

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vergleich und Einfluss von TEE-gesteuerten mit ergänzend
angiographisch-gesteuerten perkutanen Verschlüssen des linken Herzohrs
auf Interventionszeit, Durchleuchtungszeit und Strahlendosis
Eine retrospektive unizentrische Kohortenstudie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Vincent Francis Maurer
aus Offenbach am Main

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Ulrich Förstermann
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. habil. Thomas Münzel
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. habil. Hendrik Treede

Tag der Promotion: 23. Januar 2025

Meine Eltern und mein Bruder

Inhaltsverzeichnis

I Abkürzungsverzeichnis	6
II Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	8
1 Abstract	10
2 Einleitung	12
2.1 Vorhofflimmern	12
2.1.1 Definition, Epidemiologie, Ätiologie	12
2.1.2 Systemische Komplikationen und der ischämische Schlaganfall	13
2.1.2.1 Birmingham 2009 Schema (CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score)	14
2.2 Therapeutisches Vorgehen bei Vorhofflimmern	15
2.2.1 Orale Antikoagulation	16
2.2.1.1 Blutungsrisiko mittels des HAS-BLED-Scores	16
2.2.1.2 Vitamin-K-Antagonisten	18
2.2.1.3 Direkte orale Antikoagulantien	19
2.2.1.4 Weitere antithrombotische Medikamente	20
2.2.2 Rhythmuskontrolle	20
2.2.2.1 Elektrische und medikamentöse Kardioversion	21
2.2.2.2 Interventionelle Katheterablation	22
2.2.2.3 Maze-Operation	22
2.2.3 Medikamentöse und interventionelle Frequenzkontrolle	22
2.2.4 Verschluss des linken Herzohres	23
2.2.4.1 Chirurgischer Verschluss des linken Herzohres	23
2.2.4.2 Perkutaner Verschluss des linken Herzohres	24
2.2.4.3 Ablauf der „Left atrial appendage occlusion“	27
2.3 Zielsetzung der Arbeit und aktueller Forschungsstand	27
3 Material und Methoden	30
3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung	30
3.2 Datenanalyse und statistische Auswertung	30
3.2.1 Basischarakteristika	30
3.2.2 Interventionsbezogene Daten	31

3.2.3 Nachuntersuchung	31
3.2.4 Statistische Methoden	32
4 Ergebnisse	33
4.1 Deskriptive Statistik	33
4.1.1 Basischarakteristika	33
4.1.2 Interventionsbezogene Daten	35
4.1.3 Nachuntersuchung	40
4.1.4 Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung	41
4.2 Gruppenvergleich der bildgebenden LAAO-Steuerung	42
4.2.1 Deskriptive Statistik	42
4.2.2 Primäre Zielgrößen: Vergleich der Interventionsdaten	43
4.2.3 Recapture und Erfolg	45
4.2.4 Komplikationen, Restfluss im Vorhofohr und Vorhofseptumshunt	45
4.3 Propensity-Score-Matching	46
4.3.1 Änderungen der Interventionsdaten	48
4.3.2 Recapture und Erfolg	48
4.3.3 Komplikationen, Restfluss im Vorhofohr und Vorhofseptumshunt	49
5 Diskussion	51
5.1 Patientenkollektiv	51
5.2 Sicherheit und Effektivität der LAAO	53
5.3 Interventionsdaten und Materialienverbrauch	56
5.4 Limitationen der Methodik	60
6 Zusammenfassung	62
Anhang	63
Danksagung	66
Lebenslauf	67
Literaturverzeichnis	68

I Abkürzungsverzeichnis

ACP	Amplatz Cardiac Plug
AFNET	Deutsches Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V.
APT	„Anti-platelet therapy“
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CAP	Continued Access to PROTECT AF
CAP2	Continued Access to PREVAIL
CKD	Chronische Nierenerkrankung
DAPT	Duale antithrombozytäre Therapie
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
DRT	„Device-related thrombosis“
ECAS	European Cardiac Arrhythmia Society
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HRS	Heart Rhythm Society
INR	International Normalized Ratio
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAA	Linkes Vorhofohr
LAO	Left atrial appendage occlusion
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
OAK	Orale Antikoagulation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PSM	Propensity-Score-Matching
QALY	Qualitätskorrigiertes Lebensjahr

TE	(Systemische/periphere) Thromboembolie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TTR	Time in therapeutic range
UKB	Universitätsklinikum Bonn
UM Mainz	Universitätsmedizin Mainz
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
WHO	Weltgesundheitsorganisation

II Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Vorhofflimmerns

Tabelle 2: modifizierte EHRA-Klassifikation

Tabelle 3: Birmingham 2009 Schema (Akronym: CHA2DS2-VASc)(19)

Tabelle 4: CHA2DS2-VASc Score, jährliches Risiko für Schlaganfall/TIA/TE (20)

Tabelle 5: HAS-BLED Blutungsrisiko Score (31)

Tabelle 6: 1-Jahres-Risiko eines größeren Blutungsereignisses

Tabelle 7: Definition des SAME-TT2R2-Scores (49)

Tabelle 8: Basischarakteristika der Patientendaten

Tabelle 9: Vorerkrankungen und Risiko-Scores

Tabelle 10: Occluder, Steuerung, Recapture, Erfolg

Tabelle 11: Komplikationen, Restfluss, Vorhofseptumshunt

Tabelle 12: postinterventionelle gerinnungshemmende Medikation

Tabelle 13: Patienten zur Nachuntersuchung

Tabelle 14: Komplikationen, Restfluss, Vorhofseptumshunt im Follow-Up

Tabelle 15: Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung

Tabelle 16: Deskriptive Statistik „TEE & Angio“ versus „TEE“

Tabelle 17: t-Test der Interventionsdaten

Tabelle 18: Ränge der Interventionsdaten

Tabelle 19: Mann-Whitney-U-Test der Interventionsdaten

Tabelle 20: Exakter Chi-Quadrat-Test kategorialer Variablen

Tabelle 21: Deskriptive Statistik „TEE & Angio“ versus „TEE“ (Matched)

Tabelle 22: Ränge der Interventionsdaten (Matched)

Tabelle 23: Mann-Whitney-U-Test der Interventionsdaten (Matched)

Tabelle 24: Exakter Chi-Quadrat-Test kategorialer Variablen (Matched)

Tabelle 25: Komplikationen periprozedural und bis zur Nachuntersuchung (Matched)

Tabelle 26: Vergleich Patientenkollektiv Register-Studien

Tabelle 27: Vergleich Patientenkollektiv Guided-Studien

Tabelle 28: Vergleich Periprozedurale Komplikationen Register-Studien

Tabelle 29: Vergleich Periprozedurale Komplikationen Guided-Studien

Tabelle 30: Vergleich LAAO Daten UM Mainz und UK Bonn

Abb. 1: Entwicklung der eingesetzten Occluder

Abb. 2: Entwicklung der Steuerungsmethode

Abb. 3: Entwicklung der medianen Interventionszeit

Abb. 4: Entwicklung der medianen Durchleuchtungszeit

Abb. 5: Entwicklung der medianen Strahlendosis

Abb. 6: Entwicklung der medianen Kontrastmittelmenge

1 Abstract

Einleitung: Für Patienten mit Vorhofflimmern hat sich als Alternative zur medikamentösen Schlaganfallprophylaxe durch Antikoagulation der perkutane interventionelle Verschluss des linken Vorhofohrs (LAAO) mittels sogenannter Occluder über die letzten Jahre etabliert. Dieses Verfahren wird in der Regel durch eine transösophageale Echokardiographie (TEE) und eine angiographische Darstellung der Strukturen gesteuert und kontrolliert. Währenddessen sind Patient und Untersucher einer zusätzlichen Strahlenbelastung ausgesetzt. Darüber hinaus riskieren Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz durch die Kontrastmittelgabe weitere renale Schäden. Unsere Arbeit zielt darauf ab die Vorteile einer vorwiegend TEE-gesteuerten LAAO bezüglich der Interventionszeit, Durchleuchtungszeit und Strahlendosis aufzuzeigen und gleichzeitig die Sicherheit und Effektivität einer kontrastmittelfreien Methode zu belegen.

Methoden: Wir untersuchten retrospektiv die Daten von 198 Patienten, die sich zwischen Anfang Januar 2015 und Ende Juni 2019 am Zentrum für Kardiologie an der Universitätsmedizin Mainz zur LAAO vorstellten. In dieser Zeit wurden sowohl die konventionelle Steuerungsmethode mittels Angiographie als auch das primär TEE-gestützte Verfahren angewandt. Es erfolgte eine regelmäßige Protokollierung der verbrauchten Materialien, der periprozeduralen Komplikationen und der echokardiographischen Befunde unmittelbar nach der Intervention und bei der Follow-up Untersuchung einen Monat später. Zur besseren Vergleichbarkeit und zum Ausschluss von Störfaktoren wurde ein Propensity-Score-Matching (PSM) für beide Kohorten im Verhältnis eins zu eins durchgeführt.

Ergebnisse: Es ergaben sich 55 Patientenpaare („TEE & Angio“ vs. „TEE“) (mittleres Alter $77,6 \pm 7,2$ Jahre; 65,5% männlich) mit jeweils stark erhöhtem Schlaganfall und Blutungsrisiko (mittlerer $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ -Score $4,9 \pm 1,5$ und HAS-BLED-Score $4,0 \pm 1,0$). Die Erfolgsrate in beiden Gruppen war sehr hoch (96,4% vs. 100% $p > 0,05$). Zwischen der Häufigkeit periprozeduraler Komplikationen (z.B. Perikarderguss, -tamponade, größere Blutung, Schlaganfall/TIA, Device Embolisation) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (89,1% vs. 98,2% $p > 0,05$). Eine rein TEE-gesteuerte LAAO konnte hingegen eine signifikante Reduktion in der Interventionszeit ($119,3 \pm 43,2\text{min}$ vs. $78,8 \pm 32,8\text{min}$ $p < 0,001$) und Strahlendosis ($26,3 \pm 24,6 \text{Gycm}^2$ vs. $14,7 \pm 10,5$

Gycm² p < 0,05) verzeichnen. Das Signifikanzniveau für die Durchleuchtungszeit wurde verfehlt (13,8 ± 7,8 min vs. 11,4 ± 4,1 min p > 0,05).

Schlussfolgerung: Die kontrastmittelfreie TEE-gesteuerte LAAO scheint im Vergleich zur konventionellen Methode die Interventionszeit um bis zu 40 min und die Strahlendosis um bis zu 12 Gycm² signifikant zu reduzieren. Dabei ist die kontrastmittelfreie Technik vergleichbar sicher und komplikationsarm. Vor allem Patienten mit Kontraindikationen für eine Kontrastmittelgabe kann dieses Verfahren als Alternative zur konventionellen LAAO angeboten werden.

2 Einleitung

2.1 Vorhofflimmern

2.1.1 Definition, Epidemiologie, Ätiologie

In den 2020 aktualisierten Leitlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC) für die Diagnose und das Management von Vorhofflimmern (VHF) wird die Rhythmusstörungen als „supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit unkoordinierten elektrischen Vorhofaktivierungen und infolgedessen ineffektiven Vorhofkontraktionen“ beschrieben. Für die Diagnose notwendige, charakteristische Merkmale im EKG sind irreguläre R-R-Intervalle und Vorhofaktivierungen, sowie keine erkennbaren, sich wiederholenden P-Wellen (1). Dazu soll eine Episode von Vorhofflimmern seit dem 2012 veröffentlichten Expertenkonsens der HRS, EHRA und ECAS als jede Arrhythmie mit genannten Kriterien im EKG betrachtet werden, die lang genug für die Aufzeichnung eines 12-Kanal-EKGs anhält, beziehungsweise mindestens 30 Sekunden auf einem Rhythmusstreifen andauert (2).

Klassischerweise wird VHF nach der ESC in fünf Typen eingeteilt: erstmals diagnostiziertes VHF, paroxysmales VHF, persistierendes VHF, langanhaltend persistierendes VHF und permanentes VHF (Tabelle 1)(3).

Tabelle 1: Einteilung des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern-Typ	Definition
Erstmals diagnostiziertes VHF	Jedes vorher noch nicht diagnostizierte VHF, unabhängig von Dauer und Symptomatik der Rhythmusstörung
Paroxysmales VHF	Meist innerhalb von 48h beendet; jede VHF-Episode, die innerhalb von sieben Tagen spontan oder durch Kardioversion zum Sinusrhythmus zurückkehrt
Persistierendes VHF	Länger als sieben Tage anhaltendes VHF inkl. der Episoden, die erst nach einer Woche kardiovertiert wurden.
Langanhaltend persistierendes VHF	Kontinuierliches VHF über ein Jahr vor Beginn einer rhythmuserhaltenden Therapie
Permanentes VHF	VHF akzeptiert von Patienten und Behandler. Keine rhythmuserhaltenden Maßnahmen

Im Jahr 2016 waren ungefähr siebeneinhalb Millionen Erwachsene in der Europäischen Union im Alter von über 65 Jahren von VHF betroffen. Mit zunehmendem Alter stieg auch die Prävalenz der Erkrankung. Es ist zu erwarten, dass bis 2060 die Anzahl betroffener Patienten auf fast 14,5 Millionen Menschen ansteigt

(4). Mit einem Risiko von 37 % entwickeln Patienten über dem 55. Lebensjahr innerhalb der nächsten 14 Lebensjahre ein VHF. Hierbei sind sowohl Männer einem höheren Risiko verglichen mit Frauen ausgesetzt, als auch ältere gegenüber jüngeren Patienten. Durch primäre Prävention und Behandlung ätiologischer Einflussgrößen zu denen beispielsweise Rauchen, erhöhter Alkoholkonsum, hoher Body-Mass-Index, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen sowie deren Folgen (u.a. Koronare Herzerkrankung, Herzversagen oder -infarkte) gehören, lässt sich das Lebenszeitrisiko an der Rhythmusstörung im Alter über 55 Jahren zu erkranken auf bis zu 20 % minimieren (5, 6).

Das am häufigsten von Patienten geschilderte Symptom von VHF ist die Palpitation. Weitere untypische Symptome können Dyspnoe, Brustschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit bis hin zur Synkope sein. Ungefähr ein Drittel der Patienten ist jedoch bei erstmaliger Diagnose der Erkrankung asymptomatisch. Besonders diese Population scheint ein erhöhtes Risiko sowohl für zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. Schlaganfälle), als auch für kardiovaskuläre und allgemeine Mortalität zu haben (7, 8). Um die Symptome und die damit verbundenen Einschränkungen im Alltag besser zu beschreiben, beschlossen das AFNET und die EHRA eine Symptom-Klassifikation, die zusätzlich als Therapieentscheidungshilfe dienen soll (9). Diese Einteilung wurde validiert und modifiziert, um die Therapie schwach symptomatischer Patienten ohne Einschränkungen im Alltag von Patienten mit Einschränkungen besser voneinander abgrenzen zu können (Tabelle 2)(10).

Tabelle 2: modifizierte EHRA-Klassifikation

mEHRA-Score	Symptome	Beschreibung
1	Keine	-
2a	Mild	Normale Alltagsaktivität ist nicht beeinflusst
2b	Moderat	Normale Alltagsaktivität ist nicht beeinflusst, Symptome belasten jedoch den Patienten
3	Schwer	Normale Alltagsaktivität ist beeinträchtigt
4	Behindernd	Normale Alltagsaktivität ist nicht mehr möglich

2.1.2 Systemische Komplikationen und der ischämische Schlaganfall

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein doppelt so hohes Risiko hospitalisiert zu werden wie Patienten gleichen Alters und Geschlechts ohne VHF (11). Fast jeder dritte

Patient mit VHF besucht einmal im Jahr ein Krankenhaus und jeder zehnte sogar mindestens zweimal. Bei der Hälfte der Patienten sind kardiovaskuläre Gründe führend (12). Allein das Risiko für systemische Thromboembolien in die Aorta und angrenzende renale, mesenteriale oder pelvine Gefäße sowie in die Extremitäten ist abhängig vom Geschlecht mindestens vierfach gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (13).

1991 konnten schon Wolf et al. belegen, dass das Auftreten von Schlaganfällen um das bis zu Fünffache bei VHF erhöht ist. Dazu können fast ein Viertel aller ischämischen Schlaganfälle der Rhythmusstörung zugeschrieben werden (14). Besonders diese Patienten haben häufiger eine schwerwiegendere Ausfallsymptomatik, einen längeren Krankenhausaufenthalt, ein erhöhtes Risiko für medizinische Komplikationen sowie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit erneut einen Schlaganfall zu erleiden, als Schlaganfallpatienten ohne VHF (15, 16). Als Konsequenz resultiert daraus eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit der supraventrikulären Rhythmusstörung. Diese begründet sich insbesondere durch erstmalig aufgetretene oder wiederkehrende zerebrale Ischämien (17, 18). Der ischämische Schlaganfall ist schlussfolgernd wohl eine der gefürchtetsten Komplikation von Vorhofflimmern, die es zu verhindern gilt.

2.1.2.1 Birmingham 2009 Schema (CHA₂DS₂-VASc-Score)

Im klinischen Alltag ist es daher unabdingbar, das Risiko für systemische Thromboembolien und vor allem für kardioembolische Schlaganfälle bei betroffenen Patienten näher zu evaluieren. Hier findet das Birmingham 2009 Schema (Akronym: CHA₂DS₂-VASc) Anwendung. Dieses gibt den wichtigsten Risikofaktoren einen Punktwert. Die Hauptrisikofaktoren bekommen jeweils zwei Punkte angerechnet. Hierzu gehören das Alter des Patienten (ab dem 75. Lebensjahr) und die Vorgeschichte eines Schlaganfalls, einer transitorisch ischämischen Attacke oder peripheren Thromboembolie. Die Summe der Punkte korreliert mit der Wahrscheinlichkeit einer Embolie. Weiterhin führt dieser Score zur Empfehlung einer Antikoagulation (19, 20) (s. 2.2.1 Antikoagulation).

Tabelle 3: Birmingham 2009 Schema (Akronym: CHA₂DS₂-VASc)(19)

Risikofaktor	Punkte
„Congestive heart failure“ (Herzinsuffizienz)	1
Hypertonie (arteriell)	1
Alter ≥ 75 y	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA/TE	2
„Vascular disease“ (Gefäßkrankung)	1
Alter 65-74 y	1
„Sex category“ (Weibliches Geschlecht)	1

Tabelle 4: CHA₂DS₂-VASc Score, jährliches Risiko für Schlaganfall/TIA/TE (20)

CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	Risiko eines ischämischen Schlaganfalls	Risiko für Schlaganfall/TIA/Periphere Embolie
0	0,2 %	0,3 %
1	0,6 %	0,9 %
2	2,2 %	2,9 %
3	3,2 %	4,6 %
4	4,8 %	6,7 %
5	7,2 %	10,0 %
6	9,7 %	13,6 %
7	11,2 %	15,7 %
8	10,8 %	15,2 %
9	12,23 %	17,4 %

2.2 Therapeutisches Vorgehen bei Vorhofflimmern

Die Therapie des Vorhofflimmerns ruht laut aktueller Leitlinie auf mehreren Säulen. Eine zentrale Rolle spielt die Verhinderung systemischer Komplikationen wie periphere Thromboembolien oder ischämische Schlaganfälle. Klassischerweise kommt eine medikamentöse Antikoagulation (s. 2.2.1) mit Vitamin-K-Antagonisten, oder neuen oralen Antikoagulantien infrage. Alternativ können auch interventionelle, beziehungsweise chirurgische Maßnahmen, wie der kathetergestützte oder nahtbasierte Verschluss des linken Herzohrs (s. 2.2.4) angewendet werden. Weiterhin steht die Symptomkontrolle im Vordergrund. Diese wird erreicht mittels medikamentöser Kontrolle der Vorhoffrequenz oder AV-Knoten-Ablation (s. 2.2.3 Frequenzkontrolle) und medikamentöser, interventioneller oder operativer

Kardioversion zum Sinusrhythmus. (s. 2.2.2 Rhythmuskontrolle) Zuletzt gilt es kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Übergewicht, Alkoholabusus, Rauchen, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung und Diabetes mellitus zu reduzieren (s. 2.1.1)(1).

2.2.1 Orale Antikoagulation

Der erste Zusammenhang zwischen VHF und Embolien des Körpers wurde 1933 von Weiss und Davis beschrieben (21). Dass der Ursprung der Gerinnselformung im linken Herzen speziell im Vorhof und genauer im linken Herzohr liegt, wurde im Laufe des letzten Jahrhunderts mehrfach bestätigt. Daraufhin folgte zunächst die Empfehlung zur chirurgischen Resektion der linksatrialen Appendix, um das periphere Thromboembolie- und kardioembolische Schlaganfallrisiko zu reduzieren (22-24). Mitte des 20. Jahrhunderts fand erstmals die Antikoagulation (damals auch „Dicumarolization“ genannt) ihre Berechtigung als mögliche Embolieprophylaxe bei VHF (25, 26).

Heutzutage wird bei der Entscheidungsfindung zur konsequenten Antikoagulation das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls mittels CHA₂DS₂-VASc-Scores ermittelt. Bei Patienten mit einem niedrigen Schlaganfallrisiko (Männer CHA₂DS₂-VASc-Score = 0, Frauen CHA₂DS₂-VASc-Score = 1 (27)) kann auf eine Antikoagulation verzichtet werden (28). Ab einem weiteren Risikofaktor sollte jedoch eine Antikoagulation angeboten werden. Wichtig ist es hierbei, das individuelle Blutungsrisiko des Patienten in die Entscheidung mit einfließen zu lassen (29, 30).

