

Aus der Kardiologie I des Zentrums für Kardiologie-Allgemeine Kardiologie,  
interventionelle Kardiologie, Angiologie und internistischen Intensivmedizin-  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Therapeutische Ergebnisse nach Watchman®-Implantation bei Patienten mit nicht  
valvulärem Vorhofflimmern durch eine strukturelle Herzerkrankung und Patienten mit  
Vorhofflimmern bei hämodynamisch relevanten Herzklappenerkrankungen oder bei  
Zustand nach Herzklappentherapie – eine vergleichende Studie

D i s s e r t a t i o n  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von  
Stephan Epple  
aus Dormagen

Mainz, 2016

Wissenschaftlicher  
Vorstand:

1.Gutachter:

2.Gutachter:

Tag der Promotion: 18.07.2017

# I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis .....	III
II.	Abkürzungsverzeichnis .....	VII
III.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....	VIII
1	Einleitung der Dissertation .....	1
2	Literaturdiskussion .....	3
2.1	Physiologie des Herzens .....	3
2.2	Vorhofflimmern .....	3
2.2.1	Klassifikationen von Vorhofflimmern .....	4
2.2.2	Entstehung von nicht-valvulärem Vorhofflimmern ohne Herzklappenerkrankungen .....	5
2.2.3	Entstehung von Vorhofflimmern mit Herzklappenerkrankung .....	6
2.2.4	Symptome und Folgeerscheinungen von nicht-valvulärem Vorhofflimmern ohne Herzklappenerkrankungen .....	7
2.2.5	Symptome und Folgeerscheinungen von Vorhofflimmern mit Herzklappenerkrankungen .....	7
2.2.6	Diagnostik von Vorhofflimmern .....	8
2.2.7	Therapie von nicht-valvulärem Vorhofflimmern ohne Herzklappenerkrankungen .....	8
2.2.8	Therapie von Vorhofflimmern mit Herzklappenerkrankungen .....	11
2.3	Herzklappenerkrankungen .....	12
2.3.1	Diagnostik von Herzklappenerkrankungen .....	13
2.3.2	Therapie von Herzklappenerkrankungen .....	14
2.3.3	Aortenklappeninsuffizienz .....	14
2.3.4	Aortenklappenstenose .....	15
2.3.5	Mitralklappenstenose .....	17
2.3.6	Mitralklappeninsuffizienz .....	18
2.3.7	Trikuspidalklappenstenose .....	19
2.3.8	Trikuspidalklappeninsuffizienz .....	20

2.3.9	Pulmonalklappenvitien .....	21
2.4	Verschluss des linken Herzvorhofohrs .....	21
2.4.1	Anatomie des Herzvorhofohrs .....	21
2.4.2	PLAATO®-Device .....	22
2.4.3	Amplatz® Cardiac Plug .....	22
2.4.4	WATCHMAN®-Device .....	23
2.4.5	Komplikationen interventioneller Vorhofohrverschlussysteme .....	25
3	Material und Methoden .....	27
3.1	Erhebung der Daten .....	27
3.2	Statistische Verfahren .....	27
3.3	Einteilung und Zusammensetzung der Kollektive .....	29
3.4	Kenngroößen der Kollektive .....	32
3.4.1	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score .....	33
3.4.2	HAS-BLED-Score .....	34
3.4.3	AHA-Score .....	35
3.4.4	Herzinsuffizienz .....	36
3.4.5	Body-Mass-Index .....	36
3.4.6	Ejektionsfraktion .....	37
4	Ergebnisse .....	38
4.1	Vergleich der Kollektive .....	38
4.1.1	Geschlecht .....	38
4.1.2	Alter .....	39
4.1.3	BMI .....	40
4.1.4	Art des Vorhofflimmerns .....	41
4.1.5	AHA-Score und LVEF .....	43
4.1.6	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score und HAS-Bled Score .....	44
4.1.7	Indikationen zur Therapie .....	46
4.1.8	Auftreten von Komorbiditäten .....	49

4.1.9	Interventionelle Daten .....	52
4.1.10	Intrainterventionelle Komplikationen .....	56
4.1.11	Therapieschema nach Implantation .....	57
4.1.12	Postoperative Komplikationen .....	57
4.2	Outcomes .....	58
4.2.1	2-Monatskontrolle .....	60
4.2.2	6-Monatskontrolle .....	61
4.2.3	12-Monatskontrolle .....	63
4.2.4	24-Monatskontrolle .....	64
4.2.5	36-Monatskontrolle .....	65
4.3	Statistische Prüfung auf Abhängigkeiten der Outcomes.....	66
4.3.1	Analyse aller Outcomes .....	66
4.3.2	Analyse der Blutungsereignisse.....	69
4.3.3	Analyse der Devicekompliationen.....	72
4.3.4	Analyse der Schlaganfälle .....	73
4.3.5	Analyse der Thrombusereignisse .....	73
4.3.6	Analyse der Todesereignisse .....	75
5	Diskussion .....	79
5.1	Evaluation des Kollektivs und der der Auswertung:.....	79
5.1.1	Evaluation des Kollektivs .....	79
5.1.2	Evaluation der Auswertung.....	81
5.2	Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur: .....	82
5.2.1	Thrombusentstehung in Abhängigkeit von der Zeit nach Implantation ..	82
5.2.2	Thrombusereignisse in Abhängigkeit von der Art des Vorhofflimmerns.	82
5.2.3	Todesereignisse in Abhängigkeit von der AHA-Klassifikation.....	83
5.2.4	Todesereignisse in Abhängigkeit von einer Niereninsuffizienz .....	84
5.2.5	Blutungsereignisse in Abhängigkeit vom CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score und dem HAS-Bled-Score .....	84

5.3 Analyse der Ergebnisse.....	85
5.3.1 Abhängigkeit der Outcomes von der Einteilung der Gruppen.....	85
5.3.2 Antikoagulationstherapie nach Deviceimplantation.....	90
5.3.3 GI-Blutung als unabhängiger Risikofaktor .....	91
5.3.4 Abhängigkeit der Thrombusentstehung von der Implantationszeit .....	93
5.3.5 Schlaganfallereignisse in Abhängigkeit vom CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score .....	94
5.4 Ausblick .....	94
5.4.1 Devicekomplikationen in Abhängigkeit von der Durchleuchtungszeit ....	94
5.4.2 Devicekomplikationen in Abhängigkeit von der LVEF.....	95
5.4.3 Devicekomplikationen in Abhängigkeit vom BMI .....	96
6 Zusammenfassung .....	98
IV. Literaturverzeichnis.....	100
V. Anhang .....	109
VI. Danksagung.....	115

## II. Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
BMI	Body-Mass-Index
ca.	circa
crea	Creatinin
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
EK	Erythrozyten Konzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	effective regurgitant orifice area
ESC	European Society of Cardiology
ggf.	Gegebenenfalls
GI	Gastrointestinal
Hb	Hämoglobin
INR	International Normalized Ratio
[kg]	[Kilogramm]
KHK	koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract (linksventrikulärer Ausflusstrakt)
[m]	[Meter]
[mmHg]	[Millimeter Quecksilbersäule]
NOAC	Neue orale Koagulantien
NSAID	Nicht Steroidales Antiphlogistikum
NYHA	New York Heart Assosiation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
h	Stunden
TAVI	Transkatheter Aortenklappenimplantation
TIA	transistorisch ischämische Attacke
TEE	transösophageale Echokardiographie
u. a.	unter anderem
z. B.	zum Beispiel

### III. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Patientengruppen mit Fallzahl.....	29
Tabelle 2: Übersicht Klappenerkrankungen Gruppe 2.....	30
Tabelle 3: Echokardiographie-Schweregradeinteilung einer Mitralklappeninsuffizienz (DGK).....	31
Tabelle 4: Echokardiographie-Schweregradeinteilung einer Aortenklappenstenose (AHA).....	31
Tabelle 5: Echokardiographie-Schweregradeinteilung einer Aortenklappeninsuffizienz (AHA).....	31
Tabelle 6: Herzklappentherapien der Gruppe 3.....	32
Tabelle 7: CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score.....	34
Tabelle 8: HAS-BLED Score.....	35
Tabelle 9: WHO Klassifikation des Gewichts anhand des BMIs(160).....	36
Tabelle 10: Verteilung des Geschlechts innerhalb der Gruppen.....	39
Tabelle 11: Verteilung des Alters innerhalb der Gruppen.....	40
Tabelle 12: Verteilung des BMIs innerhalb der Gruppen.....	41
Tabelle 13: Verteilung der Art des Vorhofflimmerns innerhalb der Gruppen.....	42
Tabelle 14: Verteilung des AHA-Scores innerhalb der Gruppen.....	43
Tabelle 15: Verteilung des CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score innerhalb der Gruppen.....	45
Tabelle 16: Verteilung des HAS-Bled-Scores innerhalb der Gruppen.....	45
Tabelle 17: Verteilung der Komorbidität KHK innerhalb der Gruppen.....	49
Tabelle 18: Verteilung der Komorbidität Niereninsuffizienz innerhalb der Gruppen.....	50
Tabelle 19: Verteilung der Komorbidität c/pAVK innerhalb der Gruppen.....	51
Tabelle 20: Verteilung der Komorbidität Malignom innerhalb der Gruppen.....	51
Tabelle 21: Verteilung der Komorbidität COPD innerhalb der Gruppen.....	52
Tabelle 22: Verteilung der interventionellen Daten innerhalb der Gruppen.....	54
Tabelle 23: Verteilung der intrainvent. Komplikationen innerhalb der Gruppen.....	56
Tabelle 24: Outcomes in den Kollektiven.....	59
Tabelle 25: Auswertung einer univariaten Cox-Regression aller Outcomes.....	67
Tabelle 26: Multifaktorielle Auswertung aller Outcomes.....	69
Tabelle 27: Auswertung einer univariaten Cox-Regression der Blutungsereignisse.....	70
Tabelle 28: Multifaktorielle Auswertung der Blutungsereignisse.....	71
Tabelle 29: Auswertung einer univariaten Cox-Regression der Devicekomplikationen.....	72
Tabelle 30: Auswertung einer univariaten Cox-Regression der Schlaganfallereignisse.....	73
Tabelle 31: Auswertung einer univariaten Cox-Regression der Thrombusereignisse.....	74
Tabelle 32: Auswertung einer univariaten Cox-Regression der Todesereignisse.....	75
Tabelle 33: Multifaktorielle Auswertung der Todesereignisse.....	78

Abbildung 1: Verteilung des Geschlechts innerhalb der Gruppen .....	38
Abbildung 2: Verteilung des Alters innerhalb der Gruppen .....	39
Abbildung 3: Verteilung des BMI innerhalb der Gruppen.....	40
Abbildung 4: Verteilung der Art des Vorhofflimmerns innerhalb der Gruppen .....	42
Abbildung 5: Verteilung des AHA-Scores innerhalb der Gruppen .....	43
Abbildung 6: Verteilung der LVEF innerhalb der Gruppen.....	44
Abbildung 7: Verteilung des CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Scores innerhalb der Gruppen .....	44
Abbildung 8: Verteilung des HAS-Bled Scores innerhalb der Gruppen .....	45
Abbildung 9: Verteilung der Patienten mit GI-Blutungen als Indikation zur Implantation innerhalb der Gruppen.....	46
Abbildung 10: Verteilung der Patienten mit instabiler INR-Einstellung als Indikation zur Implantation innerhalb der Gruppen .....	46
Abbildung 11: Verteilung der Patienten mit kranialen Blutungen als Indikation zur Implantation innerhalb der Gruppen .....	47
Abbildung 12: Verteilung der Patienten mit Sturzrisiko als Indikation zur Implantation innerhalb der Gruppen.....	47
Abbildung 13: Verteilung der Patienten mit Demenz als Indikation zur Implantation innerhalb der Gruppen.....	48
Abbildung 14: Verteilung der Patienten mit KHK als Komorbidität innerhalb der Gruppen .....	49
Abbildung 15: Verteilung der Patienten mit Niereninsuffizienz als Komorbidität innerhalb der Gruppen .....	50
Abbildung 16: Verteilung der Patienten mit pAVK/cAVK als Komorbidität innerhalb der Gruppen .....	50
Abbildung 17: Verteilung der Patienten mit Malignom als Komorbidität innerhalb der Gruppen .....	51
Abbildung 18: Verteilung der Patienten mit COPD als Komorbidität innerhalb der Gruppen .....	52
Abbildung 19: Verteilung der Device-Größe innerhalb der Gruppen .....	53
Abbildung 20: Verteilung der Kontrastmittelgabe innerhalb der Gruppen .....	53
Abbildung 21: Verteilung der Durchleuchtungszeit innerhalb der Gruppen.....	54
Abbildung 22: Verteilung der Implantationszeit innerhalb der Gruppen.....	55
Abbildung 23: Verteilung der Krankenhaustage nach Implantation innerhalb der Gruppen.....	55
Abbildung 24: Verteilung der intrainerventionellen Komplikationen innerhalb der Gruppen .....	56
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve aller Outcomes in Abhängigkeit von der Art des Vorhofflimmerns	67
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve aller Outcomes in Abhängigkeit von dem AHA-Score .....	68
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve aller Outcomes in Abhängigkeit einer Herzinsuffizienz als Vorerkrankung.....	68
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve aller Outcomes in Abhängigkeit von der Indikation zur Deviceimplantation aufgrund einer GI-Blutung .....	69
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve der Blutungsereignisse in Abhängigkeit vom CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score .....	70
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve der Blutungsereignisse in Abhängigkeit von der Indikation zur Deviceimplantation aufgrund einer GI-Blutung .....	71
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve der Thrombusereignisse in Abhängigkeit von der Implanationszeit .....	74

Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve der Todesereignisse in Abhängigkeit von dem AHA-Score.....	76
Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve der Todesereignisse in Abhängigkeit von einer Herzinsuffizienz .	76
Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve der Todesereignisse in Abhängigkeit von einer Niereninsuffizienz .....	77
Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve der Todesereignisse in Abhängigkeit von der Indikation aufgrund einer GI-Blutung .....	77
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve der Thrombusereignisse in Abhängigkeit von der Art des Vorhofflimmerns .....	83
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve der Todesereignisse in Abhängigkeit von einer Niereninsuffizienz als Vorerkrankung .....	84
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve aller Outcomes in Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung .....	85
Abbildung 39: Kaplan Meier Kurve der Devicekomplikationen in Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung .....	86
Abbildung 40: Kaplan Meier Kurve der Todesereignisse in Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung	87
Abbildung 41: Kaplan Meier Kurve der Thrombusereignisse in Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung .....	87
Abbildung 42: Kaplan Meier Kurve der Blutungsereignisse in Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung .....	88
Abbildung 43: Kaplan Meier Kurve der Schlaganfallereignisse in Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung .....	88
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve aller Outcomes in Abhängigkeit einer Antikoagulation innerhalb der ersten acht Wochen. ....	91
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve der Blutungsereignisse in Abhängigkeit einer GI-Blutung als Indikation zur Implantation .....	92
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve der Todesereignisse in Abhängigkeit einer GI Blutung als Indikation zur Implantation .....	92
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve der Devicekomplikationen in Abhängigkeit von der Durchleuchtungszeit.....	95
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve der Devicekomplikationen in Abhängigkeit von der LVEF .....	95
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve der Devicekomplikationen in Abhängigkeit vom BMI.....	96

## **1 Einleitung der Dissertation**

Diese Arbeit befasst sich mit der Problematik der Folgeerscheinungen von Vorhofflimmern und den möglichen Therapien. Um die häufigste Komplikation, den Schlaganfall, zu verhindern nehmen Patienten mit Vorhofflimmern in der Regel prophylaktisch Medikamente zur Antikoagulation ein. Dadurch wird das Schlaganfallrisiko um bis zu 70 % gesenkt werden. Leider ist dies nicht bei allen Patienten möglich, da es Patienten mit Kontraindikationen für Antikoagulationen gibt. So sind zum Beispiel ein erhöhtes Sturzrisiko, gastrointestinale Blutungen oder auch der Patientenwunsch mögliche Gründe gegen die Blutverdünnung. Um diesen Patienten eine alternative Therapie anbieten zu können wurden sogenannte Devices entwickelt um das linke Vorhofohr zu verschließen. Der Verschluss verhindert die Thrombenbildung, da bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern das Vorhofohr in bis zu 90 % der Entstehungsort der Thromben ist. Studien wie die PROTECT-AF-Studie oder die PREVIAL-Studie analysierten den Therapieerfolg und kamen zu dem Schluss, dass der Vorhofohrverschluss eine sehr effektive und fast gleichwertige Therapie zur Antikoagulation ist. Da die Indikation des Verschlusses aber nur für Patienten mit Vorhofflimmern ohne Herzklappenerkrankungen gilt, soll diese Arbeit die Frage klären, ob ein Vorhofohrverschluss bei Patienten mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankung und Patienten mit Zustand nach Herzklappentherapie ähnlich gute Resultate bringt.

Dazu werden 120 Patienten, die in der Kardiologie I des Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz einen Watchman®-Device implantiert bekommen haben, in drei Gruppen eingeteilt und die beobachteten Ereignisse einzeln analysiert. Um mögliche Einflussfaktoren nicht zu übersehen werden zusätzlich die einzelnen Gruppen anhand von möglichen abhängigen Variablen in einer deskriptiven Statistik verglichen. Außerdem werden mittels Überlebenszeitanalysen Risikofaktoren unabhängig von der Gruppeneinteilung für die definierten Ereignisse ermittelt. Die zu beobachtenden Ereignisse (bezeichnet als Outcomes) sind in dieser Arbeit auf Todesereignisse, Blutungsereignisse, Schlaganfälle, Device-Thromben und Devicekomplikationen festgelegt. Mittels Analyse dieser Ergebnisse wird anschließend diskutiert, ob die einzelnen Gruppen unterschiedlich von der Intervention profitieren, ob es unabhängig

von den Gruppen prä- und postoperative Prozedere gibt, die das Outcome verbessern und ob es Möglichkeiten gibt die Implantation zu optimieren.

## **2 Literaturdiskussion**

In diesem Teil der Arbeit wird über den aktuellen Stand der Therapie des Vorhofflimmerns informiert. Zu Beginn werden grundlegende Fakten zur Physiologie des Herzens und zum Pathomechanismus des Vorhofflimmerns vorgestellt. Anschließend werden mögliche Therapiemaßnahmen von Vorhofflimmern, unter anderem (u. a.) die Therapie mittels eines Vorhofohrrokluders zusammengefasst, sowie deren Vor- und Nachteile beschrieben. Um die Frage des Nutzens eines Vorhofohrverschlusses in Verbindung mit Herzklappenerkrankung bearbeiten zu können, wird abschließend ein Überblick über Vorhofohrverschlussverfahren bei Herzklappenerkrankungen und eine Zusammenfassung der einzelnen Herzklappenerkrankungen gegeben.

### **2.1 Physiologie des Herzens**

Das Herz ist ein Hohlmuskel bestehend aus vier Hohlräumen, zwei Vorhöfen (Atrium) und zwei Kammern (Ventrikel). Der rechte Ventrikel wird einerseits durch die Trikuspidalklappe zum rechten Atrium und andererseits durch die Pulmonalklappe zur Pulmonalarterie begrenzt, der linke Ventrikel durch die Mitralklappe zum linken Atrium und durch die Aortenklappe zur Aorta ascendens.(1)

Die rhythmische Kontraktion der einzelnen Elemente sorgt sowohl für die Durchblutung des Lungenkreislaufes als auch des Körperkreislaufes. Das dafür benötigte elektrische Potential wird am Sinusknoten generiert und dann als elektrische Erregungskaskade über die Vorhöfe, den Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) und die HIS-Bündel auf die Ventrikel fortgeleitet. Da dieses elektrische Signal im AV-Knoten und dem HIS-Bündel gebremst und gefiltert wird, kann es zu isoliertem Vorhofflimmern kommen. (2) Dies ist die häufigste Herzrhythmusstörung (3).

### **2.2 Vorhofflimmern**

Durch Vorhofflimmern steigt die Gefahr eines ischämischen Schlaganfalls um das Fünffache an (3). Vorhofflimmern ist somit mit gesteigerter Morbidität, Mortalität und erhöhten Ausgaben für Krankenpflege assoziiert (4-6). Daher ist die Prävention von

Schlaganfällen bei Vorhofflimmern sowohl klinisch wichtig, aber auch von ökonomischer Relevanz (7).

### **2.2.1 Klassifikationen von Vorhofflimmern**

Vorhofflimmern wird je nach Dauer der Episoden in unterschiedliche Formen eingeteilt. Vorhofflimmern mit einem immer wieder spontanen Auftreten und einem spontanen Wechsel zurück in den Sinusrhythmus meist innerhalb von 48 Stunden (h) wird als paroxysmales Vorhofflimmern bezeichnet. Therapiertes Vorhofflimmern innerhalb von sieben Tagen und länger als sieben Tage bestehendes Vorhofflimmern werden als persistierendes Vorhofflimmern klassifiziert. Zur Beendigung wird in der Regel eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion benötigt, in seltenen Fällen kann es auch spontan nach Tagen oder Wochen sistieren. Permanentes Vorhofflimmern besteht über Monate oder Jahre. Eine Kardioversion ist meist nicht mehr erfolgreich. (8)

Paroxysmales Vorhofflimmern tritt in ca. 33-40 % der Fälle auf, bei jüngeren Patienten kommt es jedoch deutlich häufiger vor. Da die paroxysmale Form des Vorhofflimmerns ein geringeres Risiko als die permanente Form für thrombembolische Ereignisse birgt (9), ist eine klinische Einteilung sinnvoll.

Eine weitere Einteilung von Vorhofflimmern beschäftigt sich mit den Begleiterkrankungen. Tritt Vorhofflimmern isoliert ohne weitere Begleiterkrankungen auf, nennt man es „isolierte atriale Fibrillation“ (8). Häufig ist es aber mit strukturellen Herzerkrankungen wie arterieller Hypertonie oder Klappenerkrankungen assoziiert. In den European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinien wird Vorhofflimmern aufgrund einer strukturellen Herzerkrankung in valvuläres und nicht-valvuläres Vorhofflimmern eingeteilt. Valvuläres Vorhofflimmern ist definiert als Vorhofflimmern im Zusammenhang mit rheumatischen Klappenerkrankungen (vor allem (v.a.) Mitralklappenstenose) oder mit künstlichen Herzklappen. Nicht-valvuläres Vorhofflimmern hingegen begründet sich rein auf der strukturellen Herzerkrankung und beinhaltet keine Klappenerkrankungen. (10)

Auch ein einmaliges Auftreten als Begleiterscheinung einer reversiblen Ursache im Rahmen einer hyperthyreotischen Stoffwechsellage, eines Infektes oder eines akuten Myokardinfarktes ist möglich (8).

### **2.2.2 Entstehung von nicht-valvulärem Vorhofflimmern ohne Herzklappenerkrankungen**

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung weltweit (11). Die Prävalenz liegt bei 1 % in der westlichen Gesamtbevölkerung, nimmt aber mit dem Alter zu und liegt bei Personen über 65 Jahren bei 5,9 % (12) sowie bei Personen über 80 Jahren bei mehr als 13 % (13). In Europa leiden über sechs Millionen Menschen an dieser Herzrhythmusstörung (14). Aufgrund der alternden Bevölkerung ist zudem damit zu rechnen, dass die Prävalenz in den nächsten 50 Jahren um das 2,5-fache ansteigen wird (13).

Beim Vorhofflimmern handelt es sich um eine chronisch fortschreitende Erkrankung (15, 16), die ohne adäquate Therapie in der permanenten Form endet. Jede strukturelle Herzerkrankung bewirkt einen langsamen aber fortschreitenden Remodeling-Prozess sowohl der Ventrikel als auch der Vorhöfe des Herzens. Die angeregte Proliferation und Differenzierung von Fibroblasten in Myofibroblasten in den Vorhöfen bewirkt eine vermehrte Bildung von Bindegewebe. Aufgrund dieser Fibrosierung kommt es im Laufe des Prozesses zu einer elektrischen Isolierung von Muskelbündeln und lokalen Leitungsheterogenitäten, die die Entstehung beziehungsweise (bzw.) die Persistenz von Vorhofflimmern fördern. Kleine elektrische Re-Entry-Kreisläufe, basierend auf der umgebauten elektrischen Anatomie, stabilisieren die Arrhythmie. Das entstandene Vorhofflimmern verstärkt diesen Prozess weiter. Der entscheidende zelluläre Prozess liegt in dem vermindertem L-Typ-Kalzium-Einstrom und der Zunahme und Aktivitätssteigerung der Kalium-Einwärtsgleichrichter. Dadurch wird die Refraktärzeit verkürzt und die proarrhythmogene Wirkung verstärkt. Der verminderte Einstrom von Kalzium bewirkt auch eine kontraktile Dysfunktion der Vorhöfe. Die Refraktärzeit normalisiert sich bei Wiederkehr in den Sinusrhythmus innerhalb einiger Tage. Desweiteren besitzen Zellen im Bereich der Pulmonalvenen eine verkürzte Refraktärzeit und haben somit ein erhöhtes Risiko Vorhofflimmern auszulösen. Eine mögliche therapeutische Konsequenz ist eine Ablation mit hohen Frequenzen an bzw. nahe der Verbindung zwischen den Pulmonalvenen und dem linken Vorhof. Sie verlängert den elektrischen Re-Entry-Mechanismus und kann somit bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern oft wieder einen Sinusrhythmus herstellen. (17)

Eine weitere Hypothese zur Entstehung ist die multiple Wellentheorie. Hier geht man davon aus, dass „Wellenfronten“ von elektrischen Erregungen in zufälliger Weise durch die Muskulatur der Vorhöfe laufen. Übersteigt die Zahl an Wellenfronten ein kritisches Level, kommt es durch Interaktion der Wellen untereinander zu Vorhofflimmern. Die erfolgreiche Lokalisierung der Quelle des Vorhofflimmerns ist meist nur bei paroxysmalem Vorhofflimmern möglich. (17)

Signifikante klinische Risikofaktoren für das Entstehen von Vorhofflimmern sind u. a. Herzinsuffizienz, systemischer Hypertonus, Schilddrüsenüberfunktion, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und rheumatische Herzerkrankungen (9).

### **2.2.3 Entstehung von Vorhofflimmern mit Herzklappenerkrankung**

Anders ist die Situation bei Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern. Es ist bekannt, dass Patienten mit Mitralklappenstenose häufig zunächst paroxysmales, später dann permanentes Vorhofflimmern entwickeln (18, 19). Grund dafür sind strukturelle Umbauprozesse aufgrund der Dilatation und des Druckanstiegs des linken Vorhofs (20). Außerdem kann es zu Fibrosierungen des Sinusknoten und des sinusatrialen Gewebes durch die rheumatische Grunderkrankung kommen, die das Vorhofflimmern fördern (21). Dabei fällt die 10-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Mitralklappenstenose und Vorhofflimmern von 46 % auf 25 % im Vergleich zu Patienten mit Mitralklappenstenose und Sinusrhythmus (22).

Weiterhin kann nach chirurgischen Eingriffen am Herz postoperatives Vorhofflimmern auftreten (z. B.: bei 42,4-48,8 % der Patienten nach Mitralklappenersatz und bei 32,9-48,8 % der Patienten nach Aortenklappenersatz) (23-25). Es tritt meist am zweiten bis dritten Tag nach der Intervention auf und sistiert innerhalb weniger Tage wieder (26, 27). Risikofaktoren sind u. a. das Alter des Patienten, rheumatische Klappenerkrankungen, präoperative Verwendung von Digoxin, chronische Niereninsuffizienz, Hypertonus und eine COPD (23, 27). Das steigende Risiko von Vorhofflimmern nach kardiochirurgischen Eingriffen erklärt sich aufgrund der strukturellen Umbauprozesse des Herzgewebes mit steigendem Alter, wie Dilatation, Muskelatrophie, Fibrose und Untergang von Reizleitungsgewebe und aufgrund perioperativer Bedingungen, die zu Veränderungen von Parametern im Reizleitungssystem führen und somit die Entstehung von Vorhofflimmern fördern (z. B.: Refraktärzeit, Reizleitungsgeschwindigkeit und Transmembranpotential) (28).

#### **2.2.4 Symptome und Folgeerscheinungen von nicht-valvulärem Vorhofflimmern ohne Herzklappenerkrankungen**

Die Symptome sind sehr unspezifisch. Meist werden Palpitationen, Dyspnoe, Synkopen und Verwirrtheit als klassische Symptome erwähnt (29). Häufig nehmen Patienten die Episoden jedoch gar nicht wahr.

Neben den genannten Symptomen ist die Genese von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern die gefährlichste Folgeerscheinung. Sie beruht auf der Entwicklung von Blutgerinnseln durch den gestörten hämodynamischen Fluss im linken Vorhof, besonders im Bereich des Vorhofohrs. Dabei spielt die Stase als ein Teil der Virchow-Trias die Hauptrolle. Die Lösung und Ausschwemmung dieser Thromben in die Arterien des Gehirns verursacht den ischämischen Schlaganfall (kardiale Embolien). Zusätzlich kann es zu systemischen Embolien durch Ausschwemmung über die Aorta kommen.(30, 31)

Schlaganfälle mit gleichzeitig bestehendem Vorhofflimmern haben eine höhere Mortalität als Schlaganfälle mit bestehendem Sinusrhythmus (31). Das Risiko für Schlaganfälle ist bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern um das Fünffache (3), bei Patienten mit Vorhofflimmern und rheumatischer Klappenerkrankung sogar um das Zwölffache (32) erhöht. Für Frauen und Männer ist das Risiko für thrombembolische Ereignisse bei chronischem Vorhofflimmern in vier großen Studien identisch, wobei das relative Risiko für Frauen höher ist (32-35).

#### **2.2.5 Symptome und Folgeerscheinungen von Vorhofflimmern mit Herzklappenerkrankungen**

Die körperlichen Symptome bei Vorhofflimmern mit Herzklappenerkrankungen sind ähnlich wie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Die häufigsten Folgeerscheinungen sind ebenfalls thrombembolische Ereignisse. Laut einer Studie mit 839 Fällen über einen Beobachtungszeitraum von 13 Jahren liegt das arterielle Embolierisiko bei Patienten mit schwerer Mitralklappenstenose und Vorhofflimmern bei 31,5 % (im Vergleich zu 8 % bei Sinusrhythmus), bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz und Vorhofflimmern bei 22 % (im Vergleich zu 7,7 % bei Sinusrhythmus) (36). Weitere Quellen sprechen von einem 7-12-fach erhöhten Risiko eines arteriell embolischen Ereignisses, v.a. Schlaganfall, bei Patienten mit rheumatischen

Klappenerkrankungen und Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus (32, 37). Das postoperative Schlaganfallrisiko steigt bei Patienten mit postoperativen Vorhofflimmern fast um das 2,5-fache an (23). Auch nach Herzklappenersatztherapie ist Vorhofflimmern weiterhin der größte Risikofaktor für kardioembolische Ereignisse (38).

### **2.2.6 Diagnostik von Vorhofflimmern**

Die frühe Diagnose von Vorhofflimmern vor dem ersten Schlaganfall ist für die Prävention von Schlaganfällen entscheidend (39). Auch kurze „silent“ (asymptomatische) Perioden von Vorhofflimmern bergen ein erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden (40). Ein Screening für Patienten ab 65 Jahren wird empfohlen. Es beinhaltet eine Pulskontrolle, die gegebenenfalls mittels Elektrokardiogramm (EKG) erweitert werden kann, um eine frühzeitige Diagnose stellen zu können (41, 42).

Permanentes Vorhofflimmern lässt sich problemlos mittels eines Ruhe-Echokardiogramms diagnostizieren, bei der paroxysmalen Form des Vorhofflimmerns ist dies nicht immer gegeben (43). Um auch in diesen Fällen eine adäquate Diagnostik sicher zu stellen empfiehlt die ESC regelmäßig geplante EKG-Kontrollen. Auf jedes Ereignis mit typischen Symptomen sollte generell zügig ein EKG folgen. Außerdem wird empfohlen, dass bei der Rezidivdiagnostik jede Art von Vorhofflimmern > 30 Sekunden als Rezidiv gewertet wird. (44)

Zur Beurteilung des linken Herzvorhofohrs als Ursprung für Thrombenentstehung hat die Bildgebung mittels transösophageale Echokardiographie (TEE) den höchsten Stellenwert. Ein TEE wird außerdem vor und während eines Vorhofohrverschlussystems empfohlen (siehe 2.4) (13).

### **2.2.7 Therapie von nicht-valvulärem Vorhofflimmern ohne Herzklappenerkrankungen**

Therapiemöglichkeiten von Vorhofflimmern sind Kardioversion (elektrisch oder medikamentös) (45), Katheterablation (46, 47), chirurgische Verfahren (48) und zur Rezidivprophylaxe eine orale Medikation mittels Antiarrhythmika (49). Dennoch gelingt es nur selten Vorhofflimmern dauerhaft zu verhindern. Außerdem ist zu

beachten, dass es durchaus längere asymptomatische Phasen gibt, die eine erfolgreiche Behandlung in den Sinusrhythmus vortäuschen können (50). Bei einer medikamentösen Therapie stellt sich am Anfang der Behandlung generell die Frage nach einer Frequenz- oder Rhythmuskontrolle (8). Bei einer rhythmuskontrollierende Therapie wird versucht den Sinusrhythmus wieder herzustellen und zu erhalten. Nach Behandlung auslösender Faktoren (z.B. Hypertonie) kommen überwiegend je nach eventuellen kardialen Grunderkrankungen unterschiedliche antiarrhythmische Medikamente zum Einsatz. Einige randomisierte Studien (AFFIRM, RACE, PIAF) haben sich mit der Frage beschäftigt, ob eine Rhythmuskontrolle einen Vorteil in Bezug auf Sterblichkeit oder eine andere relevante kardiovaskuläre Erkrankung im Gegensatz zur reinen Frequenzkontrolle birgt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Rhythmuskontrolle keinen Vorteil gegenüber einer Frequenzkontrolle hinsichtlich der Überlebensrate bringt (51-54). Laut PIAF-Studie ist zwar die sportliche Leistungsgrenze bei einer Rhythmuskontrolle höher, dafür kommt es aber auch häufiger zu Hospitalisierung (51). Generell wird eine frühe Behandlung der Vorhofflimmerepisoden empfohlen, um Chronifizierungen, Rezidive und Komplikationen zu vermeiden (55).

Da die oben beschriebenen bisher etablierten therapeutischen Optionen das Vorhofflimmern selbst meist nicht dauerhaft verhindern können, sind Maßnahmen gefragt um die Folgen von Vorhofflimmern zu reduzieren. Dabei steht die Prophylaxe von Schlaganfällen im Focus.

Die übliche zusätzliche Therapiemaßnahme zur Prophylaxe von Schlaganfällen ist eine dauerhafte Antikoagulation durch Vitamin-K-Antagonisten oder die neuen Antikoagulantien (NOACs). Das Blutungsrisiko unter erprobter Dosis von NOACs ist ähnlich dem unter Warfarin-Therapie, im Fall von Apixaban und Edoxaban sogar erniedrigt (v. a. zerebralen Blutungen). Unter Rivaroxaban und Dabigatran steigt die Gefahr von gastrointestinalen Blutungen (GI-Blutungen) allerdings an. Die Therapieerfolge (Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien) unter NOACs sind denen unter Vitamin-K-Antagonisten nicht unterlegen. (56-60)

Eine dauerhafte Antikoagulation wird in der Regel mittels eines Vitamin K-Antagonisten in einem Zielbereich des International Normalized Ratios (INR) von 2-3, bei älteren Menschen von ca. 2-2,5 durchgeführt (15). Durch eine konsequente Antikoagulation kann das Schlaganfallrisiko um bis zu 60-70 % gesenkt werden (61-

63). Daher ist die Thromboseprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten oder NOACs entscheidend bei der Behandlung von Vorhofflimmern. Wichtig bei der Behandlung mittels Vitamin-K-Antagonisten ist zu beachten, dass ein INR nur  $\leq 1,5$  für die Prophylaxe kardioembolischer Ereignisse nicht ausreichend ist (6). Ein INR  $> 4$  lässt das Blutungsrisiko deutlich ansteigen (62). Eine regelmäßige Kontrolle mittels Bluttest und eine gute Compliance des Patienten sind daher unabdingbar. Anders als bei Vitamin-K-Antagonisten lässt sich eine effektive Antikoagulation bei den NOACs bisher nicht laborchemisch messen.

