

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Sicherheit und Effektivität des perkutanen Verschlusses des linken Herzohres
zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Adrian Seidel

aus Brandenburg an der Havel

Datum der Promotion: 2. März 2018

Anmerkung zu Vorabpublikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung angenommen:

Seidel A, Parwani AS, Krackhardt F, Huemer M, Attanasio P, Haverkamp W, Pieske B, Boldt LH. Safety and efficacy of catheter-based left atrial appendage closure in patients with contraindications for long-term anticoagulation. *Minerva Cardioangiol* 2017; DOI: 10.23736/S0026-4725.17.04425-5

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	III
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	4
2.1 Vorhofflimmern	4
2.2 Thrombenbildung und ischämische Schlaganfälle	4
2.3 Antithrombotische Therapie	7
2.3.1 Effektivität und Sicherheit der Antithrombotischen Therapie	7
2.3.2 Probleme der antithrombotischen Behandlung	10
2.4 Verschluss des linken Herzohres	12
2.4.1 Mögliche Patientengruppen	13
2.4.2 Studienlage	13
2.4.3 Studien mit alternativem Medikationsregime	15
2.4.4 Leitlinien	16
2.4.5 Herleitung der Fragestellung	16
2.5 Fragestellung	17
3 Material und Methoden	18
3.1 Datenerhebung	18
3.2 Verwendete Skalen	18
3.3 Studienprotokoll	20
3.3.1 Implantationsprozedere	20
3.3.2 Definition der Endpunkte	21
3.3.3 Verlaufsprotokoll und Erhebung der Endpunkte	23
3.4 Statistische Auswertung	24
3.4.1 Bildung von Analysegruppen	24
3.4.2 Statistische Analyse	25

4 Ergebnisse	27
4.1 Populationsbeschreibung	27
4.2 Implantation	29
4.2.1 Implantationserfolg	29
4.2.2 Interventionsassoziierte Komplikationen (primärer Sicherheitsendpunkt)	29
4.3 Verlauf bis zum Kontroll-TEE	30
4.3.1 Device-assoziierte Komplikationen (sekundärer Sicherheitsendpunkt)	32
4.3.2 Vorhersagewert der TEE-Parameter auf die Thrombenbildung	33
4.3.3 Parasytemischer Fluss und Protrusion des Verschlusssystems	33
4.4 Langfristiger Verlauf	34
4.4.1 Medikationsverläufe	35
4.4.2 Schwere Blutungen (Tertiärer Sicherheitsendpunkt)	35
4.4.3 Einfluss des Alters bei Implantation auf das Blutungsrisiko	39
4.4.4 Einfluss der Medikation auf das Blutungsrisiko	41
4.4.5 Thrombembolische Ereignisse (Effektivitätspunkt)	41
5 Diskussion	43
5.1 Ergebnisbewertung	43
5.1.1 Studienpopulation	43
5.1.2 Interventionsassoziierte Komplikationen und Thrombenbildung	44
5.1.3 Bedeutung der TEE-Parameter	46
5.1.4 Blutungs- und Insultrate	48
5.1.5 Einflussfaktoren auf die Blutungsrate	51
5.2 Limitationen	52
5.3 Schlussfolgerung	54
5.4 Ausblick und weitere Forschung	54
6 Literaturverzeichnis	56
7 Eidesstattliche Versicherung	66
8 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen	67
9 Lebenslauf	68
10 Publikationsliste	69
11 Danksagung	70

Abkürzungsverzeichnis

ACP	Amplatzer Cardiac Plug TM
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
ACT	Activated Clotting Time
ASAP	Akronym für die „Acetylsalicylic Acid Plavix Feasibility Study with Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology“- Studie
ASS	Acetylsalicylsäure
CE	Conformité Européenne
CHADS ₂	Risikostratifikationsschema für Schlaganfälle bei Vorhofflimmern; Akronym für Congestive heart failure, Hypertension, Age >75 Jahre, Diabetes mellitus, Stroke/TIA/thrombemboly
CHA ₂ DS ₂ VASc	Risikostratifikationsschema für Schlaganfälle bei Vorhofflimmern; Akronym für Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75 Jahre, Diabetes mellitus, Stroke/TIA/Thrombemboly, Vascular disease, Age 65-74, Sex = feminin
CT	Computertomographie
DOAK	direkte orale Antikoagulation / Antikoagulanzen, bezogen auf ihre direkte Wirkung auf die Gerinnungsfaktoren Thrombin oder Xa; alternativ als neue orale Antikoagulanzen oder als non- Vitamin - K orale Antikoagulanzen bezeichnet
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions
EHRA	European Heart Rhythm Association
EHRA-Score	Vierstufiges Schema zur Erhebung der Symptomschwere bei Vorhofflimmern
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
HR	Hazard Ratio
95%-KI	95% - Konfidenzintervall
INR	International Normalized Ratio
ISTH	International Society On Thrombosis and Haemostasis
NITINOL	Akronym für Nickel Titanium Naval Ordnance Laboratory (nach der entsprechenden Forschungseinrichtung), Formgedächtnis-Legierung aus Nickel und Titan
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
OR	Odds Ratio
PASS	Akronym für Position, Anchor, Size und Seal
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PLAATO	Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion
PREVAIL	„Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy“- Studie
PROTECT-AF	„Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTion in Patients with Atrial Fibrillation“- Studie
Q _{0.25} , Q _{0.75}	25. und 75. Perzentile
RCT	Randomized Controlled/Clinical/Comparative Trial

RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SE	Standard Error, Standardfehler
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TIA	Transiente ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiografie
TTR	Time in Therapeutic Range

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Zusammensetzung der Risiko-Scores	19
Tabelle 2. Patientencharakteristika der vier Analysegruppen.....	28
Tabelle 3. Vergleich der Merkmale von Patienten mit und ohne Antikoagulation	31
Tabelle 4. Einflussfaktoren auf die Rate des tertiären Sicherheitsendpunkts	39
Tabelle 5. Komplikationsraten verschiedener Vergleichsstudien.....	44
Tabelle 6. Rate schwerer Blutungen in HAS-BLED – Validierungsstudien	48
Tabelle 7. Thrombembolie-Raten geeigneter Vergleichsstudien.....	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Typisierung der Herzohranatomie.	6
Abbildung 2. Verschluss-Devices.....	13
Abbildung 3. Beobachtungsverlauf	27
Abbildung 4. Medikation der Patienten mit erfolgreicher Implantation.....	30
Abbildung 5. Hazardkurven für schwere Blutungen nach Medikation	36
Abbildung 6. Verläufe der Patienten mit schweren Blutungen	38
Abbildung 7. Hazardkurven für schwere Blutungen in Abhängigkeit vom Alter	40

1 Zusammenfassung

Die dauerhafte Antikoagulation zur Thrombembolieprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern ist insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko in Ihrer Anwendung limitiert. Als Alternative steht der interventionelle Verschluss des linken Herzohres zur Verfügung. Ziel dieser Beobachtungsstudie ist es, die Sicherheit und Effektivität des Verfahrens bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine dauerhafte Antikoagulation sowie hohem Thrombembolierisiko im klinischen Alltag zu evaluieren.

118 Patienten mit Vorhofflimmern (47 weiblich, 71 männlich) und Kontraindikationen für die dauerhafte Antikoagulation unterzogen sich von 2010 bis 2015 in unserer Klinik einem Implantationsversuch. Das mediane Alter bei Implantation betrug 75 Jahre, der CHA₂DS₂VASc-Score 4,9 und der HAS-BLED-Score 4,3 Punkte. Das mediane Follow-up betrug 447 ± 406 Tage. Der primäre Sicherheitsendpunkt umfasste die interventionsassoziierten Komplikationen, der sekundäre Sicherheitsendpunkt die durch die Kontroll-TEE erhobenen Device-assoziierten Komplikationen und der tertiäre Sicherheitsendpunkt alle schweren Blutungen entsprechend der Definition der International Society on Thrombosis and Hemostasis. Der kombinierte Effektivitätspunkt umfasste ischämische Insulte, transitorisch-ischämische Attacken (TIA) und / oder systemische Embolien.

Bei 112 Patienten (95%) konnte das linke Herzohr erfolgreich verschlossen werden (97 Boston Scientific Watchman™ Occluder , 13 St. Jude Medical Amplatzer™ Cardiac Plug, ein Amplatzer™ PFO Occluder, ein Amplatzer Amulet™). Die Komplikationsrate betrug 3,4%. Nach erfolgreicher Implantation erhielten die Patienten entweder eine duale Thrombozytenaggregationshemmung allein (n= 50) oder eine orale Antikoagulation bzw. Therapie mit einem niedermolekularen Heparin (n= 62). Nach ca. 6 Wochen erfolgte eine Verlaufskontrolle mittels transösophagealer Echokardiografie (TEE). Bei positivem Implantationsergebnis konnte die Antikoagulation zugunsten einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung abgesetzt bzw. die initial duale auf eine einfache Thrombozytenaggregationshemmung reduziert werden. Die orale Antikoagulation konnte in 88% der Patienten bis zum Ende des Follow-ups abgesetzt werden.

Bei 7 der 112 erfolgreich implantierten Patienten traten nach der Implantation insgesamt 11 schwere Blutungen auf. Davon ereigneten sich vier unter ASS-Monotherapie, zwei unter Tripletherapie, zwei unter ASS plus niedermolekularem Heparin, zwei unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung und eine unter ASS plus DOAK. Patienten über 80 Jahre hatten ein 8,7fach höheres Risiko schwere Blutungen zu erleiden als Patienten unter 80 Jahre

(95%-KI 1,12 - 67,42; p=0,039). Ein Patient ohne Antikoagulation erlitt innerhalb der ersten 45 Tage nach Implantation eine TIA.

Durch einen Verschluss des linken Herzohres konnte das Auftreten thrombembolischer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern effektiv verhindert werden. Blutungskomplikationen waren im Kollektiv von Patienten mit Kontraindikationen gegen eine dauerhafte Antikoagulation dennoch häufig. Insbesondere bei älteren Patienten (über 80-Jährige) sollte eine weniger intensive Antikoagulation erwogen werden.

Abstract

This study aimed to evaluate percutaneous left atrial appendage occlusion (LAAC) in a real world scenario in patients with non-rheumatic atrial fibrillation, contraindications for long-term anticoagulation and a high thromboembolic risk.

LAAC was attempted in 118 patients (47 women, 71 men) between 2010 and 2015 in our clinic. The mean age, HAS-BLED and CHA₂DS₂VASc score were 75 years (SD 8.35yrs), 4.3 and 4.9, respectively. Median follow-up was 447 days (P₂₅=183d, P₇₅=789d). The primary safety endpoint was defined as clinical relevant procedural complications, the secondary safety endpoint as device-related complications including thrombus formation. The tertiary safety endpoint contained all major bleedings according to the International Society on Thrombosis and Haemostasis. The combined efficacy endpoint included ischemic strokes, transitory ischemic attacks (TIA) and systemic embolisms.

Devices were successfully implanted in 95% of the patients (Boston Scientific Watchman™ device n=97, St. Jude Medical Amplatzer™ Cardiac Plug or Amulet™ n=14, Amplatzer™ PFO Occluder n=1). The procedural complication rate was 3.4%. After successful intervention, either a therapy with anticoagulants (n=62) or dual antiplatelet therapy (DAPT, n=50) was prescribed temporarily. Medication was reduced if implantation proved satisfying in a 6-week follow-up transesophageal echocardiography, which was the case in 79% of these patients. At the end of the follow-up, 88% of were able to discontinue oral anticoagulation.

During follow-up, one patient suffered a TIA (0.6%/year). No other efficacy event was observed. 11 major bleedings occurred (6.6%/year): one each under DAPT plus vitamin K antagonist, DAPT plus rivaroxaban, acetylsalicylic acid (ASA) plus rivaroxaban, two under

DAPT, two under ASA plus low molecular weight heparin, and four under ASA only. Patients older than 80 years had a more than 8-fold higher risk for major bleedings than younger patients.

In our analysis, catheter-based LAA occlusion prevented thromboembolisms with high efficacy. Major bleedings were however still common in patients with, but also without anticoagulation, independent from time course. A less intense antithrombotic treatment can be discussed in such patients, especially in those older than 80 years.

2 Einleitung

2.1 Vorhofflimmern

Mit einer Prävalenz von 1-2% in der europäischen Bevölkerung ist das Vorhofflimmern die häufigste Form der Arrhythmie und betrifft ca. 6 Millionen Europäer ¹. Die Prävalenz nimmt mit steigendem Alter zu (0,1% der Unter-55-Jährigen, 3,8% der Über-60-Jährigen, und 9% der Über-80-Jährigen, und 17,8% der Über-85-Jährigen ^{2,3}). Die höchste Inzidenz findet sich mit jährlich 21 Diagnosestellungen pro 1000 Patienten in der Altersgruppe der 80- bis 84- Jährigen ³. Aufgrund des demografischen Wandels wird eine Verdopplung bis Verdreifachung der Anzahl an Betroffenen in den nächsten fünfzig Jahren erwartet ². Männer haben ein etwa 1,5fach höheres Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln als Frauen ⁴.

Klinisch äußert sich das Vorhofflimmern am häufigsten mit Dyspnoe und Müdigkeit, Palpitationen, Brustschmerzen, aber auch in Präsynkopen und Synkopen ⁵. In einer europaweiten Erhebung durch die ESC präsentierten sich allerdings 31% der Menschen mit Vorhofflimmern asymptomatisch. Nur die Hälfte dieser Patienten gab an, jemals Symptome verspürt zu haben ⁶. Selbst bei Patienten mit bereits diagnostiziertem persistierendem Vorhofflimmern zeigt etwa ein Drittel der Betroffenen keine Symptome ⁷. Aus diesem Grund erfolgt eine Diagnosestellung oft erst nach bereits aufgetretenen Komplikationen, wie beispielsweise ischämischen Schlaganfällen ⁸.

Nach Erstdiagnose rezidiert das Vorhofflimmern in 10% der Fälle innerhalb des ersten Jahres, in jedem weiteren Jahr in durchschnittlich 5% der Fälle ⁹. Remittiert das Vorhofflimmern innerhalb von einer Woche spontan (meist innerhalb der ersten 48 Stunden, danach mit geringerer Wahrscheinlichkeit), wird dies als paroxysmales Vorhofflimmern definiert. Ist dazu eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion nötig bzw. hält das Vorhofflimmern länger als sieben Tage an, handelt es sich um ein persistierendes Vorhofflimmern. Bei permanentem Vorhofflimmern wird die Situation vom Arzt und dem Patienten akzeptiert und der Versuch einer Rhythmisierung nicht weiter verfolgt ¹.

2.2 Thrombenbildung und ischämische Schlaganfälle

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein um das Fünffache erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, als Patienten ohne Vorhofflimmern ¹⁰. Schlaganfälle, die durch Vorhofflimmern ausgelöst wurden, sind meist schwerer im Verlauf und enden häufiger letal ¹¹.

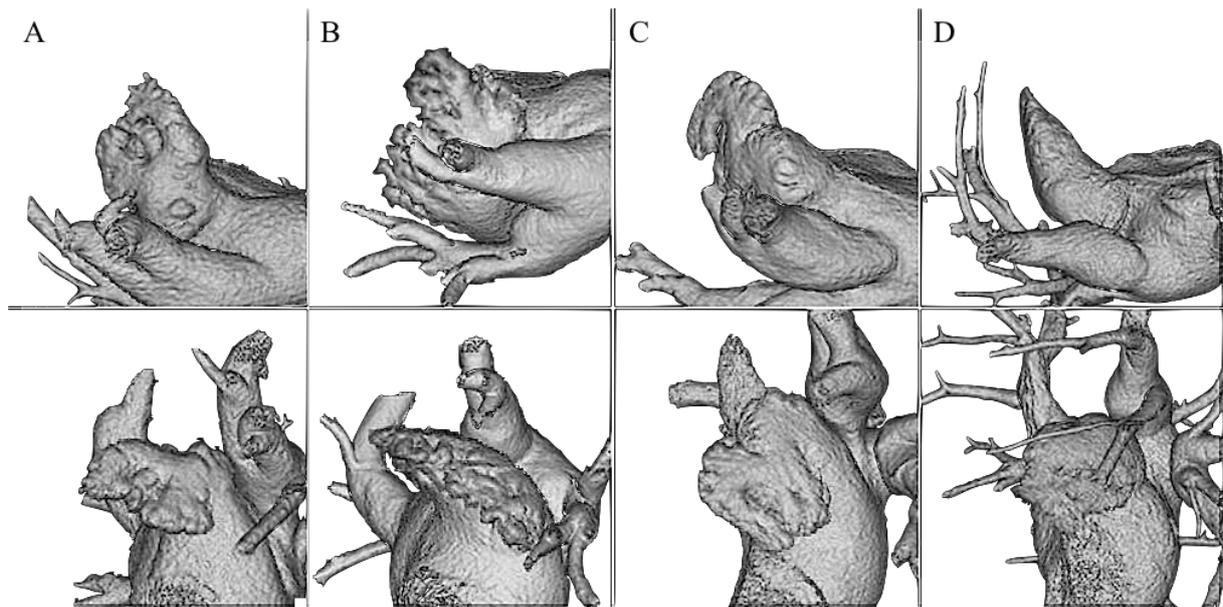
Zu den wichtigen anamnestischen Risikofaktoren für Thrombembolien zählt das Vorhandensein von transitorisch-ischämischen Attacken (TIA) und / oder Schlaganfällen in der Anamnese¹². Das relative Risiko für einen weiteren Schlaganfall beträgt für diese Patienten 2,5 (95%-KI 1,8 - 3,5) im Vergleich zu jenen ohne bereits stattgehabtem Schlaganfall¹². Patienten mit Hypertonie als Begleiterkrankung haben ein etwa um 50% erhöhtes Risiko im Vergleich zu Patienten mit normalem Blutdruck (RR=2,0; 95%-KI 1,6 - 2,5)¹². Gleiches gilt auch für Patienten mit Diabetes Mellitus (RR=1,7; 95%-KI 1,4 - 2,0)¹². Weitere Faktoren sind das weibliche Geschlecht, Herzinsuffizienz bzw. linksventrikuläre Insuffizienz, Niereninsuffizienz und vaskuläre Erkrankungen (wie etwa Atherosklerose der Koronarien oder der Aorta)¹². Zudem erhöht sich mit steigendem Alter das Schlaganfallrisiko (RR 1,5 pro Dekade; 95%-KI 1,3 - 1,7)¹².

Die Ausprägung des Vorhofflimmerns übt nur einen geringen Einfluss aus: Es besteht ein ähnliches Risiko unter paroxysmalem Vorhofflimmern einen Schlaganfall zu erleiden wie bei permanentem Vorhofflimmern (HR = 1,07; 95%-KI 0,71 - 1,61)¹³. Zudem kann es auch schon innerhalb der ersten drei Tage nach Einsetzen des Vorhofflimmerns zur Thrombenbildung kommen¹⁴.

In Autopsien, Operationen und transösophagealen Echokardiografien detektierte man zusammen bei durchschnittlich 17% der Patienten mit nichtrheumatischem Vorhofflimmern mindestens einen Thrombus¹⁵. Die überwiegende Mehrzahl dieser Thromben (91%) fand man im linken Herzohr^{14, 15}.

Das linke Herzohr ist ein aus der Fetalperiode stammender Anhang des linken Atriums¹⁶. Aufgrund seiner anatomischen Struktur mit mehr oder weniger engem Lumen ist es zur Blutstasis prädestiniert: Ein komplex aufgebautes Herzohr mit mehreren Teilungen tendiert deutlich stärker zur Thrombenbildung als ein einfach aufgebautes Herzohr¹⁷. Teilweise werden verschiedene morphologische Erscheinungsbilder beschrieben, dazu gehören Windsock, Cactus, Cauliflower, oder Chicken Wing¹⁸ (siehe Abb. 1). In etwa 50% der Autopsien teilt sich das Herzohr in zwei Kammern¹⁹. Je komplexer das Herzohr aufgebaut ist, desto geringer sind die Blutfluss-Geschwindigkeiten während der Austreibungsphase¹⁷. Die Flussgeschwindigkeit innerhalb des Herzohres stellt einen aussagekräftigen Marker für die Entstehung von Thromben und Thrombembolien dar^{20, 21}. Außerdem zeigte sich bei dem Versuch, die Auswurfsleistung isoliert für das linke Herzohr darzustellen, dass eine verminderte Kontraktions- und Dilatations- Fähigkeit des Herzohres mit vermehrter Thrombenbildung assoziiert ist²².

Abbildung 1. Typisierung der Herzohranatomie. Spalte A) Cactus, B) Cauliflower, C) Chicken Wing, D) Windsock.



Modifizierte Abbildung aus 'Anatomical characteristics of the left atrial appendage in cardiogenic stroke with low CHADS₂ scores.', Kimura et al 2013

Neben dem direkten Thrombennachweis und der Flussgeschwindigkeit im Herzohr kann die echokardiografische Darstellung von Spontankontrast als Risikomarker für Thrombembolien herangezogen werden²³. Während die Darstellung eines Thrombus mit einem positiv prädiktiven Wert von 0,73 das Auftreten von Schlaganfällen vorhersagt (Relatives Risiko 2,4; 95%-KI 0,9 - 6,9; $p = 0,09$ ²⁴), scheint das Ausbleiben von Spontankontrast mit einem negativ prädiktiven Wert von 0,84 einen Schlaganfall auszuschließen²⁵. Bei Flussgeschwindigkeiten über 55 cm/s ist das Auftreten von Thromben oder Spontankontrast sehr unwahrscheinlich (negativ prädiktiver Wert jeweils 1,0 bzw. 0,99)²³.

Abgesehen von den morphologischen Eigenschaften des Herzohres kommen beim Vorhofflimmern auch histopathologische Eigenschaften im Sinne einer Virchow'schen Trias zum Tragen²⁶. Dazu zählen Veränderungen der Flusseigenschaften des Blutes, ein endothelialer Schaden des Vorhof- und Herzohr- Endokards mit entsprechenden funktionellen Beeinträchtigungen („rough endocardium“)²⁷ und eine veränderte Gerinnbarkeit aufgrund abweichender Interaktionen zwischen bestimmten Blutbestandteilen^{21, 27-31}.

2.3 Antithrombotische Therapie

Die antithrombotische Therapie bildet neben der Frequenz- und Rhythmus-Kontrolle eine wichtige Säule bei der Behandlung des Vorhofflimmerns. Ihre Indikation sollte möglichst frühzeitig erörtert werden. Sie wird laut ESC-Leitlinien als Prävention vor thromboembolischen Insulten bei allen Patienten empfohlen, die nicht in die Gruppe der Niedrigrisiko-Patienten fallen. Zur Niedrigrisikogruppe gehören alle Patienten unter 65 Jahren, die frei von den folgenden Risikofaktoren sind: Vorangegangener Schlaganfall, TIA oder systemische Embolie, Herzinsuffizienz, Hypertonus, Diabetes Mellitus, pAVK, Atherosklerose der Aorta und vorangegangene Myokardinfarkte¹. Mögliche Wirkstoffgruppen mit antithrombotischem Effekt umfassen Vitamin K - Antagonisten (Cumarine), Faktor II- und Faktor Xa- Hemmer (direkte orale Antikoagulanzen wie Dabigatran, Apixaban oder Rivaroxaban), als auch parenteral verwendete Wirkstoffe wie die Heparine¹. Diese Substanzen werden als Antikoagulanzen bezeichnet. In bestimmten Situationen können auch Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. ASS oder P2Y₁₂-Inhibitoren wie Clopidogrel) eingesetzt werden. Die orale Antikoagulation gilt bei oben genannter Indikation als Standardtherapie.

