Kardiologie 2020 · 14:298–315

<https://doi.org/10.1007/s12181-020-00397-x>

Online publiziert: 22. April 2020

© Der/die Autor(en) 2020

U. Barth

Abteilung Medizinprodukte, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn, Deutschland

LAA-Okkluder versus orale Antikoagulation bei nonvalvulärem Vorhofflimmern in klinischen Studien: Wie ist die Evidenz?

Das linksatrikuläre Herzohr kann bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern in mehr als 50 % der Fälle eine Thromboemboliequelle z. B. für konsekutive Schlaganfälle werden [8]. So haben Patienten mit Vorhofflimmern ein ca. 3- bis 5-fach erhöhtes Risiko für einen zerebralen Insult in allen Altersklassen [23]. Bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern („nonvalvular atrial fibrillation“ [NVAF]) befanden sich 90 % der Thrombi und bei valvulärem Vorhofflimmern 57 % der Thrombi im linken Vorhofohr [26]. Die LAA-Verschluss-Systeme („left atrial appendage occluder“ [LAAO]) sind eine Therapieoption für Patienten zur Vermeidung von zerebralen Thromboembolien bei Vorhofflimmern neben der oralen Antikoagulation (■ Tab. 1). Nach Implantation des Watchman LAA-Okkluders (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) wird dieser mit Endothel bedeckt, sodass das linke Vorhofohr vollständig von dem Systemkreislauf separiert ist [34].

In den ■ Tab. 1, 2 und 3 gibt es Hinweise für die Indikationen und medikamentösen Therapien bei Anwendung von LAA-Okkludern, nähere Informationen enthalten die Gebrauchsanweisungen der Produkte. Das Watchman MP wird in Höhe oder distal des LAA-Ostiums nach transseptalem Einbringen implantiert. Die Implantation erfolgt unter Lokalanästhesie oder in Vollnarkose unter Verwendung von Kathetersystemen und transseptalen Einführschleusen im Herzkatheterlabor [13].

Randomisierte kontrollierte Studien mit Watchman und Warfarin bzw. Watchman-Register: Protect AF und Prevail-Studien bzw. CAP und CAP2-Register

Die beiden Watchman-Studien Protect AF (NCT00129545) und Prevail (NCT01182441) werden näher erläutert, da die Effekte des LAAO Watchman bzw. von Warfarin innerhalb einer Studie z. B. auf Thromboembolien (zerebrale Insulte), Mortalität (kardiovaskulär und gesamt) und Major-Blutungen bei randomisiertem Patientengut gut verglichen werden können. In beiden Fällen handelt es sich um prospektive Studien, in denen die Patienten jeweils 2:1 entweder zu Watchman MP oder Warfarin randomisiert wurden (Protect AF J. 2005–14 und Prevail J. 2010–17, ■ Tab. 3), die teilnehmenden Patienten waren für eine Langzeitbehandlung mit Warfarin geeignet (ClinicalTrials.gov). Es handelt sich um frühe Watchman-Studien, bei denen sich einige SAE-Inzidenzen (SAE engl. „serious adverse event“) von den Ergebnissen der späteren Register (z. B. CAP „Continued Access to Protect AF“ und CAP2-Register „Continued Access to Prevail“, nicht randomisiert) unterscheiden [12, 29].

Die Autoren Reddy et al. beschreiben einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Inzidenzen prozedur- oder MP-bezogener „sicherheitsrelevanter Ereignisse“, die innerhalb der ersten 7 Tage post Prozedur auftraten, im Vergleich der

Protect AF-Studie mit dem CAP-Register (7,7 % vs. 3,7 %) [29]. Die Prüfarzte des CAP-Registers hatten alle zuvor an der Protect AF-Studie teilgenommen, hingegen waren nicht alle Studienzentren der Protect AF-Studie an dem CAP-Register beteiligt [29]. Das Register hatte dieselben Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten und dasselbe Prozedur- und Behandlungsprotokoll wie die Protect AF-Studie [29].

Die an der Protect AF-Studie teilnehmenden Prüferzentren konnten weiterhin innerhalb des CAP-Registers Patienten mit dem Watchman MP implantieren („kontinuierlicher Zugang“) und Daten sammeln. Die Autoren Reddy et al. folgern, dass Lerneffekte bei den Prüfarzten („Lernkurve“) positive Auswirkungen auf die SAE-Inzidenzen (z. B. prozedurale SAEs wie zerebraler Insult, schwere Perikardergüsse) im Vergleich der Protect AF-Studie mit dem CAP-Register haben und es wahrscheinlich ist, dass sowohl das Implantatverfahren als auch das Medizinprodukt weiterentwickelt werden, um die Sicherheit des LAA-Verschlusses zu verbessern [29].

In die Protect AF-Studie wurden $n = 800$ Patienten (Studienzentren in Europa und den USA) eingeschlossen, davon $n = 707$ randomisiert ($n = 463$ in der Watchman-Gruppe und $n = 244$ in der Kontrollgruppe, $n = 241$ dieser Patienten mit Warfarin), die restlichen $n = 93$ Patienten waren in der „Roll-In“-Gruppe (mit Watchman MP, die Daten wurden aber nicht in die Ergebnisanalyse einbezogen) ([12], ClinicalTrials.gov).