Trotz des hohen thrombembolischen Risikos nehmen nur ca. 40-70 % der Patienten mit Vorhofflimmern und ohne relevante Kontraindikationen Vitamin-K-Antagonisten (64, 65). Bei einer schwedischen Studie wurde außerdem beobachtet, dass die konsequente Einnahme von Antikoagulantien als sekundäre Prävention nach Schlaganfall nach zwei Jahren auf ca. 45% gesunken ist (66). Desweiteren wurde gezeigt, dass Patienten mit Vorhofflimmern unter Antikoagulationstherapie in ca. 44 % der Fälle im subtherapeutischen Bereich und in ca. 19 % im supratherapeutischen Bereich eingestellt waren (67). Grund dafür sind unter anderem ein enges therapeutisches Fenster, die Notwendigkeit von regelmäßigen Laborkontrollen, häufige Medikamenteninteraktionen, das erhöhte Risiko von Blutungen und der damit verbundenen Angst der Patienten vor einer Überdosierung (13).

Bestehende Kontraindikationen für eine orale Antikoagulationstherapie bei Vorhofflimmern können hämolytischer (z.B. Thrombozytopenie, Anämie), hämorrhagischer (z.B. GI-Blutung, intrakranielle Blutung), kardiologischer (z.B. unkontrollierter Hypertonus, rezidivierend (rez.) Synkopen) oder anderer Natur sein (z.B. höhergradige Niereninsuffizienz, psychiatrische Erkrankungen, Alkoholabusus, Gebrauch von Nicht Steroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) oder Sturzneigung) (33, 68, 69). Daher ist eine chronische Vitamin-K-Antagonisten-Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Blutungsrisiko in ca. 5-44 % der Fälle kontraindiziert (69-73).

Eine Blutverdünnung mittels Thrombozytenaggregationshemmer, wie Aspirin (Acetylsalizylsäure=ASS) oder Clopidogrel stellt bei Vorhofflimmern keine Alternative zur oralen Antikoagulation dar. ASS inhibiert die Cyclooxygenase I in den Thrombozyten und damit die Produktion von Thromboxan A<sub>2</sub>, Clopidogrel hingegen

bindet irreversibel an den Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptor (P2Y<sub>12</sub>). Beide verhindern somit die Aktivierung und die folgende Aggregation der Thrombozyten. (74)

In Studien ist belegt, dass eine orale Antikoagulationstherapie einer Therapie mit den beiden Thrombozytenaggregationshemmern ASS und Clopidogrel deutlich überlegen ist (1,4 % vs. 2,39 % Schlaganfälle pro Jahr) (56). Außerdem führt eine Kombination aus ASS und Clopidogrel bei Patienten mit einer Kontraindikation für Antikoagulation zwar zu einer Senkung des Risikos großer vaskulärer Ereignisse, wie z.B. eines Schlaganfalles, steigerte aber deutlich das Risiko lebensbedrohender Blutungen (75). Aufgrund der Nebenwirkungen und der eingeschränkten Effektivität wird eine Kombination aus ASS und Clopidogrel daher nicht zur Schlaganfallprophylaxe empfohlen (76).

Zur Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern und absoluter oder relativer Kontraindikation für eine blutverdünnende Therapie ist daher eine andere Option erforderlich. Die laufende Entwicklung im Bereich der Implantation von „devices“ (Devices) zum Verschluss des linken Herzvorhofohrs soll eine alternative Behandlungsmöglichkeit bieten (77). Einige Studien von perkutanen Transkatheter-Verfahren, wie z.B. mit dem PLAATO®-Device, dem Watchman®-Device oder dem Amplatzer® Cardiac Plug, zur Verschließung des Vorhofohrs haben hierbei vielversprechende Daten geliefert (13). Die Beschreibung der Vorhofohrverschlussverfahren mit den unterschiedlichen Devices folgt in Kapitel 2.4.

### **2.2.8 Therapie von Vorhofflimmern mit Herzklappenerkrankungen**

Ein Verschluss des linken Herzvorhofohrs bei valvulärem Vorhofflimmern wird nicht durchgeführt, da die Thromben nur zu 44-57 % und nicht wie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern zu über 90 % im Vorhofohr entstehen. Die restlichen 43-56 % entstehen direkt im linken Vorhof und sind folglich nicht mit einem Vorhofohrrokluder-System zu verhindern (78, 79). Daher sollten Patienten mit Mitralklappenstenose und Vorhofflimmern einer dauerhaften Antikoagulationstherapie mit einem INR von 2,5-3,5 unterzogen werden (80, 81).

Daten zur Behandlung von Vorhofflimmern mittels Watchman® bei bestehender Klappenerkrankung (Mitralklappenstenose ausgeschlossen) sind in der Literatur zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu finden. Es gibt aber Berichte, die einen positiven Nutzen eines Vorhofohrverschluss bei einzelnen Klappenerkrankungen vermuten lassen, z.B.: *Parashar A, Devgun J, Agarwal S, Thomas J, Patel A, Tuzcu EM, et al. Atrial fibrillation in patients with aortic stenosis: is percutaneous left atrial appendage closure an option?* (82). Die ESC Guidelines 2012 zum Management von Herzklappenerkrankungen weisen darauf hin, dass es keine Indikation aufgrund evidenzbasierter Daten für einen generellen chirurgischen Verschluss des Vorhofohrs bei Herzklappenerkrankungen gibt, wenn es nicht zusammen mit einer Vorhofablation geschieht (83). Darüber hinaus stellen prothetische Klappen aufgrund der lebenslang nötigen Antikoagulation in der Literatur eine Kontraindikation für einen Vorhofohrverschluss dar (84, 85). Dennoch wird auch beschrieben, dass eine Vorhofohrligatur während einer chirurgischen Mitralklappenersatztherapie späte thromboembolische Ereignisse reduzieren kann (86).

Da dieser Sachverhalt in dieser Arbeit auch weiter untersucht werden soll, werden im folgenden Abschnitt (Kapitel 2.3) die relevanten Herzklappenerkrankungen mit möglichen Klappenersatztherapien diskutiert.

### **2.3 Herzklappenerkrankungen**

Neben den häufigen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems wie koronarer Herzerkrankung (KHK), Herzinsuffizienz und einem arteriellen Hypertonus haben auch Herzklappenerkrankungen einen hohen Stellenwert in den Industriestaaten (87) und bedürfen bei Symptomen meist einer Intervention (88, 89). Die geschlechtsunabhängige Prävalenz steigt mit dem Alter (89). Das häufigste Vitium im Bereich des linken Herzens ist die Aortenklappenstenose, gefolgt von der Mitralklappeninsuffizienz und an dritter Stelle die Aortenklappeninsuffizienz (88). Herzklappenerkrankungen können unter anderem degenerativer, endokarditischer, entzündlicher, ischämischer, kongenitaler oder rheumatischer Genese sein. Dabei ist die Aortenklappenstenose und -insuffizienz meist degenerativ, die Mitralklappenstenose in der Regel rheumatisch und die Mitralklappeninsuffizienz häufig auch degenerativ bedingt (88).

### 2.3.1 Diagnostik von Herzklappenerkrankungen

Eine klinische Untersuchung ist zur Diagnosesicherung unabdingbar. Selbst leise Herzgeräusche können ein Anzeichen für ernste Herzklappenerkrankungen sein. Bei Patienten mit Zustand nach Herzklappenersatz sollte auf eine Änderung des Herzgeräusches geachtet werden (87). Zur Sicherung der Diagnose von valvulären Herzerkrankungen ist die Echokardiographie die Diagnostik der Wahl. Sie beschreibt zunächst, welche Herzklappe erkrankt ist und gibt weiterhin Auskunft über den Schweregrad und somit auch Hinweise auf die Prognose (87). Dabei spielt die Erfahrung des Arztes eine entscheidende Rolle sowohl für die Durchführung der Untersuchung als auch für die Interpretation der Ergebnisse (90). Die Bewertung des Schweregrades einer Stenose erfolgt in der Echokardiographie anhand von Parametern wie Hauptdruckgradient, Klappenfläche und max. „Flow“-Geschwindigkeit (91). Bei Insuffizienzen werden zur Analyse qualitative Anzeichen wie Colour-flow-Doppler oder quantitative Messungen wie Vena-contracta-Weite und effektive Regurgitationsfläche (EROA= effective regurgitant orifice area) verwendet (92, 93). Die Echokardiographie kann zu einer Belastungs-Echokardiographie erweitert werden. Durch die Belastung kann es zu einer Demaskierung von Symptomen kommen und somit zu einer besseren Bewertung der Krankheit durch Arzt und Patient (87, 94). Bei asymptomatischer Aortenklappenstenose kann die Stressechokardiographie zur Risikostratifizierung nützlich sein, ist aber bei Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose kontraindiziert (94, 95).

Wird in der transthorakalen Echokardiographie der Verdacht auf ein höhergradigeres Vitium geäußert, erfolgt meist im nächsten Schritt eine transösophageale Echokardiographie, die einer genaueren Beurteilung dient. Zusätzlich kann bei komplexen Herzklappenerkrankungen eine 3D-Echokardiographie eingesetzt werden (92). Eine weitere Untersuchung im Rahmen der Diagnostik einer akuten oder chronischen kardialen Dekompensation ist ein Röntgen-Thorax, der Hinweise auf eine kardiale Dekompensation liefern kann, u. a. aufgrund von Vergrößerung des Herzens oder stauungsbedingte, vermehrte Pulmonalvenenzeichnung (96). Eine Herzkatheteruntersuchung zur Messung von Drücken, dem kardialen Output oder zur Ventrikelangiographie bzw. Aortographie sollte nur dann stattfinden, wenn alle nicht-invasiven Untersuchungsverfahren diskrepant zu den klinisch erhobenen Befunden sind. Ein Herzkatheter zur hämodynamischen Messung ist aufgrund des

potentiellen Risikos nicht routinemäßig mit einer Koronarangiographie durchzuführen (87). Jedoch wird häufig ein Herzkatheter (zur hämodynamischen Messung) und eine Koronarangiographie präoperativ zur Abklärung des koronaren Status bei interventionsbedürftiger Herzklappenerkrankung kombiniert.

### **2.3.2 Therapie von Herzklappenerkrankungen**

Eine Symptomentwicklung bei bestehender Herzklappenerkrankung stellt häufig eine Indikation zur Intervention dar (87). Patienten ohne Symptome aber mit Herzinsuffizienzbehandlung werden als symptomatisch eingestuft. Ursache und Schweregrade von Komorbiditäten sollten aufgenommen werden. Die Entscheidung zur Therapie wird aufgrund von den zu erwartenden Konsequenzen der Krankheit, des pulmonalen Blutdrucks und der linksventrikulären Pumpfunktion gestellt (97). Die häufigsten Komorbiditäten sind die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), renale oder hepatische Dysfunktion oder die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (87).

Eine wichtige Rolle spielt die Endokarditisprophylaxe. Sie sollte laut ESC-Leitlinien durchgeführt werden bei Hochrisikoeingriffen an Hochrisikopatienten, also an Patienten mit prothetischen Herzklappen oder prothetischem Material zur Klappenreparatur, Patienten mit vorangegangener Endokarditis oder Patienten mit einer kongenitalen Herzerkrankung (98). Auf eine aseptische Durchführung aller invasiven Maßnahme und eine gute Mundhygiene ist zusätzlich Wert zu legen.

### **2.3.3 Aortenklappeninsuffizienz**

Eine Insuffizienz der Aortenklappe kann auf einem primären Defekt der Klappe oder einer Abnormität des Aortenstamms begründet sein. Dabei spielt im Erwachsenenalter besonders die aortoannuläre Ektasie und die kongenitale bikuspidale Aortenklappe eine Rolle (99). In der klinischen Untersuchung imponiert ein hochfrequentes Decrescendo-Diastolikum über dem Erb-Punkt und der Aortenklappe (87, 99). Desweiteren kommt es zu einer starken arteriellen Pulsation (Pulsus celer et altus) mit vermindertem diastolischem Blutdruck (87). Die durch die Insuffizienz bedingte Volumenbelastung führt zu einer fortlaufenden Dilatation des linken Ventrikels. Die Folgen sind Linksherzinsuffizienz mit anschließender globaler Insuffizienz (99).

Leitsymptom in der Spätphase nach Dekompensation des linken Ventrikels ist die Dyspnoe (99).

### **Diagnose:**

Eine Echokardiographie quantifiziert den Schweregrad der Insuffizienz (durch Erfassung der proximalen Jetbreite, der Doppler-Halbwertszeit des Regurgitationssignals und des diastolischen Rückstroms in die Aorta), evaluiert den Defektmechanismus, beschreibt die anatomische Struktur der Herzklappe und schafft somit eine Entscheidungsgrundlage für die Behandlung (92, 99).

### **Therapie:**

Die Therapie richtet sich nach dem Entstehungsmechanismus der Aortenklappeninsuffizienz, das heißt sie hängt davon ab, ob es sich um eine akute oder nicht akute Aortenklappeninsuffizienz handelt. Eine akute Insuffizienz entwickelt sich meist aufgrund einer Aortendissektion, einer infektiösen Endokarditis oder einem Trauma. Die Folge ist meist eine rasche Dekompensation durch die plötzliche Volumenbelastung mit Lungenödem. Durch Vasodilatoren wird versucht die Nachlast zu senken. In der Regel ist eine Notfalloperation erforderlich (99). Auch bei einer nicht akuten Aortenklappeninsuffizienz wird versucht die Nachlast über intravenöse Gabe von Vasodilatoren zu senken. Desweiteren werden Diuretika bei Überwässerung verabreicht. Bei operativem Eingriff kommt es meistens zu einem Aortenklappenersatz. In Einzelfällen kann z. B. bei Prolaps einzelner Segel eine Rekonstruktion sinnvoll sein (99). In der Literatur ist ein operationsfreies 5-Jahres Intervall nach Rekonstruktion mit 95 % der Fälle angegeben (100). Die Indikation zur Operation wird entweder anhand der Ejektionsfraktion ( $EF < 50\%$ ) oder anhand der Symptome gestellt. Liegt die Ejektionsfraktion im Grenzbereich, also zwischen 50-60 % kann eine Belastungsuntersuchung Aufschluss bringen (99).

### **2.3.4 Aortenklappenstenose**

Die Aortenklappenstenose ist in Europa nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung. Aufgrund des demographischen Wandels und der immer älter werdenden Bevölkerung nimmt die kalzifizierende Aortenklappenstenose stetig zu (99). Die Aortenklappensklerose bildet dabei eine Vorstufe zur Aortenklappenstenose und ist in ca. 30 % bei Leuten über 65 Jahren nachweisbar. Eine Steigerung um 50 % an kardiovaskulären

Todesfällen ist bei bestehender Aortenklappensklerose beschrieben (101). Pathogenetisch ist die chronische Druckbelastung an der Engstelle ursächlich. Diese dauerhafte Druckbelastung bewirkt eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie mit diastolischer Dysfunktion und verminderter koronarer Flussreserve. Da das Wachstum des Ventrikels aufgrund der koronaren Versorgung limitiert ist, steigt die Nachlast mit sinkender Auswurffraktion (99). Die Symptome einer Aortenklappenstenose können Angina, Kurzatmigkeit, Schwindel oder Synkopen sein.

### **Diagnose:**

Das spindelförmige systolische Herzgeräusch hat sein Punctum maximum im 2.ICR rechts parasternal (99), meist mit Fortleitung in die Karotiden, und ist gelegentlich abgeschwächt (87). Lange bleiben die Patienten aber asymptomatisch. In dieser Phase der Krankheit ist die Prognose meist noch gut (102), kommt es aber zu Symptomen, ist die durchschnittliche Überlebensdauer reduziert. Der plötzliche Herztod ist ein häufiges Ereignis (99). Die Diagnose einer schweren Aortenklappenstenose mittels Echokardiographie erfolgt mittels Messung der Aortenklappenflussgeschwindigkeit, des mittleren Gradienten (eine normale linksventrikuläre Funktion vorausgesetzt) und der Aortenklappenöffnungsfläche.

### **Therapie:**

Die Operationsindikation wird bei symptomatischen Aortenklappenstenosen rasch gestellt. Bei Patienten ohne Symptome erfolgt eine Abwägung von Nutzen (plötzlicher Herztod liegt bei < 1 % Prozent, ist aber nicht völlig ausgeschlossen (102, 103)) gegen operatives Risiko, einschließlich Alter und Komorbiditäten (99). Auch bei Hochrisikopatienten, definiert durch eine rasche hämodynamische Progression mit schneller Zunahme der Aortenflussgeschwindigkeit (102), sollte ein elektiver Eingriff erwogen werden. Desweiteren stellt eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion eine Operationsindikation dar (99), weil nach Aortenklappenersatz mit einer deutlich Verbesserung der linksventrikulären Auswurffraktion zu rechnen ist (104). Eine alternative Therapiemöglichkeit für Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und hohem Operationsrisiko ist die Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) (105, 106). Dabei ist auf das individuelle Risikoprofil des Patienten zu achten. Patienten mit einem geringen oder mittlerem chirurgischem Risikos sollten laut aktuellen Leitlinien keine TAVI bekommen (107).

Desweiteren sollte eine TAVI nur in einer Klinik mit angeschlossener Herzchirurgie durchgeführt werden.

### **2.3.5 Mitralklappenstenose**

Bei der häufigsten Ursache der Mitralklappenstenose, der rheumatischen Karditis, verdicken die Segel und verkalken im weiteren Verlauf. Dies birgt die Gefahr, dass die Kommissuren und die Sehnenfäden verkleben können (99). Eine Obstruktion der Mitralklappe liegt vor bei einer Mitralöffnungsfläche von  $< 2,5 \text{ cm}^2$  (normal =  $4\text{-}5 \text{ cm}^2$ ) (21). Dabei kommt es zur linksatrialen Drucksteigerung. Die Folge ist eine Vasokonstriktion der Pulmonalarteriolen mit entstehender pulmonaler Hypertonie (99, 108). Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Luftnot (109) und tachykardes Vorhofflimmern sind die häufigsten Symptome (18, 19). Desweiteren kann es durch Stauung zu Lungenödem kommen. Bei schwerer Symptomentwicklung fällt die 10-Jahres-Überlebensrate von  $> 80 \%$  bei asymptomatischen Patienten auf  $0\text{-}15 \%$  herab (21).

#### **Diagnose:**

Auskultierbar ist meist ein lauter 1. Herzton, ein Mitralklappenöffnungston und ein anschließendes rumpelndes Diastolikum über dem Apex in Linksseitenlage (108). Zur Diagnosestellung liefert die Echokardiographie sowohl strukturelle Kriterien, wie Klappenverkalkung, Klappendeformitäten oder Dilatation des linken Ventrikels, als auch Daten zur Abschätzung des Schweregrades der Klappenerkrankung, mögliche Begleiterkrankungen und ggf. einen Grad der pulmonalen Hypertension (99). Eine Flussgeschwindigkeitsmessung über der Mitralklappe erlaubt zusätzlich die Bestimmung des transmitralen Druckgradienten und der Mitralöffnungsfläche (110). Bei strittigen Fällen kann eine Belastungsechokardiographie für die Therapieentscheidung hilfreich sein (Intervention bei mittlerem transmitralem Gradient  $> 15 \text{ mmHg}$ , bei pulmonalarteriellem Druck systolisch  $> 60 \text{ mmHg}$ ) (21).

#### **Therapie:**

Patienten mit Symptomen der NYHA-Klasse II und mittelschweren Mitralklappenstenosen (Mitralöffnungsfläche  $< 1,5 \text{ cm}^2$ ) oder pulmonaler Hypertonie ( $> 50 \text{ mmHg}$  bei Ruhe) sollten, vorausgesetzt linksatriale Thromben sind ausgeschlossen und die Klappenmorphologie lässt es zu, einer perkutanen Ballon Valvuloplastie unterzogen werden. Sowohl bei stark verdickten oder schwer

kalzifizierten Klappen als auch bei stark symptomatischen Patienten (NYHA III-IV) wird die Indikation zum chirurgischen Klappenersatz oder zur perkutanen Dilatation im Einzelfall gestellt (21, 99, 108).

### **2.3.6 Mitralklappeninsuffizienz**

Degenerative Ursachen einer Mitralklappeninsuffizienz sind meistens Mitralklappenprolaps oder degenerative Mitralklappenverkalkung. Weitere Gründe für Mitralklappeninsuffizienzen sind ischämischer Natur, infektiöse Endokarditis oder Dilatationen des linken Ventrikels (z. B. bei dilatativer Kardiomyopathie oder anderen myokardialen Erkrankungen) (99). Durch den systolischen Reflux kommt es im linken Vorhof und dem Lungenkreislauf zu einer erhöhten Volumen- und Druckbelastung. Das Herzzeitvolumen nimmt ab. Die erhöhte Vorlast und die gesenkte Nachlast führen zu einem dilatierten, exzentrisch hypertrophen und hyperkinetisch kontrahierenden linken Ventrikel (99, 108). Der chronische Verlauf der Mitralklappeninsuffizienz kann meist lange kompensiert werden. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zeigt sich aufgrund der erhöhten Vorlast und dem Reflux in den linken Vorhof oft erhöht und führt folglich manchmal zu falscher Interpretation der linksventrikulären kontraktiven Funktion. Auch bei normaler LVEF kann also eine myokardiale Dysfunktion vorliegen (111).

#### **Diagnose:**

Klassische Symptome sind Leistungsknick, leichte Ermüdbarkeit, Belastungsdyspnoe und in späteren Stadien Links- und Rechtsherzinsuffizienz. Ein holosystolisches hochfrequentes Herzgeräusch ist über dem Apex mit Fortleitung in die Axilla zu hören (99). Der zweite Herzton ist üblicherweise länger und gespalten. Ein frühes systolisches Herzgeräusch ist typisch für eine akute Mitralklappeninsuffizienz (108). Bei akuter schwerer Mitralklappeninsuffizienz, meist durch eine infektiöse Endokarditis oder eine akute Ischämie ausgelöst, kommt es zu Symptomen der plötzlichen Herzinsuffizienz (99, 112). Bei der (Doppler-) Echokardiographie sollte die Ursache und der Schweregrad der Insuffizienz (u. a. Jetbreite, Konvergenzzone, Pulmonalvenenflussmuster), Größe und Funktion des linken Ventrikel und der Grad der pulmonalen Hypertonie festgestellt werden (21, 99, 113). Eine Belastungsuntersuchung kann zu einer Demaskierung der Symptome führen (114).

## **Therapie:**

Die Therapie richtet sich je nach Ursache. Bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz sollte primär die Ischämie behandelt werden, während jedoch morphologische Schäden mit einer Mitralklappenrekonstruktion bzw. einem Mitralklappenersatz behandelt werden müssen (99). Die Indikation zur Operation wird gestellt bei symptomatischen Patienten mit einer LVEF > 30 %, bei asymptomatischen Patienten mit einer LVEF < 60 % und/oder einen enddiastolischen linksventrikulären Durchmesser > 40 mm. Desweiteren ist bei asymptomatischen Patienten auf neu aufgetretenes Vorhofflimmern und eine pulmonale Hypertonie zu achten und dann ggf. im Einzelfall zu entscheiden (21, 99, 108). Laut EVEREST-Trial sind perkutane Mitralklappenreparaturen zwar relativ sicher und vermindern auch vergleichbar die klinischen Symptome, sind aber dennoch nicht so effektiv wie chirurgische Eingriffe in der Reduktion der Insuffizienz (115). Der Mitraclip ist bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz dabei ein sicheres Verfahren, sowohl bezüglich der Implantation, als auch dem sofortigem „im Krankenhaus“-Erfolg. Längere Nachkontrollen lassen aber vermuten, dass sich der klinische Erfolg bei Patienten mit fortgeschrittenen Herzerkrankungen, das heißt Patienten auf der Warteliste für Herztransplantation oder solche, die eine Transplantation verweigert haben, verringert oder gar ganz verschwindet (116). Bei diesem Verfahren wird den meist nicht operablen Patienten über einen Katheter das anteriore und posteriore Mitralklappensegel geclipt (es wird eine dauerhafte Verbindung hergestellt). Dadurch kommt es gleichzeitig auch zu einer Raffung des Mitrarings, welche Ausgangspunkt aller Therapien dilatativer oder ischämischer bedingter Kardiomyopathien mit folgender Mitralklappenerkrankung ist (117).

### **2.3.7 Trikuspidalklappenstenose**

Die sehr seltene Trikuspidalklappenstenose ist meist rheumatisch bedingt. Es kommt zu einer systemisch venösen Drucksteigerung mit folgender Schädigung der Leber (99). Aufgrund der Stauung kommt es zu den klinischen Zeichen einer Halsvenenstauung mit prominenter A-Welle und verzögertem Y-Abfall der Venenpulskurve.

## **Diagnose:**

Ein Trikuspidalklappenöffnungston mit einem präsystemischen und diastolischen

rumpelnden Geräusch ist vor allem inspiratorisch auskultatorisch zu hören (99). Weitere Diagnostik zur Beurteilung der Anatomie der Klappen, Festlegung des Schweregrades und zur Evaluation weiterer Assoziationen der Klappenerkrankung erfolgt durch die Echokardiographie (118). Dabei ist die Bestimmung des mittleren diastolischen Gradienten entscheidend. Die Berechnung der Klappenöffnungsfläche ist nicht gut validiert. Klinische Symptome, wie venöse Stauung, Aszites und Ödeme, entwickeln sich meist ab einem mittleren Druckgradienten  $> 5$  mmHg (99).

#### **Therapie:**

Die Kombination aus Symptomen und Druckgradient  $> 5$  mmHg stellt die Indikation zur Operation. Dabei ist die offene Valvulotomie einem Trikuspidalklappenersatz vorzuziehen

### **2.3.8 Trikuspidalklappeninsuffizienz**

Trikuspidalklappeninsuffizienzen können sowohl auf morphologisch veränderte Klappen, als auch auf einer funktionellen Insuffizienz (80 %) begründet sein (99, 118). Die funktionelle Insuffizienz tritt vor allem bei erhöhtem rechtsventrikulärem systolischem Drucks auf, z.B. bei Linksherzinsuffizienz, Lungenembolie, primärer pulmonaler Hypertonie, Dilatation des rechten Ventrikel (z.B. nach Rechtsherzinfarkt oder bei dilatativer Kardiomyopathie) (99). Als Folge kommt es wie bei der Trikuspidalklappenstenose zur venösen Druckerhöhung mit möglicher Schädigung der Leber.

#### **Diagnose:**

Auskultatorisch ist ein holosystolisches, bei Inspiration zunehmendes Geräusch zu hören. Die Diagnose mittels Echokardiographie beinhaltet unter anderem sowohl die Bestimmung des Schweregrades anhand von Farbdopplerkriterien den Nachweis, des Fehlens des inspiratorischen Kollapses der Vena cava inferior und der systolischen Flussumkehr der Lebervenen, als auch die Abschätzung des rechtsventrikulären systolischen Druckes (99, 118).

#### **Therapie:**

Eine geringe Trikuspidalklappeninsuffizienz ist echokardiographisch oft darstellbar, hat aber hämodynamisch keine Konsequenzen und bedarf keiner Therapie (99, 118). Milde bis schwere Trikuspidalklappeninsuffizienzen besitzen auch bei fehlender

ventrikulärer Dysfunktion und fehlendem pulmonalem Hochdruck eine schlechte Prognose (119).

### **2.3.9 Pulmonalklappenvitien**

Die Pulmonalklappenstenose und die sehr seltene Pulmonalklappeninsuffizienz sind meist kongenital bedingt (21). Sie sind so selten und werden meist schon im Kindesalter behandelt, sodass sie in dieser Arbeit keine wesentliche Rolle einnehmen und somit auch nicht weiter betrachtet werden.

## **2.4 Verschluss des linken Herzvorhofohrs**

### **2.4.1 Anatomie des Herzvorhofohrs**

Die Entstehung des linken Herzvorhofohrs vom ursprünglichen Vorhofgewebe unterscheidet sich von der Entstehung des Gewebes der Pulmonalvene, welches eine glatte innere Wand entwickelt (13). Das linke Vorhofohr ist eine lange, tubuläre hakenförmige Struktur und hat meist eine schmale Verbindung zum linken Vorhof mit Anschluss zum venösen System. Eine mehrfache Lappung (Lobulierung), vorhanden in ca. 80 %, unterschiedliche Länge und die Größe der Öffnung geben jedem Herzohr eine individuelle Anatomie (120). Im Gegensatz dazu ist das rechte Herzohr dreiecksförmig, breit und hat eine weite Verbindung zum rechten Atrium. Beide Anhängsel sind mit kammförmigen Muskeln trabekuliert (121). Links befindet sich das Herzvorhofohr zwischen dem linken Ventrikel und der linken oberen Pulmonalvene mit einem Abstand zwischen dem Rand der Öffnung (Ostium) und der Pulmonalvene von 5,8 bis 23,7 mm (122). Das meist elliptische Ostium liegt eng an dem linken Aortensinus, an welchem die linken Koronararterien entspringen. Die Gefahr der Kompression der Arteria circumflexum besteht daher bei Implantation von 20-40 % größeren Devices (als der Durchmesser des Vorhofohrs) (13). Der kurze Durchmesser beträgt im Mittel 10,9 mm der lange 17,4 mm (122). Die Eingangsgröße wird in der Literatur von 5-27 mm bis 10-40 mm angegeben (121, 123). Endokrinologisch fungiert das linke Herzvorhofohr als Depot für ANP (atriales natriuretisches Peptid) und lagert ca. 30 % des gesamten ANPs. Es nimmt daher über die Freisetzung von ANP eine wichtige Rolle in der Regulation des intravaskulären Volumens ein (124). Das linke Herzvorhofohr ist bei Patienten mit

nicht-valvulärem Vorhofflimmern in ca. 90 % der Fälle der Ort für die Lokation für Thromben, was durch eine transösophageale Echokardiographie gesichert werden kann (78). Grund dafür ist die verminderte Blutflussgeschwindigkeit im Herzvorhof. Es kommt zur Stasis und einer daraus resultierenden erhöhten Gefahr der Thrombusbildung (125). In Kenntnis dieser pathophysiologischen Zusammenhänge entwickelte man das Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion (PLAATO®) Device.

#### **2.4.2 PLAATO®-Device**

Das PLAATO®-Device ist ein sich selbst öffnender Nitinol-Schirm, überzogen mit einer Polytetrafluoroethylen Membran und existiert in Größen zwischen 15-32 mm. Die Membran liefert die Möglichkeit sowohl zum Verschluss des Vorhofohrs, als auch zur zusätzlichen Verwachsung von Gewebe. Das Device wird mittels Röntgenkontrolle und Katheter in den linken Vorhof gebracht und dort unter TEE-Kontrolle implantiert (126). Die erfolgreiche Durchführbarkeit mit einem akzeptablen Risiko für Patienten mit Vorhofflimmern und einer Kontraindikation für eine Antikoagulationstherapie zeigt eine Untersuchung von zwei Studien mit 111 Patienten von Ostermayer et al (127). Dieses Device ist aber aktuell nicht mehr im Gebrauch.

#### **2.4.3 Amplatzer® Cardiac Plug**

Der Amplatzer® Cardiac Plug ist generell für Verschlüßungen ohne septale Beteiligung von Herzstrukturen konzipiert. Daher ist er auch geeignet, das Herzvorhofohr zu verschließen. Das Device besteht aus Dacron und einem Nitinol-Netz. Es unterteilt sich in eine Scheibe, die zum Atrium zeigt, und einen Körper, der für die Befestigung des Devices sorgt, beide sind über ein zentrales Gelenk verbunden. Zwölf gleichmäßig verteilte Drähte sorgen für die Verankerung. Die Größe variiert von 16-30 mm und wird 2 mm größer gewählt als der zu verschließende Herzvorhofdurchmesser. Bei falschem Sitz ist das Device wieder herausnehmbar und kann neu gesetzt werden. Die Deckungsscheibe sollte bei korrektem Sitz dabei eine konkave Form besitzen und nicht am Körper anliegen (13). Dieses Device wird häufig bei Patienten ohne Vorhofflimmern implantiert (77).

#### **2.4.4 WATCHMAN®-Device**

Ein weiteres Device ist das WATCHMAN®-Left Atrial Appendage System (Boston Scientific, St. Paul, Minnesota). Auch dieses Device ist ein sich selbst öffnender Nitinol (Nickel-Titan-Legierung) Schirm, geeignet für eine perkutane Implantation (128). Ein permeables Polyestergewebe überzieht den Schirm, welcher durch kleine Widerhaken fest im Herzvorhofrohr verankert wird. Die permeable Membran unterstützt die Endothelialisierung des Devices. Sie erlaubt einen Blutaustausch zwischen Vorhof und Vorhofrohr, lässt aber dennoch keine Thromben aus dem Vorhofrohr ins Blutsystem passieren. Das Device kann individuell in den Größen 21, 24, 27, 30 und 33 mm gewählt werden. Dabei wird die Größe in der Regel 10-20 % größer als der Durchmesser des Herzvorhofrohrs gewählt, um einen stabilen Sitz zu gewährleisten.

#### **Verfahren:**

Das Watchman®-Device wird in der Kardiologie I des Zentrum für Kardiologie in Mainz unter Sedierung implantiert. Alternativ kann der Eingriff unter einer Lokal- oder Voll-Narkose erfolgen (129).

Ein TEE vor Implantation jedes Devices dient sowohl zur Bestimmung der Größe (Eingang, Isthmus und in der Tiefe) und der Form des Vorhofrohrs, als auch zum Ausschluss eines schon existierenden Thrombus. Während der Implantation evaluiert man mittels TEE und Röntgen die richtige Position des Devices. Dabei muss im TEE besonders auf mögliche residuale „flows“ geachtet werden. 3D-TEE und intrakardiale Echokardiographie können ergänzend in manchen Fälle sehr nützlich sein. (13).

Der Watchman® wird mittels Katheterverfahren via femoralvenösem Zugang transatrioseptal in das Herzvorhofrohr gebracht. Der hierbei oft entstandene kleine Defekt des Atriumseptums nach Intervention auch mit großen Katheterdurchmessern verschließt sich in der Regel spontan und ist nicht assoziiert mit einem erhöhten Risiko von Schlaganfällen oder systemischen Embolien. (129)

Die Implantation erfolgt durch Zurückziehen des Katheters, wodurch sich der Schirm entfaltet. Bei falschem Sitz kann das Device teilweise neu gesetzt (partial recapture) oder bei falscher Größe auch komplett getauscht werden (full recapture) (128).

#### **Evaluation:**

Das Watchman®-Device wurde als erster Vorhofrohrverschluss in einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie (PROTECT-AF) evaluiert (130). In dieser Studie

zeigte sich, dass Patienten mit Vorhofflimmern und Implantation eines Watchman®-Devices keinen Nachteil bezüglich des kombinierten Outcomes aus ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen, systemischen Embolien, oder kardiovaskulären Todesursachen (inklusive unerklärbaren) gegenüber Patienten mit Vorhofflimmern und dauerhafter Antikoagulation mittels Warfarin haben. Das hämorrhagische Schlaganfallrisiko lag dabei sogar unter dem der Kontrollgruppe (131). Dennoch birgt die Operation an sich zusätzliche Risiken. Bei 408 (88 %) erfolgreichen Implantationen des Devices gab es 22 hämodynamisch relevante Perikardergüsse, 5 interventionell bedingte ischämische Schlaganfälle, 3 Device-Embolisationen und 2 andere ernste Zwischenfälle (131). Die Behandlung nach Implantation erfolgte in der PROTECT-AF-Studie mittels Warfarin für 45 Tage für die Zeit der Endothelialisierung des Devices.

Neuere Berichte zeigen, dass eine duale Plättchenaggregationshemmung innerhalb der ersten 6 Monate nach Watchman®-Implantation bei absoluter Kontraindikation für orale Antikoagulation eine sichere Alternative ist (132). Bei Thrombusbildung sollte mit einem niedermolekularem Heparin für mindestens 4 Wochen behandelt werden mit anschließender TEE-Kontrolle (132).

Um die Sicherheit und die Effektivität des Watchman®-Devices weiter zu evaluieren, wurde die prospektive kontrollierte randomisierte PREVIAL (Prospective Randomized Evaluation Of The Watchman LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy) Studie entworfen (133). Sie umfasst ein Patientenkollektiv von 407 Patienten mit Vorhofflimmern, von denen 269 mittels Vorhofohrverschluss durch einen Watchman® und 138 mittels dauerhafter Warfarin-Antikoagulation behandelt wurden. Dabei zeigte sich nach 18 Monaten, dass der Vorhofohrverschluss im ersten Endpunkt der Studie, zusammengesetzt aus ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall, systemischer Embolie und kardiovaskulärem/unerklärbarem Tod, nicht den Erwartungen entsprach, ein nicht unterlegenes Outcome gegenüber der Warfarin-Therapie zu liefern. Im zweiten Endpunkt, Schlaganfall oder systemische Embolie > 7 Tage nach Randomisierung, war die Watchman®-Implantation der Warfarin-Therapie nicht unterlegen. Desweiteren sanken im Vergleich zur PROTECT AF-Studie die frühen lebensbedrohlichen Ereignisse auf 2,2 %, auch bei großzügigerem Einschluss (4,2 % gegenüber 8,7 %). Das Risiko eines Perikardergusses mit erforderlichem chirurgischem Eingriff sank von 1,6 % auf 0,4 %, mit erforderlicher Perikardpunktion

von 2,9 % auf 1,5 %. Die Sicherheit des Eingriffs wurde somit signifikant gebessert. Die Autoren der PREVIAL-Studie kommen zum Schluss, dass der Vorhofohrverschluss mittels Watchman® eine begründbare Alternative zur dauerhaften Warfarin-Therapie bei Patienten mit nicht-valvulären Vorhofflimmern und keiner absoluten Kontraindikation für eine kurzzeitige Warfarin-Therapie ist.

