

## Perkutaner Vorhofohrverschluss nach Schlaganfall

Zusammenfassung der Datenlage unter besonderer Berücksichtigung der CLOSURE-AF-Studie



Carsten Skurk<sup>1,2</sup>, Karl Georg Häusler<sup>3,4</sup>, Matthias Endres<sup>2,5,7</sup>, Thorsten Lewalter<sup>4,6</sup>, Ulf Landmesser<sup>1,2,7</sup>

- 1 Klinik für Kardiologie, Campus Benjamin Franklin, Charité Universitätsmedizin Berlin
- 2 Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung (DZHK), Standort Berlin
- 3 Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg
- 4 AFNET e. V., Münster
- 5 Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie mit Experimentelle Neurologie, Campus Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin
- 6 Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Peter Osypka Herzzentrum, Internistisches Klinikum München Süd, München
- 7 Berliner Institut für Gesundheitsforschung (BIG), Berlin

### ZUSAMMENFASSUNG

Der katheterbasierte Verschluss des linken Vorhofohrs stellt bei Patienten mit Vorhofflimmern, welche nicht für eine Langzeittherapie mit oralen Antikoagulanzen geeignet sind, eine potenzielle Therapieoption zur Reduktion des Schlaganfallrisikos dar. Die Weiterentwicklung der Device- und Implantationstechnik führte in den letzten Jahren zu einer Verbesserung des Sicherheitsprofils der Behandlungsmethode. Das Therapieprinzip wird durch neue Daten unterstützt, die die Wirksamkeit des operativen Verschlusses des linken Vorhofohrs zusätzlich zur Antikoagulation im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen zeigen. Aktuell wird der katheterbasierte Verschluss des linken Vorhofohres in verschiedenen Patientenpopulationen in randomisierten Studien evaluiert. Die Datenlage, die Einsatzgebiete und randomisierte Studien unter besonderer Berücksichtigung der CLOSURE-AF-Studie sollen in der vorliegenden Übersichtsarbeit diskutiert werden.

### Einleitung

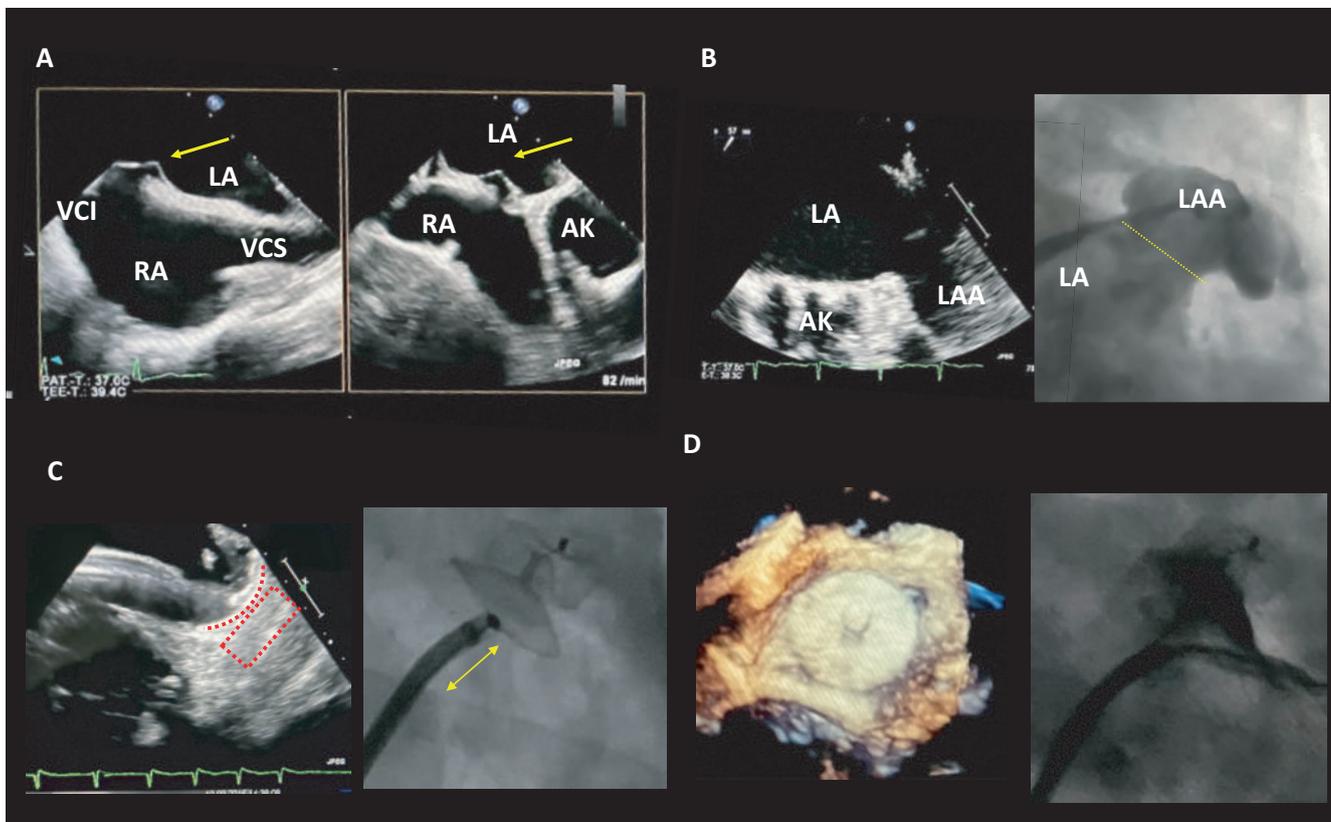
Ein Vorhofflimmern wird bei ca. 15 % aller Patienten mit ischämischem Schlaganfall diagnostiziert [1]. Ursächlich für eine kardiale Embolie bei Vorhofflimmern ist eine Bildung von Thromben im Vorhof und zwar vornehmlich im Vorhofohr, wie Autopsieserien nahelegen [2]. Die jährliche Schlaganfallrate bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern wird mit durchschnittlich 5 % angegeben und korreliert mit der Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren (abgebildet im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score), ohne dass ein strikter biologischer Gradient zwischen der Häufigkeit/Dauer von Vorhofflimmern und dem Schlaganfallrisiko besteht [3]. In Kohortenstudien war die schlaganfallassoziierte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern höher als bei Patienten ohne Vorhofflimmern [4]. Für die Primär- und Sekundärprävention bei Vorhofflimmer-Patienten wird eine orale Antikoagulation bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score  $\geq 1$  für Männer und  $\geq 2$  für Frauen als primäre Therapiestrategie empfohlen [5]. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und nicht Vitamin-K-abhängige Antikoagulanzen (NOAK) reduzieren das relative Schlaganfallrisiko um etwa 60–70 % [6, 7] und darüber hinaus das Risiko für einen behindernden Schlaganfall [8, 9]. NOAK weisen gegenüber den VKA ein geringeres Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten auf und vermindern das Auftreten von intrazerebralen und intrakraniellen Blutungen signifikant im Vergleich zu Warfarin [10]. Schwere Blutungen treten aber auch unter NOAK-Therapie mit einer

