

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie  
der Heinrich-Heine-Universität  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Malte Kelm

Interventioneller Vorhofohrverschluss bei Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem  
Blutungsrisiko: Prozedurale, inhospitale und Follow-up Outcomes am Herzzentrum  
Düsseldorf

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Jörn Torben Krieger  
2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Malte Kelm

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Payam Akhyari

Meiner Familie gewidmet.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

- Originalarbeit:  
Brockmeyer, M., Wolff, G., **Krieger, T.** et al., *Kidney function stratified outcomes of percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk.* (Acta Cardiol, 2019: p. 1-9.)
- Posterpräsentation:  
Brockmeyer, M., Wolff, G., **Krieger, T.** et al., *Percutaneous left atrial appendage occlusion for prevention of thromboembolic stroke in patients with impaired kidney function: inhospital and follow-up outcomes.*  
(Clin Res Cardiol 107 Suppl 1, April 2018 - Beitrag P759)  
Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2018
- Vortrag:  
**Krieger, T.**, Brockmeyer, M., Wolff, G. et al. *Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Prevention of Thromboembolic Stroke: Procedural success, In-hospital and Follow-up Outcomes.*  
(Clin Res Cardiol 108, Suppl 1, April 2019 - Beitrag V678)  
Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2019

## Zusammenfassung

Vorhofflimmern (VHF) ist eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen weltweit. Komplikationen sind u.a. Schlaganfälle, Herzinsuffizienz sowie ein Anstieg der Morbidität und Mortalität. Zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF empfiehlt die aktuelle Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 2$  eine orale Antikoagulation (OAK). Bei Patienten mit Kontraindikationen gegen OAKs gibt sie eine moderate Empfehlung zum interventionellen Vorhofohrverschluss (LAAO). Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) stellen ein relevantes Patientenkollektiv dar, da die Prävalenz von VHF und das damit verbundene Schlaganfall- sowie Blutungsrisiko in diesem Kollektiv erhöht ist.

Es erfolgte eine retrospektive Analyse aller Patienten, die im Zeitraum von 2012 bis März 2016 eine LAAO in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf erhalten haben. Zusätzlich erfolgten ein telefonisches Follow-Up sowie eine Subgruppenanalyse von Patienten mit CKD. Prozedurale, inhospitale und Follow-Up Ereignisse wurden analysiert sowie zur Beurteilung der Effektivität der LAAO ein Vergleich von beobachteten und erwarteten Ereignisraten vorgenommen.

Die LAAO wurde bei 147 Patienten mit einem medianen Alter von 76 Jahren sowie einem medianen CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc- bzw. HAS-BLED-Score von 4 durchgeführt. Das durchschnittliche klinische Follow-Up betrug 389 Tage (494 Tage telefonisches Follow-Up). Der Implantationserfolg lag bei 98,6%, die prozedurale Mortalität war 0%. Prozedurale Parameter wie z.B. die durchschnittliche Interventionsdauer zeigte sich über die Jahre (2012 bis 2016) abnehmend. Die relative Risikoreduktion (RRR) durch LAAO verglichen mit den erwarteten Ereignisraten betrug 66% (Major-Blutungen) bzw. 69% (Schlaganfälle/TIAs). Patienten mit CKD (Stadium  $\geq 3$ ) entwickelten signifikant häufiger eine kontrastmittelinduzierte Nierenschädigung (CIAKI) (11% vs. 0%). Die RRR verglichen mit den erwarteten Raten lag bei 52% (Non-CKD) bzw. 60% (CKD) für Majorblutungen und 71% (Non-CKD) bzw. 68% (CKD) für Schlaganfälle/TIAs.

Die LAAO stellt für Patienten mit Kontraindikationen gegen OAKs eine gute und sichere Therapieoption dar. Auch Patienten mit CKD profitieren von der Implantation eines LAA-Occluders, wenngleich ein vermehrtes Auftreten von CIAKI beobachtet wurde. Weitere randomisierte Studien zur Effektivität sowie zur Untersuchung einzelner Sub-Kollektive sind für eine abschließende Beurteilung wünschenswert.

## Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent cardiac arrhythmia worldwide. Complications are e.g. strokes, heart failure as well as an increase in morbidity and mortality. The current recommendation for stroke prevention in AF patients with a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 2$  is, according to current European Society of Cardiology guidelines, an oral anticoagulation (OAC) therapy. For AF patients with contra-indications for long-term OAC the guideline gives a moderate recommendation for an interventional left atrial appendage occlusion (LAAO). For this intervention, AF patients with chronic kidney disease (CKD) are a relevant subgroup because the prevalence of AF and the associated stroke as well as bleeding risk is higher.

A retrospective analysis of all patients undergoing LAAO between 2012 and March 2016 in the department for cardiology, pneumology and angiology of the university hospital Düsseldorf was performed. Additionally, a telephone follow-up and subgroup analysis of CKD patients were completed. Procedural, in hospital, and follow-up events were analyzed and expected vs. observed event-rates were compared to evaluate the efficacy of LAAO.

LAAO was performed in 147 patients with a median age of 76 and a median CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc- respectively HAS-BLED-Score of 4. Mean clinical follow-up was 389 days (phone follow-up: 494 days). Procedural success was 98,6%, procedural mortality was 0%. Procedural characteristics e.g. mean interventional time decreased over time (2012-2016). Relative risk reduction (RRR) due to LAAO was 66% for major bleeding rates respectively 69% for stroke/TIA rates when compared to expected event-rates. Contrast induced acute kidney injury (CIAKI) was significantly more frequent in CKD patients (CKD Stadium  $\geq 3$ ; 11% vs. 0%). RRR for major bleeding rates was 52% (non CKD) respectively 60% (CKD) and 71% (non CKD) respectively 68% (CKD) for stroke/TIA rates when compared to expected event-rates.

LAAO is a safe and effective alternative for AF patients with contra-indications for OAC therapy. Efficacy of LAAO is comparable in patients with CKD, however CIAKI was more frequent in this subgroup. More randomized trials as well as trials for relevant subgroups are needed for final evaluation of this procedure.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACP</b>	Amplatzer™ Cardiac Plug
<b>AF</b>	Atrial fibrillation (=Vorhofflimmern)
<b>ASD</b>	Atrium-Septum-Defekt
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>BARC</b>	Bleeding Academic Research Consortium
<b>BAV</b>	Balloon aortic valvuloplasty (=Ballonvalvuloplastie)
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CABG</b>	Coronary artery bypass graft (=Bypass)
<b>cGy</b>	Zentigray
<b>CIAKI</b>	Contrast induced acute kidney injury (=kontrastmittelinduzierte Niereninsuffizienz)
<b>CKD</b>	Chronic kidney disease (=chronische Niereninsuffizienz)
<b>cm<sup>2</sup></b>	Quadratcentimeter
<b>COPD</b>	Chronic obstructive pulmonary disease (=chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
<b>CTI</b>	Cavotricuspider Isthmus
<b>d</b>	Days (=Tage)
<b>DAPT</b>	Dual antiplatelet therapy (=duale Thrombozytenaggregationshemmung)
<b>dl</b>	Deziliter
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>eGFR</b>	Estimated glomerular filtration rate (=geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
<b>EHRA</b>	European heart rhythm association
<b>EKs</b>	Erythrozytenkonzentrate
<b>ESC</b>	European society of cardiology (=europäische Gesellschaft für Kardiologie)
<b>FU</b>	Follow-Up
<b>g</b>	Gramm
<b>GI</b>	Gastrointestinal(e)
<b>GUSTO</b>	Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries
<b>h</b>	Hours (=Stunden)

<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>HD</b>	Hämodialysemyoka
<b>HLP</b>	Hyperlipoproteinämie
<b>HNO</b>	Hals-Nasen-Ohren
<b>ICB</b>	Intracranial bleeding (=intrakranielle Blutung)
<b>IDDM</b>	Insulindependent diabetes mellitus (=insulinpflichtiger Diabetes mellitus)
<b>IE</b>	Internationale Einheit
<b>INR</b>	International normalized ratio
<b>IQR</b>	Interquartile range (=Interquartilabstände)
<b>KAS</b>	Kardiologische Analgosedierung
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease:Improving Global Outcomes
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>KHK</b>	Koronare Herzerkrankung
<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>LAA</b>	Left atrial appendage (=linkes Vorhofohr)
<b>LAAO</b>	Left atrial appendage occlusion (=Vorhofohrverschluss)
<b>LVEF</b>	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>m<sup>2</sup></b>	Quadratmeter
<b>mg</b>	Milligramm
<b>MI</b>	Myokardinfarkt
<b>min</b>	Minute
<b>MK</b>	Mitralklappe
<b>ml</b>	Milliliter
<b>mm</b>	Millimeter
<b>n</b>	Number (=Gesamtsumme)
<b>n.a.</b>	Not available (=keine Daten verfügbar)
<b>NOAK</b>	Neues orales Antikoagulantium
<b>OAC</b>	Oral anticoagulation (=orale Antikoagulation)
<b>OAK</b>	Orale Antikoagulation
<b>OSAS</b>	Obstruktives-Schlaf-Apnoe-Syndrom
<b>PCI</b>	Percutaneous coronary intervention (=perkutane Koronarintervention)
<b>PE</b>	Perikarderguss



<b>PVI</b>	Pulmonalvenenisolation
<b>py</b>	Patient years (=Patientenjahre)
<b>RRR</b>	Relative Risikoreduktion
<b>SD</b>	Standarddeviation (=Standardabweichung)
<b>TAVI</b>	Transcatheter Aortic Valve Implantation (=katheterbasierte Aortenklappenimplantation)
<b>TE</b>	Thromboembolism (=Thromboembolie)
<b>TEE</b>	Transesophageal Echocardiography (=transösophageale Echokardiographie)
<b>TIA</b>	Transiente ischämische Attacke
<b>TIMI</b>	Thrombolysis in Myocardial Infarction
<b>TTE</b>	Transthorakale Echokardiographie
<b>UFH</b>	Unfraktioniertes Heparin
<b>VARC</b>	Valve Academic Research Consortium
<b>VHF</b>	Vorhofflimmern
<b>VKA</b>	Vitamin K Antagonisten
<b>VTE</b>	Venöse Thromboembolie
<b>µl</b>	Mikroliter

# Inhaltsverzeichnis

<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>I</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>II</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>III</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1. EPIDEMIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DES VORHOFFLIMMERNS .....	1
1.2. KLASSIFIKATION, KLINIK UND THERAPIE DES VORHOFFLIMMERNS.....	2
1.2.1. <i>Klassifikation des Vorhofflimmerns</i> .....	2
1.2.2. <i>Klinik von Patienten mit Vorhofflimmern</i> .....	3
1.2.3. <i>Therapie des Vorhofflimmerns</i> .....	4
1.3. ISCHÄMISCHER SCHLAGANFALL ALS KOMPLIKATION DES VORHOFFLIMMERNS .....	5
1.4. THERAPIEOPTIONEN ZUR THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE .....	7
1.4.1. <i>Orale Antikoagulation, ihre Limitationen und Risikoscores</i> .....	7
1.4.2. <i>Kardiochirurgischer Verschluss des Vorhofohrs</i> .....	9
1.4.3. <i>Interventioneller Verschluss des Vorhofohrs</i> .....	10
1.5. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN .....	12
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>13</b>
2.1. PATIENTENKOLLEKTIV .....	13
2.2. DATENERHEBUNG UND DATENVERARBEITUNG .....	13
2.3. LAA-OCCLUDER-IMPLANTATION.....	14
2.4. ERFASSTE CHARAKTERISTIKA .....	15
2.4.1. <i>Baselinecharakteristika</i> .....	15
2.4.2. <i>Prozedurale Sicherheit und Outcomes</i> .....	15
2.4.3. <i>Inhospitale Outcomes</i> .....	16
2.4.4. <i>Follow-Ups</i> .....	17
2.4.5. <i>Umgang mit fehlenden Daten</i> .....	18
2.5. STATISTISCHE UNTERSUCHUNG .....	18
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>21</b>
3.1. BASELINECHARAKTERISTIKA .....	21
3.1.1. <i>Das Kollektiv</i> .....	21
3.1.2. <i>Vorerkrankungen und vorangegangene Eingriffe</i> .....	22
3.1.3. <i>Laborparameter und Medikamente</i> .....	24
3.1.4. <i>Gründe für eine Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulation</i> .....	24
3.2. PROZEDURALE SICHERHEIT UND OUTCOMES .....	25
3.3. INHOSPITALE SICHERHEIT UND OUTCOMES .....	28
3.4. FOLLOW-UP.....	30
3.5. IN- SOWIE POSTHOSPITALE BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN .....	32
3.6. IN- SOWIE POSTHOSPITALE SCHLAGANFÄLLE .....	34
3.7. ANALYSE POTENTIELLER PRÄDIKTOREN FÜR MORTALITÄT, SCHLAGANFÄLLE UND MAJOR- BLUTUNGEN .....	34
3.8. EFFEKTIVITÄT DES LAA-VERSCHLUSSES .....	37
3.9. SUBGRUPPENANALYSE .....	38
3.9.1. <i>Baselinecharakteristika</i> .....	38
3.9.2. <i>Prozedurale Sicherheit und Outcomes</i> .....	40
3.9.3. <i>Inhospitale Sicherheit und Outcomes</i> .....	41
3.9.4. <i>Follow-Ups</i> .....	43
3.9.5. <i>Effektivität des LAA-Verschlusses</i> .....	47
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>48</b>

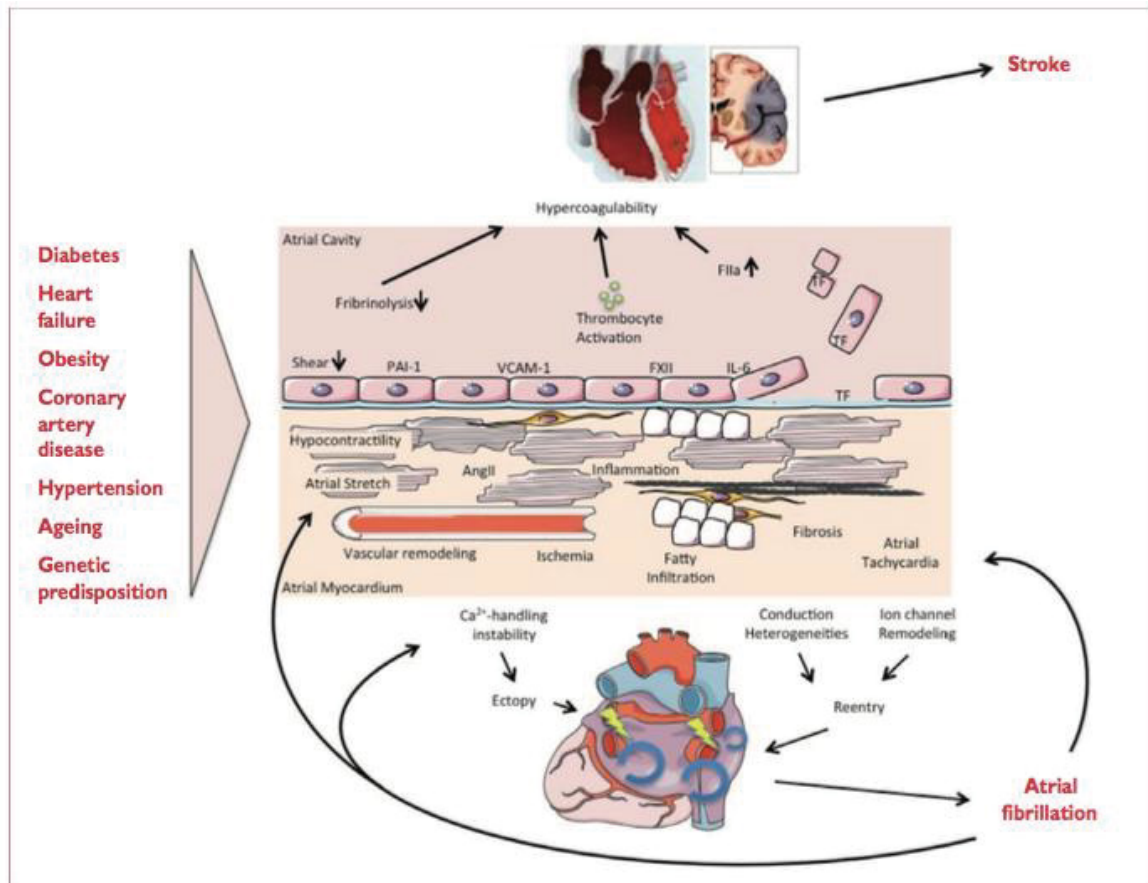
4.1. AKTUELLE STUDIENLAGE UND LEITLINIENEMPFEHLUNG DES INTERVENTIONELLEN VORHOFDILATATIONEN	48
4.2. UNTERSUCHTES PATIENTENKOLLEKTIV	49
4.3. PROZEDURALE UND INHOSPITALE OUTCOMES	51
4.4. EFFEKTIVITÄT DER LAPO UND OUTCOMES IM FOLLOW-UP	53
4.5. SUBGRUPPENANALYSE ZU PATIENTEN MIT CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ (CKD)	56
4.6. VORTEILE UND LIMITATIONEN DER METHODIK	59
4.7. AUSBLICK – STELLENWERT DER LAPO IN DER ZUKUNFT	60
4.8. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG:	61
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>63</b>
<b>6. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>70</b>
6.1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	70
6.2. TABELLENVERZEICHNIS	70
<b>7. ANHANG</b>	<b>72</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie und Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern stellt eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen weltweit dar [1]. Es ist eine Erkrankung von hoher Relevanz und steigender Prävalenz in der westlichen Welt. Derzeit beträgt das Lebenszeitrisiko ca. 25% ab dem 40. Lebensjahr [2, 3]. Nach Hochrechnungen wird die Patientenzahl bis 2050 innerhalb der USA auf 12,1 Millionen angestiegen sein [2]. Innerhalb der Europäischen Union wird eine Zahl von 14-17 Millionen Patienten wahrscheinlich bereits bis 2030 erreicht werden [4]. Folgen und Komplikationen dieser Herzrhythmusstörung sind u.a. Schlaganfälle, Herzinsuffizienz sowie ein Anstieg der Morbidität und Mortalität [5].

Die Entstehungsmechanismen von Vorhofflimmern sind sehr heterogen und bis zum heutigen Tage noch nicht vollständig geklärt. Als gesichert gilt jedoch, dass bestimmte Einflussfaktoren wie z.B. eine arterielle Hypertonie zu einem strukturellen Umbau des Vorhofs führen. Dies wiederum resultiert in einer elektrischen Dissoziation zwischen Muskelsträngen und führt zu lokalen Leitungsheterogenitäten, was letztendlich zur Aufrechterhaltung/Verewigung von Arrhythmien führt [4, 6, 7]. Aufgrund des strukturellen Umbaus des Vorhofs (sog. atriale Fibrosierung), der Flussverlangsamung (bis hin zur Stase) des Blutes, welches die Wahrscheinlichkeit für Gerinnselbildung erhöht, sowie durch arrhythmieinduzierte Myokardschädigung mit resultierender Freisetzung von prothrombotischen Faktoren und Entzündungszellen, entsteht so ein prothrombotisches Milieu [4, 8, 9]. Zusätzlich kann es im Zuge des Vorhofflimmerns bzw. dessen Entstehung u.a. zu inflammatorischen und vaskulären Umbauprozessen sowie Ionenkanaldysfunktionen kommen, welche die Entstehung oder die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern begünstigen [4]. Die wichtigsten Mechanismen zur Entstehung des Vorhofflimmerns sind in Abbildung 1 dargestellt.



AngII = angiotensin II; TF = tissue factor; FXII = factor XII; IL-6 = interleukin 6; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor 1; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule 1.

Abb. 1: **Mechanismen zur Entstehung des Vorhofflimmerns.** Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, European Heart Journal (2016) 37 (28): 2893-2962, doi:10.1093/eurheartj/ehw210. Reproduced by permission of Oxford University Press/ on behalf of the European Society of Cardiology. © The European Society of Cardiology 2016. All rights reserved. For permissions please email: journals.permissions@oup.com Please visit: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Atrial-Fibrillation-Management>; [4]

## 1.2. Klassifikation, Klinik und Therapie des Vorhofflimmerns

### 1.2.1. Klassifikation des Vorhofflimmerns

Laut Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management des Vorhofflimmerns wurden Patienten mit Vorhofflimmern traditionell in zwei Gruppen, nämlich "rheumatisches/valvuläres Vorhofflimmern" (insb. Mitralklappenstenose und mechanischer Klappenersatz) bzw. "non-valvuläres Vorhofflimmern" eingeteilt [4, 10]. Diese Unterscheidung gilt jedoch aufgrund neuerer Forschungserkenntnisse als veraltet, da es laut ESC-Leitlinie für Patienten mit anderen Klappenerkrankungen/-viten keine eindeutige Evidenz für die Berücksichtigung dieser bei der Wahl eines Antikoagulans gibt [4, 11]. Daher distanziert sich die aktuelle ESC-Leitlinie von dem historischen Begriff des "non-valvulärem" Vorhofflimmerns [4]. Neben der (traditionellen) Einteilung des Vorhofflimmerns in zwei Gruppen

unterscheidet die aktuelle ESC-Leitlinie zum Management des Vorhofflimmerns grundsätzlich 5 klinische Typen [4]:

1. Erstmals diagnostiziertes Vorhofflimmern
2. Paroxysmales Vorhofflimmern
3. Persistierenden Vorhofflimmern
4. Langanhaltendes, persistierendes Vorhofflimmern
5. Permanentes Vorhofflimmern

#### 1.2.2. Klinik von Patienten mit Vorhofflimmern

Die Klinik von Patienten mit Vorhofflimmern variiert stark in Symptomen und deren Ausprägung. Das Spektrum reicht von Palpitationen, Fatigue, Brustenge über Dyspnoe und Schlafproblemen bis hin zu psychosozialen Stress [4, 12-15]. Insgesamt gilt, dass Patienten mit Vorhofflimmern eine signifikant schlechtere Lebensqualität haben als Kontrollgruppen, die Allgemeinbevölkerung oder Patienten mit koronarer Herzkrankheit [4, 15].

Neben dem Vorhofflimmern kommen bei einer Vielzahl von Patienten weitere kardiovaskuläre Begleiterkrankungen hinzu, welche mit dem Vorhofflimmern interagieren und diagnostiziert sowie behandelt werden müssen. In der ESC-Leitlinie zum Management von Vorhofflimmern wird speziell auf Herzinsuffizienz, Hypertonie, Herzklappenvitien, Diabetes mellitus, Adipositas, COPD (Chronic obstructive pulmonary disease), Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) sowie chronische Niereninsuffizienz (CKD) eingegangen [4]. Zusätzlich zu den direkten Symptomen, die durch das Vorhofflimmern selber verursacht werden, können in Folge dieser Erkrankung Komplikationen wie Schlaganfälle oder Herzinsuffizienz auftreten, die wiederum mit einer Vielzahl von Symptomen einhergehen [5]. Insbesondere diese Komplikationen stellen einen Hauptfokus der Therapie dar, da es sich hierbei um teilweise lebenszeitverkürzende bzw. die Lebensqualität stark einschränkende Ereignisse handelt.

Um die Stärke der Symptome einordnen und eine symptomorientierte Therapie steuern zu können, wird in Anlehnung an die *European Heart Rhythm Association* (EHRA) Klassifikation in der aktuellen Leitlinie eine modifizierte Form der EHRA Klassifikation empfohlen [4, 16]. Diese sieht eine zusätzliche Unterteilung der Klasse 2 vor, abhängig davon, ob die Symptome als störend oder nicht störend empfunden werden (s. Tabellen 1 und 2).

<b>EHRA Score</b>	<b>Symptome</b>	<b>Beschreibung</b>
EHRA I	Keine Symptome	
EHRA II	Leichte Symptome	Keine Einschränkung im Alltag
EHRA III	Starke Symptome	Normale alltägliche Aktivität eingeschränkt
EHRA IV	Massive Symptome	Normale alltägliche Aktivität nicht mehr möglich

Tabelle 1: **EHRA Klassifikation**; modifiziert nach Kirchhof, P., et al., Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J, 2007 [16]

<b>Modifizierter EHRA Score</b>	<b>Symptome</b>	<b>Beschreibung</b>
mEHRA I	Keine Symptome	
mEHRA IIa	Leichte Symptome	Normale alltägliche Aktivität; Symptome stören den Patienten nicht
mEHRA IIb	Moderate Symptome	Normale alltägliche Aktivität; Symptome werden vom Patienten jedoch als störend wahrgenommen
mEHRA III	Starke Symptome	Normale alltägliche Aktivität eingeschränkt
mEHRA IV	Massive Symptome	Normale alltägliche Aktivität nicht mehr möglich

Tabelle 2: **Modifizierte EHRA Klassifikation**; modifiziert nach Wynn, G.J., et al., The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. Europace, 2014 [17]

### 1.2.3. Therapie des Vorhofflimmerns

Die Therapie des Vorhofflimmerns kann man in die rhythmus- und frequenzkontrollierende Therapie sowie die Therapie zur Prophylaxe von Folgeschäden unterteilen (s. Kapitel 1.4. Therapieoptionen zur Thromboembolieprophylaxe).

#### 1.2.3.1. Rhythmuskontrollierende Therapie

Grundsätzlich empfiehlt die ESC-Leitlinie als Therapieoptionen zur akuten Wiederherstellung des Sinusrhythmus die sog. pharmakologische Kardioversion, „*Pill in the pocket*-Kardioversion“ sowie die elektrische Kardioversion [4]. Ziel ist es, den Sinusrhythmus wiederherzustellen und dadurch einerseits die Symptome der Patienten zu verbessern, aber gleichzeitig auch Komplikationen wie z.B. ischämische Schlaganfälle zu verhindern. Neben den o.g. Methoden in der akuten Phase gibt es noch zahlreiche weitere medikamentöse Therapieoptionen wie z.B. die Gabe von  $\beta$ -Blockern (zur Sekundärprophylaxe). Aber auch invasive Maßnahmen wie eine Katheterablation stehen bei medikamentösem Therapieversagen zur Rhythmuskontrolle zur Verfügung [4].