2.2.1.1 Blutungsrisiko mittels des HAS-BLED-Scores

Für die Behandler sollten Risiko-Scores simple Instrumente sein, die ihnen im klinischen Alltag bei der Therapieplanung ihnen zur Hilfe stehen. Der von Pisters et al. 2010 vorgeschlagene HAS-BLED Score zur Evaluierung des Blutungsrisikos unter Antikoagulation bei Patienten mit VHF zielt auf einen praktischen und einfachen Einsatz in der Klinik ab (31),

Gegenüber den damals etablierten Scores wie HEMORR₂HAGES (nach Gage et al. 2006 (32)) konnte der neuere Score genauso zuverlässig das Blutungsrisiko

vorhersagen, bei gleichzeitig besserer Diskriminierung des Risikostatus als auch besserer Handhabung (33, 34). Die Tabelle 5 zeigt die darin einfließenden Risikofaktoren. Jedes zutreffende Item gibt einen Punktwert. Die Summe korreliert mit dem Risiko, innerhalb eines Jahres eine tödliche oder klinisch relevante Blutung mit Transfusionsbedarf (mindestens zwei Erythrozytenkonzentrate), Hämoglobinwertabfall (größer als 2 g/dl) oder sonstiger relevanter Einblutung außerhalb des Gehirns zu entwickeln. (Tabelle 6) Ab einem Wert größer gleich drei besteht ein hohes Blutungsrisiko (31, 34).

Tabelle 5: HAS-BLED Blutungsrisiko Score (31)

Risikofaktor	Punkte
H ypertonie (unkontrolliert, > 160 mmHg)	1
A bnormale Nieren-/Leberfunktion	Jeweils 1
S chlaganfallanamnese	1
B lutungsanamnese oder Prädisposition (Anämie)	1
L abile INR (Therapeutische Zeit im Zielbereich < 60 %)	1
„ E lderly“ (Alter >65 Jahre)	1
„ D rugs“ (Medikamente, NSAID) oder Alkohol (≥ 8 U pro Woche)	1

Tabelle 6: 1-Jahres-Risiko eines größeren Blutungsereignisses

HAS-BLED Score	Risikogruppe	Blutungen pro 100 Patientenjahre(31)	1-Jahres-Risiko eines größeren Blutungsereignisses (33)
0	Niedrig	1,13	0,9%
1		1,02	3,4%
2	Moderat	1,88	4,1%
3	Hoch	3,74	5,8%
4		8,70	8,9%
5		12,50	9,1%
> 5	Sehr hoch		

Bei Patienten der Hochrisikogruppe für einen Schlaganfall sollte jedoch auf eine orale Antikoagulation primär nicht verzichtet werden. Der klinische Mehrwert einer Antikoagulation zur Schlaganfallprävention überwiegt die Blutungswahrscheinlichkeit. Der Fokus des Behandlers sollte auf der Reduzierung modifizierbarer Risikofaktoren wie unkontrollierte arterielle Hypertonie, instabiler INR (unter Therapie mit VKA, s. 2.2.1.2), Einnahme von NSAIDs oder Alkoholkonsum liegen (35, 36). Bei der kleinen Gruppe an Patienten mit absoluten Kontraindikationen für eine Antikoagulation (u.a.

aktive schwere Blutung, stattgefunden intrakranielle Blutung, hochgradige Anämie, ausgeprägte Thrombozytopenie) können nicht-medikamentöse Therapieoptionen in Betracht gezogen werden (1)(s. 2.2.4 Verschluss des linken Herzohres).

2.2.1.2 Vitamin-K-Antagonisten

Vitamin-K-Antagonisten galten lange als der Goldstandard der antikoagulatorischen Therapie bei Vorhofflimmern. Sie haben das Potential, nicht nur das Schlaganfallrisiko um 64 % zu senken, sondern auch die allgemeine Mortalität um 26 % (37). Weiterhin sind sie zur Zeit die einzige zugelassene medikamentöse Option bei valvulärem VHF (rheumatischer Mitralstenose und/oder mechanischem Klappenersatz). Neuere Untersuchungen deuten jedoch an, dass auch direkte orale Antikoagulantien für diese Diagnosen infrage kommen könnten (38). Die pharmakologische Wirkung von VKA lässt sich über die konzentrationsabhängige Inhibition der Synthese von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) durch die γ -Glutamylcarboxylase in der Leber erklären. Dadurch resultiert eine verminderte Synthese des Prothrombinaktivator-Komplexes (39-41). Ursprünglich wurde die Wirksamkeit dieser Medikamente auf die Blutgerinnung mittels Plasmathrombinzeit (Quick-Wert) ermittelt. Hier galt ein Wert von ungefähr 20-35 % als optimaler Zielbereich für die Therapie mit VKA bei VHF (42-44). Mit der Einführung der „International Normalized Ratio“ durch die WHO zur besseren laborübergreifenden Vergleichbarkeit der Plasmathrombinzeit ergibt sich der therapeutische Bereich für INR-Werte zwischen circa zwei und drei (45). Um weiterhin die Effektivität der Behandlung zu beurteilen, stellte sich die anteilmäßige Zeit in dem therapeutischen Zielbereich („time in therapeutic range“) als nützliches Werkzeug heraus. Es konnte eine negative Korrelation zwischen der TTR und unerwünschten Ereignissen (Thromboembolien und größere Blutungen) aufgezeigt werden (46). Eine gut eingestellte Therapie mit VKA mit einer TTR über 70% ist sowohl sehr sicher bezogen auf unerwünschte Ereignisse als auch vergleichbar effektiv mit einer Therapie mit DOAK (47, 48). Durch die geringe therapeutische Breite und die Abhängigkeit der TTR von klinischen und demographischen Faktoren bleiben jedoch nicht alle Patienten stabil im INR-Zielbereich. Die wichtigsten Einflussgrößen wurden von Apostolakis et al. 2013 im SAME-TT₂R₂-Score (Tabelle 7) zusammengefasst. Ab einer Summe der Punktwerte von größer gleich zwei ist von einem erhöhten Risiko einer unzureichenden Kontrolle der Antikoagulation auszugehen. Diese Patienten

benötigen eine intensivierete Kontrolle der INR-Werte oder könnten eher von einer Therapie mit DOAK profitieren (49). Im klinischen Alltag finden vor allem aufgrund des geringeren Blutungsrisikos, insb. intrakraniell, (50) die DOAK bei fehlenden Kontraindikationen vermehrte Anwendung.

Tabelle 7: Definition des SAME-TT₂R₂-Scores (49)

Risikofaktor	Punkte
„ <u>S</u> ex“ (weibliches Geschlecht)	1
<u>A</u> lter (< 60 Jahre)	1
„ <u>M</u> edical history“ (Vorerkrankungen) ¹	1
<u>e</u>	--
„ <u>T</u> reatment“ (Medikamenteninteraktion, z.B. Amiodaron)	1
<u>T</u> abakkonsum (innerhalb der letzten zwei Jahre)	2
„ <u>R</u> ace“ (nicht-weiße Bevölkerung)	2
¹ Definiert durch mehr als zwei der folgenden Vorerkrankungen: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK, Myokardinfarkt, pAVK, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Lungen-, Leber- und/oder Nierenerkrankung	

2.2.1.3 Direkte orale Antikoagulantien

Die Herausforderung der Therapie mit VKA, eine hohe TTR zu erreichen, erfordert sowohl von den Behandlern Erfahrung als auch von den Patienten Therapietreue. Die Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen, vor allem im ersten Behandlungsjahr durch suboptimale INR Einstellung, stellt damit das entscheidende Hindernis einer erfolgreichen VKA-Therapie dar und führt nicht selten bei älteren Patienten zum Therapieabbruch (51). Mit der Entwicklung und Zulassung über große multizentrische Studien des direkten und selektiven Faktor IIa Inhibitors Dabigatran (RE-LY (52)) beziehungsweise der Faktor Xa Hemmer Apixaban (ARISTOTLE (53)), Rivaroxaban (ROCKET AF (54)) und Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48 (55)) stehen Therapeuten weitere Medikamente zur Thromboembolieprophylaxe zur Verfügung. Die neueren DOAK reduzieren signifikant die Rate an Schlaganfällen und thromboembolischen Ereignissen sowie die allgemeine Mortalität vergleichbar mit bewährten VKA. Gleichzeitig besteht durch regelmäßige Einnahme der gleichen Dosis des jeweiligen Medikaments und kürzerer Halbwertszeit ein stabilerer Wirkspiegel im Blut. Eine regelmäßige Kontrolle der Blutgerinnung ist dazu nicht erforderlich (53-57). Mit Idarucizumab für Dabigatran existiert zur zügigen und sicheren Aufhebung der

Antikoagulation ein zugelassener monoklonale Antikörper, der bei unkontrollierbaren Blutungen oder Notoperationen eingesetzt werden kann (58). Für Apixaban und Rivaroxaban hat sich das rekombinante und inaktive Faktor Xa-Molekül Andexanet alfa als sicheres und effektives medikamentöses Antidot herausgestellt (59).

Ein weiterer Vorteil der DOAK gegenüber den VKA sind die niedrigeren Kosten, die kumulativ durch die Therapie und auftretenden Komplikationen (Schlaganfall, Blutungen) für die Gesundheitssysteme aufkommen pro QALY (60-63). Aufgrund der renalen Elimination (vor allem von Dabigatran) ist der Einsatz der DOAK bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (KDIGO Stadium G4 und G5) oder Dialysepflichtigkeit in Europa jedoch nicht empfohlen (64, 65). Bei Patienten mit VHF erhöht eine chronische Nierenerkrankung (CKD) mit steigendem Stadium zusätzlich zur oralen Antikoagulation die Blutungswahrscheinlichkeit (66). Dass die Sicherheit und Effektivität von DOAK bei nierenvorerkrankten Patienten nicht verringert scheint, wird bisher nur von Daten aus Beobachtungsstudien belegt (67). Aufgrund dieser Ungewissheit braucht es vorerst vor allem für diese Patienten eine Alternative zur medikamentösen Schlaganfallprophylaxe (s. 2.2.4 Verschluss des linken Herzohres).

2.2.1.4 Weitere antithrombotische Medikamente

Laut aktueller ESC-Leitlinie soll weder eine Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern noch eine zweifach Kombinationstherapie (DAPT) zur Schlaganfallprophylaxe eingesetzt werden (1). Beide scheinbar alternativen Therapieformen sind in ihrer Effektivität einer Therapie mit oraler Antikoagulation unterlegen. Auch wenn eine DAPT eine höhere Wirksamkeit als eine einfache Therapie mit ASS aufweist (68), ist das Blutungsrisiko bei schlechterer Wirksamkeit annähernd gleich hoch verglichen mit DOAK (69).

2.2.2 Rhythmuskontrolle

Ziel der Rhythmuskontrolle ist die Wiederherstellung und der Erhalt des Sinusrhythmus. Dafür stehen Behandlern Kombinationen aus mehreren Optionen zur Verfügung (1), die nachfolgend näher erläutert werden. Die Maßnahmen tragen zur Verbesserung und zum Erhalt der Lebensqualität bei und reduzieren gleichzeitig die

Symptome bei betroffenen Patienten (70, 71). Eine 2020 veröffentlichte Studie von Kirchhof et al. legt sogar nahe, dass eine frühe medikamentöse oder ablativ Rhythmuskontrolle in Kombination mit der restlichen Therapie des VHF sowohl die Sterblichkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen als auch das Erkrankungsrisiko für Schlaganfälle, Herzinsuffizienz oder akutem Koronarsyndrom weiter reduziert (EAST-AFNET 4 (72)).

2.2.2.1 Elektrische und medikamentöse Kardioversion

Eine Kardioversion birgt vor allem für Patienten mit initial gegebenen Risikofaktoren (s. 2.1.2.1) und anhaltendem Flimmern über zwölf Stunden die Gefahr eines postprozeduralen Schlaganfalls. Es ist daher unbedingt notwendig, vor Einleitung einer Therapie echokardiographisch Thromben im Vorhof und Vorhofohr auszuschließen und eine therapeutische, periprozedurale Antikoagulation einzuleiten (1, 73, 74). Die elektrische Kardioversion kann sicher und effektiv mittels einer initialen QRS-synchronisierten und biphasischen Schockabgabe von 150 Joule erfolgen (75, 76). Dabei ist eine Sedierung durch den Therapeuten mittels Midazolam und Propofol ohne Anwesenheit eines Anästhesisten möglich (77).

Eine medikamentöse Kardioversion ist primär für das elektive Setting bei Patienten ohne hämodynamische Einschränkungen vorbehalten. Als Medikamente kommen Antiarrhythmika der Klassen Ic (z.B. Flecainid, Propafenon) und III (v.a. Amiodaron) infrage. Verglichen mit Amiodaron sind Klasse-Ic-Antiarrhythmika vor allem in der Akutsituation bei neu aufgetretenem VHF nicht nur genauso sicher bei herzgesunden Patienten, sondern wirken auch schneller und sparen dadurch Kosten und Ressourcen (78). Eine ambulante Eigenmedikation mit Flecainid oder Propafenon („pill-in-the-pocket“) kann für diese Patienten infrage kommen (79). Häufig kommt es jedoch in den ersten zwei bis drei Tagen zu einer spontanen Umkehr in den Sinusrhythmus, sodass eine primäre Intervention nicht immer notwendig sein muss. Negative Einflussfaktoren auf die Spontankonversion sind jedoch unter anderem strukturelle Herzerkrankungen (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, u.a.), KHK und Diabetes mellitus (80). Bei Patienten mit bekannter struktureller Herzerkrankung sind Klasse-Ic-Antiarrhythmika kontraindiziert. Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Flecainid bei dieser Patientengruppe einen signifikant negativ inotropen Effekt hat, welcher zu einer weiteren Verminderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion führt (81-83). Im

Gegensatz dazu hat sich Amiodaron trotz verzögertem Wirkeintritt als sicheres und effektives Medikament der Wahl bisher durchgesetzt (84, 85).

2.2.2.2 Interventionelle Katheterablation

Eine weitere Behandlungsmethode zur Rhythmuswiederherstellung ist die Ablation von Herzmuskelgewebe. Die am häufigsten angewandte Technik ist die Pulmonalvenenisolation. In der Regel wird diese durch Applikation von Strom (Radiofrequenzablation) oder Kälte (Kryoballonablation) durchgeführt (86). Kürzlich kam ein systematisches Review von Razzack et al. 2022 zu dem Ergebnis, dass eine Katheterablation bei Patienten mit neuauftretendem VHF zu weniger Rezidiven neigt als eine primär medikamentöse Therapie. Das Risiko für Komplikationen wäre vergleichbar. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Techniken nicht nur sicher und effektiv, sondern auch einer medikamentösen Therapie überlegen seien (87).

2.2.2.3 Maze-Operation

Die von Cox et al. entwickelte Maze-III-Operation stellt einen minimalinvasiven chirurgischen Therapieansatz von VHF dar (88). Diese beschriebenen Schnitttechniken wurden aufgrund ihrer Komplexität durch eine Anwendung von Radiofrequenzenergie ersetzt (Maze-IV)(89) und über das letzte Jahrzehnt immer weiter modifiziert und vereinfacht (90). Hinsichtlich des verlängerten rezidivfreien Zeitraums ist es angebracht während kardiochirurgischen Eingriffen bei Patienten mit VHF ergänzend eine Maze-Operation durchzuführen (91).

2.2.3 Medikamentöse und interventionelle Frequenzkontrolle

Die Kontrolle und Reduzierung der Herzfrequenz trägt neben der Rhythmuskontrolle (s. 2.2.2) zu einer Minderung der VHF-assoziierten Symptome bei und verhindert die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Dabei scheint eine Zielfrequenz von unter 100 bis 110 Schlägen pro Minute ausreichend zu sein (92, 93). Vor allem eine

Dauermedikation mit Beta-Blocker oder Calciumkanal-Antagonisten (Verapamil-Typ) scheint die Mortalität langfristig zu senken (94). Ob eine kontinuierliche Einnahme von Digitalisglykosiden die Sterblichkeit erhöht, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (94, 95). Das Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron kann als Reservemedikament für unzureichend kontrollierbare Herzfrequenzen und bei Kontraindikationen für eine nicht-medikamentöse Therapie eingesetzt werden (96).

Bei Versagen medikamentöser Optionen und hochsymptomatischen Patienten kann eine interventionelle frequenzregulierende Therapie durch AV-Knoten-Ablation und Schrittmacherversorgung (AVJAP) angewandt werden. Verglichen mit einer alleinigen medikamentösen Therapie konnte eine AVJAP in Studien die von den Patienten berichteten Symptome lindern und die Lebensqualität verbessern (97, 98). Als Schrittmacher kommen in der Regel Ein-Kammer- als auch Zwei-Kammerschrittmacher infrage. Biventrikuläre Herzschrittmacher haben womöglich jedoch einen besseren Einfluss auf die linksventrikuläre Pumpfunktion (99). Als Alternative kann ein His-Bündel-Schrittmacher zum Einsatz kommen (100).

2.2.4 Verschluss des linken Herzohres

Trotz initial hoher Compliance für eine Antikoagulation (vor allem mit DOAK) als Schlaganfall- und Embolieprophylaxe nimmt die Persistenz und Adhärenz der Therapie über die Zeit ab (101). Neben relativen und absoluten Kontraindikationen (Niereninsuffizienz, Tumorerkrankung, mechanischer Herzklappenersatz, u.a.) sind vermehrt auftretende Blutungen der häufigste Grund für eine Beendigung der gerinnungshemmenden Therapie (102). Um diesen Patienten weiterhin einen adäquaten Schutz vor embolischen Komplikationen bei VHF zu bieten, braucht es nicht-medikamentöse Alternativen.

2.2.4.1 Chirurgischer Verschluss des linken Herzohres

In einem Review von Blackshear et al. 1996 konnten die Autoren zusammenfassen, dass 91 % aller kardialer Embolien ihren Anfang im linken Herzohr nehmen. Daher kamen sie zu dem Fazit, dass ein chirurgischer Verschluss des linken Herzohres als Schlaganfallprophylaxe für diese Patienten dienen könnte (23). Dieses innerhalb einer

kardiochirurgischen Operationen durchgeführte Verfahren hat sich als sicher und effektiv zur Embolieprophylaxe herausgestellt (103). Dennoch birgt ein unvollständiger Verschluss womöglich weiterhin ein erhöhtes Schlaganfallrisiko (104).

2.2.4.2 Perkutaner Verschluss des linken Herzohres

Mit der Einführung von sogenannten „left atrial appendage occlusion devices“ steht Behandlern neben der Operation noch ein interventionelles Verfahren zur Verfügung. 2002 erschien erstmals ein Artikel über das erfolgreich bei Patienten implantierte „PLAATO Device“ (105). Dieses Gerät konnte auch ohne häufigere Komplikationen bei einer größeren Patientengruppe eingesetzt werden und stellte sich als sicheres und effektives Mittel zur Schlaganfallprophylaxe auch in der fünfjährigen Nachbeobachtung heraus (106, 107). Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse folgte die Entwicklung und Zulassung weiterer Occluder.

Eines der am häufigsten eingesetzten Geräte ist das „Watchman“ Device (Boston Scientific, Inc.). Bisher ist dieses in Studien am besten verglichen worden mit einer medikamentösen Kardioembolieprophylaxe bei VHF. In den initial durchgeführten, prospektiven Vergleichsstudien (PROTECT AF, PREVAIL) war eine LAAO mittels Watchman einer Warfarin-Therapie zur Schlaganfallprävention nicht unterlegen (108, 109). Zeitgleich nahm die Komplikationsrate mit der zunehmenden Erfahrung der Behandler ab. Verglichen mit anderen interventionellen Eingriffen am Herzen traten Komplikationen durch eine interventionellen LAAO nicht überdurchschnittlich auf (110). In der Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren bestätigte sich die Sicherheit und Effektivität des Verfahrens nochmals. Zusätzlich wurde eine Reduktion der kardiovaskulären und allgemeinen Mortalität festgestellt (111). Die gleichen Ergebnisse fanden sich auch in der Langzeitauswertung der großen Register CAP und CAP2, die im Anschluss an die PROTECT AF und PREVAIL Studie von der FDA ins Leben gerufen wurden, um weitere Daten zur Prozedur mittels Watchman zu gewinnen (112). 2017 konnte auch eine europäische, prospektive und multizentrische Registerstudie (EWOLUTION) nicht nur hohe Implantationserfolge, sondern auch geringe Komplikationsraten bei niedrigen Schlaganfallraten im Verlauf verzeichnen (113).

Weitere gängige Verschlusssysteme sind der „Amplatzer Cardiac Plug“ und dessen Weiterentwicklung der „Amplatzer Amulet“ (Abbott Vascular). Der Aufbau beider Geräte basiert auf PFO-Occludern des gleichen Herstellers. Während Watchman nur

einen großen Schirm zur Abdeckung des Herzohres hat, bestehen die Amplatzer Geräte aus zwei Teilen, einem „lobe“ und einer „disc“. Der „lobe“ platziert sich in das Herzohr, verschließt dieses und stabilisiert den Occluder, während die „disc“ von außen zusätzlich das Ohr verschließt. In einer weiteren europäischen, multizentrischen Studie von 2016 konnte eine hohe Erfolgsrate sowie eine effektive Thromboembolieprophylaxe durch den ACP bestätigt werden (114). Im Vorfeld stellten Cruz-Gonzalez et al. 2014 gleichermaßen fest, dass die Komplikationsrate mit dem ACP ähnlich wie bei Watchman mit der Erfahrung des Behandlers abnimmt und dass zusätzlich Vorerfahrungen mit anderen Devices wie Watchman diese Entwicklung begünstigen (115). Im Gegensatz zu seinem Vorgänger lässt sich der Amplatzer Amulet einfacher handhaben und soll durch seine flachere „disc“ eine geräteassoziierte Thrombenbildung vermindern (116). Dazu zeigt er im Vergleich mit Watchman einen besseren Verschluss des Herzohrs, bei gleicher Sicherheit und Effektivität (117). Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse von Qiao et al. 2022 konnte bezüglich dessen geringere Raten eines Restflusses im Herzohr und einer Geräte-assoziierten Thrombenbildung am Amplatzer Amulet Occluder verglichen mit Watchman feststellen. Dafür schien jedoch das Risiko für eine Geräteembolisation beim neuerem Device erhöht zu sein (118). Im Vergleich zur Antikoagulation durch DOAK konnte die multizentrische PRAGUE-17 Studie von Ende 2020 erstmals aufzeigen, dass der Watchman und auch der Amulet Occluder hinsichtlich kardioembolischer Ereignisse und kardiovaskulärem Tod den Medikamenten nicht unterlegen sind. Als DOAK kamen hierbei Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran in der Kontrollgruppe zum Einsatz (119).