Eine neue Auswertung, basierend auf der PROTECT AF-Studie, der PREVIAL-Studie und den entsprechenden aktualisierten Registern, mit 2406 Patienten und 5931 Patientenjahren zeigt eine signifikant niedrigere Rate an hämorrhagischen Schlaganfällen (0,15 vs. 0,96 Ereignisse pro 100 Patientenjahre), kardiovaskulären/unerklärlichen Todesfällen (1,1 vs. 2,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre), und nicht implantationsbedingten Blutungen (6,0 % vs. 11,3 %) bei Patienten mit Vorhofohrverschluss durch Watchman®-Implantation im Vergleich zu Patienten mit dauerhafter Warfarintherapie (134). Schlaganfälle jedweder Art oder systemische Embolien kamen gleich häufig vor (1,75 vs. 1,87 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Ischämische Schlaganfällen wurden bei Patienten mit Watchman®-Device häufiger beobachtet (1,6 vs. 0,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Beide Register zeigten die gleiche Verteilung und bekräftigen somit den Effekt des Devices in den jeweiligen Teilgruppen (134).

#### **2.4.5 Komplikationen interventioneller Vorhofohrverschlussysteme**

Es ist nachvollziehbar, dass das Risiko der intrainerventionellen Komplikationen mit steigender Erfahrung des Operateurs sinkt (135). Neu einsteigende Kliniken brauchen daher die Unterstützung von erfahrenen Ärzten. Eine gewissenhafte Auswertung der Nachsorgekontrollen können außerdem die Ergebnisse der Implantation weiter verbessern (77). In Europa werden zurzeit bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die bei einem CHAD<sub>2</sub> ≥ 1 eine relative oder absolute Kontraindikation gegenüber Antikoagulationen besitzen, am häufigsten das Watchman®-Device und der Amplatzer® Cardiac Plug verwendet (77). Bei beiden Vorhofohrverschlussystemen wurden in einer geringen Prozentzahl Thromben innerhalb der ersten Wochen bis Monate nach Implantation auf den Oberflächen beobachtet. Da in den meistens Fällen ein entdeckter Thrombus mittels Kurzzeitantikoagulationstherapie aufgelöst werden kann (135, 136), ist eine TEE-Kontrolle unabdingbar. Das Risiko eines Schlaganfalls aufgrund eines

Device-assoziierten Thrombus wurde in einer Nachsorgeanalyse für das Watchman®-Device auf ca. 0,3 % pro 100 Patientenjahre beziffert (135). Durch die fortschreitende Endothelialisierung des Devices sinkt das Risiko des Device-assoziierten Thrombus langsam weiter (137). Während der Operation kann es aufgrund der Eröffnung des Blutgefäßsystems und der Septumpunktion zu Herzbeutelamponaden, Luftembolien, Sepsis, Gefäßperforation und anderweitigen Embolien kommen (13).

### **3 Material und Methoden**

In diesem Kapitel wird die Erhebung und Verarbeitung der Daten beschrieben. Zunächst geht es um die Datenerhebung, dann wird die Einteilung der Patienten in die Gruppen erklärt. Außerdem werden die verwendeten Scores, Klassifikationen und Definitionen vorgestellt und deren Nutzen zum Beschreiben der Kollektive und für den späteren Vergleich erklärt.

#### **3.1 Erhebung der Daten**

Die Erhebung der patientenbezogenen Daten erfolgte in erster Linie aus dem Patientenmanagementsystem (SAP) der Universitätsmedizin Mainz. Zusätzlich wurden alle alten Arztbriefe der Patienten auf Komorbiditäten durchsucht. Die Auswertung der Interventionsdaten erfolgte anhand des Herzkatheterprotokolls, aufgenommen in Centricity Carddas. Postinterventionelle TEEs, abrufbar im SAP, lieferten Daten zum Vorliegen eines Thrombus oder eines inkompletten Verschlusses („shunt“). Die Nachkontrolle der Patienten erfolgte ungefähr nach 6 Wochen mittels TEE und persönlichem Gespräch mit dem behandelnden Arzt. Dabei wurde wieder sowohl die richtige Position des Devices als auch auf eine nicht gewünschte Thrombusbildung kontrolliert. Spätere Kontrollen erfolgten mündlich als Patientenrapport. Die Kontrollen sind nach 6, 12, 24 und 36 Monaten vorgesehen. Es wurden mögliche Komplikationen und die weitere medikamentöse Therapie erfragt. Falls erforderlich wurde der behandelnde Arzt vor Ort kontaktiert um die erforderlichen Daten abzufragen. Außerdem wurde jeder Kontakt zum Universitätsklinikum unabhängig vom angegebenen Grund analysiert.

#### **3.2 Statistische Verfahren**

Die tabellarische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Programmes Microsoft Excel®, anschließend wurden die Daten für die statistische Auswertung moduliert und in eine SPSS®-Datenbank (Version 23.0) transformiert.

Die statistische Auswertung des Vergleiches der Kollektive erfolgte rein deskriptiv. Die Graphiken wurden in ein Microsoft Word® Format konvertiert.

Desweiteren wurden Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurve und Cox-Regression) für das Gesamtkollektiv durchgeführt. Dafür wurde das Programm MedCalc® verwendet.

**Überlebenszeitanalysen** beurteilen Maßnahmen oder Merkmale bis zum Auftreten eines bestimmten Ereignisses. Eine Besonderheit dabei ist, dass das Ereignis nicht zu einem festen Zeitpunkt erhoben werden kann. Bei nicht-Eintreten des Ereignisses bis zum Ende des Beobachtungszeitraums wird von einer zensierten Beobachtungszeit gesprochen. Außerdem ist zu beachten, dass aufgrund der unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkte der Patienten in die Studie unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume ausgewertet werden müssen. Eine wichtige Annahme ist daher, dass die Prognose der Patienten unabhängig vom Eintrittspunkt immer gleich ist. Es wird also bei Vergleichen der Überlebenszeit vorausgesetzt, dass die Prävalenz der Risikofaktoren, die Merkmale der Patienten unter Risiko und die Überlebensprognose konstant bleiben.(138)

Die **Kaplan-Meier-Kurve** hat keine fest definierten Beobachtungszeiträume. Stattdessen werden die Intervalle anhand eines Ereigniseintritts festgelegt. Für jedes einzelne Beobachtungsintervall wird anschließend eine relative „Überlebenszeit“ errechnet. Das Produkt dieser Wahrscheinlichkeiten ergibt die Gesamtwahrscheinlichkeit für einen bestimmten ereignisfreien Zeitraum. Daraus lässt sich dann die Wahrscheinlichkeit errechnen, dass ein Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt auftritt.(138)

Die **Cox-Regression** setzt ebenfalls voraus, dass die Effekte von Variablen auf das beobachtete Ergebnis über die Zeit konstant sind (139). Im Gegensatz zur Kaplan-Meier-Methode erlaubt die Cox-Regression eine Analyse mehrerer Variablen unter Ausschluss gegenseitiger Abhängigkeit (140). Dabei wird die Hazard-Funktion abhängig von den Einflussfaktoren verglichen (140).

Die Auswertung der Überlebenszeitanalysen erfolgt anhand von p-Wert, Hazard-Ratio und deren 95 %-Konfidenzintervall.

Der p-Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass vorliegende Verteilungen bei Unabhängigkeit der Variablen vorkommen. Er spiegelt somit die Abhängigkeit von einer Variablen und den Ereignissen wider. Das Signifikanzniveau für signifikant abhängig wird auf  $p < 0,05$  gesetzt. Das Hazard-Ratio gibt die Wahrscheinlichkeit eines Eintritts des erfassten Ereignisses in Abhängigkeit einer Variablen an. Ist das Hazard-Ratio  $> 1$ , ist der Eintritt des Ereignisses wahrscheinlicher, ist das Hazard-Ratio  $< 1$ , ist der Eintritt des Ereignisses unwahrscheinlicher.

Das 95 %-Konfidenzintervall gibt die Streuung des Hazard-Ratio an. Zu 95 % liegt

das Hazard-Ratio in diesem Intervall. Die Größe des Intervalls lässt Rückschlüsse zu, ob die Stichprobenmenge groß genug ist oder das Merkmal eine zu große Varianz besitzt. (141)

Mittels einer **multivariablen Cox-Regression** wird anschließend geprüft, ob die einzeln als signifikant gewerteten Merkmale sich ggf. bedingen oder unabhängig voneinander sind. Dabei ist der p-Wert entscheidend. Ist der p-Wert  $> 0,05$  ist das Merkmal nicht unabhängig, ist der p-Wert  $< 0,05$  ist das Merkmal unabhängig.

### 3.3 Einteilung und Zusammensetzung der Kollektive

In dieser Arbeit soll die Frage des Outcomes nach Watchman®-Implantation bei Patienten mit Vorhofflimmern und gleichzeitig bestehender höhergradiger Herzklappenerkrankung behandelt werden. Dafür werden die Patienten in drei unterschiedliche Kollektive (Gruppen) eingeteilt (dargestellt in Tabelle 1)

1. Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ohne Herzklappenerkrankung
2. Patienten mit Vorhofflimmern und hämodynamisch relevanter Herzklappenerkrankung des linken Herzes (Mitralklappeninsuffizienz und Aortenklappenitien)
3. Patienten mit Vorhofflimmern und Zustand nach Herzklappentherapie des linken Herzes (Mitralklappeninsuffizienz und Aortenklappenitien)

Patientenkollektiv	Patientenanzahl
Pat. ohne Klappenerkrankung	79
Pat. mit hämodynamisch relevanter Klappenerkrankung	14
Pat. mit Z. n. Herzklappentherapie	27

Tabelle 1: Patientengruppen mit Fallzahl

Das untersuchte Gesamtkollektiv umfasst 120 Patienten. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum vom 24.01.2011 bis 19.10.2015 in der Kardiologie I des Zentrums für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz.

Die Einordnung in die Gruppe „**hämodynamisch relevante Klappenerkrankung**“ geschieht auf Basis der Schweregradeinteilung im TTE/TEE und anhand von klinischen Symptomen. Bei der Auswahl der Patienten in Gruppe 2 wurden in dieser Arbeit als hämodynamisch relevante Klappenerkrankungen nur Aortenitien und die Mitralklappeninsuffizienz beachtet. Nicht eingebunden wurden Patienten mit

Herzklappenfehlern des rechten Herzens. Systemische Embolien bei Klappenvitien der rechten Herzkammern sind in der Literatur nicht beschrieben. Da aber die Arbeit genau diese als Outcome bewerten soll, sind Patienten mit Vitien des rechten Herzens für diese Untersuchung nicht geeignet. Patienten mit Mitralklappenstenose werden, wie bereits oben beschrieben, nicht mittels Vorhofohrverschluss therapiert und sind somit ausgeschlossen. Die Verteilung der unterschiedlichen Herzklappenerkrankungen in Gruppe 2 ist in Tabelle 2 dargestellt.

Patient	Aortenklappenstenose	Aortenklappeninsuffizienz	Mitralklappeninsuffizienz	Anmerkung <sup>1</sup>
1			X	
2			X	TI
3		X	X	
4		X	X	
5	X			TI
6			X	TI
7			X	TI
8			X	TI
9	X			
10	X			
11	X			
12	X		X	TI
13		X	X	
14			X	TI

Tabelle 2: Übersicht Klappenerkrankungen Gruppe 2

Um das Kriterium hämodynamisch relevant zu erfüllen muss der Schweregrad des Klappenvitiums mindestens den Grad II bzw. II-III, abhängig vom Ausmaß der klinischen Symptome, betragen. Die echokardiographische Einteilung der Klappenvitien erfolgt durch die Untersucher der Kardiologie I des Zentrums für Kardiologie der Universitätsklinik Mainz und beruht auf den aktuellen Standards. Dabei spielen bei der Zuordnung in den Schweregrad bei der Mitralklappeninsuffizienz quantitativ folgende Werte eine Rolle: Vena contracta, Regurgitationsvolumen, Regurgitationsfraktion und die effective regurgitant orifice area (ERO) (142).

<sup>1</sup> TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz > Grad II

<b>Schweregrad MI</b>	<b>Geringgradig I</b>	<b>Mittelgradig II</b>	<b>Hochgradig III</b>
Vena contracta [cm]	< 0,3	0,3 – 0,69	≥ 0,7
Regurgitationsvolumen [ml/Schlag]	< 30	30 – 59	≥ 60
Regurgitationsfraktion [%]	< 30	30 – 49	≥ 50
ERO [cm <sup>2</sup> ]	< 0,2	0,2 – 0,4	≥ 0,4

Tabelle 3: Echokardiographie-Schweregradeinteilung einer Mitralklappeninsuffizienz (DGK)

Der Schweregrad der Aortenklappenstenose wird durch die American Heart Association (AHA) mittels Klappenöffnungsfläche (KÖF), Hauptdruckgradient („mean gradient“) und der Jet-Geschwindigkeit („jet-velocity“) ermittelt (95).

<b>Einteilung Aortenklappenstenose</b>	<b>Geringgradig I</b>	<b>Mittelgradig II</b>	<b>Hochgradig III</b>
KÖF [cm <sup>2</sup> ]	> 1,5	1,5 – 1	< 1
mean gradient [mmHg]	< 25	25 – 40	> 40
Jet velocity [m/s]	< 3	3 – 4	> 4

Tabelle 4: Echokardiographie-Schweregradeinteilung einer Aortenklappenstenose (AHA)

Zur Bestimmung des Schweregrads der Aortenklappeninsuffizienz verwendet man die Vena contracta, die Jetbreite, das Regurgitationsvolumen, die Regurgitationsfraktion und die Regurgitationsöffnungsfläche (95).

<b>Einteilung Aortenklappeninsuffizienz</b>	<b>Geringgradig I</b>	<b>Mittelgradig II</b>	<b>Hochgradig III</b>
Vena contracta [cm]	< 0,3	0,3 – 0,6	> 0,6
Jetbreite	< 25 % des LVOT, zentraler Jet	25 – 65 %	> 65 % des LVOT, zentraler Jet
Regurgitationsvolumen [ml/Schlag]	< 30	30 – 59	≥ 60
Regurgitationsfraktion [%]	< 30	30 – 49	≥ 50
Regurgitationsöffnungsfläche [cm <sup>2</sup> ]	< 0,1	0,1 – 0,29	≥ 0,3

Tabelle 5: Echokardiographie-Schweregradeinteilung einer Aortenklappeninsuffizienz (AHA)

Typische klinische Symptome, die zum Einschluss in die Gruppe hämodynamisch relevante Klappenerkrankung führen, sind Angina, (Belastungs-) Dyspnoe, Ödeme, Schwindel und rezidivierende Synkopen. Dabei soll so weit wie möglich ausgeschlossen werden, dass die Symptome anderweitig begründet sind.

Gruppe 3 sind Patienten mit **Vorhofflimmern und Zustand nach Herzklappentherapie**. Dabei handelt es sich weitestgehend um Patienten mit TAVI- oder Mitra-Clip-Therapie. Es gibt sowohl 7 Patienten mit einer TAVI Behandlung als

auch 7 Patienten mit Mitra-Clip Behandlung. Drei Patienten bekamen eine biologische Aortenklappe, ein weiterer eine mechanische Aortenklappe. Biologische Mitralklappen wurden zwei Patienten implantiert. Ein Patient erhielt eine chirurgische Mitralklappenrekonstruktion mit Chordaersatz, ein weiterer unterzog sich einer chirurgischen Mitral- und Trikuspidalklappenrekonstruktion.

Klappentherapie	Patientenzahl
TAVI	7
MitraClip	7
Biol. Aortenklappe	3
Biol. Mitralklappe	2
Technische Aortenklappe	1
Mitral- und Trikuspidalrekonstruktion	1
Mitralklappenrekonstruktion und Chordaersatz	1

Tabelle 6: Herzklappentherapien der Gruppe 3

### 3.4 Kenngrößen der Kollektive

Um eine Vergleichbarkeit der Kollektive zu erreichen werden zunächst die Parameter analysiert, die als Einflussgrößen eine Rolle spielen könnten. Nach Betrachtung von Geschlecht, Alter und Body-Mass-Index (BMI) erfolgt die Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen Arten von Vorhofflimmern. Anschließend werden die Risikoprofile der Patienten nach CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score, HAS-Bled-Score und AHA-Klassifikation verbunden mit der LVEF erstellt.

Weiterhin wird jeweils die Indikation zur Behandlung des Vorhofflimmerns mittels Vorhofohrverschlusses anstelle einer reinen oralen Antikoagulationstherapie untersucht. Dabei spielen GI-Blutungen, ein erhöhtes Sturzrisiko, kraniale Blutungen, Demenz und instabile INR-Einstellungen eine vorrangige Rolle, weitere Indikationen werden aber auch erfasst.

Bei der Auswahl der Komorbiditäten werden schwerpunktmäßig die Erkrankungen berücksichtigt, die mögliche Einwirkungen auf das Blutgerinnungssystem haben können: Malignome in der Anamnese, koronare Herzkrankheiten (KHK), kraniale oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (cAVK/pAVK), Niereninsuffizienz und COPD.

Eine schon stattgefundene TIA, bzw. ein in der Anamnese festgestellter Schlaganfall wurde nicht gesondert als Komorbidität aufgenommen, da beide Ereignisse sowohl im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score als auch im HAS-Bled-Score Eingang finden.

Zusätzlich werden alle Daten ausgewertet, die in Verbindung mit der Intervention stehen, das heißt es werden Shunt-Größen, Device-Größen, Kontrastmittelgaben, Durchleuchtungszeiten, Implantationszeiten und Krankenhaustage nach Intervention in die Auswertung einbezogen. So wird sichergestellt, dass ein unterschiedliches Outcome der Kollektive nicht durch mögliche interventionelle Unterschiede, z.B. durch ggf. anatomische Schwierigkeiten in einer Gruppe, bedingt ist. Außerdem werden intrainterventionelle Komplikationen, definiert als Recapture des Devices oder Reanimation, aufgenommen und verglichen, um sicher zu stellen, dass die Sicherheit des Verfahrens in den Kollektiven vergleichbar ist. Komplikationen, die zum Abbruch der Implantation führten, werden gesondert im Ergebnisteil (Kapitel 4) angesprochen.

Obwohl alle postoperativen Komplikationen behandelt werden konnten und ohne Folgen blieben, werden auch diese verglichen.

Weiterhin wird auch die medikamentöse antikoagulative und antiaggregative Therapie nach Herzvorhofohrverschluss analysiert. Dabei ist besonders auf das Vorhandensein einer Antikoagulation zu achten. Sie könnte das Ergebnis des Outcomes bei möglichen Ungleichheiten im Therapieschema beeinflussen.

Im Folgenden werden die zum Beschreiben der Kollektive verwendeten Scores, Klassifikationen, Definitionen und berechneten Werte erklärt:

#### **3.4.1 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score**

Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score wurde 2010 in den ESC Leitlinien zu Vorhofflimmern (17) statt einer Einteilung in leicht, mittel und hoch Risiko-Patienten zur Risikostratifizierung für Schlaganfällen bei Vorhofflimmern und als Therapierichtlinie zur Antikoagulation etabliert.

Es werden sowohl Hauptrisikofaktoren, als auch klinisch relevante nicht Hauptrisikofaktoren berücksichtigt. (C = Congestive heart failure/left ventricular dysfunction; H = Hypertension; A = Age ≥ 75; D = Diabetes; S = Stroke/TIA [double] – V = Vascular disease; A = Age≥65; Sex category[female]) (143).

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</b>	<b>Punkte</b>
C (Congestive heart failure)	1
H (Hypertension)	1
A (Age≥75)	1
D (Diabetes)	1
S (Stroke/TIA)	2
V (Vascular disease)	1
A (Age≥65)	1
S (Sex [female])	1

**Tabelle 7: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score**

Somit beinhaltet der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score die größten Risikofaktoren für Schlaganfälle (143, 144). Schilddüsenenerkrankungen finden keinen Eingang mehr (145). Patienten mit Vorhofflimmern und akutem Nierenversagen haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle. Diese Gruppe wurde aber in vielen Studien aufgrund ihrer Heterogenität nicht betrachtet (146). Punkt „C“ beinhaltet moderate bis schwere systolischer Dysfunktion, das heißt Herzversagen mit verminderter Ejektion-Fraktion oder eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit Hospitalisierung unabhängig von der Ejektion-Fraktion (147). Herzinsuffizienz in der Anamnese ist per se kein Risikofaktor (145). Aus dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ergibt sich die Empfehlung zur Antikoagulation bei einem Score ≥ 2 (10, 17).

Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ist durch seine Erweiterung gegenüber dem CHAD<sub>2</sub>-Score sensibler in der Erkennung von Patienten, die einen Schlaganfall oder Thromboembolie entwickeln könnten (145, 148, 149) und identifiziert Niedrig-Risiko-Patienten zuverlässiger (150).

### **3.4.2 HAS-BLED-Score**

Sowohl die ESC Leitlinien zu Vorhofflimmern (17), die Canadian Cardiovascular Society Guidelines (151, 152), als auch die European Heart Rhythm Association (EHRA) und die ESC Working Group on Thrombosis (153) empfehlen den einfachen Blutungsrisiko-Score HAS-BLED (H = Hypertension [unkontrolliert oder systolisch > 160; A = abnormal renal/liver function [zwei Punkte möglich]; S = Stroke; B = Blutung in Vergangenheit oder Prädisposition; L = labile INR [d.h. therapeutisch richtig eingestellt < 60 % der Zeit]; E = Alter > 65; D = Drugs/Alkohol [jeweils 1 Punkt, Drugs = z. B. Thrombozytenaggregationshemmer, NSAIDs]) (154) statt dem komplizierten HEMORR2HAGES-Score oder dem weniger praktisch anwendbaren

ATRIA-Score. Der HAS-BLED-Score hat bessere Vorhersagewerte und benutzt im Gegensatz zum ATRIA-Score Hochrisikofaktoren, die aktiv behandelt werden können (155). Für alle Patienten mit Vorhofflimmern und möglicher Antikoagulationstherapie wird eine Blutungsrisikoeinschätzung empfohlen. Ein HAS-BLED-Score  $\geq 3$  bedeutet erhöhte Vorsicht, häufigere Kontrollen und wenn möglich sollte eine Verbesserung der Blutungsrisikofaktoren angestrebt werden (10). Dennoch sollte keinem Patient eine orale Antikoagulationstherapie vorenthalten werden, nur aufgrund eines hohen HAS-BLED-Scores. Es sollte vielmehr über das Blutungsrisiko aufgeklärt werden und mit dem Patienten Möglichkeiten erarbeitet werden um die Risikofaktoren zu beseitigen, z. B.: Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika, unkontrollierter Bluthochdruck oder instabiler INR (10).

HAS-BLED Score	Punkte
H (Hypertension)	1
A (Abnormale Leber-/Nierenfunktion)	Je 1
S (Schlaganfall)	1
B (Blutung)	1
L (Labiler INR)	1
E (Alter > 65Jahre)	1
D (Medikamente/Alkohol)	Je 1

Tabelle 8: HAS-BLED Score

Die Anwendung des  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score und HAS-BLED-Score wird als praktische Entscheidungsfindung für die Thromboseprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern empfohlen (156).

### 3.4.3 AHA-Score

Die AHA-Klassifikation hebt sowohl die Entwicklung als auch den Progress von Herzinsuffizienz in vier Gruppen A-D hervor. Dabei umfassen die ersten beiden Stufen (A+B) keine Patienten mit manifester Herzinsuffizienz, sondern solche, die Gefahr laufen eine zu entwickeln. Zur Gruppe A werden Patienten gezählt, die an Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertonie oder kardiovaskulären Erkrankungen leiden und kein Anzeichen einer strukturellen Herzerkrankung zeigen. Gruppe B hingegen bezeichnet ein Kollektiv mit existierender struktureller Herzerkrankung, wobei auch hier, im Unterschied zu Gruppe C, noch keine Symptome bestehen. In Gruppe C liegen sowohl strukturelle Herzerkrankungen als auch aktuelle oder in der Vorgeschichte beschriebene Symptome vor.

Herzinsuffizienzen, die einer speziellen erweiterten Intervention bedürfen, wie dauerhafte inotrope Infusionen oder Herztransplantation, werden in Gruppe D zusammengefasst. (157-159)

### 3.4.4 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist laut ESC-Guidelines als ein Syndrom mit typischen Symptomen, wie z. B. Dyspnoe oder Müdigkeit, und klinischen Zeichen, wie z.B. gestaute Halsvenen oder Lungengeräuschen, definiert. Zur Diagnose muss ein kardialer Grund vorliegen. Myokardiale Ursachen mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion spielen dabei die Hauptrolle. Jedoch können jede Art von diastolischer ventrikulärer Dysfunktion, Klappenvitien, abnormer Herzrhythmen oder Erkrankungen mit des Perikards und/oder Endokards Gründe einer Herzinsuffizienz sein. Für die anschließende Therapie ist der Grund der Herzinsuffizienz dabei entscheidend. (96)

### 3.4.5 Body-Mass-Index

Sowohl das Risiko eine koronare Herzkrankheit, Hypertonie oder Diabetes mellitus zu entwickeln, als auch einen Schlaganfall zu erleiden steigt bei Übergewicht (160). Das Gewicht alleine ist kein Maß für Übergewicht oder Adipositas. Die Definition erfolgt bei Erwachsenen auf der Grundlage des BMIs. Er wird wie folgt berechnet (160):

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]} \times \text{Körpergröße [m]})$$

Übergewicht ist definiert als BMI = 25-29 kg/m<sup>2</sup>, Adipositas als BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>

Klassifikation	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Risiko von Komorbiditäten
Untergewicht	<18,5	gering, aber Gefahr anderer klinischer Probleme
Normalgewicht	18,5-24,99	durchschnittlich
Übergewicht	25-29,99	gesteigert
Adipositas Grad I	30-34,99	moderat
Adipositas Grad II	35-39,99	hoch
Adipositas Grad III	≥40	sehr hoch

Tabelle 9: WHO Klassifikation des Gewichts anhand des BMIs(160)

### **3.4.6 Ejektionsfraktion**

Die Ejektionsfraktion ist ein Maß für die linksventrikuläre Pumpfunktion. Berechnet wird sie als Quotient aus dem Schlagvolumen und dem enddiastolischen Ventrikelvolumen mal 100. Sie wird in Prozent angegeben.

## 4 Ergebnisse

Eine wesentliche Aufgabe dieser Arbeit ist es mögliche Unterschiede der Gruppen im Outcome herauszuarbeiten um dann gegebenenfalls eine Aussage zum Benefit der Watchman®-Implantation bei Patienten mit Vorhofflimmern und hämodynamisch relevanten Herzklappenerkrankungen oder Zustand nach Herzklappentherapie machen zu können.

Dafür erfolgt zunächst der Vergleich der Gruppen nach den ausgewählten Kriterien, um mögliche Einflussfaktoren zu analysieren und in der Ergebnisbewertung berücksichtigen zu können.

### 4.1 Vergleich der Kollektive

In diesem Kapitel werden die drei Gruppen nach zuvor beschriebenen Kriterien verglichen. Der Vergleich erfolgt rein deskriptiv anhand von Häufigkeiten und Kreuztabellen.

#### 4.1.1 Geschlecht

Von den insgesamt 120 Patienten sind 68 männlich [56,7 %] und 52 weiblich [43,3 %].

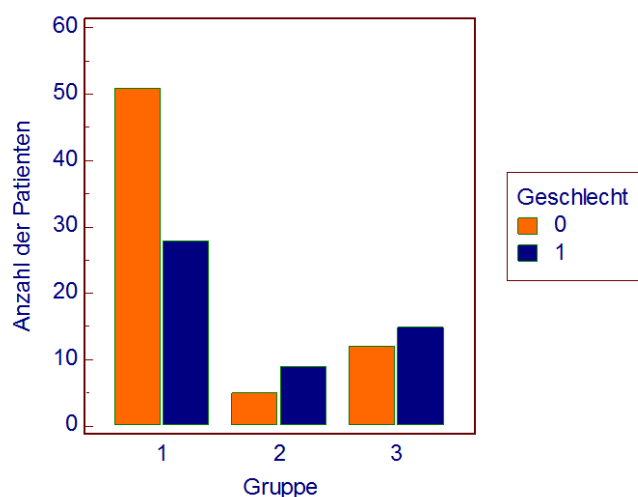


Abbildung 1: Verteilung des Geschlechts innerhalb der Gruppen<sup>2</sup>

Die Verteilung in den einzelnen Gruppen ist heterogen. In Gruppe 1 (ohne Herzklappenerkrankungen) ist das männliche Geschlecht mit 51 Patienten [64,4 %] überproportional stark vertreten, während in Gruppe 2 (mit hämodynamisch

<sup>2</sup> Geschlecht codiert: 0 = männlich; 1 = weiblich

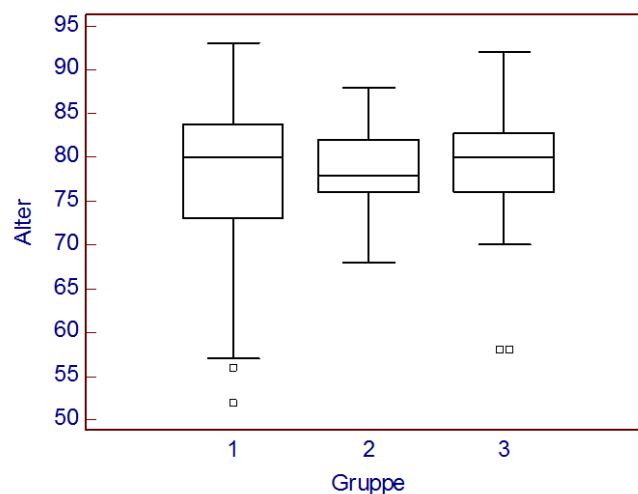
relevanten Herzklappenerkrankungen, als auch in Gruppe 3 (Z. n. Herzklappentherapie) das weibliche Geschlecht mit 9 [64,3 %], bzw. 15 Personen [55,6 %] den Vorrang hat.

		Geschlecht		Gesamt	
		männlich	weiblich		
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	51	28	79
		% innerhalb von Gruppe	64,6%	35,4%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	5	9	14
		% innerhalb von Gruppe	35,7%	64,3%	100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	12	15	27
		% innerhalb von Gruppe	44,4%	55,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	68	52	120
		% innerhalb von Gruppe	56,7%	43,3%	100,0%

**Tabelle 10: Verteilung des Geschlechts innerhalb der Gruppen**

#### 4.1.2 Alter

Im Gesamtkollektiv reicht das Alter bei Implantation von 52 bis 93 Jahre. Der Mittelwert aller drei Gruppen liegt bei ca. 78 Jahren  $[77,47 \pm 8,4/78,29 \pm 5,0/78,56 \pm 7,7]^3$ .



**Abbildung 2: Verteilung des Alters innerhalb der Gruppen**

Trotz variierender Schiefe [-0,83/-1,21/-0,14] ist der Median nur minimal höher als der Mittelwert [80/78/80]. Die Spannweite des Kollektiv ist in Gruppe 2 mit 20 Jahren [68-88Jahren] gegenüber Gruppe 1 und Gruppe 3 [41[52-93]Jahre/33[58-92]Jahre] leicht vermindert.

<sup>3</sup> Prozentangaben der einzelnen Kollektive in aufsteigender Reihenfolge der Patientengruppen

ohne Klappenerkrankungen	N	Gültig	79
		Fehlend	0
	Mittelwert		77,47
	Standardfehler des Mittelwertes		,949
	Median		80,00
	Standardabweichung		8,430
	Varianz		71,073
	Schiefe		-,829
	Standardfehler der Schiefe		,271
	Minimum		52
	Maximum		93
mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	N	Gültig	14
		Fehlend	0
	Mittelwert		78,29
	Standardfehler des Mittelwertes		1,344
	Median		78,00
	Standardabweichung		5,030
	Varianz		25,297
	Schiefe		-,141
	Standardfehler der Schiefe		,597
	Minimum		68
	Maximum		88
Z. n. Klappentherapie	N	Gültig	27
		Fehlend	0
	Mittelwert		78,56
	Standardfehler des Mittelwertes		1,489
	Median		80,00
	Standardabweichung		7,738
	Varianz		59,872
	Schiefe		-1,214
	Standardfehler der Schiefe		,448
	Minimum		58
	Maximum		92

Tabelle 11: Verteilung des Alters innerhalb der Gruppen

#### 4.1.3 BMI

Vergleiche der Gruppen hinsichtlich des BMIs zeigen, dass die Mittelwerte  $[27,2 \pm 4,5/28,4 \pm 5,6/26,9 \pm 4,7]$  gegenüber den Medianen  $[26,1/27,5/26,3]$  leicht höhere Werte annehmen [Schiefen:  $0,99/2,34/0,69$ ].

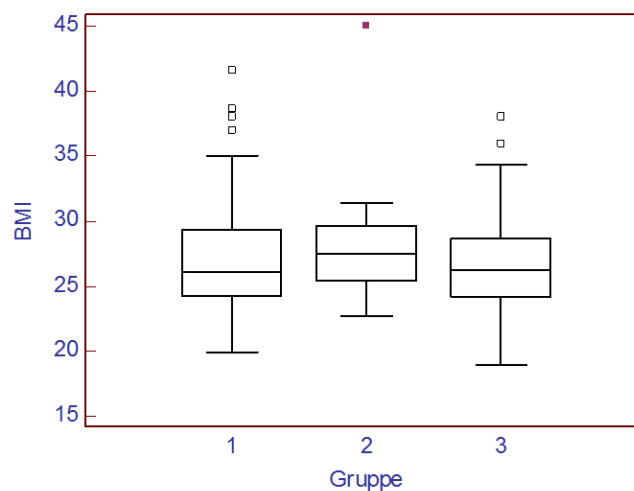


Abbildung 3: Verteilung des BMI innerhalb der Gruppen

Die Intervalle der Spannweiten ergeben 21,7 [19,9-41,6] / 22,3 [22,7-45] / 19,1 [19-38,10]. Laut BMI-Einteilung der WHO ergibt sich, dass in Gruppe 1 32 [41,0 %] Personen übergewichtig und 18 [23,1 %] adipös, in Gruppe 2 8 [57,2 %] übergewichtig und 2 [14,3 %] adipös sowie in Gruppe 3 11 [44,0 %] übergewichtig und 5 [20,0 %] adipös sind. Im Vergleich zu den Patienten von Gruppe 1 und Gruppe 3 weisen die Patienten von Gruppe 2 einen etwas höheren BMI auf.

ohne Klappenerkrankungen	N	Gültig	78
		Fehlend	1
	Mittelwert		27.1654
	Standardfehler des Mittelwertes		.50965
	Median		26.0500
	Standardabweichung		4.50108
	Varianz		20,260
	Schiefe		,986
	Standardfehler der Schiefe		,272
	Minimum		19.90
Maximum		41.60	
mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	N	Gültig	13
		Fehlend	1
	Mittelwert		28.3846
	Standardfehler des Mittelwertes		1.55513
	Median		27.5000
	Standardabweichung		5.60712
	Varianz		31,440
	Schiefe		2,339
	Standardfehler der Schiefe		,616
	Minimum		22.70
Maximum		45.00	
Z. n. Klappentherapie	N	Gültig	25
		Fehlend	2
	Mittelwert		26.9364
	Standardfehler des Mittelwertes		.93893
	Median		26.3000
	Standardabweichung		4.69467
	Varianz		22,040
	Schiefe		,679
	Standardfehler der Schiefe		,464
	Minimum		19.00
Maximum		38.01	

**Tabelle 12: Verteilung des BMIs innerhalb der Gruppen**

#### 4.1.4 Art des Vorhofflimmerns

Die Verteilung der Art des Vorhofflimmerns im Gesamtkollektiv mit 34,5 % paroxysmalen, 21,8 % persistierenden und 43,7 % permanentem Vorhofflimmern spiegelt sich weitestgehend auch in den einzelnen Gruppen wieder.