### 1.2.3.2. Frequenzkontrollierende Therapie

Zur akuten Frequenzkontrolle bei Patienten mit Vorhofflimmern werden v.a.  $\beta$ -Blocker und  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal-Blocker (Diltiazem/Verapamil) eingesetzt, da diese Wirkstoffe im Vergleich zu beispielsweise Digoxin oder Amiodaron schneller und auch bei hohem Sympathikotonus wirken [4, 18, 19].

Zur langfristigen pharmakologischen frequenzkontrollierenden Therapie wird von der ESC eine Therapie mit  $\beta$ -Blockern, Verapamil, Diltiazem oder Digoxin empfohlen [4]. Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) < 40% sollten einer Therapie mit  $\beta$ -Blockern oder Digoxin zugeführt werden [4].

### 1.3. Ischämischer Schlaganfall als Komplikation des Vorhofflimmerns

Der ischämische Schlaganfall ist eine gefürchtete Komplikation des Vorhofflimmerns, sodass zur Thromboembolieprophylaxe ab einem definierten Risikoscore eine orale Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten oder neue orale Antikoagulantien (NOAKs) als IA Empfehlung in der aktuellen ESC-Leitlinie zum Management des Vorhofflimmerns empfohlen wird [4].

Um das Risiko eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern abschätzen zu können stehen unterschiedliche Scores zur Verfügung. Zu den bekanntesten klinischen Scores zählen u.a. der CHADS<sub>2</sub> sowie dessen Weiterentwicklung, der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score. Letzterer wird in den ESC-Leitlinien zur Risikoabwägung eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern empfohlen [4].

Der von Lip et al. 2010 veröffentlichte CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score berücksichtigt folgende Risikofaktoren:

Risikofaktor	Punkte
Congestive Heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age $\geq$ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/TE	2
Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque)	1
Sex category (ie female gender)	1
	<b>Max: 9</b>

Tabelle 3: **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score**, modifiziert nach Lip, G.Y., et al., Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest, 2010 [20]; TIA=transient ischemic attack; TE=thromboembolism



Anhand der erreichten Punkte lässt sich das Risiko pro Jahr bzw. die Rate pro 100 Risikojahre eines Schlaganfalls abschätzen. Die Raten pro 100 Risikojahren lagen bei einer Validationsstudie mit >90 000 Patienten je nach Punktzahl zwischen 0,2 und 12,23 (s. Abb. 2) [21].

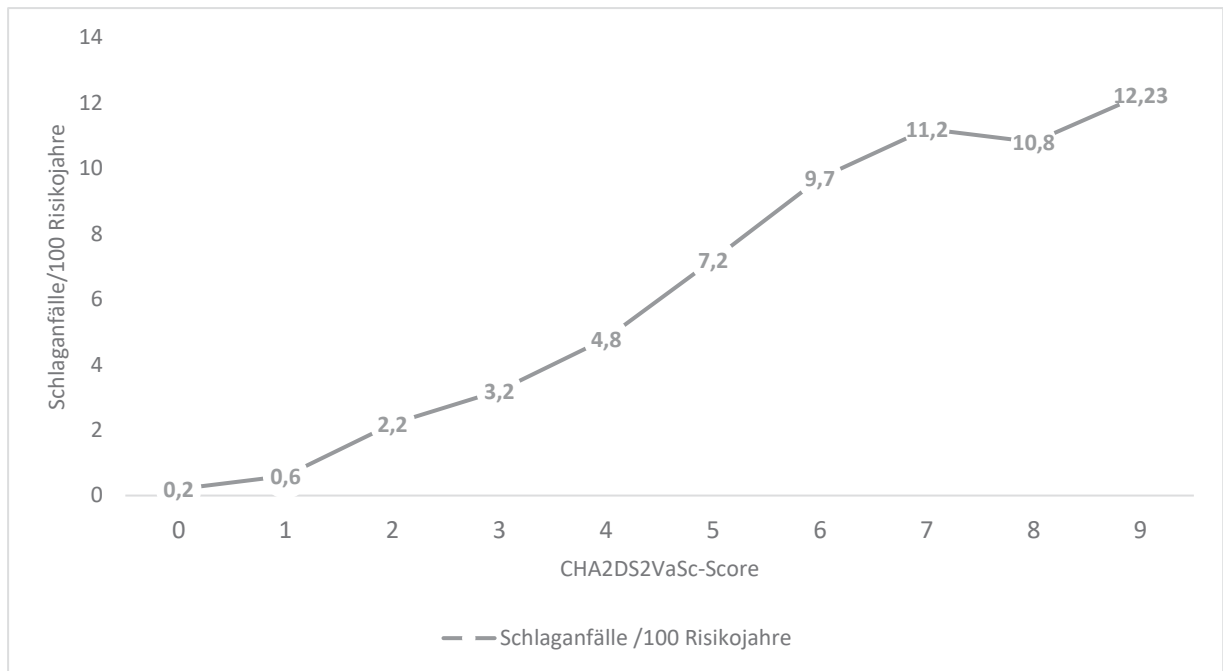


Abb. 2: **Zusammenhang von CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score und Schlaganfallrate**; Daten aus Friberg, L., M. Rosenqvist, and G.Y. Lip, Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J, 2012 [21]

Entsprechend der o.g. Risikostratifikation wird ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von  $\geq 2$  eine orale Antikoagulation mittels Vitamin K Antagonisten (VKAs) oder NOAKs zur Thromboembolieprophylaxe empfohlen (s. Kapitel 1.4.1.) [4]. Die Schlaganfallsrate ab diesem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score liegt bei 2,2 pro 100 Risikojahre und steigt entsprechend auf bis zu 12,2 pro 100 Risikojahre an (s. Abb. 2) [21]. Aktuelle Studien zeigen, dass bei ca. 20-30% aller Patienten vor, während oder nach ischämischen Schlaganfällen Vorhofflimmern diagnostiziert wurde [4, 22-24]. Zusätzlich werden 10-40% der Patienten mit Vorhofflimmern jährlich aufgrund unterschiedlicher Komplikationen hospitalisiert [4, 25-27]. Des Weiteren stellt Vorhofflimmern grundsätzlich einen eigenständigen Risikofaktor für eine 1,5-2x erhöhte Gesamt mortalität dar, wobei sich das Auftreten von Mortalität als Folge von Schlaganfällen durch eine adäquate Antikoagulation minimieren lässt, wohingegen andere kardiovaskuläre Todesfälle z.B. infolge von Herzinsuffizienz trotz adäquater Therapie weiterhin verbreitet sind [4, 25, 28-30].

Als wichtigste Emboliequelle für ischämische Schlaganfälle gilt das linke Vorhofohr (LAA). Dieses macht unter (nicht rheumatischem) Vorhofflimmern ca. 90% der Emboliequellen aus [31, 32]. Die ESC-Leitlinie geht dementsprechend neben der pharmakologischen Schlaganfallprophylaxe auch auf nicht-pharmakologische Möglichkeiten in Form eines kardiochirurgischen Verschlusses (s. Kapitel 1.4.2.) bzw. eines interventionellen Verschlusses des linken Vorhofohrs (s. Kapitel 1.4.3.) zur Schlaganfallprophylaxe, ein [4].

## 1.4. Therapieoptionen zur Thromboembolieprophylaxe

### 1.4.1. Orale Antikoagulation, ihre Limitationen und Risikoscores

Eine orale Antikoagulation mit VKAs oder NOAKs zur Thromboembolieprophylaxe wird als IA Empfehlung in der aktuellen ESC-Leitlinie zum Management des Vorhofflimmerns bei entsprechender Risikokonstellation (s. Kapitel 1.3.) empfohlen [4, 20]. Ziel ist es somit das Auftreten von Schlaganfällen zu verhindern bzw. zu minimieren. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Maßnahme wurden in mehreren Studien gezeigt [4, 33, 34]. Auch wurde in einer großen Metaanalyse untersucht, ob eine Therapie mit Vitamin K Antagonisten oder neue orale Antikoagulantien einen Vorteil in Bezug auf das Risiko-Nutzen-Verhältnis zur Schlaganfallprophylaxe haben, wobei insgesamt ein Vorteil bei den NOAKs gesehen wurde [35]. Die als Therapieempfehlung genannte orale Antikoagulation geht allerdings (v.a. bei steigendem HAS-BLED-Score, s.u.) mit einem erhöhten Risiko für Major-Blutungen einher, sodass Risiko und Nutzen abgewogen werden müssen [4, 36, 37].

Ähnlich wie für die Risikostratifizierung des ischämischen Schlaganfalls existieren ebenso Scores, die Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen berücksichtigen. Sehr bekannt und häufig in der klinischen Praxis verwendet wird der HAS-BLED-Score. Des Weiteren werden der 2015 veröffentlichte ORBIT Score [38] sowie der mit Biomarkern arbeitende ABC Score [39] in der ESC-Leitlinie zum Management des Vorhofflimmerns genannt [4]. Der 2010 von Pisters et al. veröffentlichte HAS-BLED-Score berücksichtigt folgende Risikofaktoren:

Risikofaktor	Punkte
Hypertension	1
Abnormal renal and liver function	1-2
Stroke	1
Bleeding	1
Liabile INRs	1
Elderly	1
Drugs or alcohol	1-2
	<b>Max: 9</b>

Tabelle 4: **HAS-BLED-Score**, modifiziert nach Pisters, R., et al., A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest, 2010 [37]; INR= International normalized ratio

Dieser Score wurde an einer Kohorte von >7000 Patienten validiert [40]. Anhand der erreichten Punkte lässt sich das Risiko für das Auftreten von Blutungen innerhalb eines Jahres abschätzen. So lagen die Blutungsereignisse zwischen 1,2% (bei 0 Punkten) und 9,5% (bei 4 Punkten) [40]. Bei einem HAS-BLED-Score von 5 lagen die Blutungsereignisse laut Lip et al. nur bei 7,4% [40]. Allerdings ist hier zu beachten, dass nur 0,4% der Kohorte überhaupt den Punktescore von 5 erreicht hatten [40]. Eine Validierung bezüglich höherer Punktwerte war nicht möglich, da es dafür in der Validierungskohorte keine Patienten mit entsprechenden Werten gab [40]. Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in der aktuellen ESC-Leitlinie Scores zur Risikostratifizierung von Major-Blutungen nur empfohlen werden, um änderbare bzw. modifizierbare Risikofaktoren zu identifizieren [4].

Laut Lip et al. haben besonders ältere Patienten mit Vorhofflimmern ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Major-Blutungen sowie Schlaganfällen, wenngleich sie trotzdem einen Vorteil bei der VKA-Therapie zur Prophylaxe von Schlaganfällen und Mortalität sahen [41].

Eine weitere besondere Patientengruppe hinsichtlich oraler Antikoagulation sowie kardialen Risikoereignissen stellen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz dar. Insgesamt ist bei diesem Patientenkollektiv die Prävalenz von Vorhofflimmern sowie das daraus resultierende Risiko für thromboembolische Schlaganfälle erhöht [42-45]. Dies wurde 2012 im New England Journal of Medicine von Olesen et al. bestätigt sowie dahingegen ergänzt, dass ebenfalls ein erhöhtes Blutungsrisiko bei dieser Patientengruppe vorhanden ist [46]. Die leitliniengerechte Therapie von Patienten mittels oraler Antikoagulation kann somit insbesondere bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen [40, 47].

#### 1.4.2. Kardiochirurgischer Verschluss des Vorhofohrs

Wie in Kapitel 1.3. beschrieben, geht die ESC-Leitlinie zum Management von Vorhofflimmern neben einer pharmakologischen Therapie auch auf nicht pharmakologische Möglichkeiten zur Schlaganfallprophylaxe ein.

So stehen verschiedene Möglichkeiten zum chirurgischen Vorhofohrverschluss zur Verfügung. Darunter fallen die epikardiale Naht, die endokardiale Naht sowie das *Staplen* [48]. Allerdings ist die Studienlage über den Erfolg dieser Methoden nicht eindeutig und variiert je nach Studie und Verschlussmethode zwischen 0-100% [48]. In einer randomisierten Studie wurde beispielsweise kein eindeutiger Vorteil des chirurgischen Vorhofohrverschlusses zur Schlaganfallprophylaxe gefunden [49, 50]. Zudem wird in der Literatur das Risiko beschrieben, dass ein unvollständiger chirurgischer Verschluss das Risiko für Schlaganfälle sogar erhöhen könne [49, 51]. Entsprechend gibt es eine moderate Empfehlung zum chirurgischen Verschluss des LAAs im Zuge kardiochirurgischer- oder thorakoskopischer Operationen (IIb Empfehlung) in der aktuellen ESC-Leitlinie [4]. Zusätzlich besteht weiterhin eine Indikation zur Antikoagulation bei (Risiko)Patienten [4].

Zwar konnten Tsai et al. in ihrer Metaanalyse den chirurgischen LAA-Verschluss während eines kardiochirurgischen Routineeingriffs als Methode zur Schlaganfallprophylaxe unterstützen, schlussfolgerten jedoch selber, dass aufgrund von fehlender Evidenz und inadäquater statistischer Power diese Studie durch weitere, größere Studien mit klareren OP- und Antikoagulationsprotokollen sowie einem längeren Follow-Up komplementiert werden müsse, um die klinische Wirksamkeit von chirurgischem LAA- Verschluss vs. non LAA- Verschluss-Gruppen zu validieren [52]. Ähnlich sahen es auch Ando et al., die in ihrer Metaanalyse zu der Bewertung kamen, dass Patienten mit bereits präoperativ bestehendem Vorhofflimmern von einem chirurgischen LAA-Verschluss im Zuge einer Herz(klappen)-OP profitieren, jedoch die Datenlage für Patienten ohne Vorhofflimmern oder anderen Herz-OPs nicht ausreicht [53].

### 1.4.3. Interventioneller Verschluss des Vorhofohrs

Für Patienten, die eine Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulation aufweisen, empfiehlt die ESC-Leitlinie als Option zur Schlaganfallprophylaxe, die Therapie mit Hilfe eines LAA-Occluders zu erwägen [4]. Eine Vielzahl von Patienten kann von dem interventionellen Vorhofohrverschluss profitieren, zumal das Blutungsrisiko, welches bei oraler Antikoagulation ansteigt, sowie das Schlaganfallrisiko teilweise von denselben Faktoren wie z.B. Alter, Hypertonie oder vorangegangener Schlaganfälle abhängen [4].

Ziel des interventionellen Vorhofohrverschlusses ist der komplette Verschluss des linken Vorhofohrs z.B. durch einen Nitinolkäfig, da das linke Vorhofohr als Hauptemboliequelle für ischämische Schlaganfälle gilt [31, 32]. Die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Methode wurde in mehreren großen Multicenter- sowie randomisierten, kontrollierten Studien gezeigt [54-58]. Bereits 2002 wurde der Einsatz des ersten LAA-Occludersystems (PLAATO™-System) am Hundemodell sowie im selben Jahr am Menschen beschrieben [59, 60]. Seitdem wurden unterschiedliche Systeme entwickelt, die vom Wirkungsprinzip jedoch ähnlich sind. So finden sich in Europa überwiegend die Systeme Amplatzer™ Cardiac Plug (St. Jude Medical/ Abbott Laboratories) und Watchman™ (Boston Scientific) [61]. Außerdem ist noch die zweite Generation des Amplatzer™ Cardiac Plug zu nennen, das Amplatzer™ Amulet™ System. Auch fanden sich die o.g. *Device*-Systeme (PLAATO, Amplatzer™ Cardiac Plug, Watchman™) sowie LARIAT® (SentreHEART, Inc.) in den meisten Studien, wobei beim LARIAT® System zusätzlich ein epikardialer Zugang notwendig ist [62]. Die durch einen endovaskulären Zugang epikardial vorgebrachte Schlinge, welche um das Ostium des Vorhofohres positioniert wird, verschließt dieses durch eine vorgelegte Naht [49, 63]. Die Sicherheit dieser alternativen Verschlussmethode, welche laut Schulze et al. von technischen Details sowie der jeweiligen Erfahrung des Interventionalisten abzuhängen scheint, wird noch kontrovers diskutiert [49, 64-67]. Als vorteilhaft wird die Tatsache beschrieben, dass bei dieser Art des Verschlusses keine Fremdmaterialien mit dem Blut im Vorhof in Kontakt kommen [49].

Bisher testeten alle randomisierten Studien den LAA-Occluder gegen eine Therapie mit Warfarin/Vitamin K Antagonisten. Derzeit sind keine randomisierten Daten zu einem Vergleich von LAAO vs. keine Therapie bzw. LAAO vs. NOAKs vorhanden, sodass es diese Ergebnisse noch abzuwarten gilt. Jedoch sind insbesondere diese Daten von hoher Relevanz, da die ESC-Leitlinie eben für Patienten mit

Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation die LAA-Occlusion als mögliche Therapieoption nennt [4].

Wiederum stellen auch beim interventionellen Vorhofohrverschluss (wie auch bei der oralen Antikoagulation) Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein besonderes Kollektiv dar.

So weisen Patienten mit CKD ein erhöhtes Blutungsrisiko (unter oraler Antikoagulation) auf und haben zusätzlich noch ein erhöhtes Risiko für (ischämische) Schlaganfälle sowie kardiovaskuläre Ereignisse [37, 42, 43, 45, 46, 68, 69]. Dies ist zum Teil dadurch bedingt, dass Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz eine höhere Prävalenz von Vorhofflimmern (7-27%) verglichen mit der Durchschnittspopulation aufweisen [44, 68, 70]. Jedoch gilt auch die chronische Niereninsuffizienz unabhängig von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren als eigenständiger Risikofaktor für Schlaganfälle [68, 71, 72].

Zusätzlich wurden bereits im Jahre 1997 Studien zu akuter Niereninsuffizienz nach kathetergestützten Eingriffen veröffentlicht, die bei der Notwendigkeit einer Dialyse eine erhöhte inhospitale Mortalität sowie ein schlechtes Langzeitüberleben nachwiesen [73]. Neben dem Gebrauch von Kontrastmittel konnten Mehran et al. noch weitere Risikofaktoren für das Auftreten von kontrastmittelinduzierter Nephropathie nach perkutaner Koronarintervention (PCI) nachweisen und in einem Score validieren [74]. Das Problem der Niereninsuffizienz bei kathetergestützten Eingriffen stellt auch bei modernen, neuen Prozeduren wie z.B. der katheterbasierten-Aortenklappenimplantation (TAVI) noch immer eine Schwierigkeit dar. So wurde beispielsweise gezeigt, dass eine eGFR von <45ml/min mit einem höheren Risiko für frühzeitige Komplikationen einhergeht und die 30-Tage-Mortalitätsrate nach einer TAVI-Implantation mit Höhe des CKD Stadiums korreliert [75, 76]. Auch wurde gezeigt, dass ein Auftreten einer kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung nach kardialen Eingriffen mit dem Auftreten von Mortalität und unerwünschten Ereignissen assoziiert ist [77]. Eine große, randomisierte Analyse bei CKD-Patienten bezüglich des Auftretens von kontrastmittelinduzierter Nierenschädigung (CIAKI= *Contrast induced acute kidney injury*) nach LAA-Occlusion, sowie die Auswirkung auf das Outcome der Patienten und die allgemeine Sicherheit der Intervention für diese Patienten fehlt in der aktuellen Literatur.

## 1.5. Fragestellung und Hypothesen

Ziel dieser Dissertation ist die Untersuchung von Sicherheit und Effektivität des interventionellen Vorhofohrverschlusses bei Patienten mit Vorhofflimmern und Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulation in einem „*real world setting*“. Aktuell liegen nur randomisierte Daten vor, die die LAA-Occlusion gegen eine orale Antikoagulation getestet haben. Zusätzlich soll aufgrund der hohen Relevanz als Patientenkollektiv (s. Kapitel 1.4.1. und 1.4.3.) analysiert werden, ob Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz genauso von der LAA-Occlusion profitieren wie Patienten ohne. Dementsprechend wurden folgende Hypothesen generiert und in dieser Dissertation überprüft:

1. Der interventionelle Vorhofohrverschluss im *real world setting* ist sicher und effektiv bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation.
2. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz profitieren vom interventionellen Vorhofohrverschluss ebenso wie Patienten ohne CKD.

## 2. Material und Methoden

Eine ethische Beratung zur Studie wurde durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität durchgeführt. Bezüglich der Erstellung eines retrospektiven und prospektiven Registers mit telefonischem Follow-Up sowie dessen Auswertung bestand aus Sicht der Ethikkommission kein Grund zur Beanstandung. Die entsprechende Studiennummer lautet: 5272R.

### 2.1. Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich einem interventionellen Vorhofohrverschluss in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Düsseldorf zwischen dem Jahr 2012 und März 2016 unterzogen haben. Dabei spielte es keine Rolle, ob die Intervention erfolgreich oder nicht erfolgreich war. Ausschlusskriterium war eine nicht durchgeführte Intervention.

### 2.2. Datenerhebung und Datenverarbeitung

Die systematische Datengewinnung erfolgte zunächst durch eine Abfrage des Krankenhausinformationssystems Medico (Cerner). Anschließend wurden Informationen durch Sichtung von folgenden Dokumenten erfasst:

1. Arztbriefe
  - a. Präinterventionell
  - b. Entlassungsberichte
  - c. Follow-Up Untersuchungen
  - d. Andere Klinikaufenthalte
2. Notfallambulanzberichte
3. Laborbefunde
4. Radiologische Befunde
5. Sonographische Befunde
6. Katheterberichte
7. Digitale Patientenakten
8. Analoge Patientenakten



Für die Datenerfassung wurde das Programm Excel (Microsoft) genutzt. Für die statistische und graphische Auswertung wurden SPSS (IBM) in der Version 24.0.0.1, Excel (Microsoft), Word (Microsoft) sowie GraphPad PRISM (GraphPad Software) verwendet. Die Literaturverarbeitung und –organisation erfolgte mit EndNote (Clarivate Analytics) in der Version X8.

### 2.3. LAA-Occluder-Implantation

Die einzelnen Implantationsschritte sind je nach Hersteller unterschiedlich, wobei sich jedoch das Grundvorgehen ähnelt. Die folgende Beschreibung stellt das Standardvorgehen der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Uniklinik Düsseldorf bei der Implantation eines Occluders dar und soll stellvertretend eine Übersicht über die einzelnen Arbeitsschritte geben.

Zunächst erfolgt die Vorbereitung des Patienten einschließlich Aufklärung und präinterventioneller Infusion von mindestens 1 Liter kristalloider Infusionslösung sowie Propofolседierung. Anschließend erfolgt eine Punktion der V. femoralis (rechts) und es wird ein Katheter über die Vena cava inferior bis zum rechten Vorhof vorgeschoben. Es folgt die Einführung einer Punktionsnadel über eine Punktionschleuse, die die transeptale Punktion vom rechten in den linken Vorhof ermöglicht. Das LAA wird mit Hilfe eines Pigtailkatheters sondiert und angiographisch dargestellt. Anschließend wird die sog. Einführschleuse eingeführt. Die Größe variiert je nach Hersteller und liegt z.B. beim Watchman™ bei 14F. Über dieses Schleusensystem wird nach optimaler Platzierung, welche mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie (TEE) sowie kontrastmittelunterstützter Durchleuchtung gesichert wird, die Einführung und Platzierung des Occluders vorgenommen. Zur Kontrolle der Position wird nochmals eine Durchleuchtung sowie eine TEE-Aufnahme vorgenommen. Zusätzlich wird hierbei darauf geachtet, dass das Vorhofrohr auch vollständig verschlossen ist und es keinen Restfluss gibt.

Die Schleusen werden entfernt, und es erfolgt eine Naht des punktierten Gefäßes.

## 2.4. Erfasste Charakteristika

### 2.4.1. Baselinecharakteristika

Zu jedem Patienten wurden folgende Baselinecharakteristika erfasst:

Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), CHADS<sub>2</sub>-Score, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score, HAS-BLED-Score, art. Hypertonie, koronare Herzerkrankung (KHK), Herzinsuffizienz, COPD, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie/ Hypercholesterinämie (HLP), CKD Stadium, Schlaganfall/transiente ischämische Attacke (TIA), Lebererkrankungen, labiler INR, Cerebrovaskuläre Interventionen, Ablationen, Myokardinfarkt, PCI, Bypassoperation (CABG), Klappenprozeduren, vorangegangene Blutungen (Major-Blutung wurden definiert als Major-Blutungen laut dem Münchener Konsensus zur LAA Occlusion s.u. [78]), Kreatinin, eGFR, Hämoglobin (Hb), Thrombozytenzahl, INR.

Zusätzlich erfolgte eine Erfassung der Medikation im Hinblick auf Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel, Prasugrel/Ticagrelor, duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT), VKA und NOAK.

Des Weiteren wurden die Gründe für einen LAA-Verschluss oder Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation identifiziert und erfasst.

### 2.4.2. Prozedurale Sicherheit und Outcomes

Die untersuchten prozeduralen Charakteristika waren die Interventionsdauer, Durchleuchtungszeit, verabreichte Kontrastmittelmenge, Dosisflächenprodukt, Menge an unfraktioniertem Heparin sowie die Anästhesieform. Des Weiteren wurden die Hersteller/Devicesysteme und deren Verteilung erfasst. Bezüglich der prozeduralen Sicherheit erfolgte zudem die Analyse des Implantationserfolges. Die Definition des Implantationserfolges war eine regelrechte Implantation sowie ein Ausbleiben einer Leckage  $\geq 5$ mm um den Occluder. Erfasst wurde zudem, ob es zu *Device*-Embolisationen kam, wie oft das *Device* (=Occluder) gewechselt werden musste, ob es zu einem Verlust eines *Devices* kam, und ob intraprozedural kardiale Komplikationen und/oder Todesfälle auftraten. Zusätzlich fand eine Analyse hinsichtlich des Auftretens von prozeduralen Lernkurven statt. Es wurde untersucht, wie sich die jeweils durchschnittliche Interventionsdauer, Kontrastmittelmenge, Fluoroskopie-Dauer und das durchschnittliche Dosisflächenprodukt über die Jahre 2012 bis März 2016 entwickelten.