Häufigkeit von 2–3 % pro Jahr auf, obwohl Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko von den zur Zulassung führenden randomisierten Studien ausgeschlossen waren [8].

Registerdaten zeigen eine signifikante Zunahme des prozentualen Anteils der NOAK-Therapie in der Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern [11–13]. Allerdings erfolgt die NOAK-Therapie bei einem relevanten Teil der Patienten mit einer Off-label-Dosierung [14, 15], was für das klinische Outcome von Relevanz ist [16]. Weitere Probleme bestehen in einer eingeschränkten Persistenz und Adhärenz bezüglich der Dauertherapie mit einem oralen Antikoagulanzen. So nahmen in den randomisierten Phase-III-Studien und Real-world-Registern lediglich ca. 70–80 % der Patienten nach 2 Jahren ein zuvor verordnetes NOAK ein [17, 18].

### Linksseitiger Vorhofohrverschluss – eine alternative Therapieoption zur oralen Antikoagulation?

Der linksseitige Vorhofohrverschluss stellt eine Alternative zur lebenslangen medikamentösen Therapie mit (N) OAK dar und wird in Europa bei Vorhofflimmer-Patienten mit hohem Schlaganfall- und Blutungsrisiko angewandt [5]. Die Prozedur ist in der ► **Abb. 1** dargestellt. Das perinterventionelle Risikoprofil hat sich in den letzten Jah-



► **Abb. 1** Implantationsprozedur für ein Amplatzer™ Amulet-Device. Über eine Punktion der V. femoralis rechts unter Lokalanästhesie erfolgt das Vorbringen einer transseptalen Schleuse mit Transseptalnadel bis in die Fossa ovalis unter TOE und fluoroskopischer Kontrolle. **A)** Transseptale Punktion unter TOE-Kontrolle, die Pfeilspitze (gelb) illustriert das durch die Transseptalnadel hervorgerufene „Tenting“ des Septums (LA – linkes Atrium, RA – rechtes Atrium, VCI/VCS – Vena cava inferior/superior, AK- Aortenklappe). Über die sich nun im linken Vorhof befindliche Schleuse kann mittels Pigtail-Katheter der LAA (left atrial appendage) dargestellt werden. **B)** Darstellung des LAA im TOE und mittels Pigtail nach Kontrastmittelgabe. Nach Wechseln auf das Delivery-System über einen Draht in der Pulmonalvene erfolgt die Implantation des Devices. **C)** Implantation des Amplatzer™ Amulet-Devices im TOE (Lage des Devices rot gepunktet dargestellt) und in der Fluoroskopie. Ein Test der sicheren Verankerung „TUG-Test“ wird durch ziehen am Device durchgeführt (gelber Pfeil). **D)** Ergebnis der Implantation mittels 3D-TOE und Überprüfung der Device Lage nach Kontrastmittelgabe.

ren erheblich verbessert [19]. Die Komplikationsrate innerhalb von 7 Tagen nach Intervention liegt in Registern und randomisierten Studien um 3 %, wobei es sich hierbei um konservativ therapierbare Perikardergüsse und Gefäßkomplikationen handelt. Klinisch apparente ischämische Schlaganfälle werden durch die Intervention bei <0,1 % aller Patienten induziert [20]. Nach Implantation wird in der Praxis entsprechend dem Blutungsrisiko der Patienten eine zeitlich begrenzte Therapie mit Plättcheninhibitoren oder oralen Antikoagulantien für 3–6 Monate durchgeführt, bis eine Endothelialisierung des Devices mutmaßlich abgeschlossen ist. Im Anschluss ist keine Blutverdünnung mehr notwendig. Die Rate an Device-assoziierten Thromben beträgt ca. 3–4 % in Abhängigkeit von der Häufigkeit von echokardiografischen Verlaufsuntersuchungen [21]. Diese Thromben sind mit vermehrten klinischen Ereignissen (Schlaganfall, Thrombembolie) assoziiert [21] und können bei ca. 80 % der Patienten mittels Antikoagulation oder Plättcheninhibition erfolgreich aufgelöst werden [22]. Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfehlen einen linksseitigen Vorho-

fohrverschluss bei Patienten mit zumindest moderatem Schlaganfallrisiko und einer Kontraindikation gegen eine langfristige Therapie mit (N)OAK (Klasse IIb, Level of Evidence C) [5]. Die Zulassung in den USA erfolgte als „Alternative zur Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten“. Die dortige ACC/AHA/HRS-Leitlinie empfiehlt den linksseitigen Vorhofverschluss ebenfalls für Vorhofflimmer-Patienten mit einer Kontraindikation für eine dauerhafte Antikoagulation (Empfehlungsgrad IIb) [3].