2.3.1 Effektivität und Sicherheit der Antithrombotischen Therapie

Die Wirksamkeit von ASS (50-1300mg täglich) wird in verschiedenen Metaanalysen mit einer relativen Risikoreduktion für ischämische Schlaganfälle von durchschnittlich 21% (95%-KI je nach Studie stark variierend) im Gegensatz zur Placebobehandlung beziffert³²⁻³⁵. Bei der Einnahme von Vitamin K - Antagonisten (Ziel-INR der Studien insgesamt von 1,0 bis 4,5) beobachtete man eine Reduktion der jährlichen Rate ischämischer Schlaganfälle von ca. 4,5% auf 1,4%; dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von etwa 65%^{32,34} (bzw. Odds Ratio in einer Metanalyse 0,34; 95%-KI 0,25-0,46)³⁵.

Schwere Blutungen stellen eine häufige und ernstzunehmende Komplikation der Antikoagulation dar, sodass sie die Sicherheit der Gerinnungshemmung maßgeblich bestimmen³⁶. Die Mehrzahl der Studien zur Erfassung der Rate schwerer Blutungen richtet sich nach dem Subcommittee On Control Of Anticoagulation der ISTH, welches schwere Blutungen wie folgt definiert³⁷:

Blutungen mit einem Hämoglobinabfall von 20g/l innerhalb von 24h, Transfusionsbedarf von mindestens zwei Erythrozytenkonzentraten, letale Blutung oder Blutung kritischer

Lokalisation (intrakranial, intraspinal, intraokular, perikardial, intraartikulär, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom oder retroperitoneal).

Für die Einnahme von ASS kann keine eindeutige Aussage über ein erhöhtes Risiko für *schwere* Blutungen im Placebo-Vergleich getroffen werden, da sich sehr unterschiedliche Angaben in der Literatur finden^{32, 34, 35, 38, 39}. Für die Einnahme von Vitamin K - Antagonisten wird ein OR von 2,35 (95%-KI 1,20 - 4,24) für schwere Blutungen berichtet³⁵. Für Patienten unter Therapie mit Vitamin K - Antagonisten bedeutet dies je nach Güte der INR- Einstellung ein jährliches Risiko für schwere Blutungen von durchschnittlich 2%⁴⁰.

Beim direkten Vergleich des präventiven Effekts von ASS und Vitamin K - Antagonisten zeigte sich je nach Studie eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit ischämischer Schlaganfälle von 36% (OR 0,64; 95%-KI 0,43 - 0,96)³⁵ bzw. einem um bis zu 52% reduzierten HR (HR= 0,48; 95%-KI 0,37 - 0,63)⁴¹ bei der Verwendung von Vitamin K - Antagonisten (Ziel-INR insgesamt 2,0 bis 4,5) im Gegensatz zu ASS (75 - 325mg pro Tag). Das Risiko für schwere Blutungen wird von verschiedenen Meta-Analysen als gleichwertig zu ASS bis hin zu signifikant erhöht bewertet^{34, 35, 41, 42}. Sowohl die ESC als auch die AHA bewerteten die Studienlage dahingehend, dass das erhöhte Blutungsrisiko zugunsten der Thrombembolieprävention in Kauf genommen werden sollte^{1, 43}.

Die Pharmakodynamik der Vitamin K - Antagonisten weist jedoch eine hohe inter- und intrapersonelle Variabilität auf. Diese hängt hauptsächlich mit der Vitamin-K- Zufuhr, verschiedenen genetisch determinierten Metabolisationstypen, dem Alter, Begleiterkrankungen und diversen Interaktionseffekten mit anderen Stoffgruppen zusammen⁴⁴⁻⁴⁸. Zusätzlich besitzen sie ein enges therapeutisches Fenster⁴⁸. In einer Studie zur Evaluierung der benötigten Therapieintensität für Warfarin zeigte sich, dass Patienten mit einem Ziel-INR unter 2,0 ein fast um 50% erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall hatten als Patienten mit INR-Werten über 2,0⁴⁹. Auf der anderen Seite gibt es ab einem INR von 3,5 insbesondere intrakranielle Blutungen zu befürchten⁵⁰. Die adjustierte Gabe und engmaschige Kontrolle des Gerinnungsstatus sollen nach aktuellen Empfehlungen einen INR von 2,0 - 3,0 gewährleisten^{44, 51-53}.

Dem gegenüber unterliegen DOAK aufgrund ihrer Wirkungsweise geringeren Effekt-Schwankungen⁴⁸. Ihr Wirkungsprofil ist durch eine geringere Latenz bis zum Wirkungseintritt gekennzeichnet (2-3 Stunden)⁴⁸. Im Gegensatz zu Vitamin K - Antagonisten kann so auf eine Heparinisierung vor dem Wirkeintritt verzichtet werden⁴³. Wenn eine Dosis nicht eingenommen wird, hat dies allerdings aufgrund der kürzeren Halbwertszeit von ca. 12 Stunden stärkere Beeinträchtigungen der Gerinnungshemmung zur Folge als bei der Warfarintherapie⁴⁸. Bei den DOAK geht man von einer ähnlichen Patienten-Compliance wie unter Warfarintherapie aus^{54, 55}.

Als Antidot für den Fall einer Überdosierung ist kürzlich ein erstes Präparat in der EU zugelassen worden ⁵⁶.

Was die Reduktion von ischämischen Ereignissen unter DOAK betrifft, erweist sich beispielsweise Dabigatran im Vergleich zur oralen Antikoagulation mit Warfarin je nach Dosierung etwas überlegen: Mit der Einnahme von 2x 150mg Dabigatran pro Tag hatten Patienten mit Vorhofflimmern ein um 24% verringertes Risiko für ischämische Schlaganfälle als unter dosisadjustierter Warfarintherapie (64% der Zeit INR= 2-3; RR = 0,76; 95%-KI 0,60 - 0,98; p=0,03) ⁵⁷. Eine Dosis von 2x 110mg Dabigatran pro Tag ergab hier keinen signifikanten Unterschied zu Warfarin hinsichtlich des Risikos für ischämische Schlaganfälle, dafür aber eine Risikoreduktion von 20% für schwere Blutungen (RR = 0,80; 95%-KI 0,69 - 0,93; p=0,003).

Ruff et. al. ⁵⁸ werteten die Ergebnisse der DOAK-Evaluierungsstudien RE-LY (Dabigatran) ⁵⁷, ROCKET-AF ⁵⁹ (Rivaroxaban), ARISTOTLE ⁶⁰ (Apixaban) und ENGAGE ⁶¹ (Edoxaban) in Form einer Meta-Analyse aus. Eine signifikante Überlegenheit gegenüber Warfarin für die Reduktion ischämischer Schlaganfälle konnte nicht beobachtet werden (RR= 0,92; 95%-KI 0,83 - 1,02; p=0,10). Schwere Blutungen kamen bei DOAK im Gegensatz zu Warfarin zu 14% seltener vor (RR 0,86; 95%-KI 0,73 - 1,00; p= 0,06), allerdings erhöhte sich durch DOAK-Einnahme die Rate gastrointestinaler Blutungen um 25% (RR 1,25 95%-KI 1,01 - 1,55, p=0,043). Verglichen mit Aspirin ist das Risiko schwerer Blutungen unter Apixaban mit 13% (95%-KI 0,74-1,75, p=0,57) nicht signifikant erhöht ⁶².

Was die Kombination verschiedener Wirkstoffe betrifft, so berichten Connolly et al. im Aspirin-Arm ihrer ACTIVE- Studie eine relative Risikoreduktion für ischämische Schlaganfälle von 32% (95%-KI 20-43%), wenn täglich 75mg Clopidogrel zusätzlich zu ASS 75-100mg verabreicht wird. Bei der Kombination von ASS und Clopidogrel werden allerdings um 57% erhöhte Blutungswahrscheinlichkeiten im Gegensatz zur ASS-Monotherapie berichtet (1,5% statt 1,0% pro Jahr) ⁶³. Kombiniert man die Thrombozytenaggregationshemmung mit der oralen Antikoagulation, scheint dies laut einer dänischen Registerstudie keinen zusätzlichen Vorteil hinsichtlich der Thrombembolierate zu bewirken als bei einer Monotherapie mit Vitamin K – Antagonisten, hingegen aber zu einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko zu führen. Allerdings wird der klinische Gesamt-Benefit einer Monotherapie mit Vitamin K – Antagonisten wie auch der Kombination aus Thrombozytenaggregationshemmern und Vitamin K – Antagonisten bei Patienten mit einem hohem Thrombembolierisiko als positiv bewertet ³⁹. Der Benefit scheint insbesondere von der Dosierung der oralen Antikoagulation abhängig zu sein. Die Gabe von INR-adjustiertem Warfarin ist einer Therapie mit niedrig dosiertem Warfarin plus ASS mit einer OR von 0,35 (95%-KI 0,21 - 0,59) deutlich überlegen ³⁵.

2.3.2 Probleme der antithrombotischen Behandlung

Der Einsatz von oralen Antikoagulanzen bei Patienten mit Vorhofflimmern setzt eine präzise Abwägung von Schlaganfall- und Blutungsrisiko voraus. Um die Güte der INR-Einstellung zu beurteilen, kann die sog. Time in Therapeutic Range herangezogen werden. Sie bezieht sich auf die empfohlenen INR-Werte von 2 – 3. Doch selbst bei evidenten Empfehlungen über den anzustrebenden INR-Wert besteht das Problem, dass sich die Patienten häufig zu einem erheblichen Teil der Zeit außerhalb des Rahmens ihrer INR-Zielwerte befinden¹. Die TTR beträgt bei realitätsnahen Erhebungen aus dem klinischen Setting nur etwa 50%, was bei der Interpretation der Studienergebnisse zur Effektivität der Vitamin K - Antagonisten berücksichtigt werden sollte^{52, 64}. In einer Stellungnahme der Task Force on Anticoagulants in Heart Disease der ESC und zugrundeliegenden Studien wird eine TTR von über 70% als notwendig erachtet, um einen therapeutischen Nutzen zu erzielen^{65, 66}. Unter einem TTR von ca. 65% existiere kein Benefit für die Patienten bezüglich der Prävention vaskulärer Ereignisse im Vergleich zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung^{52, 67}. Maßnahmen zur Verbesserung der INR-Compliance zeigten oftmals nicht den gewünschten Effekt⁶⁴.

Bei einigen Studien, die teilweise auch unter Real-World- Bedingungen durchgeführt wurden, ergab sich für die Warfarin-Therapie ein umso höherer klinischer Benefit, je höher das Thrombembolie-Risiko ausfiel^{39, 68}. Da sich die Risikofaktoren für Thrombembolien und schwere Blutungsereignisse teilweise überschneiden (siehe Tabelle 1), erhöht sich trotz steigendem Benefit der Thrombembolieprävention oft auch gleichzeitig die Blutungsrate eines Patienten unter der Antikoagulation. Die Konkordanz der Risikofaktoren für Thrombembolien und Blutungen erschwert somit insbesondere bei stark risikobehafteten Patienten die Gratwanderung zwischen zu viel und zu wenig Gerinnungshemmung.

Dem entsprechend stellt die sich verändernde demografische Zusammensetzung der Patientenkollektive einen weiteren problematischen Faktor dar². Bei älteren Patienten (insbesondere über 80 Jahre) besteht sowohl ein höheres Thrombembolie-Risiko als auch ein erhöhtes Risiko für Blutungen unter oraler Antikoagulation⁶⁹. Vor diesem Hintergrund führen Vitamin K - Antagonisten bei älteren Patienten deutlich häufiger zu stationären Aufnahmen durch Komplikationen als andere Medikamentengruppen⁷⁰. Da immer mehr ältere Patienten mit Vorhofflimmern von Vitamin K - Antagonisten profitieren können, ist ein Anstieg der Blutungsereignisse zu erwarten⁶⁹. Weiterhin werden die sich verändernden Patientencharakteristika möglicherweise zu anderen Studienergebnissen führen^{69, 71}.

Schlussfolgerungen zur Effektivität der Antikoagulation fußen meist auf Patientenkollektiven mit durchschnittlichem Thrombembolie- und Blutungsrisiko, ohne bestimmte Risikofaktoren gesondert zu wichten. Daher sind sie zwar verlässlicher in der Anwendung auf durchschnittliche Patientencharakteristika, allerdings verlieren sie bei gewissen Patientengruppen ihre Gültigkeit. So zeigen bestimmte Patienten rezidivierende thrombembolische Ereignisse auch unter adäquater Antikoagulation oder erfahren wiederkehrende Blutungen, weil deren Risiko von den gängigen Scores nicht erfasst wird⁷². Dies ist bei gewissen Begleiterkrankungen der Fall, wie beispielsweise Tumoren oder entzündlichen Darmerkrankungen^{72, 73}.

Verschiedene Erhebungen zeigen, dass bei etwa einem Drittel der Patienten mit Vorhofflimmern Kontraindikationen gegenüber oralen Antikoagulanzen bestehen und nur etwa 38%- 56% der Patienten ohne Kontraindikationen, die von der oralen Antikoagulation profitieren würden, diese auch erhalten^{74, 75}. Zu den häufigsten Kontraindikationen gehören stattgehabte Blutungen, Demenz, Alkoholismus, Tumoren, ein hohes Sturzrisiko, unkontrollierter Hypertonus oder generelle Non-Compliance der Patienten^{74, 75}. Im Anschluss an das erste Jahr nach Verordnung nahm in einer schwedischen Registerstudie etwa ein Fünftel der Patienten die verordnete orale Antikoagulation nicht mehr ein, und ca. 8% setzen ihre Vitamin K - Antagonisten konsekutive pro Folgejahr ebenfalls selbst ab⁷⁶. Die Non-Compliance dieser Patienten wird dadurch verstärkt, dass selbst bei bereits symptomatisch gewordenen Patienten einzelne Perioden des Vorhofflimmerns symptomfrei verlaufen können, und so das Risiko als weniger präsent empfunden wird⁵².

Was die DOAK betrifft, zeigte sich in der oben genannten RE-LY - Studie eine signifikante Interaktion zwischen Alter und dem Endpunkt Blutung. Während die Rate an extrakraniellen Blutungen bei jüngeren Patienten im Vergleich zur Warfarineinnahme unter Dabigatran sank, gab es bei älteren Patienten eine Tendenz zu erhöhten Raten an extrakraniellen Blutungen⁷⁷. Weiterhin sollten DOAK den aktuellen Leitlinien zufolge nicht bei Patienten mit mittel- bis hochgradigen Mitralklappenstenosen oder mit mechanischen Herzklappenprothesen verwendet werden¹.

Aufgrund der Anwendungseinschränkungen der medikamentösen Antikoagulation beim Vorhofflimmern und der häufigen Lokalisation der Thrombenbildung im Herzohr entwickelte sich die Idee eines mechanischen Herzohrverschlusses. Dieser sollte möglichst patientenschonend minimalinvasiv über einen Katheter durchgeführt werden können⁴³.

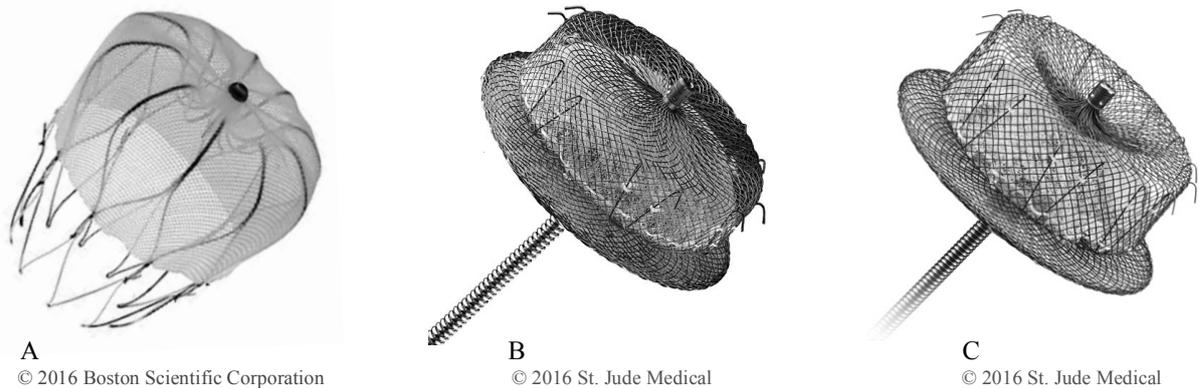
2.4 Verschluss des linken Herzohres

Derzeit sind drei spezifisch konzipierte Systeme verfügbar, mit denen das Herzohr katheterbasiert mechanisch verschlossen werden kann: Das Watchman Device (Boston Scientific, Massachusetts, USA), der Amplatzer Cardiac Plug und sein Nachfolger, das Amplatzer Amulet (beide St. Jude Medical, Minnesota, USA). Alle drei Systeme tragen das CE-Zertifikat und sind in Deutschland für den klinischen Gebrauch bei nicht valvulärem Vorhofflimmern einsetzbar⁷⁸⁻⁸⁰. In den USA wurde am 13. März 2015 als erstes System zum Vorhofohr-Verschluss das Watchman Device zugelassen, in Europa ist es bereits seit 2005 verwendbar^{78, 80-82}. Zum PLAATO- Device waren als erstes klinische Erfahrungen verfügbar, allerdings wurde es aus kommerziellen Gründen wieder vom Markt genommen^{79, 83}. Insbesondere in den Anfängen des interventionellen Herzohrverschlusses oder später auch bei entsprechenden anatomischen Varianten wurden Verschlussysteme verwendet, die aus ihren eigentlichen Anwendungsbereichen entlehnt wurden (sogenannte non-dedicated devices, z.B. der Amplatzer PFO-Okkluder)⁸⁴.

Die Abbildung 2 stellt beispielhaft den Watchman Okkluder (A), den Amplatzer Cardiac Plug (B) und das Amplatzer Amulet (C) dar. Das Watchman Device besteht aus einem schirmförmigen, selbstentfaltendem NITINOL-Rahmen, der atrial-seitig mit einer Polyethylen-Terephthalat-Beschichtung versehen ist^{78, 85}. Es besitzt zehn Fixationshaken um einen möglichst sicheren Halt im Herzohr zu erreichen⁸⁰. Implantiert wird der Okkluder mit einem 14 French / 4,7 mm- Katheter⁷⁸. Der Amplatzer Cardiac Plug (ACP) ist ebenfalls aus einem NITINOL-Netz konstruiert, besteht jedoch aus zwei Hauptkomponenten: Einem distalen, herzhohrständigen Anteil mit sechs paarigen Fixationshaken, und einer proximalen, nach atrial gerichteten Scheibe zur Verdeckung des Herzohr-Ostiums⁸⁰. Bei der neuesten Generation, dem Amplatzer Amulet, wurde unter anderem der distale Anteil verlängert, die proximale Scheibe vergrößert, das Gewinde etwas versenkt und die Anzahl der Fixierungshaken erhöht⁸⁶.

Die jeweiligen Systeme sind in unterschiedlichen Größen verfügbar (Watchman Device für Landezonen mit 17 - 31 mm Durchmesser, Amplatzer Cardiac Plug für 12,6 - 28,5 mm, Amplatzer Amulet 11 - 31 mm)⁸⁰.

Abbildung 2. Verschluss-Devices: A) Watchman Okkluder, B) Amplatzer Cardiac Plug, C) Amplatzer Amulet



2.4.1 Mögliche Patientengruppen

Zur Verwendung eines der Herzohr-Verschlussysteme ergeben sich folgende Patientengruppen, die von einem Verschluss profitieren könnten^{9, 78}: 1) Patienten, bei denen eine Antikoagulation prinzipiell möglich ist. Hier könnte der Herzohrverschluss als Alternative zur Antikoagulation fungieren, falls sich der Herzohrverschluss als effektiver und sicherer herausstellt. 2) Patienten, die eine antithrombotische Therapie benötigen, bei denen eine Antikoagulation aber nicht möglich ist. Dazu gehören Patienten mit Kontraindikationen, wie sie z.B. bei wiederkehrenden oder schweren Blutungen bestehen, deren Ursachen nicht behoben werden können. Diese Indikation umfasst derzeit die größte Patientengruppe unter den Herzohrverschlüssen⁸⁷. 3) Der Herzohrverschluss als Zusatz zur Antikoagulation bei Patienten mit frustraner medikamentöser Prävention, oder als additive Therapie bei Patienten, die sich ohnehin einer interventionellen Maßnahme, z.B. einer Ablation oder einem MitraClip, unterziehen^{88, 89}.

2.4.2 Studienlage

In der randomisiert-kontrollierten PROTECT-AF- Studie⁹⁰ von 2008 wurde der Nutzen und die Sicherheit eines Behandlungsprotokolls mit dem Watchman- Device mit der konventionellen Warfarin-Therapie verglichen. Einschlusskriterien war das Vorliegen von mindestens einem Risikofaktor für thrombembolische Ereignisse und die Einnahmetauglichkeit von Warfarin. Das Behandlungsprotokoll in der Watchman-Gruppe sah nach erfolgreicher Intervention die orale Antikoagulation mit Warfarin vor. Nach 45 Tagen wurde eine transösophageale Echokardiografie (TEE) zur Verlaufskontrolle durchgeführt. Bei Nachweis eines erfolgreichen Verschlusses im TEE

wurde Warfarin durch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung ersetzt. Fanden sich Abweichungen in den TEE-Befunden, wurde Warfarin bis zum nächsten Kontroll-Termin fortgesetzt und konnte daraufhin gegebenenfalls abgesetzt werden. Die Warfarin-Kontrollgruppe erhielt dosisadjustiert Warfarin ohne Änderung des Regimes (INR 2-3, TTR= 66%).

Sowohl die initiale PROTECT-AF-Studie als auch die die Auswertung des Langzeitverlaufs des PROTECT-AF-Protokolls (CAP Registry) ⁹¹ bestätigte die Nichtunterlegenheit der Intervention im Vergleich zur Langzeittherapie mit Vitamin K - Antagonisten hinsichtlich der Rate an Schlaganfällen (ischämisch und hämorrhagisch), systemischen Embolien, und Todesfällen mit kardiovaskulärer oder unbekannter Ursache. Der fehlende Nachweis einer Überlegenheit wurde in der Studie auf die hohe Rate an akuten, prozeduralen Schlaganfällen zurückgeführt. Bei der Berechnung des Gesamt-Benefits als Verhältnis aus den entsprechenden Nutzen- und Sicherheitsendpunkten aus den PROTECT-AF - Studien zeigte der Herzohrverschluss bei einem hohen Thrombembolierisiko und als Sekundärprävention bei bereits stattgehabtem Insult den größten Nutzen im Vergleich zur Warfarin-Behandlung ⁹². Als weiterer Punkt wird im Verlauf der Studie eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität beschrieben als im Zuge der Warfarin-Therapie ⁹³.