### 2.4.3. Inhospital Outcomes

Bezüglich der inhospitalen Outcomes wurden folgende Parameter und Ereignisse erfasst:

Kleinster Hb-Wert innerhalb von 72h postprozedural, Hb-Abfall von mind. 3 Punkten, Blutungen (Major/Minor, intrakranielle Blutung (ICB), Gastrointestinale Blutung (GI-Blutung), spontane Muskeleinblutung, Hals-Nasen-Ohren-Blutung (HNO-Blutung), urogenitale Blutungen, respiratorische/Lungenblutung, Augeneinblutung, Zugangswegassoziierte-Blutung), Transfusionen, erstes Kreatinin (24-72h postprozedural), CIAKI, Hämodialyse zur Behandlung von CIAKI, Myokardinfarkt, venöse Thromboembolie (VTE), Schlaganfall/TIA, Perikarderguss, deviceassoziierte Operationen, *Device*-Embolisationen (postprozedural), Mortalität, Todesursache, Krankenhausaufenthaltsdauer und Intensivaufenthaltsdauer. Des Weiteren wurde die Entlassmedikation bezüglich ASS, Clopidogrel, DAPT, Ticagrelor, Prasugrel, VKA und NOAK erfasst.

Eine kontrastmittelinduzierte Nierenschädigung (CIAKI) wurde in Anlehnung an die gängigen Definitionen als ein postinterventioneller absoluter Serumkreatininanstieg von  $\geq 0,5$ mg/dl und/oder ein relativer Anstieg des Kreatininwertes um mindestens 25% innerhalb von 24 bis zu 72 Stunden (h) nach der Intervention definiert [74, 79].

Blutungen in- sowie posthospital wurden nach folgenden unterschiedlichen Definitionen erfasst.

Eine Major-Blutung laut dem Konsensuspapier zur LAA-Occlusion orientiert sich an den *Bleeding Academic Research Consortium*- Kriterien ( $\geq$ BARC 3a):

- Offensichtliche Blutung verbunden mit einem Abfall des Hb-Wertes um mind. 3,0g/dl oder eine Transfusion von 2 oder 3 EKs oder dem Notwendigwerden einer Hospitalisation oder permanenten Schaden oder dem Notwendigwerden von einer Operation *oder*
- perikardiale Blutung (mit oder ohne Tamponade) während der Prozedur oder der Hospitalisation für die Prozedur
- eine Blutung, die eine Unterbrechung der antithrombozytären Therapie zur Schlaganfallsvermeidung inkl. Thrombozytenaggregationshemmer, VKAs, NOAKs notwendig macht *und*
- die nicht die Kriterien für eine lebensgefährliche Blutung oder eine *disabling* Blutung erfüllt [78].

BARC Definition >3a:

- BARC 3b: eine offensichtliche Blutung und ein Abfall des Hb-Wertes von <5g/dl (vorausgesetzt, dass der Abfall mit der Blutung assoziiert ist), kardiale Tamponade, eine Blutung, die eine Operation notwendig macht, eine Blutung, die die Gabe von vasoaktiven Substanzen notwendig macht.
- BARC 3c: durch Autopsie, Bildgebung oder Lumbalpunktion bestätigte intrakranielle Blutung, intraocculäre Blutung, die den Visus einschränkt.
- BARC 4: CABG assoziierte Blutung
- BARC 5: tödliche Blutung [80].

*Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) Major-Blutungen:

- intrakranielle Blutung
- $\geq 5$ g/dl Hb-Wert Abfall
- tödliche Blutung [80].

*Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries* (GUSTO) „severe or lifethreatening“ Blutungen:

- intrakranielle Blutung
- hämodynamisch relevante Blutung, die eine Intervention notwendig macht [80].

Zusätzlich erfolgte eine Berechnung der Blutungsraten nach den o.g. Definitionen pro 100 Patientenjahre (py). Hierbei wurde ein Patientenjahr mit 365 Tagen angesetzt. Die Berechnung der Gesamt-Patientenjahre erfolgte durch Multiplikation der Patienten mit der Follow-Up Dauer.

Als Schlaganfall/TIA wurden alle Ereignisse in Anlehnung an das *Valve Academic Research Consortium-2* (VARC) erfasst, die in Arztbriefen, in Befunden von bildgebenen Verfahren (z.B. cCT=kraniale Computertomographie) oder in den anderen o.g. Dokumenten als solche beschrieben wurden [81].

#### 2.4.4. Follow-Ups

Bei den 3-, 6-, 12-Monats- sowie längstmöglichen klinischen Follow-Up Daten wurde zunächst erfasst, ob das Follow-Up durchgeführt wurde. Des Weiteren wurden folgende Charakteristika analysiert:

Vergangene Zeit (seit der Intervention in Tagen), TEE durchgeführt, LAA verschlossen (durch TEE bestätigt), korrekte Lage des Ocluders in der Echokardiographie (TTE), Mortalität, Todesursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA, VTE, Major-Blutungen,

ungeplante Rehospitalisierungen (nicht für Schlaganfall/TIA, Myokardinfarkt, Blutungen), *Device* assoziierte Komplikationen, und ob zu deren Behandlung eine Operation nötig war. Zusätzlich wurde die Medikation bezüglich ASS, Clopidogrel, DAPT und Ticagrelor/Prasugrel erfasst. Des Weiteren wurde erfasst, ob und wie lange eine DAPT durchgeführt, und ob diese unterbrochen wurde.

Zusätzlich erfolgte eine telefonische Patientenbefragung bei allen Patienten, deren letztes Follow-Up oder letzter Klinikaufenthalt weiter als Juli 2016 zurücklag. Um diese zu erreichen, wurden insgesamt pro Patient maximal drei Anrufe zu unterschiedlichen Uhrzeiten/Tagen durchgeführt. Wurde auch nach dem 3. Anrufversuch ein Patient nicht erreicht, so wurden die letztmöglichen Daten anhand der o.g. Dokumente für das telefonische Follow-Up verwendet.

Für das telefonische Follow-Up wurden die vergangene Zeit (in Tagen) seit der Intervention, Mortalität, Todesursache, Schlaganfall/TIA und VTE ermittelt.

#### 2.4.5. Umgang mit fehlenden Daten

Ziel war es mit Hilfe digitaler und analoger Patientenakten (s. Kapitel 2.2.) sowie einem telefonischen Follow-Up eine möglichst vollständige Datenbank zu generieren. Sollten dennoch einzelne Daten gefehlt haben, so wurden diese als fehlend in die Analyse aufgenommen. Als statistisch konservativste Methode wurde von einer Interpolation abgesehen.

#### 2.5. Statistische Untersuchung

Zur statistischen Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS (IBM) in der Version 24.0.0.1 genutzt.

Zunächst wurde eine deskriptive Auswertung des Patientenkollektivs vorgenommen. Nach Möglichkeit wurden Summen, Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen (SD) und Interquartilabstände (IQRs) berechnet. Des Weiteren wurde eine Berechnung der absoluten sowie prozentualen Zahlen einzelner Charakteristika vorgenommen. Die Darstellung erfolgte in der Regel in Tabellenform mit Mittelwert  $\pm$  SD, Median (IQR) sowie Anzahl (numerisch und in Prozent). Zur graphischen Veranschaulichung wurden zusätzlich neben Tabellen unterschiedliche Diagramme verwendet.

Die Darstellung des Gesamtüberlebens wurde in Form einer Kaplan-Meier-Kurve realisiert. Hier wurde das Überleben des Gesamtkollektivs über die Zeit graphisch veranschaulicht. Eine Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung eines kombinierten Endpunktes aus Blutung, Schlaganfall und Mortalität wurde im Zusammenhang der Subgruppenanalyse (s.u.) durchgeführt. Als zensiert wurden alle Patienten definiert, bei denen zum Zeitpunkt der Beendigung der Datenerhebung das Ereignis „Tod“ (bei dem kombinierten Endpunkt: „Major-Blutung“, „Schlaganfall“ oder „Tod“) nicht eingetreten war.

Zusätzlich erfolgte eine Testung der Baselinevariablen auf Normalverteilung. Dazu wurden, um sicher zu gehen, zwei Tests angewendet. Es wurden die Variablen Alter, BMI, eGFR, Hb, Kreatinin, Thrombozytenzahl, INR, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-, CHADS<sub>2</sub>- und HASBLED Score mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests auf Normalverteilung getestet. Anschließend erfolgte eine weitere Testung mit Hilfe des Shapiro-Wilk Tests. Zur Entscheidungshilfe bei unterschiedlichen Testergebnissen der o.g. Tests wurden Normalverteilungsplots sog. Q-Q Diagramme erstellt. Dazu wurden die beobachteten Werte gegenüber den erwarteten Werten aufgetragen. Anschließend wurden die Mittelwerte der o.g. Variablen im Hinblick auf die Gesamtmortalität, dem Auftreten von Schlaganfall /TIA sowie dem Auftreten von postprozeduralen Major-Blutungen verglichen. Dazu wurden bei normalverteilten Variablen der parametrische t-Test, respektive bei nicht normalverteilten Variablen der nicht parametrische Mann-Whitney-U Test verwendet. Bevor eine Interpretation der p-Werte vorgenommen wurde, wurde beim t-Test mit Hilfe des Levene-Tests überprüft, ob Varianzhomogenität gegeben ist. Zusätzlich erfolgte eine univariate Analyse der dichotomen (binären) Variablen zum Zusammenhang mit Mortalität, dem Auftreten von Schlaganfall /TIA sowie dem Auftreten von Major-Blutungen.

Als statistische Tests wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson (bei einer erwarteten Häufigkeit von  $\geq 5$ ) bzw. der Exakte Test nach Fisher (bei einer erwarteten Häufigkeit  $< 5$ ) verwendet.

Für eine Subgruppenanalyse erfolgte eine Aufteilung des Kollektivs in zwei Gruppen, wobei der Cut-Off-Wert bei einer eGFR von 60ml/min lag. Die Einteilung der CKD Stadien nach eGFR erfolgte entsprechend der Definition der *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) Leitlinie zum Management der chronischen Niereninsuffizienz [82]. In die CKD Gruppe wurden somit alle Patienten mit einem CKD Stadium  $\geq 3$  eingeschlossen. Für die non CKD Gruppe alle Patienten mit einem CKD

Stadium <3. Anschließend erfolgte auch hier eine statistische Analyse der Ergebnisse nach dem o.g. Vorgehen. Für die Darstellung der Überlebensfunktion sowie eines kombinierten Endpunktes aus Blutung, Schlaganfall und Mortalität wurde die o.g. Kaplan-Meier Methode genutzt. Die Testung auf statistische Signifikanz der Überlebensverteilung wurde mit dem Log-Rank Test durchgeführt.

Zur Analyse der Effektivität des interventionellen Vorhofohrverschlusses wurde für das Gesamtkollektiv und die Subgruppenanalyse ein Vergleich der erwarteten Blutungs- bzw. Schlaganfallsraten pro 100 Patientenjahre mit den beobachteten Raten vorgenommen. Die erwarteten Raten wurden mit Hilfe des HASBLED- bzw. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores ermittelt. Als Grundlage für die Berechnung dienten die Publikationen von Pisters et al. (HASBLED-Score) bzw. Friberg et al. (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score) [21, 37]. Als Major-Blutung wurden alle posthospitalen Major-Blutungen erfasst. Die Definition der Schlaganfälle/TIAs entspricht der in Kapitel 2.4.3. dargestellten Definition. Anschließend erfolgte die Berechnung der relativen Risikoreduktion.

Unabhängig vom verwendeten Test sind p-Werte wie in der Regel gebräuchlich von  $p < 0,05$  (= <5%) als signifikant bzw. p-Werte von  $p < 0,01$  (= <1%) als hoch signifikant innerhalb dieser Dissertationsschrift definiert.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Baselinecharakteristika

Bis März 2016 unterzogen sich in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Düsseldorf insgesamt 147 Patienten einem interventionellen LAA-Verschluss.

#### 3.1.1. Das Kollektiv

Es zeigte sich ein medianes Alter von 76 Jahren. Die Verteilung des Geschlechts lag mit 57,8% leicht zugunsten der männlichen Patienten. Der durchschnittliche Body Mass Index betrug 27,1kg/m<sup>2</sup>. Der jeweils mediane CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc- bzw. HAS-BLED-Score lag bei 4 (s. Tabelle 5).

Charakteristika	Werte
Alter (in Jahren)	76 (10)
Männlich	85 (57,8%)
Weiblich	62 (42,2%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,1 (5,9)
CHADS <sub>2</sub>	2,0 (1) /2,53±1,15
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	4,0 (1) /4,38±1,38
HASBLED	4,0 (1) /3,83±0,85

Tabelle 5: **Baselinecharakteristika des Patientenkollektivs**; n=147; Angaben in Median (IQR), Mittelwert  $\pm$ SD oder n von 147(%); BMI=Body Mass Index; kg=Kilogramm, m<sup>2</sup>=Quadratmeter; CHADS<sub>2</sub>= CHADS<sub>2</sub>-Score; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc= CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score; HASBLED=HASBLED-Score



### 3.1.2. Vorerkrankungen und vorangegangene Eingriffe

Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich, dass 89,1% der Patienten eine arterielle Hypertonie, 71,4% eine KHK, 55,1% ein CKD Stadium  $\geq 3$ , 53,7% eine in der Vergangenheit erfolgte PCI, 46,3% eine Hypercholesterinämie bzw. Hyperlipoproteinämie sowie 19,7% einen Schlaganfall oder eine TIA aufwiesen. Des Weiteren hatten 66% der Patienten vorangegangene Blutungsereignisse, von denen 45,4% Major-Blutungen darstellten (s. Tabelle 6 und 7). Eine Übersicht über die erfassten Vorerkrankungen bzw. vorangegangenen Eingriffe ist den Tabellen 6 und 7 zu entnehmen.

Charakteristika	Anzahl
Hypertension	131 (89,1%)
KHK	105 (71,4%)
Herzinsuffizienz	34 (23,1%)
Mittelgradig reduzierte LVEF (<45%)	23 (15,6%)
Hochgradig reduzierte LVEF (<30%)	11 (7,5%)
COPD	28 (19%)
DM	52 (35,4%)
IDDM	23 (15,6%)
HLP/Hypercholesterinämie	68 (46,3%)
CKD Stadium	3,0 (1)
CKD $\geq 3$	81 (55,1%)
HD	3 (2%)
Schlaganfall/TIA	29 (19,7%)
<12 Monate vor LAA Occlusion	15 (10,2%)
Lebererkrankungen	15 (10,2%)
Steatosis	6 (4,1%)
Child A Zirrhose	2 (1,4%)
Child B Zirrhose	1 (0,7%)
Child C Zirrhose	0 (0%)
Nicht klassifiziert	6 (4,1%)
Labile INR	13 (8,8%)

Tabelle 6: **Vorerkrankungen des Patientenkollektivs**; n=147; Angaben in n von 147 (%), einige Patienten hatten mehr als eine Vorerkrankung, deshalb ergibt sich eine Summe >100%; KHK= Koronare Herzerkrankung; LVEF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; COPD= Chronic obstructive pulmonary disease; DM= Diabetes Mellitus; IDDM= Insulinpflichtiger Diabetes Mellitus; HLP= Hyperlipoproteinämie; CKD= Chronic kidney disease; HD= Hämodialyse; TIA=transiente ischämische Attacke

Events und Eingriffe	Anzahl
Cerebrovaskuläre Interventionen	5 (3,4%)
Ablationen (gesamt)	10 (6,8%)
CTI	4 (2,7%)
PVI	3 (2,0%)
andere	3 (2,0%)
Myokardinfarkt	53 (36,1%)
<12 Monate vor LAA Occlusion	29 (19,7%)
PCI	79 (53,7%)
<12 Monate vor LAA Occlusion	56 (38,1%)
CABG	25 (17,0%)
< 12 Monate vor LAA Occlusion	2 (1,4%)
Herzklappen-Interventionen (gesamt)	31 (21,1%)
TAVI	13 (8,8%)
MK Clip	5 (3,4%)
BAV	1 (0,7%)
andere	12 (8,2%)
Intervention <12 Monate vor LAA Occlusion	20 (13,6%)
Blutung	97 (66,0%)
Major-Blutung	44 (45,4%)

Tabelle 7: **Präinterventionelle Ereignisse und Eingriffe des Patientenkollektivs**; n=147; Angaben in n von 147 (%); einige Patienten hatten mehr als ein Ereignis/Eingriff, deshalb ergibt sich eine Summe >100%; CTI=Cavotricuspider Isthmus; PVI= Pulmonalvenenisolation; LAA= Left atrial appendage; PCI= Percutaneous coronary intervention; CABG= Coronary artery bypass graft; TAVI= katheterbasierte-Aortenklappenimplantation; MK-Clip=Mitralklappen-Clip; BAV= Balloon aortic valvuloplasty

### 3.1.3. Laborparameter und Medikamente

Die präinterventionellen Laborparameter sind der Tabelle 8 zu entnehmen. Es zeigte sich ein medianer Kreatininwert von 1,10 mg/dl sowie eine mediane eGFR (=estimated glomerular filtration rate) von 55,00 ml/min, wobei das Minimum hier bei 12 ml/min, das Maximum 102 ml/min lag.

Laborparameter	Werte
Kreatinin (mg/dl)	1,10 (0,6) / 1,33± 0,76
eGFR (ml/min)	55,00 (30) /56,08±21,0
Hb (g/dl)	12,25 (2,6) /12,22±1,77
Thrombozytenzahl (x1000/ $\mu$ l)	210,50 (92) /225,30±76,38
INR	1,10 (0,4) /1,27±0,43

Tabelle 8: **Präinterventionelle Laborparameter**; n=147, Angaben in Median (IQR), Mittelwert  $\pm$ SD oder n von 147(%); mg=Milligramm, dl=Deziliter; eGFR= Estimated glomerular filtration rate; ml=Milliliter; min=Minute; Hb= Hämoglobin;  $\mu$ l=Mikroliter; INR= International normalized ratio

Die präinterventionelle Medikation wurde hinsichtlich Thrombozytenaggregationshemmung und oraler Antikoagulation erfasst (s. Tabelle 9). 41,5% des Patientenkollektivs erhielten präinterventionell eine orale Antikoagulation mit VKAs oder NOAKs. 44,9% nahmen ASS und 20,4% erhielten eine duale Plättchenhemmung (DAPT = dual antiplatelet therapy).

Medikation	Anzahl
ASS	66 (44,9%)
Clopidogrel	39 (26,5%)
Prasugrel/Ticagrelor	5 (3,4%)
DAPT	30 (20,4%)
VKA	48 (32,7%)
Pausiert	6 (4,1%)
NOAK	13 (8,8%)
Pausiert	2 (1,4%)

Tabelle 9: **Präinterventionelle Medikation**; n=147; Angaben in n von 147 (%); einige Patienten haben mehr als ein Medikament genommen, sodass sich eine Summe von >100% ergibt; DAPT= Dual antiplatelet therapy; VKA= Vitamin-K-Antagonisten; NOAK= Neues orales Antikoagulantium

### 3.1.4. Gründe für eine Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulation

Es wurden 14 Gründe für eine Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulation erfasst (s. Tabelle 10). Die häufigsten erfassten Gründe stellten gastrointestinale Blutungen (27,9%), intrazerebrale Blutungen sowie ein hohes Sturzrisiko mit jeweils 15% dar. Bei 22,5% der Patienten stellten sich weitere Gründe für die Implantation eines LAA-Occluders dar. Diese waren jedoch heterogen, sodass sie unter dem Begriff „Sonstige“ zusammengefasst wurden.

Gründe für Kontraindikation	Anzahl
ICB	22 (15%)
GI- Blutung	41 (27,9%)
Spontane Muskeleinblutung	4 (2,7%)
HNO-Blutung	8 (5,4%)
Urogenitale Blutung	17 (11,6%)
Respiratorische/Lungenblutung	2 (1,4%)
Labile INR	12 (8,2%)
Hohes Sturzrisiko	22 (15%)
Augeneinblutung	4 (2,7%)
Allergie	4 (2,7%)
Starke Anämie	5 (3,4%)
Patienten Wunsch	14 (9,5%)
Sonstige	33 (22,5%)
Keine Angaben	4 (2,7%)

Tabelle 10: **Gründe für eine Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulation**; n=147; Angaben in n von 147(%). Einige Patienten hatten mehrere Kontraindikationen, sodass sich eine Summe von > 100%. ICB=intrakranielle Blutung; GI= Gastrointestinal; HNO= Hals-Nase-Ohren; INR= International normalized ratio

### 3.2. Prozedurale Sicherheit und Outcomes

Die jeweils mediane Interventionsdauer bzw. Durchleuchtungszeit lag bei 81 bzw. 14,35min. Des Weiteren wurde die Kontrastmittelmenge erfasst, die im Median bei 90ml lag (s. Tabelle 11).

Prozedurale Charakteristika	
Interventionsdauer (min)	81,00 (35)/85,47+27,62
Durchleuchtungszeit (min)	14,35 (10,6) /17,75±10,39
KM-Menge (ml)	90,00/120,33±95,85
Dosisflächenprodukt (cGy*cm <sup>2</sup> )	4656,10 (3711,0) /5846,53±4568,50
UFH (IE)	6000 (2000) /6947,58±2710,13
KAS Anästhesie	146 (99,3%)
Occluder Größe (mm)	24,00 (4) / 23,85± 3,57

Tabelle 11: **Prozedurale Charakteristika**; n=147, Angaben in Median (IQR), Mittelwert ±SD oder n von 147(%); min=Minuten; KM=Kontrastmittel; ml=Milliliter; cGy=Zentigray; cm<sup>2</sup>=Quadratcentimeter; UFH=unfraktioniertes Heparin; IE=Internationale Einheit; KAS=Kardiologische Analgosedierung; mm=Millimeter

In der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf wurden im beobachteten Zeitraum Amplatzer™ Cardiac Plug, Watchman™ und Amplatzer™ Amulet™ Systeme sowie ein anderes Device (ASD-Occluder) verwendet (s. Tabelle 12).

Das Amplatzer™ Cardiac Plug war mit 73,5% das am häufigsten verwendete *Device*. Bei einem Patienten wurde aufgrund einer schwierigen Anatomie des LAAs die Implantation eines Watchman™ bzw. eines Amplatzer™ Amulet™ *Device* versucht, jedoch blieb die Intervention erfolglos. Bei einem weiteren Patienten wurde ein ASD-Occluder *Device* (bei unzureichendem chirurgischem Verschluss) verwendet.

Device	Anzahl
ACP	108 (73,5%)
Watchman	9 (6,1%)
Amulet	27 (18,4%)
Watchman und Amulet	1 (0,7%)
Andere	1 (0,7%)
Angabe fehlend	1 (0,7%)
Gesamt	147 (100%)

Tabelle 12: **Verwendete Devices**, n=147, Angaben in n von 147 (%). ACP= Amplatzer™ Cardiac Plug

Zusätzlich wurden der prozedurale Erfolg sowie die Sicherheit der Intervention erfasst (s. Tabelle 13). Die Definition des prozeduralen Erfolges ist dem Kapitel 2.4.2. zu entnehmen. Die Erfolgsrate lag bei 98,6%, während die intraprozedurale Mortalität 0% betrug. Insgesamt war es bei 7,5% der Interventionen notwendig, das *Device* z.B. aufgrund einer nicht passenden Größe intraprozedural zu wechseln. Es traten bei 3 der 147 (2%) Patienten Komplikationen auf. Bei einem Patienten kam es zur Embolisation des *Devices*, wobei eine Operation nicht notwendig war, da das *Device* intraprozedural gesichert werden konnte. Bei 2 Patienten (1,4%) traten kardiale Komplikationen auf.

Intraprozedurale Sicherheit	Anzahl
Implantationserfolg	145 (98,6%)
Verlust des Device	0 (0%)
Notwendigkeit eines Device-Wechsels	11 (7,5%)
Device-Embolisation	1 (0,7%)
Notwendigkeit einer Operation zur Therapie	0 (0%)
Todesfall	0 (0%)
Kardiale Komplikationen	2 (1,4%)

Tabelle 13: **Intraprozedurale Sicherheit**; n=147; Angaben in n von 147 (%)

Die jeweils durchschnittliche Interventionsdauer, applizierte Kontrastmittelmenge, Fluoroskopie-Dauer und das Dosisflächenprodukt wurden in Bezug auf das Auftreten von Lernkurven analysiert. Insgesamt zeigte sich eine abnehmende Entwicklung bei den o.g. untersuchten Parametern (s. Abb. 3-6). Die Anzahl der durchgeführten Interventionen betragen je Jahr: 4 (2012), 18 (2013), 55 (2014) und 53 (2015) und 17 (2016 bis zum Ende der Datenerhebung).

