierisiken gegeneinander abgewogen werden, um für jeden einzelnen Patienten ein individuell optimiertes Therapiekonzept zu erstellen.

In dieser Analyse konnte der Einfluss der LAA-Morphologie auf den interventionellen LAA-Verschluss untermauert werden. So wiesen die Implantationsparameter Unterschiede auf, die vor allem die Implantation bei vorliegender Chicken-Wing-Morphologie komplizierter darstellen, ohne jedoch signifikanten Einfluss auf die prozedurale Erfolgsquote zu nehmen. Insgesamt konnte im Vergleich mit Metaanalysen eine sehr positive Erfolgsquote bei vergleichbar geringen Komplikationsraten erreicht werden. Zum Follow-Up zeigte sich eine Reduktion des Blutungsrisikos und vollständige Schlaganfallprävention.

Durch strukturierte Betrachtung per cCTA konnte mit dem „LAA Occluder View for post-implantation Evaluation“ (LOVE) ein effektiver und reproduzierbarer Bildgebungsalgorithmus zur Darstellung aller wichtigen Aspekte nach interventionellem LAA-Verschluss erstmals entwickelt werden. Anhand von sechs

beschrieben Schritten lässt sich sowohl das Watchman- als auch das ACP-Device verlässlich in drei Ebenen darstellen. Mithilfe des LOVE ist es möglich, schnell und untersucherunabhängig die Qualität des interventionellen LAA-Verschlusses zu beurteilen und kritische Fehler auszuschließen. Beschrieben wurde außerdem die einfache und strukturierte Analyse der klinisch relevanten Fragestellungen: Lage zu benachbarten Strukturen, Peri-Device-Leak, inkomplette Lobusabdeckung und Neoendothelialisierung. Mit dem LOVE stellt die Verwendung eines modernen CT-Gerätes zur Kontrolle des interventionellen LAA-Verschlusses eine wertvolle Alternative zur vorwiegend verwendeten TEE dar. Die cCTA bietet auf Kosten der Strahlenbelastung und höheren Kosten eine bessere und verlässlichere Darstellung aller entscheidenden Faktoren in Kombination mit geringerer zeitlicher und physischer Belastung für den Patienten.

Die Expression kardialer Biomarker zeigte einen signifikanten Anstieg von MR-proANP, während NT-proBNP und die Troponine unverändert blieben. Dieser Anstieg könnte durch die mechanische Stimulation des Vorhofohr-Endokards durch das Device während der Herzaktivität ausgelöst werden. ANP spielt eine wichtige Rolle im Wasser und Elektrolythaushalt, weswegen es bereits als Ziel für die medikamentöse Blutdruckeinstellung erwogen wurde. Ob dieser Anstieg jedoch positive oder nachteilige Wirkung mit sich bringt, konnte im Rahmen dieser Studie nicht beantwortet werden. Ein weiterer Faktor ist die progrediente Neoendothelialisierung des verschlossenen LAA entlang des Devices, sodass nach vollständigem Verschluss die Ausschüttung von MR-proANP zurückgehen könnte.

Zusammenfassend konnten im Rahmen dieser Studie vielfältige neue Erkenntnisse zum interventionellen LAA-Verschluss gewonnen, sowie Hypothesen für weitere Untersuchungen aufgestellt werden. Die weiterführende Analyse beschriebener Ergebnisse kann in Zukunft zur weiteren Verbesserung und Ausweitung der Indikation dieser modernen Therapieoption in der interventionellen Kardiologie beitragen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Thambidorai, SK, Murray, RD, Parakh, K, Shah, TK, Black, IW, Jasper, SE, Li, J, Apperson-Hansen, C, Asher, CR, Grimm, RA, Klein, AL, investigators, A: Utility of transesophageal echocardiography in identification of thrombogenic milieu in patients with atrial fibrillation (an ACUTE ancillary study). *Am J Cardiol*, 96: 935-941, 2005.
2. Beinart, R, Heist, EK, Newell, JB, Holmvang, G, Ruskin, JN, Mansour, M: Left atrial appendage dimensions predict the risk of stroke/TIA in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 22: 10-15, 2011.
3. Lip, GY, Lowe, GD, Rumley, A, Dunn, FG: Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J*, 73: 527-533, 1995.
4. Al-Saady, NM, Obel, OA, Camm, AJ: Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*, 82: 547-554, 1999.
5. Handke, M, Harloff, A, Hetzel, A, Olschewski, M, Bode, C, Geibel, A: Left atrial appendage flow velocity as a quantitative surrogate parameter for thromboembolic risk: determinants and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation--a transesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral ischemia. *J Am Soc Echocardiogr*, 18: 1366-1372, 2005.
6. Lip, GY, Nieuwlaat, R, Pisters, R, Lane, DA, Crijns, HJ: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 137: 263-272, 2010.
7. Kirchhof, P, Benussi, S, Kotecha, D, Ahlsson, A, Atar, D, Casadei, B, Castella, M, Diener, HC, 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, De Caterina, R, Deftereos, S, Dobrev, D, Ferro, JM, Filippatos, G, Fitzsimons, D, Gorenek, B, Guenoun, M, Hohnloser, SH, Kolh, P, Lip, GY, 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*, 37: 2893-2962, 2016.
8. 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, HC, Joyner, CD, Wallentin, L, Committee, R-LS, Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 361: 1139-1151, 2009.
 9. Granger, CB, Alexander, JH, McMurray, JJ, 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, FW, Zhu, J, Wallentin, L, Committees, A, Investigators: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365: 981-992, 2011.
 10. 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, KA, Califf, RM, Investigators, RA: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365: 883-891, 2011.
 11. Hart, RG, Pearce, LA, Aguilar, MI: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 146: 857-867, 2007.
 12. Cox, JL, Schuessler, RB, D'Agostino, HJ, Jr., Stone, CM, Chang, BC, Cain, ME, Corr, PB, Boineau, JP: The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 101: 569-583, 1991.
 13. 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, Krumdordf, U, Scherer, D: Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation*, 105: 1887-1889, 2002.
 14. 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*, 64: 1-12, 2014.