Das Ziel der Studie war, die Noninferiorität der LAA-Okklusion mit dem Watchman MP im Vergleich mit einer Langzeit-Warfarin-Therapie zu zeigen.

In der Watchman-Gruppe wurde die Antikoagulation 45 Tage post Implantation mit Warfarin und ASS zur Vermeidung von größeren MP-Thromben durchgeführt mit anschließender TEE-Kontrolle (Beurteilung von MP-Stabilität, Peri-MP-Leckagen und MP-Thromben) [31]. Die Warfarin-Gabe wurde beendet, wenn entweder der LAA-Verschluss adäquat war oder nur ein geringer Peri-MP-Flow (Jet ≤ 5 mm) und kein MP-Thrombus nachweisbar waren. Nach Beendigung von Warfarin wurde eine duale Antiplättchentherapie („DAPT“) mit ASS und Clopidogrel (75 mg) bis zur 6-Monats-Kontrolle verabreicht, daran anschließend eine ASS-Gabe (z. B. lebenslang).

Bei einer unzureichenden LAA-Okklusion oder einem MP-Thrombus wurde die Warfarin-Gabe bis zur adäquaten Abdichtung des LAA oder zur Thrombusresolution fortgesetzt [31].

Für den primären Effektivitätspunkt (kombinierter Endpunkt inklusive aller Insulte, kardiovaskuläre/ungeklärte Mortalität und systemische Embolie) zeigte die Watchman-Gruppe (Follow-up-Dauer 5 Jahre) eine geringere Ereignisrate (2,24) als die Warfarin-Patienten (3,66), die Ereignisraten pro 100 Patientenjahre betrugen im Einzelnen für den ischämischen Insult 1,35 vs. 1,07, den hämorrhagischen Insult 0,16 vs. 1,06, systemische Embolie 0,16 vs. 0 und kardiovaskuläre/ungeklärte Todesfälle 1,03 vs. 2,32 [12, 27].

Reddy et al. berichten, dass die Ereignisraten des primären Sicherheitsempunkts beider Gruppen (inklusive Major-Blutung mit Transfusion oder intrakranieller Blutung, Insult in Zusammenhang mit der Prozedur, Perikarderguss mit Intervention oder prolongierter Hospitalisation, MP-Embolie) bei einer mittleren Follow-up-Dauer von 3,8 Jahren (s 1,7, „range“ 0–6,5 Jahre) ähnlich waren (Watchman 3,6 und Warfarin 3,1 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) [31]. Im Vergleich der Anteile der Patienten mit SAEs in beiden Gruppen gab es numerische Unterschiede zwischen

den Watchman- und Warfarin-Patienten (z. B. schwerer Perikarderguss 4,8 % vs. 0 %, Major-Blutung 4,8 % vs. 7,4 %, ischämischer Insult in Zusammenhang mit der Prozedur 1,3 % vs. 0 %, hämorrhagischer Insult 0,6 % vs. 4,0 %, MP-Embolisation 0,6 % nach einer mittleren Follow-up-Dauer von 3,8 Jahre p. Prozedur, ■ Tab. 5; [31]).

Die Prevail-Studie (nur in den USA) wurde mit einer geringeren Patientenzahl ($n = 407$, davon $n = 269$ Watchman, $n = 138$ Warfarin) durchgeführt (ClinicalTrials.gov). Für den primären Effektivitätspunkt (kombinierter Endpunkt inklusive aller Insulte, kardiovaskuläre/ungeklärte Mortalität und systemische Embolie, identisch mit dem Effektivitätspunkt der Protect AF-Studie) zeigte die Watchman-Gruppe eine höhere Ereignisrate (3,65 pro 100 Patientenjahre) als die Warfarin-Patienten (2,94 pro 100 Patientenjahre) nach 5 Jahren [27].

Im Hinblick auf die einzelnen SAE-Inzidenzen sind auch die Informationen zu dieser Studie in der Gebrauchsanweisung des Watchman MPs interessant, es gab z. B. eine Korrelation zwischen den Ereignissen „MP-Thrombus“ und einem konsekutiven, „ischämischen Insult“ [12].

Die Autoren Suradi et al. beurteilen für die Prevail-Studie im Hinblick auf den „ersten koprimary Effektivitätspunkt“ (Insult, kardiovaskulärer oder ungeklärter Todesfall oder systemische Embolie) nach 18 Monaten, dass die Studie den Nachweis der Nichtunterlegenheit (Noninferiorität) des Watchman MP gegenüber Warfarin nicht erbracht hat (0,064 Watchman vs. 0,063 Warfarin, Ratenquotient 1,07, 95 %-KI 0,57–1,89), und in Bezug auf den „zweiten koprimary Effektivitätspunkt“ (Insult oder systemische Embolie > 7 Tage post Randomisation), dass die Nichtunterlegenheit von Watchman erreicht wurde (0,025 Watchman vs. 0,020 Warfarin, Risikodifferenz 0,0053, 95 %-KI 0,0190–0,0273) [35].