Eine zweite Studie mit vergleichbarem Design ist die PREVAIL- Studie von 2014 ⁹⁴. Sie konnte hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod und systemische Embolie im Gegensatz zur PROTECT-AF - Studie lediglich eine Nicht-Unterlegenheit ab dem achten Behandlungstag nachweisen, obwohl die Rate an prozeduralen Sicherheits-Ereignissen im Vergleich zur PROTECT-AF-Studie gesenkt werden konnten.

In der Literatur häufig zu findende Kritikpunkte an diesen Studien sind unter anderem das verhältnismäßig geringe Thrombembolie-Risiko der eingeschlossenen Patienten, die Limitationen einer Nicht-Unterlegenheits-Analyse als Vergleichskriterium, und die hohe Komplikationsrate der Intervention ⁷⁹. Aufgrund der Einschlusskriterien und des Behandlungsplans mit Vitamin K - Antagonisten ermöglichen die Studien zudem keine Aussage über den Nutzen des Verfahrens bei Patienten mit Kontraindikationen für eine langfristige orale Antikoagulation. Weiterhin sollte die Rolle der Parameter zur Beurteilung des erfolgreichen Verschlusses im Kontroll-TEE und ihr Vorhersagewert (insbesondere die Grenzwerte der parasystemischen Flussbreite) noch präzisiert werden ⁹.

2.4.3 Studien mit alternativem Medikationsregime

Die Frage, ob ein gänzlicher Verzicht auf Vitamin K – Antagonisten in der Frühphase nach LAA-Verschluss vertretbar ist, untersuchte unter anderem die ASAP-Studie⁹⁵. In dieser Studie wurden Patienten mit mindestens einem Risikofaktor für thrombembolische Ereignisse und Kontraindikationen gegenüber Vitamin K - Antagonisten eingeschlossen. Diesen Patienten wurde nach erfolgreicher Implantation des Watchman- Devices dauerhaft Aspirin, und bis zum ersten Kontroll-TEE nach drei Monaten zusätzlich Clopidogrel oder Ticlopidin verschrieben. Die Schlaganfallrate lag nur geringfügig über der Warfarin-Kohorte in der PROTECT-AF - Studie, sodass das Watchman- Device laut ASAP-Studie auch sicher ohne die postinterventionelle Gabe von Warfarin implantiert werden kann. Diese Schlussfolgerung findet sich auch in mehreren kleineren Studien⁹⁶⁻¹⁰⁰.

Entsprechende Ergebnisse zu Nutzen und Sicherheit für den Amplatzer Cardiac Plug beruhen weniger auf großen randomisiert kontrollierten Studien, sondern vielmehr auf einer Vielzahl kleinerer Studien^{84, 101-104}. Eine kanadische Studie¹⁰² untersuchte die Auswirkungen eines Medikationsprotokolls ohne orale Antikoagulanzen mit dem Amplatzer Cardiac Plug bei Patienten mit gleichzeitig hohem Thrombembolie- und Blutungsrisiko und beobachtete eine gleichfalls hohe Effektivität und Sicherheit des Protokolls bei diesen Patienten. Auch diese Studien legen somit nahe, dass der Verzicht auf eine Antikoagulation bei diesen Patienten durchaus praktikabel ist^{73, 78}.

Erste Ergebnisse zum Vergleich des Amplatzer Cardiac Plug mit der neueren Generation des Amplatzer Amulet zeigen eine etwas (nicht signifikant) verringerte Rate prozeduraler Komplikationen⁸⁶. Häufig geäußerte Kritikpunkte an den Studien sind in erster Linie der Mangel einer Vergleichsgruppe und an Vergleichen mit DOAK^{79, 95}.

Als generelle Erwägung sollte auch bedacht werden, dass der Herzohrverschluss als mechanisches Verfahren darauf abzielt, nur einen Teil der pathophysiologischen Umstände für das Auftreten von Schlaganfällen zu beseitigen. Indem er nur jenen Anteil der Thrombenbildung beeinflusst, der im linken Herzohr stattfindet, werden andere Entstehungskonzepte (z.B. die Vorstellungen eines hyperkoagulativen Status) nicht berücksichtigt. Mit der zusätzlichen medikamentösen Antikoagulation kann darauf jedoch eingegangen werden. Obwohl es nicht zur Fragestellung dieser Analyse gehört, sollte bedacht werden, dass die medikamentöse antithrombotische Therapie auch anderweitige präventive Eigenschaften unter den Risikopatienten ausübt, beispielsweise bei der Entwicklung von Thrombosen oder einer koronaren Herzerkrankung.

2.4.4 Leitlinien

Die aktualisierten Leitlinien der ESC von 2016 beinhalten die Intervention als Möglichkeit bei Patienten mit Kontraindikationen für die dauerhafte orale Antikoagulation (Empfehlungsgrad 2b)¹. Laut Consensus Statement der EHRA / EAPCI⁷⁸ von 2014 soll der Herzohrverschluss bei Vorliegen eines Hauptrisikofaktors für das Auftreten thrombembolischer Ereignisse (Patient 75 Jahre oder älter, vorangegangener Schlaganfall, TIA, oder systemische Embolie) oder zweier Nebenrisikofaktoren (Herzinsuffizienz, Hypertonus, Diabetes Mellitus, pAVK, Atherosklerose der Aorta oder vorangegangener Myokardinfarkt) als Möglichkeit mit dem Patienten besprochen werden. Die orale Antikoagulation wird jedoch weiterhin als Mittel der Wahl empfohlen. Der interventionelle Herzohrverschluss kann bei absoluten Kontraindikationen gegen die orale Antikoagulation mit Vitamin K - Antagonisten und DOAK eingesetzt werden. Bei relativen Kontraindikationen gegen die orale Antikoagulation kann er nach individueller Abwägung (hinsichtlich hohem Blutungsrisiko aufgrund mehrerer irreversibler Risikofaktoren, vorangegangenen schweren Blutungen, bestehender Medikation, schwerem Nierenversagen) ebenfalls als Präventionsmaßnahme dienen. In diesem Szenario soll laut Expert Consensus eine ein- bis sechsmonatige Therapie mit oralen Antikoagulanzen oder einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung gewährleistet werden.

2.4.5 Herleitung der Fragestellung

Die vorliegende Untersuchung sollte dazu dienen, die Methode im klinischen Alltag zu bewerten. Ein solches klinisch-praktisches Szenario zeichnet sich aus a) durch ein erweitertes Patientenkollektiv mit Bezugnahme auf Patienten mit hohem Thrombembolierisiko bei gleichzeitig hohem Blutungsrisiko, und b) durch variable Behandlungspläne, die die Verwendung von verschiedenen Verschluss-Devices umfasst und eine angepasste medikamentöse Therapie für die verschiedenen Risikogruppen und Adhärenzmuster bietet.

2.5 Fragestellung

Primär

1. Das primäre Ziel der Untersuchungen besteht in der Verlaufsbeschreibung von Patienten nach Implantation eines Herzohr-Verschlusssystems. Der Fokus soll auf den folgenden Verlaufereignissen liegen: Das Auftreten von thrombembolischen Insulten, schweren Blutungen, den häufigsten interventionsassoziierten Komplikationen, den Ergebnissen der Verlaufs-Echos hinsichtlich Thrombenbildung und Implantationsqualität und dem Verlauf der Medikationsregimes.

Sekundär

2.1. Als Erweiterung der primären Fragestellung sollen die Eintrittswahrscheinlichkeit der oben genannten Verlaufereignisse in Abhängigkeit vom Patientenalter und unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren (insbesondere den verwendeten antithrombotischen Medikamenten) untersucht werden. Die Fragestellung lautet dementsprechend: Welchen Einfluss hat das Alter bei Implantation auf die Rate an interventionsassoziierten Komplikationen, thrombembolischen Insulten, schweren Blutungen im Verlauf, sowie der Implantationsqualität und der Thrombenbildung im Verlauf?

2.2. Die letzte Fragestellung bezieht sich auf den technisch-methodischen Aspekt der Implantation. Es soll untersucht werden, welchen Einfluss die sonografisch erhobene Verschlussqualität des Okkluders im Herzohr auf die Thrombenbildung und die Rate an Thrombembolien hat, und welche Einflussfaktoren auf die Verschlussqualität identifiziert werden können.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Zur Beantwortung der Fragestellungen wurden die Interventions- und Verlaufsdaten von Patienten ausgewertet, die sich dem Versuch eines interventionellen Herzohrverschlusses unterzogen. Die zugrundeliegenden Prozeduren wurden von September 2010 bis März 2015 im Herzkatheterlabor der Klinik für Kardiologie des Virchow-Klinikums, Charité Universitätsmedizin Berlin, durchgeführt.

Folgende Patientencharakteristika wurden als Implantationskriterien festgelegt: Paroxysmales, persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern; moderates bis hohes Risiko für thrombembolische Insulte (CHA₂DS₂VASc -Score ≥ 2 , siehe unten) und absolute oder relative Kontraindikationen für die dauerhafte Antikoagulation (vgl. Kapitel 1.3.2.).

Die Intervention wurde nicht durchgeführt bzw. verzögert durchgeführt bei echokardiografischem Nachweis von Thromben vor der Intervention, aktiven entzündlichen Prozessen mit Herzbeteiligung und bei allgemeiner Interventionsuntauglichkeit, wie z.B. bei Unverträglichkeiten gegen das verwendete Material. Bei Patienten mit Begleiterkrankungen, bei denen trotz der Intervention ohnehin eine dauerhafte Antikoagulation notwendig war, und bei denen durch den Herzohrverschluss kein zusätzlicher präventiver Effekt erwartet werden konnte, wurde der Verschluss ebenfalls nicht durchgeführt.

Eine Zustimmung der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin wurde vor der Datenerhebung eingeholt (EA2/040/13). Die Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und die entsprechenden Datenschutzrichtlinien wurden berücksichtigt.

3.2 Verwendete Skalen

Zur Risikostratifizierung für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen wurde im Jahr 2010 als Erweiterung des CHADS₂ - Scores¹⁰⁵ der CHA₂DS₂VASc - Score entwickelt. Er basiert auf einem Punktesystem, das eine Einteilung in Niedrig-, Moderat- und Hoch-Risiko-Patienten vornimmt¹⁰⁶. Verschiedene Vergleichsstudien validierten die Vorhersagequalität des Scores¹⁰⁷⁻¹¹¹. Der CHA₂DS₂VASc - Score setzt sich folgendermaßen zusammen (vgl. Tabelle 1): Jeweils ein Punkt ergibt sich bei Vorliegen von Herzinsuffizienz, Hypertonus, Diabetes mellitus, weiblichem Geschlecht oder vaskulären Vorerkrankungen (inklusive stattgehabtem Myokardinfarkt, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Aortenplaques). Beträgt das Alter des Patienten zwischen 65 und einschließlich 74 Jahren, kommt ein Punkt hinzu, bei einem Alter ab 75 Jahren

zwei Punkte. Bei Schlaganfall, TIA und / oder systemischer Thrombembolie in der Patientenhistorie werden weitere zwei Punkte hinzugerechnet. So ergeben sich maximal neun Punkte¹⁰⁶.

Durch eine bessere Stratifizierung des Risikos im Vergleich zum CHADS₂-Score reduzierte der CHA₂DS₂VASc -Score die Gruppe der Patienten mit moderatem Risiko (und damit weniger eindeutig definierten Therapieempfehlungen laut Leitlinien) auf 15,1%¹⁰⁶. Außerdem ist die Zuordnung zur Niedrigrisiko-Gruppe durch die zusätzlichen Punkte spezifischer, was sich in niedrigeren Ereignisraten bei diesen Patienten widerspiegelt¹¹².

Aus der Datenbank des Euro Heart Survey on AF in Verbindung mit bereits bekannten Risikofaktoren wurden folgende unabhängige Risikofaktoren für schwere Blutungen identifiziert und als HAS-BLED Score zusammengefasst^{113, 114} (siehe Tabelle 1): Unkontrollierter Hypertonus (systolischer Blutdruck über 160 mmHg), abnormale Leberfunktion, abnormale Nierenfunktion, Schlaganfall in der Anamnese, Blutungen oder Blutungsdisposition (Anämie) in der Anamnese, labiler INR-Wert (TTR unter 60%), Alter von über 65 Jahren, Einnahme von NSAID oder Thrombozytenaggregationshemmern, und Alkoholkonsum über acht Getränke pro Woche. Im Vergleich zu anderen Risiko-Scores zeigte sich der HAS-BLED- Score hinsichtlich seiner Vorhersagegenauigkeit überlegen¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Tabelle 1. Zusammensetzung der Risiko-Scores

Anamnesemerkmale	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ VASc	HAS-BLED
Herzinsuffizienz	1	1	0
Hypertonus	1	1	1
Alter ab 65 Jahre	0	1	1
Alter ab 75 Jahre	1	1	0
Diabetes mellitus	1	1	0
Schlaganfall / TIA / Thrombembolie	2	2	1
weibliches Geschlecht	0	1	0
Gefäßkrankung (inkl. Myokardinfarkt, Aortenplaque,	0	1	0
abnormale renale Funktion	0	0	1
abnormale Leberfunktion	0	0	1
Blutungen oder Prädisposition	0	0	1
Alkoholkonsum > 8 Einheiten / Woche	0	0	1
Labiler INR	0	0	1
Einnahme von NSAID- oder Thrombozytenaggregationshemmern	0	0	1
Σ	6	9	9

3.3 Studienprotokoll

3.3.1 Implantationsprozedere

Die Wahl des verwendeten Device-Typs (Watchman Okkluder, Amplatzer Cardiac Plug, Amplatzer Amulet, etc.) wurde anhand der Herzohrmorphologie des Patienten getroffen. Aufgrund der solideren Datenlage wurde in erster Linie das Watchman-Device implantiert. Ein anderes System wurde dann verwendet, wenn die Anatomie für ein solches besser geeignet war. Die Patienten wurden vor der Prozedur über den Verlauf, die Indikationen und Kontraindikationen, die Vor- und Nachteile, und die möglichen Komplikationen des Verfahrens aufgeklärt. Ihr schriftliches Einverständnis wurde eingeholt.

Vor einer jeden Implantation wurde ein TEE unter anderem zum Ausschluss atrialer Thromben und Perikardergüsse, sowie zur Bestimmung der Dimensionen und der Morphologie des Herzohres durchgeführt. Auch während der Prozedur wurde die Implantation komplementär mit der röntgenologischen Darstellung durch ein TEE aus mehreren Projektionen begleitet. Die Antikoagulation, falls bestehend, wurde mindestens 48 Stunden vor der Intervention abgesetzt.

Das Implantationsprozedere soll hier am Beispiel des Watchman-Devices beschrieben werden ⁸⁰: Um die adäquate Devicegröße zu bestimmen, wurde mithilfe von transösophagealen 2D- oder optimalerweise 3D- Echografien (multiplan, 0-180°), einem kardialen CT oder kardialen MRT der Diameter, die Tiefe, die Anzahl der Herzohr-Lappen und ihre Orientierung evaluiert. Um eine Unterdimensionierung zu vermeiden, fand die entsprechende Messung jeweils am Ende der ventrikulären Systole statt, da zu diesem Zeitpunkt die Ausmaße des Herzohrs am größten sind ⁸⁰. Außerdem wurde auf normale linksatriale Füllungsbedingungen geachtet (Flüssigkeitsstatus), um eine Verfälschung der Dimensionen zu vermeiden. Die Devicegröße sollte die des Ostiums um 10-20% übertreffen, um durch die Kompression einen stabileren Sitz im Herzohr zu finden ⁷⁸.

Die mit Hilfe der Seldinger-Technik punktierte rechte Vena femoralis diente als Zugang zum rechten Atrium, von dem aus das Septum interatriale passiert wird. Der Punktionsort richtete sich nach der Ausrichtung der Herzachse, um einen optimalen Winkel bei der Implantation zu ermöglichen. Nach Punktion des Septums erfolgte die Gabe von 100 Einheiten Heparin pro Kilogramm Körpergewicht (ACT von 200-300 s).

Nun wurde ein Führungsdraht eingeschoben, über den der Punktionskatheter entfernt und im Austausch ein Führungsschaft für das Watchman-System eingeführt. Nach Entfernung des Führungsdrahtes aus dem Führungsschaft kann das Herzohr unter Hinzunahme eines Pigtail-Katheters aufgesucht werden, in dem der Führungsschaft anschließend platziert wird. Das

Watchman-Implantationssystem besteht aus einem Implantationskatheter, in dem sich wiederum ein Draht mit dem eigentlichen Verschluss-Device verbirgt. Auf dem Katheter befinden sich röntgendichte Markierungen, die abhängig von der gewählten Device-Größe seine korrekte Position darstellen. Dazu wurde der Implantationskatheter über den Führungsschaft in das Herzohr geschoben, bis das fluoroskopisch ermittelte Herzohrostium mit der entsprechenden Markierung abschloss. Vor der Verwendung wurde das System auf Unversehrtheit und Funktionalität überprüft. Luftembolien wurden durch mehrmaliges ante- und retrogrades Spülen des Systems, sowie Untertauchen des Schleusenports in NaCl-Lösung während des Einführens unterbunden. Nachdem der Katheter die korrekte Position erreicht hatte, wurde er am Führungsschaft fixiert. Durch die gemeinsame Retraktion des Katheters und des Schafts entlang des verbleibenden Drahts, an dem das Device innerhalb des Watchman-Katheters befestigt ist, entfaltet sich das Device im Herzohr.

Es folgte nun die Positionstestung anhand der PASS-Kriterien ¹¹⁸: Position (die Ebene des maximalen Device-Durchmessers befindet sich auf Ebene des Ostiums oder dahinter); Anchor (das Device lässt sich durch zartes Ziehen und Drücken am Fixierdraht relativ zum Herzohr nicht bewegen); Size (der maximale Durchmesser des implantierten Devices beträgt 80-92% des unkomprimierten Zustandes); und Seal (es sind im Farbdoppler keine Flüsse über 5 mm entlang des implantierten Devices sichtbar). Bei zufriedenstellendem Ergebnis konnte der Draht aus dem Device-Gewinde entfernt und die Prozedur abgeschlossen werden.

Nach der Implantation wurden die Patienten zur stationären Überwachung aufgenommen. In dieser Zeit wurde auch ein TTE zur erneuten Lagekontrolle durchgeführt.

3.3.2 Definition der Endpunkte

Die Bezeichnung der Endpunkte bezieht sich nicht auf ihre subjektive Wichtigkeit, sondern soll sich chronologisch an ihrem möglichen Auftreten entlang des Beobachtungsverlaufs orientieren. Die Endpunkte selbst entsprechen soweit möglich den Richtlinien des „Munich Consensus Document on Definitions, Endpoints and Data Collection Requirements“ von 2013 ¹¹⁹. Gegebenenfalls wurden Ereignisse zu mehreren Endpunkten gezählt.

Der primäre Sicherheitsendpunkt war als das Auftreten von interventionsassoziierten Komplikationen definiert. Dieser setzte sich aus folgenden Endpunkten zusammen: Chirurgisch oder interventionell behandelte Komplikationen der Punktionsstelle inklusive arteriovenöse Fisteln, venöse Lacerationen/ Dissektionen/ Perforationen, Hämatome größer als 6 cm und Infektionen mit intravenöser antibiotischer Behandlung bzw. Verzögerung des stationären

Aufenthalts, retroperitoneale Hämatome; symptomatische, über 24 Stunden andauernde periphere Ischämien oder Nervenschädigungen, Lungenembolien innerhalb von 24 Stunden nach Intervention, ipsilaterale tiefe Venenthrombosen, Schlaganfälle, Tod durch interventionsassoziierte Ursachen (einschließlich aller Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Intervention bzw. innerhalb der stationären Phase, falls diese länger als 30 Tage andauerte), oder klinisch relevante Perikardergüsse. Perikardergüsse wurden als klinisch relevant klassifiziert, wenn sie chirurgisch oder durch Punktion behandelt werden mussten, zu hämodynamischen Alterationen führten (Tamponade, Schock, Tod) oder Bluttransfusionen nötig machten. Zum Nachweis von vorbestehenden Perikardergüssen wurde vor der Intervention ein TEE durchgeführt.

Der sekundäre Sicherheitsendpunkt beschrieb alle Device-assoziierten Komplikationen. Dazu gehörten Device-Embolisationen, das Auftreten von Thromben am Device, Interferenzen des Devices mit den umgebenden Strukturen, Materialversagen (Device -Brüche, -Erosion, -Perforation, etc.), Materialunverträglichkeiten, oder infektiöse Besiedlung des Devices, gegebenenfalls mit Endokarditis.

Der tertiäre Sicherheitsendpunkt entsprach dem Auftreten einer schweren Blutung. Diese war entsprechend der ISTH definiert durch einen Hämoglobinabfall von 2 g/dl, Transfusionsbedarf von mindestens zwei Erythrozytenkonzentraten, einen letalen Ausgang oder eine kritische Blutungslokalisierung (intrakranial, intraspinal, intraokular, perikardial, intraartikulär, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom oder retroperitoneal) ³⁷. Blutungen, welche zur Reduktion oder dem Absetzen der antithrombotischen Behandlung führten, wurden ebenfalls als schwere Blutungen klassifiziert. Um der genaueren Differenzierung des Munich Consensus Document Rechnung zu tragen, wurden folgende Konstellationen zusätzlich als lebensbedrohliche Blutung klassifiziert: Perikardtampnaden nach Klinikentlassung, intrakranielle, intraokulare, intraspinale und intramuskuläre Blutungen mit Kompartmentsyndrom, sowie Blutungen, welche einen Hämoglobinabfall von über 5 g/dl verursachten, welche die Transfusion von mindestens vier Erythrozytenkonzentraten notwendig machten, und/oder welche zu einem hypovolämischen Schock bzw. zum Tode führten.

Der Effektivitätspunkt wurde definiert als das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen, TIA und / oder systemisch-arteriellen Thrombembolien im Verlauf. Die Kriterien eines Schlaganfalls umfassten laut Munich Consensus das Vorhandensein von akuten fokal- oder global-neurologischen Defiziten in der neurologischen Untersuchung, das Fehlen von nicht-vaskulären Ursachen, und die Bestätigung der Diagnose durch eine geeignete neuronale Bildgebung ¹¹⁹. Dies galt auch für die Definition der TIA, jedoch musste ein Infarkt in der Bildgebung ausgeschlossen werden, und die Symptomatik durfte nicht länger als 24 Stunden

anhalten. Die Art des Schlaganfalls wurde in ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannt klassifiziert und in jedem Fall entsprechend beschrieben. Hämorrhagische Schlaganfälle wurden nicht zum Effektivitätspunkt gezählt, sondern zu den schweren Blutungen. Systemische arterielle Thrombembolien wurden entsprechend des Munich Consensus definiert als akute arterielle Insuffizienzen oder Verschlüsse der Extremitäten oder anderer Organe im systemischen Kreislauf mit Ausnahme des zentralen Nervensystems, welche durch klinische, radiologische, chirurgische oder autopsische Befunde gesichert wurden, ohne dass sich Hinweise auf andere Entstehungsmechanismen fanden (z.B. Trauma, Atherosklerose).