15. Holmes, DR, Jr., Doshi, SK, Kar, S, Price, MJ, Sanchez, JM, Sievert, H, Valderrabano, M, Reddy, VY: Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 65: 2614-2623, 2015.
16. Xu, H, Xie, X, Wang, B, Ma, S, Wang, F: Efficacy and Safety of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Contemporary Studies. *Heart Lung Circ*, 25: 1107-1117, 2016.
17. Zoni-Berisso, M, Lercari, F, Carazza, T, Domenicucci, S: Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*, 6: 213-220, 2014.
18. Ball, J, Carrington, MJ, McMurray, JJ, Stewart, S: Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*, 167: 1807-1824, 2013.
19. Zoni-Berisso, M, Filippi, A, Landolina, M, Brignoli, O, D'Ambrosio, G, Maglia, G, Grimaldi, M, Ermini, G: Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *Am J Cardiol*, 111: 705-711, 2013.
20. Nattel, S, Harada, M: Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 63: 2335-2345, 2014.
21. Davis, RC, Hobbs, FD, Kenkre, JE, Roalfe, AK, Iles, R, Lip, GY, Davies, MK: Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace*, 14: 1553-1559, 2012.
22. Gladstone, DJ, Spring, M, Dorian, P, Panzov, V, Thorpe, KE, Hall, J, Vaid, H, O'Donnell, M, Laupacis, A, Cote, R, Sharma, M, Blakely, JA, Shuaib, A, Hachinski, V, Coutts, SB, Sahlas, DJ, Teal, P, Yip, S, Spence, JD, Buck, B, Verreault, S, Casaubon, LK, Penn, A, Selchen, D, Jin, A, Howse, D, Mehdiratta, M, Boyle, K, Aviv, R, Kapral, MK, Mamdani, M, Investigators, E, Coordinators: Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*, 370: 2467-2477, 2014.
23. Boriani, G, Laroche, C, Diemberger, I, Fantecchi, E, Popescu, MI, Rasmussen, LH, Sinagra, G, Petrescu, L, Tavazzi, L, Maggioni, AP, Lip, GY: Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*, 128: 509-518 e502, 2015.

24. Wynn, GJ, Todd, DM, Webber, M, Bonnett, L, McShane, J, Kirchhof, P, Gupta, D: The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*, 16: 965-972, 2014.
25. Steg, PG, Alam, S, Chiang, CE, Gamra, H, Goethals, M, Inoue, H, Krapf, L, Lewalter, T, Merioua, I, Murin, J, Naditch-Brule, L, Ponikowski, P, Rosenqvist, M, Silva-Cardoso, J, Zharinov, O, Brette, S, Neill, JO, Realise, AFi: Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart*, 98: 195-201, 2012.
26. Svennberg, E, Engdahl, J, Al-Khalili, F, Friberg, L, Frykman, V, Rosenqvist, M: Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*, 131: 2176-2184, 2015.
27. Hess, PL, Kim, S, Fonarow, GC, Thomas, L, Singer, DE, Freeman, JV, Gersh, BJ, Ansell, J, Kowey, PR, Mahaffey, KW, Chan, PS, Steinberg, BA, Peterson, ED, Piccini, JP, Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation, P, Investigators: Absence of Oral Anticoagulation and Subsequent Outcomes Among Outpatients with Atrial Fibrillation. *Am J Med*, 130: 449-456, 2017.
28. Hsu, JC, Maddox, TM, Kennedy, KF, Katz, DF, Marzec, LN, Lubitz, SA, Gehi, AK, Turakhia, MP, Marcus, GM: Oral Anticoagulant Therapy Prescription in Patients With Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Stroke Risk: Insights From the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol*, 1: 55-62, 2016.
29. Martinez, C, Katholing, A, Wallenhorst, C, Freedman, SB: Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study. *Thromb Haemost*, 115: 31-39, 2016.
30. 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*, 98: 946-952, 1998.
31. Sherif, HM: The developing pulmonary veins and left atrium: implications for ablation strategy for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 44: 792-799, 2013.
32. Regazzoli, D, Ancona, F, Trevisi, N, Guarracini, F, Radinovic, A, Oppizzi, M, Agricola, E, Marzi, A, Sora, NC, Della Bella, P, Mazzone, P: Left Atrial