Die Daten entsprechen den Studienergebnissen der Prevail-Studie gemäß ClinicalTrials.gov („study results“, NCT 01182441). Hier bleibt anzumerken, dass es sich bei der statistischen Auswertung nicht um eine frequentistische Nichtunterlegenheitsanalyse, sondern um eine

bayesianische Analyse handelt, die auch andere Studienergebnisse einbezieht. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass während der laufenden Studie der primäre Endpunkt geändert wurde (NCT 01182441, „Study Results-History of Changes“, ClinicalTrials.gov „archive“). Dies wird in der Publikation nicht erwähnt, wäre aber (auch im Hinblick auf Fragen einer verlässlichen Dateninterpretation) erwartet worden.

Die Resultate der Studien Prevail und Protect AF dienen der U.S. Food and Drug Administration (FDA) als Grundlage für die Marktzulassung des Watchman im März 2015 in den USA als Medizinprodukt „zur Reduktion des Risikos für Thrombembolien bei Patienten mit non-valvulärem Vorhofflimmern, die nicht für eine Langzeit-Antikoagulation geeignet sind“ [35].

Der Datenpool der Protect AF- und Prevail-Studien und ihren Registern („CAP“ und „CAP2“) wurde in einer Metaanalyse ($n = 2406$ Patienten) von den Autoren Holmes et al. ausgewertet. Diese ergab bei den mit Watchman MP implantierten Patienten im Vergleich mit der Warfarin-Gruppe numerisch geringere Ereignisraten von z. B. hämorrhagischen Insulten (0,15 vs. 0,96 Ereignisse/100 Patientenjahre) und kardiovaskulären/ungeklärten Todesfällen (1,1 vs. 2,3 Ereignisse/100 Patientenjahre), hingegen war die Rate ischämischer Insulte nach Watchman-Implantation höher (1,62 vs. 0,89 Ereignisse/100 Patientenjahre) [17]. Holmes et al. folgern, dass die erhöhte Rate ischämischer Insulte durch andere Insultursachen (nicht durch LAA-Okklusion vermeidbar) oder technisches MP-Versagen wie unvollständige LAA-Obliteration, zeitabhängiges Remodeling des LAA-Ostiums mit einer Leckage-Zunahme oder MP-Thromben bedingt sein könnte [17].

Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Leitlinie für die LAA-Okklusion

Gemäß der europäischen Leitlinie zum „Management von Vorhofflimmern“ aus dem Jahr 2016 kann die LAA-Okklusion mit einer Klasse-IIb-B-Empfehlung (Tab., S. 2921) zur Prävention von ze-

U. Barth

LAA-Okkluder versus orale Antikoagulation bei nonvalvulärem Vorhofflimmern in klinischen Studien: Wie ist die Evidenz?**Zusammenfassung**

Hintergrund. Die LAAO („left atrial appendage occluder“) haben bislang gemäß europäischer Leitlinie nur eine Klasse-IIb-B-Empfehlung zur Prophylaxe zerebraler Insulte bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern z. B. bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Langzeitgabe von oralen Antikoagulanzen, die der Goldstandard zur Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern mit einer Präferenz von NOAC („novel oral anticoagulants“) sind. Die Studie vergleicht die Sicherheit und Effektivität der LAA-Okkluder mit oralen Antikoagulanzen in klinischen Studien.

Methoden. Die Komplikationsraten (z. B. Blutungen, ischämischer Insult) in klinischen Studien mit LAAO bzw. oralen Antikoagulanzen wurden anhand einer Literaturanalyse (2010–19) und der BfArM-Datenbank (SAE-Meldungen) beurteilt.

Ergebnisse. In der Literaturanalyse sind die besonderen Risiken der LAAO (z. B. Perikarderguss) sichtbar. In einigen Watchman-Studien bestand ein reduziertes Risiko zerebraler Insulte vergleichbar mit Warfarin. Die Auswertung der BfArM-Datenbank (Watchman-Register mit beendetem 5-Jahres-Follow-up) zeigt z. B. einen Anteil der Patienten mit Medizinprodukt(MP)-Thrombus von 2,6 % für das Register ($n = 1$ dieser Patienten mit konsekutivem zerebralem Insult, mittlere Follow-up-Dauer des Registers 50,1 Monate). Der Anteil der Patienten mit ischämischem Insult bezogen auf die eingeschlossenen Patienten beträgt im Register 5,3 % (Ereignisrate 1,30 pro 100 Patientenjahre), mit hämorrhagischem Insult 0,7 % (Ereignisrate 0,17 pro 100 Patientenjahre), die kardiovaskuläre und

ungeklärte Mortalität 7,1 % (Ereignisrate 1,69 pro 100 Patientenjahre), und die gesamte Mortalität 17,8 % (Ereignisrate 4,27 pro 100 Patientenjahre).

Diskussion. Die LAAO bieten den Vorteil, dass nach ihrer Endothelialisierung z. T. auf Gerinnungshemmer verzichtet werden und dadurch ein Einsatz bei Patienten mit erhöhten Blutungsrisiken erfolgen kann. Die Studienbetrachtung (Analyse der BfArM-Datenbank und wissenschaftlichen Literatur) bestätigt die klinische Evidenz hinsichtlich einer insgesamt sicheren Anwendung des Watchman MP in klinischen Studien.