3.3.3 Verlaufsprotokoll und Erhebung der Endpunkte

Um die Effektivität und Sicherheit eines alternativen, klinisch realistischen Behandlungsplans nach Herzohrverschluss zu eruieren, erhielten sie Patienten an ihr Risikoprofil angepasste Medikationsregimes. Anhand der Verwendung einer Antikoagulation können sie in zwei Gruppen eingeteilt werden:

Die erste Gruppe erhielt nach erfolgreicher Intervention eine kurzfristige Antikoagulation. Diese wurde mit dosisadjustierten Vitamin K – Antagonisten (INR 2-3), Vertretern der DOAK (1-2 × 75-150mg/die Dabigatran; 1 × 10-20mg/die Rivaroxaban; 2 × 2,5-5mg/die Apixaban), oder Heparinen durchgeführt. Letztere wurden gewichtsadaptiert subkutan verabreicht. Aufgrund ihrer vergleichbaren Wirkungsweise und ihres gleichsam hohen antithrombotischen Potentials wurden die Heparine in einer Gruppe zusammen mit den oralen Antikoagulanzen analysiert.

Die zweite Gruppe bestand aus jenen Patienten, bei denen selbst eine kurzfristige Antikoagulation als zu riskant eingeschätzt wurde. Dies galt insbesondere für folgende Situationen: Wiederkehrende und / oder schwere Blutungen unter der Antikoagulation, als inakzeptabel hoch eingestuftes Blutungsrisiko (auch über die Erfassung durch HAS-BLED hinaus), und schwerwiegende Begleiterkrankungen mit hohem Blutungsrisiko. Diese Patienten erhielten postinterventionell ausschließlich eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100mg und einem P2Y₁₂-Inhibitor (z.B. Clopidogrel 75mg).

Die verordneten Medikamente sollten bis zur ersten Verlaufsuntersuchung nach 45 Tagen eingenommen werden. Dabei wurden unter anderem folgende TEE-Befunde erhoben: Das Vorhandensein von Thromben im Atrium, von Device-Migration aus dem Herzohr, Protrusionen des Devices in den Vorhof und von parasystemischen Flüssen über 5 mm. Traf keiner dieser Punkte zu, wurde die Antikoagulation (falls vorbestehend) beendet und eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS (100mg/die) und Clopidogrel (75mg/die)

begonnen. Diese wurde bei unkompliziertem Verlauf nach 6 Monaten durch eine dauerhafte ASS-Einnahme ersetzt. Bei initial verordneter dualer Thrombozytenaggregationshemmung wurde diese bei entsprechendem TEE-Ergebnis nach 45 Tagen direkt auf eine einfache Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS (100mg/die) reduziert. Bei unzureichendem Verschluss oder Thrombenbildung jedoch wurde die Antikoagulation bis zum nächsten TEE-Termin fortgesetzt, bei dem eine erneute Evaluierung der Kriterien erfolgte. Bei Patienten mit persistierenden Flüssen über 5 mm Breite wurde die Antikoagulation dauerhaft beibehalten. Im Falle einer Thrombenbildung wurde die antithrombotische Therapie je nach Ausprägung gegebenenfalls intensiviert.

3.4 Statistische Auswertung

3.4.1 Bildung von Analysegruppen

Da nicht für alle Patienten Daten zu allen oben genannten Endpunkten vorlagen, wurden die Patienten in drei Analysegruppen eingeteilt:

Gruppe 1: Sie stellte die Grundgesamtheit mit allen eingeschlossenen Patienten inklusive den erfolglosen Implantationsversuchen dar und diente dazu, die Häufigkeit des primären Sicherheitsendpunktes (interventionsassoziierte Komplikationen) zu evaluieren. Dies hat den Grund, dass interventionsassoziierte Komplikationen auch während erfolglosen Implantationsversuchen auftreten können oder gegebenenfalls Ursache hierfür sind.

Gruppe 2: Sie setzte sich aus allen Patienten zusammen, bei denen die Implantation erfolgreich verlief. An ihr sollte die Rate des tertiären Sicherheitsendpunkts und des Effektivitätspunktes (schwere Blutungen und Thrombembolien) im Verlauf des Behandlungsplans dargestellt werden.

Gruppe 3: Diese Gruppe umfasste nur Patienten, welche die Implantation erfolgreich durchliefen und im Anschluss zum Verlaufs-TEE erschienen sind. Mit ihrer Hilfe sollte die Thrombenbildung quantifiziert werden (sekundärer Sicherheitsendpunkt), sowie Einflussfaktoren auf die Entstehung und das Ausmaß von parasystemischen Flüssen und Protrusionen der Devices analysiert werden. Patienten ohne Verlaufs-TEE wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da sie keinen Beitrag zur Fragestellung leisten konnten.

Gruppe 4: Sie besteht ebenfalls aus allen Patienten, die sowohl eine erfolgreiche Intervention hatten als auch Verlaufs-TEE erschienen sind, als auch mindestens sechs Monate beobachtet worden sind. Die Gruppe sollte dazu dienen, längerfristige Effekte der Behandlung besser abzubilden.

3.4.2 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung des Datensatzes wurde SPSS Statistics in der Version 23 verwendet (IBM, Massachusetts, USA).

Zur Darstellung der Basischarakteristika und der Ergebnisraten wurden numerische und ordinalskalierte Parameter in absoluten und relativen Häufigkeiten verwendet, bei intervallskalierten Parametern wurden je nach Verteilung Mittelwert oder Median angegeben. Ebenfalls entsprechend ihrer Normalverteilung und ihres Messniveaus wurden die Parameter zwischen den beiden Patientengruppen mit einem t-Test für unabhängige Stichproben (Variable kardinalskaliert und normalverteilt), einem χ^2 -Test (Variable nominal- oder ordinalskaliert, verteilungsfrei) oder dem Mann-Whitney U-Test (mindestens ordinalskaliert, verteilungsfrei) auf überzufällige Unterschiede in ihren Häufigkeiten bzw. ihren zentralen Tendenzen überprüft. Bei Verwendung des t-Tests für unabhängige Stichproben wurde vorangehend der Levene-Test zur Überprüfung der Gleichheit der Varianzen der jeweiligen Vergleichswerte durchgeführt. Bei geringen Ereignisraten der Endpunkte und damit verbundenen geringen Freiheitsgraden im χ^2 -Test wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Um das Risiko einer α -Fehler-Kumulierung bei unabhängigen Merkmalen zu berücksichtigen, wurde das Signifikanzniveau mithilfe der Bonferroni-Korrektur adjustiert und nur dann als signifikant beschrieben, wenn der geschätzte α -Fehler kleiner als das errechnete lokale Signifikanzniveau war.

Um einen Vergleich der Thrombembolie- und Blutungsraten mit konventionell therapierten Patienten unter ähnlichem Risikoprofil zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse aus Validierungsstudien des CHA₂DS₂VASc -und HAS-BLED - Scores herangezogen. So konnten die Ereignisraten der betrachteten Stichprobe anderen Patienten mit gleichem Risikoprofil gegenübergestellt werden.

Die Schätzung der mittleren Zeit bis zu einem ersten Ereignis erfolgte mit dem Kaplan-Meier-Verfahren. Die Ereignisse wurden in ihrer zeitlichen Abfolge in Form einer Hazard-Kurve dargestellt.

Da es sich bei dem vorliegenden Datensatz um rechtszensierte Beobachtungsverläufe handelt, variieren die Follow-up – Zeiträume der einzelnen Patienten stark. Bei anzunehmendem Einfluss der Beobachtungsdauer auf das Eintreten der Verlaufparameter wurde daher das Cox'sche Regressionsmodell verwendet, um die Effektstärke der betrachteten Parameter auf die Endpunkte zu untersuchen. Die Voraussetzung der proportionalen Hazards wurde grafisch anhand

von Hazard-Kurven überprüft. Bei metrischen Kovariaten wurden Ausreißeranalysen durchgeführt.

Ziel der Analyse war es, ein Regressionsmodell zu erhalten, das trotz möglichst sparsamer Modellierung die abhängigen Größen mit höchstmöglichem Bestimmtheitsmaß vorhersagt. Es wurde daher eine Methode des schrittweisen Einschlusses der Kovariaten in das Regressionsmodell gewählt. Hierbei wurde nach jedem Einschluss einer Kovariaten in das Modell die Veränderung des Regressionskoeffizienten getestet und die Kovariaten mit dem besten Fit anschließend in einem finalen Modell dargestellt. Das jeweilige Effektmaß der Kovariaten wurde anhand einer Hazard Ratio dargestellt. Der Einfluss der Kovariaten wurde als signifikant betrachtet, wenn das Signifikanzniveau unterschritten wurde und das 95%-Konfidenzintervall des berechneten Hazard Ratio den Wert 1,0 nicht beinhaltete.

Der primäre Sicherheitsendpunkt bezog sich ausschließlich auf Ereignisse während des unmittelbaren Interventionsablaufs. Weil ein Einfluss der Beobachtungsdauer daher nicht anzunehmen war, wurde die binär-logistische Regression angewendet. Dabei wurde ebenfalls die oben beschriebene Kovariateneinschluss durchgeführt und das jeweilige Effektmaß durch eine Odds Ratio abgebildet.

Für die Analyse der Einflussfaktoren auf kardinale Variablen (beispielsweise die metrisch skalierten parasytemischen Flüsse und Protrusionen im TEE) wurde die lineare Regression verwendet (Methode: Schrittweise). Das Effektmaß wurde hier in Form eines Regressionskoeffizienten angegeben. Zur Überprüfung der Güte des jeweiligen Modells wurde die Standardabweichung und das Bestimmtheitsmaß R^2 angegeben. Letzteres wurde zur besseren Interpretation automatisch auf die Anzahl der Kovariaten und die Anzahl der Beobachtungen innerhalb des Regressionsmodells korrigiert. Zur Berechnung der Signifikanz des beobachteten Effektes (Regressionskoeffizient $\beta \neq 0$) wurde der Wald-Test eingesetzt. Um Verletzungen der Modellierungs-Voraussetzungen aufzudecken, wurde stets eine Multikollinearitätsdiagnose und ein Test auf Autokorrelation (Durbin-Watson-Test) durchgeführt.

Die Erhebung der Verlaufsdaten erfolgte retrospektiv und nicht-randomisiert, daher sind die Ergebnisse dieser Arbeit hypothesengenerierend und keinesfalls -beweisend.

4 Ergebnisse

4.1 Populationsbeschreibung

Im Zeitraum von September 2010 bis März 2015 wurden insgesamt 118 Implantationsversuche unternommen. Die mediane Beobachtungsdauer der Gesamtkohorte betrug 447 Tage (0-1579 Tage, Mittel 522 Tage, SD 406,49 Tage, $Q_{0.25} = 182,5$ Tage, $Q_{0.75} = 789$ Tage). Die Abbildung 3 zeigt den Ablauf des Studienprotokolls mit den zugehörigen Patientenzahlen. Eine Übersicht über die Basischarakteristika der vier Analysegruppen bietet die Tabelle 2.

Abbildung 3. Beobachtungsverlauf

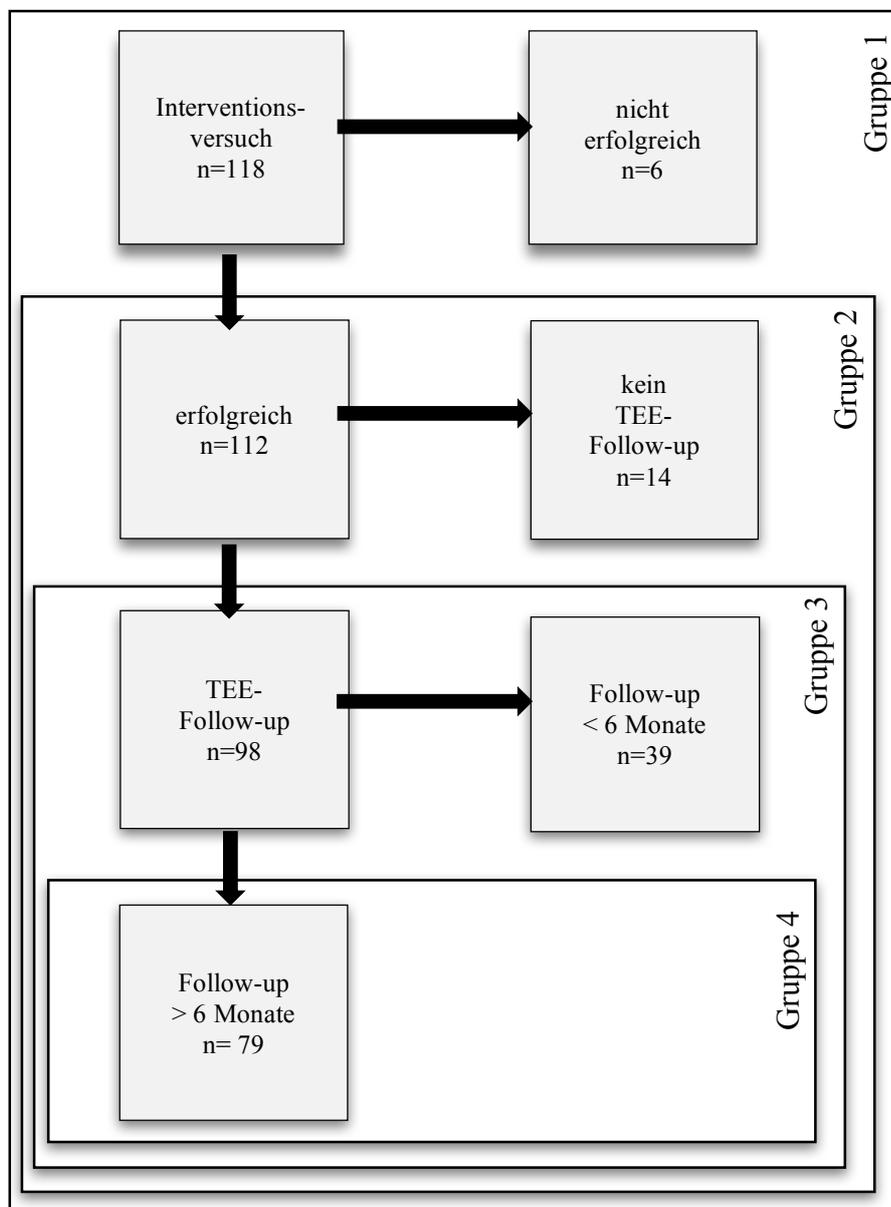


Tabelle 2. Patientencharakteristika der vier Analysegruppen

	Gruppe 1 n = 118	Gruppe 2 n= 112	Gruppe 3 n = 98	Gruppe 4 n = 79
Alter bei Intervention [Jahre]	74,71; SD 8,35	74,56; SD 8,46	74,83; SD 8,46	75,3; SD 7,8
Geschlecht	71 männlich (60,2%), 47 weiblich	68 männlich (60,7%), 44 weiblich	61 männlich (62,2%), 37 weiblich	48 männlich (60,8%), 31 weiblich
Typ des Vorhofflimmerns				
paroxysmal	43 (36,4%)	41 (36,6%)	34 (34,7%)	30 (38%)
persistierend	40 (33,9%)	37 (33%)	34 (34,7%)	27 (34,2%)
permanent	35 (29,7%)	34 (30,4%)	30 (30,6%)	22 (27,8%)
HAS-BLED				
Mittelwert	4,3; SD 1,4	4,3; SD 1,4	4,3; SD 1,3	4,2; SD 1,4
0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1	3 (2,5%)	2 (1,8%)	2 (2%)	2 (2,5%)
2	9 (7,6%)	9 (8%)	7 (7,1%)	7 (8,9%)
3	19 (16,1%)	19 (17%)	17 (17,3%)	14 (17,7%)
4	36 (30,5%)	34 (30,4%)	29 (29,6%)	23 (29,1%)
5	26 (22%)	24 (21,4%)	22 (22,4%)	17 (21,5%)
6	20 (16,9%)	20 (17,9%)	18 (18,4%)	13 (16,5%)
7	5 (4,2%)	4 (3,6%)	3 (3,1%)	3 (3,5%)
8	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
9	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<4	31 (26,3%)	30 (26,8%)	26 (26,5%)	23 (29,1%)
4-5	62 (52,5%)	58 (51,8%)	51 (52,0%)	40 (50,6%)
>5	25 (21,2%)	24 (21,5%)	21 (21,1%)	16 (20%)
CHADS₂	2,9; SD 1,4	2,9; SD 1,4	2,9; SD 1,4	2,9; SD 1,5
0	1 (0,8%)	1 (0,9%)	1 (1%)	1 (1,3%)
1	18 (15,3%)	18 (16,1%)	16 (16,3%)	14 (17,7%)
2	26 (22%)	25 (22,3%)	23 (23,5%)	17 (21,5%)
3	40 (12,7%)	88 (33,9%)	32 (32,7%)	25 (31,6%)
4	15 (12,7%)	13 (11,6%)	11 (11,2%)	8 (10,1%)
5	14 (11,9%)	13 (11,6%)	11 (11,2%)	10 (12,7%)
6	4 (3,4%)	4 (3,6%)	4 (4,1%)	4 (5,1%)
CHA₂DS₂VASc				
Mittelwert	4,9; SD 1,6	4,8; SD 1,6	4,8; SD 1,6	4,9; SD 1,6
0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2	8 (6,8%)	8 (7,1%)	7 (7,1%)	6 (7,6%)
3	15 (12,7%)	14 (12,5%)	11 (11,2%)	9 (11,4%)
4	27 (22,9%)	27 (24,1%)	24 (24,5%)	19 (24,1%)
5	28 (23,7%)	28 (25,0%)	28 (28,6%)	22 (27,8%)
6	21 (17,8%)	17 (15,2%)	12 (12,2%)	8 (10,1%)
7	12 (10,2%)	12 (10,7%)	10 (10,2%)	10 (12,7%)
8	7 (5,9%)	6 (5,4%)	6 (6,1%)	5 (6,3%)
9	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2-3	23 (19,5%)	22 (19,6%)	18 (18,4%)	15 (19%)
4-5	55 (46,6%)	55 (49,1%)	52 (53,0%)	41 (51,9%)
>5	40 (33,9%)	35 (31,3%)	28 (28,6%)	23 (29,1%)
Größe LA [mm]	47,5; SD 7,7	47,6; SD 7,8	47,7; SD 8,1	47,7; SD 8,6
Fluss LAA [m/s]	0,43; SD 0,22	0,42; SD 0,22	0,42; SD 0,19	0,43; SD 0,2
Fluss LAA [m/s]: gut schlecht (<0,5m/s)	41 (43,2%) 54 (56,8%)	38 (42,2%) 52 (57,8%)	33 (41,8%) 46 (46,9%)	28 (44,4%) 35 (55,6%)
lvEF [%]	52,7; SD 12,4	52,7; SD 12,6	52,1; SD 13,3	52,6; SD 13,5
Device:				
Watchman	97 (82,3%)	97 (86,6%)	86 (87,8%)	68 (86,1%)
ACP	13 (11,0%)	13 (11,6%)	11 (11,2%)	10 (12,7%)
anderes Device	2 (1,6%)	2 (1,8%)	1 (1%)	1 (1,3%)
kein Device implantiert	6 (5,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Devicegröße [mm]	25,6; SD 3,7 16mm: 1 18mm: 2 20mm: 1 21mm: 16 22mm: 2 24mm: 35 26mm:2 27mm:32 30mm: 10 33mm:11 (PFO-Okkluder:1; kein Device: 6)	25,6; SD 3,7 16mm: 1 18mm: 2 20mm: 1 21mm: 16 22mm: 2 24mm: 35 26mm:2 27mm:32 30mm: 10 33mm:11 (PFO-Okkluder:1)	25,7; SD 3,8 16mm: 1 18mm: 2 20mm: 1 21mm: 13 22mm: 2 24mm: 30 26mm:2 27mm:28 30mm: 8 33mm:11	25,8; SD 3,9 16mm: 1 18mm: 2 21mm: 10 22mm: 2 24mm: 23 26mm:2 27mm:24 30mm: 6 33mm:9
Kompression [%]			82,49; SD 9,232	82,1; SD 8,7
Protrusion [mm]			4,24; SD 3,39	4,1; SD 3,2
parasystemischer Fluss [mm]			1,27; SD=1,57 nachweisbar: n=43 >5mm: n=0	1,16; SD 1,51 nachweisbar: n=32

4.2 Implantation

4.2.1 Implantationserfolg

Bei 6 der 118 Interventionen (5,1%) konnte das linke Herzohr nicht erfolgreich verschlossen werden. In fünf Fällen war der Grund eine komplizierte Herzohranatomie. In einem Fall verstarb ein Patient noch stationär an einer Perikardtamponade. Bei zwei Patienten wurde das Herzohr erst beim zweiten Versuch erfolgreich verschlossen, wobei in einem der beiden Fälle ein vorher chirurgisch unzureichend versorgtes Herzohr mit einem Amplatzer PFO-Okkluder verschlossen wurde. Insgesamt wurden 97 Watchman-Okkluder, 13 Amplatzer Cardiac Plugs, ein Amplatzer Amulet und ein PFO-Okkluder implantiert. Bei einem Patienten wurden aufgrund eines Herzohres mit zwei sich früh teilenden Lappen zwei Watchman- Devices implantiert (Kissing Watchman). Dabei traten keine Komplikationen auf.

4.2.2 Interventionsassoziierte Komplikationen (primärer Sicherheitsendpunkt)

Innerhalb der Gruppe 1 (n=118) kam es in 4 Fällen (3,4%) zu relevanten interventionsassoziierten Komplikationen. In zwei Fällen trat ein Aneurysma spurium der Leiste auf, das jeweils chirurgisch saniert wurde. Es trat ein hämodynamisch relevanter Perikarderguss auf, der mittels Punktion entlastet wurde und zu keinen Spätkomplikationen führte. Ein Patient verstarb an einer Perikardtamponade (entspricht 0,9% prozedurale Mortalität, siehe 3.4.) . Es wurden während der Intervention keine luftembolischen Ereignisse, interventionsassoziierten Schlaganfälle oder andere interventionsassoziierten Komplikationen beobachtet, allerdings erlitt ein Patient einen

Zahnverlust im Zuge des Implantations-TEE, ein weiterer musste aufgrund einer Epistaxis intubiert werden.