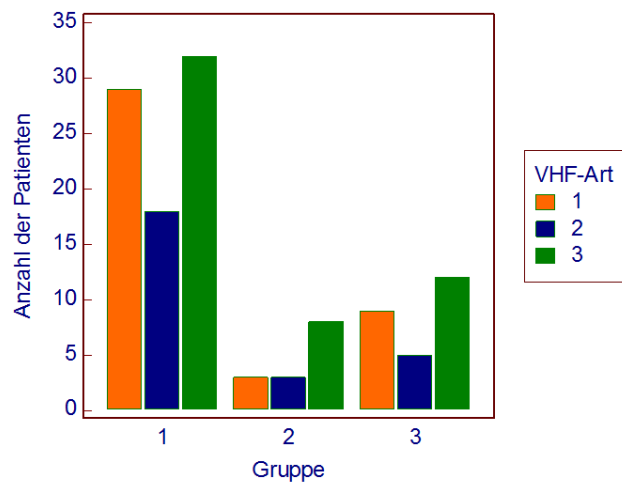


Abbildung 4: Verteilung der Art des Vorhofflimmerns innerhalb der Gruppen<sup>4</sup>

Die fallstärkeren Gruppe 1 und 3 [36,7 %/22,8 %/40,5 % bzw. 34,5 %/21,8 %/43,7 %] liegen etwas näher an der Gesamtverteilung als Gruppe 2 [21,4 %/21,4 %/57,1 %]. Insgesamt ergeben sich 41 Patienten mit paroxysmalem, 26 mit persistierendem und 52 mit permanentem Vorhofflimmern. Dabei konnte ein Patient nicht klassifiziert werden.

			Art des Vorhofflimmern			Gesamt
			paroxysmal	persistierend	permanent	
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	29	18	32	79
		% innerhalb von Gruppe	36,7%	22,8%	40,5%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	3	3	8	14
		% innerhalb von Gruppe	21,4%	21,4%	57,1%	100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	9	5	12	26
		% innerhalb von Gruppe	34,6%	19,2%	46,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	41	26	52	119
		% innerhalb von Gruppe	34,5%	21,8%	43,7%	100,0%

Tabelle 13: Verteilung der Art des Vorhofflimmerns innerhalb der Gruppen

<sup>4</sup> Art des Vorhofflimmerns codiert: 1 = paroxysmal; 2 = permanent; 3 = chronisch

#### 4.1.5 AHA-Score und LVEF

Die Einteilung der **AHA-Klassifikation** erfolgte bei allen 120 Patienten, die Bestimmung der LVEF konnte nur in 113 Fällen erfolgen. AHA A umfasste 15,8 % des Gesamtkollektives [AHA A der Kollektive: 19,0 %/14,3 %/7,4 %], AHA B 37,5 % [AHA B der Kollektive: 46,8 %/21,4 %/18,5 %], AHA C 45,0 % [AHA C der Kollektive: 32,9 %/57,1 %/74,1 %] und AHA D 1,7 % [AHA D der Kollektive: 1,3 %/7,1 %/0,0 %] Dabei nimmt der AHA-Score in Verbindung mit hämodynamisch relevanten Herzklappenerkrankungen und Herzklappentherapie zu. Während in Gruppe 1 AHA B noch mit 46,8 % am häufigsten vertreten ist, zeigte sich in Gruppe 2 und 3 AHA C mit 57,1 % und 74,1 % am häufigsten.

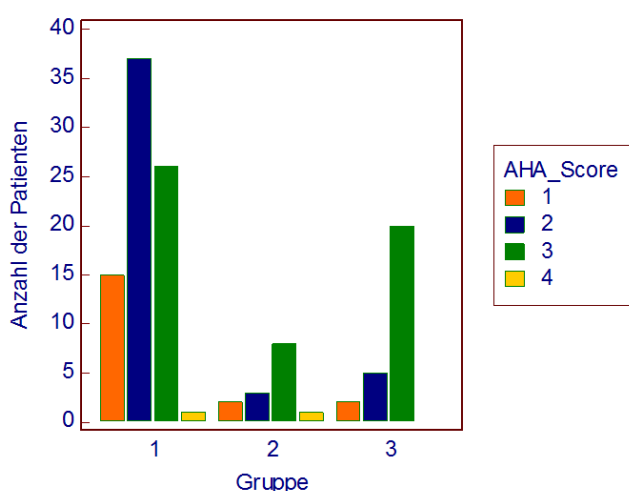


Abbildung 5: Verteilung des AHA-Scores innerhalb der Gruppen<sup>5</sup>

			AHA-Score				Gesamt
			AHA_A	AHA_B	AHA_C	AHA_D	
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	15	37	26	1	79
		% innerhalb von Gruppe	19,0%	46,8%	32,9%	1,3%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	2	3	8	1	14
		% innerhalb von Gruppe	14,3%	21,4%	57,1%	7,1%	100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	2	5	20	0	27
		% innerhalb von Gruppe	7,4%	18,5%	74,1%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	19	45	54	2	120
		% innerhalb von Gruppe	15,8%	37,5%	45,0%	1,7%	100,0%

Tabelle 14: Verteilung des AHA-Scores innerhalb der Gruppen

Die Verteilung der **LVEF** hat in Gruppe 1 einen Mittelwert von  $50,5 \pm 7,4$ , einen Median von 55,0 und eine Schiefe von -1,618 und ist somit linksschief. In Gruppe 2 und 3 liegen die Mittelwerte bei  $51,3 \pm 8,3$  und  $47,4 \pm 9,7$ , die Mediane bei 52,5 und 50,0. Das Merkmal der Schiefen ist in den beiden Gruppen mit -0,48 und -1,17 nicht so stark ausgeprägt wie in Gruppe 1, aber dennoch vorhanden. In Gruppe 3 ist die

<sup>5</sup> AHA-Score codiert: 1 = A; 2 = B, 3 = C; 4 = D

LVEF im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen etwas erniedrigt (siehe Tabelle A1 im Anhang). Insgesamt sind die drei Gruppen jedoch nicht deutlich unterschiedlich bezüglich der LVEF.

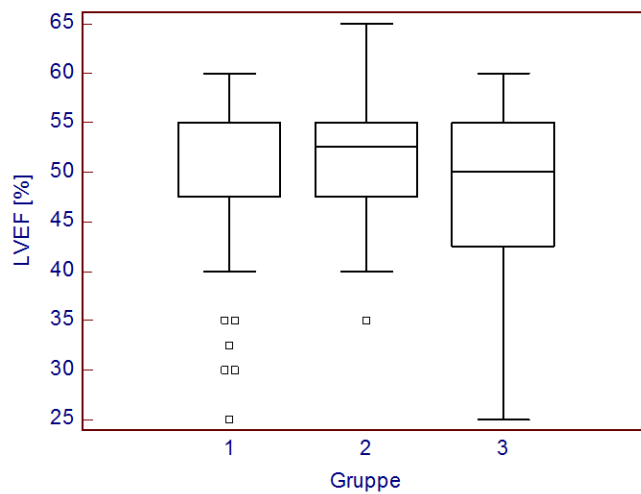


Abbildung 6: Verteilung der LVEF innerhalb der Gruppen

#### 4.1.6 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score und HAS-Bled Score

Der Mittelwert des **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score** in Gruppe 1 ist mit  $4,6 \pm 1,6$  etwas niedriger als der, der anderen beiden Gruppen [ $5,3 \pm 1,5 / 5,4 \pm 1,5$ ]. Desweiteren ist in Gruppe 1 jeder Score von 0-9 vertreten, in Gruppe 2 3-8 und in Gruppe 3 1-9.

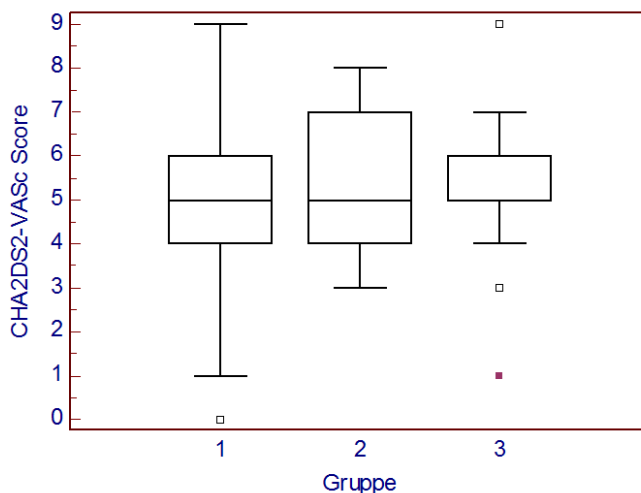


Abbildung 7: Verteilung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores innerhalb der Gruppen

Einzel betrachtet ist in Gruppe 1 der Score 4 mit 27,8% am häufigsten, in Gruppe 2 und 3 ist der Score 5 mit 35,7 bzw. 33,3% am häufigsten. (siehe Tabelle A2 im Anhang).

			CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC-Score										Gesamt
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl % innerhalb von Gruppe	1 1,3%	3 3,8%	4 5,1%	8 10,1%	22 27,8%	20 25,3%	12 15,2%	8 10,1%	0 0,0%	1 1,3%	79 100%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl % innerhalb von Gruppe	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 14,3%	2 14,3%	5 35,7%	1 7,1%	3 21,4%	1 7,1%	0 0,0%	14 100%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl % innerhalb von Gruppe	0 0,0%	1 3,7%	0 0,0%	1 3,7%	4 14,8%	9 33,3%	6 22,2%	5 18,5%	0 0,0%	1 3,7%	27 100%
Gesamt		Anzahl % innerhalb von Gruppe	1 0,8%	4 3,3%	4 3,3%	11 9,2%	28 23,3%	34 28,3%	19 15,8%	16 13,3%	1 0,8%	2 1,7%	120 100%

Tabelle 15: Verteilung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score innerhalb der Gruppen

Der **HAS-Bled-Score** zeigt steigende Mittelwerte in der Reihenfolge der einzelnen Gruppen [3,99 ± 0,9/4,3 ± 0,9/4,7 ± 0,7]. Der Median ist nur in der 3. Gruppe erhöht [4,0/4,0/5,0], die Schiefen nehmen geringe Werte ein [-0,171/0,43/0,00]. In der Gruppenbetrachtung zeigt sich, dass in Gruppe 1 HAS-Bled-Score 4 [37,2 %], in Gruppe 2 HAS-Bled-Score 4 und 5 [je 35,7 %] und in Gruppe 3 HAS-Bled-Score 5 am häufigsten vorkommt. Im Gesamtkollektiv ist HAS-Bled-Score 4 vorrangig [37,0 %]. (siehe Tabelle A2 im Anhang)

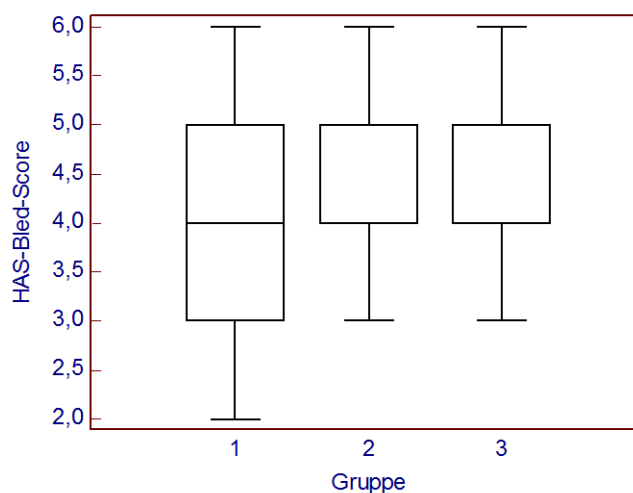


Abbildung 8: Verteilung des HAS-Bled Scores innerhalb der Gruppen

			HAS-Bled-Score					Gesamt
			2	3	4	5	6	
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl % innerhalb von Gruppe	4 5,1%	20 25,6%	29 37,2%	23 29,5%	2 2,6%	78 100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl % innerhalb von Gruppe	0 0,0%	3 21,4%	5 35,7%	5 35,7%	1 7,1%	14 100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl % innerhalb von Gruppe	0 0,0%	1 3,7%	10 37,0%	13 48,1%	3 11,1%	27 100,0%
Gesamt		Anzahl % innerhalb von Gruppe	4 3,4%	24 20,2%	44 37,0%	41 34,5%	6 5,0%	119 100,0%

Tabelle 16: Verteilung des HAS-Bled-Scores innerhalb der Gruppen

#### 4.1.7 Indikationen zur Therapie

Bei allen drei Gruppen ist die häufigste Indikation für die Vorhofohrverschlusstherapie eine stattgefundene **GI-Blutung** [50,6 %/42,9 %/66,7 %]. Das entspricht 64 Patienten im Gesamtkollektiv [53,3 %].

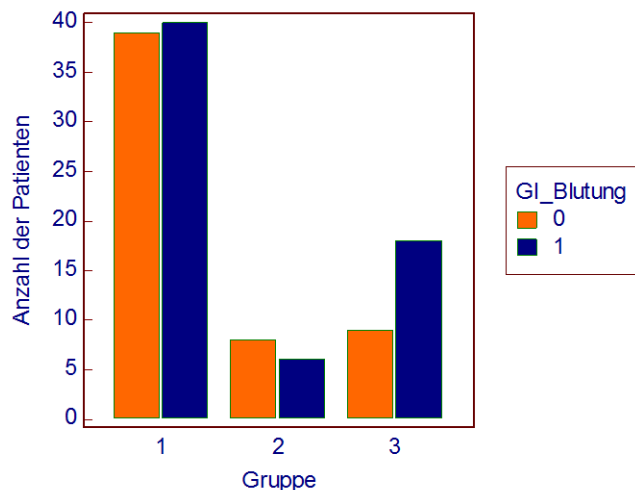


Abbildung 9: Verteilung der Patienten mit GI-Blutungen als Indikation zur Implantation innerhalb der Gruppen<sup>6</sup>

Die zweit häufigste gestellte Indikation ist eine **instabile INR-Einstellung** mit insgesamt 17 Patienten [14,2%]. Diese Indikation ist in Gruppe 2 mit 21,4 % gegenüber Gruppe 1 und 3 [12,7 %/14,8 %] etwas häufiger vertreten.

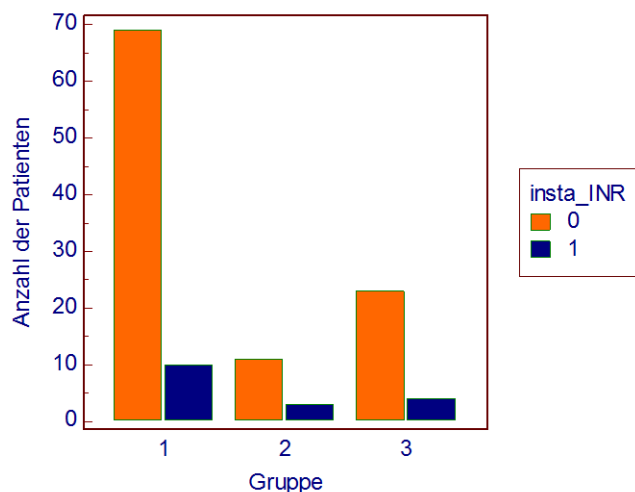


Abbildung 10: Verteilung der Patienten mit instabiler INR-Einstellung als Indikation zur Implantation innerhalb der Gruppen<sup>7</sup>

<sup>6</sup> GI-Blutungen als Indikation: 0 = nein; 1 = ja

<sup>7</sup> Instabile INR-Einstellung als Indikation: 0 = nein; 1 = ja

**Kraniale Blutung** lag als Indikation bei 15 Patienten [12,5 %] vor. Gruppe 2 ist bei dieser Indikation etwas weniger betroffen [7,1 %].

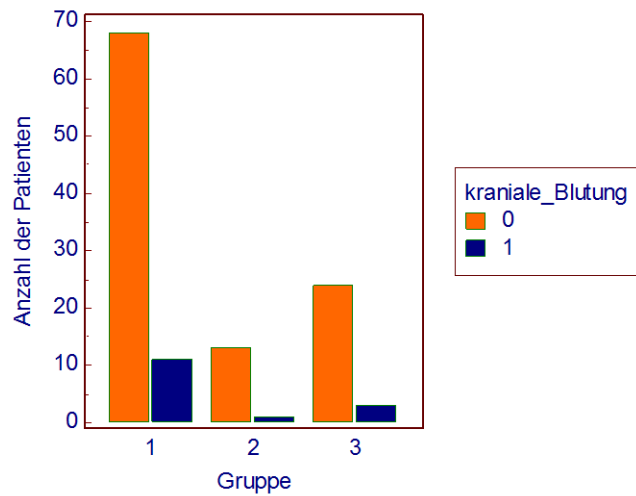


Abbildung 11: Verteilung der Patienten mit kranialen Blutungen als Indikation zur Implantation innerhalb der Gruppen<sup>8</sup>

Die Indikation zur Therapie nach wiederholten Stürzen oder bei hohem **Sturzrisiko** fand bei insgesamt 12 Patienten [10,0 %] statt. Für diese Konstellation ist Gruppe 2 mit 21,4 % häufiger vertreten als Gruppe 1 und 3 [10,1 %/3,7 %].

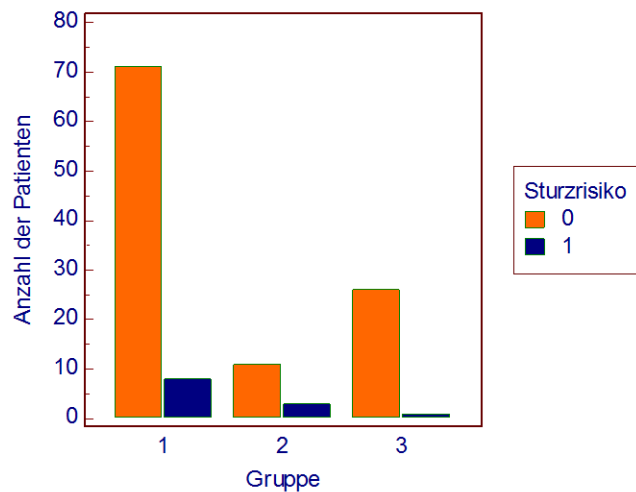


Abbildung 12: Verteilung der Patienten mit Sturzrisiko als Indikation zur Implantation innerhalb der Gruppen<sup>9</sup>

<sup>8</sup> Kraniale Blutungen als Indikation: 0 = nein; 1 = ja

<sup>9</sup> Sturzrisiko als Indikation: 0 = nein; 1 = ja

Ein Vorhofohrverschluss aufgrund einer **Demenz** konnte nur in 2 Fällen [1,7 %] identifiziert werden [1,3 %/0 %/3,7 %].

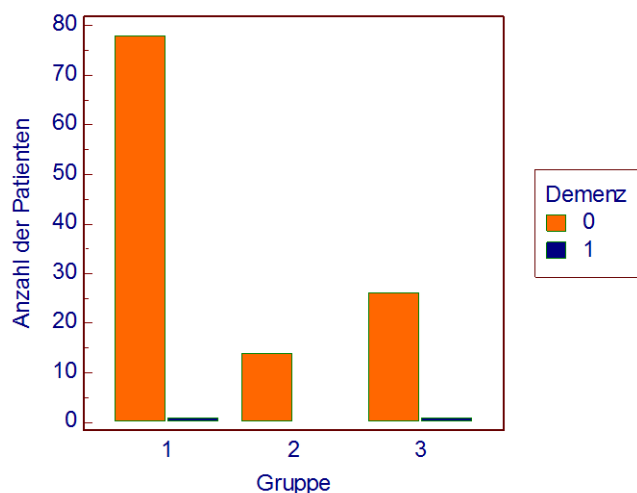


Abbildung 13: Verteilung der Patienten mit Demenz als Indikation zur Implantation innerhalb der Gruppen<sup>10</sup>

Andere Indikationen kommen in 24 Fällen [20,0 %] vor. Dabei ist der **Patientenwunsch** in Verbindung mit dem Alter in 6 Fällen am meisten vertreten [6,3 %/7,1 %/0,0 %], gefolgt von 4 Fällen mit **Urogenital-Blutungen** [1,3 %/0,0 %/11,1 %]. **Andere Indikationen** im Gesamtkollektiv sind Magenulcus [2,5 %], Leberzirrhose [0,8 %], Marcumarunverträglichkeit [2,5 %], Epistaxis [2,5 %], Epilepsie [0,8 %], Muskel- und Hauteinblutungen [1,7 %] und hämatoonkologische Erkrankungen [0,8 %] (siehe Tabelle A4-A9 im Anhang).

<sup>10</sup> Demenz als Indikation: 0 = nein; 1 = ja

#### 4.1.8 Auftreten von Komorbiditäten

**Koronare Herzkrankheit** ist mit 60,8 % die häufigste Komorbidität. In Gruppe 3 ist sie mit 66,7 %, in Gruppe 2 sogar mit 71,4 % gegenüber Gruppe 1 [57,0 %] vertreten.

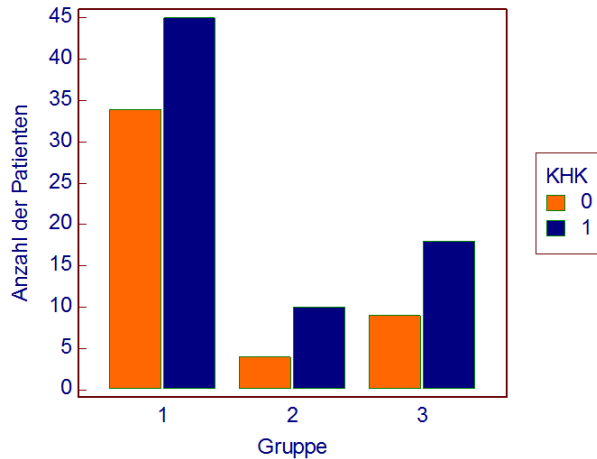


Abbildung 14: Verteilung der Patienten mit KHK als Komorbidität innerhalb der Gruppen<sup>11</sup>

		KHK <sup>12</sup>		Gesamt	
		0	1		
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	34	45	79
		% innerhalb von Gruppe	43,0%	57,0%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	4	10	14
		% innerhalb von Gruppe	28,6%	71,4%	100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	9	18	27
		% innerhalb von Gruppe	33,3%	66,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	47	73	120
		% innerhalb von Gruppe	39,2%	60,8%	100,0%

Tabelle 17: Verteilung der Komorbidität KHK innerhalb der Gruppen

Eine **Niereninsuffizienz** ist bei insgesamt 33,3 % der Patienten vorhanden. Der Durchschnitt in den einzelnen Gruppen schwankt von 30,4 % in Gruppe 1 bis 42,9 % in Gruppe 2 [30,4 %/42,9 %/37,0 %]. Diese Verteilung wird zusätzlich durch die Mittelwerte [68,5 ± 29,0/56,6 ± 27,2/64,6 ± 20,5] und Mediane [67,0/55,0/62,0] der GFR der Kollektive, wie in Tabelle A16 zu sehen, gestützt.

<sup>11</sup> KHK als Vorerkrankung bekannt: 0 = Nein; 1 = Ja

<sup>12</sup> KHK als Vorerkrankung bekannt: 0 = Nein; 1 = Ja

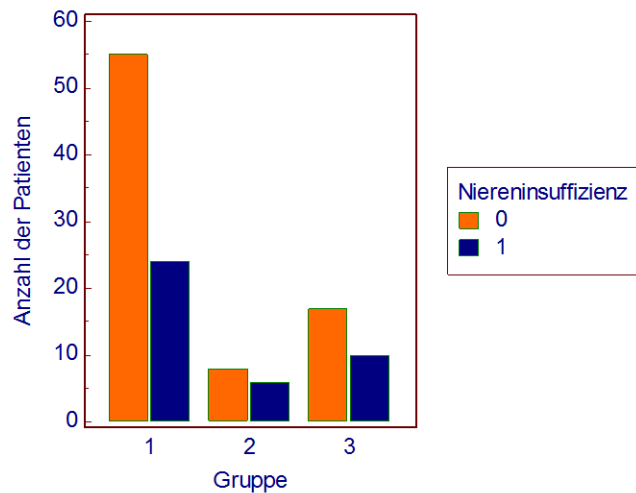


Abbildung 15: Verteilung der Patienten mit Niereninsuffizienz als Komorbidität innerhalb der Gruppen<sup>13</sup>

		Niereninsuffizienz <sup>14</sup>		Gesamt	
		0	1		
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	55	24	79
		% innerhalb von Gruppe	69,6%	30,4%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	8	6	14
		% innerhalb von Gruppe	57,1%	42,9%	100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	17	10	27
		% innerhalb von Gruppe	63,0%	37,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	80	40	120
		% innerhalb von Gruppe	66,7%	33,3%	100,0%

Tabelle 18: Verteilung der Komorbidität Niereninsuffizienz innerhalb der Gruppen

Weitere Begleiterkrankungen sind **arterielle Verschlusskrankheiten**, sowohl peripher als auch kranial, mit 24,2 % und **Malignome** mit 23,3 % im Gesamtkollektiv. Interessant ist dabei, dass der pAVK/cAVK-Durchschnitt in Gruppe 2 mit 50,0 % gegenüber den anderen Gruppen deutlich erhöht ist [17,7 %/29,6 %].

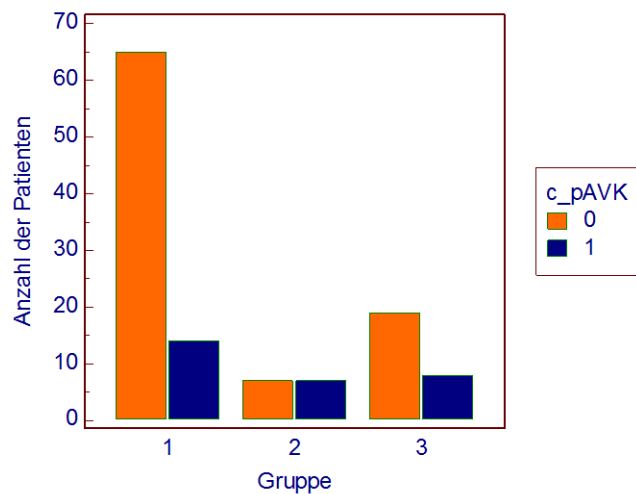


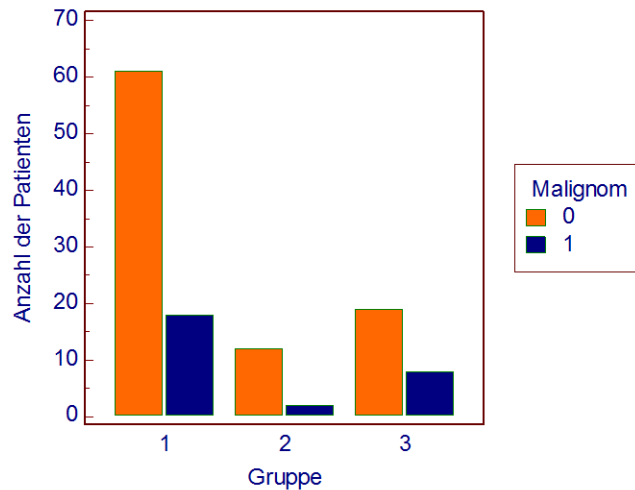
Abbildung 16: Verteilung der Patienten mit pAVK/cAVK als Komorbidität innerhalb der Gruppen<sup>15</sup>

<sup>13</sup> Niereninsuffizienz als Vorerkrankung bekannt: 0 = Nein; 1 = Ja

<sup>14</sup> Niereninsuffizienz als Vorerkrankung bekannt: 0 = Nein; 1 = Ja

		c/pAVK <sup>16</sup>		Gesamt	
		0	1		
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	65	14	79
		% innerhalb von Gruppe	82,3%	17,7%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	7	7	14
		% innerhalb von Gruppe	50,0%	50,0%	100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	19	8	27
		% innerhalb von Gruppe	70,4%	29,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	91	29	120
		% innerhalb von Gruppe	75,8%	24,2%	100,0%

**Tabelle 19: Verteilung der Komorbidität c/pAVK innerhalb der Gruppen**



**Abbildung 17: Verteilung der Patienten mit Malignom als Komorbidität innerhalb der Gruppen<sup>17</sup>**

		Malignom <sup>18</sup>		Gesamt	
		0	1		
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	61	18	79
		% innerhalb von Gruppe	77,2%	22,8%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	12	2	14
		% innerhalb von Gruppe	85,7%	14,3%	100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	19	8	27
		% innerhalb von Gruppe	70,4%	29,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	92	28	120
		% innerhalb von Gruppe	76,7%	23,3%	100,0%

**Tabelle 20: Verteilung der Komorbidität Malignom innerhalb der Gruppen**

Bei Betrachtung der Malignome ist zu beobachten, dass sie etwas häufiger in Gruppe 3 auftreten, als in Gruppe 1 und 2 [17,7 %/50,0 %/29,6 %].

**COPD** wurde in 10,8 % der Fälle in der Anamnese der Patienten festgestellt. Die Spannweite zwischen den einzelnen Gruppen beträgt 4,7 % [10,1 %/7,1 %/14,8 %].

<sup>15</sup> cAVK oder pAVK als Vorerkrankung bekannt: 0 = Nein; 1 = Ja

<sup>16</sup> cAVK oder pAVK als Vorerkrankung bekannt: 0 = Nein; 1 = Ja

<sup>17</sup> Malignom als Vorerkrankung bekannt: 0 = Nein; 1 = Ja

<sup>18</sup> Malignom als Vorerkrankung bekannt: 0 = Nein; 1 = Ja

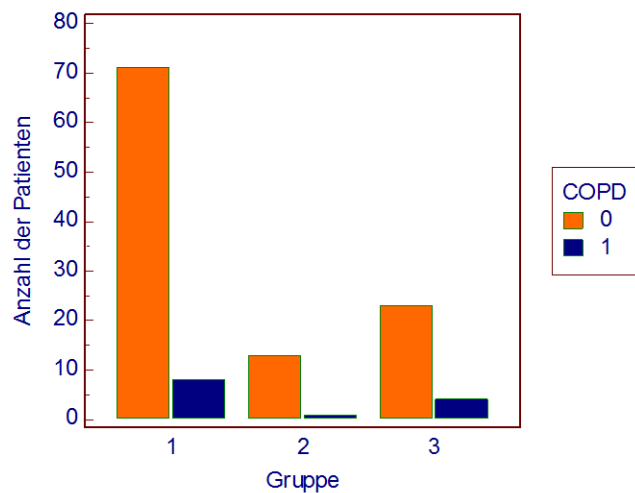


Abbildung 18: Verteilung der Patienten mit COPD als Komorbidität innerhalb der Gruppen<sup>19</sup>

		COPD <sup>20</sup>		Gesamt	
		0	1		
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	71	8	79
		% innerhalb von Gruppe	89,9%	10,1%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	13	1	14
		% innerhalb von Gruppe	92,9%	7,1%	100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	23	4	27
		% innerhalb von Gruppe	85,2%	14,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	107	13	120
		% innerhalb von Gruppe	89,2%	10,8%	100,0%

Tabelle 21: Verteilung der Komorbidität COPD innerhalb der Gruppen

#### 4.1.9 Interventionelle Daten

Ein **shunt** wurde intrainerventionell sechsmal festgestellt, einmal in Gruppe 1 [0,5 mm], fünfmal in Gruppe 3 [0,6 mm/2,5 mm/2,5 mm/2,5 mm/4 mm]. Gruppe 2 war nicht betroffen. Somit waren 18,5 % der Patienten in Gruppe 3, 1,3 % der Patienten in Gruppe 1 und kein Patienten in Gruppe 2 von einem shunt betroffen.

Die komplette Spannweite der Größe des Devices (21-33 mm) wurde in allen Gruppen ausgenutzt. Die Mittelwerte der **Device-Größe** in Gruppe 2 und 3 [27,4 ± 3,1 mm/27,2 ± 3,3 mm] waren etwas höher als in Gruppe 1 [26,2 ± 3,1 mm]. Die Mediane liegen alle bei 27,0 mm [Schiefen: 0,30/-0,33/0,30].

<sup>19</sup> COPD als Vorerkrankung bekannt: 0 = Nein; 1 = Ja

<sup>20</sup> COPD als Vorerkrankung bekannt: 0 = Nein; 1 = Ja

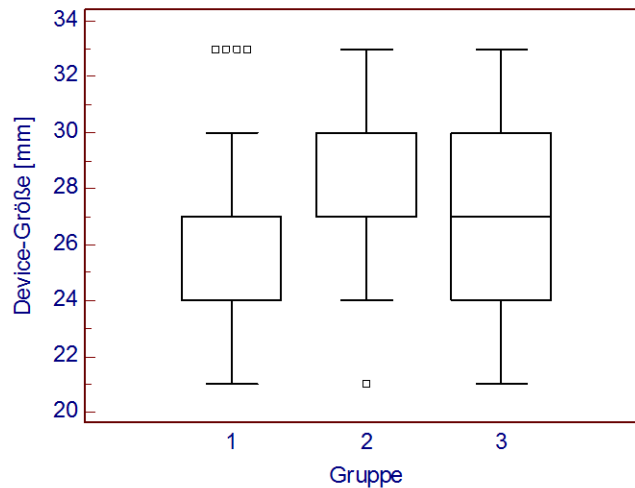


Abbildung 19: Verteilung der Device-Größe innerhalb der Gruppen

Die durchschnittliche **Kontrastmittelgabe** von  $36,9 \pm 50,6$  ml in Gruppe 3 ist deutlich geringer als in Gruppe 1 und 2 [ $61,36 \pm 64,1$  ml/ $67,6 \pm 68,5$  ml]. Diese Tendenz wird auch durch die Mediane wiedergespiegelt [52,0 ml/62,0 ml/17,0 ml], alle Gruppen boten eine Rechtsschiefe [1,3/0,9/1,4]. Die maximale Kontrastmittelgabe reicht von 163 ml in Gruppe 3, über 220 ml in Gruppe 2 bis 290 ml in Gruppe 1.

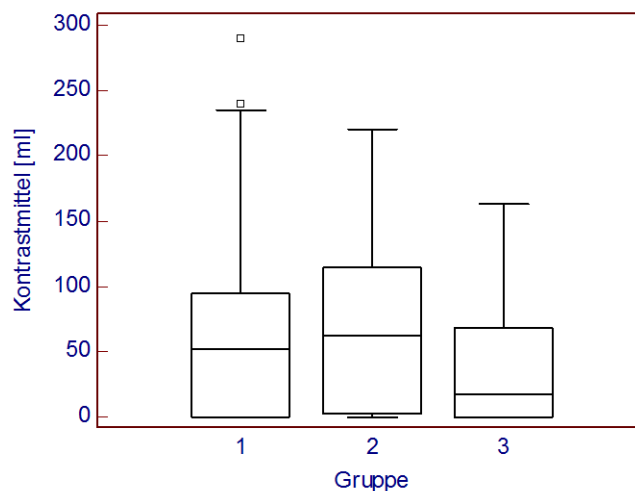


Abbildung 20: Verteilung der Kontrastmittelgabe innerhalb der Gruppen

Die mittlere **Durchleuchtungszeit** betrug in Gruppe 1  $11,7 \pm 5,2$  min in Gruppe 2  $14,2 \pm 6,8$  min und in Gruppe 3  $13,0 \pm 6,5$  min. Die Mediane liegen bei 10,0 min/10,5 min/12,0 min mit Schiefen von 1,0/1,1/0,8. Die maximale Durchleuchtungszeit betrug 30 min in Gruppe 2.

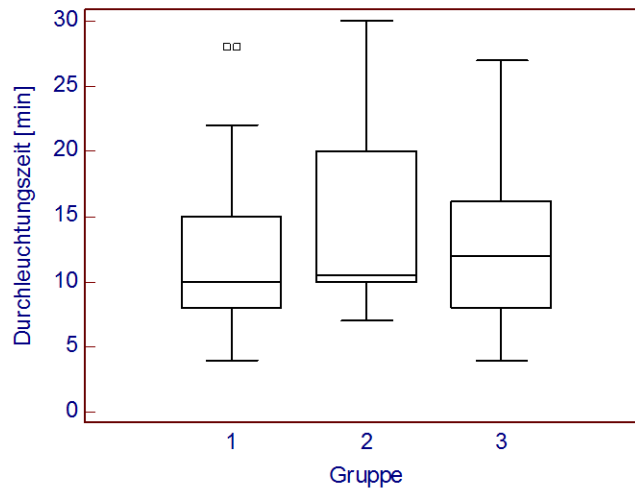


Abbildung 21: Verteilung der Durchleuchtungszeit innerhalb der Gruppen

Gruppe			Implantationszeit	Durchleuchtungszeit	Kontrastmittel	Devicegröße	Krankenhaustage
ohne Klappenerkrankungen	N	Gültig	79	79	77	79	79
		Fehlend	0	0	2	0	0
	Mittelwert		112,29	11,77	61,36	26,16	2,95
	Standardfehler des Mittelwertes		3,409	,589	7,303	,350	,256
	Median		111,00	10,00	52,00	27,00	2,00
	Standardabweichung		30,302	5,238	64,079	3,111	2,275
	Varianz		918,183	27,435	4106,182	9,678	5,177
	Schiefe		,580	1,008	1,267	,304	3,796
	Standardfehler der Schiefe		,271	,271	,274	,271	,271
	Minimum		66	4	0	21	1
Maximum		199	28	290	33	14	
mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	N	Gültig	14	14	13	14	14
		Fehlend	0	0	1	0	0
	Mittelwert		129,64	14,21	67,62	27,43	3,71
	Standardfehler des Mittelwertes		16,254	1,810	19,001	,824	,848
	Median		129,00	10,50	62,00	27,00	3,00
	Standardabweichung		60,816	6,773	68,509	3,081	3,173
	Varianz		3698,555	45,874	4693,423	9,495	10,066
	Schiefe		1,265	1,110	,918	-,325	2,952
	Standardfehler der Schiefe		,597	,597	,616	,597	,597
	Minimum		55	7	0	21	1
Maximum		289	30	220	33	14	
Z. n. Klappentherapie	N	Gültig	27	27	25	27	27
		Fehlend	0	0	2	0	0
	Mittelwert		118,52	13,04	36,92	27,15	3,44
	Standardfehler des Mittelwertes		6,064	1,255	10,123	,638	,451
	Median		115,00	12,00	17,00	27,00	3,00
	Standardabweichung		31,510	6,519	50,613	3,313	2,342
	Varianz		992,875	42,499	2561,660	10,977	5,487
	Schiefe		,119	,750	1,369	,298	2,286
	Standardfehler der Schiefe		,448	,448	,464	,448	,448
	Minimum		67	4	0	21	1
Maximum		181	27	163	33	12	

Tabelle 22: Verteilung der interventionellen Daten innerhalb der Gruppen

Desweiteren zeigt sich sowohl bei der durchschnittlichen **Implantationszeit** [112,3 ± 30,3 min/129,6 ± 60,8 min/118,52 ± 31,5 min], als auch bei der maximalen Implantationszeit [199 min/289 min/181 min] der höchste Zeit-Wert in Gruppe 2.