Ein ähnliches Prinzip wie die Amplatzer Devices verfolgt der neuere „Lambre“ (Lifetech Scientific Corp.). Auch er besteht aus zwei Komponenten. Zur Verankerung im Herzohr dient der „regenschirmförmige“ Anteil. („Lambre [...] an umbrella in the left atrial appendage“). Dieser hat jedoch keine Verschlussfunktion. Über ein bewegliches Zwischenstück, welches sich der Anatomie des Ohres anpassen soll, ist der Schirm mit der entscheidenden Abdeckung verbunden (ähnlich der „disc“). Vorteile dieses Devices sollen der relativ kleine Formfaktor und die volle Retraktionsfähigkeit und Repositionierung während der Prozedur sein (120). Auch wenn es an Studien mit größerer Probandenzahl und längerer Beobachtungszeit oder systematischen Reviews zu Lambre noch fehlt, sind die ersten veröffentlichten Daten zur Erfolgsrate, Schlaganfallprävention und Blutungsverringering sehr vielversprechend (121-123).

Welches optimale, medikamentöse Therapieregime nach Verschluss des linken Herzohres infrage kommt, ist noch Gegenstand aktueller Studien. Die aktuelle Leitlinie zu Vorhofflimmern erwähnt eben diesen fehlenden Aspekt der Therapie. Die Empfehlungen beruhen derzeit auf historischen Erfahrungen. Je nach Blutungsrisiko und verwendetem Gerät kann auf eine OAK verzichtet werden. Bei Watchman jedoch ist vorerst eine Fortsetzung der Antikoagulation bis zur postinterventionellen Kontrolle nach einem Monat notwendig. Folgend dazu muss eine sechs-monatige DAPT mit lebenslanger Fortführung von ASS verordnet werden (1). In einer Meta-Analyse von Osman et al. 2020 konnten vorerst keine Unterschiede bezüglich Komplikationen nach Intervention (Schlaganfall, Blutung, Mortalität, geräteassoziierter Thrombenbildung (DRT)) zwischen postprozeduraler Antikoagulation oder dualen Thrombozytenaggregationshemmung gefunden werden. Wichtig ist jedoch, dass nur retrospektiv Beobachtungsstudien ausgewertet wurden (124). Im Gegensatz dazu konnte in der multizentrischen und prospektiven ASAP-Studie bei 150 Patienten mit Kontraindikationen für eine Antikoagulation, welche mittels Watchman versorgt wurden, erfolgreich gezeigt werden, dass eine DAPT für ein halbes Jahr mit anschließender lebenslanger Einnahme von ASS ein valides Therapieschema nach LAAO darstellt (125). Auch die EWOLUTION-Studie konnte keinen Zusammenhang während des 1-Jahres-Follow-Up zwischen der postinterventionellen Medikation und dem Auftreten von Tod, Schlaganfall und DRT feststellen. Hierbei wurden Patienten nachbeobachtet, die eine Antikoagulation mittels VKA oder NOAK, eine DAPT oder eine einfache medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung erhielten (113). Weiterhin wird die zurzeit noch laufende ASAP-TOO Studie zusätzliche Daten zur optimalen postprozeduralen Medikation liefern, während sie der Hauptfragestellung nachgeht, wie effektiv eine LAAO mittels Watchman Occluder verglichen mit einer einfachen Thrombozytenaggregationshemmung zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Kontraindikationen für eine OAK ist (126).

Die oben bereits erwähnte Studie von Qiao et al. 2022 zeigte noch einen weiteren wichtigen Zusammenhang auf. Ein unvollständiger Verschluss des Herzohres ist assoziiert mit einer DRT (118). Diese scheint wiederum erneut das Schlaganfall- und systemische Embolie-Risiko zu erhöhen (127). Zu der gleichen Aussage kamen auch Dukkupati et al 2022 nach Auswertung der PROTECT AF, PREVAIL und CAP2 Register. Auch bereits bei einem Restfluss kleiner gleich fünf Millimeter neben dem Occluder sei die Rate von Thromboembolien erhöht (128). Daher ist nicht nur ein guter

Verschluss, sondern auch eine adäquate postinterventionelle Medikation bei diesen Patienten entscheidend.

2.2.4.3 Ablauf der „Left atrial appendage occlusion“

Der Verschluss des linken Herzhohres wird im Herzkatheterlabor durchgeführt. Vor der Intervention wird bei allen Patienten eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt, um Thromben im linken Vorhof auszuschießen und die Größe des Ohres auszumessen. Nach verabreichter Sedierung und gesetzter Lokalanästhesie erfolgt die sterile Punktion der Vena femoralis und das Einbringen einer 6F-Schleuse. Über den Zugang kann ein Seldinger Führungsdraht unter Röntgendurchleuchtung und TEE bis in den rechten Vorhof über die Vena cava superior vorgeschoben werden. Es erfolgt angio- und/oder echokardiographisch gestützt die Punktion des Vorhofseptums mit einer vorgebrachten TS-Nadel, das Platzieren einer TSP-Schleuse und der Rückzug der Punktionsnadel. Nun wird ein langer J-Draht in die linke obere Pulmonalvene gelegt. Über den Draht wird schließlich die Deliveryschleuse in den Vorhof gebracht, über die der Occluder in das Herzohr eingeführt werden kann. Das Herzohr kann während der Prozedur nochmals angio- und/oder echokardiographisch ausgemessen werden, um die ideale Occluder-Größe zu ermitteln. Der Occluder wird anschließend im Herzohr expandiert. Falls initial die Platzierung oder die Größe nicht zufriedenstellend sind, kann der Occluder nochmals zurückgezogen oder ausgewechselt werden. (Recapture) Die Kontrolle des Sitzes (Tug-Test) ist ebenso sowohl über die TEE als auch über eine Angiographie möglich. Abschließend wird überprüft, ob noch einen Restblutfluss im Herzohr oder ein Leck neben dem Occluder vorhanden ist, sowie ob ein relevanter rechts-links-Shunt nach transseptaler Punktion besteht. Zuletzt erfolgt noch der sonographische Ausschluss eines Perikardergusses.

2.3 Zielsetzung der Arbeit und aktueller Forschungsstand

Die vorliegende Arbeit untersucht rückwirkend die durchgeführten perkutanen Vorhofohrverschlüsse am Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz zwischen Anfang Januar 2015 und Ende Juni 2019. Anhand der protokollierten Daten sollen Erkenntnisse bezüglich der Auswirkung der bildgebenden Steuerung der Intervention ohne Kontrastmittel (TEE vs. TEE/Angiographie) auf die Behandlungszeit,

Durchleuchtungszeit und Strahlendosis gewonnen werden, um eine Optimierung der Prozedur vorzunehmen. Es handelt sich daher um eine retrospektive Kohortenstudie. Zusätzlich lässt sich eine Aussage über die Sicherheit und Effektivität der unterschiedlichen Steuerung in der Nachbeobachtungszeit treffen. Im Folgenden wird die echokardiographisch gesteuerte transseptale Punktion mit Ausmessen des Vorhofohrs, Steuerung und Implantation, sowie der abschließende Tug-Test als „TEE-gesteuerte LAAO“ zusammengefasst.

Dass die Gabe von Kontrastmittel einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer akuten Niereninsuffizienz ist und diese mit einer erhöhten Mortalität und verlängertem Krankenhausaufenthalt einhergeht, ist schon seit dem letzten Jahrhundert bekannt (129). Dabei spielt neben der verabreichten Kontrastmittelmenge bei der sogenannten Kontrastmittel-induzierten Nephropathie (CIN) auch die Kreatinin-Clearance des Patienten vor Intervention eine Rolle (130). Bei Patienten mit einer Kontrastmittel-Allergie oder einem erhöhten Risiko für eine CIN könnte die vorwiegend TEE-gesteuerte LAAO ein alternatives und sicheres Verfahren darstellen.

Bisher gibt es nur spärlich Studien, die einer ähnlichen Fragestellung nachgingen. Saad et al. veröffentlichten 2020 eine unizentrische Studie mit 12 Patienten, bei denen jeweils eine LAAO ohne Angiographie und nur mittels TEE und Röntgendurchleuchtung durchgeführt wurde. Hier zeigten sich keine Bedenken bezüglich der Sicherheit und Effektivität. Es erfolgten nur Verschlüsse mittels des Watchman Devices und der Nachuntersuchungszeitraum betrug 45 Tage (131). Zu dem gleichen Ergebnis kamen in diesem Jahr Huang et al. 2022. Diese stellten 32 Patienten vor, die auch ohne Angiographie und sogar ohne Durchleuchtung erfolgreich eine LAAO erhielten (132). Eine ähnliche Studie mit zusätzlichem Verzicht auf eine Röntgendurchleuchtung veröffentlichten auch schon Zhao et al. 2019. Hier wurden bei 14 Patienten erfolgreich unter TEE-Steuerung Occluder implantiert (133). Allen drei Studien fehlt es an einer unmittelbaren Kontrollgruppe und die Probandenzahl ist gering. Dazu wurden die Auswirkungen des Verfahrenswechsels auf die Interventionszeit, Durchleuchtungszeit und Strahlendosis nicht weiter beschrieben. Saad et al. erwähnen genau diesen fehlenden Aspekt (131). Im Gegensatz dazu veröffentlichten Sedaghat et al. 2019 am Universitätsklinikum Bonn ihre Arbeit, in der 20 Patienten mittels TEE-gesteuerter LAAO ohne Angiographie und nach Propensity-Score-Matching verglichen wurden mit 20 konventionell durchgeführten Interventionen. Die Arbeit der Kollegen zielte ebenso darauf ab, Unterschiede bezüglich der Erfolge und Komplikationen aufzudecken. Es zeigten sich zwar keine

Differenzen hinsichtlich der Hauptfragestellung, jedoch konnten erste Hinweise aufgedeckt werden, dass der Verzicht auf Kontrastmittel mit einer geringeren Interventionszeit, Durchleuchtungszeit und Strahlendosis einherzugehen scheint (134).

Bei Patienten mit geringer Tiefe des Herzohres in der TEE kann eine zusätzlich Kontrastmittel-gestützte Darstellung genauere Auskunft über die Dimensionen der Herzohrstruktur geben (135). Durch die Fortschritte in der 3D-Echokardiographie scheint sich jedoch, die anatomische Form und Größe heutzutage vergleichbar exakt bestimmen zu lassen wie durch eine im Vorfeld durchgeführte kardiale Computertomographie (136), wodurch Kontrastmittel-basierte bildgebende Verfahren in den Hintergrund geraten.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Die für diese Arbeit verwendeten Patientendaten stammen aus dem Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz. Es handelt sich um elektronisch erfasste und protokollierte Daten aus dem Patientenverwaltungssystem SAP (Deutschland SE & Co. KG). Mittels OPS-Ziffer erfolgte die Abfrage aller Fälle, welche zwischen Anfang Januar 2015 bis Ende Juni 2019 ein Embolieprotektionssystem erhalten haben. Ausschließlich die Patienten, die ein interventionell implantiertes Verschlussystem des linken Herzohres eingesetzt bekamen, wurden für die Auswertung benutzt. Aus aktuellen und vergangenen Arztbriefen ließen sich Basisdaten, Vorerkrankungen und -medikation sowie Voruntersuchungen der Patienten gewinnen. Die Daten der im Herzkatheterlabor durchgeführten LAAO wurden durch das Programm MediConnect (Fleischhacker GmbH & Co. KG) festgehalten. Nach erfolgreicher Intervention und meist angepasster Medikation stellten sich die Patienten circa einen Monat später wieder zur echokardiographischen Verlaufskontrolle vor.

Die Datenerhebung und -sammlung erfolgte mittels Microsoft Excel (Office 365).

3.2 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte nach Übertragung der Daten in die Analyse- und Statistiksoftware IBM SPSS Statistic 27. Zunächst wird mittels deskriptiver Statistik das gesamte Patientenkollektiv näher dargestellt.

3.2.1 Basischarakteristika

Zu den aus Falldaten erhobenen und ausgewerteten Patientencharakteristika gehören das Datum der Behandlung, das Alter des Patienten, das Geschlecht, die Größe [cm], das Gewicht [kg] und der daraus errechnete Body-Mass-Index [kg/m^2]. Weiterhin wurde notiert, welche gerinnungshemmende Medikation eingenommen wurde (OAK und/oder APT) und welche Vorerkrankungen bestehen (Herzinsuffizienz, arterielle

Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlaganfall/TIA, Gefäßerkrankung Nierenerkrankung, Lebererkrankung, größeres Blutungsereignis, bekannte labile INR unter VKA-Therapie, Alkoholabusus). Anhand dieser Angaben erfolgte die Errechnung des CHA₂DS₂-VAsC-Scores und HAS-BLED-Scores, um das Schlaganfallrisiko sowie Blutungsrisiko zu ermitteln. Zuletzt wurde die rechtfertigende Indikation zum perkutanen Verschluss des linken Vorhofohres festgehalten (Gastrointestinale Blutung, intrazerebrale Blutung, rezidivierendes Nasenbluten, Tumorblutungen, sonstige größere Blutungsereignisse, nicht näher bezeichnetes erhöhtes Blutungsrisiko, Kontraindikation für OAK, gleichzeitige LAA-Isolation).

3.2.2 Interventionsbezogene Daten

Aus den Berichten des Herzkatheterlabors ließ sich der verwendete Occluder und die Steuerung mittels TEE und/oder Angiographie entnehmen. Dazu kommt die Anzahl der Recapture (teilweise oder komplett), der Erfolge und aufgetretenen Komplikationen (starke Blutung, Infektion, Perikardtampnade, Perikarderguss, Device-Embolisation, Schlaganfall, Tod). Als primäre Endpunkte wurde die Dauer der Durchleuchtung [min], die Strahlendosis [cGycm²], die Interventionszeit [min] und die Kontrastmittelmenge [ml] notiert. Direkt nach der Prozedur wurden ein möglich gebliebener Restblutfluss im LAA und ein hinterbliebener Shunt zwischen dem linken und rechten Vorhof festgehalten. Zuletzt folgte die Anpassung der gerinnungshemmenden Medikation.

3.2.3 Nachuntersuchung

Bezüglich des „Follow-Up“ wurde die von Prozedur bis dahin vergangene Zeit errechnet. Während der TEE wurde erneut auf einen Restfluss im Herzohr und einen Shunt nach Septumpunktion geachtet. Zusätzlich wurde eine mögliche Geräte-assoziierte Thrombenbildung als Komplikation notiert. Bis dahin aufgetretene neue Komplikationen wie oben beschrieben wurden nochmals erfragt. Schließlich erfolgte gegebenenfalls ein weiteres Mal die Anpassung der gerinnungshemmenden Medikation. Im Falle einer postprozeduralen DAPT wurde festgehalten, ob diese im Verlauf auf eine Monotherapie geändert werden soll.

3.2.4 Statistische Methoden

Zur deskriptiven Darstellung nominaler Variablen des Patientenkollektivs (Geschlecht, Vormedikation, Vorerkrankungen), der Intervention (Device, Steuerung, Recapture, Erfolg, Komplikationen, Restfluss, Shunt, Medikation) und der Nachuntersuchung (Restfluss, Shunt, Komplikationen, Medikation) kommt deren tabellarische Darstellung mit absoluter Häufigkeit und relativer Häufigkeit bezogen auf die gesamte Fallmenge infrage. Für alle intervallskalierten Variablen (Alter, BMI, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, Durchleuchtungszeit, Strahlendosis, Kontrastmittelmenge, Interventionszeit) lassen sich der Mittelwert und die Standardabweichung sowie die Mediane errechnen. Zusätzlich wurden diese auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft.

Um die Hauptfragestellung bezüglich des Unterschiedes zwischen den bildgebenden Steuerungsverfahren zu beantworten, erfolgte ein Gruppenvergleich. Nach neueren Erkenntnissen spielen die Stichprobengröße und Normalverteilung als Voraussetzung für statistische Test keine entscheidende Rolle mehr bezüglich der Verzerrung von Ergebnissen, Fehler 1. Art (α -Fehler) oder Power. Ausreichend ist eine symmetrische Verteilung der Werte. Bei unsymmetrischen verteilten Stichproben (beispielsweise durch Ausreißer) sollten jedoch nicht-parametrische Tests vorgezogen werden (137). Zur Detektion signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen und intervallskalierten Variablen erfolgte zunächst die Durchführung eines t-Tests beziehungsweise bei Varianzhomogenität eines Welch-Tests. Aufgrund im Vorfeld bekannter Ausreißer der Untersuchungsgrößen wurde zusätzlich der Mann-Whitney-U-Test berechnet, welcher die Werte in Ränge umwandelt und so den Effekt von Ausreißern abschwächt. Als statistische Methode um eine Unabhängigkeit zwischen nominalen Zielvariablen aufzudecken, werden der Chi-Quadrat-Test oder gegebenenfalls ein exakter Test durch SPSS durchgeführt. Als Signifikanzniveau wird der p-Wert für den Fehler 1. Art auf $p < 0,05$ gesetzt. Diese Grenze ist für wissenschaftliche Arbeiten gängig. Zum Schluss werden die Berechnungen nach Durchführung eines in SPSS integrierten Propensity-Score-Matching (PSM) wiederholt, um mögliche Effekte von Kovariaten zu eliminieren. Der Gruppenabgleich erfolgt eins zu eins. Die Abgleichstoleranz (Caliper) wird auf 0,2 gesetzt (138). Als Störfaktoren werden das Alter, der BMI, das Geschlecht, der CHA₂DS₂-VASc-Score und der HAS-BLED-Score sowie der Occluder definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Mittels OPS-Ziffer-Abfrage ließen sich 201 Patienten ermitteln, die ein Verschlusssystem des Vorhofohrs von Anfang Januar 2015 bis Ende Juni 2019 am Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz erhalten haben. Fälle mit ungewöhnlich hoher Ausprägung einer Zielgröße (Durchleuchtungszeit, Strahlendosis, Kontrastmittelmenge, Untersuchungszeit), für die es keine angemessene Erklärung (aufgetretene Komplikationen, schwere Anatomie, etc.) gab, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Durch die Intervention erklärbare Ausreißer wurden mit in die Auswertung miteingeschlossen, unter der Annahme ihrer Echtheit. Es ergaben sich schließlich 198 zu untersuchende Fälle.

4.1.1 Basischarakteristika

Das mittlere Alter der untersuchten Population betrug 77,8 Jahre. Die Altersspannweite reichte von 55 Jahren bis zum Alter von 94 Jahren. Die Patienten waren im Schnitt 171 cm groß und 79,3 kg schwer. Damit lag ihr Body-Mass-Index durchschnittlich bei 27,1 kg/m². Mit einem Anteil von knapp über zwei Dritteln waren die männlichen Patienten in der Mehrheit (66,2%). Die am häufigsten medikamentös durchgeführte Antikoagulation wurde durch den DOAK Rivaroxaban geleistet (27,8%), gefolgt von dem Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon (25,8%) und dem DOAK Apixaban (21,1%). Die meisten Patienten erhielten keine Medikation mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (58,1%). Als häufigste Gründe für eine LAAO waren gastrointestinale Blutungen in der Anamnese beschrieben worden (42,9%). Bei etwas mehr als einem Viertel der Patienten hatte das erhöhte Blutungsrisiko als alleinige Indikation ausgereicht (26,3%) (Tabelle 8).

Die aus den Vorerkrankungen der Patienten errechneten Mittelwerte des CHA₂DS₂-VASc-Scores und HAS-BLED-Score betragen 4,9 und 3,8 (Tabelle 9).