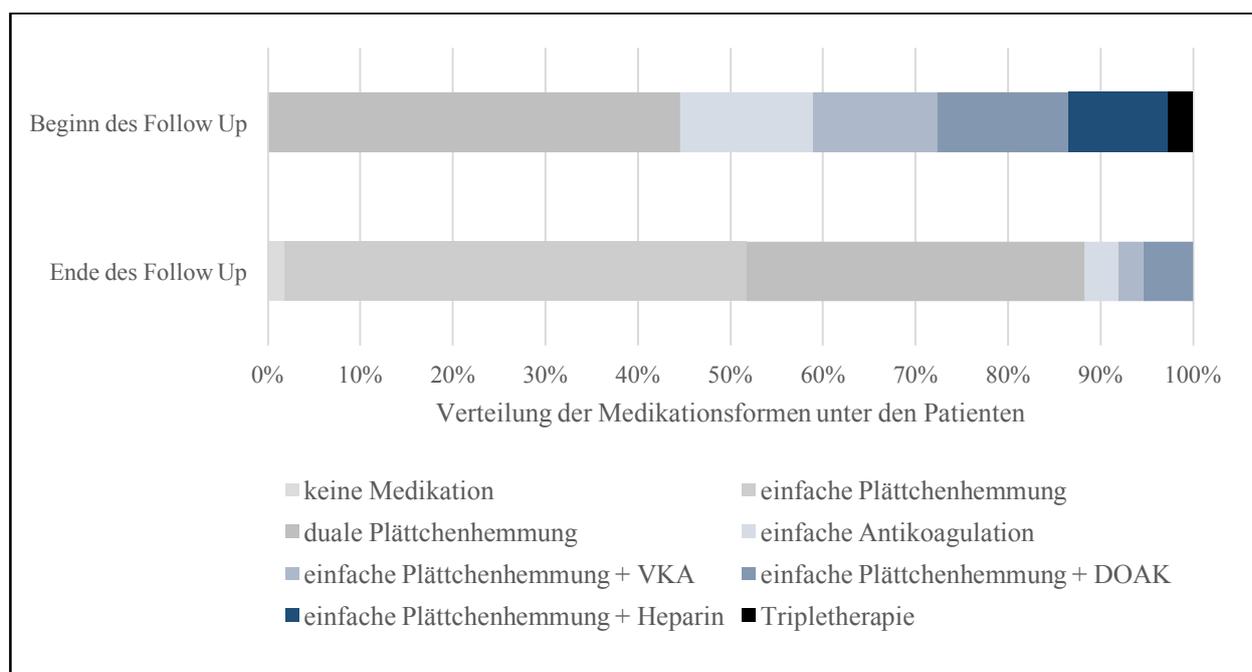
Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter, dem Geschlecht, dem HAS-BLED- und CHA₂DS₂VASc - Score, den verwendeten Device-Typen und -Größen, dem Typ des Vorhofflimmerns, vorangehenden schweren Blutungen oder Thrombembolien, sowie dem Medikationsschema zu der Rate an primären Sicherheitsendpunkten festgestellt werden.

4.3 Verlauf bis zum Kontroll-TEE

Die mediane Beobachtungsdauer für Gruppe 2 (alle Patienten mit erfolgreicher Implantation) belief sich auf 475 Tage (1-1579 Tage, Mittel 543 Tage, SD 405,16 Tage, Q_{0.25} = 191,5 Tage, Q_{0.75} = 813 Tage).

Innerhalb der Gruppe 2 wurde bei 50 der 112 Patienten (44,6%) auf eine Antikoagulation verzichtet und lediglich eine duale Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt (siehe Abbildung 4). Den restlichen 62 Patienten (55,4%) wurde eine vorübergehende Antikoagulation verordnet.

Abbildung 4. Medikation der Patienten mit erfolgreicher Implantation (n=112) am Anfang und Ende ihrer jeweiligen Beobachtungszeit (VKA = Vitamin K- Antagonisten; DOAK = Direkte Orale Antikoagulanzen)



Die Tabelle 3 stellt für die Gruppe 2 die Unterschiede zwischen den Patienten dar, die nach der Implantation entweder antikoaguliert wurden oder nicht. Es konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet werden. Die Dauer der Antikoagulation war unabhängig von den Risikoscores für Blutungen oder Schlaganfälle. Durchgeführt wurde die orale Antikoagulation bei 25,8% dieser 62 Patienten als Monotherapie entweder mit Marcumar (4,8%), Heparinen (6,5%), oder DOAK (14,5%). Die restlichen antikoagulierten Patienten erhielten sie zu 58,1% in Kombination mit ASS, 11,3% in Kombination mit P2Y₁₂-Inhibitoren (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor), und bei 4,8% als Tripletherapie in Kombination mit ASS und Clopidogrel.

Insgesamt wurden bei 23,2% der erfolgreich implantierten Patienten Vertreter der DOAK (Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban) angewendet, Marcumar in 17% der Fälle und Heparine bei 15,2%. Die restlichen Patienten erhielten nach der Intervention keine Antikoagulation.

Tabelle 3. Vergleich der Merkmale von Patienten mit und ohne Antikoagulation

Gruppe 2	keine Antikoagulation n= 50	mit Antikoagulation n= 62	verwendeter Test	Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur: p=0,0034
Alter bei Intervention [Jahre]	73,9	75,1	t-Test	0,469
Alter bei Intervention über 80 Jahre	32 %	30,6 %	χ^2 -Test	0,519
Geschlecht weiblich	40 %	38,7 %	χ^2 -Test	0,522
VHF-Typ paroxysmal, persistierend, permanent	32% 34% 34%	40,3% 32,3% 27,4%	χ^2 -Test	0,624
HAS-BLED	4,32	4,27	Mann-Whitney - U-Test	0,945
CHADS ₂	2,80	2,95	Mann-Whitney - U-Test	0,482
CHA ₂ DS ₂ VASc	4,74	4,89	Mann-Whitney - U-Test	0,608
schwere Blutung in Anamnese	36 %	30,6 %	χ^2 -Test	0,345
Thrombembolien in der Anamnese	18 %	29 %	χ^2 -Test	0,128
Größe LA [mm]	46,56	48,45	Mann-Whitney - U-Test	0,449
Fluss LAA <0,5m/s	51,2 %	63,8 %	χ^2 -Test	0,158
linksventrikuläre EF	55,02 %	50,85 %	Mann-Whitney - U-Test	0,094
Device Watchman ACP Amulet PFO-Okkluder	84% 16% 0% 0%	88,7% 11,6% 0,9% 0,9%	χ^2 -Test	0,364
Devicegröße [mm]	25,06	26,18	Mann-Whitney - U-Test	0,159

Von den 112 erfolgreich implantierten Patienten nahmen 14 nicht am Verlaufs-TEE teil. Drei dieser 14 Patienten starben vor ihrem ersten TEE-Termin, jedoch konnte kein ursächlicher Zusammenhang mit der Intervention beobachtet werden (siehe dazu 3.4.). Die Patienten der Gruppe 3 (erfolgreiche Implantation und Verlaufs-TEE vorhanden) wurden im Median 503 Tage nachverfolgt (34-1530 Tage, Mittel 568 Tage, SD 392,56 Tage, $Q_{0.25} = 223,25$ Tage, $Q_{0.75} = 819,75$ Tage).

4.3.1 Device-assoziierte Komplikationen (sekundärer Sicherheitsendpunkt)

Innerhalb der Gruppe 3 (98 Patienten, bei denen nach erfolgreicher Implantation ein Verlaufs-TEE durchgeführt wurde) wurde in drei Fällen (3,1%) die Bildung von Thromben auf dem Okkluder dokumentiert. Bei einem der Patienten wurden 57 Tage nach der Implantation kleine flottierende Strukturen an der Spitze des Okkluders festgestellt. Sie traten unter einer oralen Antikoagulation mit Apixaban auf. Unter fortgesetzter Antikoagulation mit Apixaban waren sie nach sechs Monaten nicht mehr nachweisbar. Die orale Antikoagulation wurde daraufhin abgesetzt. Bei dem zweiten Patienten entstand innerhalb von 122 Tagen unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel ein nicht-flottierender, dem Okkluder aufsitzender, 26x27mm großer Thrombus, der unter ASS und Marcumar auch fünf Monate später noch darstellbar war. Im dritten Fall setzte man nach gutem Verlaufs-TEE-Befund nach 4 Monaten die duale Thrombozytenaggregationshemmung zugunsten einer ASS-Monotherapie ab. In einem Verlaufs-TEE drei Monate nach Absetzen der dualen Thrombozytenaggregationshemmung zeigte sich unter ASS ein 20x5mm langer Thrombus auf dem Okkluder. Unter Hinzunahme von Marcumar war dieser 5 Monate später nicht mehr nachweisbar. Die CHA_2DS_2VASc - Scores der drei Patienten betragen jeweils 7, 2, und 4 Punkte. Ein relevanter parasystemischer Shunt im TEE konnte bei keinem der Patienten nachgewiesen werden.

Für 2 der 6 Patienten mit frustranem Implantationsversuch konnten im Verlauf TEE-Daten akquiriert werden. Bei einem der beiden Patienten wurde 45 Tage nach Implantationsversuch deutlicher Spontankontrast im linken Vorhof sowie ein 0,7 x 0,6 cm großer wandadhärenter Thrombus im linken Herzohr festgestellt. Der Patient wurde zu dieser Zeit mit ASS und Marcumar therapiert.

Die Ereignispatienten wiesen kein signifikant höheren CHA_2DS_2VASc -Score im Vergleich zu den Patienten auf, die frei von Thromben blieben. Sie erhielten nicht signifikant häufiger oder länger Antikoagulanzen. Weiterhin ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich

der verwendeten Device-Größen. Die Rate an sekundären Sicherheitsendpunkten war in den beiden Altersgruppen über und unter 80-Jähriger bei Implantation nahezu gleich: 3,0% der Unter-81-Jährigen und 3,1% der Über-80-Jährigen hatten in einem Verlaufs-TEE ein oder mehrere Thromben. Zwar traten bei 4,2% der Ereignispatienten im Gegensatz zu 2,7% der restlichen Patienten bereits in der Vorgeschichte Schlaganfälle, systemische Thrombembolien oder TIA auf, dieser Unterschied erwies sich aber ebenfalls nicht als überzufällig.

Es traten keine weiteren Device-assoziierten Komplikationen (Embolisationen, Materialversagen, Infektionen der beteiligten Strukturen, Unverträglichkeiten) auf.

Dementsprechend konnte für die genannten Faktoren kein signifikanter Einfluss auf die Rate an sekundären Sicherheitsendpunkten (Thrombenbildung auf dem Okkluder) festgestellt werden.

4.3.2 Vorhersagewert der TEE-Parameter auf die Thrombenbildung

Bezüglich des sekundären Sicherheitsendpunkt zeigte sich keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Thrombenbildung im Verlauf von der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der Größe des Atriums, dem verwendeten Device-Typ, seiner Größe und seines Kompressionsgrades, der Flussgeschwindigkeit im linken Herzohr, der Ausprägung eines parasystemischen Flusses und der Protrusion des Devices. Lediglich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der drei Patienten mit Thrombenbildung unterschied sich bedingt von den anderen Patienten. Sie hatten mit 68,3% eine tendenziell höhere Ejektionsfraktion als der Rest der Stichprobe (51,6%, $p=0,059$). Die Bedeutsamkeit des Unterschiedes ist in Hinblick auf die geringe Ereignisrate aber nur eingeschränkt zu verwerten.

4.3.3 Parasystemischer Fluss und Protrusion des Verschlussystems

Bei 94 Patienten waren Daten über parasystemische Flüsse entlang der Verschluss-Devices verfügbar. Der mediane Abstand zwischen der Implantation und dem Verlaufs-TEE betrug 48,5 Tage (21-220 Tage, Mittelwert 60,15 Tage, $Q_{0.25} = 42,8$ Tage, $Q_{0.75} = 64,3$ Tage). Bei 42 Patienten (44,7%) wurden parasystemische Flüsse verschiedenen Ausmaßes sichtbar. Die durchschnittliche Breite der Flüsse betrug 2,83mm (0-5mm; SD 1,03mm). Parasystemische Shunts über 5mm Breite wurden nicht beobachtet.

Für 85 Patienten konnten Informationen über mögliche Protrusionen der Devices akquiriert werden. Die Erhebung der entsprechenden Verlaufs-TEE erfolgte im Median nach 48 Tagen (21-

220 Tage, Mittelwert 59,72 Tage, $Q_{0.25} = 42,5$ Tage, $Q_{0.75} = 65,5$ Tage). Dabei wurde bei 62 Patienten (72,9%) eine Protrusion des Devices in das linke Atrium beschrieben. Diese betrug durchschnittlich 5,8mm (1-15mm, SD 2,57mm). Das größte Ausmaß einer Protrusion war mit 15mm zu beobachten.

Die Flussgeschwindigkeit im linken Herzohr vor der Intervention stellte sich als signifikanter Einflussfaktor auf das Ausmaß eines parasystemischen Flusses entlang des Devices dar. Patienten mit Flussgeschwindigkeiten über 5m/s wiesen um 1,78mm kleinere parasystemische Flüsse auf. Die vorliegende Stichprobe gab keine Hinweise darauf, dass der verwendete Device-Typ, seine Größe, der Kompressionsgrad des Devices im Herzohr oder eine mögliche Protrusion einen Einfluss auf das Ausmaß von parasystemischen Flüssen ausübte.

Die Ausprägungen der Device-Protrusion war signifikant abhängig von der Größe des implantierten Devices, seinem Kompressionsgrad im linken Herzohr und der Größe des linken Vorhofs. Bei Verwendung des jeweiligen nächstgrößeren verfügbaren Devices vergrößerte sich die Protrusion in den linken Vorhof, gleichfalls vergrößerte sie sich, je weniger das Device im Herzohr komprimiert war. Ein größerer linker Vorhof führte zu einer geringeren Protrusion. Es ergab sich in dieser Stichprobe aber kein Hinweis darauf, dass die Protrusion mit zu starker Kompression ebenfalls zunahm (im Sinne einer parabelförmigen Abhängigkeit).

Die Art des verwendeten Devices, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die Flussgeschwindigkeiten im Herzohr vor der Intervention, sowie die Ausprägung eines gleichzeitigen parasystemischen Shunts zeigten keinen überzufälligen Einfluss auf die Protrusion.

4.4 Langfristiger Verlauf

Innerhalb des Beobachtungszeitraums sind 11 Patienten verstorben. Bis auf den bereits beschriebenen Patienten, der kurz nach der Implantation an einer Perikardtamponade verstorben ist, konnte keiner der Todesfälle mit der Intervention ursächlich in Zusammenhang gebracht werden. Die Todesursachen waren: Eine respiratorische Insuffizienz bei schwerer Pneumonie (61 Tage nach der Implantation), eine Lungenarterienembolie (nach 74 Tagen), ein Kreislaufstillstand während einer TAVI-Operation (nach 241 Tagen), eine respiratorische Insuffizienz als Folge einer Lungenfibrose bei systemischer Sklerose (nach 276 Tagen), zwei Todesfälle mit unbekannter Ursache (nach 94 und 313 Tagen), eine respiratorische Insuffizienz nach ACVB (nach 481 Tagen), ein Multiorganversagen nach Urothelkarzinom-Progress (nach 506 Tagen), ein Multiorganversagen nicht spezifizierter Ursache (nach 757 Tagen), und ein kardiogener Schock mit Multiorganversagen nach dekompensierter Herzinsuffizienz (1096 Tage nach Implantation).

Entsprechend der Einteilung des Munich Consensus belief sich somit die kardiovaskuläre Mortalität einschließlich der Todesfälle mit unbekannter Ursache auf 5,9%, die nicht-kardiovaskuläre Mortalität auf 4,2%, und die prozedurale Mortalität auf 0,9% der Patienten mit durchgeführtem Implantationsversuch.

4.4.1 Medikationsverläufe

Unter den 62 Patienten, die nach der erfolgreichen Implantation zuerst antikoaguliert wurden, setzten 49 die Antikoagulation im Verlauf ab (79%). Somit nahmen insgesamt 88,4% der erfolgreich implantierten Patienten am Ende des Follow-up keine Antikoagulation mehr ein.

Bei den Patienten der Gruppe 3, also den Patienten, die zum Verlaufs-TEE erschienen sind, waren am Ende der Beobachtungszeit 91 von 98 Patienten frei von Antikoagulanzen (92,9%). Von den übrigen Patienten erhielt ein Patient zuletzt noch Dabigatran in Kombination mit Clopidogrel, ein weiterer Apixaban und ASS, 1 Patient Rivaroxaban und ASS, 2 Patienten Marcumar und ASS, und 2 weitere Patienten wurden noch mit Marcumar als Monotherapie antikoaguliert. Die Gründe hierfür waren zweimal Thrombenbildung im Verlauf, einmal eine Okulomotoriusparese unklarer Genese (siehe unter Effektivitätsendpunkt), und einmal eine LAE aufgrund einer tiefen Beinvenenthrombose. Ein Patient verstarb 61 Tage nach der Implantation an einer Pneumonie, während die orale Antikoagulation nach dem ersten Verlaufs-TEE noch fortgeführt worden war, weil sich eine leicht verkippte Lage des um 15mm in den Vorhof protrahierten Devices zeigte. Bei einem weiteren Patienten bestand der Verdacht auf einen Shunt zwischen dem linken Herzohr und dem venösen Sinus, weshalb die Antikoagulation ebenfalls fortgeführt worden war. Ein Patient, bei dem die orale Antikoagulation noch bis zu einem zweiten TEE fortgeführt werden sollte, ging dem Follow-up nach dem ersten TEE 39 Tage post implantationem verloren.

Der Großteil der 91 Patienten aus Gruppe 3, bei denen die Antikoagulation abgesetzt werden konnte, nahm zuletzt nur ASS (55%) oder eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (40%) ein. 3% wurden mit einem P2Y₁₂-Inhibitor, und 2% mit gar keinen Antithrombotikum behandelt.

4.4.2 Schwere Blutungen (Tertiärer Sicherheitsendpunkt)

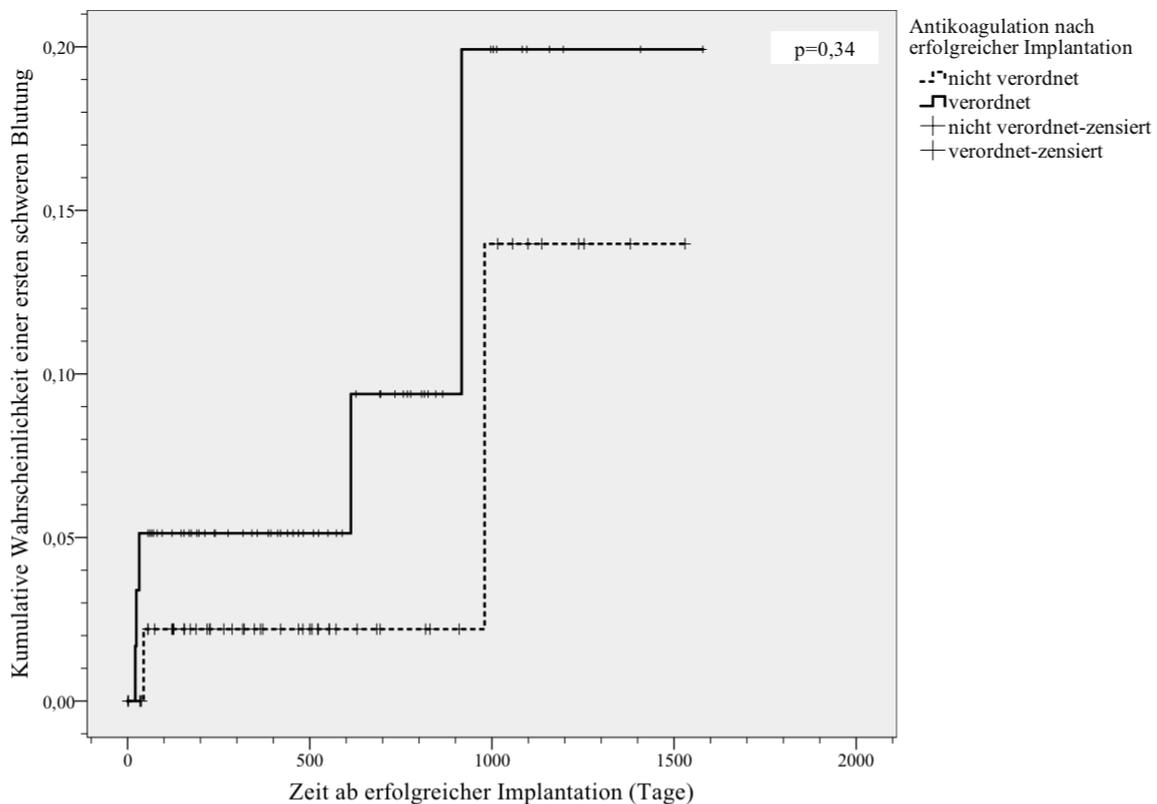
Innerhalb der Gruppe 2 ereigneten sich bei 7 von 112 Patienten schwere Blutungen im Verlauf (4,2% pro Jahr). Lebensbedrohliche Blutungen im Sinne des Munich Consensus Document traten

nicht auf. Zwei dieser Patienten bluteten wiederholt, sodass innerhalb des Beobachtungszeitraums insgesamt 11 schwere Blutungen auftraten. Dies entspricht einer Rate von 6,6% pro Jahr. Vier der schweren Blutungen traten zeitnah auf (innerhalb der ersten 45 Tage nach Implantation), und sieben im weiteren Verlauf.

Die beobachtete Wahrscheinlichkeit, eine erste schwere Blutung innerhalb eines Jahres nach erfolgreicher Implantation zu erleiden, betrug 3,7% (SE 1,8%). Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von vier Jahren eine erste schwere Blutung zu erleiden, betrug 16,1% (SE 7,1%). Die kumulativen Wahrscheinlichkeiten des Auftretens einer solchen Blutung sind in Abbildung 5 aufgeteilt nach verordneter Medikation dargestellt.

Nach einem Jahr bestand für die Patienten, die nach erfolgreicher Implantation nicht antikoaguliert wurden, ein kumulatives Risiko von 2,2% (SE 2,2%) für eine erste schwere Blutung und nach vier Jahren ein Risiko von 13,1% (SE 10,4%). Für die Patienten mit Antikoagulation entsprachen die jeweiligen Risiken 5,0% (SE 2,8%) und 19,1% (SE 9,6%).

Abbildung 5. Hazardkurven für schwere Blutungen nach Medikation



Fünf der sieben Patienten mit schwerer Blutung im Verlauf bekamen postinterventionell eine Antikoagulation, zwei Patienten erhielten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (siehe Abbildung 6). Insgesamt ereigneten sich vier schwere Blutungen unter ASS-Monotherapie, zwei unter ASS plus Fraxiparin, zwei unter Tripletherapie, zwei unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung und eine unter ASS plus DOAK.