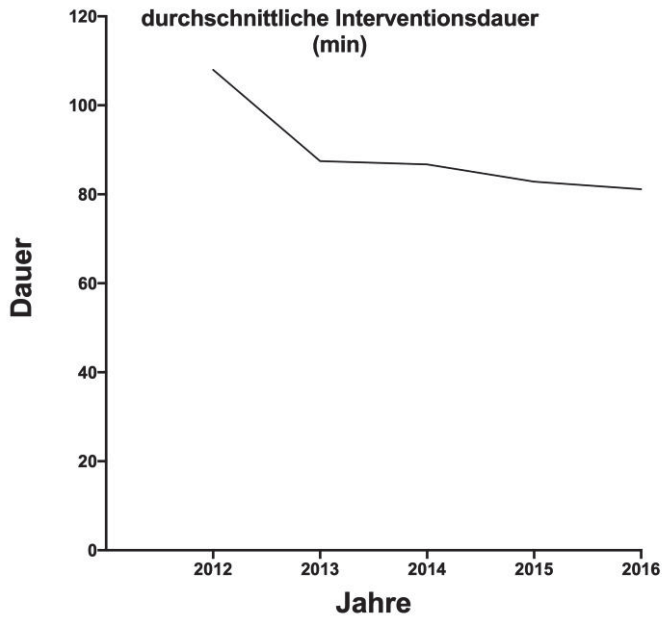


Abb. 3: **Durchschnittliche Interventionsdauer** (min) nach Jahren; min=Minuten

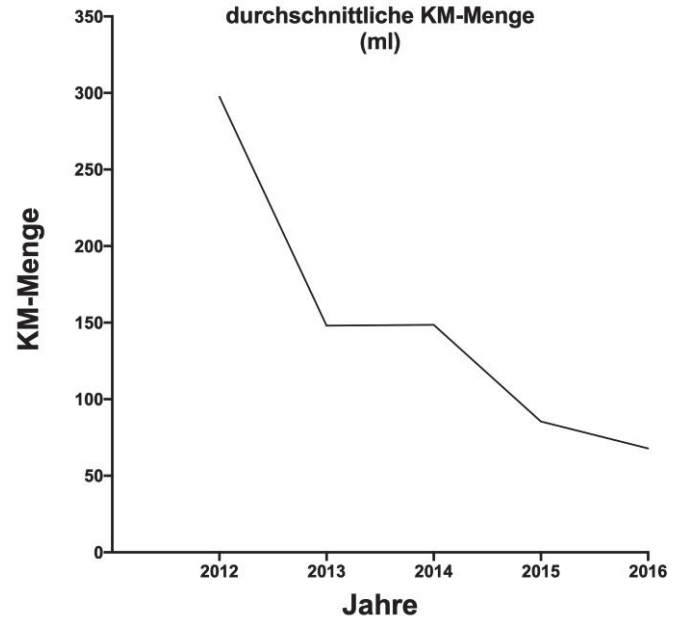


Abb. 4: **Durchschnittliche KM-Menge** (ml) nach Jahren; KM=Kontrastmittel, ml=Milliliter

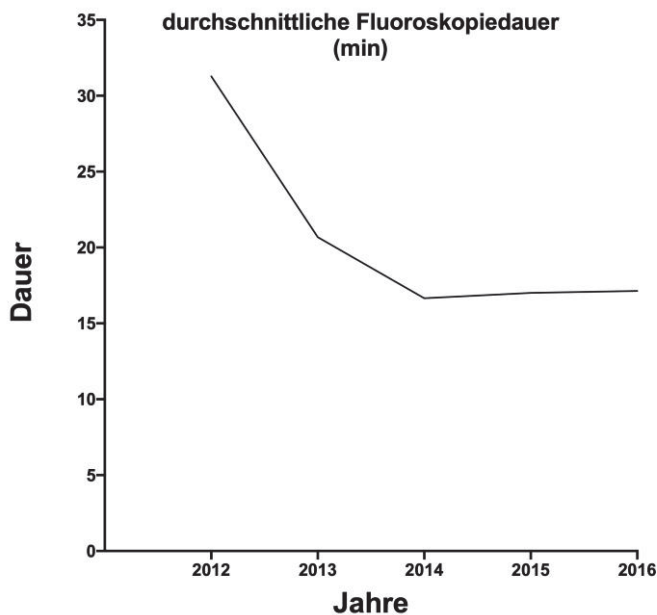


Abb. 5: **Durchschnittliche Fluoroskopie-Dauer** (min) nach Jahren, min=Minuten

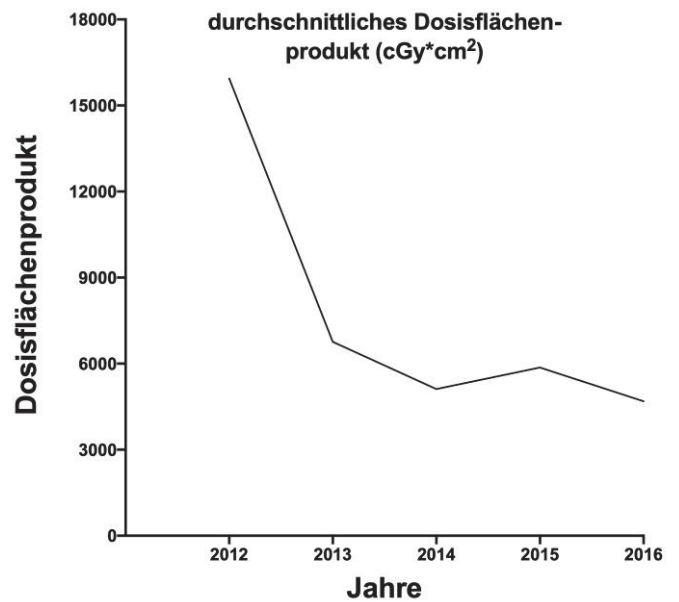


Abb. 6: **Durchschnittliches Dosisflächenprodukt** (cGy\*cm²) nach Jahren, cGy=Zentigray; cm²=Quadratcentimeter

### 3.3. Inhospitaler Sicherheit und Outcomes

Die mediane Hospitalisationszeit betrug 6 Tage. Insgesamt wurden 32/147 Patienten (21,8%) auf der Intensivstation überwacht, wobei die Aufenthaltsdauer dort von 0-7 Tagen variierte (s.Tabelle 14). Die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes betrug 3,4% (5/147), wobei 3 Patienten aufgrund einer kardialen, 1 Patient aufgrund eines Blutungsereignisses und ein Patient aufgrund einer anderen Komplikation verstarben. Es traten weder Myokardinfarkte noch venöse thromboembolische Ereignisse (VTEs) auf. Es kam zu einer *Device*-Embolisation mit dadurch resultierender Operation. Die Schlaganfall-/TIA-Rate lag bei 0,7%. Alle erfassten inhospitalen Ereignisse sind in der Tabelle 15 dargestellt.

Inhospitaler Charakteristika	Werte
Dauer der Hospitalisation (d)	6 (5) /6,9±5,94
Intensivaufenthalt	32 (21,8%)
Dauer des Intensivaufenthaltes (d)	2 (2) /2,1±1,63

Tabelle 14: **Inhospitaler Charakteristika**; n=147, Angaben in Median (IQR), Mittelwert ±SD oder n von 147(%); d=Days

Inhospitaler Ereignisse	Anzahl
Transfusion ≥2 EKs	12 (8,2%)
ICB	1 (0,7%)
Fatale Blutung	1 (0,7%)
Mortalität	5 (3,4%)
CIAKI	9 (6,1%)
Hämodialyse notwendig	1 (0,7%)
Myokardinfarkt	0 (0%)
VTE	0 (0%)
Schlaganfall/TIA	1 (0,7%)
Perikarderguss	6 (4,1%)
interventionsbedürftiger Erguss	3 (2%)
Deviceassoziierte OP	1 (0,7%)
Device Embolisation	1 (0,7%)

Tabelle 15: **Inhospitaler Ereignisse**; n=147; Angaben in n von 147 (%); teilweise hatten Patienten mehrere Komplikationen; EKs= Erythrozytenkonzentrate; ICB=Intrakranielle Blutung; CIAKI= Contrast induced acute kidney injury; VTE= Venöse Thromboembolie; TIA= Transiente ischämische Attacke; OP=Operation

Bei 6,1% der Patienten trat eine kontrastmittelinduzierte Nierenschädigung (CIAKI: *Contrast Induced Kidney Injury*) auf, wobei dieses bei einem der Patienten die Einleitung einer transienten Hämodialyse notwendig machte. Die postprozeduralen Laborparameter sind in Tabelle 16 dargestellt.

Inhospitale Laborparameter	Werte
Geringster Hb 72h (mg/dl)	10,7 (2,8) /10,7±1,86
Erstes Kreatinin 24-72h (mg/dl)	1,2 (0,9) /1,5± 1,02

Tabelle 16: **Inhospitale Laborparameter**; n=147; Angaben in Median (IQR) und Mittelwert ± SD; mg=Milligramm; dl=Deziliter; Hb=Hämoglobin; h=Stunden

Die Medikation bei Entlassung ist in Tabelle 17 aufgeführt. 97,9 % der Patienten bekamen ASS, bei 95,8% wurde eine duale Plättchenhemmung vornehmlich mit ASS und Clopidogrel durchgeführt. Die Rate an Patienten die eine orale Antikoagulation erhielt, lag insgesamt bei 2,8%, mit jeweils 1,4% VKAs bzw. NOAKs.

Medikation	Patientenzahl (n=142)
ASS	139 (97,9%)
DAPT	136 (95,8%)
Clopidogrel	130 (91,5%)
Ticagrelor	6 (4,2%)
Prasugrel	2 (1,4%)
VKA	2 (1,4%)
NOAK	2 (1,4%)

Tabelle 17: **Medikation bei Entlassung**; n=142; Angaben in n von 142 (%); einige Patienten hatten mehrere Medikamente bekommen, aus diesem Grund ergibt sich eine Summe >100%; DAPT= Dual antiplatlet therapy; VKA= Vitamin-K-Antagonisten; NOAK= Neues orales Antikoagulantium



### 3.4. Follow-Up

Es wurden 3-, 6- sowie 12- Monats Follow-Ups durchgeführt. Zusätzlich erfolgte ein längstmögliches klinisches Follow-Up und ein telefonisches Follow-Up.

Eine Übersicht über alle Follow-Ups, untersuchten Charakteristika, Ereignisse sowie der jeweiligen Medikation ist der Tabelle 18 zu entnehmen.

Das 3-Monats Follow-Up wurde im Median nach 95 Tagen durchgeführt. Im Zeitraum seit der Implantation bis zur Vorstellung zum Follow-Up trat bei einem Patienten ein Schlaganfall/TIA auf. Das 6-Monats Follow-Up erfolgte im Median nach 187 Tagen. Die Gesamtsumme der Schlaganfälle veränderte sich nicht und blieb bei einem.

Daten für das 12-Monats Follow-Up lagen im Median nach 371,5 Tagen vor, und die Summe der Schlaganfälle/TIAs seit der LAA-Occlusion blieb weiterhin bei einem. Die Follow-Up Dauer für das längstmögliche klinische Follow-Up betrug im Median 287, im Mittelwert 388,99 Tage. Die Summe der Schlaganfälle erhöhte sich auf insgesamt 3 Schlaganfälle/TIAs. Durch das telefonische Follow-Up konnte ein Follow-Up Zeitraum von im Median 431 Tagen erreicht werden. Während dieses gesamten Follow-Ups verstarben 15 Patienten, wobei 9 Patienten aufgrund von „anderen“ oder nicht bekannten Ursachen, 5 Patienten aufgrund von kardialen Ereignissen und 1 Patient aufgrund von einer Blutung verstarb. Insgesamt blieb die Gesamtsumme von Schlaganfällen/TIAs bei 3.

	3-Monats- Follow-Up	6-Monats Follow-Up	12-Monats Follow-Up	Längstes klinisches Follow-Up	Telefonisches Follow-Up
Tage seit Entlassung	95,0 (20) /92,25+16,21	187,0 (18) /192,93+19,10	371,5(46) /370,67+27,87	287,0 (413) /388,99+308,90	431(561)/494,22, +354,9
Follow-Up durchgeführt	123 (83,7%)	96 (65,3%)	30 (20,4%)	147 (100%)	147 (100%)
TEE	72 (49%)	10 (6,8%)	3 (2,0%)	24 (16,3%)	n.a.
LAA verschlossen (im TEE)	66 (91,7%)	10 (100%)	3 (100%)	21 (87,5%)	n.a.
LAAO in regelrechter Lage (TTE)	36 (24,5%)	58 (39,5%)	4 (2,7%)	44 (29,9%)	n.a.
LAAO in inkorrekt Lage (TTE)	1 (2,8%)	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (2,3%)	n.a.
Tod	9 (6,1%)	9 (6,1%)	10 (6,8%)	12 (8,2%)	15 (10,2%)
Todesursachen					
Kardial	4 (2,7%)	4 (2,7%)	5 (3,4%)	5 (3,4%)	5 (3,4%)
Blutung	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Andere	4 (2,7%)	4 (2,7%)	4 (2,7%)	6 (4,1%)	7 (4,1%)
Keine Angabe	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	2 (1,4%)
Myokardinfarkt (n)	6	9	14	19	n.a.
VTE (n)	0	0	0	1	2
Schlaganfall/TIA (n)	1	1	1	3	3
Deviceassoziierte OP (n)	1	1	1	1	n.a.
Rehospitalisierung (nicht für MI, Blutung oder Schlaganfall)	30	40	40	133	n.a.
Medikation					
ASS	119 (81%)	81 (55,1%)	20 (13,6%)	101 (68,7%)	n.a.
Clopidogrel	46 (31,3%)	13 (8,8%)	7 (4,8%)	29 (19,7%)	n.a.
DAPT	51 (34,7%)	16 (10,9%)	4 (2,7%)	27 (18,4%)	n.a.
Ticagrelor/Prasugrel	6 (4,1%)	5 (3,4%)	0 (0%)	3 (2,1%)	n.a.
Ticagrelor	4 (66,7%)	2 (40%)	0 (0%)	1 (33,3%)	n.a.
Prasugrel	2 (33,3%)	3 (60%)	0 (0%)	2 (66,7%)	n.a.
DAPT unterbrochen	2 (1,4%)	4 (2,7%)	4 (2,7%)	15 (10,2%)	n.a.
DAPT Dauer (Monate)	n.a.	3,0 (1)/3,52+1,25	3,0 (3) /4,27+2,12	3,0 (0) /3,61+2,61	n.a.

Tabelle 18: **Übersicht der Follow-Ups**; n=147; Angaben in Median (IQR), Mittelwert +SD oder n von 147(%); TEE= Transesophageal Echocardiography; LAA= Left atrial appendage; LAAO= Left atrial appendage occlusion; TTE= Transthorakale Echokardiographie; (n)=Gesamtsumme; VTE= Venöse Thromboembolie; TIA= Transiente ischämische Attacke; DAPT= Dual antiplatelet therapy; n.a.= not available (=keine Daten verfügbar)

Die Überlebenszeitfunktion des Gesamtkollektivs mit Hilfe der Kaplan Meier Methode ist der Abbildung 7 zu entnehmen.

## Überlebensfunktion

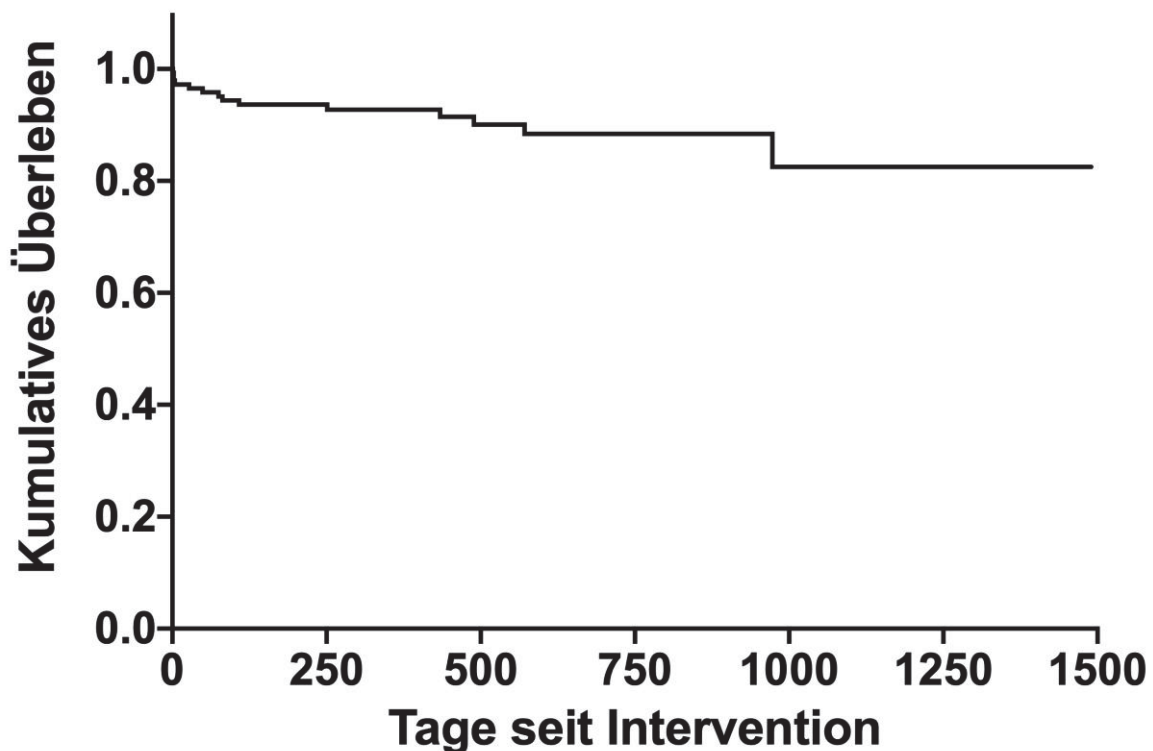


Abb. 7: **Darstellung der Überlebensfunktion** des Gesamtkollektivs mit Hilfe der Kaplan Meier Methode; zur besseren Übersichtlichkeit wurde eine Darstellung ohne Zensierungen gewählt; eine Kaplan Meier Kurve mit den Zensierungen ist im Anhang zu finden (s. Abb. 12)

### 3.5. In- sowie posthospitaler Blutungskomplikationen

Die in- sowie posthospitalen Major-Blutungen wurden nach vier gängigen Definitionen (s. Kapitel 2.4.3.) erfasst. Eine Übersicht über das Auftreten der Blutungen ist der Tabelle 19 zu entnehmen. Es zeigte sich, dass die Gesamtzahl der Patienten, die inhospital oder im Laufe des Follow-Ups eine Major-Blutung erlitten, je nach Definition zwischen 7 (4,76%) und 22 (14,97%) Patienten lag. Dabei stellte die Definition laut dem Münchener Konsensuspapier für LAA Occlusionen die Definition mit den meisten Patienten, die Definition nach TIMI (major) die Definition mit den wenigsten Patienten dar.

<b>Blutungen</b>	<b>Münchener Kons.</b>	<b>TIMI major</b>	<b>GUSTO severe</b>	<b>BARC &gt;3a</b>
<b><u>In-Hospital (n=147)</u></b>				
<b>Major-Blutung</b>	18 (12,2%)	3 (2,0%)	6 (4,1%)	9 (6,1%)
Acces site	11 (7,5%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)	4 (3,4%)
HNO	3 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,7%)
PE (interventions.)	2 (1,4%)	0 (0%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)
GI Blutung	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)
Intrakraniell	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
<b><u>Post-hospital (Patienten)</u></b>				
<b>Major-Blutung</b>	2,6/100 py (4)	2,6/100 py (4)	2,6/100 py (4)	2,6/100 py (4)
Intrakraniell	1,3/100 py (2)	1,3/100 py (2)	1,3/100 py (2)	1,3/100 py (2)
Urogenital	1,3/100 py (2)	1,3/100 py (2)	1,3/100 py (2)	1,3/100 py (2)
<b>Major-Blutung DAPT/(N)OAK</b>	2/4	2/4	2/4	2/4
<b><u>Post-hospital (Episoden)</u></b>				
<b>Major-Blutung</b>	5,7/100 py (9)	5,1/100 py (8)	5,7/100 py (9)	5,7/100 py (9)
Intrakraniell	1,9/100 py (3)	1,9/100 py (3)	1,9/100 py (3)	1,9/100 py (3)
Urogenital	1,3/100 py (2)	1,3/100 py (2)	1,3/100 py (2)	1,3/100 py (2)
GI Blutung	1,9/100 py (3)	1,9/100 py (3)	1,9/100 py (3)	1,9/100 py (3)
PE	0,6/100 py (1)	0 (0)	0,6/100 py (1)	0,6/100 py (1)
<b>Major-Blutung DAPT/(N)OAK</b>	5/9	5/8	5/9	5/9
<b>Total Maj. Blutungen (Pat.)</b>	14,0/100 py (22)	4,4/100 py (7)	6,4/100 py (10)	8,3/100 py (13)
<b>Total Maj. Blutungen (Epis.)</b>	17,2/100 py (27)	8,1/100 py (11)	9,6/100 py (15)	11,4/100 py (18)

Tabelle 19: **In-sowie posthospital Major-Blutungen**; Angaben in n von 147 (%) sowie n/100 Patientenjahre(n); HNO= Hals-Nasen-Ohren; PE= Perikarderguss; interventions.=interventionsbedürftig; GI= Gastrointestinal; DAPT= Dual antiplatelet therapy; (N)OAK=(Neues) orales Antikoagulantium; py= Patientenjahre; Münchener Kons=Münchener Konsensus; TIMI= Thrombolysis in Myocardial Infarction; GUSTO= Global Utilization Of Streptokinase And Tpa For Occluded Arteries; BARC= Bleeding Academic Research Consortium; Epis.=Episoden; Pat.=Patienten; Maj.=Major; py= Patient years

### 3.6. In- sowie posthospitaler Schlaganfälle

Inhospital kam es bei einem Patienten zu einem Schlaganfall/TIA, was 0,7% (1/147) entspricht. Posthospital kam es bei zwei weiteren Patienten zu Schlaganfällen/TIAs, sodass die posthospitaler Rate bei 1,4% lag (2/142). Kumulativ traten bei 3 Patienten (2%) Schlaganfälle während des gesamten beobachteten Zeitraums auf (s. Tabelle 20).

Zeitpunkt	Status	Werte
Inhospital	Schlaganfall/TIA	1 (0,7%)
	Keinen Schlaganfall/TIA	146 (99,3%)
Posthospital	Schlaganfall/TIA	2 (1,4%)
	Keinen Schlaganfall/TIA	140 (98,6%)
Gesamt	Schlaganfall/TIA	3 (2%)
	Keinen Schlaganfall/TIA	144 (98%)

Tabelle 20: **In- sowie posthospitaler Schlaganfälle/TIAs**; n=147 (inshospital/gesamt), n=142 (posthospital); Angaben in n (%)

### 3.7. Analyse potentieller Prädiktoren für Mortalität, Schlaganfälle und Major-Blutungen

Bei den normalverteilten Variablen Alter, BMI, eGFR und Hb. konnte kein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten gefunden werden. Eine Übersicht der p-Werte ist der Tabelle 21 zu entnehmen.

Variable	Status	Mittelwert	Signifikanz (p-Wert)
Alter (in Jahren)	nicht verstorben	76,20	0,19
	verstorben	78,87	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	nicht verstorben	27,40	0,08
	verstorben	25,28	
eGFR (ml/min)	nicht verstorben	57,23	0,05
	verstorben	46,13	
Hb (g/dl)	nicht verstorben	12,30	0,10
	verstorben	11,51	

Tabelle 21: **t-Test der normalverteilten der Baselinecharakteristika in Bezug auf das Auftreten von Mortalität im Gesamtfollow-Up**; BMI= Body Mass Index; kg=Kilogramm; m<sup>2</sup>=Quadratmeter; eGFR= Estimated glomerular filtration rate; ml=Milliliter; min=Minuten; Hb= Hämoglobin; g=Gramm; dl=Deziliter

Bei den nicht normalverteilten Baselinecharakteristika konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten von verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten beim durchschnittlichen Kreatinin gefunden werden (s. Tabelle 22). Bei den weiteren untersuchten Parametern zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Eine Übersicht der p-Werte ist der Tabelle 22 zu entnehmen.

Variable	Status	Mittelwert	Signifikanz (p-Wert)
Kreatinin (mg/dl)*	nicht verstorben	1,31	0,02*
	verstorben	1,55	
Thrombozyten (x1000/ $\mu$ l)	nicht verstorben	226,20	0,94
	verstorben	217,47	
INR	nicht verstorben	1,26	0,92
	verstorben	1,40	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	nicht verstorben	4,40	0,52
	verstorben	4,20	
CHADS <sub>2</sub>	nicht verstorben	2,55	0,53
	verstorben	2,33	
HASBLED	nicht verstorben	3,83	0,99
	verstorben	3,80	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	nicht verstorben	27,40	0,19
	verstorben	25,28	

Tabelle 22: **Mann Whitney U Test der nicht normalverteilten Mittelwerte der Baselinecharakteristika in Bezug auf das Auftreten von Mortalität im Gesamtfollow-Up;** mg=Milligramm; dl=Deziliter;  $\mu$ l=Mikroliter; INR= International normalized ratio; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score; CHADS<sub>2</sub>= CHADS<sub>2</sub>-Score; HASBLED=HASBLED-Score; BMI= Body Mass Index; kg=Kilogramm; m<sup>2</sup>=Quadratmeter; \*=signifikant

Zur Überprüfung auf statistische Unabhängigkeit von dichotomen Variablen wurden der Chi-Quadrat Test nach Pearson bzw. der Exakte Test nach Fisher genutzt.

Ein BMI von <20kg/m<sup>2</sup> sowie ein CKD Stadium  $\geq$  3 zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang in Bezug auf die Gesamtmortalität. Die weiteren untersuchten Parameter im Hinblick auf einen statistischen Zusammenhang zwischen Variable und Mortalität während des Follow-Ups sind der Tabelle 23 zu entnehmen.

Variable	Signifikanz (p-Wert)
Geschlecht	0,07
Alter >80 (in Jahren)	0,24
Alter >75 (in Jahren)	0,18
BMI <20* (kg/m <sup>2</sup> )	0,02*
BMI 20-25 (kg/m <sup>2</sup> )	0,76
BMI >25-30 (kg/m <sup>2</sup> )	0,26
BMI >30 (kg/m <sup>2</sup> )	0,75
ACP	0,12
Amulet	0,30
Hochgradig reduzierte LVEF	0,09
CKD $\geq$ 3*	0,04

Tabelle 23: **Übersicht der untersuchten Variablen; Analyse in Bezug auf das Auftreten von Mortalität im Gesamtfollow-Up;** BMI= Body Mass Index; kg=Kilogramm; m<sup>2</sup>=Quadratmeter; ACP= Amplatzer™ Cardiac Plug; LVEF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CKD= Chronic kidney disease; \*=signifikant

Ebenso erfolgte eine Analyse von Prädiktoren hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfällen/TIAs im Follow-Up. Die Definition von Schlaganfällen/TIAs ist dem Kapitel 2.4.3. zu entnehmen. Es zeigten sich abgesehen vom durchschnittlichen Alter sowie einem vorherigen (präinterventionellen) venös thromboembolischem Ereignis (VTE) keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. Eine Übersicht ist den Tabellen 24-25 zu entnehmen.