- Appendage: Physiology, Pathology, and Role as a Therapeutic Target. *Biomed Res Int*, 2015: 205013, 2015.
33. Su, P, McCarthy, KP, Ho, SY: Occluding the left atrial appendage: anatomical considerations. *Heart*, 94: 1166-1170, 2008.
 34. Veinot, JP, Harrity, PJ, Gentile, F, Khandheria, BK, Bailey, KR, Eickholt, JT, Seward, JB, Tajik, AJ, Edwards, WD: Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation*, 96: 3112-3115, 1997.
 35. Wang, Y, Di Biase, L, Horton, RP, Nguyen, T, Morhanty, P, Natale, A: Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21: 973-982, 2010.
 36. Beigel, R, Wunderlich, NC, Ho, SY, Arsanjani, R, Siegel, RJ: The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*, 7: 1251-1265, 2014.
 37. Di Biase, L, Natale, A, Romero, J: Thrombogenic and Arrhythmogenic Roles of the Left Atrial Appendage in Atrial Fibrillation. *Circulation*, 138: 2036-2050, 2018.
 38. Freixa, X, Tzikas, A, Basmadjian, A, Garceau, P, Ibrahim, R: The chicken-wing morphology: an anatomical challenge for left atrial appendage occlusion. *J Interv Cardiol*, 26: 509-514, 2013.
 39. Barbier, P, Solomon, SB, Schiller, NB, Glantz, SA: Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation*, 100: 427-436, 1999.
 40. Maybrook, R, Pillarisetti, J, Yarlagadda, V, Gunda, S, Sridhar, AR, Deibert, B, Afzal, MR, Reddy, M, Atkins, D, Earnest, M, Ferrell, R, Nath, J, Kanmanthareddy, A, Bommana, S, Johnson, R, Koripalli, SR, Dawn, B, Lakkireddy, D: Electrolyte and hemodynamic changes following percutaneous left atrial appendage ligation with the LARIAT device. *J Interv Card Electrophysiol*, 43: 245-251, 2015.
 41. Chapeau, C, Gutkowska, J, Schiller, PW, Milne, RW, Thibault, G, Garcia, R, Genest, J, Cantin, M: Localization of immunoreactive synthetic atrial natriuretic factor (ANF) in the heart of various animal species. *J Histochem Cytochem*, 33: 541-550, 1985.

42. Lewis, R, Sprayberry, S, Ghobrial, R, Peirce, C, Verani, R, Corriere, JN, Jr.: Effect of atrial natriuretic peptide on urine flow and glomerular filtration during acute renal allograft rejection. *J Urol*, 150: 1010-1013, 1993.
43. Zabalgoitia, M, Halperin, JL, Pearce, LA, Blackshear, JL, Asinger, RW, Hart, RG: Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 31: 1622-1626, 1998.
44. Koh, KK, Song, JH, Kwon, KS, Park, HB, Baik, SH, Park, YS, In, HH, Moon, TH, Park, GS, Cho, SK, et al.: Comparative study of efficacy and safety of low-dose diltiazem or betaxolol in combination with digoxin to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation: randomized crossover study. *Int J Cardiol*, 52: 167-174, 1995.
45. Khand, AU, Rankin, AC, Martin, W, Taylor, J, Gemmell, I, Cleland, JG: Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol*, 42: 1944-1951, 2003.
46. Elkayam, U: Calcium channel blockers in heart failure. *Cardiology*, 89 Suppl 1: 38-46, 1998.
47. Clemo, HF, Wood, MA, Gilligan, DM, Ellenbogen, KA: Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*, 81: 594-598, 1998.
48. Chevalier, P, Durand-Dubief, A, Burri, H, Cucherat, M, Kirkorian, G, Touboul, P: Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 41: 255-262, 2003.
49. Singh, SN, Fletcher, RD, Fisher, SG, Singh, BN, Lewis, HD, Deedwania, PC, Massie, BM, Colling, C, Lazzeri, D: Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*, 333: 77-82, 1995.
50. Singh, BN, Connolly, SJ, Crijns, HJ, Roy, D, Kowey, PR, Capucci, A, Radzik, D, Aliot, EM, Hohnloser, SH, Euridis, Investigators, A: Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*, 357: 987-999, 2007.
51. Alboni, P, Botto, GL, Baldi, N, Luzi, M, Russo, V, Gianfranchi, L, Marchi, P, Calzolari, M, Solano, A, Baroffio, R, Gaggioli, G: Outpatient treatment of recent-

- onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*, 351: 2384-2391, 2004.
52. Al-Khatib, SM, Allen LaPointe, NM, Chatterjee, R, Crowley, MJ, Dupre, ME, Kong, DF, Lopes, RD, Povsic, TJ, Raju, SS, Shah, B, Kosinski, AS, McBroom, AJ, Sanders, GD: Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*, 160: 760-773, 2014.
53. Roy, D, Talajic, M, Nattel, S, Wyse, DG, Dorian, P, Lee, KL, Bourassa, MG, Arnold, JM, Buxton, AE, Camm, AJ, Connolly, SJ, Dubuc, M, Ducharme, A, Guerra, PG, Hohnloser, SH, Lambert, J, Le Heuzey, JY, O'Hara, G, Pedersen, OD, Rouleau, JL, Singh, BN, Stevenson, LW, Stevenson, WG, Thibault, B, Waldo, AL, Atrial, F, Congestive Heart Failure, I: Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 358: 2667-2677, 2008.
54. Kotecha, D, Holmes, J, Krum, H, Altman, DG, Manzano, L, Cleland, JG, Lip, GY, Coats, AJ, Andersson, B, Kirchhof, P, von Lueder, TG, Wedel, H, Rosano, G, Shibata, MC, Rigby, A, Flather, MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative, G: Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*, 384: 2235-2243, 2014.
55. Pathak, RK, Middeldorp, ME, Lau, DH, Mehta, AB, Mahajan, R, Twomey, D, Alasady, M, Hanley, L, Antic, NA, McEvoy, RD, Kalman, JM, Abhayaratna, WP, Sanders, P: Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 64: 2222-2231, 2014.
56. Scheuermeyer, FX, Grafstein, E, Heilbron, B, Innes, G: Emergency department management and 1-year outcomes of patients with atrial flutter. *Ann Emerg Med*, 57: 564-571 e562, 2011.
57. Steinberg, JS, Sadaniantz, A, Kron, J, Krahn, A, Denny, DM, Daubert, J, Campbell, WB, Havranek, E, Murray, K, Olshansky, B, O'Neill, G, Sami, M, Schmidt, S, Storm, R, Zabalgoitia, M, Miller, J, Chandler, M, Nasco, EM, Greene, HL: Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*, 109: 1973-1980, 2004.
58. Falsetti, L, Viticchi, G, Tarquinio, N, Silvestrini, M, Capeci, W, Balloni, A, Catozzo, V, Gentile, A, Pellegrini, F: CHA2DS2-VASc in the prediction of early atrial

- fibrillation relapses after electrical or pharmacological cardioversion. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 15: 636-641, 2014.
59. Wilber, DJ, Pappone, C, Neuzil, P, De Paola, A, Marchlinski, F, Natale, A, Macle, L, Daoud, EG, Calkins, H, Hall, B, Reddy, V, Augello, G, Reynolds, MR, Vinekar, C, Liu, CY, Berry, SM, Berry, DA, ThermoCool, AFTI: Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 303: 333-340, 2010.
60. Jones, DG, Haldar, SK, Hussain, W, Sharma, R, Francis, DP, Rahman-Haley, SL, McDonagh, TA, Underwood, SR, Markides, V, Wong, T: A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 61: 1894-1903, 2013.
61. Kuck, KH, Hoffmann, BA, Ernst, S, Wegscheider, K, Treszl, A, Metzner, A, Eckardt, L, Lewalter, T, Breithardt, G, Willems, S, Gap, AFAl: Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 9: e003337, 2016.
62. Ganesan, AN, Shipp, NJ, Brooks, AG, Kuklik, P, Lau, DH, Lim, HS, Sullivan, T, Roberts-Thomson, KC, Sanders, P: Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*, 2: e004549, 2013.
63. Kim, R, Baumgartner, N, Clements, J: Routine left atrial appendage ligation during cardiac surgery may prevent postoperative atrial fibrillation-related cerebrovascular accident. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 145: 582-589; discussion 589, 2013.
64. Link, KP: The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*, 19: 97-107, 1959.
65. Petersen, P, Boysen, G, Godtfredsen, J, Andersen, ED, Andersen, B: Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*, 1: 175-179, 1989.
66. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet*, 343: 687-691, 1994.

67. Verhoef, TI, Redekop, WK, Daly, AK, van Schie, RM, de Boer, A, Maitland-van der Zee, AH: Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Br J Clin Pharmacol*, 77: 626-641, 2014.
68. Hasan, SS, Teh, KM, Ahmed, SI, Chong, DW, Ong, HC, Naina, B: Quality of life (QoL) and International Normalized Ratio (INR) control of patients attending anticoagulation clinics. *Public Health*, 129: 954-962, 2015.
69. Pisters, R, Lane, DA, Nieuwlaat, R, de Vos, CB, Crijns, HJ, Lip, GY: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 138: 1093-1100, 2010.
70. Giugliano, RP, Ruff, CT, Braunwald, E, Murphy, SA, Wiviott, SD, Halperin, JL, Waldo, AL, Ezekowitz, MD, Weitz, JI, Spinar, J, Ruzylo, W, Ruda, M, Koretsune, Y, Betcher, J, Shi, M, Grip, LT, Patel, SP, Patel, I, Hanyok, JJ, Mercuri, M, Antman, EM, Investigators, EA-T: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 369: 2093-2104, 2013.
71. Ruff, CT, Giugliano, RP, Braunwald, E, Hoffman, EB, Deenadayalu, N, Ezekowitz, MD, Camm, AJ, Weitz, JI, Lewis, BS, Parkhomenko, A, Yamashita, T, Antman, EM: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 383: 955-962, 2014.
72. Eikelboom, JW, Connolly, SJ, Brueckmann, M, Granger, CB, Kappetein, AP, Mack, MJ, Blatchford, J, Devenny, K, Friedman, J, Guiver, K, Harper, R, Khder, Y, Lobbmeyer, MT, Maas, H, Voigt, JU, Simoons, ML, Van de Werf, F, Investigators, R-A: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, 369: 1206-1214, 2013.
73. Madden, JL: Resection of the left auricular appendix; a prophylaxis for recurrent arterial emboli. *J Am Med Assoc*, 140: 769-772, 1949.
74. Ailawadi, G, Gerdisch, MW, Harvey, RL, Hooker, RL, Damiano, RJ, Jr., Salamon, T, Mack, MJ: Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 142: 1002-1009, 1009 e1001, 2011.
75. Kanderian, AS, Gillinov, AM, Pettersson, GB, Blackstone, E, Klein, AL: Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 52: 924-929, 2008.