Etwa 13 % aller Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern weisen gemäß einem multizentrischen Register eine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation auf [23]. Im nationalen dänischen Register wurde mehr als ein Drittel der Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern nicht mittels oraler Antikoagulation therapiert [24]. Gründe für eine Ablehnung der Therapie sind vielfältig und bestehen u. a. in einem inakzeptablen Blutungsrisiko, einem schlechten Allgemeinzustand (Gebrechlichkeit „frailty“), häufigen Stürzen, fortgeschrittenen kognitiven Einschränkungen, einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz, vorangegangenen

► **Tab. 1** Randomisierte Studien zum Einsatz eines perkutanen Vorhofohrverschlusses (LAAC; left atrial appendage closure) (nach Daten aus [26–28])

Studie	Indikation	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> * / CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VA-Sc-Score	HAS-BLED-Score	Patientenzahl (Randomisierung)	Postprozedurale Therapie der LAAC-Gruppe	Primärer Endpunkt	Ergebnisse
PROTECT-AF	Vergleich Warfarin vs. LAAC in OAK nativen Patienten mit mittlerem Risiko	2,2*	NA	707 (2:1)	Warfarin und ASS (81–325 mg) für 45 Tage, nach TEE-Evaluation dann ASS + Clopidogrel 75 mg bis 6 Monate nach Implantation, danach ASS-Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombination aus Schlaganfall, systemischer Embolie und kardiovaskulärem, sowie unerklärtem Tod</li> <li>• Lebensbedrohliche Ereignisse inkl. Device Embolisation oder schwere Blutungen</li> </ul>	Nichtunterlegenheit des LAAC gegen Warfarin, Überlegenheit in Hinsicht auf Mortalität
PREVAIL	Vergleich Warfarin vs. LAAC in OAK nativen Patienten mit mittlerem Risiko	2,6*	NA	407 (2:1)	Warfarin und ASS (81 mg) für 45 Tage, nach TEE-Evaluation dann ASS + Clopidogrel 75 mg bis 6 Monate nach Implantation, danach ASS-Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombination aus Schlaganfall, systemischer Embolie und kardiovaskulärem, sowie unerklärtem Tod</li> <li>• Schlaganfall oder systemische Embolien &gt; 7 Tage nach Randomisierung</li> </ul>	Nichtunterlegenheit erreicht für den zweiten primären Endpunkt, jedoch nicht den ersten.
PRA-GUE-17	Vergleich von NOAC vs. LAAC in Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko	4,7	3,0	402 (1:1)	ASS 100 mg + Clopidogrel 75 mg für 3 Monate, danach ASS-Monotherapie	Kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall/TIAs, systemische Embolien, klinisch signifikante Blutungen oder signifikante Prozedur- oder Devicekomplikationen	Nichtunterlegenheit des LAAC gegen NOAC-Therapie

Blutungen oder rezidivierenden Schlaganfällen unter einer oralen Antikoagulation.

Im prospektiven WATCH-AF-Register wurden 14 % der 400 Patienten mit Vorhofflimmern und akuten Schlaganfall als potenzielle Kandidaten für einen perkutanen Vorhofohrverschluss gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen identifiziert [25]. Interessanterweise wiesen diese Patienten ein höheres Risiko für einen erneuten ischämischen Schlaganfall auf als Registerpatienten ohne Indikation für einen Vorhofohrverschluss. Diese Daten illustrieren eindrücklich die Notwendigkeit des Einsatzes einer alternativen Methode der Schlaganfallprävention, die mit dem perkutanen Vorhofohrverschluss zur Verfügung steht.

## Datenlage für den perkutanen Vorhofohrverschluss in der Schlaganfallprävention

### Randomisierte Studien

Zwei randomisierte Studien verglichen den linksseitigen Vorhofohrverschluss mittels Watchman™ Okkluder mit einer oralen Antikoagulation mittels des VAK Warfa-

rin, wobei sowohl in der PROTECT-AF-Studie (707 Patienten, von denen 18 % vor Studieneinschluss einen Schlaganfall aufwiesen; NCT00129545)[26] als auch in der PREVAIL-Studie (407 Patienten, von denen 28 % vor Studieneinschluss einen Schlaganfall aufwiesen; NCT01182441) [27] postinterventionell eine passagere Warfarin-Gabe erfolgte (► **Tab. 1**). Eine patientenbasierte Metaanalyse beider Studien ergab bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 5 Jahren eine Nichtunterlegenheit des perkutanen Vorhofohrverschlusses für den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, systemischer Embolie und kardiovaskulärem Tod. Die Schlaganfall- und systemische Thromboembolie-Rate war in beiden Gruppen vergleichbar, wobei keine Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Schlaganfall vor Studieneinschluss erfolgte. Es zeigten sich aber Unterschiede bezüglich der einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts: Ischämische Schlaganfälle und systemische Embolien traten in der Gruppe mit perkutanem Vorhofohrverschluss numerisch häufiger (nicht signifikant) auf, während Hirnblutungen um ca. 80 % seltener nachweisbar waren. Tödliche bzw. als schwer eingestufte Schlaganfälle waren nach perkutanem Vorhofohrverschluss verglichen mit einer Warfarin-Therapie um 60–70 % reduziert. Interessanterweise