Variable	Status	Mittelwert	Signifikanz (p-Wert)
Alter (in Jahren)*	Schlaganfall	79,00	0,01*
	Kein Schlaganfall	76,42	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Schlaganfall	25,17	0,42
	Kein Schlaganfall	27,23	
eGFR (ml/min)	Schlaganfall	47,67	0,49
	Kein Schlaganfall	56,26	
Hb (g/dl)	Schlaganfall	12,57	0,73
	Kein Schlaganfall	12,21	
Kreatinin (mg/dl)	Schlaganfall	1,40	0,55
	Kein Schlaganfall	1,33	
Thrombozyten (x1000/ $\mu$ l)	Schlaganfall	250,33	0,52
	Kein Schlaganfall	224,78	
INR	Schlaganfall	1,60	0,18
	Kein Schlaganfall	1,27	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Schlaganfall	5,33	0,19
	Kein Schlaganfall	4,36	
CHADS <sub>2</sub>	Schlaganfall	3,33	0,20
	Kein Schlaganfall	2,51	
HASBLED	Schlaganfall	3,67	0,71
	Kein Schlaganfall	3,83	

Tabelle 24: **Übersicht der untersuchten Variablen; Analyse in Bezug auf das Auftreten von Schlaganfall/TIA im Gesamtfollow-Up**; BMI= Body Mass Index; kg=Kilogramm; m<sup>2</sup>=Quadratmeter ; eGFR= Estimated glomerular filtration rate; ml=Milliliter; min=Minuten; Hb= Hämoglobin; g=Gramm; dl=Deziliter;  $\mu$ l=Mikroliter; INR= International normalized ratio; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc= CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score; CHADS<sub>2</sub>= CHADS<sub>2</sub>-Score; HASBLED=HASBLED-Score; \*=signifikant

Variable	Signifikanz (p-Wert)
Geschlecht	1,00
Alter >80 Jahre	0,55
Alter >75 Jahre	0,26
BMI <20 (kg/m <sup>2</sup> )	1,00
BMI 20-25 (kg/m <sup>2</sup> )	0,18
BMI >25-30 (kg/m <sup>2</sup> )	1,00
BMI >30 (kg/m <sup>2</sup> )	0,57
Hypertension	1,00
DM	0,55
CKD $\geq$ 3	1,00
Vorherige VTE*	0,04*

Tabelle 25: **Übersicht der untersuchten Variablen; Analyse in Bezug auf das Auftreten von Schlaganfall/TIA im Gesamtfollow-Up**; BMI=Body Mass Index; kg=Kilogramm; m<sup>2</sup>=Quadratmeter; DM= Diabetes Mellitus; CKD= Chronic kidney disease; VTE= Venöse Thromboembolie; \*=signifikant

Bei der Analyse auf statistische Unabhängigkeit von Prädiktoren mit Hilfe des Chi-Quadrat Test nach Pearson bzw. dem Exakten Test nach Fisher in Bezug auf das Auftreten von Major-Blutungen im Follow-Up konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge gefunden werden. Als Major-Blutung wurden für die statistische Analyse posthospital Blutungen nach der Definition des Münchener Konsensus Papiers gewählt [78]. Eine genaue Definition ist dem Kapitel 2.4.3. zu entnehmen. Eine Übersicht ist der Tabelle 26 dargestellt.

Variable	Signifikanz (p-Wert)
Geschlecht	0,75
BMI <20 (kg/m <sup>2</sup> )	0,07
COPD	1,00
Präinterventionelle Major-Blutung	0,19
Heparinmenge > als mediane Heparinmenge	0,55
Alter >80 (in Jahren)	0,28
Alter >75 (in Jahren)	0,95

Tabelle 26: **Übersicht der untersuchten Variablen; Analyse in Bezug auf postinterventionelle Major-Blutungen**; BMI= Body Mass Index; kg=Kilogramm; m<sup>2</sup>=Quadratmeter; COPD= Chronic obstructive pulmonary disease

### 3.8. Effektivität des LAA-Verschlusses

Die mit Hilfe des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc- bzw. HAS-BLED-Scores berechneten Risikoraten von Schlaganfällen bzw. Major-Blutungen lagen bei 4,8/100 Patientenjahren (Schlaganfälle) und 8,7/100 Patientenjahren (Major-Blutungen) [21, 37]. Verglichen mit den tatsächlich beobachteten Raten von 1,5/100 Patientenjahren (Schlaganfälle) und 3,0/100 Patientenjahren (posthospitalen Major-Blutungen) zeigte sich durch die Implantation des LAA-Occluders eine relative Risikoreduktion von 69% (Schlaganfälle) bzw. 66% (Major-Blutungen). Für die Berechnung wurde das längstmögliche (klinische) Follow-Up zu Grunde gelegt, mit einer Gesamtanzahl von 199 Patientenjahren (s. Tabelle 27 und Abb. 8).

	Schlaganfallsrate (pro 100 Patientenjahren)	Majorblutungsrate (pro 100 Patientenjahren)
Erwartet	4,8	8,7
Beobachtet	1,5	3,0

Tabelle 27: **Erwartete vs. beobachtete Schlaganfalls- und Majorblutungsrate pro 100 Patientenjahren.** Die erwarteten Raten wurden mit Hilfe des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc- bzw. HAS-BLED-Scores ermittelt

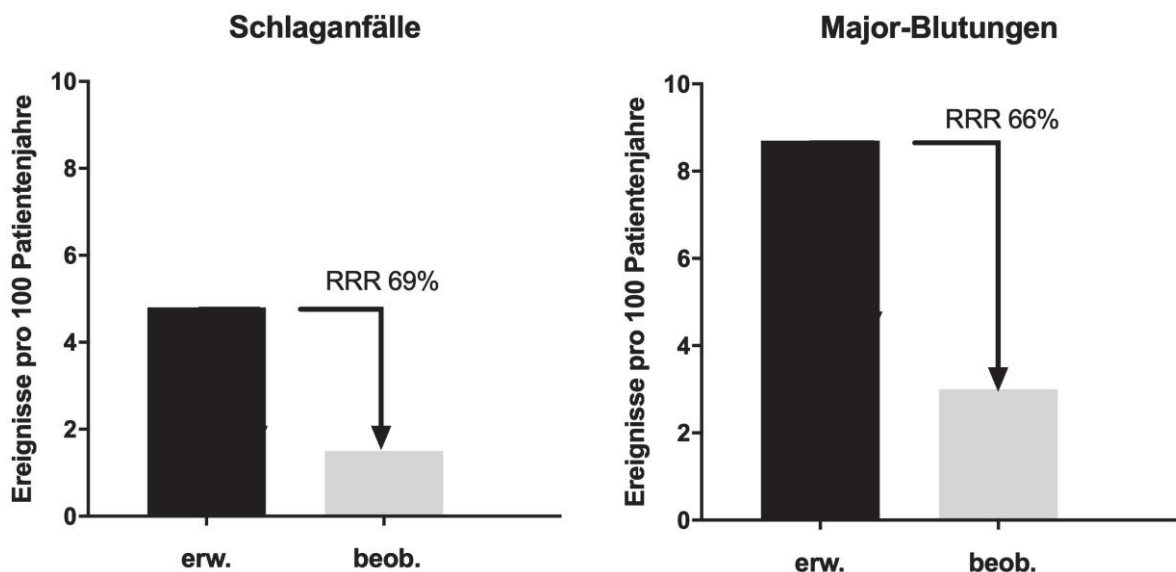


Abb. 8: **Erwartete vs. beobachtete Schlaganfälle und Major-Blutungen pro 100 Patientenjahre** sowie entsprechender relativer Risikoreduktion (RRR). Erwartete Schlaganfälle wurden mit Hilfe des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores-, erwartete Major-Blutungen mit Hilfe des HASBLED-Scores ermittelt. erw.= erwartet; beob.= beobachtet



### 3.9. Subgruppenanalyse

Es wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten mit einem CKD Stadium  $\geq 3$  (CKD Gruppe; GFR<60ml/min) respektive als Kontrolle einem Stadium  $<3$  (non CKD Gruppe; GFR  $\geq 60$ ml/min) durchgeführt. Bei einem Patienten war das CKD Stadium nicht bekannt und konnte auch nicht anhand der vorliegenden Dokumente bestimmt werden, sodass sich das Patientenkollektiv für die Subgruppenanalyse auf 146 Patienten reduzierte. Die CKD Gruppe bestand aus 81 Patienten, die Kontrollgruppe beinhaltete 65. Die genaue statistische Vorgehensweise ist dem Kapitel Methodenstatistische Untersuchung (s. Kapitel 2.5.) zu entnehmen.

#### 3.9.1. Baselinecharakteristika

Das mittlere Alter der CKD Gruppe lag mit 78,2 Jahren über dem der non CKD Gruppe mit 74,37 Jahren. Es befanden sich 51,9 % männliche Patienten in der CKD Gruppe. Dieser Wert lag bei der non CKD Gruppe mit 64,6% höher. Der durchschnittliche CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score betrug in der Patientengruppe mit einem CKD Stadium  $\geq 3$  4,65 und in der non CKD Gruppe (CKD<3) 4,06 Punkte.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen beim Alter, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score und CKD Stadium (s. Tabelle 28). Ebenfalls konnten bei den Laborparametern Kreatinin, eGFR und Hämoglobinwert statistisch (hoch)signifikante Unterschiede detektiert werden (s. Tabelle 29). Zusätzlich wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus, KHK sowie beim Myokardinfarkt gefunden (s. Tabelle 30).

Eine Übersicht der untersuchten Baselinecharakteristika ist den Tabellen 28-30 zu entnehmen.

Charakteristika	non CKD (<3)	CKD (≥3)	Signifikanz (p-Wert)
Patientenzahl	65	81	-
Weiblich	23 (35,4%)	39 (41,2%)	0,12
Männlich	42 (64,6%)	42 (51,9%)	0,12
Alter (in Jahren)*	74,37± 7,13	78,20± 7,34	<0,01*
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc*	4,06± 1,41	4,65± 1,31	0,01*
CHADS <sub>2</sub>	2,35± 1,10/2,00 (1)	2,68± 1,18/3,00 (1)	0,11
HASBLED	3,74± 0,83/4,00 (1)	3,91± 0,85/4,00 (1)	0,12
CKD Stadium*	1,65± 0,76/2,00 (0)	3,25± 0,51/ 3,00 (0)	<0,01*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,35± 4,33/27,25 (5,2)	27,09± 4,37/27,05 (6,2)	0,99

Tabelle 28: **Baselinecharakteristika des Patientenkollektivs**; n=146; Angaben in Median (IQR), Mittelwert ±SD oder n von 65/81(%); CKD= Chronic kidney disease; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc= CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score; CHADS<sub>2</sub>= CHADS<sub>2</sub>-Score; HASBLED=HASBLED-Score; BMI=Body Mass Index; kg=Kilogramm; m<sup>2</sup>=Quadratmeter

Laborparameter	non CKD (<3)	CKD (≥3)	Signifikanz (p-Wert)
Kreatinin (mg/dl)*	0,91±0,18/0,90 (0,3)	1,68±0,87/1,40 (0,6)	<0,01*
eGFR (ml/min)*	75,08± 12,16/71,00 (22)	40,09± 11,05/42,00 (18)	<0,01*
Thrombozyten (x1000/µl)	220,03± 75,60/201,50 (98)	228,98± 77,58/ 217,00 (87)	0,35
Hb (g/dl)*	12,58± 1,62/12,60 (2,4)	11,95± 1,83/12,00 (2,9)	0,03*

Tabelle 29: **Präinterventionelle Laborparameter**; n=146, Angaben in Median (IQR), Mittelwert ±SD; CKD= Chronic kidney disease; eGFR= Estimated glomerular filtration rate; mg=Milligramm; dl=Deziliter; ml=Milliliter; min=Minuten; µl=Mikroliter Hb= Hämoglobin; g=Gramm; dl=Deziliter; \*=signifikant

Vorerkrankungen/Eingriffe	non CKD (<3)	CKD (≥3)	Signifikanz (p-Wert)
CKD Stadium ≥3	0 (0%)	81 (100%)	-
Hämodialyse	0 (0%)	3 (3,7%)	0,25
Hypertonie	55 (84,6%)	76 (93,8%)	0,10
COPD	10 (15,4%)	18 (22,2%)	0,30
Diabetes Mellitus	19 (29,2%)	33 (40,7%)	0,15
IDDM*	4 (6,2%)	19 (23,5%)	0,01*
Hypercholersterinämie	31 (47,7%)	37 (45,7%)	0,84
Schlaganfall/TIA	14 (21,5%)	14 (17,3%)	0,52
< 12 Monate vor LAA- Occlusion	9 (13,9%)	5 (6,2%)	0,14
Cerebrovaskuläre Intervention	2 (3,1%)	3 (3,7%)	1,00
Ablationen (gesamt)	3 (4,6%)	3 (3,7%)	1,00
CTI	1 (1,5%)	1 (1,2%)	1,00
PVI	2 (3,1%)	0 (0%)	0,20
Andere	0 (0%)	2 (2,5%)	0,50
KHK*	42 (64,6%)	63 (77,8%)	0,04*
MI*	16 (24,6%)	37 (45,7%)	0,01*
<12 Monate vor LAA-Occlusion*	8 (12,3%)	21 (25,9%)	0,02*
PCI	30 (46,2%)	49 (60,5%)	0,10
<12 Monate vor LAA-Occlusion	27 (41,5%)	29 (35,8%)	0,54
CABG	12 (18,5%)	13 (16,1%)	0,70
<12 Monate vor LAA-Occlusion	1 (1,5%)	1 (1,2%)	1,00
Herzklappen-Interventionen (gesamt)	13 (20,0%)	18 (22,2%)	0,74
TAVI	7 (10,8%)	6 (7,4%)	0,48
MK Clip	1 (1,5%)	4 (4,9%)	0,38
BAV	0 (0%)	1 (1,2%)	1,00
Andere	5 (7,7%)	7 (8,6%)	0,84
Hochgradig eingeschränkte LVEF	4 (6,2%)	7 (8,6%)	0,76
VTE	0 (0%)	2 (2,5%)	0,50
Major-Blutung (≥BARC3a)	19 (29,2%)	24 (29,6%)	0,71
Lebererkrankungen	7 (10,8%)	8 (9,9%)	0,86
Labile INR	6 (9,2%)	7 (8,6%)	0,92

Tabelle 30: **Präinterventionelle Ereignisse und Eingriffe des Patientenkollektivs**; n=146; Angaben in n von 65/81 (%); einige Patienten hatten mehr als ein Ereignis/Eingriff, deshalb ergibt sich eine Summe >100%; CKD=Chronic kidney disease; COPD= Chronic obstructive pulmonary disease; IDDM: Insulindependent diabetes mellitus; TIA= Transiente ischämische Attacke ; LAA= Left atrial appendage; CTI=Cavotricuspidar Isthmus; PVI= Pulmonalvenenisolation; KHK= Koronare Herzerkrankung; MI= Myokardinfarkt; PCI= Percutaneous coronary intervention; CABG= Coronary artery bypass graft; TAVI= Transcatheter Aortic Valve Implantation; MK-Clip=Mitralklappen-Clip; BAV= Balloon aortic valvuloplasty; LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VTE= Venöse Thromboembolie; BARC= Bleeding Academic Research Consortium; INR= International normalized ratio; \*=signifikant

Bei der Baselinemedikation fanden sich keine statistischen Unterschiede zwischen der CKD Gruppe und der non CKD Gruppe (s. Tabelle 31).

Medikation	non CKD (<3)	CKD (≥3)	Signifikanz (p- Wert)
ASS	34 (52,3%)	32 (39,5%)	0,13
Clopidogrel	18 (27,7%)	21 (25,9%)	0,79
Prasugrel/Ticagrelor	2 (3,1%)	3 (3,7%)	1,00
DAPT	16 (24,6%)	14 (17,3%)	0,26
VKA	17 (26,2%)	31 (38,3%)	0,17
Pausiert	3 (4,6%)	3 (3,7%)	1,00
NOAK	8 (12,3%)	5 (6,2%)	0,21
Pausiert	1 (1,5%)	1 (1,2%)	1,00

Tabelle 31: **Präinterventionelle Medikation**; n=146; Angaben in n von 65/81 (%); einige Patienten haben mehr als ein Medikament genommen, sodass sich eine Summe von >100% ergibt; CKD= Chronic kidney disease; DAPT= Dual antiplattlet therapy; VKA= Vitamin-K-Antagonisten; NOAK= Neues orales Antikoagulantium

### 3.9.2. Prozedurale Sicherheit und Outcomes

Neben der statistischen Untersuchung der Baselinecharakteristika erfolgte zusätzlich eine statistische Analyse der prozeduralen Parameter auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Interventionsdauer sowie Durchleuchtungszeit (s. Tabelle 32). Die Interventionsdauer und die Durchleuchtungszeit waren in der non CKD Gruppe signifikant länger als in der CKD Gruppe. Die mittlere Kontrastmittelmenge lag in der CKD Gruppe mit 110,71 ml unter der Kontrolle (132,16 ml), der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,114 allerdings nicht signifikant. Alle weiteren untersuchten Parameter zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Patientenkollektiven. Die Verteilung der genutzten Devicesysteme war ähnlich zwischen den Gruppen. Der Implantationserfolg lag bei 81/81 (100%; CKD) respektive 63/65 (96,9%; non CKD) Implantationen.

Charakteristika	non CKD (<3)	CKD (≥3)	Signifikanz (p-Wert)
ACP	47 (72,3%)	61 (75,3%)	0,82
Watchman	4 (6,2%)	5 (6,2%)	1,00
Amulet	12 (18,5%)	14 (17,3%)	0,82
Watchman und Amulet	1 (1,5%)	0 (0%)	0,44
Andere	0 (0%)	1 (1,2%)	1,00
Angabe fehlend	1 (1,5%)	0 (0%)	0,44
Device Größe (mm)	23,95± 3,15	23,76± 3,92	0,75
Interventionsdauer (min)*	89,74± 26,96	81,66± 27,72	0,03*
Durchleuchtungszeit(min)*	19,12± 10,59	16,70± 10,23	0,03*
KM Menge (ml)	132,16± 102,81	110,71± 89,85	0,11
Dosisflächenprodukt (cGy*cm <sup>2</sup> )	6542,83± 5582,05	5321,87± 3513,02	0,40
UFH (IE)	7305,56±3207,33	6666,67± 2255,17	0,26
Implantation erfolgreich	63 (96,9%)	81 (100%)	0,20
Device Verlust	0 (0%)	0 (0%)	-
Notwendigkeit eines Devicewechsels	5 (7,7%)	6 (7,4%)	1,00
Device Embolisation	1 (1,5%)	0 (0%)	0,45
Tod	0 (0%)	0 (0%)	-
Kardiale Komplikation	0 (0%)	2 (2,5%)	0,50

Tabelle 32: **Prozedurale Charakteristika**; n=146, Angaben in Median (IQR), Mittelwert ±SD oder n von 65/81(%); CKD= Chronic kidney disease; ACP= Amplatz™ Cardiac Plug; mm=Millimeter; min=Minuten; cGy=Zentigray; cm<sup>2</sup>=Quadratcentimeter; KM=Kontrastmittel; ml=Milliliter; UFH=unfraktioniertes Heparin; IE=internationale Einheiten; \*=signifikant

### 3.9.3. Inhospitaler Sicherheit und Outcomes

Bei den inhospitalen Charakteristika fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven für den geringsten Hb-Wert innerhalb von 72h postprozedural sowie beim ersten Kreatininwert 24-72h postprozedural und dem Auftreten von CIAKI (*Contrast induced kidney injury*). Es zeigte sich, dass insgesamt 9 Patienten der CKD Gruppe (11,1%) ein CIAKI entwickelten, während es bei der Gruppe von Patienten mit einem CKD Stadium <3 zu keinem CIAKI kam (0%). Bei einem Patienten innerhalb der CKD Gruppe musste eine Hämodialyse zur Behandlung der CIAKI durchgeführt werden (s. Tabelle 33). Die Definition der kontrastmittelinduzierten Niereninsuffizienz ist dem Kapitel 2.4.3. zu entnehmen.

Charakteristika	non CKD (<3)	CKD (≥3)	Signifikanz (p-Wert)
Hospitalisationszeit (d)	6,29± 4,72/5,00 (4)	7,38± 6,78/6,00 (6)	0,46
ICU	17 (26,2%)	15 (18,5%)	0,27
Tage auf ICU (d)	2,00± 1,66/1,50 (1)	2,20± 1,66/2,00 (2)	0,68
Geringster Hb (g/dl) innerhalb 72h post*	11,15± 1,83/11,00 (2,7)	10,34± 1,82/10,30 (2,6)	0,01*
Erstes Kreatinin (mg/dl) 24-72 h post*	0,94± 0,24/1,00 (0,3)	1,99± 1,20/1,80 (0,8)	<0,01*
Differenz prä/post > -3g/dl	8 (12,3%)	12 (14,8%)	0,80
Transfusion EK (inhospital)	4 (6,2%)	11 (13,6%)	0,14
Transfusion mind. 2 EKs	4 (6,2%)	8 (9,9%)	0,42
Blutung (incl. TIMI, GUSTO & BARC)	8 (12,3%)	10 (12,4%)	0,99
TIMI Major	7 (10,8%)	10 (12,4%)	0,77
TIMI Minor	0 (0%)	0 (0%)	-
Gusto Severe/life threatening	1 (1,5%)	5 (6,2%)	0,23
Gusto moderate	4 (6,2%)	4 (4,9%)	1,00
≥BARC 3a	3 (4,6%)	6 (7,4%)	0,73
Blutung			
ICB	0 (0%)	1 (1,2%)	1,00
GI	0 (0%)	1 (1,2%)	1,00
HNO	1 (1,5%)	2 (2,5%)	1,00
Access site	5 (7,7%)	6 (7,4%)	1,00
PE (interv.)	1 (1,5%)	1 (1,2%)	1,00
Fatale Blutung	0 (0%)	1 (1,2%)	1,00
CIAKI*	0 (0%)	9 (11,1%)	<0,01*
Notwendigkeit der HD	0 (0%)	1 (1,2%)	1,00
MI	0 (0%)	0 (0%)	-
VTE	0 (0%)	0 (0%)	-
Schlaganfall/TIA	0 (0%)	1 (1,2%)	1,00
Deviceassoziierte OP	1 (1,5%)	0 (0%)	0,45
Device Embolisation nicht intraprozedural	1 (1,5%)	0 (0%)	0,45
Tod	1 (1,5%)	4 (4,9%)	0,38
Kardial	1 (1,5%)	2 (2,5%)	1,00
Blutung	0 (0%)	1 (1,2%)	1,00
Andere	0 (0%)	1 (1,2%)	1,00

Tabelle 33: **Inhospitale Charakteristika und Ereignisse**; n=146; Angaben in n von 65/81 (%); teilweise hatten Patienten mehrere Ereignisse; CKD= Chronic kidney disease; d=Days; ICU= Intensive care unit; Hb=Hämoglobin; g=Gramm; dl=Deziliter; h=Stunden; prä/post= präinterventionell/postinterventionell; mg=Milligramm; dl=Deziliter; EK= Erythrozytenkonzentrat; TIMI= Thrombolysis in Myocardial Infarction; GUSTO= Global Utilization Of Streptokinase And Tpa For Occluded Arteries; BARC= Bleeding Academic Research Consortium; ICB= Intracranial bleeding; GI= Gastrointestinal; HNO= Hals-Nasen-Ohren; PE (interv.)= interventionsbedürftiger Perikarderguss; CIAKI= Contrast induced acute kidney injury; HD= Hämodialyse; MI= Myokardinfarkt; VTE= Venöse Thromboembolie; TIA= Transiente ischämische Attacke

Die Medikation bei Entlassung unterschied sich zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant. In den Gruppen lag der Anteil der Patienten die postinterventionell antikoaguliert wurden bei 3,9% (CKD Gruppe) und 1,5% (non CKD) (s. Tabelle 34).

Medikation bei Entlassung	non CKD (<3) (n=64)	CKD (≥3) (n=77)	Signifikanz (p-Wert)
ASS	63 (98,4%)	75 (97,4%)	1,00
Clopidogrel	56 (87,5%)	73 (94,8%)	0,12
Ticagrelor/Prasugrel	5 (7,8%)	3 (3,9%)	0,47
Ticagrelor	3 (4,6%)	3 (3,9%)	1,00
Prasugrel	2 (3,1%)	0 (0%)	0,20
DAPT	61 (95,3%)	74 (96,1%)	1,00
VKA	0 (0%)	2 (2,6%)	0,50
NOAK	1 (1,6%)	1 (1,3%)	1,00

Tabelle 34: **Medikation bei Entlassung**; n=141; Angaben in n von 64/77 (%); einige Patienten hatten mehrere Medikamente bekommen, aus diesem Grund ergibt sich eine Summe >100%; CKD= Chronic kidney disease; DAPT= Dual antiplatelet therapy; VKA= Vitamin-K-Antagonisten; NOAK= Neues orales Antikoagulantium

#### 3.9.4. Follow-Ups

Die Follow-Up Dauer des längsten klinischen Follow-Ups lag im Mittel bei 398,25 (non CKD) bzw. 385,52 (CKD Gruppe) Tagen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen fanden sich im klinischen Follow-Up nicht. Die durchschnittliche Dauer des telefonischen Follow-Ups lag bei 491,62 (Kontrolle) bzw. 499,21 (CKD Gruppe) Tagen. Insgesamt kamen 74 Patienten für ein telefonisches Follow-Up infrage (s. Kapitel 2.4.4.). Von diesen Patienten wurde bei 3 Patienten von einem Telefonanruf abgesehen (ein Patient sprach laut Aktenlage nur russisch, ein Patient hatte laut Aktenlage eine Aphasie und bei einem Patienten lag lediglich die Telefonnummer der Nichte vor). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Patientenkollektiven konnten ausschließlich bei der univariaten Analyse hinsichtlich Mortalität gefunden werden. Bei den Ursachen der Mortalität waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Eine Übersicht über die untersuchten Ereignisse und die entsprechenden p-Werte sind der Tabelle 35 zu entnehmen.

Schlaganfälle traten in den Gruppen mit 1,5% (non CKD Gruppe) und 2,5% (CKD Gruppe) auf. Eine Analyse hinsichtlich der Effektivität der LAA-Occlusion ist dem Kapitel 3.9.5. zu entnehmen.