Tabelle 8: Basischarakteristika der Patientendaten

Alter		77,77 (\pm 7,44)
Größe (n = 186)		170,65 (\pm 8,44)
Gewicht (n = 168)		79,29 (\pm 16,46)
BMI [kg/m ²] (n = 168)		27,09 (\pm 5,11)
Geschlecht	Männlich	131 (66,2%)
	Weiblich	67 (33,8%)
OAK vor Intervention (n = 194)	keine	14 (7,2%)
	Phenprocoumon	50 (25,8%)
	Apixaban	41 (21,1%)
	Rivaroxaban	54 (27,8%)
	Edoxaban	4 (2,1%)
	Dabigatran	10 (5,2%)
	Heparin	21 (10,8%)
	keine	115 (58,1%)
APT vor Intervention	ASS	29 (14,6%)
	P2Y12-RA ^a	22 (11,1%)
	DAPT	32 (16,2%)
	keine	115 (58,1%)
Indikation zur LAAO	Hohes Blutungsrisiko	52 (26,3%)
	GI-Blutung	85 (42,9%)
	Großer Blutverlust	8 (4,0%)
	Epistaxis	10 (5,1%)
	Intrazerebrale Blutung	19 (9,6%)
	LAA-Isolation	12 (6,1%)
	Tumorblutung	2 (1,0%)
	Kontraindikation für OAK / Elektiv	10 (5,1%)

Angabe der Stichprobengröße bei fehlenden Werten

Mittelwerte (\pm Standardabweichung); absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit)

^aClopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor

Tabelle 9: Vorerkrankungen und Risiko-Scores

Herzinsuffizienz	61 (30,8%)
Arterielle Hypertonie	191 (96,5%)
Diabetes mellitus	65 (32,8%)
Schlaganfall/TIA	58 (29,3%)
Gefäßkrankung	139 (70,2%)
Nierenerkrankung	60 (30,3%)
Lebererkrankung	14 (7,1%)
Große Blutungsereignis oder Prädisposition	157 (79,3%)
Alkoholabusus	4 (2,0%)
Alter >65y	185 (93,4%)
Alter ≥65-74y	188 (94,9%)
Alter >74y	142 (71,7%)
Labile INR	4 (2,0%)
Blutungsprädisponierende Medikation	83 (41,9%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,89 (± 1,47)
HAS-BLED	3,82 (± 1,04)

Mittelwerte (± Standardabweichung); absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit)

4.1.2 Interventionsbezogene Daten

Tabelle 10: Occluder, Steuerung, Recapture, Erfolg

Device	Watchman (Boston Scientific, Inc.)	58 (29,3%)
	Amplatzer Amulet (Abbot Vascular)	96 (48,5%)
	LAmbre (Lifetech Scientific Corp.)	36 (18,2%)
	Ultrasept (Cardia, Inc.)	6 (3,0%)
	Occlutech (Occlutech Holding AG)	2 (1,0%)
Führung/	TEE & Angiographie	85 (42,9%)
Steuerung	TEE	113 (57,1%)
	Angiographie	0 (0,0%)
Recapture (n = 197)	Ohne	155 (78,7%)
	Partiell	9 (4,6%)
	Voll	33 (16,8%)
Erfolg	Ja	194 (98,0%)

Absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit)

Über die viereinhalb Jahre fanden fünf unterschiedliche Occluder klinische Anwendung. In fast der Hälfte aller Interventionen wurde der Amplatzer Amulet (48,5%) verwendet, der den initial häufiger verwendeten Watchman (29,3%) zahlenmäßig schon im zweiten Jahr überholte. Im vierten Jahr rückte dann der LAmbre

(18,2%) vermehrt in den Vordergrund. Die meisten LAAO wurden vor allem gegen Ende des Beobachtungszeitraums zunehmend ohne Angiographie durchgeführt (57,1%) und bedurften insgesamt meist keiner Retraktion des Occluder. Fast alle durchgeführten Vorhofohrverschlüsse waren erfolgreich (98,0%) (Tabelle 10, Abb. 1, Abb. 2).

Abb. 1: Entwicklung der eingesetzten Occluder

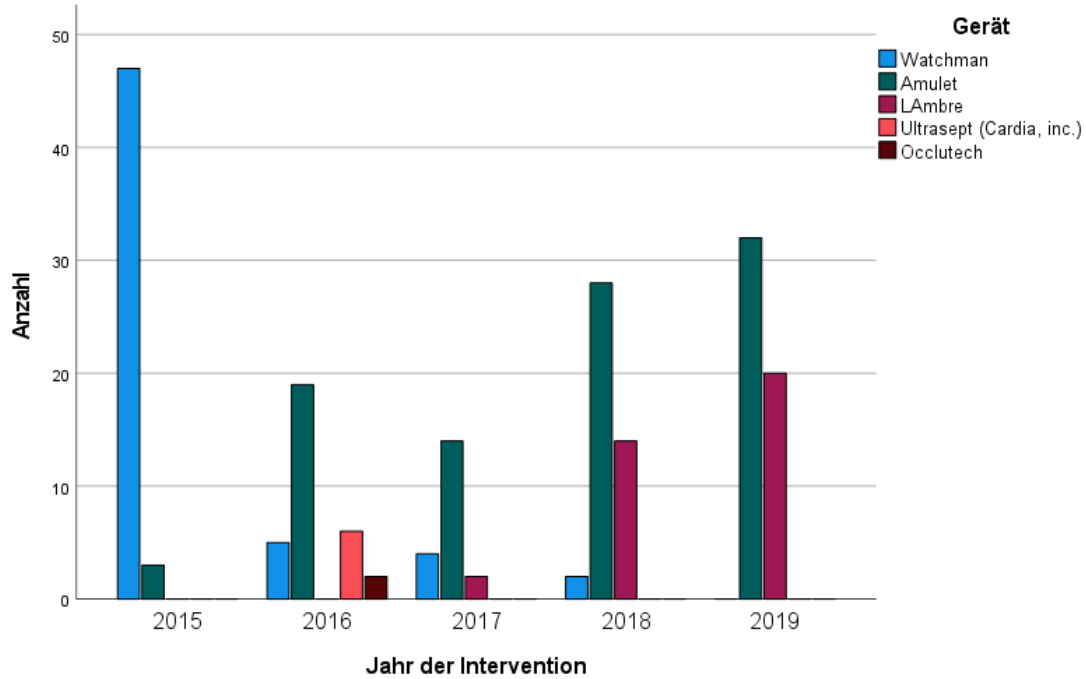


Abb. 2: Entwicklung der Steuerungsmethode

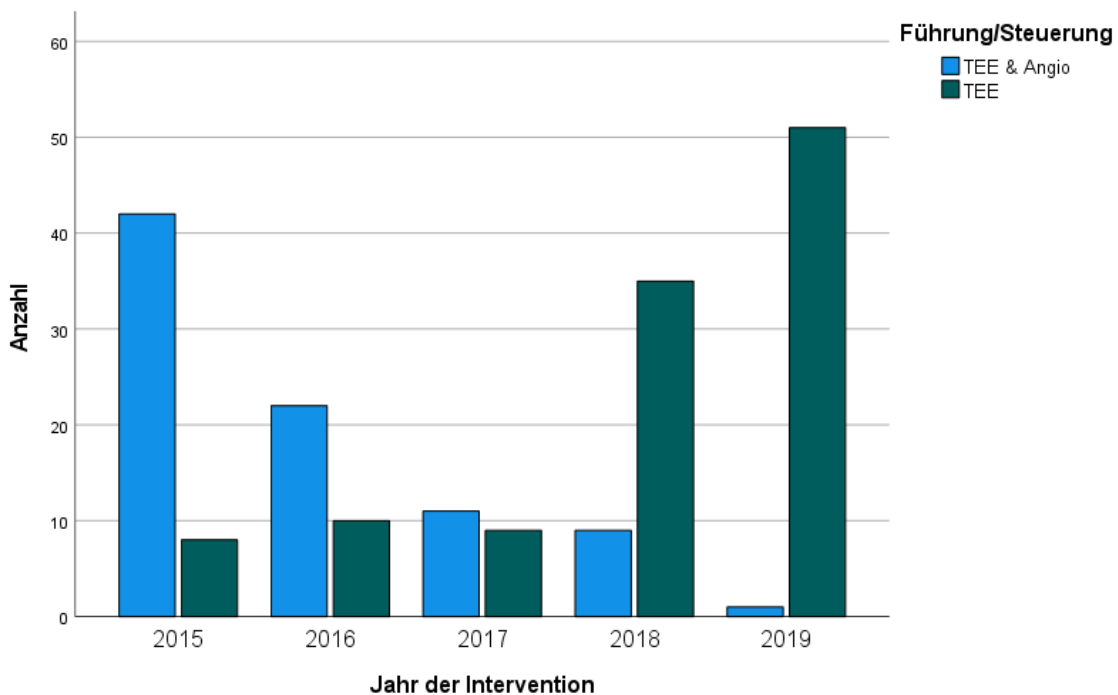


Abb. 3: Entwicklung der medianen Interventionszeit

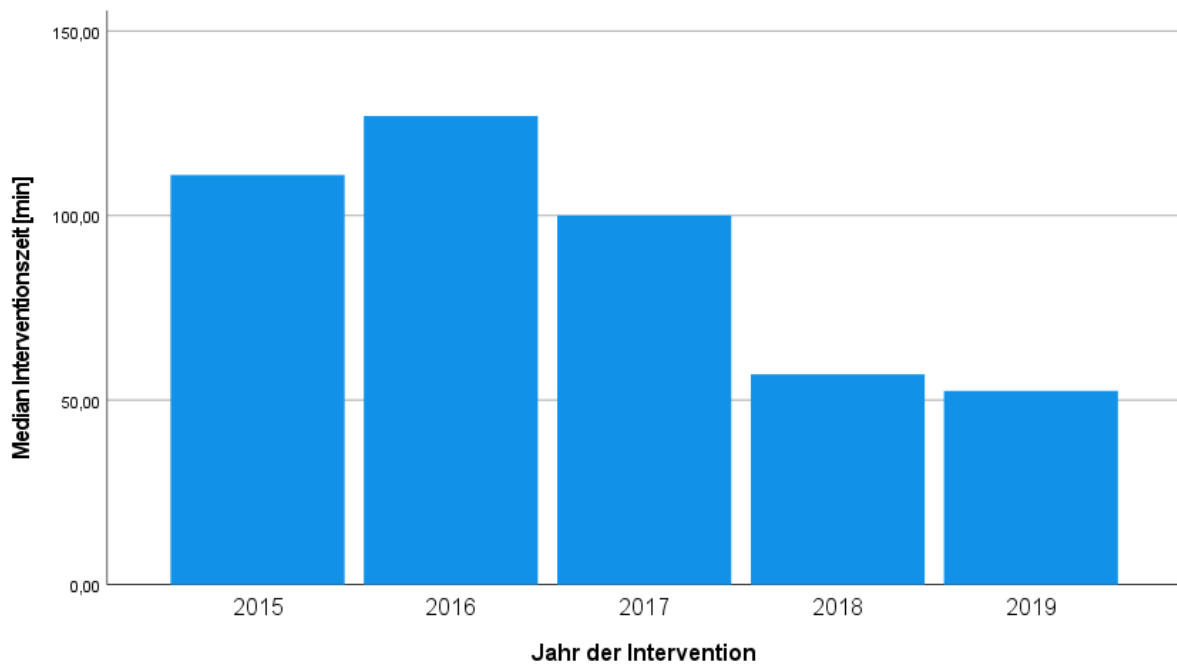
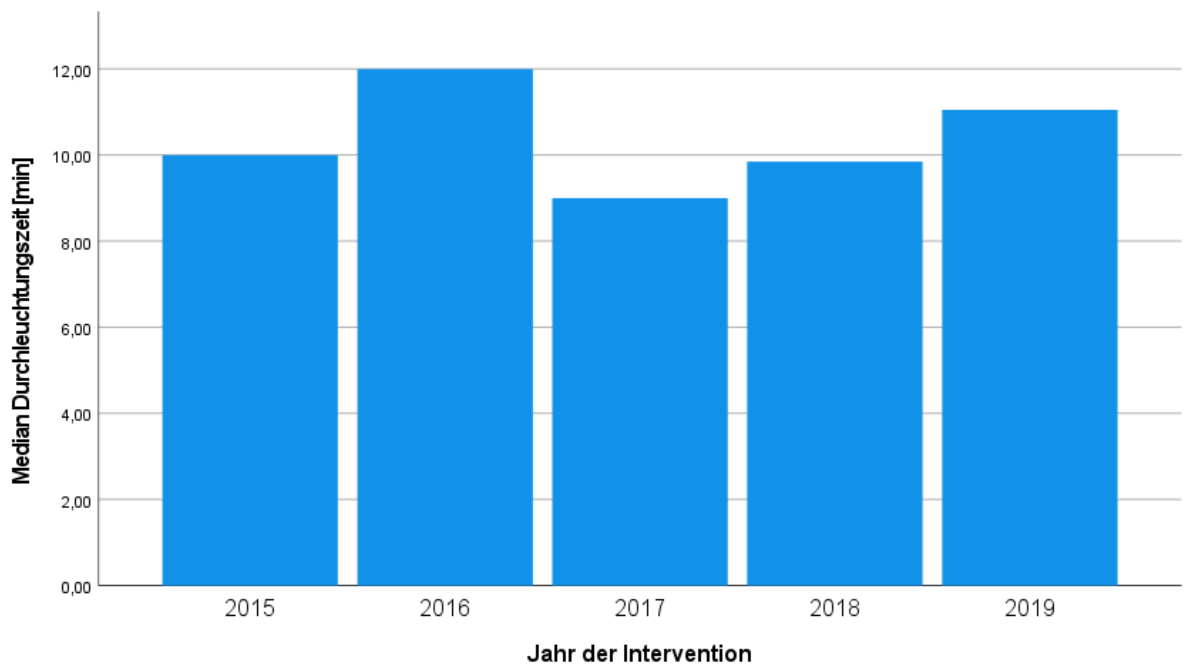


Abb. 4: Entwicklung der medianen Durchleuchtungszeit



Im Median betrug die Interventionszeit 82 Minuten. Über den Beobachtungszeitraum reduzierte sich diese jedoch von initial 111 Minuten auf 52,5 Minuten (Abb. 3). Im Gegensatz dazu blieb die Durchleuchtungszeit mit einer medianen Zeit von 10,2 Minuten bis auf eine leichte Schwankung über die Jahre unverändert (Abb. 4). Dafür verzeichnet die Entwicklung der entstandenen Strahlendosis während der Intervention

eine positive Tendenz. 2019 (1600 cGycm²) konnte eine Reduktion von 20,8 % gegenüber dem Vorwert 2015 (1267 cGycm²) erreicht werden (Abb. 5). Auch wurde bis zum letzten Untersuchungsjahr durch den Verfahrenswechsel weitestgehend auf den Einsatz von Kontrastmittel verzichtet (Abb. 6).

Abb. 5: Entwicklung der medianen Strahlendosis

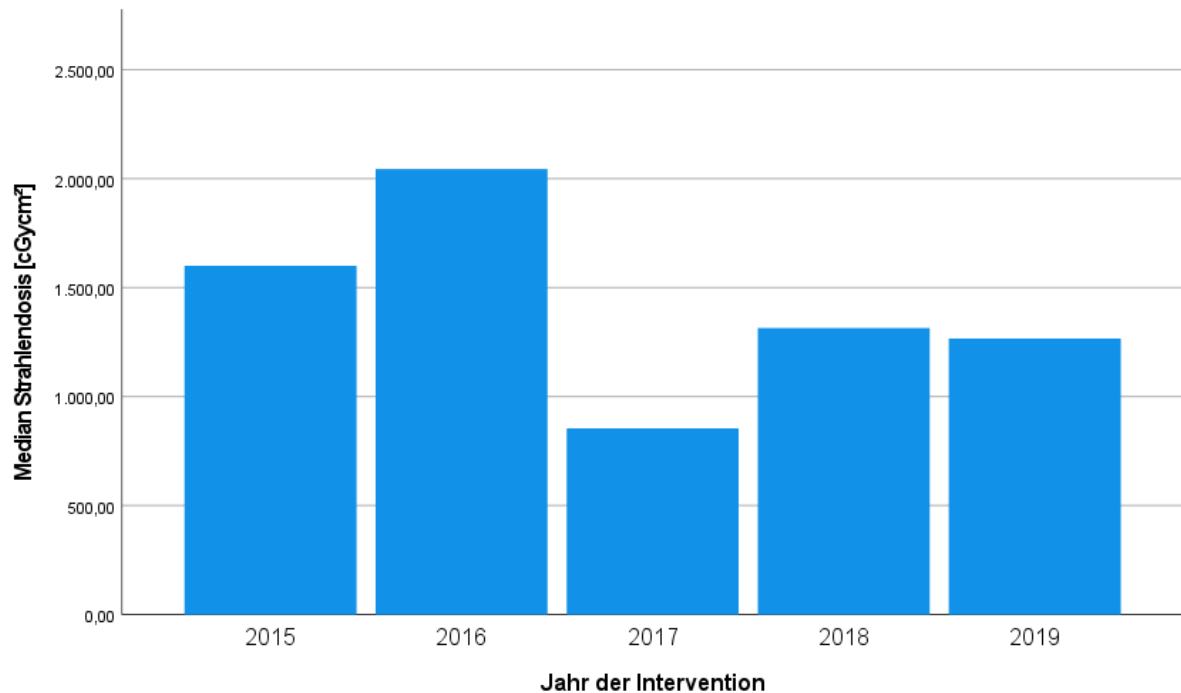
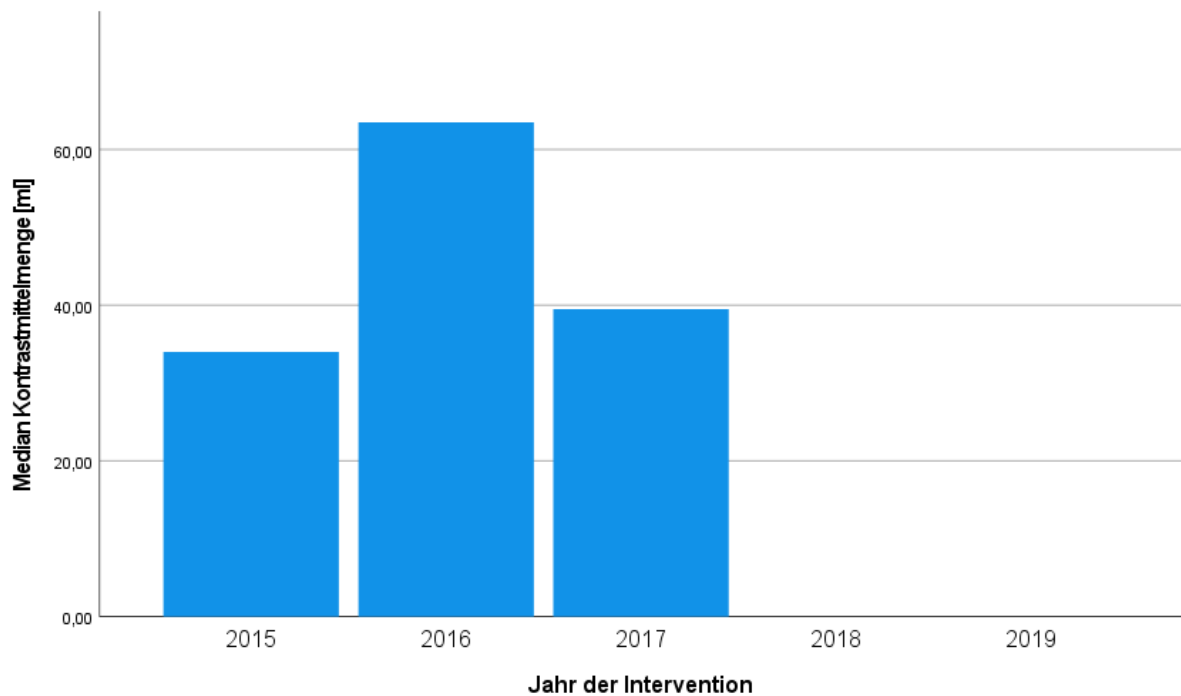


Abb. 6: Entwicklung der medianen Kontrastmittelmenge



Erfreulicherweise traten Komplikationen während beziehungsweise unmittelbar nach dem Eingriff in nur seltenen Fällen auf (4%). Dazu gehörten eine stärkere Blutung an der venösen Punktionsstelle, zwei Perikardtamponaden, vier Perikardergüsse und eine systemische Embolisation des Occluder. Bis auf Letzteres konnten alle Eingriffe dennoch erfolgreich beendet und die Komplikationen behandelt werden. In dem zuletzt genannten Fall konnte das Device mithilfe der Gefäßchirurgen wiedergewonnen werden, ohne das weitere Schäden für den Patienten auftraten. Direkt nach Implantation des Occluder und Rückzug des Kathetersystems zeigte sich in einigen wenigen Fällen noch ein Restfluss im Vorhofohr (3,1%) und Vorhofseptumshunt (6,7%) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Komplikationen, Restfluss, Vorhofseptumshunt

Komplikation während Intervention	keine	190 (96,0%)
	Starke Blutung	1 (0,5%)
	Infektion	0 (0,0%)
	Perikardtamponade	2 (1,0%)
	Perikarderguss	4 (2,0%)
	Device Embolisation	1 (0,5%)
	Schlaganfall	0 (0,0%)
	Tod	0 (0,0%)
	Geräteassoziierte Thrombenbildung	0 (0,0%)
	Restfluss im Herzohr (n = 195)	nein
ja		6 (3,1%)
Vorhofseptumshunt nach Intervention (n = 195)	keiner	182 (93,3%)
	links-rechts	9 (4,6%)
	rechts-links	1 (0,5%)
	bidirektional	3 (1,5%)
	nicht näher klassifiziert	0 (0,0%)

Absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit)

Nach erfolgreich durchgeführter LAAO konnte bei 65,8% aller Patienten postinterventionell auf eine Antikoagulation mit OAK verzichtet werden. In 4,1% der Fälle reichte eine Monotherapie durch P2Y12-Rezeptorantagonisten aus. Die meisten Patienten wurden mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung aus der Klinik entlassen. Ein Bruchteil der Patienten (5,2%) erhielt weiterhin eine Triple-Therapie mit DAPT und OAK (Tabelle 12).