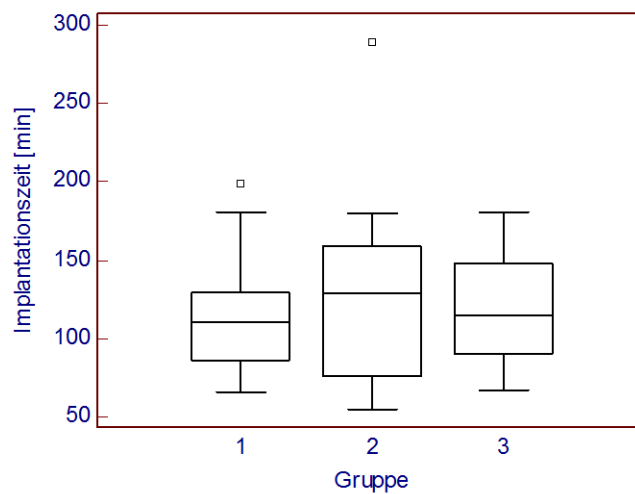


Abbildung 22: Verteilung der Implantationszeit innerhalb der Gruppen

Die Mediane bestätigen diesen Eindruck [111,0 min/129,0 min/115,0 min].

Die **Krankenhaustage nach Intervention** liegen im Gesamtdurchschnitt bei 3,15 Tagen [3,0 ± 2,3 d/3,7 ± 3,2 d/3,4 ± 2,3 d]. Die Spannweite ist in Gruppe 1 und 2 13 Tage [1-14 d], in Gruppe 3 11 Tage [1-12 d]. Die Mediane [2 d/3 d/3 d] liegen nahe an den Mittelwerten [Schiefe:3,8/3,0/2,3].

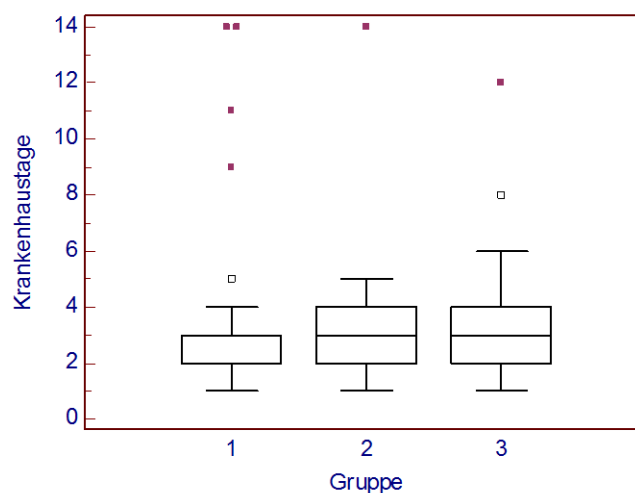


Abbildung 23: Verteilung der Krankenhaustage nach Implantation innerhalb der Gruppen

#### 4.1.10 Intrainterventionelle Komplikationen

Recapture erfolgte in insgesamt 40 Fällen, davon konnte in 28 Fällen im ersten Versuch, in 10 Fällen nach dem zweiten Versuch und in 2 Fällen nach dem dritten oder mehr Versuchen der richtige Sitz des Devices erreicht werden.

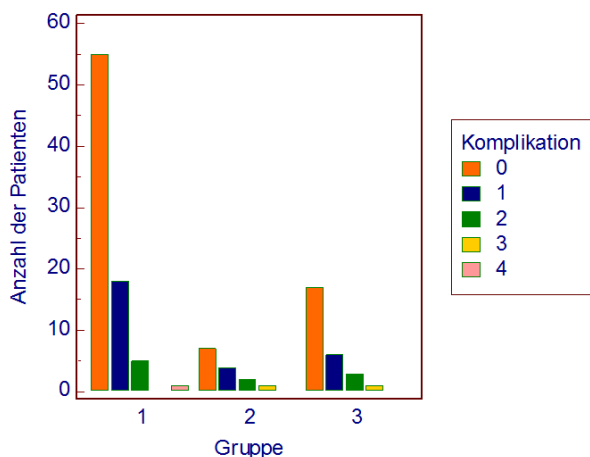


Abbildung 24: Verteilung der intrainterventionellen Komplikationen innerhalb der Gruppen<sup>21</sup>

Sowohl einmaliges Recapture [22,8%/28,6%/22,2%], zweimaliges Recapture [6,3%/14,3%/11,1%], als auch dreimaliges Recapture [0,0%/7,1%/3,7%] musste durchschnittlich am häufigsten in Gruppe 2 durchgeführt werden. Eine Reanimation erfolgte nur in einem Fall in Gruppe 1.

			Komplikationen intrainterventionell <sup>22</sup>					Gesamt
			0	1	2	3	4	
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	55	18	5	0	1	79
		% innerhalb von Gruppe	69,6%	22,8%	6,3%	0,0%	1,3%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	7	4	2	1	0	14
		% innerhalb von Gruppe	50,0%	28,6%	14,3%	7,1%	0,0%	100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	17	6	3	1	0	27
		% innerhalb von Gruppe	63,0%	22,2%	11,1%	3,7%	0,0%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	79	28	10	2	1	120
		% innerhalb von Gruppe	65,8%	23,3%	8,3%	1,7%	0,8%	100,0%

Tabelle 23: Verteilung der intraintervent. Komplikationen innerhalb der Gruppen

<sup>21</sup> intrainterventionelle Komplikationen verschlüsselt: 0 = keine; 1 = einmaliges Recapture; 2 = zweimaliges Recapture; 3 = dreimaliges Recapture; 4 = Reanimation

<sup>22</sup> intrainterventionelle Komplikationen verschlüsselt: 0 = keine; 1 = einmaliges Recapture; 2 = zweimaliges Recapture; 3 = dreimaliges Recapture; 4 = Reanimation

#### **4.1.11 Therapieschema nach Implantation**

Insgesamt gab es 17 verschiedene medikamentöse Therapieschemata nach Implantation. Das Therapieregime ASS + Clopidogrel [20,3 %/28,6 %/22,2 %] und niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosis + Clopidogrel [17,7 %/21,4 %/33,3 %] wurden am häufigsten eingesetzt [je 21,7 % der Fälle]. Niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosis + ASS wurde in 14,2 % der Fälle gegeben [15,2 %/14,3 %/11,1 %]. Alle anderen Therapiemaßnahmen wurden in weniger als 6 % der Fälle angewendet.

Eine nach Intervention fortdauernde Antikoagulation mit Marcumar oder NOACs erfolgte bei 27 Patienten [22,5 %], dabei am häufigsten in Gruppe 1 mit 20 Patienten [25,3 %], zwei Patienten in Gruppe 2 [14,3 %] und 5 Patienten in Gruppe 3 [20,0%]. (siehe Tabelle A10 im Anhang). Zusätzlich fällt Gruppe 1 mit einem abweichenden postinterventionellen Therapieregime auf:

- siebenmal Marcumar + ASS [8,9 %]
- sechsmal ASS + Clopidogrel + niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosis [7,6 %]

#### **4.1.12 Postoperative Komplikationen**

Insgesamt wurden bei 120 Interventionen 21 postinterventionelle Komplikationen beobachtet, dabei kam es siebenmal (5,8 %) zu Perikardergüssen (hämodynamisch nicht relevant) [6,3 %/7,1 %/3,7 %], siebenmal (5,8 %) zu Erythrozytenkonzentrat-Gaben (EK-Gaben) während des postinterventionellen Krankenhausaufenthalts [5,1 %/0,0 %/11,1 %] und siebenmal (5,8 %) zu behandlungsbedürftigen Nachblutungen in der Leiste [5,1 %/7,1 %/7,4 %].

## 4.2 Outcomes

Tabelle 24 zeigt im oberen Teil die Anzahl der registrierten Outcomes in den jeweiligen Kollektiven pro Beobachtungsintervall. Im unteren Teil der Tabelle sind diese Outcomes mit Hilfe der Patienten-ID den betroffenen Patienten zugeordnet. Daraus ist ersichtlich, dass bei einigen Patienten auch mehr als ein Ereignis beobachtet werden konnte.

Im Folgenden werden für jedes Kontrollintervall die Anzahl der Patienten, die weiterhin beobachtet werden konnten, und die Gründe für den Beobachtungsabbruch der anderen genannt. Desweiteren werden die pro Patient aufgeschlüsselten Outcomes anhand der Patienten-ID aus Tabelle 24 näher beschrieben.

Outcomes	2 Monate					6 Monate					12 Monate					24 Monate					36 Monate					
	Tod	Blutung	Schlaganfall	Thrombus	Device Komplikationen	Tod	Blutung	Schlaganfall	Thrombus	Device Komplikationen	Tod	Blutung	Schlaganfall	Thrombus	Device Komplikationen	Tod	Blutung	Schlaganfall	Thrombus	Device Komplikationen	Tod	Blutung	Schlaganfall	Thrombus	Device Komplikationen	
Gruppe	1	2	3		4	1	3	5	2	1		3	2	1	2		1	1	2			4	1	1		
	2		2			4											1									
	3	1	1		2	2	3	1		1				1			2								1	
Patienten Gruppe 1	39	X																								
	45	X																								
	44		X																							
	70		X		X																					
	83		X			X																				
	24				X																	X				
	33				X				X					X												
	48				X				X										X							
	50					X																				
	79						X																			
	98						X																			
	68							X																		
	110							X																		
	2							X																		
	89								X																	
	42							X				X	X													
	23							X											X							
	41											X														
	43											X														
	87												X													
	32													X												
	28														X								X			
55																X										
52																		X								
19																						X				
9																						X				
37																							X			
22																								X		
Patienten Gruppe 2	21		X																							
	74		X				X																			
	51						X																			
	94						X																			
	96						X																			
	53																X									
Patienten Gruppe 3	47	X																								
	84		X			X	X																			
	36				X																					
	97				X				X																	
	49					X											X									
	93					X																				
	67						X																			
	3																X									
	30												X													
20																							X			

Tabelle 24: Outcomes in den Kollektiven

#### 4.2.1 2-Monatskontrolle

Das Kontroll-TEE nach 2 Monaten erfolgte in 69 Fällen [87,3 %] in Gruppe 1, in 12 Fällen [85,7%] in Gruppe 2 und in 26 Fällen [92,6%] in Gruppe. Insgesamt wurden drei Todesereignisse beobachtet.

In Gruppe 1 konnte das Kontroll-TEE in neun Fällen nicht durchgeführt werden. Bei zwei Patienten konnte aus technischen Gründen nicht intubiert werden, fünf Patienten lehnten das TEE ab, zwei Patienten waren bereits verstorben.

Eine Patientin befindet sich im Intervall.

In Gruppe 2 wechselte ein Patient für die Nachsorge das Krankenhaus (Grund ist die Entfernung vom Wohnort) und konnte nicht weiter beobachtet werden. Eine weitere Patientin lehnte das TEE ab.

Im Kollektiv von Gruppe 3 verstarb eine Person vor der Kontrolluntersuchung.

#### Outcomes:

**Gruppe 1:** Es verstarben zwei Patienten zwischen Implantation und Kontroll-TEE. Eine Todesursache ist unklar [39<sup>23</sup>]. Der zweite Patient starb nach einer kardialen Dekompensation im Verlauf einer intensivmedizinischen Betreuung aufgrund einer subduralen Blutung mit zerebraler Herniation nach Sturzereignis im häuslichen Umfeld [45]. In diesem Rahmen entwickelte sich eine Pneumonie mit akutem Nierenversagen. Er wurde postinterventionell mit einer Dreierkombination aus ASS + Clopidogrel + niedermolekularem Heparin (subtherapeutisch) behandelt. Zwei der drei Blutungen waren aufgrund eines Hb-Abfalls bluttransfusionspflichtig (jeweils zwei Erythrozyten Konzentrate (EKs)) [44; 70], die dritte Blutung verhinderte aufgrund ihrer Lage an der Zunge das Kontroll-TEE [83].

Bei einer Patientin wurde im gleichen stationären Aufenthalt ein Thrombus auf dem Device entdeckt [70]. Nach Einleitung einer Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin konnte dieser jedoch innerhalb von 27 Tagen fast vollständig aufgelöst werden. Nach 5 Monaten gab es keinen Anhalt mehr für einen Thrombus. Bei zwei weiteren Patienten konnte man bei Thrombusbildung auf dem Device mittels zeitweiser Gabe von Marcumar [24] und niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosis [48] eine Auflösung der Thromben in ca. 32-33 Tagen erreichen. Ein Patient wurde nach Entdeckung des Thrombus zuerst mittels

---

<sup>23</sup> Patienten ID des betroffenen Patienten für Zuordnung in Tabelle

ASS+Dabigatran therapiert [33].

In der 2-Monatskontrolle wurde bei Gruppe 1 eine einzige Device-Komplikation nachgewiesen, nämlich ein neu entstandener 3 mm großer Jet [50].

**Gruppe 2:** In Gruppe 2 kam es im ersten 2-Monatsintervall zu zwei Blutungsereignissen. Ein Patient litt unter Epistaxis bei doppelter Thrombozytenaggregationshemmung [21]. Der zweite hatte eine hämodynamisch relevante Anämie [74], es mussten aufgrund eines Hb-Abfalls zwei EKs gegeben werden. Die Therapie wurde von Clopidogrel + niedermolekulares Heparin im subtherapeutischen Bereich auf Clopidogrel reduziert.

Es kam in Gruppe 2 zu keinem Todesfall, keiner Thrombusbildung und zu keiner Device-Komplikation innerhalb der ersten zwei Monate.

**Gruppe 3:** Ein Patient in diesem Kollektiv ist in den ersten zwei Monaten nach Implantation des Devices aus nicht beschriebenen Gründen verstorben [47].

Ein Patient erlitt eine Blutung unter Therapie mit ASS + niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosis mit folgender Anämie [84]. Es wurden zwei EKs transfundiert.

Es wurden zwei Thrombusbildungen auf dem Device entdeckt. In einem Fall wurde die doppelte Thrombozytenaggregationshemmung mit einem niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosis erweitert [36], im anderen Fall wurde die Therapie von Dabigatran + Clopidogrel auf Rivaroxaban + Clopidogrel umgestellt [97].

Es wurden zwei Device-Komplikationen nachgewiesen. Es zeigte sich einmal ein inkompletter Verschluss [49] und einmal ein shunt von 8 mm [93].

#### **4.2.2 6-Monatskontrolle**

Die 6-Monatskontrolle wurde bei 63 Patienten [79,7 %] in Gruppe 1, bei fünf Patienten [35,7 %] in Gruppe 2 und bei 15 Patienten [55,6 %] in Gruppe 3 durchgeführt.

In Gruppe 1 sind drei Patienten im Intervall verstorben. In Gruppe 2 starben vier Personen. In Gruppe 3 kam es zu drei Todesfällen, sodass im Gesamtkollektiv zehn Todesfällen registriert wurden.

## **Outcomes:**

**Gruppe 1:** Es gab drei Todesfällen in dieser Gruppe. Der erste Patient verstarb an einer kardialen Dekompensation bei schlechter rechtsventrikulärer Pumpfunktion aufgrund einer Trikuspidalklappenringerweiterung mit Koaptationsdefizit [83]. Außerdem litt der Patient zuletzt unter einem Lungenödem und einer Pneumonie. Der zweite Patient verstarb an einer Blutung im GI-Trakt und in der Lunge [79]. Bei dem dritten Patienten kam es im Rahmen eines globalen Herzversagens bei Lungenembolie und hochgradig eingeschränkter LVEF zu einer pulslosen elektrischen Aktivität mit Ausbildung eines akuten Nierenversagens [98].

Desweiteren kam es zu vier Blutungsereignissen. Ein Patient erlitt Hauteinblutung [68]. Daraufhin wurde die doppelte Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel + ASS dahingehend verändert, dass unter fortlaufender Clopidogrel Gabe ASS nur noch alle zwei Tage eingenommen wurde. Bei zwei weiteren Personen wurden GI-Blutungen festgestellt und Clopidogrel als zweiter Thrombozytenaggregationhemmer vorzeitig abgesetzt [2; 42]. Die vierte Person litt unter Epistaxis und wurde unter oraler Antikoagulation mittels ASS + Clopidogrel + niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosis elektrokoagulierte [23].

In zwei Fällen ereignete sich ein Schlaganfall [48; 89], wahrscheinlich kardioembolisch bedingt und eine Mediaischämie mit deutlicher Zunahme einer vorbestehenden Hemiparese links [89]. Beide Patienten waren unter einer Therapie mit ASS + Clopidogrel.

Der einzig entdeckte Thrombus in dieser Gruppe war ein Rezidivereignis bei dem Patienten 33, der bereits in der 2-Monatskontrolle aufgefallen war, die Dosis von Dabigatran wurde daraufhin erhöht.

Es gab keine Komplikationen aufgrund des Devices.

**Gruppe 2:** In Gruppe 2 gab es vier Todesfälle, einen Todesfall aufgrund einer kardialen Dekompensation [51]. Die Todesursache des zweiten Patienten war eine kardiale Dekompensation bei bekannter ischämischer Kardiomyopathie [74]. Die dritte Patientin starb im Rahmen eines Tumorleidens mit pulmonaler und hepatischer Metastasierung [94]. Im vierten Fall verstarb die Patientin an einer respiratorischer Insuffizienz bei Pneumonie und akut aufgetretener Niereninsuffizienz [96].

Weitere Komplikationen (Blutung, Thrombusbildung, Schlaganfälle, Device-Probleme) wurden nicht beobachtet.

**Gruppe 3:** In der Gruppe 3 gab es zwei Todesfälle. Der eine Patient verstarb an einer kardialen Dekompensation und Lungenödem bei hypertensiver Entgleisung im Rahmen eines nicht-ST-Hebungsinfarktes [67]. Der zweite Patient verstarb im Verlauf vor der 6 Monatskontrolle nach Gabe von vier EKs bei Verdacht auf Divertikelblutung an einer Sepsis [84].

Der in dieser Gruppe gefundene Thrombus ist ein weiterhin bestehender, schon in der 2-Monatskontrolle beschriebener Thrombus [97]. Da in zwei Nachkontrollen an dem Thrombus keine Veränderungen festgestellt werden konnten, wurde die Blutverdünnung wieder zurück auf ASS umgestellt.

Schlaganfälle und Device-Probleme wurden nicht registriert.

#### **4.2.3 12-Monatskontrolle**

Es wurden 50 Patienten [63,3 %] in Gruppe 1, vier Patienten [28,6 %] in Gruppe 2 und 12 Patienten [44,4 %] in Gruppe 3 erfasst.

Drei Patienten verstarben in Gruppe 1.

#### **Outcomes:**

**Gruppe 1:** Es verstarben drei Patienten im Intervall.

Ein Patient erlitt einen septischen Schock mit kardialer Dekompensation und verstarb [43]. Ein Patient mit schon stattgefundenener GI-Blutung in der 6-Monatskontrolle entwickelte erneut eine Blutung. Er verstarb ca. zwei Wochen später an septischem Multiorganversagen bei Anastomoseninsuffizienz nach Rektostomie [42]. Die dritte Patientin verstarb im häuslichen Umfeld, die Todesurache konnte nicht ermittelt werden [41].

Das zweite Blutungsereignis erlitt eine Patientin [87] als Blutung ins Stoma. Die Blutungsquelle konnte mittels Gastroskopie verödet werden.

Das neurologische Ereignis eines Patienten basiert auf einer rechtszerebralen TIA [32]. Im kranialen CT konnten frische Blutungen oder Ischämien ausgeschlossen werden. Bei Entlassung zeigte sich eine vollständige Remission der Symptome.

Eins der beiden Thrombusereignisse wurde schon in der 2- und 6-Monatskontrolle näher beschrieben [33]. Trotz erhöhter Dabigatran-Therapie kam es zur weiteren Beobachtung eines Thrombus in der 12 Monatskontrolle. Die Medikation wurde schließlich auf Marcumar umgestellt und der Thrombus löste sich in wenigen

Wochen auf. Der zweite beobachtete Thrombus entwickelte sich bei einer Patientin im rechten Herzen mit Folge einer Lungenembolie [28]. Die Therapie wurde von ASS auf Xarelto umgestellt. Sie verstarb zwischen der 24- und 36-Monatskontrolle.

Device-Komplikationen wurden nicht beobachtet

**Gruppe 2:** Es konnten keine Komplikationen in diesem Intervall beobachtet werden.

**Gruppe 3:** Eine Patientin erlitt einen Schlaganfall unbekannter Genese [30]. Es handelte sich um eine linkszerebrale Ischämie im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media mit initialer expressiver Aphasie.

Andere Vorfällen wurden in dieser Kontrolle nicht registriert.

#### **4.2.4 24-Monatskontrolle**

Die 24-Monatskontrolle umfasst 30 Patienten [38,0 %] in Gruppe 1, zwei Patienten [14,3 %] in Gruppe 2 und fünf Patienten [18,5 %] in Gruppe 3.

Es gab in Gruppe 1 und 2 jeweils einen Todesfall. In Gruppe 3 verstarben zwei Patienten.

#### **Outcomes:**

**Gruppe 1:** In dieser Gruppe kam es zu einem Todesfall [55]. Die Ursachen konnten nicht ermittelt werden, der Patient war zu diesem Zeitpunkt im Ausland.

Desweiteren erfolgte ein Blutungsereignis [23]. Der Patient litt erneut unter Epistaxis. Die Therapie mit ASS wurde pausenlos fortgeführt.

Es gab zwei Schlaganfälle. Einer der beiden Schlaganfälle kann nicht näher beschrieben werden [48], der andere betraf das Mediastromgebiet beidseits und das Anteriorstromgebiet links mit Hemiparese und Fazialisparese rechts [52].

Thromben und Device-Komplikationen wurden nicht registriert.

**Gruppe 2:** Ein Patient verstarb in dem Kontrollintervall. Eine Ursache konnte nicht ermittelt werden [53].

Andere Komplikationen wurden nicht beobachtet.

**Gruppe3:** In Gruppe 3 verstarb ein Patient nach einer OP im Krankenhaus auf dem Boden einer kardialen Dekompensation mit HerzKreislaufversagen bei akutem Nierenversagen und Urämie [49]. Bei dem zweiten Todesfall konnte keine Ursache

ermittelt werden [3].

Blutung, Schlaganfälle, Thromben und Device-Komplikationen wurden nicht beobachtet.

#### **4.2.5 36-Monatskontrolle**

Für die 36-Monatskontrolle konnten in Gruppe 1 24 Patienten [30,4 %], in Gruppe 2 zwei Patienten [14,3 %] und in Gruppe 3 ein Patient [4,0 %] analysiert werden.

In Gruppe 1 sind vier Patienten im Intervall verstorben.

#### **Outcomes:**

**Gruppe 1:** Es verstarben in diesem Intervall vier Personen. Ein Patient verstarb an Hirnmetastasen eines Urothel-Karzinoms [9], die anderen drei Ursachen konnten nicht eruiert werden [19; 24; 28].

Bei einem Patienten kam es zu einer relevanten GI-Blutung bei anamnestischem Teerstuhl mit Transfusion von zwei EKs. Die Therapie mit ASS wurde beibehalten [37].

In einem Fall entwickelte sich ein Schlaganfall wahrscheinlich auf Grundlage eines Thrombus auf dem Device [22]. Es handelte sich um eine linkszerebrale Ischämie im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media mit sensomotorischer Hemiparese und Aphasie. Eine interventionelle Thrombektomie wurde durchgeführt. Die Therapie mit ASS wurde auf Apixaban umgestellt. Kontrolldaten sind noch nicht vorhanden.

Thromben und Device-Komplikationen konnten in dieser Gruppe nicht nachgewiesen werden.

**Gruppe 2:** In Gruppe 2 kam es in diesem Intervall zu keiner Komplikation.

**Gruppe 3:** In Gruppe 3 kam es in diesem Intervall zu keinem Todesfall oder Blutungsereignis.

Ein Patient erlitt einen Schlaganfall wahrscheinlich aufgrund kardioembolischer Ursache. Im Verlauf wurde seine Blutverdünnungstherapie aufgrund mehrfacher Apoplexe von ASS auf Marcumar umgestellt [20].

Thromben und Device-Komplikationen wurden nicht beobachtet.

### **4.3 Statistische Prüfung auf Abhängigkeiten der Outcomes**

Mittels Cox-Regression wird im folgenden Abschnitt geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen der Einteilung der Patienten in die einzelnen Kollektive und der Wahrscheinlichkeit für ein bestimmtes Outcome gibt. Desweiteren werden alle Kenngrößen der Kollektive unabhängig von der Einteilung in die drei Gruppen auf Abhängigkeit geprüft.

Dabei werden zunächst die Einteilung in die einzelnen Kollektive und alle Variablen einzeln auf Abhängigkeit getestet und anschließend die möglichen signifikanten Variablen ( $p \leq 0,05$ ) mittels einer multifaktoriellen Cox-Regression auf Zusammenhangsstrukturen geprüft. Aufgrund der geringen Patientenzahl wird außerdem eine multifaktorielle Cox-Regression mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,10$  durchgeführt (Tabelle A11-A15) um weitere mögliche Zusammenhänge aufzeigen zu können. Da es bei diesem Signifikanzniveau zu viele potentiell abhängige Variablen auf zu wenig Events gibt, werden diese Ergebnisse nicht detailliert besprochen, aber in der Diskussion nochmal aufgegriffen.

Getestet werden zunächst alle fünf Outcomes, nämlich Todesereignis, Blutungsereignis, Thrombusereignis, Schlaganfallereignis und Devicekomplikation zusammengefasst, das heißt, dass alle Outcomes gleich behandelt und ausgewertet werden. Anschließend wird jedes Outcome nochmal separat analysiert.

#### **4.3.1 Analyse aller Outcomes**

Tabelle 25 zeigt die univariante statistische Analyse aller Outcomes. Dabei ist zu sehen, dass die Art des Vorhofflimmerns (VHF-Art), der AHA-Score (AHA), Herzinsuffizienz als Vorerkrankung (Herzinsuffizienz) und die Indikation zur Deviceimplantation aufgrund einer GI-Blutung (GI-Blutung) signifikante Einflussfaktoren in der univariaten Analyse auf die Outcomewahrscheinlichkeit sind. Dies wird auch durch die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven bestätigt (siehe Abbildung 25; Abbildung 26, Abbildung 27, Abbildung 28)

Kovariante	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Gruppen	0,164	1,277	0,907-1,798
Sex	0,224	0,668	0,350-1,277
BMI	0,496	1,024	0,958-1,094
Alter	0,299	1,021	0,982-1,062
<b>VHF-Art</b>	<b>0,033</b>	1,484	1,034-2,130
<b>AHA</b>	<b>0,013</b>	1,734	1,124-2,675
LVEF	0,280	0,981	0,947-1,016
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	0,860	1,016	0,850-1,215
HAS-Bled	0,118	1,314	0,935-1,847
KKH-Tage	0,460	1,039	0,941-1,147
Device-Größe	0,126	1,076	0,980-1,182
Durchleuchtungszeit	0,337	1,026	0,974-1,081
Implantationszeit	0,444	1,003	0,995-1,012
Kontrastmittelgabe	0,797	0,999	0,995-1,004
Therapie nach Impl.	0,607	1,023	0,940-1,113
p/cAVK	0,539	1,250	0,617-2,531
COPD	0,161	0,362	0,088-1,489
<b>Herzinsuffizienz</b>	<b>0,032</b>	1,949	1,063-3,573
KHK	0,083	1,801	0,930-3,490
Malignom	0,427	0,742	0,357-1,543
Niereninsuffizienz	0,148	1,577	0,853-2,916
Sturzrisiko	0,844	0,902	0,324-2,513
<b>GI-Blutung</b>	<b>0,015</b>	2,177	1,170-4,051
Kraniale Blutung	0,319	0,592	0,213-1,650
Instabiler INR	0,256	1,560	0,727-3,347
Kompl. Intrainterv.	0,282	0,818	0,567-1,178

Tabelle 25: Auswertung einer univariaten Cox-Regression aller Outcomes

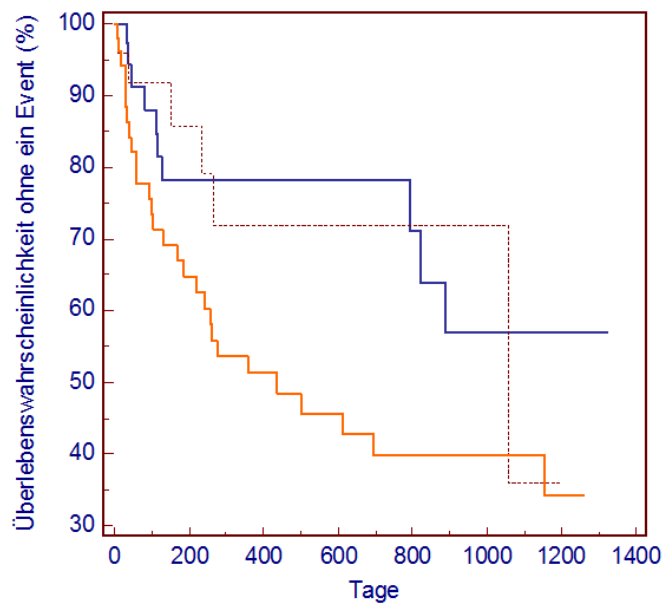


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve aller Outcomes in Abhängigkeit von der Art des Vorhofflimmerns<sup>24</sup>

<sup>24</sup> VHF-Art codiert: 1 = paroxysmales; 2 = persistierendes; 3 = permanentes

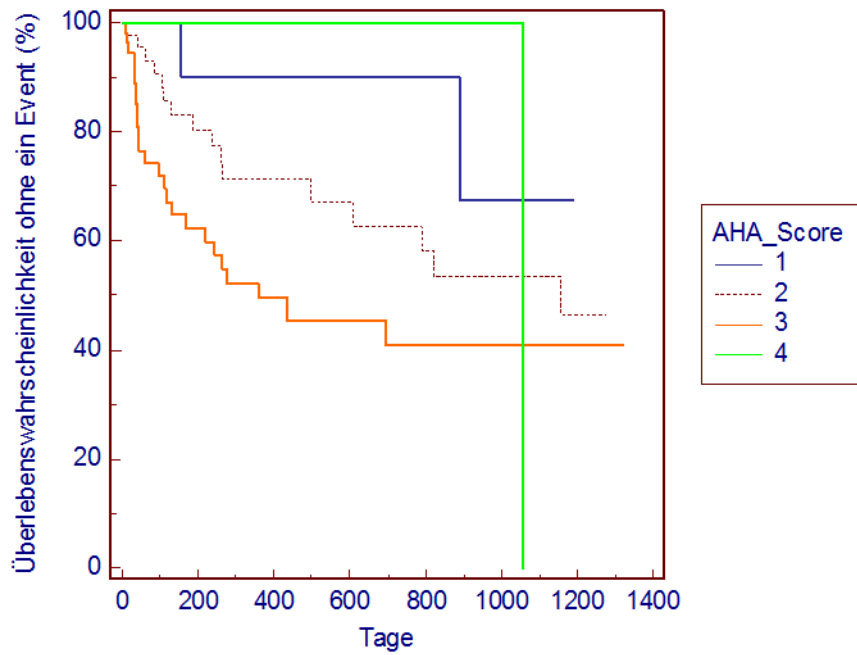


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve aller Outcomes in Abhängigkeit von dem AHA-Score<sup>25</sup>

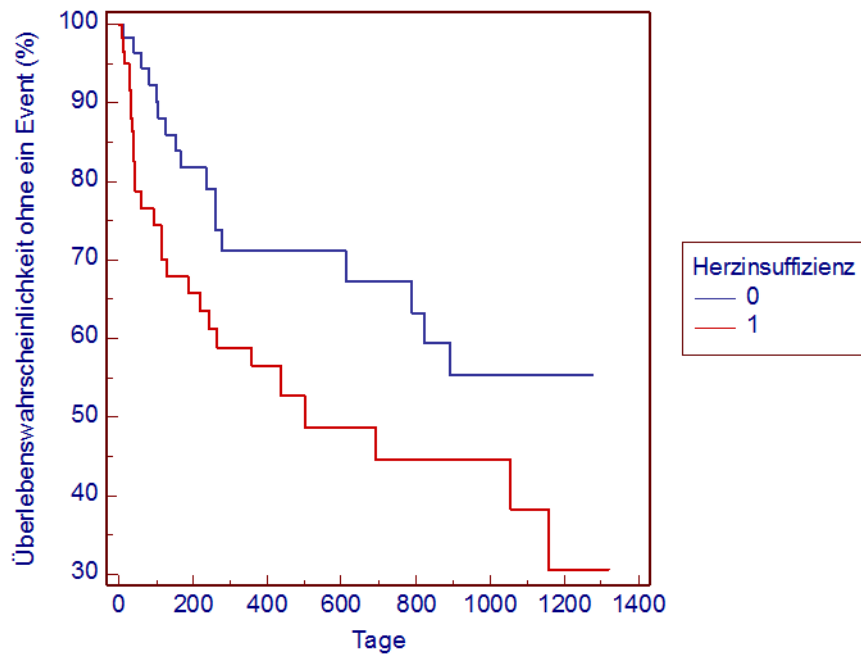


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve aller Outcomes in Abhängigkeit einer Herzinsuffizienz als Vorerkrankung<sup>26</sup>

<sup>25</sup> AHA-Score codiert: 1 = A; 2 = B, 3 = C; 4 = D

<sup>26</sup> Herzinsuffizienz als Vorerkrankung bekannt: 0 = Nein; 1 = Ja

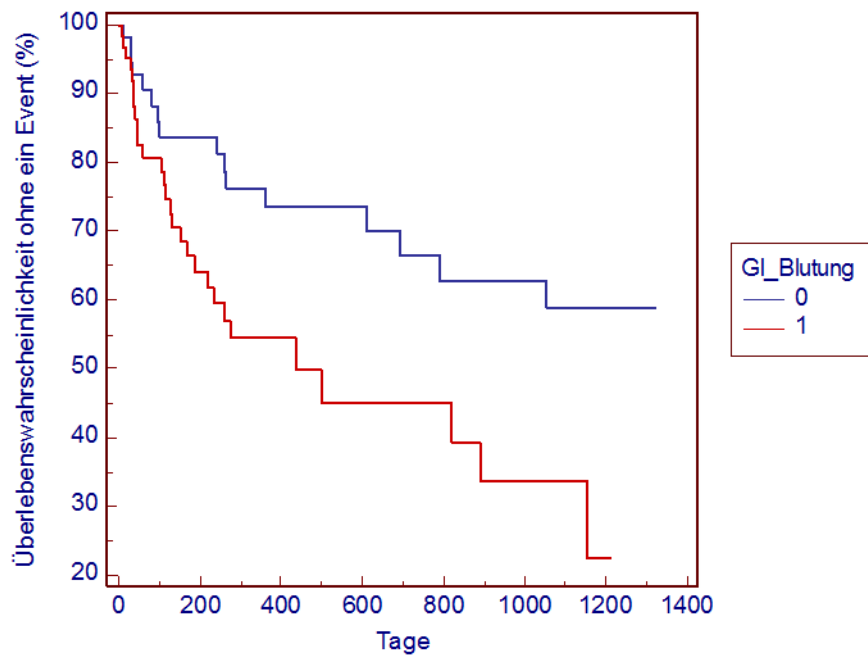


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve aller Outcomes in Abhängigkeit von der Indikation zur Deviceimplantation aufgrund einer GI-Blutung<sup>27</sup>

Nach multifaktorieller Auswertung, siehe Tabelle 26, ist die Indikation zur Deviceimplantation aufgrund einer GI-Blutung eine signifikante Einflussgröße auf die Outcomes. Für die Zuordnung in die unter 3.3 beschriebenen Kollektive (Gruppen) konnte kein signifikanter Einfluss auf die Anzahl der Outcomes gefunden werden.