	Klinisches Follow-Up		Telefonisches Follow-Up		Signifikanz (p-Wert)
	non CKD (<3)	CKD (≥3)	non CKD (<3)	CKD (≥3)	
FU Dauer (d)	398,25±309,63/259,00 (443)	385,52±309,97/349,00 (367)	491,62±359,74/384,00 (622)	499,21±353,66/454,00 (454)	0,80
Tot*	3 (4,6%) 2 (3,1%) 0 (0%) 1 (1,5%) n.a.	9 (11,1%) 3 (3,7%) 1 (1,2%) 5 (6,2%) n.a.	3 (4,6%) 2 (3,1%) 0 (0%) 1 (1,5%) 0 (0%)	12 (14,8%) 3 (3,7%) 1 (1,2%) 6 (7,4%) 2 (2,5%)	0,04* 1,00 1,00 0,13 0,50
MI (gesamt)	9 (13,9%)	10 (12,4%)	n.a.	n.a.	n.a.
Schlaganfall/TIA (gesamt)	1 (1,5%)	2 (2,5%)	1 (1,5%)	2 (2,5%)	1,00
VTE (gesamt)	0 (0%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)	2 (2,5%)	0,50
Deviceassoziierte Komplikationen n (%)	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	n.a.	n.a.
Komplikation mit Notwendigkeit einer Operation	1 (1,5%)	0 (0%)	0 (0%)	n.a.	n.a.
Blutung posthospital (incl. TIMI, GUSTO & BARC)	3 (4,6%)	2 (2,5%)	0 (0%)	n.a.	n.a.
TIMI Major	3 (4,6%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)	n.a.	n.a.
TIMI Minor	2 (3,1%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)	n.a.	n.a.
Gusto severe/life threatening	3 (4,6%)	2 (2,5%)	n.a.	n.a.	n.a.
Gusto moderate	2 (3,1%)	1 (1,2%)	n.a.	n.a.	n.a.
> BARC 3a	3 (4,6%)	2 (2,5%)	n.a.	n.a.	n.a.
Blutungen gesamt (inhospital sowie FU; incl. TIMI, GUSTO & BARC)	11 (16,9%)	12 (14,8%)	n.a.	n.a.	n.a.
TIMI Major	10 (15,4%)	12 (14,8%)	n.a.	n.a.	n.a.
TIMI Minor	2 (3,1%)	1 (1,2%)	n.a.	n.a.	n.a.
Gusto severe/life threatening	4 (6,2%)	7 (8,6%)	n.a.	n.a.	n.a.
Gusto moderate	6 (9,2%)	5 (6,2%)	n.a.	n.a.	n.a.
> BARC 3a	6 (9,2%)	8 (9,9%)	n.a.	n.a.	n.a.
ASS	47 (72,3%)	54 (66,7%)	n.a.	n.a.	n.a.
Clopidogrel	10 (15,4%)	18 (22,2%)	n.a.	n.a.	n.a.
Ticagrelor/Prasugrel	2 (3,1%)	1 (1,2%)	n.a.	n.a.	n.a.
Ticagrelor	0 (0%)	1 (1,2%)	n.a.	n.a.	n.a.
Prasugrel	2 (3,1%)	0 (0%)	n.a.	n.a.	n.a.
DAPT	13 (20%)	14 (17,3%)	n.a.	n.a.	n.a.

Tabelle 35 : **Klinisches und telefonisches Follow-Up Charakteristika und Ereignisse**; n=146; Angaben in Median (IQR), Mittelwert ±SD oder n von 65/81(%); CKD= Chronic kidney disease; FU=Follow-up d= Days; MI= Myokardinfarkt; TIA= Transiente ischämische Attacke; VTE= Venöse Thromboembolie; TIMI= Thrombolysis in Myocardial Infarction; GUSTO= Global Utilization Of Streptokinase And Tpa For Occluded Arteries; BARC= Bleeding Academic Research Consortium; FU=Follow-Up.; DAPT= duale Thrombozytenaggregationshemmung; n.a.= not available (nicht verfügbar); einige Patienten erhielten mehr als ein Medikament, sodass sich eine Summe > 100% ergibt; \*=signifikant

Es erfolgte eine Darstellung des Gesamtüberlebens der beiden untersuchten Gruppen mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode (s. Abb. 9). Bei dem durchgeführten Log-Rank Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebensverteilung zwischen den Gruppen (p-Wert: 0,052).

## Überlebensfunktionen

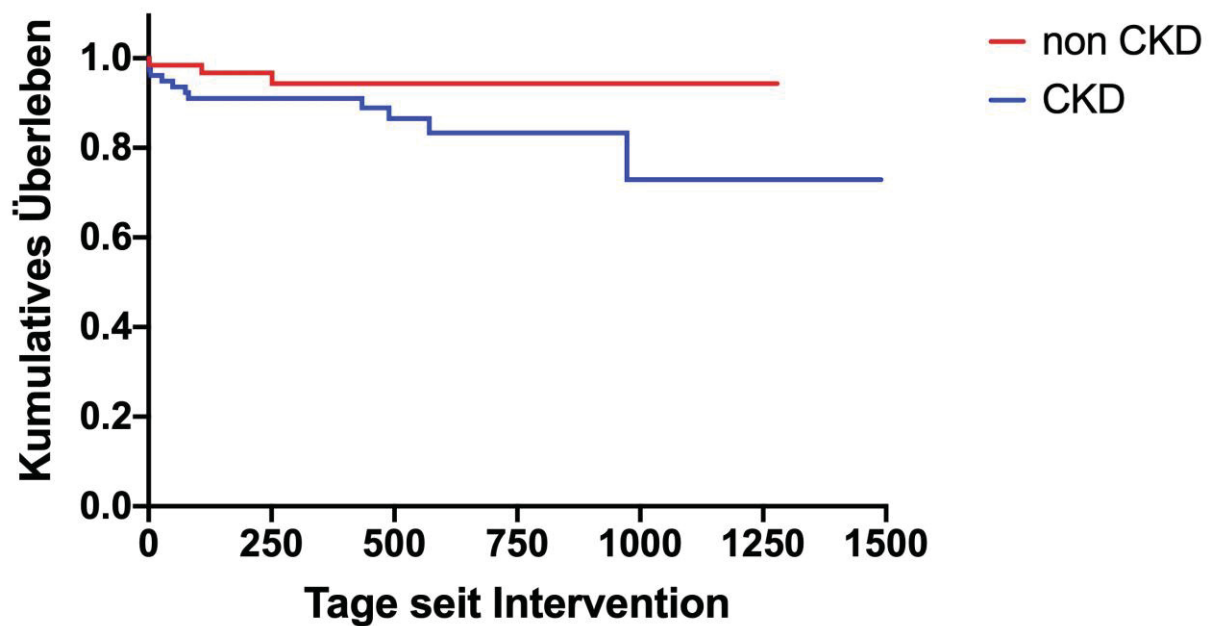


Abb. 9: Darstellung der Überlebensfunktion der non CKD und CKD Gruppe des telefonischen Follow-Ups mit Hilfe der Kaplan Meier Methode; CKD= Chronic kidney disease; zur besseren Übersichtlichkeit wurde eine Darstellung ohne Zensierungen gewählt; eine Kaplan Meier Kurve mit den Zensierungen ist im Anhang zu finden; p=0,052



Zusätzlich ist in Abbildung 10 eine Kaplan-Meier-Kurve hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Tod, Schlaganfall/TIA und Major-Blutung dargestellt.

## Tod, Schlaganfall und Major-Blutung (komb.)

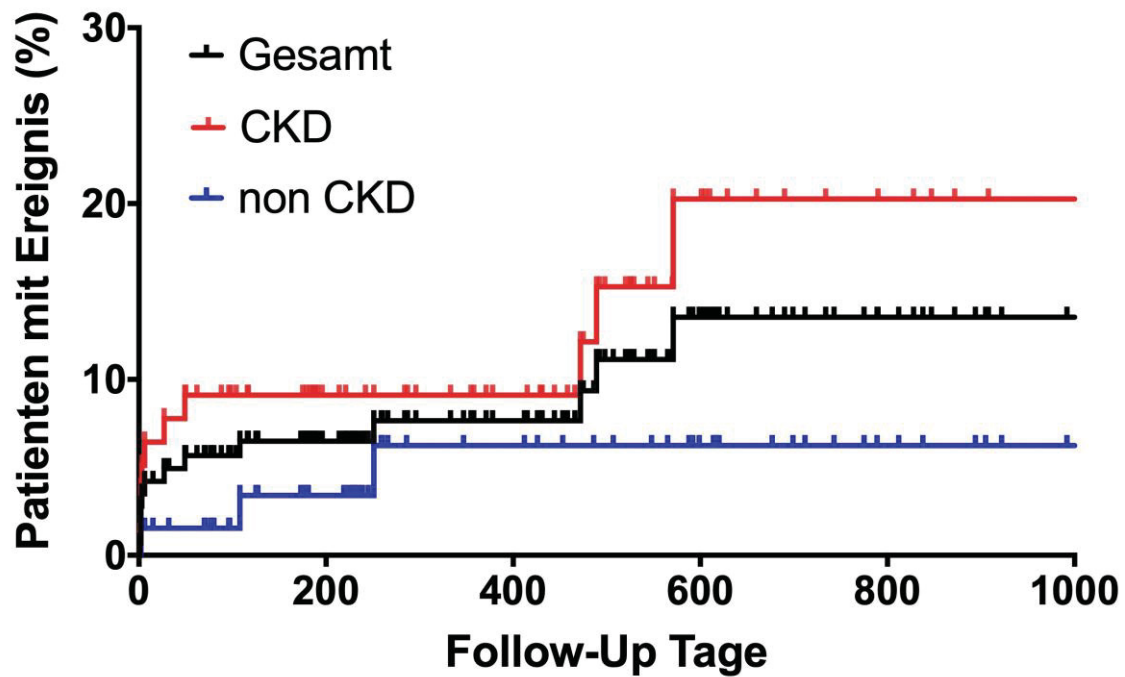


Abb. 10: Darstellung der Ereignisfunktion eines kombinierten Endpunktes aus Tod, Schlaganfall und Major-Blutung des längsten klinischen Follow-Ups mit Hilfe der Kaplan Meier Methode; CKD= Chronic kidney disease

### 3.9.5. Effektivität des LAA-Verschlusses

Entsprechend der Analyse der Effektivität des interventionellen Vorhofohrverschlusses beim Gesamtkollektiv erfolgte für die Subgruppenanalyse ebenfalls eine Untersuchung. Die mit Hilfe des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc- bzw. HAS-BLED-Scores berechneten Raten von Schlaganfällen bzw. Major-Blutungen sind der Tabelle 36 zu entnehmen [21, 37]. Verglichen mit den tatsächlich beobachteten Raten zeigte sich, dass durch die Durchführung einer LAAO eine relative Risikoreduktion von 52% (non CKD) bzw. 60% (CKD) hinsichtlich der Major-Blutungs- und 71% (non CKD) bzw. 68% (CKD) hinsichtlich der Schlaganfallsraten pro 100 Patientenjahren erreicht werden konnte (s. Abb. 11). Für die Berechnung wurde das längst mögliche (klinische) Follow-Up zu Grunde gelegt.

	CKD Gruppe	non CKD Gruppe
Erwartete Schlaganfallsrate (pro 100 Patientenjahre)	7,2	4,8
Erwartete Majorblutungsrate (pro 100 Patientenjahre)	8,7	8,7
Beobachtete Schlaganfallsrate (pro 100 Patientenjahre)	2,3	1,4
Beobachtete Majorblutungsrate (pro 100 Patientenjahre)	3,5	4,2

Tabelle 36: **Erwartete vs. beobachtete Schlaganfalls- und Majorblutungsrate pro 100 Patientenjahren**; CKD= Chronic kidney disease; die erwarteten Raten wurden mit Hilfe des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc- (Schlaganfallsrate) bzw. HAS-BLED-Scores (Majorblutungsrate) ermittelt

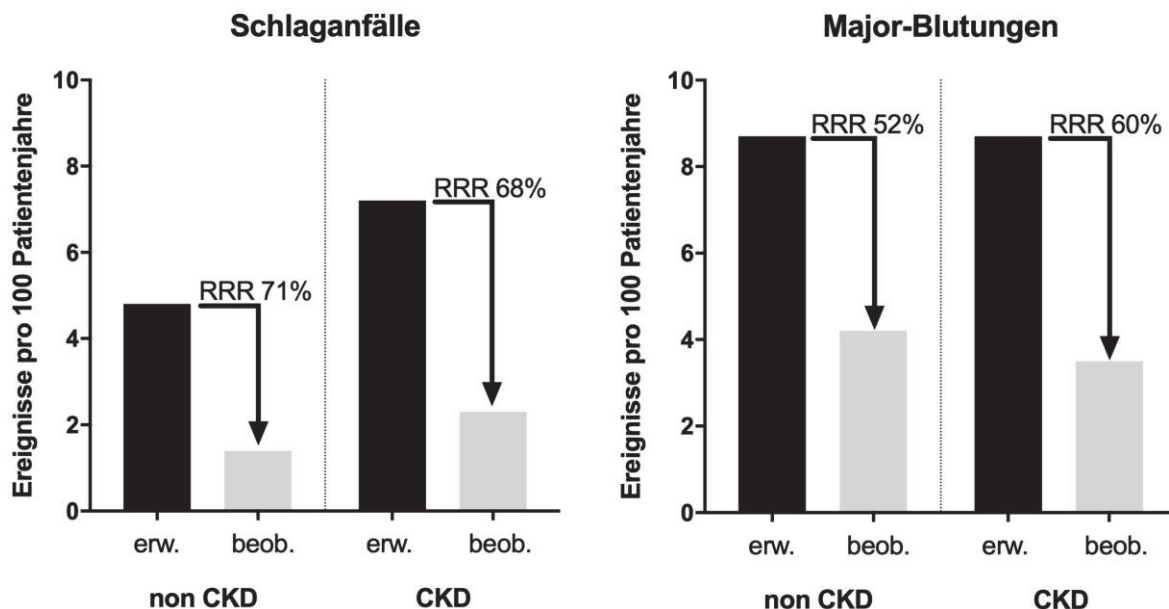


Abbildung 11: **Erwartete vs. beobachtete Schlaganfälle und Major-Blutungen pro 100 Patientenjahren** in der non CKD und CKD Gruppe sowie entsprechender relativen Risikoreduktion (RRR); CKD= Chronic kidney disease; erw.= erwartet; beob.= beobachtet; die erwarteten Schlaganfälle und Major-Blutungen wurden mit Hilfe des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc- (Schlaganfälle) bzw. HAS-BLED-Scores (Major-Blutungen) ermittelt.

## 4. Diskussion

### 4.1. Aktuelle Studienlage und Leitlinienempfehlung des interventionellen Vorhofohrverschlusses

Die aktuellen Leitlinien der ESC geben derzeit eine moderate Empfehlung (IIb) für einen interventionellen Vorhofohrverschluss bei Patienten mit Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulation [4]. Die allgemeine Wirksamkeit des interventionellen Vorhofohrverschlusses wurde in einigen großen Studien belegt: So konnte eine relative Risikoreduktion mit Hilfe des Amplatzer™ Cardiac Plug Systems für Blutungen um 61%, für systemische Thromboembolien um 59%, bei jährlichen Blutungs- bzw. Thromboembolieraten von 2,1% bzw. 2,3% gezeigt werden [54]. Die Rate an Schlaganfällen und TIAs lag jeweils bei 0,9% [54]. Für das Watchman™-System konnte in der randomisierten PROTECT AF-Studie gezeigt werden, dass das Auftreten des kombinierten Endpunktes aus Schlaganfall, systemischer Embolisation und kardiovaskulärer Mortalität bei der Intervention signifikant weniger als bei der Standardtherapie mit Warfarin auftrat [55]. Eine Nichtunterlegenheit zu Warfarin in Bezug auf die Schlaganfallverhinderung konnte auch in der ebenfalls randomisierten PREVAIL-Studie gezeigt werden [56]. Die Rate an ischämischen Schlaganfällen beim Watchman™-System lag in der ASAP-Studie von Reddy et. al bei 1,7%, während aufgrund des CHADS<sub>2</sub>-Scores des Kollektivs ohne Intervention von 7,3% pro Jahr ausgegangen wurde [57]. Insgesamt zeigte sich somit eine effektive Risikoreduktion der (erwarteten) ischämischen Schlaganfallsraten bei gleichzeitiger Reduktion der (erwarteten) Blutungsraten.

Der prozedurale Erfolg bei Implantation eines Watchman™ *Devices* lag bei Boersma et al. bei 98,5%, auch waren die gerätebezogenen Komplikationen mit 2,7% in dieser Studie relativ niedrig. [58]. Im Jahre 2013 wurde der Einsatz der zweiten Generation des Amplatzer™ Cardiac Plug *Devices*, dem Amplatzer™ Amulet™, in Europa zum ersten Mal beschrieben [83, 84]. Die aktuelle Studienlage zu diesem neuen *Device* ist jedoch noch nicht ausreichend, um eine Aussage über eine eventuell verbesserte Sicherheit und Wirksamkeit zu treffen. In ersten Studien wurde bisher kein relevanter Unterschied zum Vorgängermodell gefunden [85, 86]. Eine aktuelle prospektive observatorische Studie sieht jedoch für das Amplatzer™ Amulet™ *Device* insgesamt hohe Implantationserfolge bei geringer *device*-assoziiertes Thrombusbildung und guten Verschlussraten des LAAs im Follow-Up [87]. Kritisch anzumerken ist, dass derzeit keine randomisierten Studien für andere *Devices*/Hersteller abgesehen von

Watchman™ (Boston Scientific) bestehen [4]. Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass derzeit alle Studien die LAA-Occlusion anstelle einer Therapie mit Warfarin/VKAs getestet haben. Es sind keine randomisierten Daten publiziert, die LAAO mit keiner Therapie oder LAAO mit NOAK vergleichen (s. Kapitel 1.4.3.).

#### 4.2. Untersuchtes Patientenkollektiv

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv umfasste 147 Patienten (bzw. 146 Patienten bei der Subgruppenanalyse) mit einem medianen Alter von 76 Jahren sowie einem medianen CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc- bzw. HASBLED-Score von jeweils 4. Bereits diese Werte weisen auf eine hohe Krankheit des Kollektivs hin. Dies wird zudem dadurch unterstützt, dass nahezu 90% der Patienten eine arterielle Hypertonie, 71% eine KHK, 55% ein CKD Stadium  $\geq 3$  und mehr als ein Drittel des untersuchten Kollektivs einen vorangegangenen Myokardinfarkt hatten. Des Weiteren erlitten 19,7% der Patienten präinterventionell einen Schlaganfall oder eine TIA. Das erhöhte Blutungsrisiko, welches einerseits durch den HASBLED-Score von 4 abgebildet wird, zeigte sich auch dadurch, dass circa 30% der Patienten präinterventionell Major-Blutungen nach BARC und zwei Drittel allgemeine (minor) Blutungen in der Anamnese aufwiesen.

Das Risiko für Schlaganfälle lag für das untersuchte Kollektiv laut CHA<sub>2</sub>D<sub>2</sub>-VASc-Score ohne eine orale Antikoagulationstherapie oder LAA-Occlusion bei 4,8/100 Patientenjahren (Schlaganfälle) bzw. 6,7 (Kombinationspunkt aus Schlaganfall/TIA/periphere Embolie) [21]. Das Blutungsrisiko für das Patientenkollektiv lag laut HAS-BLED-Score bei 8,7/100 Patientenjahren [37].

Aufgrund des single-center Designs der hier vorgelegten Studie ist das Patientenkollektiv verglichen mit den großen o.g. randomisierten und Multicenterstudien deutlich kleiner. So wurden in die PROTECT-AF Studie beispielsweise 707 Patienten, in die PREVAIL 407 Patienten und in das EWOLUTION-Register 1021 Patienten eingeschlossen [55, 56, 58]. In Bezug auf den CHADS<sub>2</sub>- bzw. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score war das untersuchte Kollektiv vergleichbar mit den o.g. Studien [55, 56, 58]. Hinsichtlich Vorerkrankungen zeigte sich, dass das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv insgesamt kränker war. So war die Prävalenz von einigen Vorerkrankungen im untersuchten Kollektiv deutlich höher. Beispielsweise hatten nur 15,6% der Patienten im EWOLUTION-Register eine Nierenfunktionseinschränkung, während im hier untersuchten Kollektiv mehr als 50% der Patienten eine chronische Niereninsuffizienz aufwiesen [58]. Auch beim Vergleich des hier untersuchten

Kollektivs mit den Baselinecharakteristika der PROTECT-AF- sowie CAP-Studie fällt auf, dass dieses Kollektiv insgesamt kränker und älter ist [88]. Der CHADS<sub>2</sub>-Score lag im Mittel bei 2,2 (PROTECT-AF) bzw. 2,4 (CAP) und das durchschnittliche Alter bei 72 (PROTECT-AF) bzw. 74 Jahren (CAP), während er im untersuchten Kollektiv bei 2,5 und das Alter bei 76 Jahren (Median) lag [88]. Zusätzlich fällt auf, dass in der PROTECT-AF-Studie die Nierenfunktion als Baselinecharakteristikum gar nicht erfasst bzw. publiziert wurde [55]. Lediglich die PREVAIL-Studie von Homes et al. war mit einem durchschnittlichen Alter von 74 Jahren in der Devicegruppe sowie einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 3,8 (Devicegruppe) vergleichbar mit dem hier untersuchten Kollektiv [56]. Allerdings wurde auch hier die Nierenfunktion nicht als Baselinecharakteristikum publiziert [56].

Die Gründe für eine Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulation waren im untersuchten Kollektiv vielfältig und verhältnismäßig heterogen. Insgesamt wurden 14 Gründe erfasst, ihre Verteilung ist der Tabelle 10 zu entnehmen. Oft hatten Patienten auch mehr als einen Grund, sodass entweder die Summe dieser oder aber ein einzelner, schwerwiegender Grund als Indikation für die Durchführung des interventionellen Vorhofohrverschlusses dienten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das hier untersuchte Kollektiv im Hinblick auf den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc- sowie HAS-BLED-Score vergleichbar mit den großen LAA-Studien ist. Aufgrund des *Singlecenter*-Designs der Arbeit ist die Kollektivgröße kleiner als in den o.g. Studien. Das in dieser Studie untersuchte Kollektiv ist jedoch verglichen mit den großen LAAO-Studien im Hinblick auf die Baselinecharakteristika kränker und älter. Dies sollte auch beispielsweise beim Vergleich der Ereignisse im Follow-up beachtet werden. Zusätzlich lässt sich sagen, dass für dieses Kollektiv, im Gegensatz zu den großen LAAO-Studien, eine Vielzahl von Baselinecharakteristika und Gründe für Kontraindikationen gegen eine OAK beschrieben sind.

Das in dieser Arbeit betrachtete Patientenkollektiv zeigte ein hohes Schlaganfall- und Blutungsrisiko. Gerade Patienten, die zusätzlich eine Kontraindikation gegen eine OAK-Therapie bei gleichzeitig hohem Blutungsrisiko aufwiesen, scheinen von einem interventionellen LAA-Verschluss zu profitieren (s. Kapitel 4.3. und 4.4.). So konnte eine hohe relative Risikoreduktion von Blutungen und Schlaganfällen im Vergleich zum geschätzten Risiko erreicht werden, bei einem komplikationsarmen periprozeduralem Verlauf und einer intraprozeduralen Mortalität von 0% (s. Abb. 8, 11 und Tabelle 13).

### 4.3. Prozedurale und inhospitale Outcomes

Insgesamt lag der Implantationserfolg bei der LAAO in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Uniklinik Düsseldorf im untersuchten Zeitraum bei 98,6%. Die prozedurale Mortalität betrug 0% und die prozedurale Komplikationsrate war mit 2% relativ niedrig. Häufigste inhospitale Komplikation war neben der Transfusion von  $\geq 2$  Erythrozytenkonzentraten (8,2%) das Auftreten einer kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung (CIAKI; 6,1%). Eine (vorübergehende) Dialyse war jedoch lediglich bei einem Patienten notwendig.

Ein direkter Vergleich von CIAKI im untersuchten Kollektiv mit den großen Register- und randomisierten Studien war nicht möglich, da CIAKI als eigenständige Komplikation nicht in den entsprechenden Publikationen aufgeführt war [55, 56, 58, 88]. Die im untersuchten Kollektiv median applizierte Kontrastmittelmenge (90ml) liegt im vergleichbaren Bereich verglichen mit anderen (Register-) Studien ähnlicher Größe [85, 89, 90]. Über die Jahre 2012 bis März 2016 zeigte sich insgesamt eine kontinuierliche Abnahme der jeweils durchschnittlichen Interventionsdauer, applizierten Kontrastmittelmenge, Fluoroskopie-Dauer und des Dosisflächenprodukts (s. Abb. 3-6). Dies lässt sich am ehesten durch eine zunehmende Erfahrung der Interventionalisten/Zunahme der Anzahl an durchgeführten Occlusionen sowie kontinuierlicher Verbesserung prozeduraler sowie bildgebener Verfahren (z.B. Hybrid-Imaging) und Abläufe erklären. Auch war der Implantationserfolg vergleichbar bzw. etwas höher als in den großen LAAO-Studien. So lag dieser bei dem mit mehr als 1000 Patienten großen EWOLUTION-Register bei 98,5% [58]. Weitere Studien kamen ebenfalls zu ähnlichen, teilweise geringeren Erfolgsraten wie z.B. die PROTECT-AF Studie mit 89,5%, die CAP-Studie mit 95,0% oder die PREVAIL-Studie mit 95,1% [56, 88]. Hinsichtlich periprozeduraler Komplikationen ist ein Vergleich schwierig. So kam das EWOLUTION-Register auf eine Rate von 2,7% von schwerwiegenden Komplikationen innerhalb der ersten 7 Tage [58]. Weitere große Studien zum interventionellen Vorhofohrverschluss wiesen höhere periprozedurale Komplikationsraten auf. Bei der PROTECT-AF Studie kam es bei 7,7%, in dem CAP-Register bei 3,7% und der PREVAIL Studie bei 4,5% der Patienten zu prozeduralen bzw. deviceassoziierten Komplikationen innerhalb der ersten 7 Tage [56, 88]. Kritisch anzumerken ist hier, dass eine einheitliche Definition von prozeduralen und devicebezogenen Komplikationen zwischen den Studien fehlt.