Tabelle 12: postinterventionelle gerinnungshemmende Medikation

		OAK nach Intervention		
		nein	ja	Gesamt
APT nach Intervention	keine	0 (0,0%)	21 (10,9%)	21 (10,9%)
	ASS	0 (0,0%)	4 (2,1%)	4 (2,1%)
	P2Y12-RA	8 (4,1%)	31 (16,1%)	39 (20,2%)
	DAPT	119 (61,7%)	10 (5,2%)	129 (66,8%)
	Gesamt	127 (65,8%)	66 (34,2%)	193 (100,0%)

4.1.3 Nachuntersuchung

Von allen 194 erfolgreich durchgeführten LAAO konnte bei 161 Patienten (83,0%) eine Kontrolluntersuchung oder weitere Informationen bezüglich des Gesundheitszustandes des Patienten nach Intervention erhoben werden. Die im Median vergangene Zeit bis zur erneuten Vorstellung betrug 39 Tage (Tabelle 13).

Tabelle 13: Patienten zur Nachuntersuchung

	Nein	33 (17,0%)
Follow-up	Ja	161 (83,0%)
Vergangene Zeit seit Intervention		39,00

Absolute Häufigkeiten (relative Häufigkeiten); Median

Bis zum Zeitpunkt der erneuten Vorstellung traten in der überwiegenden Mehrheit der Fälle keine schwerwiegenderen Komplikationen auf (94,3%). In den wenigen betroffenen Fällen trat ein stärkeres Blutungsereignis und ein Perikarderguss im Verlauf auf. Fünf Patienten verstarben im Nachbeobachtungszeitraum ohne Angabe eines Bezugs zur Intervention. Bei zwei Patienten fand sich eine Thrombenbildung auf dem Occluder in der Echokardiographie. Von allen restlichen Fällen gaben dennoch acht Patienten (5,4%) an, eine kleinere, nicht Blutbild-verändernde Blutungen gehabt zu haben. Während der Echokardiographie konnte bei fast einem Fünftel der dokumentierten Untersuchungen ein Restfluss im Herzohr festgestellt werden (18,1%). Ein Vorhofseptumshunt zeigte sich in 14,1% der Fälle (Tabelle 14).

Tabelle 14: Komplikationen, Restfluss, Vorhofseptumshunt im Follow-Up

Komplikation nach Intervention (n = 157)	keine	148 (94,3%)
	Starke Blutung	1 (0,6%)
	Infektion	0 (0,0%)
	Perikardtampnade	0 (0,0%)
	Perikarderguss	1 (0,6%)
	Device Embolisation	0 (0,0%)
	Schlaganfall	0 (0,0%)
	Tod	5 (3,2%)
	Geräteassoziierte Thrombenbildung	2 (1,3%)
	Restfluss im LA während FU (n = 149)	nein
ja		27 (18,1%)
Vorhofseptumshunt während FU (n = 149)	keiner	128 (85,9%)
	links-rechts	11 (7,4%)
	rechts-links	2 (1,3%)
	bidirektional	3 (2,0%)
	nicht näher klassifiziert	5 (3,4%)
Unkomplizierte Blutung (n = 148)	Ja	8 (5,4%)

Absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit)

4.1.4 Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung

Um im folgenden Abschnitt geeignete statistische Tests für einen Gruppenvergleich zu wählen, folgt vorerst die Untersuchung der intervallskalierten Variablen auf Normalverteilung.

Tabelle 15: Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung

	Signifikanz
Alter	< 0,001
BMI	< 0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASc	< 0,001
HAS-BLED	< 0,001
Durchleuchtungszeit	< 0,001
Strahlendosis	< 0,001
Kontrastmittelmenge	< 0,001
Interventionszeit	< 0,001

Hier zeigt sich, dass alle intervallskalierten Variablen nicht normalverteilt sind ($p < 0,001$). Zur Auswertung des Gruppenvergleichs werden bevorzugt nicht-parametrische Tests verwendet.

4.2 Gruppenvergleich der bildgebenden LAAO-Steuerung

4.2.1 Deskriptive Statistik

Zunächst folgt der Vergleich der Patientenkollektive. Es werden 85 Patienten, die mit einer transösophagealen und angiographischen Steuerung interveniert wurden, mit 113 Patienten mit reiner transösophagealen Steuerung verglichen.

Tabelle 16: Deskriptive Statistik „TEE & Angio“ versus „TEE“

		Führung/Steuerung		Sig.*
		TEE & Angio (n = 85) ^o	TEE (n = 113) ^o	
Alter		77,00 (± 8,2)	78,36 (± 6,8)	p > 0,05**
BMI [kg/m ²]		27,19 (± 6,12)	27,04 (± 4,48)	p > 0,05**
Geschlecht	Männlich	52 (60,9%)	79 (69,9%)	p > 0,05**
	Weiblich	33 (38,8%)	34 (30,1%)	
HAS-BLED-Score		3,91 (± 1,01)	3,75 (± 1,07)	p > 0,05**
CHA2DS2-VASc-Score		4,65 (± 1,59)	5,08 (± 1,35)	p < 0,05**
Durchleuchtungszeit [min]		13,43 (± 8,09)	11,89 (± 6,33)	p > 0,05
Strahlendosis [cGycm ²]		2651,25 (± 2409,48)	1621,03 (± 1553,01)	p < 0,001
Kontrastmittelmenge [ml]		67,70 (± 61,66)	0,00 (± 0,00)	p < 0,001
Interventionszeit [min]		115,44 (± 40,39)	69,46 (± 31,42)	p < 0,001
Recapture	Keine	55 (65,5%)	100 (88,5%)	p < 0,001
	Partiell	8 (9,5%)	1 (0,9%)	
	Voll	21 (25,0%)	12 (10,6%)	
Erfolg	Nein	4 (4,7%)	0 (0,0%)	p < 0,05
	Ja	81 (95,3%)	113 (100,0%)	
Komplikationen während Intervention	Nein	79 (92,9%)	111 (98,2%)	p > 0,05
Restfluss im Herzohr nach Intervention	Ja	6 (7,1%)	2 (1,8%)	
Vorhofseptumshunt nach Intervention	Nein	78 (95,1%)	111 (98,2%)	p > 0,05
Vorhofseptumshunt nach Intervention	Keiner	81 (98,8%)	101 (89,4%)	p < 0,05
	Links-rechts	0 (0,0%)	9 (8,0%)	
	Rechts-links	1 (1,2%)	0 (0,0%)	
	Bidirektional	0 (0,0%)	3 (2,7%)	
	Nicht näher klassifiziert	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Komplikationen nach Intervention	Nein	66 (98,5%)	82 (91,1%)	p > 0,05
Restfluss im Herzohr während FU	Ja	1 (1,5%)	8 (8,9%)	
FU	Nein	51 (79,7%)	71 (83,5%)	p > 0,05
	Keiner	13 (20,3%)	14 (16,5%)	
		56 (87,5%)	72 (84,7%)	p > 0,05

Vorhofseptumshunt während FU	Links-rechts	3 (4,7%)	8 (9,4%)
	Rechts-links	1 (1,6%)	1 (1,2%)
	Bidirektional	0 (0,0%)	3 (3,5%)
	Nicht näher klassifiziert	4 (6,3%)	1 (1,2%)

Mittelwert (\pm Standardabweichung); Absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit)

^oggf. abweichende Fallzahlen pro Variable, da teils unvollständige Dokumentation

*errechnet mittels Mann-Whitney-U-Test bzw. Exaktem Chi-Quadrat-Test, s.u.

**errechnet mittels t-Test (intervall) bzw. Chi-Quadrat-Test (kategorial)

In Tabelle 16 finden sich unter anderem die durchschnittlichen Werte von Alter, BMI, Geschlechtsaufteilung und Risiko-Scores. Hier zeigen sich in beiden Vergleichsgruppen gleiche Patienteneigenschaften in genannten Kategorien bis auf einen signifikanten Unterschied beim CHA₂DS₂-VASc-Score ($p < 0,05$) (Tabelle 16).

4.2.2 Primäre Zielgrößen: Vergleich der Interventionsdaten

Wie oben erwähnt folgt zunächst der Vergleich der Interventionsdaten mittels t-Test. Bis auf die Durchleuchtungszeit erfüllen die übrigen Variablen nicht die Bedingung der Varianzgleichheit ($p < 0,05$). Für diese wird der Wert des Welch-Tests zur Auswertung genommen (Tabelle 17).

Tabelle 17: t-Test der Interventionsdaten

	Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit
		Sig.	Sig. (2-seitig)
Durchleuchtungszeit [min]	Varianzen gleich	0,189	0,140
	Varianzen nicht gleich		0,153
Strahlendosis [cGycm ²]	Varianzen gleich	0,001	<0,001
	Varianzen nicht gleich		<0,001
Kontrastmittelmenge [ml]	Varianzen gleich	<0,001	<0,001
	Varianzen nicht gleich		<0,001
Interventionszeit [min]	Varianzen gleich	0,019	<0,001
	Varianzen nicht gleich		<0,001

Fett-markierte Werte gelten

Untere Werte entsprechen Welch-Test

Bezüglich der Durchleuchtungszeit zeigt sich zwischen den Gruppen kein Unterschied ($p > 0,05$). Hoch signifikante Unterschiede zwischen TEE/Angiographisch-gesteuerten

LAAO und TEE-gesteuerten LAAO zeigen sich hingegen bei der Strahlendosis, Kontrastmittelmenge und Interventionszeit ($p < 0,001$). Mit einer durchschnittlichen Interventionszeit von knapp 70 Minuten ist eine TEE-gesteuerte LAAO signifikant über 40 Minuten kürzer. Dazu ist die Strahlenbelastung einer LAAO mit zusätzlich angiographischer Führung deutlich höher und auf Kontrastmittel kann nicht verzichtet werden (Tabelle 16, Tabelle 17).

Zum Ausschluss von Ergebnisverzerrungen durch Ausreißer werden die Variablenwerte nochmals transformiert. Nach Umwandlung in Ränge ergeben sich die nachfolgenden neuen mittleren Rangwerte:

Tabelle 18: Ränge der Interventionsdaten

	Führung/Steuerung	Mittlerer Rang	Rangsumme
Durchleuchtungszeit [min]	TEE & Angio (n = 84)	103,57	8699,50
	TEE (n = 109)	91,94	10021,50
Strahlendosis [cGym ²]	TEE & Angio (n = 83)	114,05	9466,00
	TEE (n = 111)	85,13	9449,00
Kontrastmittelmenge [ml]	TEE & Angio (n = 63)	115,33	7266,00
	TEE (n = 84)	43,00	3612,00
Interventionszeit [min]	TEE & Angio (n = 84)	134,15	11268,50
	TEE (n = 112)	71,76	8037,50

Es folgt die Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests. Hier bestätigen sich die bereits durch den t-Test festgestellten hoch signifikanten Unterschiede in der Strahlendosis, Kontrastmittelmenge und Interventionszeit ($p < 0,001$). Weiterhin ergeben sich dennoch keine Unterschiede bezüglich der Durchleuchtungszeit (Tabelle 19).

Tabelle 19: Mann-Whitney-U-Test der Interventionsdaten

	Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Durchleuchtungszeit [min]	0,151	0,152
Strahlendosis [cGym ²]	<0,001	<0,001
Kontrastmittelmenge [ml]	<0,001	<0,001
Interventionszeit [min]	<0,001	<0,001

4.2.3 Recapture und Erfolg

Zum Vergleich kategorialer Variablen wird der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Da sich für mindestens eine Variable bei dem Vergleich der Recapture- und Erfolgshäufigkeit ein Erwartungswert unter fünf ergibt, wird zusätzlich noch ein exakter Test mittels SPSS durchgeführt werden. Für die Erfolge ergibt sich ein leicht signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den Methoden. Beim Recapture zeigt sich sogar ein hoch signifikanter Unterschied. Beides ist zugunsten der TEE-gesteuerten LAAO ($p < 0,001$) (Tabelle 20).

4.2.4 Komplikationen, Restfluss im Vorhofohr und Vorhofseptumshunt

Zuletzt wird erneut der Chi-Quadrat-Test für unmittelbar (post-)interventionell und bis zur Nachuntersuchung aufgetretene Komplikationen und echokardiographisch erhobene Zielgrößen angewandt. Da auch hier bei den zu untersuchenden Variablen jeweils mindestens ein Erwartungswert unter fünf liegt, mit Ausnahme des Restflusses im Herzohr nach der Intervention, werden wiederholt exakte Tests durch SPSS durchgeführt. Für die Anzahl der insgesamt aufgetretenen Komplikationen und des Restflusses im Vorhofohr ergibt sich ein exaktes Signifikanzniveau von $p > 0,05$ und damit kein Vorteil der einen gegenüber der anderen Steuerungsmethode. Dies gilt jedoch nicht für die Anzahl der Recapture ($p < 0,001$), der Erfolgsrate ($p < 0,05$) und für durch Vorhofseptumpunktion aufgetretenen Shunts ($p < 0,05$). Während unter TEE- und angiographischer Führung ein Drittel der Fälle (34,5 %) einen Rückzug des Occluder bedurften, war dies nur in 11,5 % der Fälle bei der reinen TEE-Steuerung notwendig. Auch die Erfolgsrate von 100 % bei einfacher, sonographischer Steuerung steht hier signifikant einer Rate von 95,3 % gegenüber. Bezüglich der Vorhofseptumshunts scheinen hier dennoch signifikant mehr Kurzschlüsse direkt nach Intervention bei TEE-gesteuerten LAAO (9,7 %) als bei kombiniert TEE/Angiographisch-gesteuerten LAAO (1,2 %) festgestellt worden seien. Dieser Unterschied kann jedoch in der Nachuntersuchung nicht mehr festgestellt werden ($p > 0,05$) (Tabelle 16, Tabelle 20).

Tabelle 20: Exakter Chi-Quadrat-Test kategorialer Variablen

	Pearson-Chi-Quadrat-Test	
	Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Recapture	<0,001	<0,001**
Erfolge	0,020	0,033*
Komplikationen (Intervention)	0,061	0,077
Komplikationen (Nachuntersuchung)	0,049	0,079
Restfluss im Herzohr (Intervention)	0,215	0,404
Restfluss im Herzohr (Nachuntersuchung)	0,547	0,668
Vorhofseptumshunt (Intervention)	0,015	0,004*
Vorhofseptumshunt (Nachuntersuchung)	0,182	0,171

Hinweis: Aufgrund dichotomer und damit oft gleicher Variablenwerte kann sowohl die asymptotische als auch exakte Signifikanz gewertet werden.

*signifikant auf $p < 0,05$

**signifikant auf $p < 0,001$

4.3 Propensity-Score-Matching

Schließlich wird zum Ausschluss eines Einflusses durch die Störfaktoren Alter, BMI, Geschlecht, CHA₂DS₂-VASc-Score, HAS-BLED-Score und Occluder ein Propensity-Score-Matching durchgeführt mit einer Abgleichstoleranz von 0,2. Durch das Abgleichen der Occluder lassen sich auch Verzerrungen durch Untersuchererfahrung über die Zeit ausgleichen, da gegen Ende vermehrt der Amplatzer Amulet im Gegensatz zu anfangs genutztem Watchman eingesetzt wurde. Nach erfolgreichem Matching nach genannten Kriterien ergeben sich 55 Patientenpaare zwischen TEE/Angio- und TEE-gesteuerten LAAO (Tabelle 21).

Tabelle 21: Deskriptive Statistik „TEE & Angio“ versus „TEE“ (Matched)

		Führung/Steuerung		
		TEE & Angio (n = 55) ^o	TEE (n = 55) ^o	Sig.*
Alter		77,42 (±7,42)	77,71 (±6,97)	p > 0,05**
BMI [kg/m ²]		27,33 (±6,13)	27,15 (±4,86)	p > 0,05**
Geschlecht	Männlich	35 (63,6%)	37 (67,3%)	p > 0,05**
	Weiblich	20 (36,4%)	18 (32,7%)	
HAS-BLED-Score		3,98 (±0,95)	3,95 (±1,11)	p > 0,05**
CHA2DS2-VASc-Score		4,69 (±1,55)	5,05 (±1,37)	p > 0,05**
Durchleuchtungszeit [min]		13,80 (±7,77)	11,04 (±4,11)	p > 0,05
Strahlendosis [cGycm ²]		2634,66 (±2460,18)	1468,49 (±1046,81)	p < 0,05
Kontrastmittelmenge [ml]		60,37 (±51,53)	0,00 (±0,00)	p < 0,001
Interventionszeit [min]		119,26 (±43,15)	74,80 (±31,84)	p < 0,001
Recapture	Nein	38 (69,1%)	47 (85,5%)	p > 0,05
	Partiell	5 (9,1%)	1 (1,8%)	
	Voll	12 (21,8%)	7 (12,7%)	
Erfolg	Nein	2 (3,6%)	0 (0,0%)	p > 0,05
	Ja	53 (96,4%)	55 (100,0%)	
Komplikation während Intervention	Nein	49 (89,1%)	54 (98,2%)	p > 0,05
	Ja	6 (10,9%)	1 (1,8%)	
Restfluss im Herzohr nach Intervention	Nein	51 (94,4%)	54 (98,2%)	p > 0,05
	Ja	3 (5,6%)	1 (1,8%)	
Vorhofseptumshunt nach Intervention	Keiner	54 (100,0%)	48 (87,3%)	p < 0,05
	Links-rechts	0 (0,0%)	5 (9,1%)	
	Rechts-links	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Bidirektional	0 (0,0%)	2 (3,6%)	
	Nicht näher klassifiziert	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Komplikation bis FU	Nein	41 (100,0%)	42 (85,7%)	p < 0,05
	Ja	0 (0,0%)	7 (14,3%)	
Restfluss im Herzohr während FU	Nein	33 (82,5%)	34 (75,6%)	p > 0,05
	Ja	7 (17,5%)	11 (24,4%)	
Vorhofseptumshunt während FU	Keiner	36 (90,0%)	37 (82,2%)	p > 0,05
	Links-rechts	2 (5,0%)	5 (11,1%)	
	Rechts-links	0 (0,0%)	1 (2,2%)	
	Bidirektional	0 (0,0%)	1 (2,2%)	
	Nicht näher klassifiziert	2 (5,0%)	1 (2,2%)	

Mittelwert (± Standardabweichung); Absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit)

^oggf. abweichende Fallzahlen pro Variable, da teils unvollständige Dokumentation

*errechnet mittels Mann-Whitney-U-Test bzw. Exaktem Chi-Quadrat-Test, s.u.

**errechnet mittels t-Test (intervall) bzw. Chi-Quadrat-Test (kategorial)

4.3.1 Änderungen der Interventionsdaten

Zur erneuten Untersuchung der Interventionsdaten werden direkt die Ränge der Variablenwerte ermittelt. Es ergeben sich folgende transformierte mittleren Ränge:

Tabelle 22: Ränge der Interventionsdaten (Matched)

	Führung/Steuerung	Mittlerer Rang	Rangsumme
Durchleuchtungszeit [min]	TEE & Angio (n = 54)	58,84	3177,50
	TEE (n = 53)	49,07	2600,50
Strahlendosis [cGym ²]	TEE & Angio (n = 53)	62,30	3302,00
	TEE (n = 54)	45,85	2476,00
Kontrastmittelmenge [ml]	TEE & Angio (n = 38)	57,99	2203,50
	TEE (n = 39)	20,50	799,50
Interventionszeit [min]	TEE & Angio (n = 54)	71,54	3763,00
	TEE (n = 55)	38,76	2132,00

Es wird erneut ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die signifikanten Vorteile einer TEE-gesteuerten LAO gegenüber der TEE/Angiographisch-gesteuerten LAO bezüglich der Strahlendosis ($p < 0,05$), Kontrastmittelmenge und Interventionszeit ($p < 0,001$) bleiben auch nach dem Matching bestehen (Tabelle 23).

Tabelle 23: Mann-Whitney-U-Test der Interventionsdaten (Matched)

	Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Durchleuchtungszeit [min]	0,103	0,103
Strahlendosis [cGym ²]	0,006	0,006
Kontrastmittelmenge [ml]	<0.001	<0.001
Interventionszeit [min]	<0.001	<0.001

4.3.2 Recapture und Erfolg

Auch diesmal wird aufgrund mindestens eines Erwartungswertes unter fünf der exakte Chi-Quadrat-Test für die Recapture- und Erfolgshäufigkeiten durchgeführt. Es zeigen sich nach PSM keine Unterschiede mehr zwischen den Steuerungsmöglichkeiten bezüglich des Recaptures und Erfolges ($p > 0,05$) (Tabelle 24).

4.3.3 Komplikationen, Restfluss im Vorhofohr und Vorhofseptumshunt

Im Hinblick auf Komplikationen während der Prozedur wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt ($p > 0,05$). Dennoch treten signifikant häufiger Komplikationen während des Nachuntersuchungsintervall bei der Kohorte mit einfacher sonographischer Führung auf ($p < 0,05$). Auch im Vorfeld können bei TEE-gesteuerten LAAO direkt nach der Prozedur signifikant mehr Septumshunts festgestellt werden ($p < 0,05$). Dieser Unterschied lässt sich jedoch in der Nachuntersuchung gegenüber der kombiniert TEE/Angiographischen-Steuerung nicht mehr finden ($p > 0,05$) (Tabelle 24).

Tabelle 24: Exakter Chi-Quadrat-Test kategorialer Variablen (Matched)

	Pearson-Chi-Quadrat-Test	
	Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Recapture	0,085	0,096
Erfolge	0,154	0,495
Komplikationen (Intervention)	0,051	0,113
Komplikationen (Nachuntersuchung)	0,012	0,015*
Restfluss im Herzohr (Intervention)	0,299	0,363
Restfluss im Herzohr (Nachuntersuchung)	0,434	0,596
Vorhofseptumshunt (Intervention)	0,025	0,013*
Vorhofseptumshunt (Nachuntersuchung)	0,501	0,576

Hinweis: Aufgrund teils dichotomer und damit oft gleicher Variablenwerte kann sowohl die asymptotische als auch exakte Signifikanz gewertet werden.