► **Tab. 2** Prospektive Register für LAAC in Hochrisiko-Patienten mit Vorhofflimmern (nach Daten aus [31–33])

Register	Patientenzahl	Device/ Postprozedurale Therapie	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> - VASc-Score	HAS-BLED- Score	Ergebnisse
EWOLUTION (NCT01972282)	1025	WATCHMAN (Boston Scientific) sAPT: 7 % DAPT: 50 % OAC: 27 % Keine: 6 %	4,6	2,4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erfolgreiche Implantation bei 98,5 % aller Patienten</li> <li>Periprozedurale SAE-Rate innerhalb 7 Tagen</li> <li>2,8 %</li> <li>Reduktion der Schlaganfälle um 83 % im Vergleich zum errechneten Schlaganfallrisiko</li> <li>Reduktion von Schlaganfall/TIA/Thromboembolie um 80 % im Vergleich zur antizipierten Wahrscheinlichkeit gemäß CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</li> </ul>
GLOBAL AMULET STUDY (NCT02447081)	1088	AMPLATZER Amu- let (Abbott) sAPT: 24 % DAPT: 56 % OAC: 15 % Keine: 5 %	4,2	3,3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erfolgreiche Implantation in 99,1 %</li> <li>Periprozedurale SAE Rate bei 3,2 %</li> <li>Reduktion der Schlaganfälle um 67 % im Vergleich zum antizipierten Schlaganfallrisiko</li> <li>gemäß CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</li> <li>3,2 % schwere Blutungen pro Jahr bei einer Hochrisiko-Gruppe</li> <li>1-Jahres-Gesamtmortalität 8,4 %</li> </ul>
LAARGE (NCT02230748)	641	WATCHMAN 43,5 % Amplatzer Amulet 25,7 % Amplatzer Cardiac Plug 27,9 % Andere: 2,8 % DAPT: 86 % OAC: 13 %	4,5	3,9	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erfolgreiche Implantation in 98,1 %</li> <li>In-Hospital-Komplikationen: 4,5 %</li> <li>Reduktion der Schlaganfallrate nach einem Jahr um 72 % im Vergleich zur antizipierten Wahrscheinlichkeit gemäß CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</li> <li>Reduktion der Rate an schweren Blutungen nach einem Jahr um 82 % zum Vergleich zum antizipierten Blutungsrisiko nach HAS-BLED-Score</li> </ul>

sAPT – single antiplatelet therapy; DAPT – dual antiplatelet therapy; OAC – oral anticoagulation (Vitamin-K-Antagonisten oder NOAC); SAE – serious adverse event; TIA – transitorische ischämische Attacke; LAAC – left atrial appendage closure

fand sich eine geringere kardiovaskuläre als auch Gesamtmortalität nach linksseitigem Vorhofohrverschluss, was in weiteren Studien bestätigt werden muss. Das postinterventionelle antithrombotische Regime bestehend aus Antikoagulation und Plättchenhemmung (► **Tab. 1**) wird in der klinischen Routine in Europa jedoch kaum noch in dieser Form eingesetzt.

Weiterhin sind die Ergebnisse der Prague-17-Studie (NCT02426944) von besonderem Interesse (► **Tab. 1**). In die randomisierte Studie, die die Effektivität und Sicherheit des perkutanen Vorhofohrverschlusses im Vergleich mit einer NOAC-Therapie untersuchte, wurden 402 Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen, von denen 32 % zuvor einen Schlaganfall erlitten hatten [28]. Es zeigte sich eine Nichtunterlegenheit des perkutanen Vorhofohrverschlusses bzgl. des primären Endpunkts (Schlaganfall/TIA, klinisch signifikante Blutung, kardiovaskuläre Mortalität) [28, 29]. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Komponenten des Endpunktes beobachtet. Die periinterventionelle Komplikationsrate lag bei 2,1 % innerhalb von 7 Tagen nach der Implantation. Limitationen sind eine vergleichsweise geringe Patientenzahl und daher reduzierte statistische Aussagekraft sowie die kurze Beob-

achtungsdauer. Eine zusammen mit der Prague-17-Studie publizierte Metaanalyse randomisierter Studien des Vergleichs des perkutanen Vorhofohrverschlusses mit einer (N) OAC-Therapie bei Vorhofflimmer-Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Rate von Schlaganfällen/Thromboembolien über einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren [30], wobei nach Vorhofohrverschluss mehr ischämische Schlaganfälle und weniger Hirnblutungen auftraten als in der mit (N)OAK therapierten Vergleichsgruppe. Die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität war nach Vorhofohrverschluss signifikant verringert. Nicht prozedurale Blutungen traten nach Vorhofohrverschluss signifikant seltener auf.