Die am häufigsten verwendeten *Devices* waren Amplatzer™ Cardiac Plug (73,5%) gefolgt von Amulet (18,4%) und Watchman™ (6,1%). Die Verwendung mehrerer *Devicesysteme* innerhalb einer Klinik entspricht auch dem europäischen Trend. Die meisten Krankenhäuser (38%) verwendeten Amplatzer™ Cardiac Plug sowie Watchman™ *Devices*, 33% ausschließlich Amplatzer™ Cardiac Plug und 29% ausschließlich Watchman™ *Devices* [61]. Interessant wäre eine Subgruppenanalyse im Hinblick auf die unterschiedlichen *Devices* und Hersteller gewesen. Hierauf wurde aber aufgrund der relativ kleinen Studiengröße verzichtet, da die statistische Power für eine Analyse von 3 *Devicesystemen* nicht ausgereicht hätte.

Die inhospitale Mortalität war mit 3,4% zwar höher als in anderen Studien, jedoch ist darauf hinzuweisen, dass im untersuchten Kollektiv bei 2 von 5 der inhospital verstorbenen Patienten die LAA-Occlusion als sogenanntes *Salvage*-Verfahren durchgeführt wurde, nachdem diese Patienten bereits (mehrere, repetitive) Schlaganfälle erlitten hatten [58, 88]. Schlaganfälle oder TIAs traten lediglich bei einem Patienten auf, was neben der hohen prozeduralen Erfolgsrate auch die gute Wirksamkeit des postprozeduralen Managements der Medikation in Form von einer dualen Antiplättchen-Therapie (DAPT: dual antiplatelet therapy) unterstreicht. Die hohe intraprozedurale Sicherheit setzte sich auch inhospital fort. So kam es lediglich bei einem Patienten (0,7%) zu einer Devicembolisation, welche durch eine Operation behandelt werden musste. Venöse thromboembolische Ereignisse oder Myokardinfarkte traten inhospital nicht auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der interventionelle LAA-Verschluss in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Uniklinik Düsseldorf sicher durchgeführt werden konnte. Der Implantationserfolg war vergleichbar bzw. sogar besser als in den großen LAAO-Studien. Auch die inhospitale Sicherheit war zufriedenstellend. Die häufigsten inhospitalen Komplikationen (Transfusion  $\geq 2$  Erythrozytenkonzentraten sowie CIAKI) hatten abgesehen von einer (vorübergehenden) Dialyse bei einem Patienten wenig Auswirkung auf das Outcome des Kollektivs.

#### 4.4. Effektivität der LAAO und Outcomes im Follow-Up

Hauptziel des interventionellen Vorhofohrverschlusses ist die Reduktion des Schlaganfallrisikos, ohne – wie bei einer OAK – das Blutungsrisiko zu erhöhen. Während des gesamten Follow-Ups kam es in dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv zu 3 Schlaganfällen/TIAs, was einer Rate von 1,5/100 Patientenjahren entspricht. Verglichen mit der erwarteten Schlaganfallrate, welche mit Hilfe des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores ermittelt wurde (4,8/100 Patientenjahre), zeigte sich somit eine relative Risikoreduktion von 69% (s. Abbildung 8) [21]. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Watchman™ Studien wie z.B. der EWOLUTION und ASAP Studie, dem ACP Register und einem belgischen Register überein [54, 57, 91, 92]. Hinzuweisen ist darauf, dass bei der erwarteten Schlaganfallrate ausschließlich Schlaganfälle berücksichtigt wurden. Das erwartete Risiko anhand des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores für den Kombinationspunkt aus Schlaganfall/TIA/periphere Embolisation lag mit 6,7/100 Patientenjahre noch höher [21]. Die in dieser Arbeit beobachtete relative Risikoreduktion erreicht zwar nicht die Werte von einer Warfarin- oder NOAK Therapie, welche bei ca. 2/3 (Warfarin) bzw. aufgrund ihrer Überlegenheit noch höher bei NOAKs liegen, stellt aber gerade für Patienten mit Kontraindikationen gegen Vitamin K Antagonisten oder neue orale Antikoagulantien eine sinnvolle alternative Therapieoption dar [1, 34, 35].

Die Rate von Major-Blutungen (inklusive inhospitaler Blutungen) im Gesamtkollektiv während des gesamten Follow-Ups lag je nach Definition zwischen 4,76% und 14,97% der Patienten (s. Tabelle 19). Diese Rate liegt höher als in den meisten randomisierten kontrollierten Studien, allerdings ist ein genauer Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Definitionen von Major Blutungen zwischen den publizierten Studien schwierig. So wurden beispielsweise im EWOLUTION-Register, der PREVAIL-Studie, der PROTECT-AF Studie oder dem CAP Register teils Perikardergüsse oder Hämatome zu Major-Blutungen gezählt und teils einzeln aufgeführt [56, 58, 88, 91]. Zudem zeigte sich, dass im hier untersuchten Kollektiv Access-site-Blutungen die Hauptursache für die Kategorisierung als Major-Blutung waren. Hierbei ist zu beachten, dass je nach Definition bereits ein Hb-Abfall um >3g/dl plus ein Hämatom zur Kategorisierung als „Major-Blutung“ geführt haben. Da alle Patienten vor bzw. während des Eingriffs intravenös kristalloide Flüssigkeit erhalten hatten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Hb-Abfall durch die Flüssigkeitsgabe im Sinne einer Verdünnung „vorgetäuscht“ wurde. Bezogen auf die Mortalität machten



Blutungskomplikationen nur einen sehr geringen Anteil aus. Von den 15 während des gesamten Follow-Ups (durchschnittlich 494,22 Tage) verstorbenen Patienten, starb lediglich ein Patient aufgrund einer Blutungskomplikation.

In randomisierten kontrollierten Studien wurde gezeigt, dass der interventionelle Vorhofohrverschluss nicht-prozedur-assoziierte Blutungen im Vergleich zur Warfarintherapie reduziert [55, 93]. Dieses Ergebnis konnte auch bei langfristigen Follow-Ups bestätigt und bei dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv verifiziert werden [56, 94]. So zeigte sich für das Gesamtkollektiv im Vergleich zu den erwarteten Blutungsraten eine relative Risikoreduktion für das Auftreten von posthospitalen Blutungen von 66% (s. Abbildung 8). Positiv hervorzuheben ist, dass bei nahezu allen Patienten des untersuchten Kollektivs die orale Antikoagulation nach Implantation des Occluders beendet werden konnte. Ein Ziel der Implantation des interventionellen Vorhofohrverschlusses ist das Absetzen dieser oralen Antikoagulation. Zum Zeitpunkt ihrer Entlassung erhielten 97,2% keine VKA- oder NOAK-Therapie, sodass dieses Ziel beim untersuchten Kollektiv erreicht wurde (s. Tabelle 17). Dies ist ein Alleinstellungsmerkmal verglichen mit den großen randomisierten LAAO-Studien wie z.B. der PROTECT-AF und PREVAIL-Studie, die eine postinterventionelle Antikoagulation und Thrombozytenhemmung mittels Warfarin und ASS für 45 Tage aufwiesen [55, 56]

Der untersuchte Zeitraum reichte von 2012 bis März 2016. Da es sich bei dem interventionellen Vorhofohrverschluss um eine verhältnismäßig neue Methode zur Schlaganfallprophylaxe handelt, wurde eine Lernkurve erwartet. Zwar wurde bereits im Jahre 2002 die erste LAA-Occlusion am Hundemodell sowie im selben Jahr am Menschen beschrieben, jedoch wurde eine Empfehlung der Prozedur in der ESC-Leitlinie zum Management des Vorhofflimmerns erstmalig 2012 ausgesprochen [1, 59, 60]. Bereits in der Version von 2010 wurde auf die Möglichkeit des interventionellen Vorhofohrverschlusses sowie die PROTECT-AF Studie hingewiesen, eine Empfehlung gab es zu diesem Zeitpunkt jedoch noch nicht [95]. Die Erwartung einer Lernkurve konnte in unserem Kollektiv bestätigt werden. So zeigte sich eine Verbesserung prozeduraler Parameter über die Zeit (s. Kapitel 4.3.).

Die Mortalität lag insgesamt bei 10,2 % nach 431 Tagen medianem Follow-up. Dieser Wert reflektiert v.a. das hohe Alter und die Gesamtkrankheit des Kollektivs. Bei der univariaten statistischen Analyse der Baselinecharakteristika im Hinblick auf Mortalität im Follow-Up konnten lediglich zwei signifikante Variablen (BMI <20kg/m<sup>2</sup> sowie CKD

≥ 3) gefunden werden. Es lässt sich vermuten, dass die signifikanten Ergebnisse entweder als Variable eine erhöhte Gesamtkrankheit zusammenfassen oder eigenständige Risikofaktoren darstellen, die auch ohne LAA-Occlusion mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind [96]. Gerade im untersuchten Kollektiv, welches u.a. kardial vorbelastet war, passt diese Beobachtung zur publizierten Literatur [97-101]. Im Hinblick auf das Auftreten von Schlaganfällen/TIAs während des Follow-Ups konnten bei zwei Baselinecharakteristika (vorheriges VTE und höheres Alter, s. Tabelle 24 und 25) statistisch signifikante Zusammenhänge gefunden werden, die als allgemeine Risikofaktoren für Schlaganfälle bekannt sind. So geht das Alter beispielsweise mit einem bzw. zwei Punkten in den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ein [20]. Ebenso existiert ein Zusammenhang zwischen VTEs und dem Auftreten von Schlaganfällen [102, 103]. Der fehlende signifikante statistische Zusammenhang zwischen erhöhtem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score und Schlaganfällen im Follow-Up lässt sich möglicherweise durch die geringe Ereignisrate erklären und zeigt andererseits, dass der interventionelle Vorhofohrverschluss eben auch bei Patienten mit hohem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score eine Therapieoption darstellt. Insgesamt stellt die geringe Ereignisrate von drei Schlaganfällen während des gesamten Follow-Ups jedoch eine Limitation hinsichtlich der statistischen Aussagekraft der untersuchten Variablen dar. Hinsichtlich des Auftretens von Major-Blutungen im Follow-Up konnten keine signifikanten Prädiktoren gefunden werden. Insbesondere präinterventionelle Major-Blutungen, höheres Alter (>75 bzw. >80), das Geschlecht oder ein geringer BMI (<20 kg/m<sup>2</sup>) zeigten keinen statistischen Zusammenhang für ein vermehrtes Auftreten von Major-Blutungen während des Gesamtfollow-Ups. Dies unterstreicht die Möglichkeit den interventionellen Vorhofohrverschluss gerade bei dem o.g. Patientenkollektiv als Therapieoption einzusetzen, ohne ein vermehrtes Auftreten von Major-Blutungen fürchten zu müssen (s. Tabelle 26).

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass durch die interventionelle LAA-Occlusion eine hohe relative Risikoreduktion im Vergleich zum geschätzten Risiko nach CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc- und HAS-BLED-Score erreicht werden kann. Im untersuchten Kollektiv lag diese bei 69% für Schlaganfälle und 66% für das Auftreten von posthospitalen Major-Blutungen. Diese Werte sind vergleichbar mit der international publizierten Literatur [54, 57, 91, 92].

#### 4.5. Subgruppenanalyse zu Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD)

Die Subgruppenanalyse wurde durchgeführt, da Patienten mit CKD ein besonders relevantes Patientenkollektiv für den interventionellen Vorhofohrverschluss aber auch für das Auftreten von Komplikationen darstellen. So gilt eine GFR <60ml/min als eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität [97-101, 104]. Zusätzlich ist eine chronische Niereninsuffizienz mit einem erhöhten Risiko für inzidente Schlaganfälle assoziiert, welches mit zunehmender Insuffizienz ebenfalls ansteigt [45, 71, 104, 105]. Zwar ist eine orale Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten möglich, jedoch erhöht diese einerseits das Blutungsrisiko und hat zudem ein fragliches Risiko-Nutzen-Verhältnis bei (hämö)dialysepflichtigen Patienten, bei denen VKAs eventuell zusätzlich zur fortschreitenden Calciphylaxie beitragen [46, 104, 106-110]. Hinweise aus klinischen Studien für einen Nutzen von NOAKs bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern zur Schlaganfallprophylaxe sind vorhanden, jedoch stellt die adäquate Dosierung dieser Medikamente noch immer eine Schwierigkeit dar, da sie das Risiko für Hospitalisierung oder Tod durch Blutungen bei dialysepflichtigen Patienten erhöhen können [104, 111-115]. Bisher haben die europäischen sowie amerikanischen Leitlinien zum Management des Vorhofflimmerns davon abgesehen eine Empfehlung für den Einsatz von neuen oralen Antikoagulantien zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz zu erteilen [4, 104, 116]. Aus diesem Grund stellt der interventionelle Vorhofohrverschluss möglicherweise eine gute alternative Therapieoption für diese Patienten dar, wenn eine orale Antikoagulationstherapie aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich ist.

Die CKD-Gruppe war insgesamt kränker und älter, was sich durch signifikante Unterschiede hinsichtlich des Alters, Hb-Wertes sowie insulinpflichtigen Diabetes, KHK und vorangegangener Myokardinfarkte als Vorerkrankungen zeigte (s. Tabellen 28-30).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Erfolgs- und Komplikationsraten zwischen den in der Subgruppenanalyse untersuchten Patientenkollektiven (CKD  $\geq$  3 vs. CKD <3) mit Ausnahme des Auftretens von kontrastmittelinduzierter Nephropathie (11,1% CKD vs. 0% Non-CKD;  $p < 0,01$ ). Anhand anderer katheterbasierter Interventionen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist bekannt, dass diese Patienten ein höheres Risiko für prozedurale und langfristige Komplikationen haben.

So wurde gezeigt, dass eine eGFR < 45ml/min mit einem höheren Risiko für frühzeitige Komplikationen einhergeht und die 30-Tage-Mortalitätsrate mit Höhe des CKD Stadiums positiv korreliert [75, 76]. Zusätzlich wurde gezeigt, dass eine chronische Niereninsuffizienz das Outcome nach perkutaner Koronarintervention negativ beeinflusst [117, 118]. Vor allem das Auftreten von CIAKI nach kardialen Eingriffen, bei denen iodiertes Kontrastmittel verwendet wird, ist mit dem Auftreten von Mortalität und unerwünschten Ereignissen assoziiert [77]. Innerhalb der in dieser Arbeit untersuchten Kollektive (CKD und non-CKD Gruppe) zeigte sich das Auftreten von kontrastmittelinduzierter Nierenschädigung ausschließlich bei der CKD Gruppe, obwohl die durchschnittlich verwendete KM-Menge dort weniger war (132,16ml Non-CKD vs. 110,71 ml CKD;  $p=0,114$ ). Zwar war dieser Unterschied nicht signifikant, deutet aber darauf hin, dass bei den durchgeführten Interventionen auf die Nierenfunktion geachtet und ein restriktiver Einsatz von Kontrastmittel bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion angestrebt wurde. Prä-/intraprozedural erhielten alle Patienten mindestens 1 Liter kristalloide Flüssigkeit (iv.). Wie und ob es Unterschiede bei dem postprozeduralen Flüssigkeitsmanagement gab, konnte aufgrund des retrospektiven Designs nicht untersucht werden. Relevante Unterschiede hinsichtlich von Komplikationen bei Patienten mit CIAKI bzw. CKD konnte in unserem Kollektiv nicht beobachtet werden. Dennoch sollte der Einfluss von CIAKI auf das Outcome von Patienten nach einer LAA-Occlusion sowie präventive Strategien in weiteren, größeren sowie prospektiven Studien untersucht werden, da hierfür die statistische Power sowie das *all-comer* Design dieser Arbeit nicht ausreichen.

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Gruppen konnte mithilfe des Log-Rank Test (Kaplan-Meier Kurve) nicht detektiert werden. Zwar zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei der Durchführung eines Chi-Quadrat- bzw. Fishers-Exact-Tests (mit den Daten des telefonischen Follow-Ups), jedoch beachtet dieser weder eine zeitliche Komponente noch die Dynamik der zur Verfügung stehenden Patienten, die im Laufe der Zeit abnimmt. Der Unterschied in Bezug auf Mortalität zwischen der CKD und Non-CKD Gruppe ist wahrscheinlich dadurch erklärbar, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz allgemein ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne CKD aufweisen [97, 99]. Zudem waren die Patienten innerhalb der CKD Gruppe durchschnittlich vier Jahre älter und insgesamt kränker (s. Tabellen 28-30).

Die relative Risikoreduktion hinsichtlich der geschätzten Schlaganfalls- bzw. Major-Blutungsrate zwischen der CKD und Non-CKD Gruppe war vergleichbar. So zeigte sich bei der CKD Gruppe eine relative Risikoreduktion von 68% hinsichtlich der Schlaganfälle und 60% hinsichtlich der Major-Blutungen. In der Non-CKD Gruppe lagen diese Werte bei 71% bei der Schlaganfalls- und 52% bei der Major-Blutungsrate (s. Abbildung 11). Die Werte sind vergleichbar mit denen des Gesamtkollektivs und somit auch mit den großen LAAO Studien (s. Kapitel 4.4.).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach der hier durchgeführten Untersuchung der interventionelle Vorhofohrverschluss auch für Patienten mit einem CKD Stadium  $\geq 3$  eine sichere alternative Therapieoption bei Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulation darstellt. Zwar entwickelten Patienten in der CKD-Gruppe signifikant häufiger eine kontrastmittelinduzierte Nierenschädigung (CIAKI), dies hatte aber wie in Kapitel 4.3. bereits beschrieben, abgesehen von einer (vorübergehenden) Dialyse bei einem Patienten, wenig Auswirkung auf das Outcome des Kollektivs. Die relative Risikoreduktion hinsichtlich des geschätzten Risikos für Schlaganfälle und Major-Blutung ist zufriedenstellend und vergleichbar mit dem des Gesamtkollektivs (s. Kapitel 4.4.).

#### 4.6. Vorteile und Limitationen der Methodik

Im Gegensatz zu den meisten größeren Multicenterstudien handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Singlecenterstudie. Dies hat den Vorteil, dass über den beobachteten Zeitraum die Bedingungen durchweg vergleichbar waren. So haben die gleichen Interventionalisten die Implantation vorgenommen und es fand ein ähnliches prä- sowie postprozedurales Management statt. Des Weiteren wurden alle Patienten, die einen interventionellen Vorhofohrverschluss im untersuchten Zeitraum bekommen haben, bzw. bei denen eine Implantation versucht wurde, in diese Analyse eingeschlossen. Bei den hier akquirierten Daten handelt es sich somit um ein „real world setting“, bei dem es zu keinem Ausschluss von Patienten kam, und die äußeren Faktoren über den analysierten Zeitraum vergleichbar waren. Ein weiterer Vorteil ist das telefonische Follow-Up, welches einerseits die Gesamtfollow-Up-Dauer erhöhte andererseits als Kontrollmechanismus für die retrospektiv erhobenen Daten diente.

Zu den Hauptlimitationen dieser Arbeit gehören die kleine Studiengröße und die damit verbundene limitierte statistische Aussagekraft. Zusätzlich ist das retrospektive Design als Limitation zu nennen, da vordefinierte Endpunkte fehlen. Des Weiteren ist bei der Subgruppenanalyse darauf hinzuweisen, dass ein Großteil der Patienten der CKD Gruppe ein CKD-Stadium 3 hatte. Eine direkte Übertragung der Ergebnisse auf Patienten mit einem höheren CKD Stadium (4 oder 5) ist dementsprechend nur eingeschränkt möglich. Außerdem kam es aufgrund des *all-comer* Kollektivs zu Heterogenitätsproblemen bei den Follow-Up-Terminen. So wurde das 3-Monats Follow-Up bei 83,7% der Patienten durchgeführt, während beispielsweise zum 6 Monats Follow-Up lediglich 65,3% der Patienten erschienen. Insgesamt gesehen gelang dennoch eine durchschnittliche Beobachtung des Patientenkollektivs von über einem Jahr.

Die Werte des hier beobachteten Follow-Ups von ca. 495 Tagen liegen im vergleichbaren Bereich mit anderen publizierten Registerdaten. So lag das durchschnittliche Follow-Up z.B. im Multicenterregister von Kefer et al. bei 498 Tagen [119]. Große randomisierte und kontrollierte Studien veröffentlichten teilweise längere Follow-Ups. So wurde 2017 das 5 Jahres Outcome der PREVAIL- und PROTECT AF-Studie veröffentlicht und Boersma et al. gaben für die EWOLUTION-Studie ein fortlaufendes Follow-Up bis 2 Jahre nach Implantation an [58, 94].

#### 4.7. Ausblick – Stellenwert der LAAO in der Zukunft

Die aktuelle ESC-Leitlinie empfiehlt die LAA-Occlusion bei Patienten zu erwägen, die eine Kontraindikation gegen eine Langzeit Antikoagulationstherapie aufweisen [4]. Die Hauptargumentation für die Einschränkung der Empfehlung ist, dass es sich bei der LAA-Occlusion um ein neues Verfahren handelt und dementsprechend die Erfahrungswerte limitiert sind, sowie dass nur für das Watchman™ Device randomisierte Studien im Vergleich zur VKA Therapie vorliegen [4]. Ein Großteil der Daten stamme laut den Autoren der Leitlinie aus Observationsstudien [4]. Des Weiteren kritisiert die ESC-Leitlinie das Fehlen von randomisierten Studien, die LAAO vs. NOAKs testen [4]. Zusätzlich werden Studien zur LAAO bei Patienten mit Schlaganfall unter Antikoagulationstherapie sowie die minimale Antiplättchentherapie nach LAA-Occlusion gefordert [4].

2017 wurde von Osmancik et al. das erste Studiendesign einer randomisierten LAAO vs. NOAK Studie veröffentlicht, sodass zeitnah erste Ergebnisse vorliegen sollten, die dabei helfen können, die oben beschriebene Problematik zu verbessern [120]. Ebenfalls 2017 veröffentlichten Holmes et al. das Studienprotokoll für die sog. ASAP-TOO-Studie, die erstmals die LAA-Occlusion gegen keine Therapie bzw. einfache Antiplättchentherapie randomisiert [121]. Gerade die Ergebnisse dieser Studie sind spannend, da bisherige randomisierte Studien ausschließlich LAAO vs. VKA/OAK getestet haben. Der interventionelle Vorhofohrverschluss hat jedoch das Potential, gerade für diese Patienten mit einer Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulationstherapie eine geeignete Therapieoption darzustellen. Diese Beobachtung konnte auch mit dem hier untersuchten Kollektiv bestätigt werden.

Die Ergebnisse beider Studien haben die Möglichkeit die Empfehlungsqualität und den Evidenzgrad für den interventionellen Vorhofohrverschluss zu steigern bzw. die oben beschriebene Problematik lindern.

#### 4.8. Zusammenfassung und Schlussfolgerung:

In dieser Doktorarbeit wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der LAA-Occlusion an 147 Patienten untersucht sowie eine Subgruppenanalyse für Patienten mit bzw. ohne eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

Die Haupteckkenntnisse dieser Doktorarbeit sind:

1. Der interventionelle Vorhofohrverschluss stellt eine wirksame Alternative zur Schlaganfallprophylaxe für Patienten mit Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation dar.
2. Der interventionelle Vorhofohrverschluss zeigt hohe prozedurale Sicherheits- und Erfolgsquoten.
3. Patienten mit und ohne CKD profitieren ähnlich stark von der Implantation eines LAA-Occluders.
4. Patienten mit CKD entwickeln signifikant häufiger eine kontrastmittelinduzierte Nierenschädigung (CIAKI) als Komplikation.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der interventionelle Vorhofohrverschluss für Patienten mit Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation eine gute Therapieoption darstellt. Die ESC-Leitlinien geben derzeit zwar (noch) eine moderate Empfehlung für die Therapie mit Hilfe der LAA-Occlusion, dennoch zeigt diese Studie, dass es sich um eine adäquate Therapieoption handelt. In der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch die Durchführung einer interventionellen LAA-Occlusion die beobachteten Raten an Schlaganfällen sowie Major-Blutungen im Vergleich zu den erwarteten Raten deutlich reduziert werden konnten. Die Hauptziele des interventionellen Vorhofohrverschlusses, Reduktion des Schlaganfallrisikos ohne eine Erhöhung des Blutungsrisikos sowie das Absetzen der oralen Antikoagulation, konnten beim beobachteten Kollektiv zum großen Teil erreicht werden. Nach der hier durchgeführten Arbeit handelt es sich beim interventionellem Vorhofohrverschluss um ein sicheres Verfahren mit sehr hohem prozeduralen Erfolg bei gleichzeitig niedrigen prozeduralen Komplikationsraten. Auch Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, ein in der interventionellen Kardiologie großes Patientenkollektiv, profitieren von der Implantation eines interventionellen Vorhofohrverschlussdevices bei Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulation. Es zeigten sich vergleichbare Erfolgsraten wie bei Patienten ohne chronische Nierenfunktionseinschränkung. Es wurde allerdings ein



vermehrtes Auftreten von Kontrastmittelinduzierter Nephropathie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz beobachtet, welches jedoch keine Auswirkung auf das Outcome hatte.