Patient 1 blutete erst unter ASS plus Rivaroxaban, dann unter ASS plus Fraxiparin, und nach dem Verlaufs-TEE noch zwei Mal unter ASS allein. Die Patienten 2 und 3 nahmen in der Zeit vor der schweren Blutung nur ASS ein. Patient 4 blutete erst unter Tripletherapie aus ASS, Clopidogrel und Marcumar, später dann unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung. Bei Patient 5 ereignete sich die schwere Blutung unter einer Tripletherapie aus ASS, Clopidogrel und Rivaroxaban. Patient 6 blutete unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung aus ASS und Clopidogrel. Patient 7 erhielt zum Zeitpunkt der Blutung ASS und Fraxiparin.

Die Blutungslokalisationen waren fast ausnahmslos schwere gastrointestinale Blutungen. Eine subretinale Blutung wurde bei einem Patienten beschrieben, dessen vorangegangener Implantationsversuch allerdings frustan verlief. Bei 13 von 112 Patienten ereigneten sich leichte, hauptsächlich gastrointestinale Blutungen.

Unter den Patienten, in deren Vorgeschichte bereits mindestens eine schwere Blutung stattfand, erlitten drei Patienten (8,1% von 34 Patienten) nach erfolgreicher Implantation erneut eine oder mehrere schwere Blutungen. Die restlichen vier Ereignispatienten wiesen keine schwere Blutung in ihrer Vorgeschichte auf.

In Tabelle 4 wurden die Unterschiede im Alter, dem Geschlecht, den Risikoscores, der Patientengeschichte und der Medikation zwischen den Patienten mit und ohne schwere Blutungen im Verlauf dargestellt. Außerdem zeigt die Tabelle die Ergebnisse der multivariaten Regression nach Cox. Durch schrittweise Kovariatenselektion stellte sich das Alter bei Implantation über 80 Jahre in Kombination mit der Dauer der Antikoagulation als der stärkste Einflussfaktor heraus.

Abbildung 6. Verläufe der Patienten mit schweren Blutungen

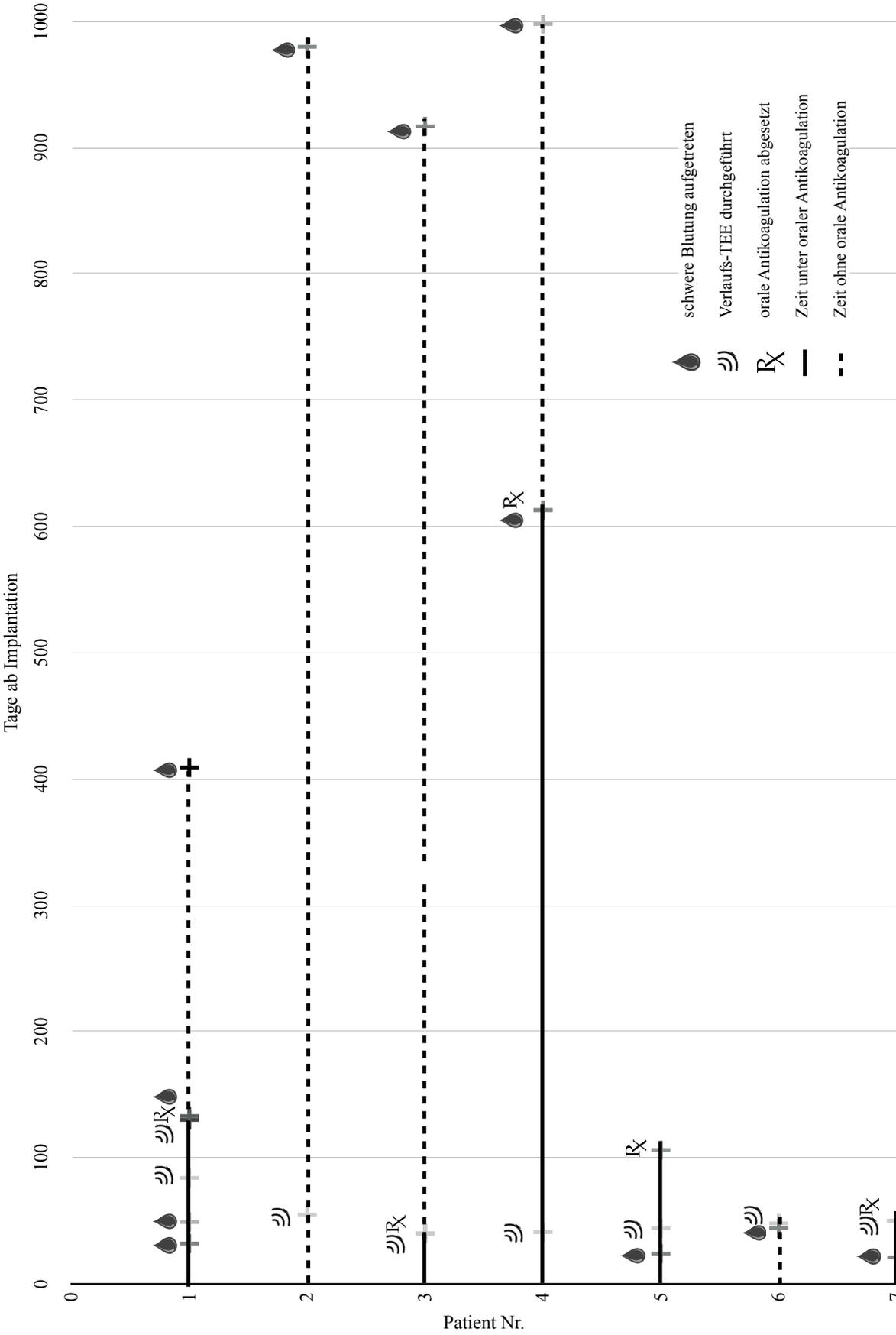


Tabelle 4. Einflussfaktoren auf die Rate des tertiären Sicherheitsendpunkts — Vergleichende Statistik und Regressionsmodellierung

Gruppe 2	Endpunkt aufgetreten	Endpunkt nicht aufgetreten	Signifikanz des Unterschiedes p=	HR (95% KI)	β (SE)	Signifikanz $\beta \neq 0$ p=
nach schrittweisem Testen mittels Likelihood-Quotient in das Modell eingeschlossen:						
Alter bei Implantation über 80 Jahre	71,4 %	28,6 %	0,030	8,683 (1,118-67,420)	2,161 (1,046)	0,039
Dauer der Antikoagulation [Tage]	134,14	52,53	0,217	1,004 (1,000-1,007)	0,004 (0,002)	0,059
nach schrittweisem Testen mittels Likelihood-Quotient aus dem Modell ausgeschlossen:						
Alter [Jahre]	79,29	74,25	0,101			0,757
Geschlecht männlich	85,7 %	59,0 %	0,16			0,119
HAS-BLED	5,57	4,21	0,009			0,654
1	0%	1,9%				
2	0%	8,6%				
3	0%	18,1%				
4	14,3%	31,4%				
5	28,6%	21,0%				
6	42,9%	16,2%				
7	14,3%	2,9%				
8	0%	0%				
9	0%	0%				
CHA₂DS₂VASc	6,14	4,73	0,034			0,530
1	0%	0				
2	0%	7,6%				
3	0%	13,3%				
4	14,3%	24,8%				
5	28,6%	24,8%				
6	14,3%	15,2%				
7	14,3%	10,5%				
8	28,6%	3,8%				
9	0%	0%				
Schwere Blutung in der Anamnese	42,9 %	32,4 %	0,422			0,752
Antikoagulation nach Intervention	54,3 %	71,4 %	0,317			0,339

4.4.3 Einfluss des Alters bei Implantation auf das Blutungsrisiko

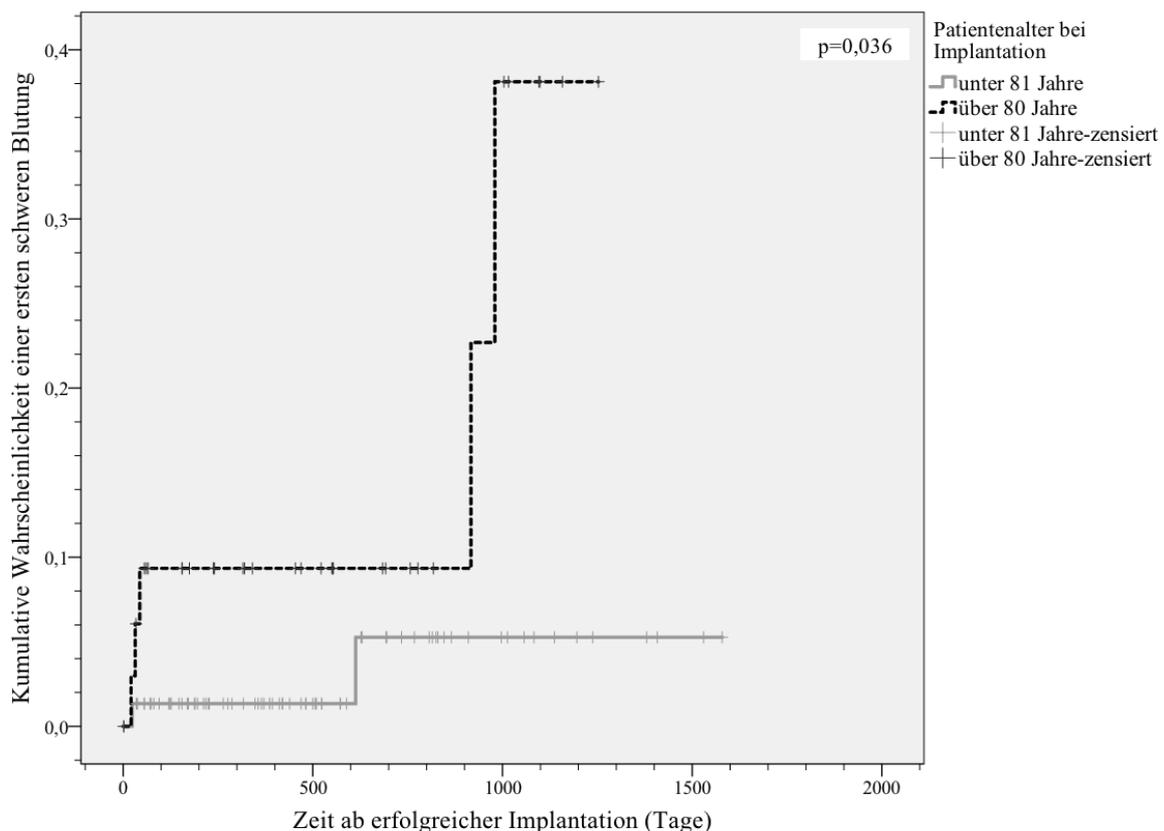
In der Gruppe 2 ereigneten sich bei 2,6% der Patienten bis einschließlich 80 Jahren schwere Blutungen im Verlauf (2 von 77 Patienten). Bei den Patienten über 80 Jahren bei Implantation geschah dies in 14,3% der Fälle (5 von 35 Patienten). Bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der

Implantation über 80 Jahre alt waren, ereigneten sich im Verlauf signifikant häufiger schwere Blutungen als bei Patienten, die jünger als 81 Jahre waren ($p=0,030$).

Für Patienten über 80 Jahre bei Implantation war das Risiko, eine oder mehrere schwere Blutungen im Verlauf zu erleiden, um das ca. 8½-fache erhöht ($HR= 8,683$; 95%-KI = 1,118 - 67,420; $p= 0,039$). Der Einfluss war nicht auf eine unterschiedliche Medikation der Altersgruppen zurückzuführen. Die beiden Gruppen unterschieden sich weder signifikant in der Anzahl der antikoagulierten Patienten, noch in der jeweiligen medianen Dauer der Antikoagulation.

Die mittlere ereignisfreie Beobachtungsdauer vom Zeitpunkt der Implantation (siehe Abbildung 7) betrug bei den über 80-Jährigen Patienten 1075 Tage (SE 70,665 Tage, 95%-KI 936,31 - 1213,32 Tage, bei einer mittleren Gesamtbeobachtungszeit von 588 Tagen), bei den Unter-81-Jährigen 1521 Tage (SE 41,31 Tage; 95%-KI 1440,36 - 1602,31 Tage, mittlere Gesamtbeobachtungszeit 523 Tage).

Abbildung 7. Hazardkurven für schwere Blutungen in Abhängigkeit vom Alter



4.4.4 Einfluss der Medikation auf das Blutungsrisiko

Unter den Patienten, welche nach erfolgreicher Implantation initial antikoaguliert worden sind, betrug der Anteil der Patienten mit schweren Blutungen im weiteren Verlauf 8,1%. Unter den Patienten ohne Antikoagulation betrug dieser Anteil 4,0%. Dies schließt jedoch auch Blutungen bei Patienten ein, bei denen die Antikoagulation bereits abgesetzt wurde. Für den Umstand, ob einem Patienten im Anschluss an die Intervention eine Antikoagulation verordnet wurde oder nicht, konnte daher keine signifikante Veränderung des Risikos beobachtet werden, da schwere Blutungen nicht nur in der Frühphase nach der Intervention auftraten, sondern auch darüber hinaus. Sie ereigneten sich sowohl unter Tripletherapie als auch unter alleiniger ASS-Therapie.

Hinsichtlich der Einnahmedauer der Antikoagulanzen konnte nicht nachgewiesen werden, dass sich mit längerer Einnahmedauer das Risiko für schwere Blutungen signifikant erhöhte. In der vorliegenden Stichprobe nahm das Risiko mit jedem weiteren Tag unter Antikoagulation um 0,4% zu ($p=0,22$).

Bei Betrachtung der Patienten, die eine längere Beobachtungsdauer vorwiesen (mindestens 6 Monate), bestand ein deutlicherer Einfluss der Antikoagulationsdauer auf die Rate an schweren Blutungen. Jeder zusätzliche Tag der Einnahme war bei diesen Patienten mit einem Risikozuwachs von 0,7% verbunden ($HR=1,007$; 95%-KI= 1,002 - 1,012; $p=0,008$; keine Interaktion zwischen HAS-BLED und Einnahmedauer). Die Patienten der Gruppe 4 wurden im Median 589 Tage nachverfolgt (185-1530 Tage, Mittel 678 Tage, SD 354,88 Tage, $Q_{0.25} = 393$ Tage, $Q_{0.75} = 910$ Tage).

4.4.5 Thrombembolische Ereignisse (Effektivitätspunkt)

Bei einem der 112 Patienten mit erfolgreicher Implantation wurde ein thrombembolisches Ereignis diagnostiziert. Unmittelbar nach der Implantation wurde bei dem 71-jährigen Patienten die antithrombotische Therapie mit Apixaban und Clopidogrel aufgrund rezidivierender gastrointestinaler Blutung abgesetzt, und in Folge ausbleibender Blutungen neun Tage nach der Implantation in Form von Dabigatran wiederaufgenommen. Infolge der kurzzeitigen Unterbrechung der Antikoagulation kam es wahrscheinlich zu subakuten, multiplen apoplektiformen Insulten, die sich innerhalb von sechs Wochen postinterventionell klinisch als mehrere TIA äußerten. Allerdings hatte der Patient die Prävention mit Dabigatran aufgrund von leichten gastrointestinalen Blutungen innerhalb dieser ersten sechs Wochen abgesetzt, sodass der Entstehungszeitpunkt der Thrombembolien nicht weiter eingegrenzt werden konnte. In allen TEE-

Untersuchungen vor und nach Implantation waren keine thrombenartigen Strukturen auf dem Okkluder oder im linken Herzohr erkennbar. Die orale Antikoagulation mit Dabigatran wurde 391 Tage nach der Implantation beendet und $\frac{1}{2} \times 75\text{mg}$ Clopidogrel pro Tag angesetzt. In der weiteren Beobachtungszeit (304 Tage, weiterhin Clopidogrel in halber Dosierung) traten keine weiteren arteriellen thrombembolischen Ereignisse auf.

Die jährliche Rate an ischämischen Schlaganfällen betrug in der Gruppe 2 somit 0,6 % pro Jahr. Unter den sechs Patienten mit nicht erfolgreichem Implantationsversuch wurden in den vorhandenen 0,34 Patientenjahren (123 Tage; Median 65 Tage) keine thrombembolischen Ereignisse verzeichnet. Eine Patientin erlitt im Verlauf eine LAE aufgrund einer tiefen Beinvenenthrombose.

Ein Patient stellte sich im Verlauf mit einer transienten Okulomotoriusparese vor, deren Ursache nicht abschließend geklärt werden konnte. Im CT ergaben sich bei eingeschränkter Sensitivität wegen fehlender Gefäßdarstellung (Kontrastmittelallergie) keine Infarktzeichen. Sowohl in der Sonografie der Karotiden als auch im TEE zeigten sich deutliche arteriosklerotische Wandveränderungen mit nicht stenosierenden Plaques in den Karotiden, der Aorta ascendens, dem Aortenbogen und der Aorta descendens. Das Verschluss-Device befand sich in loco typico, zeigte keine thrombotischen Auflagerungen und keinen parasystemischen Fluss. Zusätzlich hielten die behandelnden Neurologen eine diabetische Genese der Okulomotoriusstörung für möglich. Der Patient trug ein Amplatzer Cardiac Plug und nahm zum Zeitpunkt der Vorstellung Clopidogrel und Dabigatran ein.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit sollte die Frage beantworten, ob der katheterbasierte Verschluss des linken Herzohres bei Patienten mit Kontraindikation für die dauerhafte Antikoagulation in einem klinisch-praktischen Szenario sicher und effektiv angewendet werden kann.

5.1 Ergebnisbewertung

5.1.1 Studienpopulation

Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse wurden alle 118 Patienten eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von September 2010 bis März 2015 der Versuch eines Herzohrverschlusses in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum unternommen wurde. Die Erfolgsrate der Implantation von 94,9% ähnelt der Erfolgsrate in anderen Kohorten (ASAP-Studie 94,7%, PROTECT-AF 91,3% und CAP 95%^{90, 95, 120}). Auch hier war eine herausfordernde Herzohranatomie, bei der das Device nicht zufriedenstellend platziert werden konnte, die häufigste Ursache für eine fehlgeschlagene Implantation.

Erwartungsgemäß zeichnete sich das Patientenkollektiv durch einen sehr hohen CHA₂DS₂VASc- Mittelwert aus (4,9 Punkte). Zusätzlich hatte die Kohorte ein hohes Blutungsrisiko mit einem HAS-BLED - Wert von durchschnittlich 4,3 Punkten. Bei 44,6% der Patienten wurde auch in der Frühphase nach der Implantation auf eine Antikoagulation verzichtet. Diese Patienten erhielten stattdessen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung. 22,3% der erfolgreich implantierten Patienten erhielten eine Behandlung mit DOAK.

Entgegen der Erwartung wiesen die antikoagulierten Patienten zu den Patienten ohne Antikoagulation (ausschließlich unter Thrombozytenaggregationshemmung) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der CHA₂DS₂VASc- und HAS-BLED- Werte auf. Dies lässt die Indikationsstellung für die Antikoagulation weitgehend unabhängig von den Risiko-Scores erscheinen. Mutmaßlich basiert dies auf Entscheidungsfaktoren, die nicht durch die Scores abgebildet werden. Dazu gehören z.B. chronische Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko, Compliance- Erwägungen, die ärztliche Einschätzung der Implantationsqualität und der Patientenwunsch für oder gegen die Antikoagulation. Gegebenenfalls ergaben sich nach der Intervention noch Gründe für oder gegen die Antikoagulation, wie z.B. neu aufgetretene koronare Herzerkrankungen, tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenarterienembolien.

Durch die Verwendung unterschiedlicher Device-Typen konnte auf verschiedene Herzohr-Morphologien adäquater eingegangen werden. Diesen vorteiligen Effekt konnten die PROTECT-AF-, PREVAIL-, und ASAP- Studien nicht abbilden, da sie jeweils nur ein Device-Typ verwendeten^{90, 94, 95}.

5.1.2 Interventionsassoziierte Komplikationen und Thrombenbildung

Die Rate an interventionsassoziierten Komplikationen waren bei 0,9% der Interventionen hämodynamisch relevante Perikardergüsse, bei 1,7% ein Aneurysma spurium der Leiste, und bei 0,9% der Tod durch eine Perikardtampnade. Es wurden keine interventionsassoziierten Schlaganfälle oder Device-Embolisationen beobachtet. Die Rate an interventionsassoziierten Komplikationen betrug insgesamt 3,4% und ist damit bezogen auf die Ergebnisse der PROTECT-AF und CAP -Studie vergleichsweise niedrig¹²⁰.

In der PROTECT-AF-Studie ereigneten sich bei 4,4% der Interventionen hämodynamisch relevante Perikardergüsse, zu 0,9% traten interventionsassoziierte Schlaganfälle auf (von denen mit hoher Wahrscheinlichkeit alle durch Luftembolien verursacht wurden), und in 0,6% der Patienten kam es zu Device-Embolisationen. Die Rate an hämodynamisch relevanten Perikardergüssen betrug im CAP-Register 2,2%¹²⁰. Es wurden keine interventionsassoziierten Schlaganfälle und keine Device-Embolisationen beobachtet. In der ASAP-Studie⁹⁵ betrug die Komplikationsrate insgesamt 4,6%, in einer Studie von Urena et al.¹⁰² mit dem Amplatzer Cardiac Plug betrug sie 7,6% (Tabelle 5).

Tabelle 5. Komplikationsraten verschiedener Vergleichsstudien

	PROTECT-AF	CAP	ASAP	Urena et al. (ACP)
Fallzahl	542	460	150	52
durchschnittliches Alter [Jahre]	72	74	72,5	74
Weibliches Geschlecht	30 %	35 %	36 %	42,4 %
Erfolgsrate	89,5 %	95 %	94,7 %	98,1 %
klinisch relevante Perikardergüsse	4,8 %	2,2 %	1,3 %	0 %
interventionsassoziierte Insulte	0,9 %	0 %	0 %	1,9 %
Device-Embolisation	0,6 %	0 %	1,3 %	1,9 %
Aneurysma spurium / Blutung	0 %	0,2 %	2,0 %	3,8 %

Die vier interventionsassoziierten Komplikationen ereigneten sich unter der Verwendung von Watchman - Devices, jedoch konnte anhand der geringen Ereignisrate kein signifikanter Einfluss des Device-Typs festgestellt werden. Entsprechend der Literatur ist dies auch nicht wahrscheinlich, da die Komplikationsrate vornehmlich von der Erfahrung der Interventionalisten abhängt: Die Verbesserung der prozeduralen Sicherheit durch den ärztlichen Lernfortschritt wurde in den Watchman-Evaluierungsstudien bereits berichtet ^{90, 95, 120}. Mehr Erfahrung mit einem Device scheint dabei auch zu einer geringeren Komplikationsrate bei der Verwendung eines anderen Device-Typs zu führen ¹²¹. Eine entsprechende zeitliche Verteilung der Komplikationen (insbesondere das Auftreten der Komplikationen am Anfang der Erhebungszeit) war hier nicht erkennbar. Sie fanden jeweils bei dem 70., 71., 83., und 85. von insgesamt 118 Implantationsversuchen statt. Trotz ihrer geringen Rate mindern die Komplikationen den Gesamt-Benefit der Methode, da sie bei einer einfachen oralen Antikoagulation nicht zusätzlich zu erwägen sind. Mit der Weiterentwicklung der Verschluss-Systeme und der Erfahrung der behandelnden Ärzte wird die Reduktion der Komplikationsraten auf ein vernachlässigbares Niveau angestrebt.