76. Garcia-Fernandez, MA, Perez-David, E, Quiles, J, Peralta, J, Garcia-Rojas, I, Bermejo, J, Moreno, M, Silva, J: Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 42: 1253-1258, 2003.
77. Bayard, YL, Omran, H, Neuzil, P, Thuesen, L, Pichler, M, Rowland, E, Ramondo, A, Ruzyllo, W, Budts, W, Montalescot, G, Brugada, P, Serruys, PW, Vahanian, A, Piechaud, JF, Bartorelli, A, Marco, J, Probst, P, Kuck, KH, Ostermayer, SH, Buscheck, F, Fischer, E, Leetz, M, Sievert, H: PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention*, 6: 220-226, 2010.
78. 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, Krumsdorf, 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*, 46: 9-14, 2005.
79. Reddy, VY, Mobius-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*, 61: 2551-2556, 2013.
80. Tzikas, A, Shakir, S, Gafoor, S, Omran, H, Berti, S, Santoro, G, Kefer, J, Landmesser, U, Nielsen-Kudsk, JE, Cruz-Gonzalez, I, Sievert, H, Tichelbacker, T, Kanagaratnam, P, Nietlispach, F, Aminian, A, Kasch, F, Freixa, X, Danna, P, Rezzaghi, M, Vermeersch, P, Stock, F, Stolcova, M, Costa, M, Ibrahim, R, Schillinger, W, Meier, B, Park, JW: Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*, 11: 1170-1179, 2016.
81. Abualsaud, A, Freixa, X, Tzikas, A, Chan, J, Garceau, P, Basmadjian, A, Ibrahim, R: Side-by-Side Comparison of LAA Occlusion Performance With the Amplatzer Cardiac Plug and Amplatzer Amulet. *J Invasive Cardiol*, 28: 34-38, 2016.

82. Holmes, DR, Reddy, VY, Turi, ZG, Doshi, SK, Sievert, H, Buchbinder, M, Mullin, CM, Sick, P, Investigators, PA: Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 374: 534-542, 2009.
83. Reddy, VY, Doshi, SK, Sievert, H, Buchbinder, M, Neuzil, P, Huber, K, Halperin, JL, Holmes, D, Investigators, PA: Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*, 127: 720-729, 2013.
84. Gangireddy, SR, Halperin, JL, Fuster, V, Reddy, VY: Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: an assessment of net clinical benefit. *Eur Heart J*, 33: 2700-2708, 2012.
85. Wiebe, J, Bertog, S, Franke, J, Wettstein, O, Lehn, K, Hofmann, I, Vaskelyte, L, Sievert, H: Safety of percutaneous left atrial appendage closure with the Amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 83: 796-802, 2014.
86. Sharma, D, Reddy, VY, Sandri, M, Schulz, P, Majunke, N, Hala, P, Wiebe, J, Mraz, T, Miller, MA, Neuzil, P, Mobius-Winkler, S, Sievert, H, Sick, P: Left Atrial Appendage Closure in Patients With Contraindications to Oral Anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*, 67: 2190-2192, 2016.
87. Bass, JL: Transcatheter occlusion of the left atrial appendage--experimental testing of a new Amplatzer device. *Catheter Cardiovasc Interv*, 76: 181-185, 2010.
88. Freixa, X, Chan, JL, Tzikas, A, Garceau, P, Basmadjian, A, Ibrahim, R: The Amplatzer Cardiac Plug 2 for left atrial appendage occlusion: novel features and first-in-man experience. *EuroIntervention*, 8: 1094-1098, 2013.
89. Seronde, MF, Gayat, E, Logeart, D, Lassus, J, Laribi, S, Boukef, R, Sibellas, F, Launay, JM, Manivet, P, Sadoune, M, Nouria, S, Solal, AC, Mebazaa, A, et al: Comparison of the diagnostic and prognostic values of B-type and atrial-type natriuretic peptides in acute heart failure. *Int J Cardiol*, 168: 3404-3411, 2013.
90. Ponikowski, P, Voors, AA, Anker, SD, Bueno, H, Cleland, JG, Coats, AJ, Falk, V, Gonzalez-Juanatey, JR, Harjola, VP, Jankowska, EA, Jessup, M, Linde, C, Nihoyannopoulos, P, Parissis, JT, Pieske, B, Riley, JP, Rosano, GM, Ruilope, LM, Ruschitzka, F, Rutten, FH, van der Meer, P, Authors/Task Force, M: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart

- failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37: 2129-2200, 2016.
91. Roffi, M, Patrono, C, Collet, JP, Mueller, C, Valgimigli, M, Andreotti, F, Bax, JJ, Borger, MA, Brotons, C, Chew, DP, Gencer, B, Hasenfuss, G, Kjeldsen, K, Lancellotti, P, Landmesser, U, Mehilli, J, Mukherjee, D, Storey, RF, Windecker, S: 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 68: 1125, 2015.
92. de Boer, RA, Daniels, LB, Maisel, AS, Januzzi, JL, Jr.: State of the Art: Newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 17: 559-569, 2015.
93. Tabata, T, Oki, T, Yamada, H, Abe, M, Onose, Y, Thomas, JD: Relationship between left atrial appendage function and plasma concentration of atrial natriuretic peptide. *Eur J Echocardiogr*, 1: 130-137, 2000.
94. Majunke, N, Sandri, M, Adams, V, Daehnert, I, Mangner, N, Schuler, G, Moebius-Winkler, S: Atrial and Brain Natriuretic Peptide Secretion After Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage With the Watchman Device. *J Invasive Cardiol*, 27: 448-452, 2015.
95. Hur, J, Kim, YJ, Lee, HJ, Nam, JE, Hong, YJ, Kim, HY, Lee, JW, Choi, BW: Cardioembolic stroke: dual-energy cardiac CT for differentiation of left atrial appendage thrombus and circulatory stasis. *Radiology*, 263: 688-695, 2012.
96. Mehran, R, Rao, SV, Bhatt, DL, Gibson, CM, Caixeta, A, Eikelboom, J, Kaul, S, Wiviott, SD, Menon, V, Nikolsky, E, Serebruany, V, Valgimigli, M, Vranckx, P, Taggart, D, Sabik, JF, Cutlip, DE, Krucoff, MW, Ohman, EM, Steg, PG, White, H: Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 123: 2736-2747, 2011.
97. Lang, RM, Bierig, M, Devereux, RB, Flachskampf, FA, Foster, E, Pellikka, PA, Picard, MH, Roman, MJ, Seward, J, Shanewise, JS, Solomon, SD, Spencer, KT, Sutton, MS, Stewart, WJ, Chamber Quantification Writing, G, American Society of Echocardiography's, G, Standards, C, European Association of, E: Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the

- Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 18: 1440-1463, 2005.
98. 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*, 123: 417-424, 2011.
99. Friberg, L, Rosenqvist, M, Lip, GY: Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*, 33: 1500-1510, 2012.
100. Cruz-Gonzalez, I, Perez-Rivera, A, Lopez-Jimenez, R, Rodriguez-Collado, J, Martin-Moreiras, J, Cascon, M, Arribas, A, Gomez, JC, Maree, AO, Martin-Luengo, C: Significance of the learning curve in left atrial appendage occlusion with two different devices. *Catheter Cardiovasc Interv*, 83: 642-646, 2014.
101. 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. *EuroIntervention*, 10: 1109-1125, 2015.
102. Santoro, G, Meucci, F, Stolcova, M, Rezzaghi, M, Mori, F, Palmieri, C, Paradossi, U, Pastormerlo, LE, Rosso, G, Berti, S: Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*, 11: 1188-1194, 2016.
103. Kubo, S, Mizutani, Y, Meemook, K, Nakajima, Y, Hussaini, A, Kar, S: Incidence, Characteristics, and Clinical Course of Device-Related Thrombus After Watchman Left Atrial Appendage Occlusion Device Implantation in Atrial Fibrillation Patients. *JACC Clin Electrophysiol*, 3: 1380-1386, 2017.
104. Reddy, VY, Sievert, H, Halperin, J, Doshi, SK, Buchbinder, M, Neuzil, P, Huber, K, Whisenant, B, Kar, S, Swarup, V, Gordon, N, Holmes, D, Committee, PAS, Investigators: Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*, 312: 1988-1998, 2014.
105. Aminian, A, Lalmand, J, Tzikas, A, Budts, W, Benit, E, Kefer, J: Embolization of left atrial appendage closure devices: A systematic review of cases reported with the watchman device and the amplatzer cardiac plug. *Catheter Cardiovasc Interv*, 86: 128-135, 2015.