Schlüsselwörter

BfArM · Thromboembolie · Komplikationsraten · Zerebraler Insult · Watchman

LAA occluder versus oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation in clinical trials: What is the evidence?**Abstract**

Background. Left atrial appendage occluders (LAAO) so far have only a class II b B recommendation according to the European guideline for the prophylaxis of cerebral insults in nonvalvular atrial fibrillation, e.g. in patients with contraindications for long-term administration of oral anticoagulants, which are the gold standard for thromboembolic prophylaxis in atrial fibrillation with a preference for novel oral anticoagulants (NOAC). The study compared the safety and efficacy of LAAO with oral anticoagulants in clinical trials.

Methods. The complication rates (e.g. bleeding, ischemic insult) in clinical studies with LAAO and oral anticoagulants were assessed on the basis of a literature analysis (2010–2019) and the Federal Institute for

Drugs and Medical Devices (BfArM) database (serious adverse events, SAE reports).

Results. In the literature analysis the special risks of LAAO (e.g. pericardial effusion) are visible. In some Watchman studies there was a reduced risk of cerebral insults comparable to warfarin. The evaluation of the BfArM database (Watchman registry with completed 5-year follow-up) showed, for example, some of the patients with device related thrombus of 2,6% for the registry ($n = 1$ of these patients with subsequent cerebral insult, mean follow-up duration of the registry 50.1 months). The proportion of patients with ischemic insults in relation to the patients included in the registry was 5.3% (event rate 1.30 per 100 patient-years), with hemorrhagic insult 0.7% (event rate 0.17 per 100 patient-years), cardiovascular

and unexplained mortality 7.1% (event rate 1.69 per 100 patient-years) and total mortality 17.8% (event rate 4.27 per 100 patient-years).

Conclusion. The LAAO provide the advantage that after endothelialization anticoagulants can sometimes be dispensed with and can therefore be used in patients with increased bleeding risks. The study review (analysis of the BfArM database and scientific literature) confirmed the clinical evidence regarding an overall safe use of the Watchman MP in clinical studies.

Keywords

BfArM · Thromboembolism · Complication rates · Cerebral insult · Watchman

rebralen Insulten bei Patienten mit Vorhofflimmern und Kontraindikationen für eine Langzeitantikoagulation (z. B. mit einer vorherigen lebensbedrohlichen Blutung ohne eine reversible Ursache) erwogen werden [22].

Eine hohe Rate des Implantationserfolgs (98 %) und eine akzeptable, prozedurbezogene Komplikationsrate von 4 %

nach 30 Tagen wird in einem großen, neuen europäischen Register berichtet [11, 22], es handelt sich dabei um das EWOLUTION-Register. Des Weiteren steht darin, dass „angemessen gewogene, kontrollierte Studien dringend benötigt werden, um über den besten Gebrauch dieser Produkte zu informieren, inkl. LAAO bei Patienten, die in der

Tat ungeeignet für die OAK (orale Antikoagulation) sind, oder die einen Insult während der OAK erleiden, randomisierte Vergleiche von LAA-Okkludern mit NOAK und eine Bewertung der minimalen Antiplättchentherapie, die nach LAA-Okklusion akzeptabel ist“ [22].