*signifikant auf $p < 0,05$

Die Aufschlüsselung der Komplikationen in der Nachuntersuchungsperiode zeigt Tabelle 25.

Tabelle 25: Komplikationen periprozedural und bis zur Nachuntersuchung (Matched)

		TEE & Angio	TEE
Komplikationen während Intervention	Keine	49 (89,1%)	54 (98,2%)
	Starke Blutung	1 (1,8%)	0 (0,0%)
	Infektion	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Perikardtamponade	0 (0,0%)	1 (1,8%)
	Perikarderguss	4 (7,3%)	0 (0,0%)
	Device Embolisation	1 (1,8%)	0 (0,0%)
	Schlaganfall	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Tod	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Geräteassoziierte Thrombenbildung	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Komplikationen nach Intervention ^o	Keine	41 (100,0%)
Starke Blutung		0 (0,0%)	1 (2,0%)
Infektion		0 (0,0%)	0 (0,0%)
Perikardtamponade		0 (0,0%)	0 (0,0%)
Perikarderguss		0 (0,0%)	1 (2,0%)
Device Embolisation		0 (0,0%)	0 (0,0%)
Schlaganfall		0 (0,0%)	0 (0,0%)
Tod		0 (0,0%)	3 (6,1%)
Geräteassoziierte Thrombenbildung		0 (0,0%)	2 (4,1%)

^oggf. abweichende Fallzahlen pro Variable, da teils unvollständige Dokumentation

5 Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit verfolgte das Ziel, durch Vergleich der bildgebenden Steuerung und Kontrolle während des interventionellen Verschlusses des Vorhofohrs die Prozedurzeit, die Menge der Verbrauchsmaterialien und der radioaktiven Belastung des Patienten und Behandlers zu optimieren sowie die Sicherheit und Effektivität einer TEE-gesteuerten und kontrastmittelfreien LAAO zu belegen. Dafür erfolgte die Auswertung der Patientendaten aus dem Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz, die zwischen Anfang Januar 2015 und Ende Juni 2019 eine LAAO erhielten. Es handelt sich um eine retrospektive single-center Kohortenstudie. Mit einem durchschnittlichen Alter von 77,8 Jahren und überwiegend männlichen Patienten (66,2 %) ähnelte die vorliegende Populationsgruppe denen der größeren Zulassungs- und Registerstudien des Watchman Occluder wie der PROTECT AF und PREVAIL-Studie. Mit einer Prävalenz von 30,8 % bezüglich des Vorliegens einer Herzinsuffizienz, 96,5 % an arterieller Hypertonie erkrankten Probanden, fast einem Drittel Diabetiker und 29,3 % der Patienten mit stattgefundenem Schlaganfall handelte es sich hier um ein deutlich kardiovaskulär vorerkranktes Kollektiv mit einem stark erhöhtem Schlaganfallrisiko nach CHA₂DS₂-VASc-Score. Ähnliche Patienteneigenschaften zeigten sich unter anderem in der PREVAIL-Studie, dem dazugehörigen CAP2-Register und der europäischen EWOLUTION-Studie. Dennoch war aufgrund des single-center Designs die Populationsgröße hier geringer. Interessanterweise zeigte unser Patientenkollektiv als Alleinstellungsmerkmal im HAS-BLED-Score ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko (Tabelle 26).

Ein weiterer Vergleich der Daten wird mit den Studien durchgeführt, die eine ähnliche Fragestellung verfolgten (Tabelle 27). Die ersten gefundenen Daten bezüglich der Fragestellung, ob eine rein TEE-gesteuerte LAAO ohne den Einsatz von Kontrastmittel genauso sicher sei wie eine konventionelle LAAO, wurden in Form einer unizentrischen Studie von Sedaghat et al. 2019 am Universitätsklinikum Bonn veröffentlicht (134). Von März 2015 bis Juli 2017 wurde bei 20 Patienten auf den Einsatz von Kontrastmittel aufgrund schon bekannter oder wahrscheinlich dadurch induzierter Niereninsuffizienzen verzichtet. Diese Gruppe wurde mit konventionell am Klinikum durchgeführten LAAO verglichen. Die Untersucher führten ein Propensity-Score-Matching durch. Als Basiskovariaten wurde das Geschlecht, das Alter, der BMI,

der CHA₂DS₂-VASc-Score, die LVEF und die Gerätegröße verwendet. Als Gerät kam nur der Amplatzer Amulet zum Einsatz. Die Alters- und Geschlechtsstruktur lässt sich mit dieser Studie vergleichen. Bei den Vorerkrankungen fehlen jedoch Daten bezüglich der Diagnose einer Herzinsuffizienz und der Schlaganfall/TIA-Anamnese. Dennoch ist die Prävalenz arterieller Hypertonien vergleichbar hoch, während ein Diabetes mellitus seltener zu finden ist. Die CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Scores sind trotz ähnlicher Patientenstruktur niedriger als in der Mainzer Studie (134). Die Ursache dafür lässt sich wahrscheinlich mit den fehlenden Daten zur Herzinsuffizienz und zu Schlaganfällen erklären.

Saad et al. veröffentlichten ein Jahr später ihre Daten aus dem Albany Medical Center (131). Zwischen den Jahren 2016 bis 2019 wurde bei zwölf Patienten mit ausschließlicher transösophagealer Echokardiographie ein Watchman Device implantiert. Dieses Verfahren wurde ebenso aufgrund von bekannten fortgeschrittenen Niereninsuffizienzen oder Kontrastmittelallergien gewählt. Die Altersstruktur und Vorerkrankungen sind mit den vorliegenden Daten ähnlich. Dennoch scheint die deutlich kleinere, amerikanische Studienpopulation ein noch höheres Risiko für Schlaganfälle und Blutungsereignissen zu haben (131).

Eine ebenso kleinere Studie von Zhao et al. 2019 verzichtete im Gegensatz zur vorliegenden Studie zusätzlich auf den Einsatz einer Röntgendurchleuchtung. Ziel dieser single-center Studie war es, die Sicherheit und Effektivität einer komplett strahlen- und kontrastmittelfreien LAAO zu belegen. Benutzt wurde hier ausschließlich der LAmbre Occluder. Bei den 14 Patienten, die sich von März bis November 2018 vorstellten, handelt es sich um ein deutlich jüngeres Kollektiv mit ähnlicher Geschlechtsverteilung. Die niedrigeren CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Score lassen sich mit dem geringeren Alter und den vermutlich dadurch reduzierten Vorerkrankungen erklären (133).

Zuletzt veröffentlichten Huang et al. 2022 ihre Ergebnisse aus den Jahren 2020 bis 2021 mit einer Studiengröße von 32 Patienten (132). Auch hier wurde die Frage verfolgt, ob eine TEE-gesteuerte LAAO ohne Angiographie und zusätzlich ohne Durchleuchtung sicher und anwendbar sei. Die Kollegen benutzten an ihrem Zentrum einen PushMed Laces® LAA Occluder, der in der vorliegenden Arbeit keine Anwendung fand. Es stellte sich dazu ein nochmals jüngeres Patientenkollektiv zur Intervention vor. Die Geschlechterverteilung war auch hier im gleichen Verhältnis. Insgesamt zeigt sich wiederholt eine weniger kardiovaskulär vorerkrankte Population

mit niedrigeren Risiko-Scores, was aufgrund des geringeren Durchschnittsalters plausibel ist (132).

Entscheidend für die Indikationsstellung zur LAAO waren in unserer Studie in summierten 62,6 % der Fälle stattgefunden und rezidivierende Blutungsereignisse. Bei weiteren 26,3 % der Patienten konnte aufgrund ihrer Anamnese und des HAS-BLED-Scores die Indikation wegen eines erhöhten Blutungsrisikos unter Antikoagulation gestellt werden. Die verbliebenen Fälle hatten zum Teil hier nicht näher klassifizierte Kontraindikationen für eine Antikoagulation oder andere hier nicht näher beschriebene Indikationen (Tabelle 8). Im europäischen Vergleich werden Blutungsereignisse unter Antikoagulation als zweithäufigste Indikation zur LAAO in Betracht gezogen (69 % der Kliniken). Führende Indikation, die von 88% der Kliniken für ein interventionellen Vorhofohrverschluss in Frage kommt, ist die absolute Kontraindikation für eine OAK. Auf dem dritten Platz liegt das alleinige, hohe Blutungsrisiko, welches in 42 % der Zentren für die Indikationsstellung berücksichtigt wird (139).

Zusammenfassend sind die vorliegendem Patientendaten vergleichbar mit den großen Zulassungs- und Registerstudien des etablierten Watchman Occluders. Bezogen auf die Fragestellung hat diese Arbeit den Vorteil, erstmals eine größere Anzahl TEE-gesteuerten LAAO zu präsentieren und diese wie in der oben genannten Bonner Studie mit den zusätzlich angiographisch-gesteuerten Prozeduren des gleichen Zentrums nach PSM zu vergleichen. Dazu wurden die Herzohrverschlüsse auch mit mehr als einem Occluder Typ durchgeführt, was der klinischen Realität entspricht (140).

5.2 Sicherheit und Effektivität der LAAO

Am Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz lag die Erfolgsrate der LAA Occluder-Implantationen insgesamt bei 98,0 %. Periprozedurale Komplikationen traten in nur vier Prozent der Fälle auf. Dazu gehörten vier Perikardergüsse und zwei interventionsbedürftige Perikardtamponaden. Bei einem weiteren Patienten kam es an der Punktionsstelle der Vena femoralis während des Eingriffs zu einer größeren Blutung, welche jedoch zügig gestillt werden konnte. Zuletzt embolisierte während einer Intervention der Occluder. Dieser konnte mithilfe der Gefäßchirurgen aus der

Leistenarterie geborgen werden. Für den Patienten entstand bis auf einen verlängerten Krankenhausaufenthalt kein weiterer Schaden. Ein erneuter Versuch war von dem Patienten nicht gewünscht. Im Gruppenvergleich unterschieden sich die Steuerungsmethoden hinsichtlich der Erfolgs- und Komplikationsrate nicht voneinander ($p > 0,05$), auch wenn bei letzterer das Signifikanzniveau knapp verfehlt wurde (Tabelle 24).

Im Gegensatz zur PROTECT-AF-, CAP- und der PREVAIL-Studie zeigte sich eine höhere Erfolgsrate der LAAO an unserem Zentrum. Vergleichbar ist dieses Ergebnis mit der europäischen EWOLUTION-Studie. Während nur 89,5 % der Implantationen in der erst genannten Studie erfolgreich waren, konnten immerhin das zugehörige CAP-Register sich auf eine Quote von 95 % verbessern. Die PREVAIL-Studie verzeichnete 95,1 % gelungene Herzohrverschlüsse. Bezüglich periprozedural aufgetretener Komplikationen gestaltet sich der Vergleich schwieriger, da diese in den jeweiligen Studien unterschiedlich definiert werden und nicht immer ausführlich dokumentiert werden. Die Rate an unerwünschten Ereignissen in der PROTECT AF-Studie war mit 12,4 % relativ hoch. Auch hier verbesserte sich die Rate in der CAP-Studie auf 4,6%. Im Gegenzug dazu waren Komplikationen mit einer Rate von 2,2 % in der PREVAIL-Studie sogar eher sehr selten. Die EWOLUTION-Studie reiht sich mit 3,2% im Mittelfeld ein (109, 110, 113). Eine genauere Aufgliederung und Gegenüberstellung einiger Komplikationen zeigt Tabelle 28.

Die kleineren Studien von Sedaghat et al 2019, Zhao et al. 2019, Saad et al. 2020 und Huang et al. 2022 mit ausschließlich TEE-gesteuerten LAAO ohne Angiographie verzeichneten eine Erfolgsquote von jeweils 100 %. Auch wenn laut den Autoren keine größeren Komplikationen bezüglich der Prozedur aufgetreten sind, fallen die berichteten unerwünschten Ereignisse dennoch auch aufgrund der kleinen Fallzahlen stärker ins Gewicht. Auf die Ergebnisse bezüglich der Erfolge und Komplikationen, die aufgrund der kleineren Probandenzahl eine tendenziell verringerte Aussagekraft haben, weisen die Untersucher in den Studien hin. Dennoch wird die Sicherheit des Verfahrens betont (131-134). Im Vergleich dazu schnitt unsere Arbeit mit einer periprozeduralen Komplikationsrate von vier Prozent sehr gut ab (Tabelle 29).

Im Median stellten sich die Mainzer Patienten 39 Tage nach Vorhofohrverschluss wieder vor. Von 83,0 % der Patienten lagen Daten bezüglich des weiteren

gesundheitlichen Verlaufs vor (Tabelle 13). Im Zeitraum seit Implantation traten erfreulicherweise bei keinem Patienten Schlaganfälle oder TIA auf. Auch gab es keine erneute Embolisation eines Occluder. Bei zwei Patienten zeigte sich im TEE eine Thrombenbildung (1,3 %) auf dem Occluder und ein Patient hatte zwischenzeitlich eine größere Blutung erlitten (0,6%) (Tabelle 14). Bei allen drei Patienten erfolgte die Anpassung der Antikoagulation. Aufgrund der Occluder-Thromben wurde die OAK verlängert. Bezüglich der Blutung stellte sich heraus, dass der Patient postinterventionell noch eine DAPT mit OAK erhalten hatte. Die OAK wurde abgesetzt. Durch telefonische Rückfragen erfuhren die Kollegen, dass fünf Patienten innerhalb des Zeitraums verstorben seien (3,2%) (Tabelle 14). In der Gegenüberstellung beider hier untersuchter Kohorten zeigte sich zudem, dass die Steuerungsmethode keinen Einfluss auf die Erfolgs- und Komplikationswahrscheinlichkeit hat. Zwei Aspekte müssen hierbei jedoch erwähnt werden. Der erste betrifft die Rate an Vorhofseptumshunts. Diese traten zwar signifikant häufiger bei der sonographischen Führung nach Intervention auf ($p < 0,05$), dieser Unterschied lässt sich in der Follow-up-Untersuchung dagegen nicht mehr finden. Der zweite Aspekt bezieht sich auf die Komplikationen bis zur Nachuntersuchung. Den Daten zufolge begünstigte eine TEE-Steuerung im Verlauf das Auftreten unerwünschte Ereignisse ($p < 0,05$) (Tabelle 24). Schlüsselte man jedoch die Komplikationen auf, fällt auf, dass die drei Todesfälle wie oben erwähnt in dieser Kohorte vorkamen (Tabelle 25). Hier erfolgten keine Nachforschungen, sodass ein kausaler Zusammenhang im Nachhinein nicht festgestellt werden konnte. Dieser scheinbare Nachteil TEE-gesteuerter LAAO ist daher vorsichtig zu bewerten, da die Ergebnisse durch die gegebenenfalls natürlich aufgetretenen Ereignisse verzerrt sein könnten. Es braucht weitere Studien mit größeren Kohorten, um diesen Effekt zu untersuchen. Weiterhin wurde echokardiographisch bei insgesamt 18,1 % der Patienten ein Restfluss im Herzhohr festgestellt. Nähere Angaben zur Größe des Lecks neben den Occludern wurden nicht erhoben, da diese inkonsequent von den Untersuchern notiert wurden. Diese sollte bei zukünftigen Kontrolluntersuchungen regelmäßig festgehalten werden (Tabelle 14). Der Nachbeobachtungszeitraum der vorliegenden Patientendaten war mit im Median 39 Tagen zu kurz, um eine verlässliche Aussage über die langfristige Effektivität der LAAO zu treffen. Interessant wäre es gewesen, die Patienten mindestens nach sechs und zwölf Monaten erneut einzubestellen, wie es beispielsweise bei den großen Watchman-Studien erfolgte. Man hätte echokardiographisch erneut beurteilen können, ob es zur weiteren Thrombenbildung an den Geräten gekommen wäre und ob durch

Endothelisation über den Occluderschirm die Restflussrate am Gerät vorbei und im Herzohr abgenommen hätte. Dennoch konnte durch diese Arbeit gezeigt werden, dass der Verzicht auf eine angiographische Steuerung die Durchführbarkeit und die Sicherheit erfolgreicher Implantation nicht beeinflusst.

Ein besseres Urteil über die Schlaganfallprävention durch LAAO zeigten diesbezüglich Holmes et al. 2019 mit der Langzeitauswertung der CAP- und CAP2-Register nach ungefähr 50 Monaten. Verglichen mit der errechneten Wahrscheinlichkeit eines ischämischen Schlaganfalls nach CHA₂DS₂-VASc-Score innerhalb von 100 Patientenjahren erreichte CAP2 eine relative Risikoreduktion um 69 % auf 2,20 % und CAP sogar um 78 % auf 1,30 % (112). Das Auftreten Geräte-assoziiertes Thromben nach LAAO untersuchten Dukkipati et al. 2018 anhand der PROTECT AF-, PREVAIL-, CAP- und CAP2-Daten. In der ersten TEE-Kontrolluntersuchung nach 45 Tagen zeigte sich bei 0,8 % der Patienten eine DRT im Gegensatz zu 1,3 % der hier vorliegenden Daten. Bis zur 12-monatigen Nachuntersuchung erhöhte sich der Anteil jedoch auf 1,8 % der Patienten. Außerhalb des Studienprotokolls wurden zusätzliche 92 TEE durchgeführt, die zur Entdeckung weiterer 21 DRT führte. Von den insgesamt 65 Patienten mit Thromben auf Occludern erlitten ein Viertel über den Beobachtungszeitraum eine systemische Embolie oder einen ischämischen Schlaganfall (127). Diese Zahlen machen deutlich, wie wichtig eine strukturierte und regelmäßige Nachkontrolle der Patienten ist, um eine optimale Anpassung der gerinnungshemmenden Medikation vorzunehmen.

5.3 Interventionsdaten und Materialienverbrauch

Für die Jahre 2015 bis 2019 konnte ein deutlicher Trend bezüglich der Vorhofohrverschlüsse am Zentrum für Kardiologie festgestellt werden. Während anfangs aufgrund der vorhandenen Datenmenge zum Watchman Device dieses am häufigsten genutzt wurde und mittels TEE und Angiographie eingesetzt werden konnte, änderte sich der Ablauf der Prozedur über die Zeit. Schon 2017 wurde häufiger der Amplatzer Amulet verwendet und zunehmend nur durch TEE-Steuerung in Position gebracht. Dieses Verfahren nahm bis 2019 zu, sodass Angiographien und der Watchman fast nicht mehr zum Einsatz kamen (Abb. 1, Abb. 2). Parallel dazu ist zu

beobachten, dass die protokollierten Interventionszeiten, die Strahlendosis und Kontrastmittelmenge deutlich reduziert werden konnten (Abb. 3, Abb. 5, Abb. 6).

Die Entwicklung der Behandlungszeit lässt sich mit der zunehmenden Routine und Erfahrung der Behandler erklären. Auch die Vorerfahrungen mit unterschiedlichen Occludern kann als Grund dafür dienen (115). Die Reduktion der Interventionszeit, Strahlendosis und Kontrastmittelmenge scheint jedoch auch mit dem Verfahrenswechsel auf rein TEE-gesteuerte LAAO zusammenzuhängen. Im Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test der vier Parameter abhängig von der Steuerungsmethode (Angio/TEE vs. TEE) zeigten sich hoch signifikante Unterschiede zwischen Interventionszeit, Strahlendosis und Kontrastmittelmenge ($p < 0,001$) zugunsten der ausschließlich TEE-geführten Methode. Der Verzicht auf eine Angiographie führte zu einer Verringerung der Strahlendosis und Behandlungszeit um jeweils fast 40 %. Die Durchleuchtungszeit blieb hingegen unverändert (Tabelle 19).

Um auch hier auszuschließen, dass der vermehrte Einsatz von Amplatzer Amulet Occludern über die Zeit und Patienteneigenschaften diese Resultate beeinflusst haben könnten, wiederholten wir die Auswertung nach Durchführung des PMS. Es ergaben sich 55 Patientenpaare, die entweder mittels Watchman, Amulet oder LAmbre behandelt wurden. Bei weiteren verwendeten Occludern (Ultrasept, Occlutech) war die Fallzahl für einen Vergleich zu klein. Nach erneutem Mann-Whitney-U-Test bot die TEE-gesteuerte LAAO weiterhin einen Vorteil bezüglich der Interventionszeit (Reduktion von ca. 38 %), Strahlendosismenge (Reduktion von ca. 44 %) und wie erwartet der Kontrastmittelmenge (Tabelle 23).

Die Studien von Zhao et al. 2019, Saad et al. 2020 und Huang et al. 2022 untersuchten leider nicht die Auswirkung des eingesetzten bildgebenden Verfahrens auf prozedurale Größen wie Interventionszeit, Durchleuchtungszeit, Strahlendosis und Kontrastmittelmenge (131-133).

Im Gegensatz dazu ging die Studie von Sedaghat et al. 2019 aus dem Universitätsklinikum Bonn einen Schritt weiter. Ziel der Forscher war es, primär die Sicherheit und Effektivität einer Kontrastmittel-freien LAAO mit Vergleich zur konventionellen Methode zu belegen. Für die Interventionen wurde ausschließlich der Amplatzer Amulet verwendet. Zusätzlich wurden jedoch auch Daten des Herzkatheterlabors bezüglich der Prozedurzeit, der Kontrastmittelmenge, der Durchleuchtungszeit und der Strahlendosis festgehalten und zwischen den beiden Gruppen verglichen. Ebenso wie in der vorliegenden Studie erfolgte ein PSM mit einem Caliper von 0,2 und ein Verhältnis der Kohorten zueinander von eins zu eins.