### Registerdaten

Zwei große internationale prospektive Register, EWOLUTION [31] und GLOBAL AMULET STUDY [32], untersuchten die Anwendung des perkutanen Vorhofohrverschlusses bei Vorhofflimmer-Patienten. Zusammenfassend zeigte sich in beiden Registern eine sehr hohe Erfolgsrate der Implantation bei niedrigerem Risiko für das Auftreten von periprozeduralen Komplikationen im Vergleich zur PROTECT-AF- und PREVAIL-Studie (► **Tab. 2**). Das deutsche prospektive LAARGE-Register [33] dokumentierte unter Ein-

schluss von 641 Patienten nach einer Beobachtungszeit von einem Jahr eine Schlaganfallrate von 1,3% sowie eine Rate schwerer Blutungen von 1,6%. Die wichtigsten Indikationen für einen Vorhofohrverschluss im LAARGE-Register bestanden in vorangegangenen Blutungen (ca. 80%) sowie einem stattgehabten Schlaganfall (ca. 28%). Nach einem Jahr wurden 84% der Patienten mittels Plättchenhemmung (Monotherapie mit Acetylsalicylsäure bei 74,5%, duale Plättchenhemmung bei 6,7%) behandelt [33].

Diese Register haben den Nachteil, dass keine Vergleichsgruppe zur Beurteilung zur Verfügung steht. Kürzlich wurde ein Vergleich der 1078 interventionell behandelten Patienten des AMULET-Registers mittels Propensity Score Matching mit 1184 Patienten mit Vorhofflimmern unter NOAK-Therapie verglichen [34]. Nach 2 Jahren Beobachtungszeit wurde hier für die AMULET-Kohorte ein niedrigeres Risiko des Auftretens des kombinierten Endpunktes aus Schlaganfall, schwerer Blutung oder Tod bei vergleichbarem Risiko für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls entsprechend dem Blutungsrisiko der Patienten projiziert; es ist aber zu betonen, dass es sich nicht um direkte Vergleichsdaten handelt. Schwere Blutungen und Todesfälle traten nach perkutanem Vorhofohrverschluss signifikant seltener auf.

Eine spezifische Hochrisikogruppe, die in den randomisierten Studien ausgeschlossen war, stellen Vorhofflimmer-Patienten mit intrazerebraler Blutung oder Subarachnoidalblutung dar. In einer Analyse des prospektiven Amplatzer-Cardiac-Plug-Registers wiesen ca. 20% der eingeschlossenen Patienten eine intrazerebrale Blutung auf [35]. Bei diesen Patienten konnte der interventionellen Verschluss des linken Vorhofohrs (perkutaner Vorhofohrverschluss) sicher durchgeführt werden und war mit einer 75%igen relativen Risikoreduktion der gemäß  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score geschätzten Schlaganfall-/TIA Rate sowie mit einer 89%igen relativen Risikoreduktion des gemäß HAS-BLED-Score geschätzten Auftretens schwerer Blutungen nach einer mittleren Beobachtungszeit von 1,3 Jahren assoziiert. Diese Daten konnten in einem nordeuropäischen Register bestätigt werden, das 151 Patienten mit intrazerebraler Blutung und perkutanem Vorhofohrverschluss mit einer Kohorte mit intrazerebraler Blutung und konservativer Therapie ( $n = 151$ ), welche gemäß des Schlaganfall- und Blutungsrisikos („matched cohort“) einander in etwa entsprachen, untersuchte [36]. Patienten mit perkutanem Vorhofohrverschluss zeigten nach einer mittleren Beobachtungsperiode von einem halben Jahr eine signifikant geringere Mortalität, weniger schwere Blutungsraten, weniger Rezidive einer intrazerebralen Blutung als auch eine geringere Wahrscheinlichkeit für den kombinierten Endpunkt (Mortalität, ischämischer Schlaganfall, schwere Blutung), während das Risiko für ischämische Schlaganfälle ebenfalls reduziert war. Im Vergleich von Register-Patienten nach perkutanem Vorhofohrverschluss ( $n = 103$ ) mit NOAC therapierten Patienten ( $n = 103$ ) zeigte sich in der Analyse des gemeinsamen Endpunktes ein sig-

nifikanter Vorteil für den perkutanen Vorhofohrverschluss mit numerischen Vorteilen in den einzelnen Endpunktkomponenten.

## CLOSURE-AF-Studie

Die vom Deutschen Zentrum für Herz- und Kreislaufforschung (DZHK) finanzierte Closure-AF-Studie (NCT03463317), die von der Charité – Universitätsmedizin Berlin und dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Zusammenarbeit mit dem AFNET koordiniert wird, vergleicht die Effektivität des perkutanen Vorhofohrverschlusses mit einer individualisierten medikamentösen Therapie („best medical treatment“) unter bevorzugtem Einsatz eines NOAK (sofern dies aus medizinischen Gründen vertretbar erscheint) bei Vorhofflimmer-Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. Beispielsweise können Patienten mit einem  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score  $\geq 2$  und erhöhtem Blutungsrisiko, welches entweder durch einen HASBLED-Score  $\geq 3$ , durch schwere spontane Blutungskomplikationen ( $\text{BARC} \geq 3$ ) oder durch eine chronische Niereninsuffizienz ( $\text{eGFR } 15\text{--}29 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) definiert ist, in die Studie eingeschlossen werden. Nach perkutanem Vorhofohrverschluss wird regelhaft eine duale Plättchenhemmung entsprechend des antizipierten Blutungsrisikos für 6–12 Wochen gefolgt von einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure empfohlen. Der primäre Endpunkt der Closure-AF-Studie setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen: Auftreten eines Schlaganfalls oder einer systemischen Thromboembolie, schwere Blutung und kardiovaskuläre Mortalität und wird über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren ermittelt. Es sollen gemäß einer Interim-Analyse etwa 1000 Vorhofflimmer-Patienten eingeschlossen werden, die 1:1 randomisiert werden. In 46 kardiologischen Studienzentren in Deutschland wurden bis März 2022 mehr als 600 Patienten eingeschlossen, wobei eine enge Kooperation mit neurologischen Kliniken und Rehabilitationskliniken angestrebt wird, um möglichst viele Vorhofflimmer-Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall einschließen zu können. Weitere Informationen finden Sie unter [www.closure-af.dzhk.de](http://www.closure-af.dzhk.de). Für mögliche Rückfragen stehen wir Ihnen unter Tel. 0451/500 44516 zur Verfügung. Erste Ergebnisse der Closure-AF-Studie werden im Jahr 2026 erwartet.