Insgesamt sind noch weitere, größere klinische (randomisierte) Studien wünschenswert. So fehlen eindeutige Ergebnisse beim Vergleich der interventionellen LAAO vs. NOAK-Therapie, interventionellen LAAO vs. keine Therapie sowie Studien mit einzelnen Kollektiven, die ein besonderes Risiko oder eine besonders hohe Relevanz aufweisen wie z.B. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Camm, A.J., et al., *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association.* Eur Heart J, 2012. **33**(21): p. 2719-47.
2. Miyasaka, Y., et al., *Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence.* Circulation, 2006. **114**(2): p. 119-25.
3. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study.* Circulation, 2004. **110**(9): p. 1042-6.
4. Kirchhof, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.* Eur Heart J, 2016. **37**(38): p. 2893-2962.
5. Schnabel, R.B., et al., *Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population.* Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(16): p. 293-9.
6. Allesie, M.A., et al., *Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation.* Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010. **3**(6): p. 606-15.
7. Spach, M.S. and M.E. Josephson, *Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits.* J Cardiovasc Electrophysiol, 1994. **5**(2): p. 182-209.
8. Hijazi, Z., et al., *Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review.* Eur Heart J, 2013. **34**(20): p. 1475-80.
9. Lim, H.S., et al., *Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm.* J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(8): p. 852-60.
10. Molteni, M., et al., *The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey.* Europace, 2014. **16**(12): p. 1720-5.
11. De Caterina, R. and A.J. Camm, *What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal.* Eur Heart J, 2014. **35**(47): p. 3328-35.
12. Dorian, P., et al., *The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy.* J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(4): p. 1303-9.
13. Peinado, R., et al., *Variation in quality of life with type of atrial fibrillation.* Rev Esp Cardiol, 2010. **63**(12): p. 1402-9.
14. Sears, S.F., et al., *Understanding atrial symptom reports: objective versus subjective predictors.* Pacing Clin Electrophysiol, 2005. **28**(8): p. 801-7.
15. Thrall, G., et al., *Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review.* Am J Med, 2006. **119**(5): p. 448 e1-19.
16. Kirchhof, P., et al., *Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary.* Eur Heart J, 2007. **28**(22): p. 2803-17.
17. Wynn, G.J., et al., *The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification.* Europace, 2014. **16**(7): p. 965-72.
18. Scheuermeyer, F.X., et al., *Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness.* Acad Emerg Med, 2013. **20**(3): p. 222-30.
19. Siu, C.W., et al., *Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation.* Crit Care Med, 2009. **37**(7): p. 2174-9; quiz 2180.

20. Lip, G.Y., et al., *Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation*. Chest, 2010. **137**(2): p. 263-72.
21. Friberg, L., M. Rosenqvist, and G.Y. Lip, *Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study*. Eur Heart J, 2012. **33**(12): p. 1500-10.
22. Kishore, A., et al., *Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis*. Stroke, 2014. **45**(2): p. 520-6.
23. Henriksson, K.M., et al., *Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke*. Int J Stroke, 2012. **7**(4): p. 276-81.
24. Grond, M., et al., *Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study*. Stroke, 2013. **44**(12): p. 3357-64.
25. Kotecha, D., et al., *Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis*. Lancet, 2014. **384**(9961): p. 2235-43.
26. Steinberg, B.A., et al., *Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)*. Am Heart J, 2014. **167**(5): p. 735-42 e2.
27. Kirchhof, P., et al., *Management of patients with atrial fibrillation by primary-care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry*. Clin Cardiol, 2014. **37**(5): p. 277-84.
28. Benjamin, E.J., et al., *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study*. Circulation, 1998. **98**(10): p. 946-52.
29. Stewart, S., et al., *A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study*. Am J Med, 2002. **113**(5): p. 359-64.
30. Andersson, T., et al., *All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study*. Eur Heart J, 2013. **34**(14): p. 1061-7.
31. Al-Saady, N.M., O.A. Obel, and A.J. Camm, *Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism*. Heart, 1999. **82**(5): p. 547-54.
32. Okura, H., et al., *Is the left atrium the only embolic source in ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation?* Am J Cardiol, 1999. **84**(10): p. 1259-61, A8.
33. Currie, C.J., et al., *Evaluation of survival and ischaemic and thromboembolic event rates in patients with non-valvar atrial fibrillation in the general population when treated and untreated with warfarin*. Heart, 2006. **92**(2): p. 196-200.
34. Hart, R.G., L.A. Pearce, and M.I. Aguilar, *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation*. Ann Intern Med, 2007. **146**(12): p. 857-67.
35. Ruff, C.T., et al., *Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials*. Lancet, 2014. **383**(9921): p. 955-62.
36. January, C.T., et al., *2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(21): p. e1-76.

37. Pisters, R., et al., *A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey*. Chest, 2010. **138**(5): p. 1093-100.
38. O'Brien, E.C., et al., *The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation*. Eur Heart J, 2015. **36**(46): p. 3258-64.
39. Hijazi, Z., et al., *The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study*. Lancet, 2016. **387**(10035): p. 2302-11.
40. Lip, G.Y., et al., *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**(2): p. 173-80.
41. Lip, G.Y., et al., *Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged  $\geq 75$  years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project*. Stroke, 2015. **46**(1): p. 143-50.
42. Soliman, E.Z., et al., *Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC)*. Am Heart J, 2010. **159**(6): p. 1102-7.
43. Deo, R., et al., *Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects*. J Card Fail, 2010. **16**(1): p. 55-60.
44. Baber, U., et al., *Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2011. **4**(1): p. 26-32.
45. Go, A.S., et al., *Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study*. Circulation, 2009. **119**(10): p. 1363-9.
46. Olesen, J.B., et al., *Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease*. N Engl J Med, 2012. **367**(7): p. 625-35.
47. Ocak, G., et al., *Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study*. J Thromb Haemost, 2017.
48. Chatterjee, S., et al., *Left atrial appendage occlusion: lessons learned from surgical and transcatheter experiences*. Ann Thorac Surg, 2011. **92**(6): p. 2283-92.
49. Schulze, V., T. Zeus, and H. Sievert, *[Update on Left Atrial Appendage Closure 2017]*. Dtsch Med Wochenschr, 2017. **142**(7): p. 506-510.
50. Gillinov, M., A.J. Moskowitz, and M. Argenziano, *Surgical Ablation for Atrial Fibrillation*. N Engl J Med, 2015. **373**(5): p. 484.
51. Aryana, A., et al., *Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization*. Heart Rhythm, 2015. **12**(7): p. 1431-7.
52. Tsai, Y.C., et al., *Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis*. Eur J Cardiothorac Surg, 2015. **47**(5): p. 847-54.
53. Ando, M., et al., *Concomitant surgical closure of left atrial appendage: A systematic review and meta-analysis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018. **156**(3): p. 1071-1080 e2.
54. Tzikas, A., et al., *Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug*. EuroIntervention, 2016. **11**(10): p. 1170-9.
55. Reddy, V.Y., et al., *Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial*. JAMA, 2014. **312**(19): p. 1988-98.

56. Holmes, D.R., Jr., et al., *Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(1): p. 1-12.
57. Reddy, V.Y., et al., *Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology)*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(25): p. 2551-6.
58. Boersma, L.V., et al., *Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry*. Eur Heart J, 2016. **37**(31): p. 2465-74.
59. Nakai, T., et al., *Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model*. Circulation, 2002. **105**(18): p. 2217-22.
60. Sievert, H., et al., *Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience*. Circulation, 2002. **105**(16): p. 1887-9.
61. Pison, L., et al., *Left atrial appendage closure-indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey*. Europace, 2015. **17**(4): p. 642-6.
62. Romero, J., et al., *Left atrial appendage closure devices*. Clin Med Insights Cardiol, 2014. **8**: p. 45-52.
63. Price, M.J., et al., *Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(6): p. 565-72.
64. Chatterjee, S., et al., *Safety and Procedural Success of Left Atrial Appendage Exclusion With the Lariat Device: A Systematic Review of Published Reports and Analytic Review of the FDA MAUDE Database*. JAMA Intern Med, 2015. **175**(7): p. 1104-9.
65. Lakkireddy, D., et al., *Short and long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage suture ligation: Results from a US multicenter evaluation*. Heart Rhythm, 2016. **13**(5): p. 1030-6.
66. Bartus, K., et al., *Left atrial appendage ligation with the next generation LARIAT(+) suture delivery device: Early clinical experience*. Int J Cardiol, 2016. **215**: p. 244-7.
67. Gunda, S., et al., *Differences in complication rates between large bore needle and a long micropuncture needle during epicardial access: time to change clinical practice?* Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015. **8**(4): p. 890-5.
68. Toyoda, K. and T. Ninomiya, *Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease*. Lancet Neurol, 2014. **13**(8): p. 823-33.
69. Go, A.S., et al., *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. N Engl J Med, 2004. **351**(13): p. 1296-305.
70. Aronow, W.S., *Acute and chronic management of atrial fibrillation in patients with late-stage CKD*. Am J Kidney Dis, 2009. **53**(4): p. 701-10.
71. Lee, M., et al., *Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis*. BMJ, 2010. **341**: p. c4249.
72. Ninomiya, T., et al., *Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies*. Am J Kidney Dis, 2009. **53**(3): p. 417-25.
73. McCullough, P.A., et al., *Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality*. Am J Med, 1997. **103**(5): p. 368-75.

74. Mehran, R., et al., *A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(7): p. 1393-9.
75. Oguri, A., et al., *Impact of chronic kidney disease on the outcomes of transcatheter aortic valve implantation: results from the FRANCE 2 registry*. EuroIntervention, 2015. **10**(9): p. e1-9.
76. Yamamoto, M., et al., *Prognostic value of chronic kidney disease after transcatheter aortic valve implantation*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(10): p. 869-77.
77. Navarese, E.P., et al., *Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures-a systematic review and network meta-analysis*. PLoS One, 2017. **12**(2): p. e0168726.
78. Tzikas, A., et al., *Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies*. Europace, 2017. **19**(1): p. 4-15.
79. Budano, C., et al., *Impact of contrast-induced acute kidney injury definition on clinical outcomes*. Am Heart J, 2011. **161**(5): p. 963-71.
80. Mehran, R., et al., *Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium*. Circulation, 2011. **123**(23): p. 2736-47.
81. Kappetein, A.P., et al., *Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(5): p. S45-60.
82. Stevens, P.E., A. Levin, and M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, *Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline*. Ann Intern Med, 2013. **158**(11): p. 825-30.
83. Freixa, X., et al., *The Amplatzer Cardiac Plug 2 for left atrial appendage occlusion: novel features and first-in-man experience*. EuroIntervention, 2013. **8**(9): p. 1094-8.
84. Tzikas, A., et al., *Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer Amulet for stroke prevention in atrial fibrillation: the first case in Greece*. Hellenic J Cardiol, 2013. **54**(5): p. 408-12.
85. Gloekler, S., et al., *Early results of first versus second generation Amplatzer occluders for left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation*. Clin Res Cardiol, 2015. **104**(8): p. 656-65.
86. Kleinecke, C., et al., *Twelve-month follow-up of left atrial appendage occlusion with Amplatzer Amulet*. Cardiol J, 2017.
87. Landmesser, U., et al., *Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study*. EuroIntervention, 2017. **13**(7): p. 867-876.
88. Reddy, V.Y., et al., *Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry*. Circulation, 2011. **123**(4): p. 417-24.
89. Figini, F., et al., *Left atrial appendage closure: A single center experience and comparison of two contemporary devices*. Catheter Cardiovasc Interv, 2016.
90. Wiebe, J., et al., *Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device: Long-Term Results Up to 5 Years*. JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(15): p. 1915-1921.

91. Boersma, L.V., et al., *Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial*. Heart Rhythm, 2017. **14**(9): p. 1302-1308.
92. Kefer, J., et al., *Transcatheter left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: results from the Belgian registry*. EuroIntervention, 2018. **13**(13): p. 1603-1611.
93. Holmes, D.R., et al., *Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial*. Lancet, 2009. **374**(9689): p. 534-42.
94. Reddy, V.Y., et al., *5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(24): p. 2964-2975.
95. European Heart Rhythm, A., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2010. **31**(19): p. 2369-429.
96. Global, B.M.I.M.C., et al., *Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents*. Lancet, 2016. **388**(10046): p. 776-86.
97. Chronic Kidney Disease Prognosis, C., et al., *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis*. Lancet, 2010. **375**(9731): p. 2073-81.
98. Di Angelantonio, E., et al., *Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study*. BMJ, 2010. **341**: p. c4986.
99. Tonelli, M., et al., *Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(7): p. 2034-47.
100. Weiner, D.E., et al., *Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(5): p. 1307-15.
101. Foley, R.N., P.S. Parfrey, and M.J. Sarnak, *Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease*. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(12 Suppl): p. S16-23.
102. Sorensen, H.T., et al., *Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study*. Lancet, 2007. **370**(9601): p. 1773-9.
103. Becattini, C., et al., *A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism*. Eur Heart J, 2005. **26**(1): p. 77-83.
104. Brockmeyer, M., et al., *Kidney function stratified outcomes of percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk*. Acta Cardiol, 2019: p. 1-9.
105. Wang, H.H., et al., *Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population*. Am J Kidney Dis, 2014. **63**(4): p. 604-11.
106. Jun, M., et al., *The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study*. BMJ, 2015. **350**: p. h246.
107. Winkelmayer, W.C., et al., *Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(11): p. 2662-8.

108. Chan, K.E., et al., *Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(10): p. 2223-33.
109. Dahal, K., et al., *Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies*. Chest, 2016. **149**(4): p. 951-9.
110. Nigwekar, S.U., et al., *Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment*. Am J Kidney Dis, 2015. **66**(1): p. 133-46.
111. Hijazi, Z., et al., *Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis*. Circulation, 2014. **129**(9): p. 961-70.
112. Fox, K.A., et al., *Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment*. Eur Heart J, 2011. **32**(19): p. 2387-94.
113. Del-Carpio Munoz, F., et al., *Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation*. Am J Cardiol, 2016. **117**(1): p. 69-75.
114. Chan, K.E., et al., *Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(24): p. 2888-99.
115. Chan, K.E., et al., *Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis*. Circulation, 2015. **131**(11): p. 972-9.
116. January, C.T., et al., *2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society*. Circulation, 2014. **130**(23): p. e199-267.
117. Parikh, P.B., et al., *Impact of severity of renal dysfunction on determinants of in-hospital mortality among patients undergoing percutaneous coronary intervention*. Catheter Cardiovasc Interv, 2012. **80**(3): p. 352-7.
118. Kitai, Y., et al., *Prognostic implications of anemia with or without chronic kidney disease in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention*. Int J Cardiol, 2013. **168**(6): p. 5221-8.
119. Kefer, J., et al., *Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation*. Int J Cardiol, 2016. **207**: p. 335-40.
120. Osmancik, P., et al., *Interventional left atrial appendage closure vs novel anticoagulation agents in patients with atrial fibrillation indicated for long-term anticoagulation (PRAGUE-17 study)*. Am Heart J, 2017. **183**: p. 108-114.
121. Holmes, D.R., et al., *The Assessment of the Watchman Device in Patients Unsuitable for Oral Anticoagulation (ASAP-TOO) trial*. Am Heart J, 2017. **189**: p. 68-74.



## 6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 6.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: <b>Mechanismen zur Entstehung des Vorhofflimmerns</b> .....	2
Abb. 2: <b>Zusammenhang von CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score und Schlaganfallrate</b> .....	6
Abb. 3: <b>Durchschnittliche Interventionsdauer</b> .....	27
Abb. 4: <b>Durchschnittliche KM-Menge</b> .....	27
Abb. 5: <b>Durchschnittliche Fluoroskopie-Dauer</b> .....	27
Abb. 6: <b>Durchschnittliches Dosisflächenprodukt</b> .....	27
Abb. 7: <b>Darstellung der Überlebensfunktion</b> .....	32
Abb. 8: <b>Erwartete vs. beobachtete Schlaganfälle und Major-Blutungen pro 100 Patientenjahre</b> .....	37
Abb. 9: <b>Darstellung der Überlebensfunktion der non CKD und CKD Gruppe</b> .....	45
Abb. 10: <b>Darstellung der Ereignisfunktion eines kombinierten Endpunktes aus Tod, Schlaganfall und Major-Blutung</b> .....	46
Abbildung 11: <b>Erwartete vs. beobachtete Schlaganfälle und Major-Blutungen pro 100 Patientenjahre</b> .....	47
Abb. 12: <b>Darstellung der Überlebensfunktion</b> .....	72
Abbildung 13: <b>Darstellung der Überlebensfunktion der non CKD und CKD Gruppe</b> .....	73

### 6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <b>EHRA Klassifikation</b> .....	4
Tabelle 2: <b>Modifizierte EHRA Klassifikation</b> .....	4
Tabelle 3: <b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</b> .....	5
Tabelle 4: <b>HAS-BLED-Score</b> .....	8
Tabelle 5: <b>Baselinecharakteristika des Patientenkollektivs</b> .....	21
Tabelle 6: <b>Vorerkrankungen des Patientenkollektivs</b> .....	22
Tabelle 7: <b>Präinterventionelle Ereignisse und Eingriffe des Patientenkollektivs</b> .....	23
Tabelle 8: <b>Präinterventionelle Laborparameter</b> .....	24
Tabelle 9: <b>Präinterventionelle Medikation</b> .....	24
Tabelle 10: <b>Gründe für eine Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulation</b> .....	25
Tabelle 11: <b>Prozedurale Charakteristika</b> .....	25
Tabelle 12: <b>Verwendete Devices</b> .....	26
Tabelle 13: <b>Intraprozedurale Sicherheit</b> .....	26
Tabelle 14: <b>Inhospitale Charakteristika</b> .....	28
Tabelle 15: <b>Inhospitale Ereignisse</b> .....	28
Tabelle 16: <b>Inhospitale Laborparameter</b> .....	29
Tabelle 17: <b>Medikation bei Entlassung</b> .....	29
Tabelle 18: <b>Übersicht der Follow-Ups</b> .....	31
Tabelle 19: <b>In- sowie posthospitale Major-Blutungen</b> .....	33
Tabelle 20: <b>In- sowie posthospitale Schlaganfälle/TIAs</b> .....	34
Tabelle 21: <b>t-Test der normalverteilten der Baselinecharakteristika in Bezug auf das Auftreten von Mortalität im Gesamtfollow-Up</b> .....	34

<b>Tabelle 22: Mann Whitney U Test der nicht normalverteilten Mittelwerte der Baselinecharakteristika in Bezug auf das Auftreten von Mortalität im Gesamtfollow-Up</b> .....	35
<b>Tabelle 23: Übersicht der untersuchten Variablen; Analyse in Bezug auf das Auftreten von Mortalität im Gesamtfollow-Up</b> .....	35
<b>Tabelle 24: Übersicht der untersuchten Variablen; Analyse in Bezug auf das Auftreten von Schlaganfall/TIA im Gesamtfollow-Up</b> .....	36
<b>Tabelle 25: Übersicht der untersuchten Variablen; Analyse in Bezug auf das Auftreten von Schlaganfall/TIA im Gesamtfollow-Up</b> .....	36
<b>Tabelle 26: Übersicht der untersuchten Variablen; Analyse in Bezug auf postinterventionelle Major-Blutungen</b> .....	36
<b>Tabelle 27: Erwartete vs. beobachtete Schlaganfalls- und Majorblutungsraten pro 100 Patientenjahren</b> .....	37
<b>Tabelle 28: Baselinecharakteristika des Patientenkollektivs</b> .....	39
<b>Tabelle 29: Präinterventionelle Laborparameter</b> .....	39
<b>Tabelle 30: Präinterventionelle Ereignisse und Eingriffe des Patientenkollektivs</b> .....	39
<b>Tabelle 31: Präinterventionelle Medikation</b> .....	40
<b>Tabelle 32: Prozedurale Charakteristika</b> .....	41
<b>Tabelle 33: Inhospitaler Charakteristika und Ereignisse</b> .....	42
<b>Tabelle 34: Medikation bei Entlassung</b> .....	42
<b>Tabelle 35 : Klinisches und telefonisches Follow-Up Charakteristika und Ereignisse</b> .....	44
<b>Tabelle 36: Erwartete vs. beobachtete Schlaganfalls- und Majorblutungsraten pro 100 Patientenjahre</b> .....	47

## 7. Anhang

# Überlebensfunktion

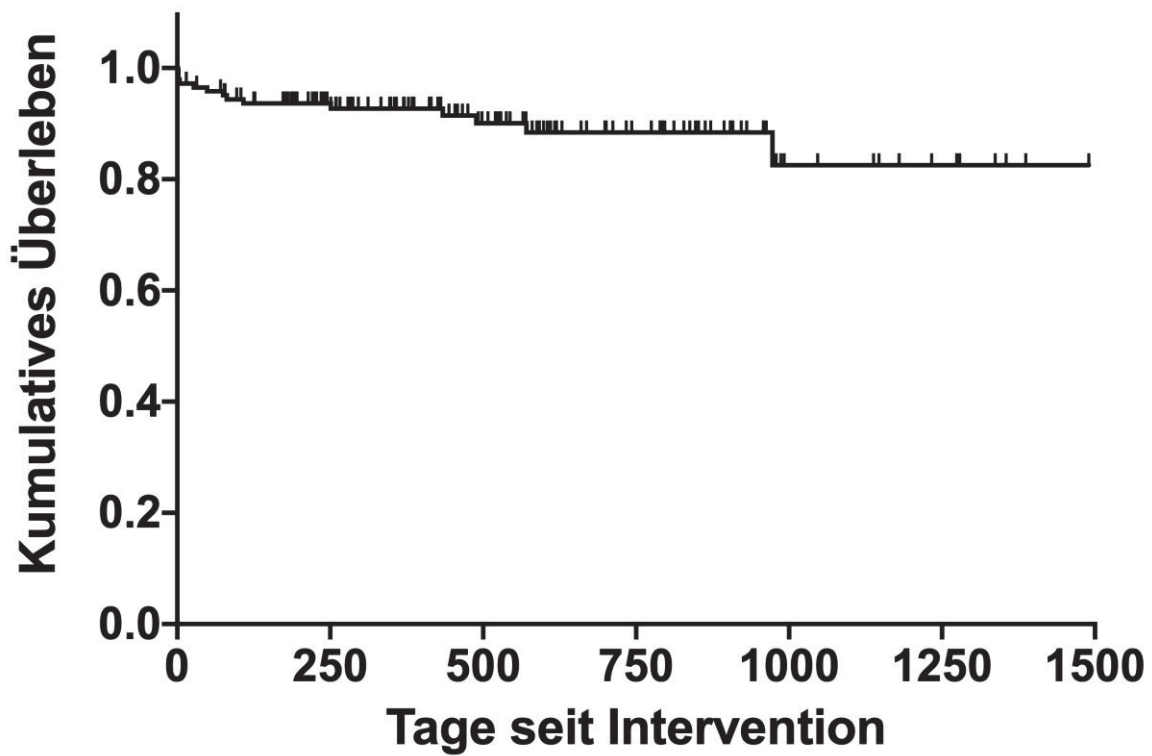


Abb. 12: Darstellung der Überlebensfunktion des Gesamtkollektivs mit Hilfe der Kaplan Meier Methode mit Zensierungen

# Überlebensfunktionen

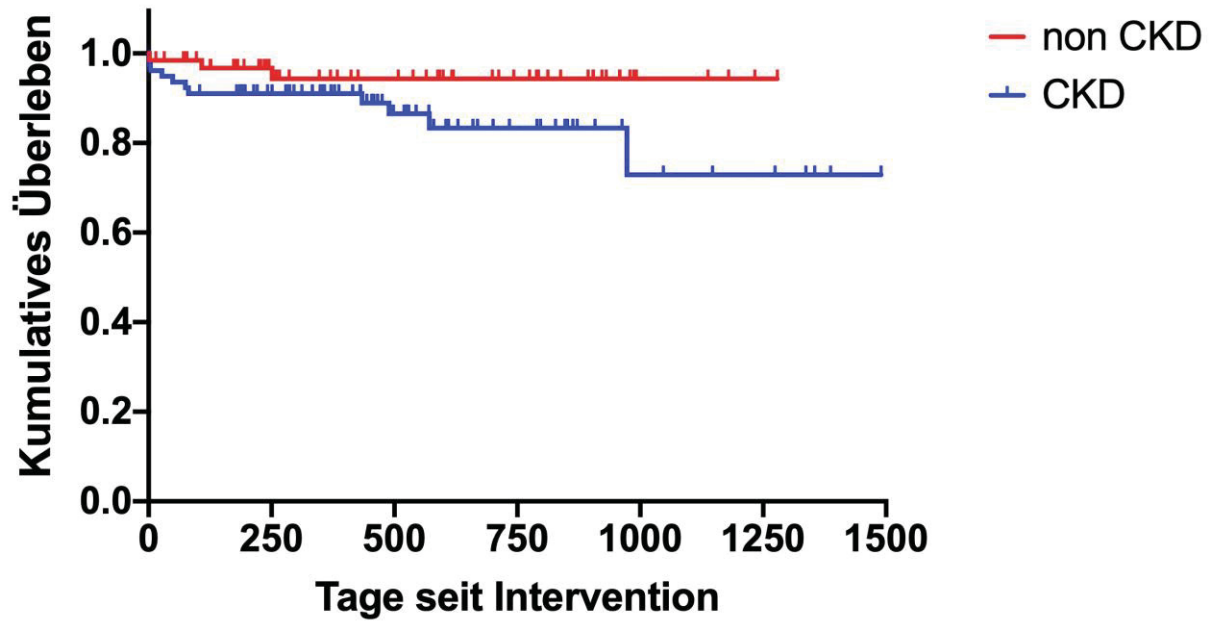


Abbildung 13: Darstellung der Überlebensfunktion der non CKD und CKD Gruppe mit Hilfe der Kaplan Meier Methode mit Zensierungen; CKD= Chronic kidney disease;  $p=0,052$

## 8. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Malte Kelm für die Ermöglichung der Arbeit und für seine Unterstützung in allen Bereichen bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank der gesamten Arbeitsgruppe unter Leitung von Herrn Dr. Schulze sowie dessen Nachfolger Herrn Dr. Wolff. Hier habe ich ein wissenschaftliches Zuhause finden dürfen, aber mich auch menschlich allzeit wohl gefühlt. Die wöchentlichen AG-Treffen haben mich nicht nur wissenschaftlich sondern auch menschlich bereichert! Besonders möchte ich mich bedanken bei Herrn Dr. Wolff, Herrn Dr. Brockmeyer sowie Herrn Dr. Schulze, die mir über den Zeitraum der Arbeit immer mit Rat und Tat zur Seite standen. Vielen Dank für die Unterstützung, konstruktive Kritik, Übungsvorträge und die angenehme Atmosphäre!

Letztendlich möchte ich mich zudem bei meiner Familie bedanken, die mich in allen Lebenslagen unterstützt und mir das Studium ermöglicht hat.