Die amerikanische AHA/ACC/HRS-Leitlinie (J. 2014) zum „Management

Tab. 1 LAA-Okkluder („left atrial appendage occluder“ [LAAO]) mit CE-Kennzeichen

Produkte mit CE	Material/Design und Prozedur	Antikoagulation post Implantation	Hersteller
<i>LAAO (Clip-System) zur epikardialen Anwendung</i>			
AtriClip CE 2009, div. Produktvarianten, z. B. AtriClip PRO2 mit CE 2016 und Zulassung in USA [4]	Offen chirurg. Zugang; epikardiale Platzierung an LAA-Basis zur Exklusion des Blutflusses; konkomit. bei kardialen OPs	k. A. EXCLUDE ³ , CEASE AF ^a	AtriCure Inc., Mason, OH, USA
<i>Endo- und epikardiales Ligatursystem</i>			
LARIAT Surgical LAA Suture Delivery Device, CE 2015 [5, 35] LARIAT-RS™ 45 mm; LARIAT-RS™ 50 mm, CE 2019	Nahtverschlusssystem für offen chirurg. Eingriffe, Schlinge zur Ligatur Endoepekardiales Design LAA-Gr. bis zu 40/45/50 mm W, 20 mm H, 70 mm L; Sheath Size 14 Fr. [5, 35]	Keine OAK (Ligatur ohne Blutkontakt, daher für Pat. mit KI für OAK z. B. mit erhöhten Blutungsrisiken geeignet) [5, 35]; keine Fremdkörperkomplikationen (z. B. Embolisation, Koagulation) [5]	AtriCure Inc., Mason, OH, USA
<i>Endokardial perkutan transluminal implantierbare LAAO</i>			
Watchman First-Gen. CE 2005 In den USA zugelassen (seit J. 2015)	Selbst-expandierender Nitinol-Rahmen Verankerungshäkchen, PET-Schirm, transseptale Implantation, TEE zur LAA-Messung und Wahl der MP-Größe, Fluoroskopie und TEE zur prozeduralen Kontrolle MP-Größen 21, 24–33 mm, „single lobe“, Sheath Size 14 Fr. (äußerer Durchmesser) [35]	S. GA; Medik. gem. Empfehlungen Website Boston Scientific – DAPT (ASS, Clopidogrel) mind. 3 Monate p. Proz. (TEE-Kontrolle: Thrombus, Leckage?) in Abhängigkeit v. Blutungs- u. Insultrisiko; anschl. ASS mind. 1 J. bzw. dauerhaft – (NOAK + ASS 45 d. anschl. DAPT (Clopidogrel + ASS) mind. 3 Mo., anschl. ASS mind. 1 J. – Orale Antikoagulation z. B. (NOAK postimpl. in Komb. mit ASS mind. 3 Mo. (TEE) in Abhängigkeit v. Blutungs- und Insultrisiko, anschließend ASS mind. 1 J. oder dauerhaft – Ggf. geringere DAPT-Dauer (6 Wo. p. Impl., TEE: Thrombus, „peri-device jet“ >5 mm?), anschl. ASS dauerhaft [37]	Boston Scientific, Marlborough, MA, USA
Watchman FLX – Zunächst CE 2015 u. Marktrückruf in J. 2016 wg. erhöhter Inzidenz v. MP-Embolien (2,9%) [25] – Nach CE 03/2019 Vermarktung des NG Watchman FLX – „Ongoing“ Pinnacle FLX IDE FDA-Zulassungsstudie	Atraumatisches, geschlossenes Ende mit radiopakem Marker, reduzierte Länge erlaubt Implantation in flachere LAA; 2 Sets J-Anker; bei proximaler Fläche des MP wurde das exponierte Metallgeflecht reduziert, um die Endothelialisierung zu fördern und die Thrombusformation postimpl. zu verringern MP-Gr. 20, 24–35 mm [32]	S. GA; DAPT – Pinnacle FLX IDE-Studie, n = 458 Patienten NCT 02702271 – Lt. Sponsorinformation (Website Boston Scientific) ist ein europäisches Watchman FLXlibi-lity-Register geplant	Boston Scientific, Marlborough, MA, USA
Amplatzer Amulet 2 nd Gen. (des ACP), CE 01/2013 [3, 35] Post-Market Study (Amulet PMS) [24] ClinicalTrials.gov Id.: NCT02447081 MP Amplatzer Amulet LAAO ersetzt den Amplatzer Cardiac Plug „ACP“ ACP: CE 2008	Prox. Positionierung unabhängig von distaler Anatomie oder Existenz multipler Lobi; Komponenten (Korpus und Scheibe) zur kompl. LAAO; Rückholung u. Repositionierung möglich MP-Gr. 16–34 mm, Sh. Size 12–14 Fr. [1, 3, 35]	S. GA – Antikoagulation in der Amulet-Studie: ASS 81–100 mg + VKA (INR 2–3)/NOAK oder ASS 300–325 mg + Clopidogrel 75 mg (DAPT überwiegend 3 Mo.) [7, 24]; anschl. dauerhaft ASS 300–325 mg (falls im TEE kein Thrombus/„gap“ 6 Wo. nach Impl. am LAAO); wenn Leckage >5 mm: (NOAK u. ASS 81–100 mg [7] – Bei Patienten mit sehr hohem Blutungsrisiko ggf. 3 Mo. DAPT oder NOAK (reduzierte Dosis), TEE, ggf. Beendigung nach 3 Mo. gem. Nutzen-Risiko-Abwägung [7] – Ggf. geringere DAPT-Dauer (ASS 100 mg u. Clopid. 75 mg) bis 6 Wo., dann TEE-Evaluation 6 Wo. postimpl.: wenn kein „peri-device jet“ >5 mm oder „DRT“ anschl. ASS [37]	Abbott Lab., Abbott Park, IL, USA

Tab. 1 (Fortsetzung)

Produkte mit CE	Material/Design und Prozedur	Antikoagulation post Implantation	Hersteller
WaveCrest WaveCrest 1.2 CE 09/2013 WaveCrest 1.3 Keine Zulassung in USA [3] Rückruf WaveCrest Okkludersystem 32 mm, Kat.nr. WCR1523 im 05/2018 (s. Kundeninfo unter www.bfarm.de)	Nitinol-Rahmen, „single lobe“, MP-Gr. 22, 27, 32 mm, 15 Fr. Sheath [3] Front: Anteil wird im Ostium freigesetzt u. außerhalb der Delivery Sh. bewegt, sodass die Delivery Sh. nicht in den LAA platziert werden muss; Vor- teil, wenn LAA zu klein, um MP größerer Tiefe (z. B. Watchman, ACP) zu implantieren [35]	S. GA; DAPT Seit 01/2018 WaveCrest Investigational device exemption (IDE) trial in USA (n = 1250 Pat.) Randomisierte Studie WaveCrest vs. von der FDA zugelassenem LAAO bei nicht für chronische OAK geeigneten Pat.	Biosense Webster Inc., Johnson & Johnson comp., Irvine, CA, USA
Ultrasport LAA Okkluder; CE 2015 Ultra-Close „first-in-human“ study	(S. Website Cardia Inc.) Duales, artikulierendes Zentrum, Anpassung an LAA-Anatomien; Rückholung möglich, MP-Gr. 16–32 mm, Sh. Size 10–12 Fr. [35]	S. GA	Cardia Inc., Eagan, MN, USA
LAmbre; CE 2016 Keine Zulassung in USA [3] LA-EU-01 Studie ^a (n = 61 Pat.); Phase-3-Studie (Europa, China)	(S. Website Lifetech) Selbst expandierendes Nitinol-Gewebe, „Schirm u. Scheibe“, Anker, komplette Rückholung möglich; MP Gr. 16–38 mm; Sh. Size 8–10 Fr. [3]	S. GA	Lifetech Scientific Co., Ltd., Shenzhen, Guangdong, China
Occlutech – Zunächst CE 2016 u. Marktrückruf 09/2016 – Wird nicht mehr vertrieben	Occlutech-LAA-Okkluder sind nicht mehr auf dem Markt	–	Occlutech Int. AB, Helsingborg, Schweden
Ultrasail CE 2016, keine Zulassung in USA [3]	Selbst expandierendes Nitinol, „Lobus und Scheibe“, Anker, multidirektional beweglich; MP-Gr. 16–32 mm; Sh. Size 10–12 Fr. [3]	S. GA; DAPT	Cardia Inc., Eagan, MN, USA