Daher lässt sich diese Studie sehr gut mit unserer Arbeit vergleichen (134). Die Gegenüberstellung der Daten findet sich in Tabelle 30. Die Erfolgsquote beider Verfahren in den zwei Studien war erfreulicherweise mit bis zu 100% sehr hoch. Es zeigte sich auch bei Sedaghat et al. 2019 kein signifikanter Unterschied bezüglich periprozeduraler Komplikationen. Interessant wird der Vergleich zwischen den Mainzer und Bonner Kohorten, wenn es um die Interventionszeit, Durchleuchtungszeit und Strahlendosis geht. Auffällig ist die sich im Mittelwert stark unterscheidende Prozedurdauer.

Während für diese Arbeit die Daten aus dem Herzkatheterlaborprotokoll übernommen wurden, die von Ein- bis Ausschleusung des Patienten die Zeit angaben, ist es möglich, dass in der Vergleichsstudie die reine Interventionszeit notiert wurde. Leider gibt es hierfür keine einheitliche Vorgabe. Dennoch können die hoch signifikanten Differenzen der Behandlungszeiten gegenübergestellt werden ($p < 0,001$). Während an unserem Zentrum fast 45 Minuten Interventionszeit durch einen Verzicht auf den Kontrastmitteleinsatz gespart wurde, erreichen Sedaghat et al. sogar leicht über 50 Minuten. Interessanterweise zeigte sich dieser Unterschied von ungefähr fünf Minuten in der Durchleuchtungszeit wieder. Die in Mainz durchgeführten reinen TEE-gesteuerten LAAO waren im Gegensatz zu denen der Bonner Behandler um sechs Minuten länger. Die Differenz zwischen den Methoden war daher in Mainz verglichen mit fast 14 Minuten Durchleuchtungszeit bei zusätzlicher Angiographie nicht signifikant. In der Arbeit von Sedaghat et al. 2019 wurde in den Methoden hingegen erwähnt, dass auch bei Verzicht auf Kontrastmittel das Ziel zusätzlich sei, die Durchleuchtungszeit so kurz wie möglich zu halten. Es scheint, als wäre dies bei den Kollegen erfolgreicher gewesen. Der Unterschied war in der Bonner Studie mit leicht über sechs Minuten hoch signifikant ($p < 0,001$), während in dieser vorliegenden Arbeit das Signifikanzniveau für die Reduktion um fast drei Minuten nicht erreicht wurde ($p > 0,05$). Dennoch konnte die Strahlenbelastung auch in unserer Arbeit um fast die Hälfte reduziert werden ($p < 0,05$). Die Bonner Studie verzeichnet eine Einsparung von fast einem Drittel der Strahlendosis ($p < 0,001$) (134) (Tabelle 30).

Die Nachuntersuchung der Mainzer Patienten fand in der Regel innerhalb von 39 Tagen statt. Im Gegensatz dazu fand die Vorstellung der Bonner Probanden erst nach zwei bis drei Monaten statt (134). Bezüglich der zu dem Zeitpunkt erhobenen echokardiographischer Befunde unterscheiden sich die Ergebnisse der beiden Studien. Wichtig gilt hier anzumerken, dass zwischen den Steuerungsverfahren keine

signifikanten Unterschiede in den erhobenen Daten der Follow-up Untersuchungen festgestellt werden konnten. Auf Mainzer Seite fanden sich bei insgesamt zwei Patienten (2,2 %) thrombotische Auflagerungen auf dem Device, genauso wie bei zwei Bonner Patienten (5,6 %). Im Verhältnis zu der Gesamtzahl der Patienten traten DRT mehr als doppelt so häufig bei den Bonner Kollegen auf, was mit der längeren Dauer bis zur Wiedervorstellung zusammenhängen könnte. Während in unserer Studie noch bei 18 Patienten (21,2 %) ein Fluss im Herzohr echokardiographisch dargestellt werden konnte, waren es in der Vergleichsstudie nur noch drei betroffene Patienten (8,3 %). Gegebenenfalls könnten hier stattgefundenene Endothelisationen über den Schirm der Devices diese Unterschiede erklären. Eine Auswertung kardialer CT-Angiographien von Agudelo et al. 2021 zielte darauf ab, mehr Informationen über den Mechanismus des Restflusses im Vorhofohr zu erlangen. Die Autoren kamen interessanterweise zu der Erkenntnis, dass ein vollständiger Verschluss ohne Restfluss im Herzohr nach LAAO mit kleineren Auflagerungen auf dem Occluder assoziiert ist. Sie vermuteten, dass diese im Rahmen eines gutartigen Endothelisationsprozess gewertet werden könnten (141). Es wäre demnach denkbar, dass nicht jede DRT auch als solche echokardiographisch richtig interpretiert wurde und beginnende Endothelisationen unterdiagnostiziert werden.

Glücklicherweise kam es in keiner der vier Kohorten zu einer Embolisation des Occluders. Zuletzt berichten Sedaghat et al. von verbliebenen Vorhofseptumdefekte bei zehn Patienten (27,8 %). Im Vergleich dazu zeigten sich bei zwölf Patienten (14,1 %) in dieser Studie durch die Septumpunktion mittels Katheter verbliebene Shunts zwischen den Vorhöfen. Ob diese Unterschiede allein darauf zurückzuführen sind, dass im Mainzer Herzkatheterlabor unterschiedliche Occluder und damit auch Kathetersysteme zum Einsatz kamen im Gegensatz zu der ausschließlichen Verwendung von Amulet Occludern, gilt es in zukünftigen Auswertungen ebenso zu evaluieren(134) (Tabelle 21, Tabelle 25, Tabelle 30).

Zusammenfassend sind die vorliegenden Daten der Mainzer Vorhofohrverschlüsse sehr positiv zu werten. Es konnte nicht nur erneut gezeigt werden, dass ein mittels transösophagealer Echokardiographie gesteuerter Vorhofohrverschluss sicher und komplikationsarm durchzuführen ist, sondern dass bei dem Verzicht auf eine Angiographie sowohl Zeit als auch Strahlenbelastung für den Untersucher und Patienten signifikant eingespart werden kann. Zusätzlich wird die Intervention für Patienten mit schweren Nierenvorerkrankungen oder Kontrastmittelallergien kompromisslos möglich.

Initial gab es die Vermutung, dass das Occluder-Modell Einfluss auf die Interventionsdaten haben könnte, unabhängig von der Untersuchererfahrung oder der gewählten Steuerung. Bezüglich dieser Fragestellung lassen sich nur wenige single-center Studien finden, die den Einfluss des Gerätes auf die genannten Faktoren im Nebensatz beschreiben. Verglichen mit dem Watchman Device scheinen der Amplatzer Cardiac Plug und der Amplatzer Amulet jeweils bei einer konventionellen TEE- und angiographischen Steuerung signifikant weniger Kontrastmittel während der Prozedur zu benötigen. Bezüglich der Strahlendosis und Durchleuchtungszeit finden sich dennoch keine Unterschiede (142, 143). Aufgrund dieser Fragestellung könnten die Daten unserer Studie neu beleuchtet werden. Auch bleibt noch offen, welche Auswirkung die postinterventionelle, gerinnungshemmende Medikation auf echokardiographische Befunde (wie DRT), das erneute Auftreten von Schlaganfällen, TIA oder größere Blutungen hat.

5.4 Limitationen der Methodik

Die in dieser Arbeit vorgenommene Auswertung erfolgte von vorhandenen Patientendaten aus dem Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz, die innerhalb der Jahre 2015 bis Mitte 2019 einen perkutanen interventionellen Verschluss des linken Vorhofohrs erhielten. Hierbei wurden zwei unterschiedliche Methoden zur Steuerung und Kontrolle des Verfahrens verwendet. Die Ergebnisse der Interventionen wurden nach einem Monat erneut kontrolliert. Schlussfolgernd handelt es sich hierbei um eine retrospektive Kohortenstudie, die zu den analytischen Beobachtungsstudien zählt.

Zu den Vorteilen dieses Designs gehört das „real world setting“. Die protokollierten Daten aus den Arztbriefen und Herzkatheterlaborprotokollen entsprechen unvoreingenommen der klinischen Realität. Verzerrungen der Daten durch die Untersucher sind damit begrenzt. Damit gibt unsere Arbeit eine echte Auskunft über den klinischen Alltag. In dieser Tatsache liegen leider auch die Nachteile.

Zuerst handelt es sich um eine nicht-randomisierte Kohortenbildung. Durch das Propensity-Score-Matching wurde versucht mögliche Unterschiede zwischen den beobachteten Gruppen zu minimieren. Zusätzlich sollte dadurch der Einfluss von genannten Störfaktoren weitestgehend ausgeschlossen werden.

Weiterhin sind ohne im Vorfeld festgelegte Studienprotokolle die vorhandenen Daten oftmals unvollständig oder unsauber aufgezeichnet worden, sodass es zwangsläufig zu Ausschlüssen von Fällen kam oder bestimmte Aspekte nicht ausgewertet werden konnten. Hierunter fällt beispielsweise die Dokumentation der Vorhofmorphologie. Leider wurde in den transösophagealen Echokardiographien nicht näher das Aussehen des Herzohrs beschrieben. Eine Auswertung des deutschen LAARGE Registers konnte jedoch zeigen, dass die Form nicht nur die Erfolgsrate, sondern auch die Durchleuchtungszeit negativ beeinflussen zu scheint (144). Daher wäre es von Interesse diesen Punkt in Zukunft bei den Untersuchungen nicht unbeachtet zu lassen. Ein weiterer Mangel zeigt sich in der Qualität und Quantität der Labordaten, die aufgrund deren Umfangs und größeren Unterschieden beim Zeitpunkt der Erhebung zwischen den Probanden in dieser Studie keine Erwähnung fanden. Dabei ist die Prävalenz von chronischen Nierenerkrankungen unter Patienten mit Vorhofflimmern wesentlich erhöht. Niereninsuffizienzen gehen nachweislich mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen während einer LAAO einher (145). Die sorgfältige Erhebung und Dokumentation vor allem von Nierenretentionsparametern sollte in folgenden Arbeiten ebenso beachtet werden.

Bezüglich der zu beurteilenden Interventionsdaten während der Prozedur wurde genauso schnell deutlich, dass die Ausführlichkeit der Dokumentation je nach Mitarbeiter stark variiert. In einigen Protokollen und Berichten wurden keine Angaben zur genauen Steuerungsmethode gemacht und Informationen bezüglich der Strahlendosis oder Durchleuchtungszeit nicht notiert. Nichtsdestotrotz flossen die vorhandenen Daten möglichst aller Untersucher und Interventionen in der Auswertung ein, um nicht nachträglich die Ergebnisse durch einen „selection bias“ zu verfälschen. Auch wenn diese Arbeit als „single-center“-Studie nur einen Einblick in die Resultate eines einzigen Zentrums erlaubt, sind die erlangten Erkenntnisse dennoch Ausgangspunkt für neue Fragestellungen zukünftiger multizentrischer, prospektiver Studien. Dazu gehört die Auswertung aus 198 Patientendaten einer Klinik zu den größeren ihrer Art. Trotz der genannten Mängel gibt das hier erlangte Wissen Anlass zur weiteren Forschung und betont die Wichtigkeit von sauberer, strukturierter und ausführlicher Dokumentationsarbeit.

6 Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist eine der häufigsten Rhythmusstörungen des fortgeschrittenen Alters. In Hinblick auf die Entwicklung der Prävalenz bis zum Jahre 2060 innerhalb der Europäischen Union (4) ist es unerlässlich eine optimale und individuelle Behandlungsstrategie für die Betroffenen anbieten zu können. Als wichtigster Therapiepfeiler gilt dabei die Schlaganfallprophylaxe. Die Therapie der Wahl ist laut der aktuellen ESC-Leitlinie von 2020 weiterhin die medikamentöse Antikoagulation mittels VKA oder DOAK (1). Patienten mit Kontraindikationen für eine Gerinnungshemmung, beispielsweise aufgrund stattgefundener zerebraler Blutungen, benötigen jedoch eine alternative Therapiemöglichkeit. Für die Betroffenen kann ein perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres in Betracht gezogen werden (1).

In einer Vielzahl von Studien über das letzte Jahrzehnt konnte die Sicherheit und Effektivität des Verfahrens mehrfach belegt werden. Dazu zeigte sich keine Unterlegenheit der interventionellen Methode im Vergleich zur medikamentösen Therapie (108, 109, 111-113, 119). Die katheterbasierte LAAO wird konventionell über eine transösophageale Echokardiographie kombiniert mit einer Angiographie gesteuert und kontrolliert. Für den Patienten und Behandler handelt es sich hierbei um ein zeitintensives Verfahren mit zusätzlicher Strahlenbelastung. Unsere Studie zielte darauf ab, die Vorteile einer TEE-gesteuerten LAAO gegenüber der Standardmethode aufzudecken. Nach Abschluss der Arbeit können wir folgende Erkenntnisse festhalten:

1. Durch den Verzicht auf eine Kontrastmittel-basierte Angiographie kann die Interventionszeit und Strahlendosis signifikant reduziert werden.
2. Das kontrastmittelfreie Verfahren ist vergleichbar sicher durchzuführen.
3. Es treten nicht vermehrt Komplikationen innerhalb des Untersuchungszeitraums von im Median 39 Tagen auf.

Mit den Fortschritten in der Technik und Genauigkeit der dreidimensionalen Echokardiographie verglichen mit der konventionellen Angiographie (136) unterstützen diese Ergebnisse die Annahme, dass in Zukunft auf den Einsatz von Kontrastmittel-gestützten Verfahren gänzlich verzichtet werden kann. Es braucht weiterhin multizentrische, prospektive und randomisierte Studien mit größeren Fallzahlen, die die klinisch-praktischen Aspekte einer LAAO wie Prozedurdauer, Durchleuchtungszeit und Strahlenbelastung in die Analyse mit einfließen lassen.

Anhang

Tabelle 26: Vergleich Patientenkollektiv Register-Studien

	LAO UM Mainz	PROTECT AF ¹	PREVAIL ¹	CAP ²	CAP2 ²	EWOLUTION ³
Gesamtanzahl	198	707	407	566	576	1025
Alter	77,8 (± 7,4)	72,0 (± 8,9)	74,3 (± 7,3)	74,0 (± 8,3)	75,3 (± 8,0)	73,4 (± 8,9)
Männlich	66,2%	70,3%	70,0%	65,5%	60,4%	59,1%
Herzinsuffizienz	30,8%	26,9%	23,3%	19,1%	27,1%	34,2%
Arterielle Hypertonie	96,5%	89,8%	91,4%	89,0%	92,5%	86,4%
Diabetes mellitus	32,8%	26,2%	32,4%	24,9%	33,7%	29,7%
Schlaganfall/TIA	29,3%	18,5%	29,7%	30,4%	29,0%	30,5%
CHA ₂ DS ₂ -VAsc	4,9 (± 1,5)	3,5 (± 1,5)	4,0 (± 1,2)	3,9 (± 1,5)	4,5 (± 1,3)	4,5 (± 1,6)
HAS-BLED	3,8 (± 1,0)	°	°	2,3 (± 1,1)	2,0 (± 0,9)	2,3 (± 1,2)

Mittelwerte (±SD) und Prozente gerundet auf die erste Dezimalstelle

¹Daten aus (111); ²Daten aus (112); ³Daten aus (113); °in Originalstudie nicht berechnet

Tabelle 27: Vergleich Patientenkollektiv Guided-Studien

	LAO UM Mainz	Sedaghat et al. 2019 (134)	Zhao et al. 2019 (133)	Saad et al. 2020 (131)	Huang et al. 2022 (132)
Gesamtanzahl	198	40	14	12	32
→ davon nur TEE-guided	113	20	14	12	32
Alter	77,8 (± 7,4)	74,5 (± 10)	67,1 (± 9,5)	79,2 (± 5,4)	63,8 (± 1,5)
Männlich	66,2%	62,5%	64,3%	66,6%	50%
Herzinsuffizienz	30,8%	°	35,7%	58,3%	15,6%
Arterielle Hypertonie	96,5%	97,5%	64,3%	91,7%	40,6%
Diabetes mellitus	32,8%	22,5%	7,1%	41,7%	21,9%
Schlaganfall/TIA	29,3%	°	28,6%	58,3%	56,3%
CHA ₂ DS ₂ -VAsc	4,9 (± 1,5)	3,9 (± 1,4)	3,5 (± 2,1)	5,5 (± 1,2)	3,7 (± 0,3)
HAS-BLED	3,8 (± 1,0)	3,3 (± 1,0)	3,6 (± 0,9)	4,08 (± 1,1)	3,1 (± 0,1)

Mittelwerte (±SD) und Prozente gerundet auf die erste Dezimalstelle

°in Originalstudie nicht angegeben

Tabelle 28: Vergleich Periprozedurale Komplikationen Register-Studien

	LAO UM Mainz	PROTECT AF ¹	PREVAIL ²	CAP ¹	CAP2 ³	EWOLUTION ⁴
Implantationen	198	542	265	460	578	1020
Erfolg	98,0%	89,5%	95,1%	95,0%	94,3%	98,5%
Komplikationen ^o	4% (8)	12,4% (67)**	2,2% (6)	4,6% (21)**		3,2% (33)**
- Starke Blutung	0,5% (1)	0,7% (4)	0,4% (1)	0,7% (3)		0,9% (9)
- Perikarderguss	2,0% (4)	0,7% (4)*	0,4% (1)	0,0% (0)*		0,2 % (2)
- Perikardtampnade	1,0% (2)	4,4% (24)*	0,4% (1)	2,2% (10)*		0,3% (3)
- Device Embolisation	0,5% (1)	0,6% (3)	0,7% (2)	0,0% (0)		0,2% (2)
- Gefäßkomplikationen	0,0% (0)	0,2% (1)	0,4% (1)	0,0% (0)		0,4% (4)
- Schlaganfall/TIA	0,0% (0)	0,9% (5)	0,0% (0)	0,0% (0)		0,1% (1)

Mittelwerte und Prozente gerundet auf die erste Dezimalstelle (Absolute Zahlen)

¹Daten aus (110); ²Daten aus (109); ³Daten aus (112) ohne periprozedurale Komplikationen; ⁴Daten aus (113)

^oKomplikationen werden zusammengetragen, nicht protokollierte Daten werden mit „0,0% (0)“ aufgefüllt

*Perikarderguss mit interventionsbedürftiger, hämodynamischer Relevanz wird hier als Perikardtampnade gewertet

**Beinhalten weitere hier nicht genannte Komplikationen

Tabelle 29: Vergleich Periprozedurale Komplikationen Guided-Studien

	LAO UM Mainz	Sedaghat et al. 2019 (134)	Zhao et al. 2019 (133)	Saad et al. 2020 (131)	Huang et al. 2022 (132)
Implantationen	198	40	14	12	32
Erfolg	98,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Komplikationen ^o	4% (8)	7,5% (3)	14,3% (2)**	8,3% (1)**	0,0% (0)
- Starke Blutung	0,5% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
- Perikarderguss	2,0% (4)	2,5% (1)*	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
- Perikardtampnade	1,0% (2)	0,0% (0)*	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
- Device Embolisation	0,5% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
- Gefäßkomplikationen	0,0% (0)	5,0% (2)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
- Schlaganfall/TIA	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

Mittelwerte und Prozente gerundet auf die erste Dezimalstelle; (Absolute Zahlen)

^oKomplikationen werden zusammengetragen, nicht protokollierte Daten werden mit „0,0% (0)“ aufgefüllt

*Perikarderguss mit interventionsbedürftiger, hämodynamischer Relevanz wird hier als Perikardtampnade gewertet

**Beinhalten weitere hier nicht genannte Komplikationen (leichte Blutungen, Reaktion auf Anästhetikum)

Tabelle 30: Vergleich LAAO Daten UM Mainz und UK Bonn

	LAAO UM Mainz			Sedaghat et al. 2019 (UKB) (134)		
	TEE & Angio (n = 55)	TEE (n = 55)	Sig.	TEE & Angio (n = 20)	TEE (n = 20)	Sig.
Erfolg	53 (96,4%)	55 (100,0%)	p > 0,05	20 (100,0%)	20 (100,0%)	p > 0,05
Interventionszeit (min)	119,3 (±43,2)	74,8 (±31,9)	p < 0,001	82,8 (±23,2)	30,2 (±10,1)	p < 0,001
Kontrastmittelmenge (ml)	60,4 (±51,5)	0,0 (±0,0)	p < 0,001	118 (±31)	0,0 (±0,0)	p < 0,001
Durchleuchtungszeit (min)	13,8 (±7,8)	11,0 (±4,1)	p > 0,05	11,6 (±4,9)	5,0 (±3,4)	p < 0,001
Strahlendosis (Gycm ²)	26,3 (±24,6)	14,7 (±10,5)	p < 0,05	32,9 (±21,2)	13,1 (±19,2)	p < 0,001
Komplikationen während Intervention°						
- Keine	49 (89,1%)	54 (98,2%)	p > 0,05	19 (95,0%)	18 (90,0%)	p > 0,05
- Starke Blutung	1 (1,8%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
- Infektion	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
- Perikardtamponade	0 (0,0%)	1 (1,8%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
- Perikarderguss	4 (7,3%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)	1 (5,0%)	
- Device Embolisation	1 (1,8%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
- Schlaganfall	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
- Tod	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
- Geräteassoziierte Thrombenbildung	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
- Gefäßkomplikation	0 (0,0%)	0 (0,0%)		1 (5,0%)	1 (5,0%)	
Patientendaten der Echokardiographie des Follow-up*						
- Geräteassoziierte Thrombenbildung	0 (0,0%)	2 (4,1%)		1 (5,2%)	1 (5,9%)	p > 0,05
- Device Embolisation	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	p > 0,05
- Restfluss im Herzohr / Occluder Leck	7 (17,5%)	11 (24,4%)	p > 0,05	1 (5,2%)	2 (11,7%)	p > 0,05
- Vorhofseptumshunt	4 (10%)	8 (17,8%)	p > 0,05	5 (26,3%)	5 (29,4%)	p > 0,05

Mittelwerte und Prozente gerundet auf erste Dezimalstelle, wenn möglich

°Komplikationen werden zusammengetragen, nicht protokollierte Daten werden mit „0,0% (0)“ aufgefüllt

*Daten beziehen sich auf die Patientenzahlen, die zum Follow-up jeweils erschienen sind

Danksagung

An dieser Stelle danke ich meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. med. T. Münzel für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit, an seiner Klinik daran zu arbeiten. Den Mitarbeitern und ärztlichen Kollegen des Mainzer Teams für interventionelle Klappentherapie danke ich ebenso für den freundlichen Austausch während der Sammlung und Auswertung der vorliegenden Daten.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Boris Schnorbus, welcher mich an die Thematik noch während des Studiums heranführte und mein Interesse für die interventionelle Kardiologie weckte. Während der Jahre waren unsere zwanglosen Treffen und Besprechungen sowie seine hilfreichen Anregungen mit entscheidend zum Vollenden der vorliegenden Arbeit.