In der oben beschriebenen PROTECT-AF - Studie ¹²⁰ kam es in 4,2% der Fälle zur Bildung von Thromben am Device. In der ASAP- Studie ⁹⁵, welche auf die Antikoagulation nach der erfolgreichen Implantation verzichtete und einen Behandlungsplan mit dauerhafter ASS-Einnahme sowie zusätzlich Clopidogrel oder Ticlopidin bis zu einem ersten Kontroll-TEE nach drei Monaten vorsah, geschah dies bei einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 164 Tagen in 4% der Fälle. Mit einer Rate von 3,1% in der vorliegenden Kohorte liegt die beobachtete Häufigkeit der Thrombenbildung etwas unter der Rate der ASAP-Studie. Dazu ist allerdings anzumerken, dass unsere Patienten nach dem TEE nach drei Monaten nicht regelhaft ein weiteres TEE erhielten, wie dies in der ASAP-Studie der Fall war. Die mittlere TEE-Nachbeobachtungsdauer betrug in unserem Kollektiv daher nur 83,3 Tage (Median 50,5 Tage, SD 118,7 Tage, 21 - 1013 Tage). Der Median der Dauer bis zum letzten Verlaufs-TEE betrug 50,5 Tage, und nur für 16% der Patienten war ein Verlaufs-TEE verfügbar, das noch nach über 3 Monaten erhoben worden war.

Die Beobachtung, dass das Ausmaß von parasystemischen Flüssen nicht mit einer erhöhten Thrombembolierate einhergeht, impliziert eine geringe Aussagekraft dieses TEE-Parameters. Die Beobachtung entspricht den Schlussfolgerungen anderer Studien zu dieser Fragestellung ¹²². Jedoch betonen die Autoren eine geringe Aussagekraft aufgrund einer ebenfalls geringen Thrombenbildungsrate. Zusätzlich wäre es plausibel erschienen, wenn sich ein Einfluss des CHA₂DS₂VASc -Score als Surrogat des Thrombembolierisikos auf die Rate der Thrombenbildung gezeigt hätte. Weiterhin zeigte sich kein Einfluss der Antikoagulation auf die Thrombenbildung,

was gegen die Effektivität der Antikoagulation bei der Prävention einer Thrombenbildung auf den Okkludern spräche. Insgesamt können vor dem Hintergrund der geringen Ereignisrate und des damit verbundenen hohen Risikos eines β -Fehlers keine verlässlichen Schlussfolgerungen gezogen werden. Gleiches gilt für die prädiktive Qualität des CHA₂DS₂VASc -Scores.

5.1.3 Bedeutung der TEE-Parameter

Unter den Patienten mit erfolgreichem Verschluss und Verlaufs-TEE wurde bei 45,3% der Watchman- und 36,4% der Amplatzer Cardiac Plug- Devices ein parasystemischer Fluss entlang des Devices beschrieben (alle unter 5mm Breite).

Damit zeigte sich sowohl bei den Watchman-Okkludern als auch den Amplatzer Cardiac Plug-Devices eine höhere Rate an parasystemischen Shunts, als sie in der Literatur beschrieben wird: Die Rate an parasystemischen Shunts nach 6 Monaten bei Patienten mit Amplatzer Cardiac Plug wurde von Urena et al. in einer prospektiven Studie mit 16,2% beziffert; Viles-Gonzales et al. berichteten bei Patienten mit Watchman- Devices nach 6 Monaten Beobachtungszeit von einer Rate von 33,8%^{102, 122}. Jedoch ist anzumerken, dass der mediane zeitliche Abstand zwischen Implantation in der hier durchgeführten Untersuchung für die Patienten mit Watchman-Device nur 48 Tage bzw. für die Patienten mit Amplatzer Cardiac Plug 62 Tage betrug. Da im Zuge der Endothelisationsprozesse von einer Reduktion der parasystemischen Shunts über die Zeit auszugehen ist¹²², wäre die geringe TEE- Nachbeobachtungszeit eine plausible Erklärung für die hohe Rate an parasystemischen Shunts. Im 45-Tages - TEE zeigte sich in der Kohorte von Viles-Gonzales et al. eine Rate von 40,9% unter den Watchman- Patienten. Damit liegt die hier beobachtete Rate parasystemischer Shunts etwas über jener der Vergleichsstudie. Die Autoren der Studie konnten keinen Zusammenhang der Rate an Thrombembolien und dem parasystemischen Shunt beobachten.

Es konnte entsprechend der oben genannten Studien ebenfalls eine höhere Verschlussrate unter den Amplatzer Cardiac Plug- im Vergleich zu den Watchman-Devices verzeichnet werden, wobei jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Dies ist möglicherweise durch die geringe Anzahl der Patienten mit einem Amplatzer Cardiac Plug in der Stichprobe zu erklären.

Der Einfluss der Flussgeschwindigkeiten im Herzohr vor der Intervention auf die Ausbildung von parasystemischen Shunts danach stellt sich als eine unerwartete Beobachtung dar. Der Grund dafür, dass Patienten mit besseren Flussgeschwindigkeiten im linken Herzohr nach der Intervention geringere parasystemische Flüsse aufweisen, ist unklar. Das Ausmaß der

Flussgeschwindigkeiten hängt unter anderem von der Herzohranatomie, funktionell-histologischen Eigenschaften des Herzohres, der Herzfrequenz, den Drücken im linken Atrium und demografischen Aspekten wie dem Alter ab¹²³. So hängen die Flussgeschwindigkeiten z.B. bei isoliert physikalischer Betrachtung nach Hagen-Poiseuille sowohl von der Länge als auch dem Radius einer leitenden Struktur zusammen. Möglicherweise sind bestimmte Herzohrformationen gleichzeitig mit hohen Flussgeschwindigkeiten als auch einer guten Implantierbarkeit assoziiert, wie es z.B. bei schmalen und tiefen Herzohren zu erwarten wäre. Zudem ist es nicht unwahrscheinlich, dass die endotheliale Funktionalität eines Herzohres nicht nur für die Flusseigenschaften verantwortlich sind, sondern auch die Integrationsfähigkeit eines Verschlusssystems beeinflussen.

Der Einfluss der Kompression und der Device-Größe auf die Entstehung und das Ausmaß einer Protrusion des Devices erschienen naheliegender: Durch die zumeist elliptische Form der Herzohr-Ostien müssen die zirkulären Verschlussdevices mit entsprechend großem Durchmesser verwendet werden, damit sich Herzohr und Device unter Nutzung gewisser Elastizitätsspielräume aneinander anpassen. Zudem soll die Fixierung trotz kontinuierlich wechselnder Drücke im Vorhof aufrecht erhalten bleiben. Bei einer geringen Kompression des Devices scheint dies nicht suffizient zu funktionieren, sodass die Devices aus ihrer Position im Herzohr protrahieren. Vor allem bei den Watchman-Devices geht mit der Wahl eines größeren Durchmessers auch eine Verlängerung der Tiefe des Devices einher. Daher muss insbesondere bei breiten und gleichzeitig wenig tiefen (oder sich früh teilenden) Herzohren in Hinblick auf die Verwendung von Devices mit größeren Durchmessern Einschränkungen bezüglich der Tiefe der Implantationen in Kauf genommen werden, um einen adäquaten Kompressionsgrad zu erreichen.

Der Einfluss der Vorhofdimensionen auf die Protrusion könnte durch eine zunehmende Vergrößerung derselben im Beobachtungsverlauf erklärt werden. Gründe hierfür sind beispielsweise Veränderungen des Volumenstatus oder pathologische Veränderungen wie etwa bei dilatativen Prozessen. Aufgrund der Lagebeziehung von linkem Herzohr und linkem Atrium im Herzbeutel erscheint es naturgemäß, dass eine Größenänderung des Atriums gleichfalls mit einer Positions- und Formänderung des linken Herzohres einhergeht. Auf diese Weise könnte die Größe des linken Vorhofs die Lage des Okkluders im Herzohr beeinflussen, sodass dieser bei steigenden Volumina zu stärkeren Protrusionen neigt.

5.1.4 Blutungs- und Insultrate

Die Tabelle 6 zeigt die Rate an schweren Blutungen bei Patienten mit Vorhofflimmern unter konventioneller Therapie (Vitamin K - Antagonisten nach INR, kein Verschluss des linken Herzohres). Die Daten stammen aus Validierungsstudien des HAS-BLED - Scores. Die Auswahl beschränkt sich auf jene Studien, deren Ein- und Ausschlusskriterien, Studienprotokolle (insbesondere Medikation), und Endpunktdefinitionen mit der vorliegenden Untersuchung vergleichbar waren.

Roldan et al. ¹¹⁷ beschreiben bei 937 Patienten unter Vitamin K - Antagonisten eine Rate von jährlich 5,6% schweren Blutungen bei Patienten mit einem HAS-BLED- Score von 4, und 16,5% pro Jahr für Patienten mit einem Score von über 5 Punkten. Olesen et al. ¹²⁴ und Apostolakis et al. ¹²⁵ berichten eine Rate von 8,1% pro Jahr unter Vitamin K - Antagonisten bei einem HAS-BLED- Score von mindestens 3 Punkten bzw. von jährlich 2,89% (4 Punkte) bis 6,55% (≥ 5 Punkte). Für die orale Antikoagulation mit Vitamin K - Antagonisten wurden von Friberg et al. ⁶⁸ eine jährliche Rate zwischen 3,4% und 5,7% bei HAS-BLED 4 bis 5 beschrieben. Lip et al. ¹¹⁵ beobachteten 6,58% schweren Blutungen pro Jahr unter Vitamin K - Antagonisten.

Dies entspricht weitestgehend der Rate in der vorliegenden Erhebung unter den Patienten mit erfolgreicher Implantation eines Herzohrverschlussystems und angepasstem Medikamentenregime (6,6%/Patientenjahr). Durch die abweichenden Beobachtungslängen, Fallzahlen, Patientencharakteristika und vor allem durch die heterogene Stratifizierung der Blutungswahrscheinlichkeit nach HAS-BLED relativiert sich jedoch die Vergleichbarkeit der Blutungsrate mit den erwarteten Raten. Zieht man die Kohorte von Friberg et al. heran, scheint die Blutungsrate mit dem alternativen Behandlungsplan sogar etwas erhöht zu sein.

Tabelle 6. Rate schwerer Blutungen in HAS-BLED – Validierungsstudien

	Kohorte Roldan	Kohorte Lip	Kohorte Friberg	Kohorte Olesen	Kohorte Apostolakis
Fallzahl	937	3.665	48.599	44.671	2.292
Medikation	Acenocoumarol	Warfarin	Vitamin K - Antagonisten	Vitamin K - Antagonisten	Vitamin K - Antagonisten
Beobachtungsdauer	2,6 Jahre	1,4 Jahre	1,5 Jahre	1 Jahr	1,2 Jahre
Definition schwere Blutung	ISTH entsprechend	ISTH entsprechend, aber hämorrhagischer Insult ausgenommen	ISTH entsprechend	ISTH entsprechend	ISTH entsprechend
bei HAS-BLED	4 und >5	4-5	4-5	≥ 3	4 und ≥ 5
Schwere Blutungen / 100 PY	5,61 und 16,48	6,5 - 6,7	3,4 - 5,7	8,1	2,9 und 6,6

Die Rate an schweren Blutungen muss mit der Effektivität des Verfahrens abgewogen werden. In einer Kohorte aus 37.425 Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko ($CHA_2DS_2VASc \geq 2$), betrug die Rate an ischämischen Schlaganfällen, TIA und / oder systemischen arteriellen Embolien unter Warfarintherapie nach Olesen et al. 2,8% pro 100 Jahre³⁹ (siehe Tabelle 7). Bei Patienten mit CHA_2DS_2VASc - Werten von 4 und 5 Punkten betrug sie nach Friberg et al. sogar 4-6 % pro Jahr⁶⁸. Damit liegt (bei kürzerer zugrundeliegenden Follow-up - Dauer) die hier beobachtete Rate von 0,6% pro Jahr etwa fünf- bis zehnfach unterhalb der erwarteten Rate an Thrombembolien. In der ASAP-Studie, in welcher der Herzohrverschluss mit dem Watchman-Device mit anschließendem Verzicht auf die Antikoagulation evaluiert wurde, ereigneten sich ischämische Insulte mit einer Rate von 1,7% pro Jahr. Der mittlere CHA_2DS_2VASc -Score der Kohorte betrug 4,4 Punkte, das durchschnittliche Alter 72,5 Jahre, und 36% der Kohorte waren weiblich, sodass die Kohorte mit der hier betrachteten Population vergleichbar war. Im Watchman-Arm der PROTECT-AF- Studie, welche durch einen mittleren CHADS₂-Score von 2,16 Punkten, einem Durchschnittsalter von 71,7 Jahren, und einem Anteil von 29,6% Frauen gekennzeichnet war, beobachtete man eine Rate von 2,2% ischämischen Schlaganfällen pro Patientenjahr. Obwohl die Patienten der PROTECT-AF- Studie durchschnittlich einen geringeren CHADS₂- Score hatten als in der ASAP-Studie hatten (2,16 vs. 2,8 Punkte) und nach der Implantation mindestens 45 Tage oral antikoaguliert wurden, war die Rate an Thrombembolien höher als in der ASAP-Studie und der hier untersuchten Stichprobe.

Tabelle 7. Thrombembolie-Raten geeigneter Vergleichsstudien

	Kohorte Friberg	Kohorte Olesen
Fallzahl	68.308	37.425
mittleres Alter [Jahre]	74	70,6
Geschlechterverteilung	41% weiblich	38,5% weiblich
Medikation	Warfarin	Warfarin
Beobachtungsdauer [Jahre]	3,5	2,5
Definition Thrombembolie	ischämischer und nicht spezifizierter Schlaganfall, TIA, systemische Embolien	ischämischer Schlaganfall, TIA, systemische Embolien
CHA_2DS_2VASc	4-5	2-9
Thrombembolien /100 Patientenjahre	4,0 - 6,0	2.88

Der hier verwendete Behandlungsplan erzielte damit im Vergleich zur beschriebenen Literatur eine sehr hohe Effektivität der Thrombembolieprävention, während die Blutungsrate im Vergleich zu der in der Literatur beschriebenen Blutungsrate unter der Therapie mit Vitamin K - Antagonisten nicht verringert werden konnte.

Um entsprechende Vergleiche ziehen zu können, sollte die Intensivität der Antikoagulation entlang des Beobachtungsverlaufs hinzugezogen werden: Nach der erfolgreichen Implantation erhielten 62 der hier untersuchten 112 Patienten eine Antikoagulation, wovon 46 Patienten diese als Kombinationstherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern einnahmen. Dies bedeutet, dass 41,1% der 112 Patienten am Anfang der Beobachtungszeit einem höheren Blutungsrisiko als unter einer Monotherapie mit Vitamin K - Antagonisten ausgesetzt waren. Zusätzlich kann man unter der dualen Thrombozytenaggregationshemmung von einem ähnlichen Blutungsrisiko wie bei der Einnahme von Vitamin K - Antagonisten ausgehen ¹²⁶, sodass die verwendeten Medikationsformen in der Kohorte in summa ein höheres Blutungsrisiko mit sich brachten als die Vergleichskohorten unter Monotherapie mit Vitamin K - Antagonisten. Am Ende der durchschnittlich 543 Tage langen Behandlungsverläufe nahmen jedoch etwa 50% der Patienten nur noch eine einfache, und 37% eine duale Thrombozytenaggregationshemmung ein. Damit ist mit einem insgesamt niedrigeren Blutungspotential am Ende der Behandlungsverläufe zu rechnen. Es ist zu beachten, dass bei den Vergleichsstudien im Zuge der dauerhaften oralen Antikoagulation von einer steigenden Anzahl von Blutungen auszugehen ist, je länger der Beobachtungszeitraum fortgeführt werden würde. Im vorliegenden Behandlungsplan jedoch kann im weiteren Verlauf eine Reduktion der Blutungsrate erwartet werden, weil die Antikoagulation konsekutive abgesetzt wurde bzw. noch weiter reduziert werden wird.

Dies wird durch die Beobachtung unterstützt, dass die Blutungsrate bei jenen Patienten mit der Dauer der oralen Antikoagulation zunimmt, die tatsächlich über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden (über sechs Monate). Die Vergleichsstudien zur Blutungsrate basieren auf einer ähnlich langen Beobachtungsdauer wie die vorliegende Untersuchung. Ein längerfristiger Vergleich könnte deswegen eher zugunsten der hier verwendeten Vorgehensweise ausfallen. Weiterhin sollte bedacht werden, dass die betrachteten Vergleichskohorten trotz gleicher HAS-BLED- Scores unter Umständen einem geringeren Blutungsrisiko ausgesetzt waren, als die hier betrachteten Patienten. Dies liegt daran, dass sich die Indikationsstellung des Herzohrverschlusses u. a. auch aus der Situation ergibt, dass das Blutungsrisiko der Patienten nicht adäquat durch den Score abgebildet werden kann, sondern andere, nicht erfassbare Charakteristika zu wiederholten oder starken Blutungen führen und so den Verschluss nötig machen. Es sollte daher in Betracht gezogen werden, dass das wahre Blutungsrisiko der Patienten höher ist als das der Vergleichsgruppen. Zu der Frage, ob sich das konsekutive Absetzen der Antikoagulation negativ auf die Thrombembolierate auswirkt, gab es durch die geringe Zahl an Ereignissen keine Hinweise.

5.1.5 Einfluss der Antikoagulationsdauer und des Alters bei Implantation auf die Blutungsrate

Die Patienten, welche nach erfolgreichem Verschluss keine Antikoagulation erhielten, hatten einen durchschnittlichen HAS-BLED-Score von 4,32 Punkten und damit ein geringfügig höheres Blutungsrisiko als jene, die nach erfolgreicher Implantation antikoaguliert wurden (HAS-BLED= 4,27 Punkte). Die Rate an schweren Blutungen betrug bei diesen Patienten ohne Antikoagulation jedoch 4%, im Gegensatz zu einer Rate von 8,1% bei den Patienten mit Antikoagulation nach erfolgreicher Implantation.

Weiterhin fiel auf, dass sich die Dauer der Antikoagulation bei Betrachtung von Patienten mit längeren Beobachtungszeiten (mindestens 6 Monate) als einflussreich darstellte. Bei tiefergehender Betrachtung zeigte sich, dass alle Patienten mit einer schweren Blutung im Verlauf mindestens sechs Monate nachbeobachtet worden waren. Da bei Ausschluss der kurz beobachteten Patienten daher nur solche ausgeschlossen wurden, die nicht geblutet und nur für kurze Zeit eine Antikoagulation eingenommen hatten (da hier die Beobachtungsdauer nicht durch die Dauer der Antikoagulation überschritten werden konnte), verstärkte sich der Einfluss der Ereignisse in Zusammenhang mit langen Einnahmedauern. Zusätzlich muss beachtet werden, dass möglicherweise eine Interaktion zwischen der Ereignishäufigkeit und der Länge der Antikoagulation bestand, da z.B. häufig die Antikoagulation nach einer schweren Blutung anschließend abgesetzt wurde. Dies ist bei den Patienten mit schweren Blutungen nicht prinzipiell geschehen, bzw. wurde die Medikation anderweitig verändert (Vgl. Abbildung 6). Weiterhin könnte ein Performance-Bias dadurch entstanden sein, dass die Ereignispatienten aufgrund ihres Therapiebedarfs länger nachverfolgt wurden als andere Patienten und somit nicht aus der Analyse der länger beobachteten Patienten ausgeschieden sind.

Die Schlussfolgerung aus dieser Beobachtung ist, dass im Rahmen dieses Behandlungsschemas der Verwendung von Antikoagulanzen als solche im Vergleich zu der Behandlung ohne Antikoagulation kein eindeutig höheres Risiko für schwere Blutungen zugeschrieben werden kann, jedoch sollte mit zunehmender Dauer der Antikoagulation von einem kumulierenden Blutungsrisiko ausgegangen werden. Eine Aussage wird zusätzlich erschwert durch die vielfältigen, sich im Verlauf verändernden Medikationskombinationen, denen ein dichotomer Vergleich zwischen Thrombozytenaggregationshemmung und intensiverer Therapie mit Antikoagulanzen höchstwahrscheinlich nicht gerecht wird. Dies zeigte sich auch daran, dass den Patienten mit schweren Blutungen kein risikoreicheres Medikationsschema zugeordnet werden konnte als den restlichen Patienten. Sie bluteten gleichsam unter Tripletherapie als auch unter einfacher Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS.

Im Umkehrschluss zeigte sich jedoch in der betrachteten Studienpopulation, dass Patienten, die alleinig eine Thrombozytenaggregationshemmung erhielten, keine höhere Rate an Thrombembolien aufwiesen. Die beobachtete Effektivität des Behandlungsplans war dabei sogar den Studien mit oraler Antikoagulation überlegen, ohne dabei mit einer sichtbar erhöhten Blutungsrate einherzugehen.

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Implantation älter als 80 Jahre waren, stellte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere Blutungen im Verlauf dar. Vordergründig beeinflusst die höhere Blutungsrate unter den älteren Patienten die Risiko-Nutzen-Abwägung insofern, dass ältere Patienten weniger vom beschriebenen Vorgehen profitieren als jüngere, und daher für dieses weniger geeignet erscheinen.

Ein Erklärungsansatz für das erhöhte Blutungsrisiko ist die ohnehin mit dem Lebensalter ansteigende Häufigkeit von schweren Blutungen unter antithrombotischer Therapie⁶⁹. Die Blutungsrate betreffend, würden ältere Patienten daher in besonderem Maße von einem Behandlungsplan mit einer Reduktion der Antikoagulation profitieren. Betrachtet man die Patienten über und unter 80 Jahren bei der Implantation hinsichtlich der Verordnung einer Antikoagulation und ihrer Dauer, so existieren in dieser Erhebung keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Berücksichtigung des Alters bei Implantation ergibt sich daher als ein wichtiger Ansatz, um das Blutungsrisiko nach dem Herzohrverschluss zu reduzieren. Die vorliegende Analyse impliziert, dass die Dauer der Antikoagulation nach der Implantation hinsichtlich der Blutungsprävention insbesondere bei älteren Patienten möglichst kurzgehalten werden sollte.

Als letzten Punkt sollte die hohe Effektivität des Verfahrens im Vergleich zur langfristigen Antikoagulation als Anlass genommen werden, seinen (zusätzlichen) Nutzen auch bei Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko zu untersuchen, die keine Kontraindikationen gegen die langfristige Antikoagulation aufweisen. Bei der hier beobachteten höheren Effektivität und unveränderten Blutungsrate könnte auch bei diesen Patienten, allerdings unter Beachtung des Komplikationsrisikos, ein präventiver Vorteil entstehen.