Kovariante	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
AHA	0,104	1,617	0,909-2,876
VHF-Art	0,108	1,353	0,937-1,952
Herzinsuffizienz	0,763	1,127	0,521-2,436
<b>GI_Blutung</b>	<b>0,014</b>	2,192	1,175-4,090

Tabelle 26: Multifaktorielle Auswertung aller Outcomes

#### 4.3.2 Analyse der Blutungsereignisse

Betrachtet man nur die Blutungsereignisse sieht man in einer univariante Cox-Regression in Tabelle 27, dass lediglich der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score und die Indikation zur Deviceimplantation aufgrund einer GI-Blutung signifikant erscheinen. Dies zeigen auch die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven Abbildung 29 und Abbildung 30.

<sup>27</sup> GI-Blutungen als Indikation: 0 = nein; 1 = ja

Kovariante	P	Exp(b)	95% CL of Exp(b)
Gruppen	0,466	0,742	0,334-1,649
Geschlecht	0,092	0,273	0,061-1,227
BMI	0,607	1,031	0,920-1,155
Alter	0,891	1,005	0,937-1,078
VHF-Art	0,953	1,019	0,553-1,876
AHA	0,790	1,111	0,514-2,404
LVEF	0,905	1,004	0,934-1,080
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</b>	<b>0,032</b>	0,716	0,528-0,971
HAS-Bled-Score	0,647	1,159	0,619-2,170
KKH-Tage	0,569	1,052	0,885-1,249
Device-Größe	0,879	1,013	0,855-1,201
Durchleuchtungszeit	0,524	1,030	0,940-1,129
Implantationszeit	0,120	1,011	0,997-1,024
Kontrastmittelgabe	0,477	0,996	0,986-1,007
Therapie nach Impl.	0,298	1,079	0,936-1,245
p/cAVK	0,292	1,890	0,582-6,132
COPD	0,735	0,703	0,092-5,353
Herzinsuffizienz	0,637	1,302	0,438-3,873
KHK	0,289	2,011	0,556-7,267
Malignom	0,513	0,605	0,135-2,710
Niereninsuffizienz	0,685	0,765	0,212-2,768
Sturzrisiko	0,783	0,751	0,099-5,719
<b>GI-Blutung</b>	<b>0,049</b>	3,692	1,012-13,465
Kraniale Blutung	0,949	0,000	0,000-2,79*10 <sup>156</sup>
Instabiler INR	0,830	1,179	0,263-5,291
Kompl. Intrainterv.	0,338	0,643	0,262-1,580

Tabelle 27: Auswertung einer univariaten Cox-Regression der Blutungsereignisse

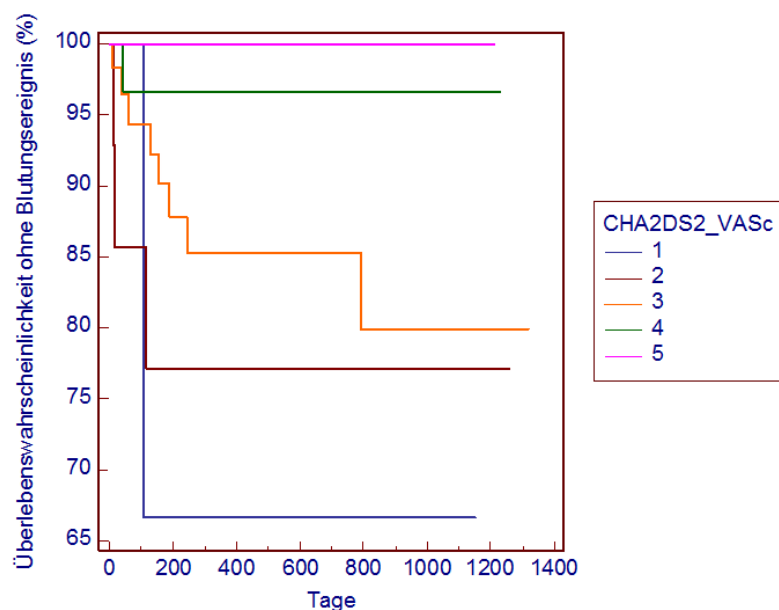


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve der Blutungsereignisse in Abhängigkeit vom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score<sup>28</sup>

<sup>28</sup> CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score gestaffelt: 1 = 0+1; 2 = 2+3; 3 = 4+5; 4 = 6+7; 5 = 8+9

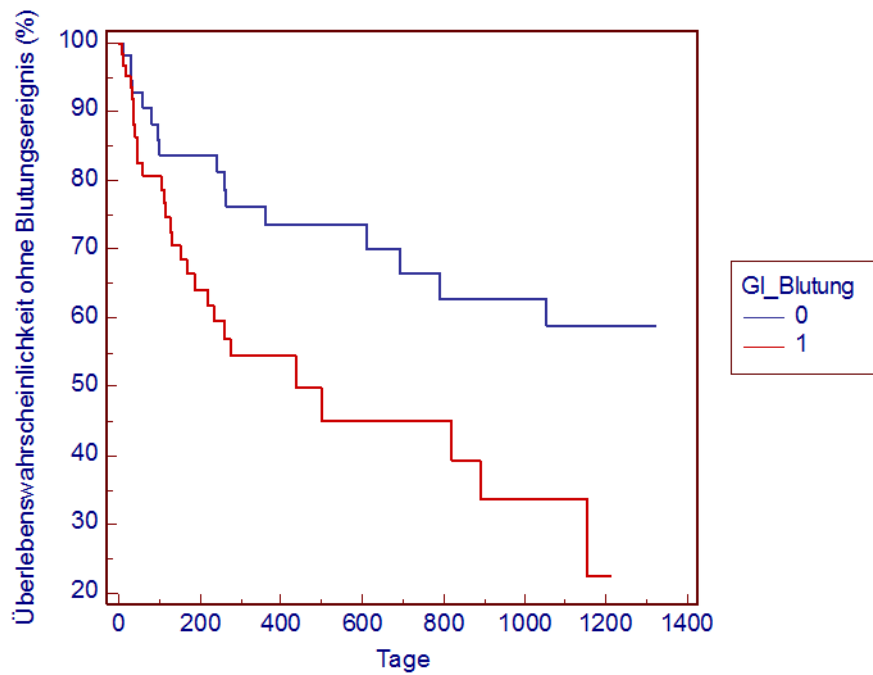


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve der Blutungsereignisse in Abhängigkeit von der Indikation zur Deviceimplantation aufgrund einer GI-Blutung<sup>29</sup>

Dies kann aber in der multifaktoriellen Cox-Regression nicht bestätigt werden (siehe Tabelle 28). Somit beeinflusst in der multifaktoriellen Analyse keine Variable signifikant die Anzahl der Blutungsereignisse nach Deviceimplantation.

Kovariante	p	Exp(b)	95% CL of Exp(b)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	0,0549	0,7317	0,533-1,005
GI-Blutung	0,0684	3,3515	0,919-12,226

Tabelle 28: Multifaktorielle Auswertung der Blutungsereignisse

<sup>29</sup> GI-Blutungen als Indikation: 0 = nein; 1 = ja

### 4.3.3 Analyse der Devicekompliationen

In der univariante Cox-Regressions-Analyse der Devicekompliation ist aus Tabelle 29 ersichtlich, dass keine Variable das Outcome signifikant beeinflusst. Es wurde daher keine multifaktorielle Analyse durchgeführt.

Kovariante	p	Exp(b)	95% CL of Exp(b)
Gruppen	0,115	2,821	0,783-10,154
Geschlecht	0,960	0,000	0,000-334*10 <sup>213</sup>
BMI	0,075	1,165	0,986-1,376
Alter	0,806	1,019	0,876-1,187
VHF-Art	0,388	0,544	0,138-2,149
AHA	0,120	4,899	0,670-35,849
LVEF	0,056	0,901	0,810-1,002
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	0,386	1,370	0,675-2,779
HAS-Bled-Score	0,363	0,576	0,177-1,877
KKH-Tage	0,700	0,855	0,385-1,895
Device-Größe	0,397	1,159	0,825-1,629
Durchleuchtungszeit	0,056	1,170	0,997-1,373
Implantationszeit	0,117	1,016	0,996-1,035
Kontrastmittelgabe	0,627	0,995	0,973-1,017
Therapie nach Impl.	0,651	1,067	0,806-1,414
p/cAVK	0,954	0,000	0,000-11,6*10 <sup>162</sup>
COPD	0,204	4,749	0,435-51,910
Herzinsuffizienz	0,959	568260,585	0,000-152*10 <sup>222</sup>
KHK	0,963	345290,361	0,000-59,6*10 <sup>234</sup>
Malignom	0,662	1,709	0,157-18,636
Niereninsuffizienz	0,850	1,262	0,116-13,757
Sturzrisiko	0,966	0,000	0,000-8,6*10 <sup>219</sup>
GI-Blutung	0,619	1,840	0,169-20,043
Kraniale Blutung	0,964	0,000	0,000-1,6*10 <sup>204</sup>
Instabiler INR	0,963	0,000	0,000-6,76*10 <sup>201</sup>
Kompl. Intrainterv.	0,839	1,106	0,419-2,922

Tabelle 29: Auswertung einer univariante Cox-Regression der Devicekompliationen

#### 4.3.4 Analyse der Schlaganfälle

Aus Tabelle 30 ist ersichtlich, dass die Anzahl der Schlaganfälle nach Deviceimplantation nicht signifikant von einer Variablen beeinflusst wird.

Kovariante	P	Exp(b)	95% CL of Exp(b)
Gruppen	0,471	1,380	0,577-3,305
Geschlecht	0,583	1,527	0,339-6,865
BMI	0,216	0,862	0,683-1,089
Alter	0,629	1,026	0,927-1,362
VHF-Art	0,253	1,776	0,666-4,733
AHA	0,180	0,481	0,166-1,393
LVEF	0,573	0,973	0,884-1,071
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	0,524	1,157	0,741-1,806
HAS-Bled-Score	0,129	1,913	0,832-4,400
KKH-Tage	0,784	0,943	0,619-1,434
Device-Größe	0,504	0,913	0,701-1,190
Durchleuchtungszeit	0,369	0,933	0,801-1,085
Implantationszeit	0,537	0,992	0,969-1,017
Kontrastmittelgabe	0,989	0,999	0,988-1,012
Therapie nach Impl.	0,997	1,000	0,793-1,262
p/cAVK	0,551	1,658	0,318-8,656
COPD	0,961	0,000	0,000-37,8*10 <sup>207</sup>
Herzinsuffizienz	0,345	0,452	0,088-2,330
KHK	0,827	0,846	0,190-3,765
Malignom	0,594	0,561	0,068-4,650
Niereninsuffizienz	0,191	2,742	0,609-12,340
Sturzrisiko	0,955	0,000	0,000-93,4*10 <sup>162</sup>
GI-Blutung	0,411	1,887	0,419-8,494
Kraniale Blutung	0,194	3,003	0,575-15,670
Instabiler INR	0,964	0,000	0,000-26,3*10 <sup>222</sup>
Kompl. Intrainterv.	0,481	0,636	0,182-2,223

Tabelle 30: Auswertung einer univariaten Cox-Regression der Schlaganfallereignisse

#### 4.3.5 Analyse der Thrombusereignisse

Die univariante Auswertung der Thrombusereignisse ergibt, dass die Thrombusentstehung nur von der Implantationszeit signifikant beeinflusst wird. Tabelle 31 zeigt die dazugehörigen statistischen Werte. Graphisch wird dies durch eine Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 31 veranschaulicht.

Kovariante	P	Exp(b)	95% CL of Exp(b)
Gruppen	0,793	1,124	0,472-2,679
Geschlecht	0,104	3,907	0,761-20,053
BMI	0,395	0,921	0,762-1,112
Alter	0,353	1,056	0,942-1,182
VHF-Typ	0,081	4,677	0,832-26,302
AHA	0,401	1,622	0,527-4,991
LVEF	0,983	0,999	0,908-1,099
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	0,964	1,011	0,642-1,591
HAS-Bled-Score	0,999	1,000	0,447-2,233
KKH-Tage	0,865	1,024	0,784-1,336
Device-Größe	0,341	1,115	0,892-1,393
Durchleuchtungszeit	0,132	0,867	0,721-1,043
<b>Implantationszeit</b>	<b>0,045</b>	0,967	0,937-0,999
Kontrastmittelgabe	0,613	1,003	0,992-1,013
Therapie nach Impl.	0,940	0,992	0,815-1,208
p/cAVK	0,723	0,681	0,082-5,626
COPD	0,967	0,000	0,000-17,4*10 <sup>243</sup>
Herzinsuffizienz	0,746	0,781	0,176-3,465
KHK	0,741	0,777	0,175-3,446
Malignom	0,953	0,000	0,000-1,56*10 <sup>171</sup>
Niereninsuffizienz	0,982	0,981	0,191-5,026
Sturzrisiko	0,709	1,497	0,182-12,308
GI-Blutung	0,767	1,254	0,282-5,570
Kraniale Blutung	0,963	0,000	0,000-16*10 <sup>216</sup>
Instabiler INR	0,261	2,559	0,501-13,086
Kompl. Intrainterv.	0,449	0,609	0,170-2,182

Tabelle 31: Auswertung einer univariaten Cox-Regression der Thrombusereignisse

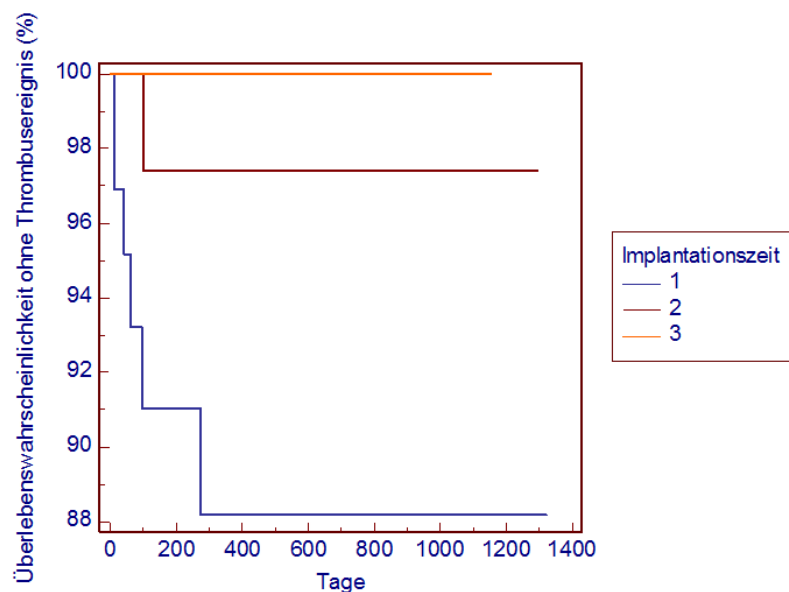


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve der Thrombusereignisse in Abhängigkeit von der Implantationszeit<sup>30</sup>

<sup>30</sup> Einteilung der Implantationszeit in drei Gruppen: 1 = 55-120min; 2 = 121-180min; 3 ≥ 181min

### 4.3.6 Analyse der Todesereignisse

Tabelle 32 zeigt auf, dass in der univariante Analyse der Todesereignisse der AHA-Score, eine diagnostizierte Herzinsuffizienz, eine diagnostizierte Niereninsuffizienz und die Indikation zur Deviceimplantation aufgrund einer GI-Blutung signifikante Einflussfaktoren darstellen. Dies ist auch in dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu sehen (siehe Abbildung 32; Abbildung 33; Abbildung 34; Abbildung 35)

Kovariante	p	Exp(b)	95% CL of Exp(b)
Gruppen	0,095	1,491	0,935-2,377
Geschlecht	0,562	0,768	0,316-1,865
BMI	0,100	1,076	0,986-1,174
Alter	0,628	1,013	0,960-1,069
VHF-Art	0,200	1,385	0,844-2,275
<b>AHA</b>	<b>0,003</b>	2,742	1,419-5,297
LVEF	0,825	0,994	0,943-1,048
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	0,517	1,087	0,846-1,396
HAS-Bled-Score	0,086	1,492	0,947-2,351
KKH-Tage	0,472	1,052	0,916-1,209
Device-Größe	0,274	1,070	0,948-1,209
Durchleuchtungszeit	0,193	1,045	0,978-1,116
Implantationszeit	0,891	1,001	0,990-1,011
Kontrastmittelgabe	0,466	0,997	0,990-1,005
Therapie nach Impl.	0,544	0,961	0,845-1,092
p/cAVK	0,650	1,259	0,469-3,381
COPD	0,253	0,310	0,042-2,286
<b>Herzinsuffizienz</b>	<b>0,028</b>	2,722	1,120-6,619
KHK	0,243	1,743	0,689-4,409
Malignom	0,827	1,110	0,439-2,808
<b>Niereninsuffizienz</b>	<b>0,012</b>	2,880	1,265-6,556
Sturzrisiko	0,763	0,800	0,189-3,392
<b>GI-Blutung</b>	<b>0,042</b>	2,475	1,037-5,909
Kraniale Blutung	0,545	0,639	0,151-2,708
Instabiler INR	0,238	1,817	0,677-4,876
Kompl. Intrainterv.	0,843	1,035	0,738-1,451

Tabelle 32: Auswertung einer univariante Cox-Regression der Todesereignisse

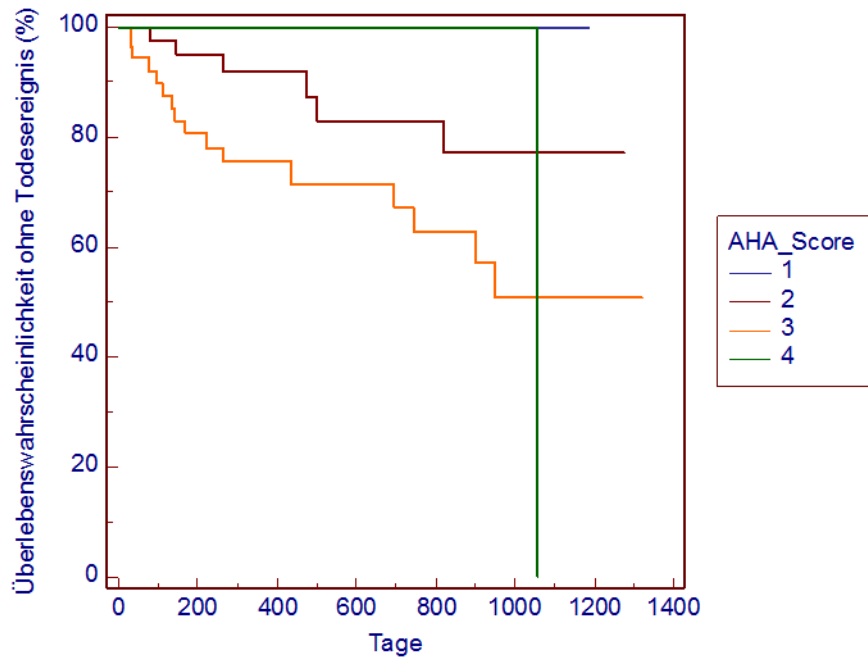


Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve der Todesereignisse in Abhängigkeit von dem AHA-Score<sup>31</sup>

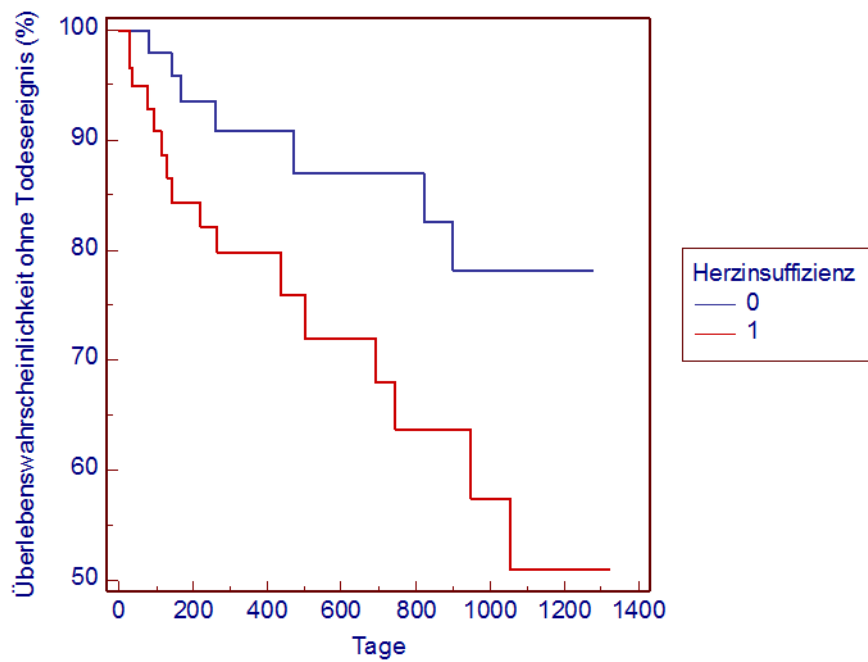


Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve der Todesereignisse in Abhängigkeit von einer Herzinsuffizienz<sup>32</sup>

<sup>31</sup> AHA-Score codiert: 1 = A; 2 = B, 3 = C; 4 = D

<sup>32</sup> Herzinsuffizienz als Vorerkrankung bekannt: 0 = Nein; 1 = Ja

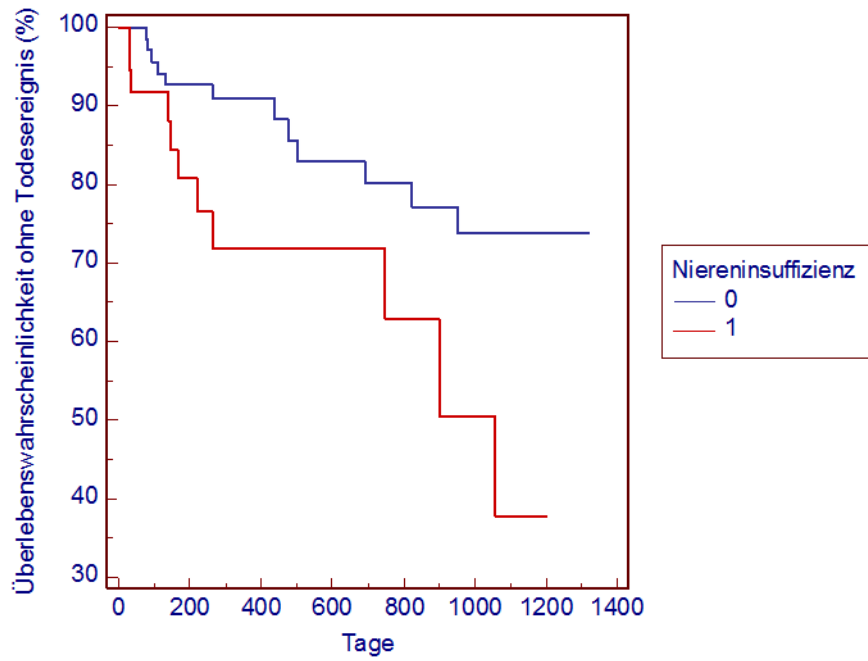


Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve der Todesereignisse in Abhängigkeit von einer Niereninsuffizienz<sup>33</sup>

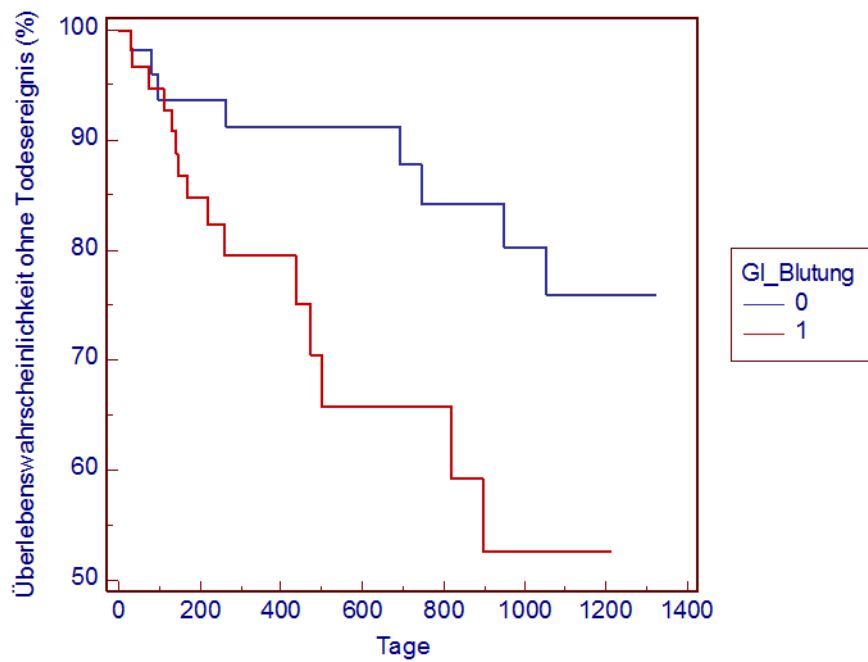


Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve der Todesereignisse in Abhängigkeit von der Indikation aufgrund einer GI-Blutung<sup>34</sup>

<sup>33</sup> Niereninsuffizienz als Vorerkrankung bekannt: 0 = Nein; 1 = Ja

<sup>34</sup> GI-Blutungen als Indikation: 0 = nein; 1 = ja

Die multifaktorielle Auswertung ergibt, dass der AHA-Score und die GI-Blutung als Indikation zur Deviceimplantation als einzige zusammenhangslose Variablen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der Todesereignisse nach Deviceimplantation haben (siehe Tabelle 33).

<b>Kovariante</b>	<b>p</b>	<b>Exp(b)</b>	<b>95% CL of Exp(b)</b>
<b>AHA</b>	<b>0,037</b>	2,528	1,061-6,022
Herzinsuffizienz	0,781	1,169	0,390-3,507
Niereninsuffizienz	0,103	1,031	0,871-4,738
<b>GI-Blutung</b>	<b>0,032</b>	2,680	1,092-6,578

**Tabelle 33: Multifaktorielle Auswertung der Todesereignisse**

## **5 Diskussion**

Zur Abklärung der Verlässlichkeit und Plausibilität der Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit erfolgt zunächst eine Evaluation des Kollektivs und der statistischen Auswertung. Dabei werden sowohl das untersuchte Gesamtkollektiv als auch die einzelnen Untergruppen bezüglich möglicher Einflussgrößen überprüft und mit der Device-Gruppe der PROTECT AF-Studie und der PREVIAL-Studie verglichen. Durch den nachfolgenden Vergleich der Ergebnisse hinsichtlich möglicher Abhängigkeiten mit den Aussagen in der Literatur kann eine Abschätzung der Wertigkeit der Ergebnisse dieser Studie erfolgen. Die in der anschließenden analytischen Prüfung erarbeiteten Kernaussagen werden hinsichtlich ihrer Bedeutung für eine Watchman®-geeignete-Klientelauswahl oder für mögliche Verfahrens Anpassungen diskutiert.

### **5.1 Evaluation des Kollektivs und der der Auswertung:**

#### **5.1.1 Evaluation des Kollektivs**

Das Kollektiv dieser Studie umfasst mit 120 Patienten deutlich weniger Fälle als die PREVIAL-Studie mit 269 Patienten und die PROTECT AF-Studie mit 463. Außerdem ist die Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen sehr heterogen verteilt (79 Patienten / 14 Patienten / 27 Patienten) und somit möglicherweise anfälliger für Fehler.

Verglichen mit dem Kollektiv der PREVIAL-Studie und der PROTECT AF-Studie ist der Anteil an männlichen Patienten im Gesamtkollektiv dieser Studie etwas niedriger (56,7 % zu 67,7 %/ 70,4 %), entsprechend der an weiblichen etwas höher (43,3 % zu 32,3 %/ 29,6 %). Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen ist zu sehen, dass die Verteilung in Gruppe 1 mit 64,6 % männlichen und 35,4 % weiblichen Patienten der Verteilung in den beiden Studien am nächsten kommt, während Gruppe 2 mit 64,3 % weiblichen und 37,7 % männlichen Patienten deutlich abweicht.

Das durchschnittliche Alter der Patienten liegt bei allen drei Gruppen in diesem Kollektiv bei ca. 78 Jahren und ist somit ca. vier Jahre höher als bei Patienten in der PREVIAL-Studie und ca. sechs bis sieben Jahre höher als in der PROTECT AF-Studie.

Als vorherrschende Art des Vorhofflimmerns wird in der PREVIAL-Studie mit 48,7 % das paroxysmale Vorhofflimmern angegeben, während in diesem Studienkollektiv der Großteil der Patienten (43,7 %) permanentes Vorhofflimmern aufweist. Die

Häufigkeit von paroxysmalem Vorhofflimmern mit 34,5% im Gesamtkollektiv entspricht aber dem in der allgemeinen Literatur beschriebenen Häufigkeitsbereich von 33-40 % (9). Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen kann jedoch gezeigt werden, dass Gruppe 2 mit 21,4 % dieser Verteilung nicht entspricht. Hier ist die permanente Form mit 57,1 % überproportional häufig vertreten.

Die durchschnittliche LVEF des Gesamtkollektives ist mit 50,5 % ca. 5 % schlechter als bei den Patienten der PREVIAL-Studie (55,4 %). Vor allem in Gruppe 3 haben die Patienten mit 47,4 % gegenüber Gruppe 2 (51,3 %) und Gruppe 3 (50,5 %) eine verminderte Ejektionsfraktion.

In der PREVIAL-Studie wird der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score mit durchschnittlich 3,8 angegeben und liegt somit einen Punkt niedriger als in diesem Kollektiv (4,8). Besonders in Gruppe 2 und 3 ist der Score mit durchschnittlich 5,3 bzw. 5,4 deutlich erhöht, während er in Gruppe 1 bei 4,6 näher am Kollektiv der PREVIAL-Studie liegt.(130, 133)

Zusammengefasst sind die Patienten in dem hier untersuchtem Gesamtkollektiv häufiger weiblich und älter, haben häufiger permanentes Vorhofflimmern, haben eine schlechtere LVEF und haben verständlicherweise dadurch durchschnittlich einen höheren CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score als Patienten der PROTECT AF-Studie und der PREVIAL-Studie.

Diese Unterschiede könnten Ursache dafür sein, dass im Gegensatz zu den Ergebnissen der PROTECT AF-Studie und der PREVIAL-Studie die Rate an Device-Thromben im Gesamtkollektiv mit 0,083 (zu 0,039-0,06) etwas höher liegt. Außerdem wurde im Kontrollverlauf eine höhere Anzahl an Schlaganfällen und Todesereignissen (0,141 in den ersten 24 Monaten) als in der PREVIAL-Studie (0,064 in den ersten 18 Monaten) beobachtet. (130, 133)

Die Rate erfolgreicher Implantation bei Implantationsversuch ist in diesem Kollektiv mit 94,5% vergleichbar mit der Rate aus der PREVIAL-Studie, die mit 95,1 % beschrieben wird, und besser als die Rate in der PROTECT AF-Studie (90,9 %) (133). Auch die absolute Rate erfolgreicher Implantationen (es zählen auch Fälle ohne Versuch) liegt mit 93,0 % im Gegensatz zur Rate der PROTECT AF-Studie (not attempt + failed attempt) mit 88,1 % höher.

In diesem Kollektiv konnte bei 9 Patienten kein Device eingesetzt werden [6,98%]. Ursächlich war dafür in fünf Fällen die Anatomie des Herzvorhofohrs (Öffnung war zu

weit oder Device passt aus anderen Gründen nicht). In den übrigen vier Fällen kam es zu Komplikationen, die keine Deviceapplikation zugelassen haben:

Ein Patient konnte keine TEE-Bildgebung zum Platzieren des Devices wegen einer Hernie erhalten, in einem Fall lag ein Vorhofohrthrombus während der Intervention vor und die Prozedur musste vorzeitig abgebrochen werden. Dabei kam es zu einem intraoperativen Schlaganfall. Bei einem Patienten kam es nach Freisetzung des Devices zur Embolisierung zunächst in den linken Vorhof, anschließend in die Aorta ascendens. Das Device konnte entfernt werden, der Patient musste auf der Intermediate-Care-Unit anschließend überwacht werden. Eine Patientin kam am geplanten Implantationstag Vigilanz-gemindert. Es wurde eine frische Kontusionsblutung bifrontal, im Kleinhirn und im Bereich des Os occipitale entdeckt. Die Patientin musste daraufhin auf der neurochirurgischen Intensivstation versorgt werden.

Auffällig ist, dass drei von fünf Patienten, bei denen aus anatomischen Gründen kein Device eingesetzt werden konnte, eine Herzklappentherapie in der Anamnese hatten und somit vorwiegend in Gruppe 3 klassifiziert worden wären (Das Verhältnis bei Einteilung in die Kollektive ist 1/1/3 Patienten). Daraus ergibt sich, dass Patienten nach Herzklappentherapie offensichtlich aufgrund der vorangegangenen Intervention strukturelle Einschränkungen bezüglich der Option für ein Device haben.

### **5.1.2 Evaluation der Auswertung**

Wichtig für die Evaluation der Auswertung ist, dass die statistischen Methoden der Kaplan-Meier-Kurve und der Cox-Regression immer ein konstantes relatives Risiko voraussetzen. Dieses wurde somit auch in dieser Arbeit für die Outcome-Wahrscheinlichkeiten so festgelegt. Da man aber annehmen könnte, dass die neue Behandlungsform möglicherweise nur am Anfang oder am Ende Vorteile gegenüber der Standardtherapie bringt und das relative Risiko somit nur für einen gewissen Beobachtungszeitraum konstant ist, könnte sich durch diese Voraussetzung eine mögliche Fehlerquelle bei der Analyse ergeben (140).

## **5.2 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur:**

Durch Abgleich der Ergebnisse mit der Literatur kann eine Aussage über die Verlässlichkeit und Wertigkeit dieser gewonnenen Daten getroffen werden. Das heißt jedoch nicht, dass aufgrund von Übereinstimmungen die Ergebnisse nicht mehr kritisch hinterfragt werden müssen, wenn gleich Übereinstimmungen mit der Literatur die Aussagekraft der Daten steigern und somit die gewonnenen Ergebnisse bestätigen können.

### **5.2.1 Thrombusentstehung in Abhängigkeit von der Zeit nach Implantation**

Die in der Literatur beschriebene Beobachtung, dass das Risiko für Thrombenentstehung auf dem Device mit der Zeit abnimmt und anfangs am größten ist (137), kann bestätigt werden. Während im gesamten Kollektiv in der 2-Monatskontrolle noch sechs Thromben gezählt wurden, wurden sowohl in der 6-Monatskontrolle als auch in der 12 Monatskontrolle nur noch jeweils zwei (insgesamt nur ein neuer, ansonsten weiterbestehende schon bekannte Thromben) und in den nachfolgenden Kontrollen gar keine Thromben mehr detektiert.

### **5.2.2 Thrombusereignisse in Abhängigkeit von der Art des Vorhofflimmerns**

Entsprechend der Literatur betrachtet auch diese Arbeit Thrombusereignisse in Abhängigkeit von der Art des Vorhofflimmerns. In der Literatur ist beschrieben, dass die paroxysmale Form ein geringeres Thromboserisiko birgt als die permanente Form (9). Diese Aussage kann bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve (siehe Abbildung 36) auch in diesem Kollektiv verifiziert werden.