Zum Ende möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern bedanken, welche mir den Berufsweg erst ermöglicht und mich durch alle Höhen und Tiefen des Studiums geduldig begleitet haben. Abschließend danke ich auch meiner Freundin für das gemeinsame Durchhalten und Motivieren immer zur passenden Zeit.

Lebenslauf

Literaturverzeichnis

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020.
2. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2012;9(4):632-96 e21.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
4. Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, Zaninelli A, Baldereschi M, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace*. 2019;21(10):1468-75.
5. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123(14):1501-8.
6. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018;361:k1453.
7. Golwala H, Jackson LR, 2nd, Simon DN, Piccini JP, Gersh B, Go AS, et al. Racial/ethnic differences in atrial fibrillation symptoms, treatment patterns, and outcomes: Insights from Outcomes Registry for Better Informed Treatment for Atrial Fibrillation Registry. *Am Heart J*. 2016;174:29-36.
8. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA, et al. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: Characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1418-24.

9. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007;9(11):1006-23.
10. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965-72.
11. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):313-20.
12. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, 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):735-42 e2.
13. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Moller H, Henneberg EW, Husted S. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2001;161(2):272-6.
14. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
15. Thygesen SK, Frost L, Eagle KA, Johnsen SP. Atrial fibrillation in patients with ischemic stroke: A population-based study. *Clin Epidemiol*. 2009;1:55-65.
16. Khurshid S, Trinquart L, Weng LC, Hulme OL, Guan W, Ko D, et al. Atrial Fibrillation Risk and Discrimination of Cardioembolic From Noncardioembolic Stroke. *Stroke*. 2020;51(5):1396-403.
17. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36(6):1115-9.
18. Odotayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4482.
19. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
20. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1500-10.
21. Weiss SMD, Davis DMD. Rheumatic heart disease: III. Embolic manifestations. *American Heart Journal*. 1933;9(1):45-52.

22. Hay WE, Levine SA. Age and auricular fibrillation as independent factors in auricular mural thrombus formation. *American Heart Journal*. 1942;24(1):1-3.
23. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. 1996/02/01 ed1996 Feb. 755-9 p.
24. Madden JL. Resection of the left auricular appendix; a prophylaxis for recurrent arterial emboli. *J Am Med Assoc*. 1949;140(9):769-72.
25. Feigin EV, Weisman SA. Dicumarol and quinidine in the ambulatory treatment of chronic auricular fibrillation. *Calif Med*. 1950;73(2):162-5.
26. Marple CD. Anticoagulant therapy in heart disease. A summary of the literature. *Calif Med*. 1950;73(5):425-31.
27. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e3522.
28. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388(10046):806-17.
29. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(19):1950-62.
30. Fauchier L, Clementy N, Bisson A, Ivanov F, Angoulvant D, Babuty D, et al. Should Atrial Fibrillation Patients With Only 1 Nongender-Related CHA₂DS₂-VASc Risk Factor Be Anticoagulated? *Stroke*. 2016;47(7):1831-6.
31. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. 2010/03/20 ed2010 Nov. 1093-100 p.
32. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151(3):713-9.
33. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. 2010/11/30 ed2011 Jan 11. 173-80 p.
34. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015;38(9):555-61.
35. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(7):860-5.
36. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125(19):2298-307.

37. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67.
38. Dawwas GK, Dietrich E, Cuker A, Barnes GD, Leonard CE, Lewis JD. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Valvular Atrial Fibrillation : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2021;174(7):910-9.
39. Nagashima R, O'Reilly RA, Levy G. Kinetics of pharmacologic effects in man: the anticoagulant action of warfarin. *Clin Pharmacol Ther.* 1969;10(1):22-35.
40. Aggeler PM, O'Reilly RA. The pharmacological basis of oral anticoagulant therapy. *Thromb Diath Haemorrh Suppl.* 1966;21:227-56.
41. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):160S-98S.
42. Quick AJ. The Nature of the Bleeding in Jaundice. *Journal of the American Medical Association.* 1938;110(20):1658-62.
43. Rapaport SI, Ames SB. Relation between levels of plasma thromboplastin component (PTC) and prothrombin times by the P&P and Quick methods in patients receiving warfarin. *N Engl J Med.* 1962;267:125-30.
44. Perkins HA, Biben RL. Coagulation factor analysis in patients on long-term anticoagulation. *Calif Med.* 1970;112(3):1-7.
45. Atwood JE, Albers GW. Anticoagulation and atrial fibrillation. *Herz.* 1993;18(1):27-38.
46. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008;1(2):84-91.
47. Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GY, Svensson PJ, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1370-7.
48. Sjalander S, Sjogren V, Renlund H, Norrving B, Sjalander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2018;167:113-8.
49. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest.* 2013;144(5):1555-63.
50. Lopez-Lopez JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ.* 2017;359:j5058.

51. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115(21):2689-96.
52. Paikin JS, Haroun MJ, Eikelboom JW. Dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: the RE-LY trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(3):279-86.
53. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
54. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
55. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
56. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
57. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
58. Thibault N, Morrill AM, Willett KC. Idarucizumab for Reversing Dabigatran-Induced Anticoagulation: A Systematic Review. *Am J Ther*. 2018;25(3):e333-e8.
59. Shrestha DB, Budhathoki P, Adhikari A, Shrestha S, Khati N, Mir WAY, et al. Efficacy and Safety of Andexanet Alfa for Bleeding Caused by Factor Xa Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2021;13(12):e20632.
60. Amin A, Bruno A, Trocio J, Lin J, Lingohr-Smith M. Comparison of differences in medical costs when new oral anticoagulants are used for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolism vs warfarin or placebo in the US. *J Med Econ*. 2015;18(6):399-409.
61. Thom HHZ, Hollingworth W, Sofat R, Wang Z, Fang W, Bodalia PN, et al. Directly Acting Oral Anticoagulants for the Prevention of Stroke in Atrial Fibrillation in England and Wales: Cost-Effectiveness Model and Value of Information Analysis. *MDM Policy Pract*. 2019;4(2):2381468319866828.
62. Wang CY, Pham PN, Thai TN, Brown JD. Updating the Cost Effectiveness of Oral Anticoagulants for Patients with Atrial Fibrillation Based on Varying Stroke and Bleed Risk Profiles. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(12):1333-43.
63. Hallinen T, Soini E, Asseburg C, Linna M, Eloranta P, Sintonen S, et al. Cost-Effectiveness of Apixaban versus Other Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in the Prevention of Thromboembolic Complications Among Finnish Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2021;13:745-55.

64. Sciascia S, Radin M, Schreiber K, Fenoglio R, Baldovino S, Roccatello D. Chronic kidney disease and anticoagulation: from vitamin K antagonists and heparins to direct oral anticoagulant agents. *Intern Emerg Med*. 2017;12(8):1101-8.
65. Hamann G, Sander D, Röther J, Grau A. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke: Teil 1, S2k 2022. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133l_S2k_Sekundaerprophylaxe-ischaeemischer-Schlaganfall-transitorische-ischaeemische-Attacke-Teil-1_2022-07.pdf.
66. Arnon Y, Hoshen M, Berliner-Sendrey A, Reges O, Balicer R, Leibowitz M, et al. Risk of Stroke, Bleeding, and Death in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Cardiology*. 2020;145(3):178-86.
67. Chen HY, Ou SH, Huang CW, Lee PT, Chou KJ, Lin PC, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig*. 2021;41(4):341-51.
68. Seet RC, Chen CP. Optimizing antiplatelet therapy in high-risk patients with atrial fibrillation: insights from Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE A). *Stroke*. 2009;40(12):3883-5.
69. Investigators AWGotA, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-12.
70. Gilbert KA, Hogarth AJ, MacDonald W, Lewis NT, Tan LB, Tayebjee MH. Restoration of sinus rhythm results in early and late improvements in the functional reserve of the heart following direct current cardioversion of persistent AF: FRESH-AF. *Int J Cardiol*. 2015;199:121-5.
71. Pavlovic N, Chierchia GB, Velagic V, Hermida JS, Healey S, Arena G, et al. Initial rhythm control with cryoballoon ablation vs drug therapy: Impact on quality of life and symptoms. *Am Heart J*. 2021;242:103-14.
72. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-16.
73. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(13):1187-92.
74. Garg A, Khunger M, Seicean S, Chung MK, Tchou PJ. Incidence of Thromboembolic Complications Within 30 Days of Electrical Cardioversion Performed Within 48 Hours of Atrial Fibrillation Onset. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(4):487-94.
75. Bonfanti L, Annovi A, Sanchis-Gomar F, Saccenti C, Meschi T, Ticinesi A, et al. Effectiveness and safety of electrical cardioversion for acute-onset atrial fibrillation

in the emergency department: a real-world 10-year single center experience. *Clin Exp Emerg Med.* 2019;6(1):64-9.

76. Son NKL, Park JW, Kim M, Yang SY, Yu HT, Kim TH, et al. Efficacy and Safety of Outpatient Clinic-based Elective External Electrical Cardioversion in Patients with Atrial Fibrillation. *Korean Circ J.* 2020;50(6):511-23.

77. Morani G, Borio G, Bolzan B, Ribichini FL. Safety and efficacy of a cardiologist-only approach to deep sedation for electrical cardioversion. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2019;20(1):16-22.

78. Bonora A, Turcato G, Franchi E, Taioli G, Dilda A, Zerman G, et al. Efficacy and safety in pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a propensity score matching to compare amiodarone vs class IC antiarrhythmic drugs. *Intern Emerg Med.* 2017;12(6):853-9.

79. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med.* 2004;351(23):2384-91.

80. Abadie BQ, Hansen B, Walker J, Deyo Z, Biese K, Armbruster T, et al. Likelihood of Spontaneous Cardioversion of Atrial Fibrillation Using a Conservative Management Strategy Among Patients Presenting to the Emergency Department. *Am J Cardiol.* 2019;124(10):1534-9.

81. Legrand V, Materne P, Vandormael M, Collignon P, Kulbertus HE. Comparative haemodynamic effects of intravenous flecainide in patients with and without heart failure and with and without beta-blocker therapy. *Eur Heart J.* 1985;6(8):664-71.

82. Josephson MA, Kaul S, Hopkins J, Kvam D, Singh BN. Hemodynamic effects of intravenous flecainide relative to the level of ventricular function in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 1985;109(1):41-5.

83. de Paola AA, Horowitz LN, Morganroth J, Senior S, Spielman SR, Greenspan AM, et al. Influence of left ventricular dysfunction on flecainide therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9(1):163-8.

84. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(2):255-62.

85. Letelier LM, Udol K, Ena J, Weaver B, Guyatt GH. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163(7):777-85.

86. Arbelo E, Brugada J, Blomstrom-Lundqvist C, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J.* 2017;38(17):1303-16.

87. Razzack AA, Lak HM, Pothuru S, Rahman S, Hassan SA, Hussain N, et al. Efficacy and Safety of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as Initial Therapy

for Management of Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(3):112.

88. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12(1):2-14.

89. Lall SC, Melby SJ, Voeller RK, Zierer A, Bailey MS, Guthrie TJ, et al. The effect of ablation technology on surgical outcomes after the Cox-maze procedure: a propensity analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(2):389-96.

90. Zhang D, Shi J, Quan H, Liu L, Zhang J, Guo Y. Five-year results of a modified left atrial maze IV procedure in the treatment of atrial fibrillation: a randomized study. *ANZ J Surg.* 2020;90(4):602-7.

91. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei AC, Kruse J, McCarthy PM, et al. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(8):CD011814.

92. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1363-73.

93. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet.* 2016;388(10046):818-28.

94. Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, et al. Rate-control treatment and mortality in atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;132(17):1604-12.

95. Gheorghide M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, Butler J, Epstein AE, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J.* 2013;34(20):1489-97.

96. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol.* 1998;81(5):594-8.

97. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1697-702.

98. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnold L, Moulden K, Bulsara M, et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace.* 2007;9(7):498-505.

99. Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M, Bess RL, Cohen G, Bailey W, et al. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodeling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *Am Heart J.* 2010;159(2):264-70.

100. Su L, Cai M, Wu S, Wang S, Xu T, Vijayaraman P, et al. Long-term performance and risk factors analysis after permanent His-bundle pacing and

atrioventricular node ablation in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Europace*. 2020;22(Suppl_2):ii19-ii26.

101. Komen JJ, Pottegard A, Mantel-Teeuwisse AK, Forslund T, Hjemdahl P, Wettermark B, et al. Persistence and adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation across five Western European countries. *Europace*. 2021;23(11):1722-30.

102. Hellfritsch M, Grove EL, Husted SE, Rasmussen L, Poulsen BK, Johnsen SP, et al. Clinical events preceding switching and discontinuation of oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2017;19(7):1091-5.

103. Ibrahim AM, Tandan N, Koester C, Al-Akchar M, Bhandari B, Botchway A, et al. Meta-Analysis Evaluating Outcomes of Surgical Left Atrial Appendage Occlusion During Cardiac Surgery. *Am J Cardiol*. 2019;124(8):1218-25.

104. Aryana A, Singh SK, Singh SM, O'Neill PG, Bowers MR, Allen SL, et al. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1431-7.

105. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della Bella P, 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):1887-9.

106. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, Matthews RV, Gray WA, Block PC, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):9-14.

107. Block PC, Burstein S, Casale PN, Kramer PH, Teirstein P, Williams DO, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(7):594-600.

108. Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, Packer D, Asirvatham S, Van Tassel R, et al. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTion in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Am Heart J*. 2006;151(5):956-61.

109. Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):1-12.

110. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011;123(4):417-24.

111. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2964-75.
112. Holmes DR, Jr., Reddy VY, Gordon NT, Delurgio D, Doshi SK, Desai AJ, et al. Long-Term Safety and Efficacy in Continued Access Left Atrial Appendage Closure Registries. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2878-89.
113. Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*. 2017;14(9):1302-8.
114. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11(10):1170-9.
115. Cruz-Gonzalez I, Perez-Rivera A, Lopez-Jimenez R, Rodriguez-Collado J, Martin-Moreiras J, Cascon M, et al. Significance of the learning curve in left atrial appendage occlusion with two different devices. 2013/11/12 ed2014 Mar 1. 642-6 p.
116. Freixa X, Abualsaud A, Chan J, Nosair M, Tzikas A, Garceau P, et al. Left atrial appendage occlusion: initial experience with the Amplatzer Amulet. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):492-6.
117. Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, Swarup V, Sondergaard L, Carroll J, et al. Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2021;144(19):1543-52.
118. Qiao J, Zhang B, Wang J, Pan L, Cheng T, Wang Y, et al. Comparison between Amplatzer and Watchman left atrial appendage closure devices for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology*. 2022.
119. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. 2020/06/27 ed2020 Jun 30. 3122-35 p.
120. Lam YY. A new left atrial appendage occluder (Lifetech LAMBRE Device) for stroke prevention in atrial fibrillation. *Cardiovasc Revasc Med*. 2013;14(3):134-6.
121. Park JW, Sievert H, Kleinecke C, Vaskelyte L, Schnupp S, Sievert K, et al. Left atrial appendage occlusion with lambre in atrial fibrillation: Initial European experience. *Int J Cardiol*. 2018;265:97-102.
122. Schnupp S, Liu XX, Buffle E, Gloekler S, Mohrez Y, Cheikh-Ibrahim M, et al. Late clinical outcomes of lambre versus amplatzer occluders for left atrial appendage closure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(4):934-42.
123. Llagostera-Martin M, Cubero-Gallego H, Mas-Stachurska A, Salvatella N, Sanchez-Carpintero A, Tizon-Marcos H, et al. Left Atrial Appendage Closure with

a New Occluder Device: Efficacy, Safety and Mid-Term Performance. *J Clin Med*. 2021;10(7).

124. Osman M, Busu T, Osman K, Khan SU, Daniels M, Holmes DR, et al. Short-Term Antiplatelet Versus Anticoagulant Therapy After Left Atrial Appendage Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2020/05/23 ed2020 May. 494-506 p.

125. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(25):2551-6.

126. Saw J, Reddy V, Buchbinder M. Assessment of the WATCHMAN™ Device in Patients Unsuitable for Oral Anticoagulation (ASAP-TOO) 2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02928497>].

127. Dukkipati SR, Kar S, Holmes DR, Doshi SK, Swarup V, Gibson DN, et al. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Predictors, and Outcomes. *Circulation*. 2018;138(9):874-85.

128. Dukkipati SR, Holmes DR, Jr., Doshi SK, Kar S, Singh SM, Gibson D, et al. Impact of Peridevice Leak on 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(5):469-83.

129. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. *Clinical epidemiologic study*. *Am J Med*. 1987;83(1):65-71.

130. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*. 1997;103(5):368-75.

131. Saad Shaukat MH, Patel H, Alimohammad R, DeLago A. Transesophageal Echocardiography-Guided WATCHMAN Implantation Without Contrast Use: A Three-Year, Single-Center Experience. *Cureus*. 2020;12(5):e8375.

132. Huang H, Chen L, Liu J, Wang W, Cao Y, Yuan B, et al. Clinical application of percutaneous left atrial appendage occlusion guided only by transesophageal echocardiography without fluoroscopy and angiography in the patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Card Surg*. 2022;37(6):1479-85.

133. Zhao J, Li F, Zhang Y, Zhuang Z, Wang M, Fu L, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Guided Only by Transesophageal Echocardiography. *Cardiol Res Pract*. 2019;2019:1376515.

134. Sedaghat A, Al-Kassou B, Vij V, Nelles D, Stuhr M, Schueler R, et al. Contrast-free, echocardiography-guided left atrial appendage occlusion (LAAo): a propensity-matched comparison with conventional LAAo using the AMPLATZER Amulet device. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(3):333-40.

135. Glassy MS, Sharma G, Singh GD, Smith TWR, Fan D, Rogers JH. Usable implantation depth for watchman left atrial appendage occlusion is greater with appendage angiography than transesophageal echocardiography. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93(5):E311-E7.
136. Italiano G, Maltagliati A, Mantegazza V, Fusini L, Mancini ME, Gasperetti A, et al. Multimodality Approach for Endovascular Left Atrial Appendage Closure: Head-To-Head Comparison among 2D and 3D Echocardiography, Angiography, and Computer Tomography. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(12).
137. Poncet A, Courvoisier DS, Combescure C, Perneger TV. Normality and sample size do not matter for the selection of an appropriate statistical test for two-group comparisons. *Methodology: European Journal of Research Methods for the Behavioral and Social Sciences.* 2016;12(2):61.
138. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat.* 2011;10(2):150-61.
139. Tilz RR, Potpara T, Chen J, Dobreanu D, Larsen TB, Haugaa KH, et al. Left atrial appendage occluder implantation in Europe: indications and anticoagulation post-implantation. Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace.* 2017;19(10):1737-42.
140. Pison L, Potpara TS, Chen J, Larsen TB, Bongiorno MG, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Left atrial appendage closure-indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace.* 2015;17(4):642-6.
141. Agudelo VH, Millan X, Li CH, Moustafa AH, Asmarats L, Serra A, et al. Prevalence, mechanisms and impact of residual patency and device-related thrombosis following left atrial appendage occlusion: a computed tomography analysis. *EuroIntervention.* 2021;17(11):e944-e52.
142. Figini F, Mazzone P, Regazzoli D, Porata G, Ruparelia N, Giannini F, et al. Left atrial appendage closure: A single center experience and comparison of two contemporary devices. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89(4):763-72.
143. Saad M, Risha O, Sano M, Fink T, Heeger CH, Vogler J, et al. Comparison between Amulet and Watchman left atrial appendage closure devices: A real-world, single center experience. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;37:100893.
144. Fastner C, Nienaber CA, Park JW, Brachmann J, Zeymer U, Goedde M, et al. Impact of left atrial appendage morphology on indication and procedural outcome after interventional occlusion: results from the prospective multicentre German LAARGE registry. *EuroIntervention.* 2018;14(2):151-7.
145. Munir MB, Khan MZ, Darden D, Nishimura M, Vanam S, Pasupula DK, et al. Association of chronic kidney disease and end-stage renal disease with procedural complications and in-hospital outcomes from left atrial appendage occlusion device implantation in patients with atrial fibrillation: Insights from the national inpatient sample of 36,065 procedures. *Heart Rhythm O2.* 2021;2(5):472-9.