ASS Acetylsalicylsäure, *BfArM* Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, *CE* Conformité Européenne, *DAPT* Duale Anti-Plättchen-Therapie, *div.* diverse, *DRT* „device-related thrombus“, *FDA* U.S. Food and Drug Administration, *Fr.* French, *GA* Gebrauchsanweisung, *Gen.* Generation, *Gr.* Größen, *Kat. nr.* Katalognummer, *KI* Kontraindikationen, *MP* Medizinprodukt, *Mo.* Monate, *NG* „next generation“, *NOAK* Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien, *OAK* orale Antikoagulantien, *Pat.* Patienten, *p.* Proz. post Prozedur, *postimpl.* post Implantation, *PET* „polyethylene terephthalate“, *S.* siehe, *Sh.* „sheath“, *TEE* Transösophageale Echokardiographie, *Wo.* Wochen

^aQuelle: ClinicalTrials.gov

von Patienten mit Vorhofflimmern“ gibt der oralen Antikoagulation bei Patienten mit nonvalvulärem Vorhofflimmern und vorherigem Insult, TIA oder CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 eine Klasse-IA-Empfehlung bei Antikoagulation mit Warfarin bzw. eine Klasse-IB-Empfehlung bei Verwendung von NOAK-Optionen (Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban, S. 2077–78; **Tab. 5**; [20]).

In der Leitlinie (**Tab. 5**) sind weitere Empfehlungen für eine risikobasierte, antithrombotische Therapie (z. B. „Bridging“) bei Vorhofflimmern unter Berücksichtigung von individuellen Patientenbedingungen enthalten.

Im fokussierten Update (J. 2019) der amerikanischen AHA/ACC/HRS-Leitlinie wird unter Pkt. 4.4.1 (perkutane LAAO, S. e135) darauf hingewiesen, dass die orale Antikoagulation die bevorzugte Präventionstherapie hinsichtlich zerebraler Insulte für die meisten Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Insultrisiko bleibt. Dennoch bietet das Watchman MP eine Alternative für Patienten, die wegen einer Blutungsneigung oder geringer Medikamententoleranz oder Adhärenz schlechte Kandidaten für eine orale Langzeitantikoagulation sind [21]. Die perkutane LAA-Okklusion erhält eine Klasse-IIb-B-NR („nonrandomized“ [NR]) Empfehlung, „die perkutane LAA-Okklusion kann bei Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Insultrisiko, die Kontraindikationen für eine Langzeit-Antikoagulation haben, in Betracht kommen“ (Tab., S. e135; [11, 17, 18, 21, 28, 31]).

SAE-Meldungen an das BfArM

In der Abteilung Medizinprodukte des BfArM wird neben einer Genehmigung von klinischen Prüfungen gemäß den Vorgaben des Medizinproduktegesetzes (MPG) sowie der Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV) eine Risikobewertung der eingehenden SAE-Meldungen in klinischen Prüfungen durchgeführt, die gem. § 3 Abs. 5 der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV) durch die Sponsoren gemeldet werden. Zunächst hat der Prüfer oder Hauptprüfer dem Sponsor gem. § 3 Abs. 4 MPSV jedes

Tab. 2 LAAO ohne CE

Produkt ohne CE	Material/Design	Antikoagulation post Implantation	Klin. Studie	Hersteller
<i>Epikardiales Ligatursystem</i>				
Sierra Ligation	Nahtsystem zur LAA-Ligatur (Schlinge) mit epikardialen Zugang; MP-Gr.: „single-size“ Sheath Size 20 Fr. [3]	k. A.	LASSO-AF ^a „feasibility“ study J. 2017–24 (<i>n</i> = 30 Pat. in USA, CA) NCT02583178	Aegis Medical Innov. Inc., Vancouver, CA