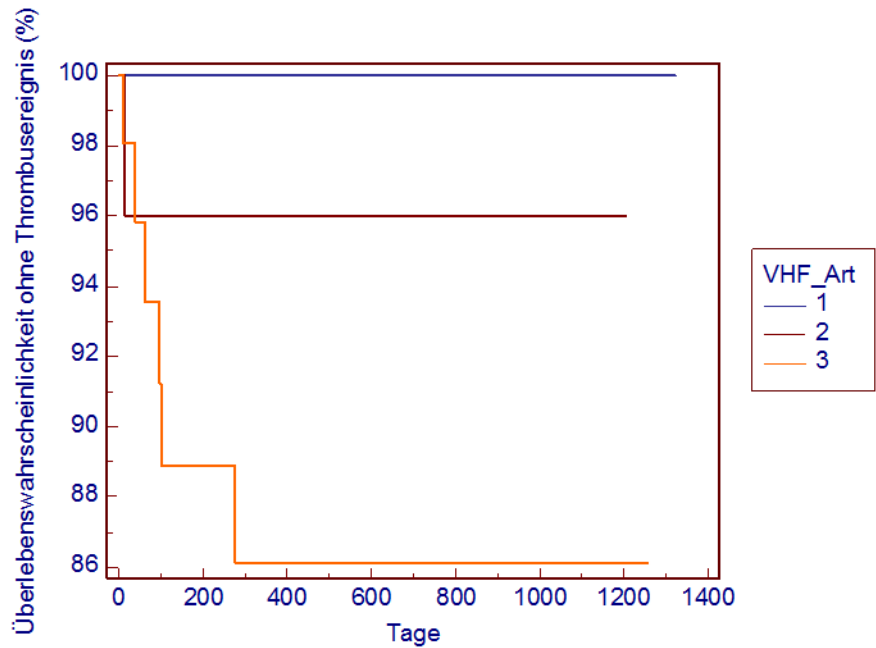


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve der Thrombusereignisse in Abhängigkeit von der Art des Vorhofflimmerns<sup>35</sup>

Zwar wurde diese Aussage nur mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,1$  in der multifaktorielle Cox-Regression mit einbezogen (siehe Tabelle A13 im Anhang), dort aber mit einem Niveau von  $p \leq 0,05$  bestätigt. Das fehlende Signifikanzniveau in der univariante Analyse kann über die fehlende Anzahl an Events erklärt werden.

### 5.2.3 Todesereignisse in Abhängigkeit von der AHA-Klassifikation

Zur weiteren Evaluation betrachtet man die Kaplan-Meier-Kurve der Todesereignisse in Abhängigkeit von der AHA-Klassifikation in Abbildung 32. Dieser sichtbare Zusammenhang wird wie oben beschrieben mit der multifaktoriellen Cox-Regressions-Analyse mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  bestätigt (siehe Tabelle 32)

Auch in der Literatur wird dieser Zusammenhang zwischen AHA-Klassifikation und erhöhter Mortalität beschrieben (161).

<sup>35</sup> Art des VHF wurde für die Analyse codiert: 1 = paroxysmales; 2 = persistierendes; 3 = permanentes

#### 5.2.4 Todesereignisse in Abhängigkeit von einer Niereninsuffizienz

Sowohl anhand der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 37, als auch anhand der Tabelle A14 ist zu sehen, dass es einen Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz als Vorerkrankung und Todesereignissen mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,1$  gibt.

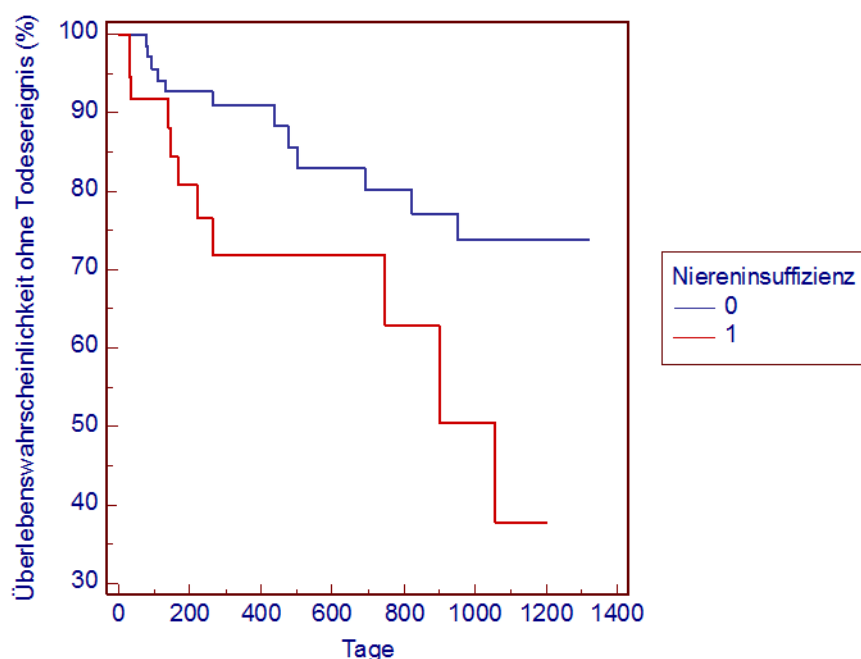


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve der Todesereignisse in Abhängigkeit von einer Niereninsuffizienz als Vorerkrankung

Dieses Ergebnis deckt sich mit dem in der Literatur beschriebenen Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz als Erkrankung und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (162). Daraus ergibt sich, dass Niereninsuffizienz nicht als eigener Risikofaktor für eine Deviceimplantation gelten muss.

#### 5.2.5 Blutungsereignisse in Abhängigkeit vom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score und dem HAS-Bled-Score

Tabelle 27 und Abbildung 29 zeigen eine mögliche Abhängigkeit der Blutungsereignisse vom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score. Da der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score als Risikobewertung für Schlaganfälle Risikofaktoren für eine erhöhte Blutgerinnung beinhaltet (143), ist zu erklären, dass Patienten mit einem hohen CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score und somit mehr thrombogene Faktoren weniger Blutungsereignisse erleiden. Auffällig ist an dieser Stelle, dass der HAS-Bled-Score keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungsereignisse hat.

## 5.3 Analyse der Ergebnisse

### 5.3.1 Abhängigkeit der Outcomes von der Einteilung der Gruppen

In dem untersuchten Studienkollektiv zeigt sich in der Cox-Regression keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Einteilung in die drei Gruppen und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Outcomes. Die Kaplan-Meier-Kurve aller Outcomes in Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung an (Abbildung 38), legt nahe, dass es dennoch einen Zusammenhang geben könnte.

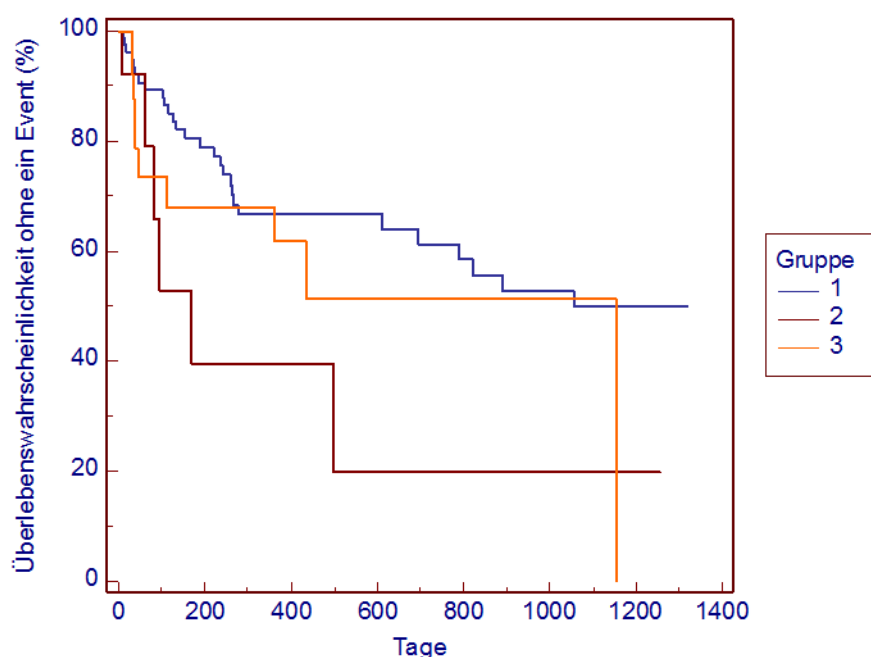


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve aller Outcomes in Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung

Die Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen (Gruppe 2) zeigt in diesem Kollektiv ein deutlich häufigeres Auftreten von Outcomes als die Gruppe der Patienten ohne Klappenerkrankung oder die Gruppe der Patienten mit Z. n. Herzklappentherapie.

Es stellt sich also die Frage, ob es nicht doch einen Zusammenhang gibt, der in diesem Kollektiv aber nicht statistisch signifikant erscheint.

Ein möglicher Grund dafür könnte die Gruppengröße sein.

Ursache für unterschiedliche Outcomes in den einzelnen Gruppen könnten die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität sein. Sie sind bei vorliegenden Herzklappenerkrankungen erhöht (101, 163-166). Bei Erkrankung mehrerer Klappen gleichzeitig steigt die Mortalität und Morbidität weiter (88). Somit könnte man eine generell höhere Vulnerabilität in Gruppe 2 annehmen, welche ein erhöhtes Outcome-

Risiko zur Folge hätte.

In der genauen Analyse kann man auch sehen, dass Patienten aus Gruppe 2 im Vergleich zu den anderen Gruppen häufiger weiblich sind, häufiger unter permanentem Vorhofflimmern leiden und einen höheren CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score haben. Dies sind drei Risikofaktoren, die für eine erhöhte Vulnerabilität sprechen und in Gruppe 2 gehäuft vorkommen.

Abbildung 39, Abbildung 40, Abbildung 41, Abbildung 42 und Abbildung 43 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen Outcomes in Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung gezeigt.

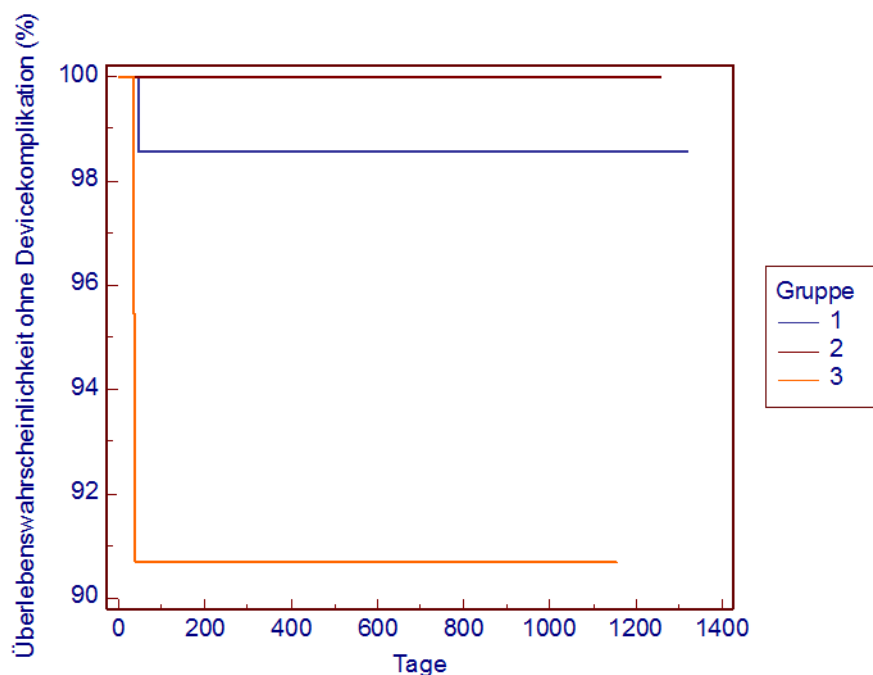


Abbildung 39: Kaplan Meier Kurve der Devicekomplifikationen in Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung

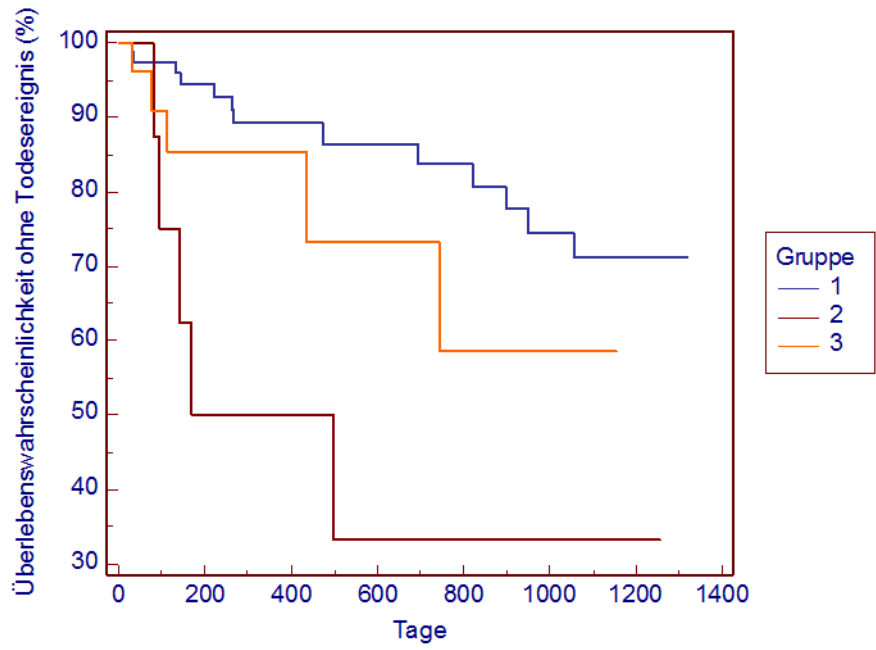


Abbildung 40: Kaplan Meier Kurve der Todesereignisse in Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung

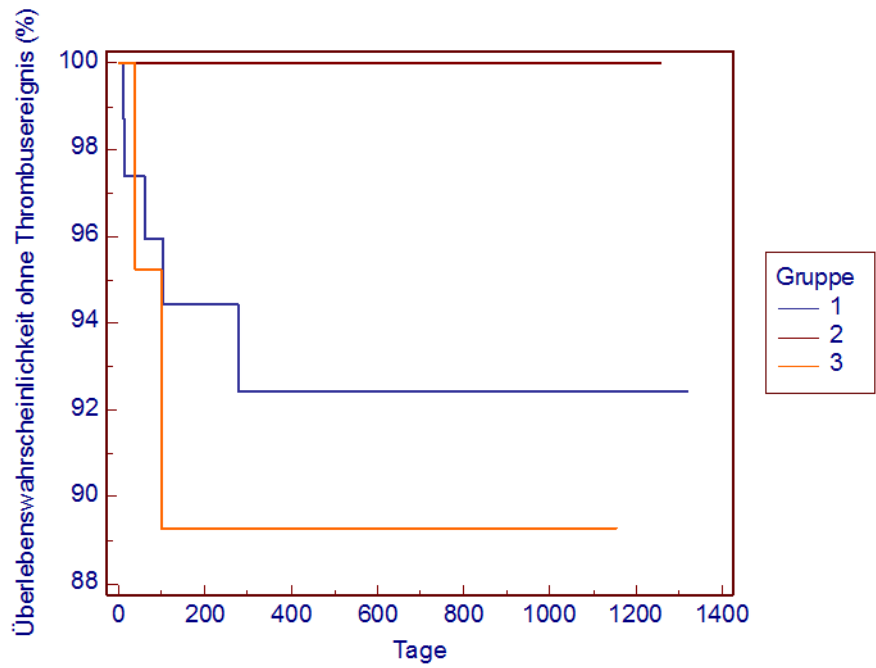


Abbildung 41: Kaplan Meier Kurve der Thrombusereignisse in Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung

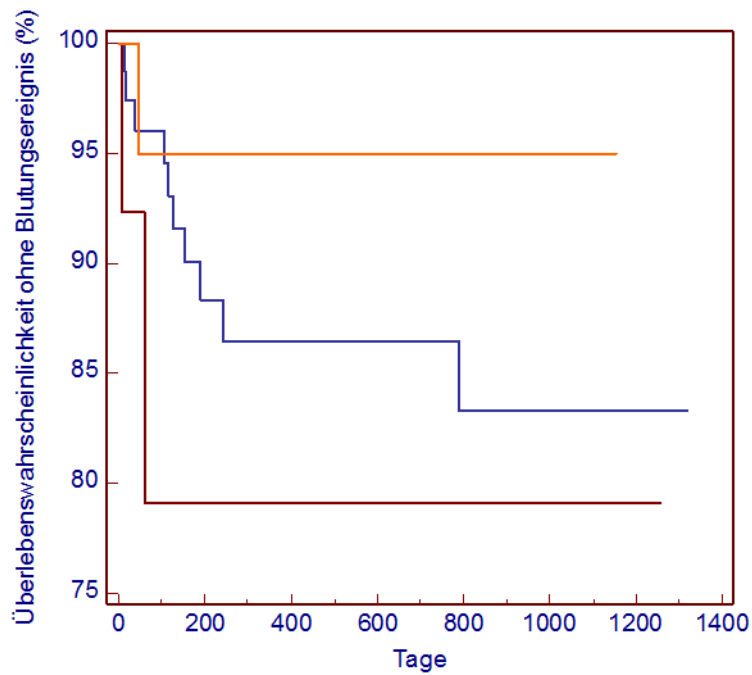


Abbildung 42: Kaplan Meier Kurve der Blutungsereignisse in Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung

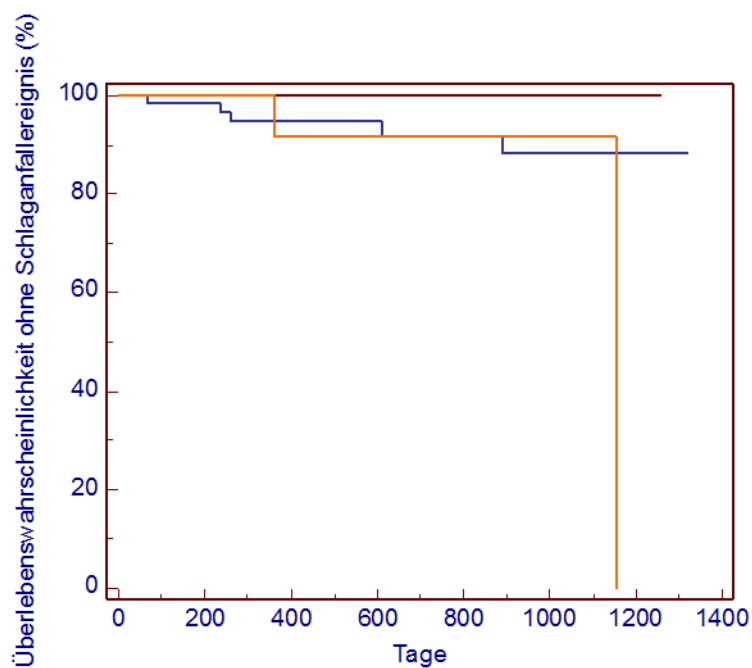


Abbildung 43: Kaplan Meier Kurve der Schlaganfallereignisse in Abhängigkeit von der Gruppeneinteilung

Bei genauer Betrachtung ist zu erkennen, dass die vor allem die Todesereignisse in Gruppe 2 im Gegensatz zu Gruppe 1 und 3 deutlich häufiger auftreten. Damit wird die oben beschriebene Hypothese, dass Patienten in Gruppe 2 eine höhere Vulnerabilität besitzen könnten, gestärkt.

Zu beachten ist aber, dass wie oben beschrieben das weibliche Geschlecht in

Gruppe 2 überproportional häufig vertreten ist und damit ein eigener Risikofaktor für Morbidität und Mortalität stärker vertreten ist.

Abbildung 42 zeigt, dass im Vergleich auch die Blutungsereignisse öfter in Gruppe 2 beobachtet werden. Es stellt sich daher die Frage, ob Patienten mit hämodynamisch relevanten Herzklappenerkrankungen und Indikation zum Absetzen der Antikoagulation wirklich von einer Deviceimplantation anstelle der Weiterführung der Medikation in Bezug auf das Blutungsrisiko nach Implantation profitieren.

Eine weitere auffällige Beobachtung ist, dass im Vergleich die meisten Thrombusereignisse und Devicekomplikationen in Gruppe 3 zu beobachten sind. Diese Daten legen nahe, dass die veränderten anatomischen Strukturen nach Herzklappentherapie Probleme beim Sitz des Devices machen. Hierfür spricht auch die Verteilung von nicht möglichen Implantationen (siehe oben). Die Beobachtungen, dass Patienten nach Herzklappentherapie vermehrt Thromben- und Devicekomplikationen nach Watchman®-Implantation entwickeln, könnte somit Überlegungen anstoßen, ggf. unterschiedliche Formen von Devices mit unterschiedlicher Beschichtung zu entwickeln um Thromben an der Oberfläche und Dislokation zu vermeiden.

Ein weiterer Risikofaktor für eine erhöhte Thrombusneigung nach Deviceimplantation in Gruppe 3 könnte eine im Vergleich zu Gruppe 1 und 2 verminderte LVEF in Gruppe 3 sein. Ein signifikanter Zusammenhang kann in dieser Arbeit nicht bewiesen werden. Hier wären weitere Studien nötig, um eine klare Aussage über einen möglichen Zusammenhang treffen zu können.

Entgegen der ersten Vermutung sind die Thrombusereignisse nach Intervention in Gruppe 2 am seltensten zu beobachten. Aufgrund der hämodynamischen Wirkung der Herzklappenerkrankung und der Häufung von permanentem Vorhofflimmern in Gruppe 2 war dies nicht zu erwarten.

Gründe für das unterschiedliche Thrombusentstehungsrisiko könnten in der Antikoagulation vor Implantation liegen. Während in Gruppe 3 nur 69,2 % der Patienten vor Implantation antikoaguliert worden sind, waren es in Gruppe 1 83,5 % und in Gruppe 2 sogar 92,9 % (Die Zeiten des Pausierens der Antikoagulation vor Implantation sind nicht bekannt und können daher zwischen Tagen und Wochen liegen) (siehe Tabelle A3 im Anhang) .Trotz Briding der Therapie vor OP könnte man

einen nachwirkenden Effekt der vorausgegangenen Antikoagulationstherapie vermuten.

Das Ausbleiben der Thromben in Gruppe 2 kann aber nicht mit einer zusätzlichen weiteren präoperativen blutverdünnenden Medikation, wie Plättchenaggregationshemmer in Verbindung gebracht werden. Eine Analyse mittels Cox-Regression ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer speziellen präoperativen blutverdünnenden Medikation und dem Auftreten von Thromben postoperativ.

Möglicherweise liegt die Erklärung, warum in Gruppe 2 postinterventionell die Thrombusentstehungsrate am geringsten gemessen wird, in der durchschnittlich längsten Implantationszeit in Gruppe 2 (siehe dazu: 5.3.4), obwohl Gruppe 2 offensichtlich nach den übrigen Risikoparametern als die höchst-gefährdete Patientengruppe angesehen werden muss.

Die Schlaganfallereignisse postinterventionell sind weitestgehend in allen Gruppen identisch. Die Gruppeneinteilung hat somit keinen Einfluss auf die Entstehung, obwohl in Gruppe 2 und 3 der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score gegenüber Gruppe 1 erhöht ist.

### **5.3.2 Antikoagulationstherapie nach Deviceimplantation**

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Auswirkung einer postinterventionellen Antikoagulation im Vergleich zu einer standardmäßigen dualen Plättchenaggregationshemmung für sechs Wochen mit anschließender lebenslanger Gabe von ASS nach Implantation. Ca. 50,0 % der Patienten in Gruppe 2 wurden nach Watchman®-Implantation kurzfristig oder auch dauerhaft antikoaguliert, während in Gruppe 1 65,8 % und in Gruppe 3 63,0 % antikoaguliert wurden.

Für das hier untersuchte Kollektiv zeigt die Therapie nach Watchman®-Implantation keine signifikante Auswirkung auf die Outcomes. Abbildung 44 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven aller Outcomes in Abhängigkeit einer Antikoagulation innerhalb der ersten acht Wochen (inbegriffen sind: Vitamin-K-Antagonisten, NOACs, Heparine in therapeutischer Dosis) gegenüber der dualen Plättchenaggregation.

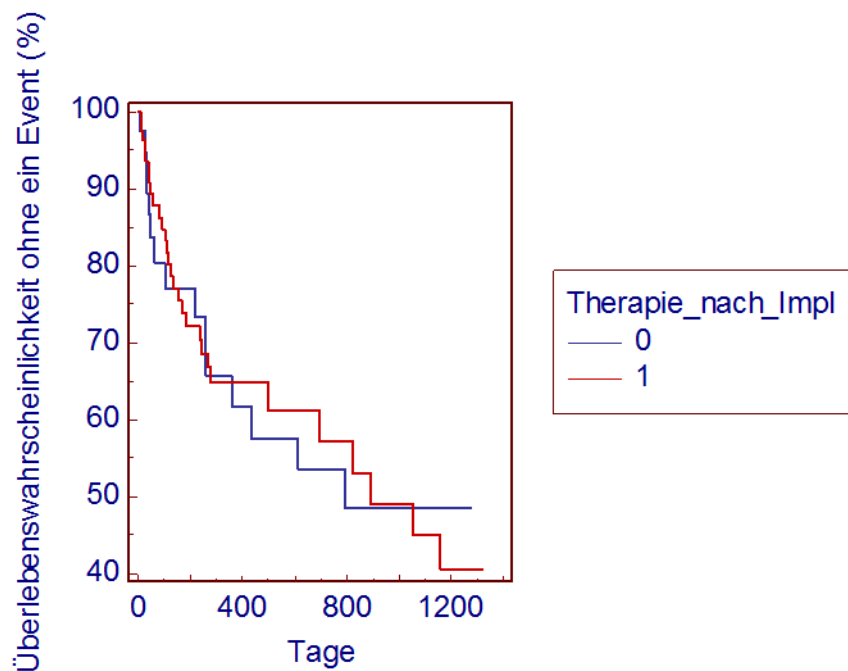


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve aller Outcomes in Abhängigkeit einer Antikoagulation innerhalb der ersten acht Wochen.

Danach gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Behandlungswegen gibt. Dies entspricht auch der aktuellen Lehrmeinung, dass z.B. eine duale Plättchenaggregationshemmung bei absoluter Kontraindikation für Antikoagulation eine sichere Alternative ist (132).

Die statische Analyse zeigt weiterhin, dass es auch kein unterschiedliches Outcome im Rahmen der sehr vielfältig kombinierten Behandlungsschemata nach Implantation gibt.

Bei drei Patienten (2,5 %) konnte die Antikoagulationstherapie auch im Verlauf nicht abgesetzt werden. Bei einem Patienten gab es persönliche Gründe (auf Anraten seines niedergelassenen Kardiologen) [59], ein weiterer aufgrund eines Devicethrombus und dem anschließenden Wunsch des Patienten [33], der dritte musste aufgrund eines Devicethrombus und einer Lungenembolie im Verlauf wieder dauerhaft antikoaguliert werden [28].

Somit konnte nach Deviceimplantation in 97,5 % der Fälle auf eine dauerhafte Antikoagulationstherapie verzichtet werden (ASS ist lebenslang nötig).

### 5.3.3 GI-Blutung als unabhängiger Risikofaktor

Als wichtiges Ergebnis dieser Studie ist der Nachweis zu werten, dass GI-Blutungen als Indikation zur Watchman®-Implantation signifikant das Risiko eines Outcomes steigern. Die Analyse zeigt, dass bei den beobachteten Outcomes nur die

Blutungs- und Todesereignisse signifikant von der GI-Blutung als Indikation zur Implantation abhängig sind. In Abbildung 45 und Abbildung 46 sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

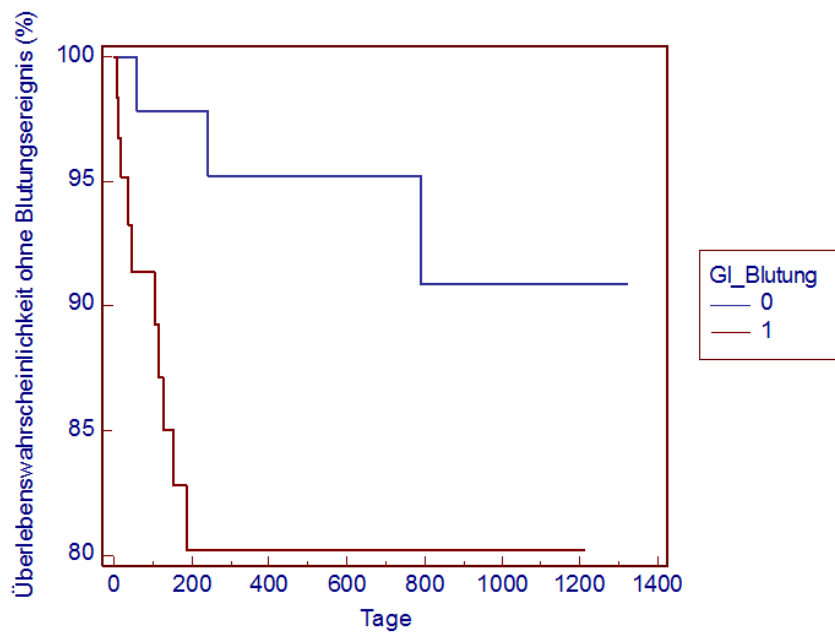


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve der Blutungsereignisse in Abhängigkeit einer GI-Blutung als Indikation zur Implantation<sup>36</sup>

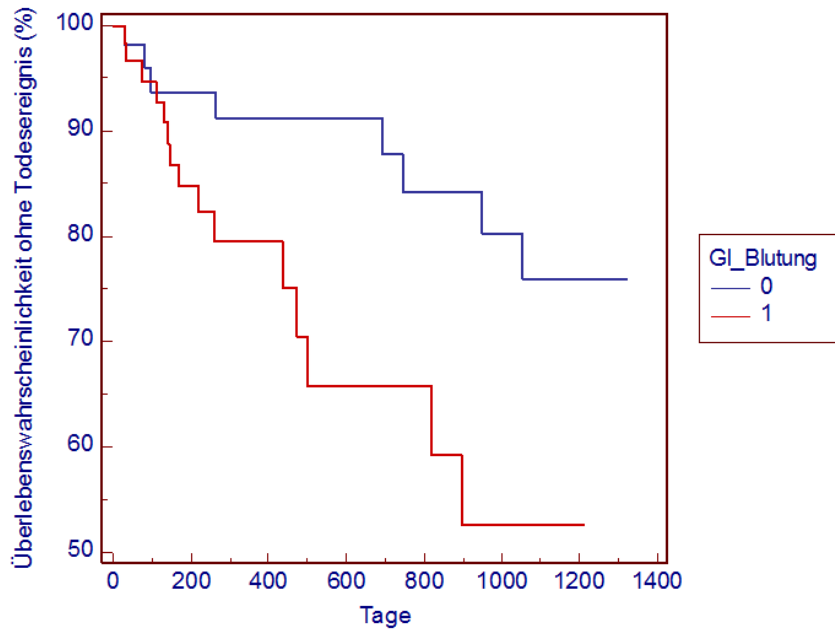


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve der Todesereignisse in Abhängigkeit einer GI-Blutung als Indikation zur Implantation<sup>37</sup>

<sup>36</sup> GI-Blutungen als Indikation: 0 = nein; 1 = ja

<sup>37</sup> GI-Blutungen als Indikation: 0 = nein; 1 = ja

Offensichtlich haben Patienten mit GI-Blutungen und oraler Antikoagulationstherapie nicht den gleichen Benefit durch Watchman®-Implantation wie Patienten mit anderen Indikationen. Statistisch signifikant treten vor allem die Todes- und Blutungsereignisse bei Patienten mit GI-Blutung als Indikation zur Watchman®-Implantation vermehrt auf. So sterben ca. 25,4 % der Patienten mit GI-Blutung als Indikation und ca. 15,6 % erleiden ein Blutungsereignis im Verlauf, während Patienten mit anderen Indikationen nur in ca. 12,5 % versterben und in ca. 5,4 % ein Blutungsereignis erleben. Die Todesursachen bei Patienten mit GI-Blutung als Indikation zur Watchman®-Implantation sind sehr heterogen. In fünf Fällen ist die Todesursache unklar [3, 41 42, 53, 28], drei Patienten verstarben an kardialen Komplikationen [67, 74, 83], einer an einer Blutung in Lunge und GI-Trakt, zwei an einem septischem Schock [84, 43] und zwei an einem Tumorleiden [94, 9]. Die übrigen Outcome-Wahrscheinlichkeiten sind im Vergleich zu den anderen Indikationen ähnlich (Thrombusereignis: 6,3 % zu 5,4 %; Schlaganfälle: 4,7 % zu 5,4 %; Device-Komplikationen: 3,1 % zu 1,8 %).

Somit weist diese Studie eine GI-Blutung als Indikation zur Deviceimplantation als einen separaten Risikofaktor für Blutungs- und Todesereignisse aus unabhängig von der Antikoagulation. In Anbetracht dieses Studienergebnisses stellt sich in Zukunft die Frage, ob eine Watchman®-Implantation bei GI-Blutung als Indikation weiterhin durchgeführt werden sollte.

#### **5.3.4 Abhängigkeit der Thrombusentstehung von der Implantationszeit**

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Implantationszeit und Thrombusentstehungsrisiko. Mit zunehmender Länge der Implantationszeit nimmt das Risiko für die Thrombusentstehung signifikant ab (siehe Tabelle 31 und Abbildung 31). Grund dafür könnte eine intraoperative Heparin-gabe sein:

Eine Deviceimplantation setzt eine routinemäßige Kontrolle der aktivierten Blut-Gerinnungszeit nach vorgegebenen Zeitintervallen intraoperativ voraus. Somit könnte eine durch eine verlängerte Implantationszeit bedingte erhöhte intraoperative Heparin-gabe für ein postoperativ gesenktes Thrombusentstehungsrisiko verantwortlich sein. Um diese Hypothese zu sichern, muss in weiteren Studien die peri- und intraoperative Heparin-gabe genauer untersucht werden.

### **5.3.5 Schlaganfallereignisse in Abhängigkeit vom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score**

In diesem Kollektiv ist keine Abhängigkeit zwischen dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score und dem Schlaganfallrisiko postinterventionell nachweisbar. Es stellt sich also die Frage, ob zur Abschätzung des postinterventionellen Schlaganfallrisikos weitere oder andere Risikofaktoren in die Bewertung miteinbezogen werden müssten und ein adaptierter CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score zur Risikostratifizierung postinterventionell erforderlich wäre.

## **5.4 Ausblick**

Die bei diesem Studienkollektiv durchgeführten statistischen Auswertungen der Ergebnisse einschließlich der multifaktoriellen Cox-Regressions-Analyse mit  $p \leq 0,1$  zeigen noch einige mögliche weitere Zusammenhänge/Abhängigkeiten auf, die aber in weiteren Studien noch überprüft werden müssten.

### **5.4.1 Devicekomplikationen in Abhängigkeit von der Durchleuchtungszeit**

Abbildung 47 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der Durchleuchtungszeit. Anhand der Abbildung ist eine Abhängigkeit der Devicekomplikationen von einer steigenden Durchleuchtungszeit anzunehmen. Dies ist aber nur mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,10$  zu belegen. Schwierige anatomische Gegebenheiten, das operative Procedere, die Erfahrung des Operateurs oder andere Ursachen könnten eine verlängerte Durchleuchtungszeit erforderlich machen. Damit ließe sich auch eine gesteigerte Devicekomplikationsrate erklären. Diese These würde sich mit der Aussage in der Literatur decken, dass die Erfahrung des Operateurs das Outcome signifikant bessert (135). Weitere Studien zu den möglichen Ursachen für eine verlängerte Durchleuchtungszeit könnten die Zusammenhänge vielleicht eindeutig klären.

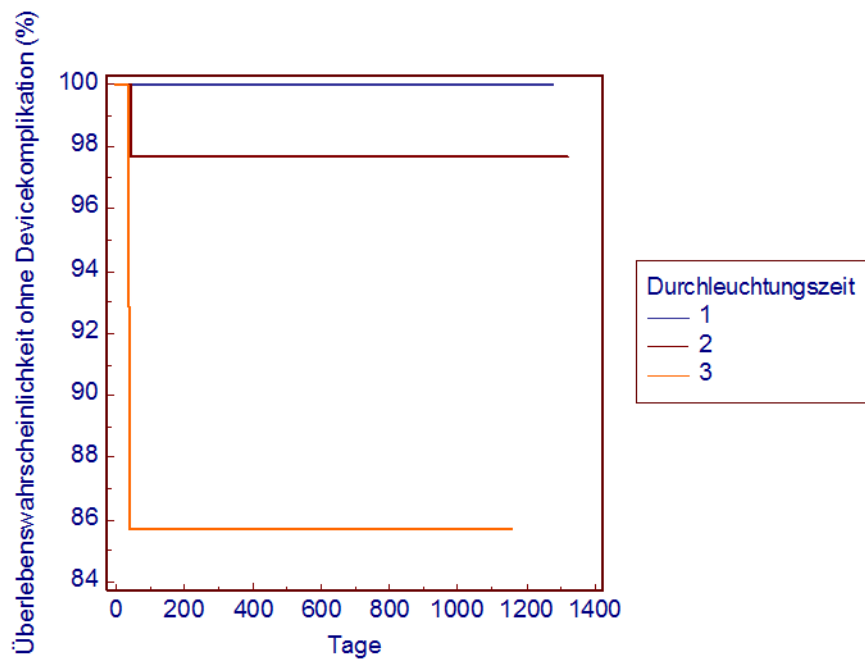


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve der Devicekomplikaionen in Abhängigkeit von der Durchleuchtungszeit<sup>38</sup>

#### 5.4.2 Devicekomplikaionen in Abhängigkeit von der LVEF

Bei der Analyse und Suche nach weiteren möglichen ätiologischen Faktoren für Devicekomplikaionen fällt auf, dass in diesem Kollektiv die Devicekomplikaion bei Abnahme der LVEF zunimmt (siehe Abbildung 48).