## Ausblick

Der katheterbasierte Verschluss des linken Vorhofohrs stellt bei Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Blutungsrisiko eine Therapieoption zur oralen Antikoagulation dar. Die Weiterentwicklung der Implantationstechnik, der prä-, peri- und postinterventionellen Bildgebung sowie die Optimierung der Devices führte in den letzten Jahren zu einer Verbesserung der Sicherheit der perkutanen Implantation. Da die Effektivität des perkutanen Vorhofohrverschlusses für die Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls noch nicht anhand einer randomisierten Studie belegt ist, besitzen laufende randomisierte

Studien wie Strokeclose (NCT02830152) und Clearance (NCT04298723), die im Gegensatz zur Closure-AF-Studie ausschließlich Vorhofflimmer-Patienten nach stattgehabter intrakranieller Blutung einschließen sowie die Occlusion-AF-Studie (NCT03642509), die 750 Patienten nach Schlaganfall/TIA innerhalb von 6 Monaten randomisiert, eine besondere Relevanz. Darüber hinaus laufen randomisierte Studien unter Einschluss von Vorhofflimmer-Patienten mit niedrigem-moderatem Blutungsrisiko (Champion-AF; NCT043945460, Catalyst; NCT04226547) oder von Vorhofflimmer-Patienten nach Pulmonalvenenisolation (Option; NCT03795298). Auch ist anhand der randomisierten LAAOS-III-Studie (NCT01561651) [37], die die Effektivität des chirurgischen Vorhofohrverschlusses in der Schlaganfallprävention für Vorhofflimmer-Patienten mit zumindest moderatem Schlaganfallrisiko nach einer geplanten Bypass- oder Klappen-Operation belegt hat, zu diskutieren, ob für bestimmte Patienten neben einer oralen Antikoagulation zukünftig auch ein Vorhofohrverschluss in Betracht zu ziehen ist.

#### FAZIT FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS

Der perkutane linksseitige Vorhofohrverschluss wurde als Verfahren der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern entwickelt. Die Effektivität des chirurgischen Vorhofohrverschlusses ist in der Schlaganfall(primär)prävention für Vorhofflimmer-Patienten belegt, die für eine orale Antikoagulation geeignet sind. Randomisierte klinische Daten weisen auf eine Nichtunterlegenheit des perkutanen Vorhofohrverschlusses im Vergleich zu einer oralen Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern hin. Die gegenwärtigen Empfehlungen zum perkutanen Vorhofohrverschluss können wie folgt zusammengefasst werden [38]:

- Die Standardtherapie zur Schlaganfallprävention für Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 1$  besteht in einer (N)OAK-Therapie dar. Ein perkutaner Vorhofohrverschluss kann erwogen werden, wenn Patienten trotz ausführlicher Aufklärung eine (N)OAK-Therapie ablehnen oder die Compliance bzgl. einer (N)OAK-Therapie nicht als gesichert angesehen werden kann.
- Bei Vorhofflimmer-Patienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 2$  und einer Kontraindikation für eine dauerhafte Antikoagulation besteht die Indikation für einen perkutanen Vorhofohrverschluss, sofern keine Bypass- oder Klappenoperation indiziert ist, die einen zeitgleichen chirurgischen Vorhofohrverschluss ermöglicht.

#### Interessenkonflikt

##### Erklärung zu finanziellen Interessen

Forschungsförderung erhalten: nein; Honorar/geldwerten Vorteil für Referententätigkeit erhalten: ja; Bezahler Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger: ja; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Nichtsponsor der Veranstaltung): nein; Patent/Geschäftsanteil/ Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Sponsor der Veranstaltung): nein.

##### Erklärung zu nicht finanziellen Interessen

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

#### Korrespondenzadresse

##### Prof. Dr. med. Ulf Landmesser

Klinik für Kardiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, Deutschland  
ulf.landmesser@charite.de

#### Literatur

- [1] Haeusler K, Tutuncu S, Schnabel R. Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18(10): 66
- [2] Blackshear J, Odell J. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61(2): 755–9
- [3] January C et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(1): 104–132
- [4] Lamassa M et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001; 32(2): 392–8
- [5] Hindricks G et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498
- [6] Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation et al. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323(22): 1505–11
- [7] Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342(8882): 1255–62
- [8] Steffel J et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021; 23(10): 1612–1676
- [9] Hellwig S et al. Non-vitamin K-dependent oral anticoagulants have a positive impact on ischaemic stroke severity in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2018; 20(4): 569–574