Fr. French, Gr. Größe, k.A. keine Angaben, MP Medizinprodukt, Pat. Patienten

^aQuelle: ClinicalTrials.gov

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in klinischen Prüfungen zu melden. Dabei sind die Meldefristen gem. § 5 MPSV zu beachten (z. B. unverzügliche Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen durch den Prüfer oder Hauptprüfer an den Sponsor). Ab dem Geltungsbeginn sind die gesetzlichen Regularien gem. den Vorgaben der „MDR“ (Medical Device Regulation; Verordnung [EU] 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates über Medizinprodukte zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung [EG] Nr. 178/2002 und der Verordnung [EG] Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates) sowie (ab dem 26.05.2022) gemäß der Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission zu beachten. In Art. 80 der „MDR“ und den §§ 63, 64 des Medizinprodukte-Durchführungsgesetzes (MPDG) sind die Meldepflichten für bei klinischen Prüfungen auftretende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse definiert. Das Bundeskabinett hat am 06.11.2019 den Entwurf des Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetzes (MPEUAnpG) zur Anpassung des nationalen Medizinprodukterechts an die Vorgaben der neuen EU-Verordnungen (EU 2017/745 und 2017/746) beschlossen.

Material und Methoden

Das Ziel der Arbeit ist es, die Sicherheit der auf dem Markt befindlichen LAA-Okkluder in klinischen Studien und Registern bei nonvalvulärem Vor-

hofflimmern im Vergleich mit oraler Antikoagulation durch eine Literaturanalyse und eine Auswertung von SAE-Meldungen der BfArM-Datenbank (z. B. Inzidenzen ischämischer Insult, kardiovaskuläre Mortalität) zu untersuchen. Dabei werden auch die Patienteneinschlusskriterien in den Studien (■ Tab. 3 und 4) betrachtet. Das Watchman MP ist der am besten in diversen Studien und Registern untersuchte LAA-Okkluder, daher wurden wegen der großen Studienzahl nur Watchman-Studien mit Patientenzahlen $n \geq 150$ gelistet (■ Tab. 3).

Bei einigen LAAO (z. B. Ultrasept, cardia Inc., Eagan, MN, USA) gibt es weniger Studien mit geringen Patientenzahlen, sodass Studien auch mit Patientenzahlen ≤ 150 aufgeführt sind; insgesamt wurde eine Studienauswahl getroffen (■ Tab. 3, 4 und 5). Die Datenbank ClinicalTrials.gov der U.S. National Library of Medicine enthält weitere, umfassende Informationen zu klinischen Prüfungen (z. B. Endpunkte etc.).

Die wissenschaftliche Literatur zu Studien und Registern mit endokardial perkutan transluminal implantierbaren LAAO wie Watchman und Amplatzer Amulet (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) bzw. zu chirurgisch anwendbaren LAAO z. B. epikardialen Clip-Systemen wie AtriClip (AtriCure Inc., Boston, MA, USA) im Zeitraum 2010–2019 wird analysiert. Die Ergebnisse werden mit den Komplikationsraten (z. B. zerebrovaskuläre Ereignisse) des Watchman MP exemplarisch von einem Watchman-Register (Datensätze aller beteiligten Länder) der BfArM-Datenbank nach einer Auswahl der SAEs verglichen. Die Studien- bzw. Registerauswahl wird danach getroffen, ob gut

auswertbare Datensätze (z. B. beendetes Langzeit-Follow-up) vorliegen. Da das ACP-Register (Start im Jahr 2008 vor dem Beginn der gesetzlichen Genehmigungspflicht klinischer Studien durch das BfArM im Jahr 2010) und die Amplatzer Amulet Post-Market-Studie (nicht genehmigungspflichtig) in der BfArM-Datenbank nicht registriert sind, werden sie beispielsweise nicht verwendet.

In vielen in Deutschland laufenden Studien mit LAA-Okkludern der BfArM-Datenbank ist die letzte Follow-up-Untersuchung nicht durchgeführt, die Daten der Endpunkte sind nicht durch die Sponsoren ausgewertet und unterliegen noch der Vertraulichkeit. Das ausgewertete Watchman-Register (BfArM-Datenbank) ist beendet, und es liegen Daten bis zu dem 5-Jahres-Follow-up (mittlere Follow-up-Dauer von 50,1 Monaten) post Prozedur vor. Bei der Registeranalyse wird eine Auswahl hinsichtlich der SAEs und der klinischen Endpunkte getroffen, z. B. werden aus Vertraulichkeitsgründen nicht publizierte Studiendaten (z. B. die primären Sicherheitsendpunkte in allen FUP-Intervallen, die Gesamtinzidenz der Blutung „major“ bei Studienabschluss) aus der BfArM-Datenbank nicht genannt.

Die medikamentösen Therapien nach LAA-Okkluder-Implantation (■ Tab. 1 und 3) und bei MP-Thrombus werden beschrieben mit einem Ausblick auf neuere Entwicklungen (z. B. NOAK nach der LAAO-Prozedur) auf diesem Gebiet. Nach einer Betrachtung der Studien und Register in der Literatur und der Watchman-Registeranalyse (BfArM-Datenbank) wird diskutiert, bei welchen Indikationen die LAA-Okkluder im Vergleich mit oralen Antikoagulanzen derzeit im klinischen Gebrauch zur

Tab. 3 Klinische Studien und Register, nur Watchman oder Watchman FLX bzw. mit Kontrollgruppe medik. Therapie