106. Reddy, VY, Doshi, SK, Kar, S, Gibson, DN, Price, MJ, Huber, K, Horton, RP, Buchbinder, M, Neuzil, P, Gordon, NT, Holmes, DR, Jr., Prevail, Investigators, PA: 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*, 70: 2964-2975, 2017.
107. Holmes, DR, Jr., Doshi, SK, Kar, S, Price, MJ, Sanchez, JM, Sievert, H, Valderrabano, M, Reddy, VY: Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 65: 2614-2623, 2015.
108. Lancaster, TR, Singer, DE, Sheehan, MA, Oertel, LB, Maraventano, SW, Hughes, RA, Kistler, JP: The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med*, 151: 1944-1949, 1991.
109. Alli, O, Doshi, S, Kar, S, Reddy, V, Sievert, H, Mullin, C, Swarup, V, Whisenant, B, Holmes, D, Jr.: Quality of life assessment in the randomized PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) trial of patients at risk for stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 61: 1790-1798, 2013.
110. 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*, 59: 923-929, 2012.
111. Romero, J, Husain, SA, Kelesidis, I, Sanz, J, Medina, HM, Garcia, MJ: Detection of left atrial appendage thrombus by cardiac computed tomography in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6: 185-194, 2013.
112. Sepahpour, A, Ng, MK, Storey, P, McGuire, MA: Death from pulmonary artery erosion complicating implantation of percutaneous left atrial appendage occlusion device. *Heart Rhythm*, 10: 1810-1811, 2013.
113. Zwirner, J, Bayer, R, Hadrich, C, Bollmann, A, Klein, N, Dressler, J, Ondruschka, B: Pulmonary artery perforation and coronary air embolism-two fatal outcomes

- in percutaneous left atrial appendage occlusion. *Int J Legal Med*, 131: 191-197, 2017.
114. Meyer, M, Haubenreisser, H, Schoepf, UJ, Vliegenthart, R, Leidecker, C, Allmendinger, T, Lehmann, R, Sudarski, S, Borggreffe, M, Schoenberg, SO, Henzler, T: Closing in on the K edge: coronary CT angiography at 100, 80, and 70 kV-initial comparison of a second- versus a third-generation dual-source CT system. *Radiology*, 273: 373-382, 2014.
115. Stacul, F, van der Molen, AJ, Reimer, P, Webb, JA, Thomsen, HS, Morcos, SK, Almen, T, Aspelin, P, Bellin, MF, Clement, O, Heinz-Peer, G, Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital, R: Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*, 21: 2527-2541, 2011.
116. Hahn, RT, Abraham, T, Adams, MS, Bruce, CJ, Glas, KE, Lang, RM, Reeves, ST, Shanewise, JS, Siu, SC, Stewart, W, Picard, MH, American Society of, E, Society of Cardiovascular, A: Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Anesth Analg*, 118: 21-68, 2014.
117. Popescu, BA, Andrade, MJ, Badano, LP, Fox, KF, Flachskampf, FA, Lancellotti, P, Varga, A, Sicari, R, Evangelista, A, Nihoyannopoulos, P, Zamorano, JL, European Association of, E, Document, R, Derumeaux, G, Kasprzak, JD, Roelandt, JR: European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 10: 893-905, 2009.
118. Patti, G, Pengo, V, Marcucci, R, Cirillo, P, Renda, G, Santilli, F, Calabro, P, De Caterina, AR, Cavallari, I, Ricottini, E, Parato, VM, Zoppellaro, G, Di Gioia, G, Sedati, P, Cicchitti, V, Davi, G, Golia, E, Pariggiano, I, Simeone, P, Abbate, R, Prisco, D, Zimarino, M, Sofi, F, Andreotti, F, De Caterina, R, Working Group of Thrombosis of the Italian Society of, C: The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism. *Eur Heart J*, 2016.
119. Bergmann, MW, Landmesser, U: Left atrial appendage closure for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: rationale, devices in clinical development and insights into implantation techniques. *EuroIntervention*, 10: 497-504, 2014.

120. Harris, PJ, Thomas, D, Morgan, TO: Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. *Nature*, 326: 697-698, 1987.
121. Klapholz, M, Thomas, I, Eng, C, Iteld, BJ, Ponce, GA, Niederman, AL, Bilsker, M, Heywood, JT, Synhorst, D: Effects of omapatrilat on hemodynamics and safety in patients with heart failure. *Am J Cardiol*, 88: 657-661, 2001.
122. Volpe, M, Francia, P, Tocci, G, Rubattu, S, Cangianiello, S, Elena Rao, MA, Trimarco, B, Condorelli, M: Prediction of long-term survival in chronic heart failure by multiple biomarker assessment: a 15-year prospective follow-up study. *Clin Cardiol*, 33: 700-707, 2010.