- [10] Ruff C et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation. *Lancet* 2014; 383(9921): 955–62
- [11] Xian Y et al. Clinical Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Older Patients With Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: Findings From the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study. *JAMA Neurol* 2019; 76(10): 1192–1202
- [12] Steinberg B et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J* 2017; 194: 132–140
- [13] Haeusler K et al. Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: design and baseline data of the prospective multicentre Berlin Atrial Fibrillation Registry. *Europace* 2019; 21(11): 1621–1632
- [14] Tutuncu S et al. Off-label-dosing of non-vitamin K-dependent oral antagonists in AF patients before and after stroke: results of the prospective multicenter Berlin Atrial Fibrillation Registry. *J Neurol* 2022; 269(1): 470–480
- [15] Steinberg B et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(24): 2597–2604
- [16] Wang K et al. Efficacy and safety of reduced-dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019; 40(19): 1492–1500
- [17] Verheugt F, Granger C. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet* 2015; 386(9990): 303–10
- [18] Martinez C. et al. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study. *Thromb Haemost* 2016; 115(1): 31–9
- [19] Skurk C et al. [Left atrial appendage closure: Current data and future developments]. *Herz* 2021; 46(5): 452–466
- [20] Lakkireddy Det al. Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2021; 144(19): 1543–1552
- [21] Simard T et al. Predictors of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(4): 297–313
- [22] Sedaghat A et al. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure: Data on Thrombus Characteristics, Treatment Strategies, and Clinical Outcomes From the EUROCC-DRT-Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; 14(5): e010195
- [23] O'Brien et al. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J* 2014; 167(4): 601–609 e1
- [24] Gundlund A et al. Prestroke and Poststroke Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a Nationwide Cohort. *JAMA Netw Open* 2018; 1(1): e180171
- [25] Ong E et al. Prevalence and Outcome of Potential Candidates for Left Atrial Appendage Closure After Stroke With Atrial Fibrillation: WATCH-AF Registry. *Stroke* 2020; 51(8): 2355–2363
- [26] Holmes D 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
- [27] Holmes D 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
- [28] Osmancik P et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(25): 3122–3135
- [29] Osmancik P et al. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(1): 1–14
- [30] Turagam M et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(23): 2795–2797
- [31] Boersma L et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm* 2017; 14(9): 1302–1308
- [32] Landmesser U et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study. *EuroIntervention* 2017; 13(7): 867–876
- [33] Brachmann J et al. Interventional occlusion of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. Acute and long-term outcome of occluder implantation in the LAARGE Registry. *J Interv Card Electrophysiol* 2020; 58(3): 273–280
- [34] Nielsen-Kudsk J et al. Clinical Outcomes Associated With Left Atrial Appendage Occlusion Versus Direct Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14(1): 69–78
- [35] Tzikas A et al. Patients with intracranial bleeding and atrial fibrillation treated with left atrial appendage occlusion: Results from the Amplatzer Cardiac Plug registry. *Int J Cardiol* 2017; 236: 232–236
- [36] Nielsen-Kudsk J et al. Left atrial appendage occlusion versus standard medical care in patients with atrial fibrillation and intracerebral haemorrhage: a propensity score-matched follow-up study. *EuroIntervention* 2017; 13(3): 371–378
- [37] Whitlock R et al. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. *N Engl J Med* 2021; 384(22): 2081–2091
- [38] Glikson M et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update. *EuroIntervention* 2020; 15(13): 1133–1180

## Bibliografie

Nervenheilkunde 2022; 41: 417–423  
 DOI 10.1055/a-1814-2536  
 ISSN 0722-1541  
 © 2022. Thieme. All rights reserved.  
 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
 70469 Stuttgart, Germany

## Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Unter <https://eref.thieme.de/CXJUMA4> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests und zum Artikel. Sie finden dort auch den genauen Einsendeschluss. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung.

Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

VNR 2760512022161724226



### Frage 1

Wann ist ein Vorhofflohrverschluss bei Patienten indiziert?

- A Bei Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfall- sowie Blutungsrisiko.
- B Jeder Patient mit Vorhofflimmern und einer Indikation zur oralen Antikoagulation.
- C Bei Patienten mit einem Thrombus im linken Vorhofflohr.
- D Bei Patienten mit Schlaganfall nach gekreuzter Embolie (persistierendes Foramen ovale).
- E Junger Sportler (32 Jahre) mit paroxysmalem Vorhofflimmern ohne Risikofaktoren, der keine orale Antikoagulation einnehmen möchte.

### Frage 2

Wann besteht eine Indikation zur oralen Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern?

- A  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  für Männer und  $\geq 3$  für Frauen.
- B Alle Patienten mit Vorhofflimmern sollten antikoaguliert werden.
- C  $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$  für Männer und  $\geq 2$  für Frauen.
- D  $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$  für Männer und  $\geq 4$  für Frauen.
- E Patienten mit zerebraler Amyloid-Angiopathie.

### Frage 3

Für welche Indikation ist der interventionelle Verschluss des LAA in randomisierten Studien untersucht?

- A Patienten mit Kontraindikation für eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten.
- B Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko als Alternative zur oralen Antikoagulation.
- C Patienten mit Vorhofflimmern als Alternative zu einer Plättchenaggregationshemmung.
- D Patienten nach Pulmonalvenenisolation, die keine orale Antikoagulation einnehmen möchten.
- E Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die nicht mit oralen Antikoagulanzen therapiert werden können.

### Frage 4

Wann sollte ein chirurgischer Vorhofflohrverschluss erwogen werden?

- A Als singulärer minimalinvasiver Eingriff bei Wunsch des Patienten?
- B Im Rahmen von Bypass- und Klappenoperationen bei Patienten mit Vorhofflimmern.
- C Bei allen herzchirurgischen Operationen und allen Patienten.
- D Bei Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfall- und Blutungsrisiko ohne geplante Operation.
- E Als Präferenz zum perkutanen LAA-Verschluss, da kein Fremdmaterial Kontakt zum Blutstrom hat.

### Frage 5

Warum werden neue Indikationsfelder für den interventionellen Vorhofflohrverschluss in Studien untersucht?