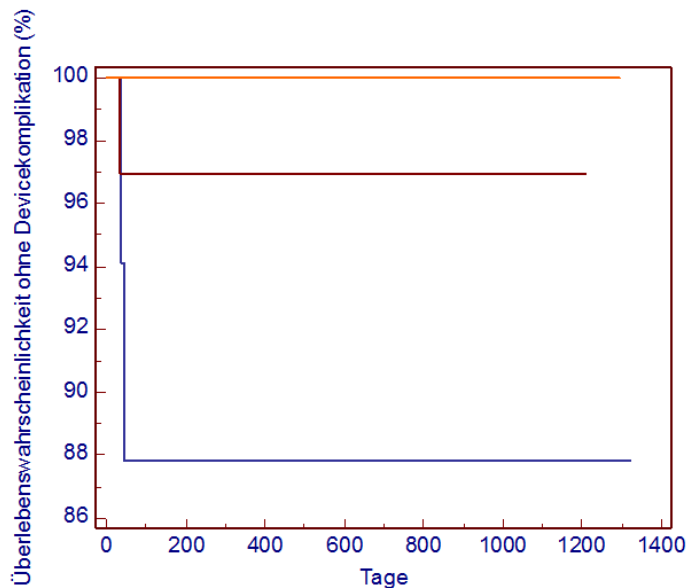


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve der Devicekomplikaionen in Abhängigkeit von der LVEF<sup>39</sup>

<sup>38</sup> Durchleuchtungszeit wurde gestaffelt: 1 = 0-10min; 2 = 11-20min; 3 = 21-30min

<sup>39</sup> LVEF wurde gestaffelt: 1 = 25-40 %; 2 = 41-50 %; 3 = 51-65 %

Diese Beobachtung ist nicht signifikant zu bestätigen, könnte dennoch ein Hinweis darauf, dass eine gute Herzfunktion die Komplikationsrate senkt. Ursächlich wäre möglich, dass eine gute LVEF per se ein positiver Prädiktor ist oder dass die bei einer abgeschwächten LVEF anzunehmenden strukturellen Umbauprozesse anatomisch kompliziertere Strukturen verursachen, die wiederum ein komplizierteres Procedere für den Operateur bedeuten oder mögliche Device-Dislokationen zu Folge haben.

### 5.4.3 Devicekomplikationen in Abhängigkeit vom BMI

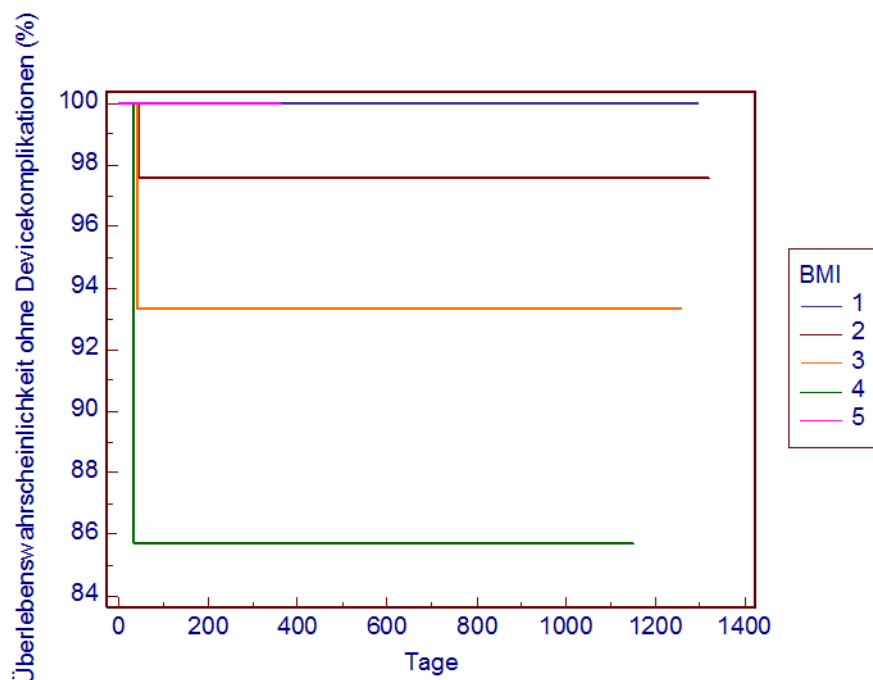


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve der Devicekomplikationen in Abhängigkeit vom BMI<sup>40</sup>

Als letzte mögliche abhängige Variable ist der BMI in Abbildung 49 als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Es zeigt sich, dass die Devicekomplikationen mit zunehmendem BMI häufiger auftreten. Der BMI könnte somit als eigener Risikofaktor für Devicekomplikationen verstanden werden. Es könnte allerdings auch ein mit einem erhöhten BMI assoziierter dilatierter linker Vorhof mit einem vergrößertem linken Herzohr vermutet werden und eine durch diese unphysiologische Herzvorhofanatomie bedingte erhöhte Devicekomplikationsrate.

<sup>40</sup> BMI wurde gestaffelt: 1 = 18,5-24; 2 = 25-29; 3 = 30-34; 4 = 35-39; 5 ≥ 40

Wichtig ist dabei, dass die Größe des Herzvorhofohrs nicht die Entstehung von Thromben auf dem Device fördert (36). Dies bestätigen auch die Daten dieses Kollektivs, da die Devicegröße keine abhängige Variable für die Entstehung von Thrombusereignissen ist.

Zur Abschätzung der Wertigkeit des BMIs im Zusammenhang mit Devicekomplikationen sind ebenfalls weitere Untersuchungen erforderlich.

.

## 6 Zusammenfassung

Die zentrale Frage dieser Arbeit nach einem unterschiedlichen Outcome bei Watchman®-Implantation bei Patienten mit hämodynamisch relevanten Herzklappenerkrankungen oder Zustand nach Herzklappentherapie kann nicht endgültig geklärt werden. Zwar ergibt die Cox-Regression keinen signifikanten Unterschied der Outcomewahrscheinlichkeiten innerhalb der drei Gruppen, dennoch kann eine mögliche erhöhte Vulnerabilität nach Implantation in Gruppe 2 in den Kaplan-Meier-Kurven bezüglich der Blutungs- und Todesereignisse und in Gruppe 3 in den Kaplan-Meier-Kurven bezüglich der Thrombusereignisse und der Devicekomplikation beobachtet werden.

Die erhöhte Outcomewahrscheinlichkeit in Gruppe 2 könnte in dieser Arbeit aufgrund der Verteilung des Kollektives und der damit unterschiedlichen Verteilung der einzelnen Risikofaktoren erklärt werden. So beinhaltet Gruppe 2 in diesem Kollektiv im Vergleich zu Gruppe 1 und 3 ein Kollektiv mit durchschnittlich mehr weiblichen Patienten, mit einem höherem BMI, mit häufiger bestehendem permanentem Vorhofflimmern, mit erhöhtem AHA-Score, mit erhöhtem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc und HAS-Bled-Score und vermehrt vorbestehenden abhängigen Komorbiditäten, wie KHK und Niereninsuffizienz. Diese Einflussfaktoren erhöhen die Outcomewahrscheinlichkeit nachgewiesener Weise und könnten daher zu einer erhöhten Blutungs- und Sterblichkeitsrate in Gruppe 2 führen ohne dass es einen generellen Unterschied der Outcomewahrscheinlichkeit aufgrund der Watchman®-Implantation gibt.

Die erhöhte Thrombuswahrscheinlichkeit in Gruppe 3 kann zwar nicht signifikant in der Cox-Regression nachgewiesen werden, sollte aber in weiteren Studien noch einmal evaluiert werden, da die erhöhte Thrombuswahrscheinlichkeit in diesem Kollektiv nicht aufgrund von vermehrt aufgetreten Risikofaktoren erklärt werden kann. Zwar ist im Vergleich die LVEF in Gruppe 3 vermindert, ein Zusammenhang zwischen LVEF und Thrombusentstehung konnte aber nicht gezeigt werden. Ein möglicher Ansatz für weitere Untersuchungen wäre daher die Überlegung, ob, z.B. neu entwickelte Devices oder eine andere postinterventionelle Therapie Patienten mit Zustand nach Herzklappentherapie einen möglichen Benefit bringen könnten.

Auch die erhöhte Wahrscheinlichkeit in Gruppe 3 für das Auftreten einer Devicekomplikation kann anhand der Verteilung der Risikofaktoren nicht erklärt werden. So ist zwar die durchschnittliche LVEF in Gruppe 3 am niedrigsten, aber

Einflussfaktoren, wie BMI oder die Durchleuchtungszeit sind im Gegensatz zu Gruppe 2 vermindert feststellbar.

Eine fehlende Signifikanz der Gruppeneinteilung und der Thrombusereignisse und der Devicekomplikationen könnte an der Größe des Gesamtkollektives liegen, sodass hier weitere Studien zur Klärung des Sachverhaltes angestellt werden müssen.

**Weitere wesentliche Ergebnisse dieser Studie sind:**

Eine GI-Blutung als Indikation zur Deviceimplantation muss als unabhängiger Risikofaktor für Blutungsereignisse gesehen werden.

Es besteht eine Abhängigkeit zwischen der Thrombusentstehung und der Implantationszeit.

Postinterventionell gibt es keine Abhängigkeit der Schlaganfallereignisse vom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score.

## IV. Literaturverzeichnis

1. Schmidt RF, Lang F. Physiologie des Menschen. [New York]: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007.
2. Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas Physiologie. Stuttgart [u.a.]: Thieme [u.a.]; 2007.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
4. 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.
5. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245.
6. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1019-26.
7. Mercaldi CJ, Ciarametaro M, Hahn B, Chalissery G, Reynolds MW, Sander SD, et al. Cost efficiency of anticoagulation with warfarin to prevent stroke in medicare beneficiaries with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2011;42(1):112-8.
8. Drewitz I, Rostock T, Hoffmann B, Steven D, Servatius H, Meinertz T, et al. Aktuelle Therapiestrategien bei Vorhofflimmern. *Med Klin*. 2008;103(11):788-800.
9. Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke*. 1990;21(1):4-13.
10. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14(10):1385-413.
11. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306(17):1018-22.
12. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155(5):469-73.
13. Cruz-Gonzalez I, Yan BP, Lam YY. Left atrial appendage exclusion: state-of-the-art. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(5):806-13.
14. Kannel W, Benjamin E. Final Draft Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. *The Medical clinics of North America*. 2008;92(1):17-ix.
15. Zellerhoff S, Goette A, Kirchhof P. [Anticoagulation with atrial fibrillation]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2006;17(2):89-94.
16. Leute A, Czarnecki E. Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V.; 2013 [12.08.2015]. Available from: <http://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de/de/vorhofflimmern/patienteninformation-vorhofflimmern>.
17. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-420.
18. Wood P. An Appreciation of Mitral Stenosis—I. *BMJ*. 1954;1(4870):1051-63.
19. Hugenholz PG, Ryan TJ, Stein SW, Abelmann WH. The spectrum of pure mitral stenosis: Hemodynamic studies in relation to clinical disability. *The American Journal of Cardiology*. 1962;10(6):773-84.
20. Selzer A, Cohn KE. Natural History of Mitral Stenosis: A Review. *Circulation*. 1972;45(4):878-90.

21. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(13):e1-142.
22. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *British Heart Journal*. 1962;24(3):349-57.
23. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg*. 1993;56(3):539-49.
24. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Annals of surgery*. 1997;226(4):501-11; discussion 11-3.
25. Saxena A, Shi WY, Bappayya S, Dinh DT, Smith JA, Reid CM, et al. Postoperative atrial fibrillation after isolated aortic valve replacement: a cause for concern? *Ann Thorac Surg*. 2013;95(1):133-40.
26. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Jama*. 2004;291(14):1720-9.
27. Mansoor DE. De novo atrial fibrillation post cardiac surgery: the Durban experience. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2014;25(6):282-7.
28. Kitzman DW, Edwards WD. Age-Related Changes in the Anatomy of the Normal Human Heart. *Journal of Gerontology*. 1990;45(2):M33-M9.
29. Bhandari AK, Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, et al. Correlation of symptoms with occurrence of paroxysmal supraventricular tachycardia or atrial fibrillation: a transtelephonic monitoring study. The Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Am Heart J*. 1992;124(2):381-6.
30. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology*. 1996;46(5):1301-5.
31. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1996;27(10):1765-9.
32. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr., Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978;28(10):973-7.
33. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 1989;1(8631):175-9.
34. Petersen P, Godtfredsen J. Risk factors for stroke in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 1988;9(3):291-4.
35. Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, Sorensen PS, Boas J, Somnier F, et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke*. 1988;19(11):1345-53.
36. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. *British Heart Journal*. 1970;32(1):26-34.
37. Szekely P. Systemic Embolism and Anticoagulant Prophylaxis in Rheumatic Heart Disease. *British Medical Journal*. 1964;1(5392):1209-12.
38. Bando K, Kobayashi J, Hirata M, Satoh T, Niwaya K, Tagusari O, et al. Early and late stroke after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis: risk factor analysis of a 24-year experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003;126(2):358-63.
39. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options--a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012;14(1):8-27.

40. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*. 2010;121(17):1904-11.
41. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335(7616):383.
42. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess*. 2005;9(40):iii-iv, ix-x, 1-74.
43. Müssigbrodt A, Eitel C, Hindricks G, Sommer P. EKG-Diagnostik von Vorhofflimmern. *Nervenheilkunde*. 2012;31(11):797-803.
44. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener H-C, 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. 2007.
45. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9342):1275-9.
46. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(23):2373-83.
47. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354(9):934-41.
48. Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(2):250-62.
49. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1861-72.
50. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):47-52.
51. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9244):1789-94.
52. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33.
53. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109(12):1509-13.
54. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1834-40.
55. Cosio FG, Aliot E, Botto GL, Heidbuchel H, Geller CJ, Kirchhof P, et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace*. 2008;10(1):21-7.
56. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius 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.
57. 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.
58. 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.
59. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17.

60. 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.
61. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):492-501.
62. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335(8):540-6.
63. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med*. 2000;160(1):41-6.
64. Frykman V, Beerman B, Rydén L, Rosenqvist M. Management of atrial fibrillation: discrepancy between guideline recommendations and actual practice exposes patients to risk for complications. *European Heart Journal*. 2001;22(20):1954-9.
65. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2422-34.
66. Glader EL, Sjolander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke*. 2010;41(2):397-401.
67. Bungard TJ, Ackman ML, Ho G, Tsuyuki RT. Adequacy of anticoagulation in patients with atrial fibrillation coming to a hospital. *Pharmacotherapy*. 2000;20(9):1060-5.
68. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991;84(2):527-39.
69. Willems R, Exner D. Do Population Studies Confirm the Benefit of Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation Demonstrated in Clinical Trials? *J Interv Card Electrophysiol*. 2004;10(1):9-16.
70. Bradley BC, Perdue KS, Tisdell KA, Gilligan DM. Frequency of anticoagulation for atrial fibrillation and reasons for its non-use at a Veterans Affairs medical center. *Am J Cardiol*. 2000;85(5):568-72.
71. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, Radford M. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 1997;28(12):2382-9.
72. Albers GW, Yim JM, Belew KM, Bittar N, Hattemer CR, Phillips BG, et al. Status of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation in university hospitals. *Arch Intern Med*. 1996;156(20):2311-6.
73. Carroll K, Majeed A. Comorbidity associated with atrial fibrillation: a general practice-based study. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2001;51(472):884-6, 9-91.
74. Nawarskas JJ, Snowden SS. Critical appraisal of ticagrelor in the management of acute coronary syndrome. *Therapeutics and clinical risk management*. 2011;7:473-88.
75. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2066-78.
76. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76.
77. Landmesser U, Holmes DR, Jr. Left atrial appendage closure: a percutaneous transcatheter approach for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(6):698-704.
78. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):755-9.
79. Mahajan R, Brooks AG, Sullivan T, Lim HS, Alasady M, Abed HS, et al. Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure. *Heart*. 2012;98(15):1120-6.
80. Adams GF, Merrett JD, Hutchinson WM, Pollock AM. Cerebral embolism and mitral stenosis: survival with and without anticoagulants. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1974;37(4):378-83.
81. Vora A. Management of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Current Opinion in Cardiology*. 2006;21(1):47-50.

82. Parashar A, Devgun J, Agarwal S, Thomas J, Patel A, Tuzcu EM, et al. TCT-178 Atrial fibrillation in patients with aortic stenosis: is percutaneous left atrial appendage closure an option? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(11\_S).
83. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2012;33(19):2451-96.
84. De Backer O, Arnous S, Ihlemann N, Vejstrup N, Jørgensen E, Pehrson S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: an update. *Open Heart*. 2014;1(1).
85. Regazzoli D, Ancona F, Trevisi N, Guarracini F, Radinovic A, Oppizzi M, et al. Left Atrial Appendage: Physiology, Pathology, and Role as a Therapeutic Target. *BioMed Research International*. 2015;2015:13.
86. Garcia-Fernandez MA, Perez-David E, Quiles J, Peralta J, Garcia-Rojas I, Bermejo J, et al. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1253-8.
87. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(4):S1-44.
88. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*. 2003;24(13):1231-43.
89. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.
90. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P, et al. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2009;10(8):893-905.
91. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(1):1-25.
92. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(3):223-44.
93. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(4):307-32.
94. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(24):2251-60.
95. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006;114(5):e84-231.
96. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2012;33(14):1787-847.

97. Vahanian A, Himbert D, Brochet E. Multiple valve disease - assessment, strategy and intervention. *EuroIntervention*. 2015;11(W):W14-w6.
98. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369-413.
99. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Barwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, et al. [Aortic stenosis]. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2006;95(11):620-41.
100. Langer F, Aicher D, Kissinger A, Wendler O, Lausberg H, Fries R, et al. Aortic valve repair using a differentiated surgical strategy. *Circulation*. 2004;110(11 Suppl 1):Ii67-73.
101. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999;341(3):142-7.
102. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343(9):611-7.
103. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(5):1012-7.
104. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, Osborn SL, Roger VL, Hodge DO, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction. Prognostic indicators. *Circulation*. 1997;95(10):2395-400.
105. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(23):2187-98.
106. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(17):1597-607.
107. Vahanian A, Iung B. The new ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2012;105(10):465-7.
108. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular Heart Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85(5):483-500.
109. Carabello BA. Modern Management of Mitral Stenosis. *Circulation*. 2005;112(3):432-7.
110. Hatle L, Angelsen B, Tromsdal A. Noninvasive assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler ultrasound. *Circulation*. 1979;60(5):1096-104.
111. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005;352(9):875-83.
112. Pierard LA, Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1627-34.
113. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(7):777-802.
114. Lancellotti P, Lebrun F, Pierard LA. Determinants of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1921-8.
115. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(15):1395-406.
116. Cacula D, Fiarresga A, Branco L, Galrinho A, Rio P, Selas M, et al. Percutaneous treatment of mitral valve regurgitation: Initial experience with the MitraClip device. *Rev Port Cardiol*. 2015;34(9):515-24.

117. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, et al. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Der Kardiologe*. 2013;7(2):91-104.
118. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2438-88.
119. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(3):405-9.
120. Veinot JP, Harrity PJ, Gentile F, Khandheria BK, Bailey KR, Eickholt JT, et al. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation*. 1997;96(9):3112-5.
121. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*. 1999;82(5):547-54.
122. Su P, McCarthy KP, Ho SY. Occluding the left atrial appendage: anatomical considerations. *Heart*. 2008;94(9):1166-70.
123. Ernst G, Stollberger C, Abzieher F, Veit-Dirscherl W, Bonner E, Bibus B, et al. Morphology of the left atrial appendage. *The Anatomical record*. 1995;242(4):553-61.
124. Sakellariadis T, Argiriou M, Charitos C, Tsakiridis K, Zarogoulidis P, Katsikogiannis N, et al. Left atrial appendage exclusion—Where do we stand? *Journal of Thoracic Disease*. 2014;6(Suppl 1):S70-7.
125. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation*. 1991;84(1):223-31.
126. 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.
127. 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.
128. Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, Grube E, Yakubov S, Turi ZG, et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(13):1490-5.
129. Singh SM, Douglas PS, Reddy VY. The incidence and long-term clinical outcome of iatrogenic atrial septal defects secondary to transseptal catheterization with a 12F transseptal sheath. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(2):166-71.
130. 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.
131. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374(9689):534-42.
132. Meincke F, Schmidt-Salzmann M, Kreidel F, Kuck KH, Bergmann MW. New technical and anticoagulation aspects for left atrial appendage closure using the WATCHMAN(R) device in patients not taking warfarin. *EuroIntervention*. 2013;9(4):463-8.
133. 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.
134. Holmes DR, Jr., Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(24):2614-23.
135. 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.
136. Cruz-Gonzalez I, Martin Moreiras J, Garcia E. Thrombus formation after left atrial appendage exclusion using an Amplatzer cardiac plug device. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;78(6):970-3.
137. Schwartz RS, Holmes DR, Van Tassel RA, Hauser R, Henry TD, Mooney M, et al. Left atrial appendage obliteration: mechanisms of healing and intracardiac integration. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(8):870-7.
138. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2002;127(Suppl. Statistik):T 14-T 6.
139. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl*. 2011;108:163-9.
140. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132:e42-e4.
141. Näsman P, Granath F, Ekstrand J, Ekblom A, Sandborgh-Englund G, Foreb CM. Natural fluoride in drinking water and myocardial infarction: A cohort study in Sweden. *Science of The Total Environment*. 2016;562:305-11.
142. Nickenig G, Mohr F, Kelm M, Kuck K-H, Boekstegers P, Hausleiter J, et al. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie–Herz-und Kreislaufforschung–und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz-und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*. 2013;7(2):76-90.
143. 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.
144. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*. 2008;99(2):295-304.
145. 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.
146. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1339-48.
147. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, et al. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):295-301.
148. Boriani G, Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, et al. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke*. 2011;42(6):1768-70.
149. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107(6):1172-9.
150. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1):39-48.
151. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012;28(2):125-36.
152. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol*. 2011;27(1):74-90.
153. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the

European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):997-1011.

154. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-100.

155. Roldan V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest.* 2013;143(1):179-84.

156. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;126(7):860-5.

157. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):e240-327.

158. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):e1-82.

159. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):e1-e90.

160. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series. 2000;894:i-xii, 1-253.

161. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation.* 2007;115(12):1563-70.

162. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.

163. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am J Cardiol.* 1987;59(9):998-9.

164. Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart.* 1997;78(5):472-4.

165. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.

166. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):630-4.

## V. Anhang

Gruppe		LVEF	
ohne Klappenerkrankungen	N	Gültig	75
		Fehlend	4
	Mittelwert		50,53
	Standardfehler des Mittelwertes		,855
	Median		55,00
	Standardabweichung		7,405
	Varianz		54,837
	Schiefe		-1,618
	Standardfehler der Schiefe		,277
	Minimum		25
	Maximum		60
mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	N	Gültig	12
		Fehlend	2
	Mittelwert		51,25
	Standardfehler des Mittelwertes		2,394
	Median		52,50
	Standardabweichung		8,292
	Varianz		68,750
	Schiefe		-,475
	Standardfehler der Schiefe		,637
	Minimum		35
	Maximum		65
Z. n. Klappentherapie	N	Gültig	26
		Fehlend	1
	Mittelwert		47,40
	Standardfehler des Mittelwertes		1,899
	Median		50,00
	Standardabweichung		9,682
	Varianz		93,740
	Schiefe		-1,168
	Standardfehler der Schiefe		,456
	Minimum		25
	Maximum		60

**Tabelle A1: Verteilung der LVEF innerhalb der Gruppen**

Gruppe		CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsC-Score	HAS-Bled-Score
ohne Klappenerkrankungen	N	79	78
	Gültig		
	Fehlend	0	1
	Mittelwert	4,56	3,99
	Standardfehler des Mittelwertes	,184	,106
	Median	5,00	4,00
	Standardabweichung	1,631	,933
	Varianz	2,660	,870
	Schiefe	-,268	-,171
	Standardfehler der Schiefe	,271	,272
	Minimum	0	2
Maximum	9	6	
mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	N	14	14
	Gültig		
	Fehlend	0	0
	Mittelwert	5,29	4,29
	Standardfehler des Mittelwertes	,412	,244
	Median	5,00	4,00
	Standardabweichung	1,541	,914
	Varianz	2,374	,835
	Schiefe	,177	,043
	Standardfehler der Schiefe	,597	,597
	Minimum	3	3
Maximum	8	6	
Z. n. Klappentherapie	N	27	27
	Gültig		
	Fehlend	0	0
	Mittelwert	5,37	4,67
	Standardfehler des Mittelwertes	,298	,141
	Median	5,00	5,00
	Standardabweichung	1,548	,734
	Varianz	2,396	,538
	Schiefe	-,410	,000
	Standardfehler der Schiefe	,448	,448
	Minimum	1	3
Maximum	9	6	

Tabelle A2: Verteilung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC-Scores und des HAS-Bled-Scores innerhalb der Gruppen

Gruppe		Medikamentöse Therapie vor Implantation <sup>41</sup>							Gesamt	
		1	2	3	4	5	6	7		
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	18	2	36	12	7	3	1	79
		% innerhalb von Gruppe	22,8%	2,5%	45,6%	15,2%	8,9%	3,8%	1,3%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	3	0	7	3	0	1	0	14
	% innerhalb von Gruppe	21,4%	0,0%	50,0%	21,4%	0,0%	7,1%	0,0%	100,0%	
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	2	2	9	7	5	1	0	26
	% innerhalb von Gruppe	7,7%	7,7%	34,6%	26,9%	19,2%	3,8%	0,0%	100,0%	
	Gesamt	Anzahl	23	4	52	22	12	5	1	119
	% innerhalb von Gruppe	19,3%	3,4%	43,7%	18,5%	10,1%	4,2%	0,8%	100,0%	

Tabelle A3: Verteilung der Therapie vor Implantation innerhalb der Gruppen

<sup>41</sup> Medikamentöse Therapie vor Implantation codiert: 1 = niedermolekulare Heparin (therapeutisch); 2 = niedermolekulares Heparin (nicht therapeutisch); 3 = Marcumar; 4 = NOACs; 5 = ASS; 6 = nichts; 7 = Clopidogrel

			GI-Blutung <sup>42</sup>		Gesamt
			0	1	
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	39	40	79
		% innerhalb von Gruppe	49,4%	50,6%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	8	6	14
		% innerhalb von Gruppe	57,1%	42,9%	100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	9	18	27
		% innerhalb von Gruppe	33,3%	66,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	56	64	120
		% innerhalb von Gruppe	46,7%	53,3%	100,0%

**Tabelle A4: Verteilung der Indikation GI-Blutung innerhalb der Gruppen**

			Instab. INR-Einstellung <sup>43</sup>		Gesamt
			0	1	
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	69	10	79
		% innerhalb von Gruppe	87,3%	12,7%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	11	3	14
		% innerhalb von Gruppe	78,6%	21,4%	100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	23	4	27
		% innerhalb von Gruppe	85,2%	14,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	103	17	120
		% innerhalb von Gruppe	85,8%	14,2%	100,0%

**Tabelle A5: Verteilung der Indikation instabiler INR Einstellung innerhalb der Gruppen**

			Kranielle Blutungen <sup>44</sup>		Gesamt
			0	1	
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	68	11	79
		% innerhalb von Gruppe	86,1%	13,9%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	13	1	14
		% innerhalb von Gruppe	92,9%	7,1%	100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	24	3	27
		% innerhalb von Gruppe	88,9%	11,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl	105	15	120
		% innerhalb von Gruppe	87,5%	12,5%	100,0%

**Tabelle A6: Verteilung der Indikation kraniale Blutunge innerhalb der Gruppen**

			Sturzrisiko <sup>45</sup>		Gesamt
			0	1	
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	71	8	79
		% innerhalb von Gruppe	89,9%	10,1%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	11	3	14
		% innerhalb von Gruppe	78,6%	21,4%	100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	26	1	27
		% innerhalb von Gruppe	96,3%	3,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	108	12	120
		% innerhalb von Gruppe	90,0%	10,0%	100,0%

**Tabelle A7: Verteilung der Indikation Sturzneigung innerhalb der Gruppen**

<sup>42</sup> GI-Blutung codiert: 0 = Nein, 1 = Ja

<sup>43</sup> Instabile INR-Einstellung codiert: 0 = Nein; 1 = Ja

<sup>44</sup> Kraniale Blutung codiert: 0 = Nein; 1 = Ja

<sup>45</sup> Sturzrisiko codiert: 0 = Nein; 1 = Ja

		Demenz <sup>46</sup>		Gesamt	
		0	1		
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	78	1	79
		% innerhalb von Gruppe	98,7%	1,3%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	14	0	14
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	0,0%	100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	26	1	27
		% innerhalb von Gruppe	96,3%	3,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	118	2	120
		% innerhalb von Gruppe	98,3%	1,7%	100,0%

**Tabelle A8: Verteilung der Indikation Demenz innerhalb der Gruppen**

		Andere Indikationen <sup>47</sup>										Gesamt	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl	63	2	1	1	5	2	1	2	1	1	79
		% innerhalb von Gruppe	79,7%	2,5%	1,3%	1,3%	6,3%	2,5%	1,3%	2,5%	1,3%	1,3%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl	12	1	0	0	1	0	0	0	0	0	14
		% innerhalb von Gruppe	85,7%	7,1%	0,0%	0,0%	7,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Z. n. Klappentherapie	Anzahl	21	0	0	2	0	1	0	0	3	0	27
		% innerhalb von Gruppe	77,8%	0,0%	0,0%	7,4%	0,0%	3,7%	0,0%	0,0%	11,1%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	96	3	1	3	6	3	1	2	4	1	120
		% innerhalb von Gruppe	80,0%	2,5%	0,8%	2,5%	5,0%	2,5%	0,8%	1,7%	3,3%	0,8%	100,0%

**Tabelle A9: Verteilung anderer Indikation innerhalb der Gruppen**

<sup>46</sup> Demenz codiert: 0 = Nein; 1 = Ja

<sup>47</sup> Andere Indikationen codiert: 0 = andere; 1 = Magentumor/Ulcus, 2 = Leberzirrhose, 3 = Marcumarunverträglichkeit; 4 = Patientenwunsch; 5 = Epistaxis; 6 = Epilepsie; 7 = Muskel-/Hauteinblutung, 8 = Blutungen des UGT; 9 = hämato-/onkologische Erkrankung

		Therapie nach Implantation <sup>48</sup>																Gesamt	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		17
Gruppe	ohne Klappenerkrankungen	Anzahl 12	4	7	3	16	6	4	2	14	1	1	1	4	2	0	1	1	79
	% innerhalb von Gruppe	15,2%	5,1%	8,9%	3,8%	20,3%	7,6%	5,1%	2,5%	17,7%	1,3%	1,3%	1,3%	5,1%	2,5%	0,0%	1,3%	1,3%	100,0%
	mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	Anzahl 2	0	0	0	4	0	1	1	3	0	1	0	1	0	1	0	0	14
% innerhalb von Gruppe	14,3%	0,0%	0,0%	0,0%	28,6%	0,0%	7,1%	7,1%	21,4%	0,0%	7,1%	0,0%	7,1%	0,0%	7,1%	0,0%	0,0%	100,0%	
Z. n. Klappentherapie	Anzahl 3	1	0	1	6	1	1	1	9	0	0	1	2	1	0	0	0	27	
% innerhalb von Gruppe	11,1%	3,7%	0,0%	3,7%	22,2%	3,7%	3,7%	3,7%	33,3%	0,0%	0,0%	3,7%	7,4%	3,7%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
Gesamt	Anzahl 17	5	7	4	26	7	6	4	26	1	2	2	7	3	1	1	1	120	
% innerhalb von Gruppe	14,2%	4,2%	5,8%	3,3%	21,7%	5,8%	5,0%	3,3%	21,7%	0,8%	1,7%	1,7%	5,8%	2,5%	0,8%	0,8%	0,8%	100,0%	

Tabelle A10: Verteilung der Therapie nach Implantation innerhalb der Gruppen

Kovariante	p	Exp(b)	95% CL of Exp(b)
AHA	0,147	1,560	0,858-2,836
<b>VHF-Art</b>	<b>0,096</b>	1,371	0,947-1,984
Herzinsuffizienz	0,848	1,081	0,492-2,377
KHK	0,185	1,579	0,806-3,091
<b>GI-Blutung</b>	<b>0,012</b>	2,225	1,194-4,150

Tabelle A11: Multifaktorielle Auswertung aller Outcomes für Variablen mit  $p \leq 0,10$

Kovariante	p	Exp(b)	95% CL of Exp(b)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	0,139	0,778	0,559-1,083
Geschlecht	0,157	0,329	0,071-1,521
<b>GI-Blutung</b>	<b>0,060</b>	3,484	0,954-12,730

Tabelle A12: Multifaktorielle Auswertung der Blutungsereignisse für Variablen mit  $p \leq 0,10$

Kovariante	p	Exp(b)	95% CL of Exp(b)
<b>BMI</b>	<b>0,095</b>	1,248	0,963-1,616
<b>LVEF</b>	<b>0,028</b>	0,848	0,733-0,981
<b>Durchleuchtungszeit</b>	<b>0,056</b>	1,197	0,996-1,438

Tabelle A13: Multifaktorielle Auswertung der Devicekomplikationen für Variablen mit  $p \leq 0,10$

<sup>48</sup> Medikamentöse Therapie nach Implantation codiert: 1 = niedermolekulares Heparin+ASS; 2 = niedermolekulares Heparin (nicht therapeutisch)+ASS; 3 = Marcumar+ASS; 4 = NOAC+ASS; 5 = ASS+Clopidogrel; 6 = niedermolekulares Heparin+ASS+Clopidogrel; 7 = niedermolekulares Heparin (nicht therapeutisch)+ASS+Plavix; 8 = niedermolekulares Heparin 9=niedermolekulares Heparin+Plavix; 10=Marcumar+Brilique; 11=Marcumar+ASS,+Clopidogrel; 12=Marcumar+Clopidogrel; 13=NOAC+Clopidogrel, 14=NOAC, 15=niedermolekulares Heparin+Clopidogrel; 16=niedermolekulares Heparin; 17=ASS+Clopidogrel+Marcumar

Kovariante	p	Exp(b)	95% CL of Exp(b)
VHF-Art	<b>0,044</b>	7,008	1,064-46,149
Implantationszeit	<b>0,020</b>	0,957	0,922-0,993

Tabelle A14: Multifaktorielle Auswertung der Thrombusereignisse für Variablen mit  $p \leq 0,10$

Kovariante	p	Exp(b)	95% CL of Exp(b)
Gruppe	0,510	1,185	0,717-1,958
BMI	0,118	1,079	0,981-1,186
<b>AHA</b>	<b>0,066</b>	2,336	0,949-5,748
HAS-Bled	0,678	0,889	0,513-1,542
Herzinsuffizienz	0,838	1,140	0,327-3,981
<b>Niereninsuffizienz</b>	<b>0,079</b>	2,228	0,917-5,414
<b>GI-Blutung</b>	<b>0,061</b>	2,671	0,960-7,431

Tabelle A15: Multifaktorielle Auswertung der Todesereignisse für Variablen mit  $p \leq 0,10$

Gruppe			GFR
ohne Klappenerkrankungen	N	Gültig	78
		Fehlend	1
	Mittelwert		68,52
	Standardfehler des Mittelwertes		3,284
	Median		67,00
	Standardabweichung		29,007
	Varianz		841,402
	Schiefe		,128
	Standardfehler der Schiefe		,272
	Minimum		3
	Maximum		138
mit hämodynamisch relevanten Klappenerkrankungen	N	Gültig	14
		Fehlend	0
	Mittelwert		56,64
	Standardfehler des Mittelwertes		7,258
	Median		55,00
	Standardabweichung		27,157
	Varianz		737,478
	Schiefe		,783
	Standardfehler der Schiefe		,597
	Minimum		21
	Maximum		120
Z. n. Klappentherapie	N	Gültig	27
		Fehlend	0
	Mittelwert		64,56
	Standardfehler des Mittelwertes		3,946
	Median		62,00
	Standardabweichung		20,504
	Varianz		420,410
	Schiefe		-,321
	Standardfehler der Schiefe		,448
	Minimum		12
	Maximum		103

Tabelle A16: Verteilung der GFR innerhalb der Gruppen

## **VI. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich vor allem meinem Doktorvater und meiner Betreuerin danken.

Beide standen mir bei Fragen zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite.

Außerdem danke ich meiner Familie für ihre Unterstützung.