7 PUBLIKATIONEN

7.1 Erstautorenschaften

- Behnes M*, **Sartorius B***, Wenke A, Lang S, Hoffmann U, Borggrefe M, Roth T, Triebel J, Bertsch T, Akin I: *Percutaneous Closure of Left Atrial Appendage affects Mid-Term Release of MR-proANP*; Sci Rep 2017 Aug 22;7(1):9028
- **Sartorius B**, Behnes M, Ünsal M, Hoffmann U, Lang S, Mashayekhi K, Borggrefe M, Akin I: *Arterial access-site complications after use of a vascular closure device related to puncture height*; BMC Cardiovasc Disord. 2017 Feb 16;17(1):64

*geteilte Erstautorenschaft

7.2 Koautorenschaften

- Baumann S, Behnes M, **Sartorius B**, Becher T, El-Battrawy I, Fastner C, Ansari U, Loßnitzer D, Mashayekhi K, Henzler T, Schoenberg SO, Borggrefe M, Akin I: *Follow-up of iatrogenic aorti-coronary „Dunning“ dissections by cardiac computed tomography imaging*; BMC Med Imaging 2017 Dec 21; 17(1):64
- Fastner C, Behnes M, **Sartorius B**, Wenke A, El-Battrawy I, Ansari U, Gill IS, Borggrefe M, Akin I: *Procedural success and intra-hospital outcome related to left atrial appendage morphology in patients that receive an interventional left atrial appendage closure*; Clinical Cardiology 2017 Aug; 40(8):566-674
- Fastner C, Behnes M, **Sartorius B**, Borggrefe M, Akin I: *Veno-venous double lasso pull- and push technique for transseptal retrieval of an embolized Watchman occluder*; Cardiovasc Revasc Med 2016 Apr-May; 17(3):206-8
- Behnes M, Akin I, **Sartorius B**, Fastner C, El-Battrawy I, Borggrefe M, Haubenreisser H, Meyer M, Schoenberg SO, Henzler T: *--LAA Occluder View for post-implantation Evaluation (LOVE) – standardized imaging proposal evaluating implanted left atrial appendage occlusion devices by cardiac computed tomography*; BMC Med Imaging 2016 Mar 24;16:25

- Fastner C, Behnes M, **Sartorius B**, Yildiz M, Mashayekhi K, El-Battrawy I, Lehmann R, Baumann S, Becher T, Borggreffe M, Akin I: *Left atrial appendage morphology, echocardiographic characterization, procedural data and in-hospital outcome of patients receiving left atrial appendage occlusion device implantation: a prospective observational study*; BMC Cardiac Disord. 2016 Jan 28; 16:25

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Sartorius, Benjamin
Geburtsdatum: 16.09.1991
Geburtsort: Mons (Belgien)
Familienstand: ledig
Vater: Wolfgang Sartorius, Facharzt für Allgemeinmedizin
Mutter: Regine Sartorius (geb. Muxfeldt), Bankfachwirtin

SCHULISCHER WERDEGANG

2002 – 2010 Fördegymnasium Flensburg
06/2010 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

2011 - 2018 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät
Mannheim der Universität Heidelberg
09/2013 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
04/2017 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
05/2018 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)
06/2018 Approbation

BERUFLICHER WERDEGANG

Seit 07/2018 Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
am Städtischen Klinikum Karlsruhe

9 DANKSAGUNG

Zunächst danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Martin Borggrefe für die Möglichkeit meine Promotion mit dieser Studie in der von ihm geleiteten Klinik durchführen zu können und die Unterstützung über die vergangenen Jahre.

Herrn Prof. Dr. med. Ibrahim Akin gebührt besonderer Dank für die Möglichkeit unter seiner Obhut an dieser Studie mitzuarbeiten und meine Promotion in der I. Medizinischen Klinik der Fakultät für Medizin Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg durchzuführen.

Besonders möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Michael Behnes für die zeitintensive Betreuung und kontinuierliche freundliche Unterstützung über die letzten Jahre, sowie die geduldige Durchsicht und die vielen konstruktiven Hinweise bezüglich meiner Dissertation bedanken.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Christian Fastner für die langjährige produktive Zusammenarbeit an diesem Projekt, sowie die ständige Unterstützung bei der Erhebung und im Umgang mit den Daten.

Für die zeitintensive Unterstützung bei der Probenbearbeitung und Hilfestellung bei statistischen und methodischen Fragen möchte ich außerdem Herrn Dr. rer. nat. Siegfried Lang hervorheben.

Des Weiteren gebührt Prof. Dr. med. Thomas Bertsch und Prof. Dr. med. Thomas Henzler mein Dank für die interdisziplinäre Zusammenarbeit bei der Erarbeitung verschiedener Aspekte und die fachliche Beratung.

Bei den Mitarbeiter/-innen des Studienbüros der I. Medizinischen Klinik und des medizinischen Archivs möchte ich mich für die geduldige Unterstützung bedanken. Ein herzlicher Dank gilt außerdem den Mitarbeiter/-innen der kardiologischen Ambulanz und des Herzkatheterlabors, die mir jederzeit in Termin-, Material- und Patientenangelegenheiten zur Seite standen.

Abschließend möchte ich noch Susanne und Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Zaiß, sowie meinen Eltern, meiner Schwester und meiner ganzen lieben Familie danken, die mich jederzeit und in allen Belangen tatkräftig unterstützt haben, sowie immer an meiner Seite standen. Besonders auch Anna Gerres, die mich seit Studienbeginn begleitet hat und bei der Erstellung dieser Arbeit jederzeit mit Rat zur Seite stand.