- A Die Akzeptanz der medikamentösen Therapie mit einem NOAC hat abgenommen.
- B Die Komplikationsrate einer Therapie mit oralen Antikoagulanzen ist höher als bisher bekannt.
- C Wirtschaftliche Interessen stehen im Vordergrund.
- D Die NOAC haben viele Kontraindikationen, eine alternative Therapie zur Schlaganfallprävention wird dringend benötigt.
- E Die Effektivität und Sicherheit der Methode hat sich in den letzten Jahren verbessert, sodass auch Patienten mit niedrigem Risiko vom Eingriff profitieren könnten.

### Frage 6

Warum ist ein Vorhofflohrverschluss sinnvoll?

- A Die Methode schützt die Patienten vor Schlaganfällen und reduziert über die Zeit die unter einer oralen Antikoagulation auftretenden schweren Blutungen.
- B Der Verschluss des linken Vorhofflohrs hat hämodynamische Vorteile.
- C Die Komplikationen der Intervention lassen sich heute gut beherrschen.
- D Patienten können nach Verschluss des linken Vorhofflohrs keine neuen Schlaganfälle erleiden.
- E Schwere Blutungen treten nach dem Verschluss des LAA nicht mehr auf.

## Frage 7

Welche Aussage trifft für den randomisierten Vergleich vom perkutanen Vorhofohrverschluss mit der medikamentösen Antikoagulation mit einem NOAC zu?

- A Der perkutane Vorhofohrverschluss ist einer Therapie mit NOAC in Hinsicht auf das Auftreten von Schlaganfällen, schweren Blutungen und der Gesamtmortalität in Hochrisikopatienten mit Vorhofflimmern unterlegen.
- B Der perkutane Verschluss des linken Vorhofohres schneidet im direkten Vergleich mit NOAC besser ab, da die Mortalität der Patienten gesenkt wird.
- C Erste randomisierte Daten weisen auf eine mögliche Nichtunterlegenheit des perkutanen Vorhofohrverschlusses in Hinsicht auf einen kombinierten Endpunkt (Schlaganfall/Thromboembolie, schwere Blutung, Mortalität) in Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfall- und Blutungsrisiko hin.
- D Eine Therapie mit NOAC verursacht weniger schwere Blutungen im Vergleich zum LAA-Verschluss.
- E Die Rate an ischämischen Schlaganfällen ist nach Verschluss des LAA niedriger.

## Frage 8

Warum ist der Verschluss des linken Vorhofohres eine alternative Therapieoption für selektionierte Patienten mit Vorhofflimmern?

- A Das linke Vorhofohr stellt eines von vielen Reservoirs für zum Schlaganfall führende Thromben bei Vorhofflimmer-Patienten dar, der Verschluss kann die Schlaganfallrate verglichen mit keiner Therapie um ca. 50% reduzieren.
- B Die Therapie mit NOAC zeigt eine eingeschränkte Persistenz und Adhärenz und begünstigt schwere Blutungen in Hochrisikopatienten.
- C Vorhofflimmer-Patienten mit niedrigem Schlaganfallrisiko profitieren vom LAA-Verschluss, da sie oftmals keine medikamentöse Therapie mit Antikoagulanzen wünschen.
- D Die Patienten müssen nicht mehr motiviert werden, NOAC einzunehmen, um so die Adhärenz und Compliance zu steigern. Dies spart den behandelnden Ärzten viel Zeit.
- E Der Vorhofohrverschluss bietet eine bessere Protektion von thromboembolischen Schlaganfällen in Patienten, die NOAC gut vertragen.

## Frage 9

Wie lange muss eine gerinnungshemmende Therapie nach perkutanem Vorhofohrverschluss in Hochrisikopatienten erfolgen?

- A In der Regel wird eine duale Plättchenaggregationshemmung für 3–6 Monate bzw. eine orale Antikoagulation für diesen Zeitraum empfohlen. Nach erfolgter Endothelialisierung ist keine gerinnungshemmende Therapie mehr notwendig.
- B Eine zusätzliche lebenslange Antikoagulation wird empfohlen, um die Bildung von Thromben auf dem Device zu verhindern.
- C Nach Verschluss des Vorhofohres wird keine Antikoagulation bzw. Plättchenhemmung empfohlen, da diese das Blutungsrisiko erhöht.
- D Eine postinterventionelle Antikoagulation oder antithrombozytäre Therapie nach LAA-Verschluss sollte bis zum nächsten schweren Blutungsereignis erfolgen und dann abgesetzt werden.
- E Eine lebenslange Blutverdünnung erscheint bei im Körper verbleibendem Fremdmaterial plausibel.

## Frage 10

Was untersucht die Closure-AF-Studie?

- A Das primäre Ziel der Studie besteht in der Charakterisierung der Komplikationen des LAA-Verschlusses in Hochrisikopatienten.
- B Die Studie untersucht die Sicherheit der Implantation von LAA-Okkludern in selektiven Patienten mit einer absoluten Kontraindikation für eine orale Antikoagulation.
- C Den Vergleich der Effektivität und Sicherheit der Therapie mit einem perkutanen LAA-Verschluss mit einer konservativen Therapie (medikamentös NOAC wenn vertretbar) in Patienten mit hohem Schlaganfall- und Blutungsrisiko, die nicht für eine dauerhafte orale Antikoagulation geeignet sind.
- D Die Effektivität des LAA-Verschlusses in verschiedenen Morphologien des LAA.
- E Die Sicherheit verschiedener postinterventioneller Therapie-schemata nach LAA-Verschluss (Dauer und Kombination verschiedener antithrombozytärer Therapiestrategien).