5.2 Limitationen

Der Vorteil einer retrospektiven, nicht-randomisierten Auswertung liegt in der distanzierten Evaluierung der Endpunkte unter tatsächlichen real-world-Bedingungen. Jedoch bleibt eine solche Analyse durch die fehlende Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen auf die Hypothesengenerierung beschränkt.

Zwar wurde die Recherche mit aller Sorgfalt durchgeführt, aufgrund der Modalität der passiven Datenerhebung (elektronisch hinterlegte Krankenakten, Arztbriefe und Befundberichte im Gegensatz zur aktiven Datenabfrage) entstanden aber teilweise Nachbeobachtungslücken und unterschiedlich lange Beobachtungszeiten, auf welche die Auswertung angepasst werden musste. So gingen 12,5% der Patienten mit erfolgreicher Implantation für die Nachbeobachtung verloren, bevor sie ein erstes Verlaufs-TEE erhielten. Nur 70,5% der erfolgreich implantierten Patienten erreichte zusätzlich ein sechsmonatiges Follow-up. Die Auswertung in Analysegruppen ging so mit Einschränkungen der Aussagekraft für die Gesamtpopulation einher.

Durch den retrospektiven Charakter der Studie war es zudem nicht möglich, eine detaillierte qualitative Wichtung der Ereignisse vorzunehmen. Aussagen, die einen Vergleich der Morbidität oder der Lebensqualität zwischen den beobachteten Endpunkten erlaubt hätten, wären für die Abwägung des Blutungs- gegen das Insultrisiko wertvoll gewesen. Aussagen über die TTR bzw. eine generelle Compliance bei Patienten mit oraler Antikoagulation konnten ebenfalls nicht getroffen werden.

Zwar ist eine Fallzahl von 118 eingeschlossenen Patienten eine vergleichsweise repräsentative Stichprobengröße, jedoch wird durch die geringe Ereignisrate insbesondere des Effektivitätspunktes und des sekundären Sicherheitspunktes ein hoher β - Fehler bei der Beantwortung der dazugehörigen Fragestellungen wahrscheinlicher, zumal vor Studieneinschluss keine Berechnung der benötigten Power durchgeführt werden konnte, um bei einer bestimmten Effektstärke ein aussagekräftigeres Ergebnis zu erhalten. Zusätzlich konnte beim Vergleich der Ereignishäufigkeiten mit den Score-Vorhersagen aufgrund der unterschiedlichen Stratifizierung der Score-Werte in den einzelnen Studien nur eine semiquantitative Einschätzung vorgenommen werden.

Eine weitere wichtige Limitation ist der Umstand, dass die Verschreibung und Änderungen der Medikation nicht nur auf der Grundlage des bestehenden Insult- oder Blutungsrisikos bei Vorhofflimmern vorgenommen wurden, sondern teilweise auch aufgrund anderer Faktoren. Dazu gehören z.B. Neudiagnosen oder sich aggravierende Erkrankungen, die eine Veränderung der Antikoagulation erforderten, und als zusätzliche Determinanten das Risiko für unerwünschte Ereignisse beeinflussten. Dazu gehört z.B. das Absetzen der antithrombotischen Therapie bei Operationen, oder die Ausweitung dieser bei Auftreten von venösen Thrombosen. Auf diese Weise veränderte sich der Benefit für die Patienten zum Positiven oder Negativen, je nachdem, ob Medikamente abgesetzt oder zusätzliche Medikation verordnet wurde. Dieses individuelle Risiko-Nutzen-Profil konnte in der Interpretation der Ergebnisse nicht berücksichtigt werden.

Die relativ geringe Anzahl an Verlaufs-TEE schränkt die Sensitivität für Thrombenbildung und damit auch für thrombembolische Ereignisse ein. Eine stringenter Nachverfolgung der Patienten hätte neben einer höheren Aussagekraft zur Sicherheit des Verfahrens auch weitere wertvolle Informationen über die Implantationsqualität geliefert.

5.3 Schlussfolgerung

In Zusammenschau der Ergebnisse und der vorhandenen Literatur scheint der Herzohrverschluss mit den hier angewendeten Medikationsverläufen im klinischen Alltag eine empfehlenswerte Methode zur Thrombembolieprävention für Patienten mit hohem Insultrisiko bei Vorhofflimmern und Kontraindikationen für die langfristige Antikoagulation zu sein.

Wägt man das jährliche Schlaganfallrisiko vergleichbarer Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern unter oraler Antikoagulation gegen jenes von Patienten nach Verschluss ab, verbleibt auch unter Berücksichtigung des einmaligen Risikos interventionsassoziierter Komplikationen eine deutlich höhere Effektivität auf Seiten des Herzohrverschlusses.

Zwar konnte durch das hier angewendete Procedere eine deutlich höhere Effektivität der Schlaganfallprävention im Vergleich zur konventionellen Therapie beobachtet werden, die Senkung der Blutungsrate konnte jedoch nicht erreicht werden. Unter Vorbehalt der individuellen Wichtung der Folgen eines thrombembolischen Ereignisses im Vergleich zu einer schweren Blutung kann daher als Implikation eine tendenzielle Reduktion der medikamentösen Antikoagulation für ein solches Patientenkollektiv vorgeschlagen werden. Insbesondere bei älteren Patienten (über 80-Jährige) sollte noch intensiver auf eine Blutungsprävention geachtet werden, indem z.B. weniger stark bzw. lang antikoaguliert wird.

Bei einem längeren Beobachtungszeitraum ist mit einem steigenden Nutzen des Herzohrverschlusses für die Patienten zu rechnen. Sowohl die wissenschaftliche Bewertung als auch die klinische Indikationsstellung des Verschlusses sollte deshalb in Abhängigkeit von seiner voraussichtlichen Bestandsdauer evaluiert werden.

5.4 Ausblick und weitere Forschung

Seit dem ersten Implantationsversuch eines katheterbasierten Verschlussystems im Menschen durch Sievert et al am 31. August 2001 bis zur Zulassung des Watchman Okkluders durch die FDA 2015 entwickelte sich das Verfahren des Herzohrverschlusses stetig weiter^{83, 127}. Durch die

Entwicklung verbesserter Verschlussysteme und der wachsenden Erfahrung der durchführenden Ärzte wird eine Reduktion der interventionsassoziierten Komplikationen angestrebt ⁷⁹.

Was die medikamentöse Therapie nach der Implantation betrifft, werden insbesondere kontrolliert-randomisierte Studien mit ausreichend langem Beobachtungszeitraum benötigt, um aussagekräftige Schlussfolgerungen zu alternativen medikamentösen Therapieplänen treffen zu können. Es sollte beim Design prospektiver Studien auch auf die verschiedenen Patientengruppen der Niedrig- bis Hochrisikopatienten eingegangen werden.

Zwar wurde der alternative Behandlungsplan an Patienten mit Kontraindikationen für die langfristige Antikoagulation erprobt, er eröffnet jedoch auch für andere Patientengruppen die Möglichkeit, den Herzohrverschluss mit alternativen Medikationsschemata anzuwenden. So könnten auch Patienten mit niedrigem bis moderatem Blutungsrisiko von der Behandlung profitieren, indem die Effektivität ihrer Thrombembolieprävention optimiert wird, ohne dabei aber einem höheren Risiko für Blutungen ausgesetzt zu sein. Je nach Patient könnte die einmalige Komplikationsrate das sich jährlich kumulierende Risiko für Schlaganfälle durchaus rechtfertigen.

Durch die Forschung an dieser erweiterten Patientengruppe könnten die Indikationen des katheterbasierten Herzohrverschlusses in Zukunft auf einer solideren Basis empfohlen werden. Bestätigen sich die positiven Erfahrungen, würde dies für viele Patienten mit Vorhofflimmern den Gewinn einer wertvollen Option neben der risikoreichen konventionellen Behandlung bedeuten.

6 Literaturverzeichnis

1. 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* 2016;37:2893-2962.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama* 2001;285:2370-2375.
3. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-953.
4. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama* 1994;271:840-844.
5. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028-3035.
6. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-2434.
7. Frykman V, Frick M, Jensen-Urstad M, Ostergren J, Rosenqvist M. Asymptomatic versus symptomatic persistent atrial fibrillation: clinical and noninvasive characteristics. *J Intern Med* 2001;250:390-397.
8. Brüggjenjürgen B, Reinhold T, McBride D, Willich SN. Vorhofflimmern – epidemiologische, ökonomische und individuelle Krankheitsbelastung. *Dtsch med Wochenschr* 2010;135:21-25.
9. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007;9:1006-1023.
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
11. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760-1764.

12. The Stroke Risk In Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-554.
13. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967-975.
14. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:452-459.
15. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-759.
16. Moorman A, Webb S, Brown NA, Lamers W, Anderson RH. Development of the heart: (1) formation of the cardiac chambers and arterial trunks. *Heart* 2003;89:806-814.
17. Yamamoto M, Seo Y, Kawamatsu N, Sato K, Sugano A, Machino-Ohtsuka T, Kawamura R, Nakajima H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Ishizu T, Aonuma K. Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:337-343.
18. Khurram IM, Dewire J, Mager M, Maqbool F, Zimmerman SL, Zipunnikov V, Beinart R, Marine JE, Spragg DD, Berger RD, Ashikaga H, Nazarian S, Calkins H. Relationship between left atrial appendage morphology and stroke in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10:1843-1849.
19. 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* 1997;96:3112-3115.
20. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R, Halperin JL. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:1080-1087.
21. Igarashi Y, Kashimura K, Makiyama Y, Sato T, Ojima K, Aizawa Y. Left atrial appendage dysfunction in chronic nonvalvular atrial fibrillation is significantly associated with an elevated level of brain natriuretic peptide and a prothrombotic state. *Jpn Circ J* 2001;65:788-792.
22. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation* 1991;84:223-231.
23. 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* 2005;18:1366-1372.
24. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G, Brainin M, Finsterer J, Schneider B, Slany J. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. ELAT Study Group. Embolism in Left Atrial Thrombi. *Ann Intern Med* 1998;128:630-638.
25. Tsai LM, Lin LJ, Teng JK, Chen JH. Prevalence and clinical significance of left atrial thrombus in nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1997;58:163-169.

26. Shirani J, Alaeddini J. Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: Implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Pathol* 2000;9:95-101.
27. Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, Joshita T, Ooneda G. Diagnosis of cardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation in the absence of macroscopically visible thrombi. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993;422:67-71.
28. Kumagai K, Fukunami M, Ohmori M, Kitabatake A, Kamada T, Hoki N. Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:377-380.
29. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-166.
30. Nozawa T, Inoue H, Iwasa A, Okumura K, Jong-dae L, Shimizu A, Hayano M, Yano K. Effects of anticoagulation intensity on hemostatic markers in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J* 2004;68:29-34.
31. Roldan V, Marin F, Garcia-Herola A, Lip GY. Correlation of plasma von Willebrand factor levels, an index of endothelial damage/dysfunction, with two point-based stroke risk stratification scores in atrial fibrillation. *Thromb Res* 2005;116:321-325.
32. Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457.
33. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119:194s-206s.
34. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
35. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson KA, Bass EB. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. *J Gen Intern Med* 2000;15:56-67.
36. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:257s-298s.
37. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-694.
38. 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* 1989;1:175-179.
39. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, Raunso J, Tolstrup JS, Hansen PR, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011;106:739-749.
40. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace* 2013;15:787-797.

41. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *Jama* 2002;288:2441-2448.
42. Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *Bmj* 2001;322:321-326.
43. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:e199-267.
44. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204s-233s.
45. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-1106.
46. Couris R, Tataronis G, McCloskey W, Oertel L, Dallal G, Dwyer J, Blumberg JB. Dietary vitamin K variability affects International Normalized Ratio (INR) coagulation indices. *Int J Vitam Nutr Res* 2006;76:65-74.
47. Lau YC, Lip GY. Which drug should we use for stroke prevention in atrial fibrillation? *Curr Opin Cardiol* 2014;29:293-300.
48. Verheugt FW, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet* 2015;386:303-310.
49. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-1026.
50. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, Singer DE. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:745-752.
51. The Stroke In Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-638.
52. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360-1420.
53. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. Effects of fixed low-dose warfarin, aspirin-warfarin combination therapy, and dose-adjusted warfarin on thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000;31:828-833.

54. Chatterjee S, Sardar P, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. *Mayo Clin Proc* 2014;89:896-907.
55. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:495-504.
56. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation* 2015;132:2412-2422.
57. 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. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
58. 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* 2014;383:955-962.
59. 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. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
60. 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, Geraldles 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. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
61. 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. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
62. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanasa-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
63. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-2078.
64. Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, Oddone EZ, Jurgelski AE. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med* 2002;113:42-51.
65. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009;124:37-41.

66. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1413-1425.
67. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-2037.
68. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012;125:2298-2307.
69. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009;102:268-278.
70. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002-2012.
71. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996;124:970-979.
72. Alli O, Asirvatham S, Holmes DR, Jr. Strategies to incorporate left atrial appendage occlusion into clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2337-2344.
73. Lewalter T, Kanagaratnam P, Schmidt B, Rosenqvist M, Nielsen-Kudsk JE, Ibrahim R, Albers BA, Camm AJ. Ischaemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;16:626-630.
74. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, Radford M. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1997;28:2382-2389.
75. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. *Lancet* 1998;352:1167-1171.
76. Skeppholm M, Friberg L. Adherence to warfarin treatment among patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 2014;103:998-1005.
77. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
78. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, Lewalter T, Sievert H, Tondo C, Glikson M. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;16:1397-1416.
79. Alli O, Holmes D, Jr. Republished: Left atrial appendage occlusion. *Postgrad Med J* 2015;91:527-534.
80. Wunderlich NC, Beigel R, Swaans MJ, Ho SY, Siegel RJ. Percutaneous interventions for left atrial appendage exclusion: options, assessment, and imaging using 2D and 3D echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:472-488.

81. Kramer DB, Kesselheim AS. The Watchman saga--closure at last? *N Engl J Med* 2015;372:994-995.
82. Boston Scientific receives CE mark for next generation WATCHMAN FLX™ left atrial appendage closure device. Voisins-le-Bretonneux: Boston Scientific Press Release Nov 19, 2015. (Access Feb 22, 2016 at <https://www.bostonscientific.com/en-EU/news/newsroom-uk/af-and-stroke-prevention/press-releases-2015/boston-scientific-receives-ce-mark-for-next-generation-watchman-.html>)
83. 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* 2002;105:1887-1889.
84. Nietlispach F, Gloekler S, Krause R, Shakir S, Schmid M, Khattab AA, Wenaweser P, Windecker S, Meier B. Amplatzer left atrial appendage occlusion: single center 10-year experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:283-289.
85. John Camm A, Colombo A, Corbucci G, Padeletti L. Left atrial appendage closure: a new technique for clinical practice. *Heart Rhythm* 2014;11:514-521.
86. Gloekler S, Shakir S, Doblies J, Khattab AA, Praz F, Guerios E, Koermendy D, Stortecky S, Pilgrim T, Buellfeld L, Wenaweser P, Windecker S, Moschovitis A, Jaguszewski M, Landmesser U, Nietlispach F, Meier B. Early results of first versus second generation Amplatzer occluders for left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 2015;104:656-665.
87. Lip GY, Dagues N, Proclemer A, Svendsen JH, Pison L, Blomstrom-Lundqvist C. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2013;15:141-143.
88. Schade A, Kerber S, Hamm K. Two in a single procedure: combined approach for MitraClip implantation and left atrial appendage occlusion using the Watchman device. *J Invasive Cardiol* 2014;26:E32-34.
89. Swaans MJ, Post MC, Rensing BJ, Boersma LV. Ablation for atrial fibrillation in combination with left atrial appendage closure: first results of a feasibility study. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e002212.
90. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-542.
91. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013;127:720-729.
92. 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* 2012;33:2700-2708.
93. 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* 2013;61:1790-1798.
94. 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* 2014;64:1-12.
 95. 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* 2013;61:2551-2556.
 96. Chun KR, Bordignon S, Urban V, Perrotta L, Dugo D, Furnkranz A, Nowak B, Schmidt B. Left atrial appendage closure followed by 6 weeks of antithrombotic therapy: a prospective single-center experience. *Heart Rhythm* 2013;10:1792-1799.
 97. Faustino A, Paiva L, Providencia R, Trigo J, Botelho A, Costa M, Leitao-Marques A. Percutaneous closure of the left atrial appendage for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation for patients with contraindication to or failure of oral anticoagulation: a single-center experience. *Rev Port Cardiol* 2013;32:461-471.
 98. Grygier M, Olasinska-Wisniewska A, Trojnaraska O, Lesiak M, Araszkiwicz A, Mularek-Kubzdela T, Grajek S. Left atrial appendage closure - new choice for no-option patients with atrial fibrillation. *Minerva Cardioangiol* 2014;
 99. Grosset-Janin D, Barth E, Bertrand B, Detante O. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and contraindication for anticoagulation. *Rev Neurol (Paris)* 2015;171:426-432.
 100. Seeger J, Bothner C, Dahme T, Gonska B, Scharnbeck D, Markovic S, Rottbauer W, Wohrle J. Efficacy and safety of percutaneous left atrial appendage closure to prevent thromboembolic events in atrial fibrillation patients with high stroke and bleeding risk. *Clin Res Cardiol* 2015;
 101. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, Santoro G, Meier B, Walsh K, Lopez-Minquez JR, Meerkin D, Valdes M, Ormerod O, Leithauser B. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:700-706.
 102. Urena M, Rodes-Cabau J, Freixa X, Saw J, Webb JG, Freeman M, Horlick E, Osten M, Chan A, Marquis JF, Champagne J, Ibrahim R. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:96-102.
 103. Kebernik J, Jose J, Abdel-Wahab M, Stocker B, Geist V, Richardt G. Safety and Efficacy of Left Atrial Appendage Closure with the Amplatzer Cardiac Plug in Very High Stroke and Bleeding Risk Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Cardiol Ther* 2015;4:167-177.
 104. 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, Rezzagh 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* 2015;10:
105. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama* 2001;285:2864-2870.
 106. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
 107. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;107:1172-1179.
 108. The Stroke Risk In Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008;39:1901-1910.
 109. Lip GY. Can we predict stroke in atrial fibrillation? *Clin Cardiol* 2012;35 Suppl 1:21-27.
 110. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010;41:2731-2738.
 111. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500-1510.
 112. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Bmj* 2011;342:d124.
 113. Hughes M, Lip GY. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Qjm* 2007;100:599-607.
 114. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns, HJGM, Lip, GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation.
 115. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-180.
 116. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol* 2011;90:1191-1200.
 117. Roldan V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, Vicente V, Lip GY. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest* 2013;143:179-184.
 118. Mobius-Winkler S, Majunke N, Sandri M, Mangner N, Linke A, Stone GW, Dahnert I, Schuler G, Sick PB. Percutaneous left atrial appendage closure: Technical aspects and

- prevention of periprocedural complications with the watchman device. *World J Cardiol* 2015;7:65-75.
119. Tzikas A, Holmes DR, Jr., Gafoor S, Ruiz CE, Blomstrom-Lundqvist C, Diener HC, Cappato R, Kar S, Lee RJ, Byrne RA, Ibrahim R, Lakkireddy D, Soliman OI, Nabauer M, Schneider S, Brachman J, Saver JL, Tiemann K, Sievert H, Camm AJ, Lewalter T. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints and data collection requirements for clinical studies. *EuroIntervention* 2016;12:103-111.
 120. 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* 2011;123:417-424.
 121. 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* 2014;83:642-646.
 122. 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* 2012;59:923-929.
 123. Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, Seward JB. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1867-1877.
 124. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, Weeke P, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011;9:1460-1467.
 125. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:861-867.
 126. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
 127. Boston Scientific Receives FDA Approval for WATCHMAN™ Left Atrial Appendage Closure Device. Marlborough, Mass., USA: Boston Scientific Press Release Mar 13, 2015. (Access Feb 22, 2016 at <http://news.bostonscientific.com/2015-03-13-Boston-Scientific-Receives-FDA-Approval-for-WATCHMAN-Left-Atrial-Appendage-Closure-Device>)

7 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Adrian Seidel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Sicherheit und Effektivität des perkutanen Verschlusses des linken Herzohres zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

8 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Ich, Adrian Seidel, hatte folgenden Anteil an den folgenden Veröffentlichungen:

Publikation: Seidel A, Parwani AS, Krackhardt F, Huemer M, Attanasio P, Haverkamp W, Pieske B, Boldt LH. „Safety and efficacy of catheter-based left atrial appendage closure in patients with contraindications for long-term anticoagulation“, *Minerva Cardioangiologica*, 2017; DOI: 10.23736/S0026-4725.17.04425-5

Beiträge im Einzelnen: Literaturrecherche (Zusammentragen der Literatur, Auswahl der relevanten Schriften); Erhebung der Primärdaten und Erstellung der elektronischen Datenbank; Erstellen des Auswertungsprotokolls mit Hilfe der Arbeitsgruppe (Einführung in die praktischen Aspekte der Intervention, Konkretisierung der Fragestellung und der Endpunkte, Verbesserungen zum Aufbau des Beobachtungsverlaufs, Hinweise zur Wichtung der Ergebnisse); deskriptive und explorative Datenanalyse inkl. statistischer Auswertung und Interpretation; Planung und Erstellung des Manuskripts (Korrektur durch die Arbeitsgruppe), Journalrecherche (Wichtung durch die Arbeitsgruppe) und Einreichen des Manuskripts.

Kongressbeitrag: „Effektivität und Sicherheit des interventionellen Vorhofohrverschlusses bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine dauerhafte orale Antikoagulation“, 82. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim, 30.3.-2.4.2016
Beitrag im Einzelnen: Siehe Beiträge zur Publikation, zusätzlich Postervortrag.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 Publikationsliste

Seidel A, Parwani AS, Krackhardt F, Huemer M, Attanasio P, Haverkamp W, Pieske B, Boldt LH. „Safety and efficacy of catheter-based left atrial appendage closure in patients with contraindications for long-term anticoagulation“, *Minerva Cardioangiologica*, 2017; DOI: 10.23736/S0026-4725.17.04425-5

11 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei PD Dr. med. Leif-Hendrik Boldt bedanken, der mir durch die Bereitstellung der Promotionsarbeit die Möglichkeit einer weitreichenden medizinischen und persönlichen Weiterentwicklung eröffnet hat. Er gab mir durch seine fachliche Unterstützung als auch durch seine menschliche und ärztliche Kompetenz viel Motivation mit auf den Weg. Weiterhin bin ich Herrn Prof. Dr. Pieske für die Bereitstellung der Rahmenbedingungen der Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Für den Rückhalt, den Ansporn und die wertvollen Denkanstöße danke ich meiner Schwester Elisabeth, als auch meinen Eltern, die mich zu jeder Gelegenheit förderten und unterstützten. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.