Watchman Studien/Register	Patienten (n)	Studienzentren	Studien-dauer (J)	Follow-up	Patientengut (Inklusionskrit. z. B. Alter in J.)	Bildgeb.	Antikoagulation	Outcome Studie LAEO
Protect AF ^a Watchman (n = 463) vs. Warfarin (n = 244) (2:1); „outcome analysis“ ohne Roll-in Pat. NCT00129545	800 davon n = 93 Roll-in Arm	62, CZ, DE, US	2005–14	30 d–5 J	≥ 18; paroxysm., persist. oder permanentes NV-AF, CHADS ₂ score ≥ 1; geeignet für Langzeit-Warfarin	TEE 45 d, 6, 12 Mo. [29]	Post Impl. 45 d Warfarin u. ASS (81 bis 325 mg); TEE: Peri-device jet ≤ 5 mm, kein DRT? Anschl. Clopid. 75 u. ASS bis 6 Mo.; ASS [31]	Noninferiorität d. LAEO vgl. mit Warfarin in Bezug auf Prävention Insulte/system. Embolie/kardiovaskuläre Mortalität; höhere numerische Komplikationsrate [29]
CAP Register beendet nicht random. [12, 19, 29]	566	26, DE, US	2008–15	45 d–5 J	S. Protect AF, paroxysm., persist. oder perm. NV-AF, CHADS ₂ score ≥ 1	k. A.	k. A.	Kein zerebraler Insult mit Prozedurbezug [29]
CAP2-Register ^a nicht random. [12] NCT01760291	578	47, US	2012–19	45 d–5 J	S. Prevail	k. A.	k. A.	k. A.
ASAP ^a Watchman NCT00851578	150	4, CZ, DE	2009–13	30 d–2 J	≥ 18; paroxysm., persist. oder perm. NV-AF, kontraindiz. für Antikoagulation mit Warfarin, CHADS ₂ score ≥ 1	TEE 3, 12 Mo [30]	6 Mo Clopidogrel oder Ticlopidin und ASS n. Implantation Anschl. nur ASS [30]	Sichere Implantation; Anwendung ohne Antikoagulation mit Warfarin [30]
Prevail ^a Watchman (n = 269) vs. Warfarin (n = 138) (2:1) [12] NCT01182441	407	41, US	2010–17	30 d–5 J	≥ 18; paroxysm., persist. oder perm. NV-AF, CHADS ₂ score ≥ 2 oder 1 u. ein weiterer Risikofaktor; geeignet für Langzeit-Warfarin; geeignet zur Lösung von einer Warfarin	TEE 45 d, 6, 12 Mo [12]	S. Protect AF [35]	18 Mo. erster koprimär. Effektivitätseckpunkt („composite of stroke, systemic embolism and cardiovascular/unexplained death“) 0,064 Watchman vs. 0,063 Warfarin [35]
EWOLUTION ^a Register (beendet), Watchman [9, 11] NCT01972282	1025	47, Europa RU etc	2013–18	30 d–2 J	≥ 18 (ca. 51 % der Pat. waren ≥ 75 J.); CHA ₂ DS ₂ -VASC score u. HAS-BLED score von 0 bis ≥ 5 [11]	TEE, CT [9]	Postprozedurale Antikoagulation: VKA 16 %, NOAK 11 %, DAPT 60 %, SAPT 7 %, keine Antikoagulation 6 % [9]	99,7 % d. Pat. ohne Leaks (> 5 mm) [9]
Watchman trial ^a Watchman versus NOAK (Rivaroxaban) NCT02549963	200	CN	2015–17	45 d–2 J	≥ 18; paroxysm., persist. oder perm. NV-AF; geeignet für Langzeit-Th. mit Rivaroxaban, CHA ₂ DS ₂ -VASC score ≥ 2	k. A.	NOAK (Rivaroxaban) in der Kontrollgruppe K. A. zur Antikoagulation in der Prüfgruppe	k. A.
Watchman NESTED SAP ... analysis from LAEO Registry (NCDR) data [15]	2000	k. A. Anzahl Stud. zentren, USA	2016–19	45 d–2 J	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
ASAP-TOO ^a (2:1) Watchman u. DAPT versus SAPT oder keine medik. Th. NCT02928497	888	99, BE, DE, US, CA etc	2017–23	30 d–5 J	≥ 18; paroxysm., persist. oder perm. NV-AF, Pat. nicht geeignet für OAK geeignet für ASS/Clopid. CHA ₂ DS ₂ -VASC score ≥ 2	TEE 45 d, 12 Mo [15]	MP-Gr.: ASS (75–100 mg) und Clopidogrel 75 mg bis 3 Mo. post Impl., anschl. ASS bis 12 Mo. post Impl. [15]	–

Tab. 3 (Fortsetzung)							
Watchman Studien/Register	Patienten (n)	Studien-zentren	Studien-dauer (J)	Follow-up	Patientengut (Inklusionskrit. z. B. Alter in J.)	Bildgeb.	Antikoagulation
Pinnacle FLX ^a Watchman FLX Einarmige Studie NCT02702271	458	29, US	2018–21	7 d–2 J	≥ 18; paroxysm., persist. oder perm. NV-AF CHADS ₂ score ≥ 2 oder CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 3	TEE 12 Mo	Warfarin, APT
OPTION ^a Watchman FLX vs. OAK (mit Zulassung, z. B. NOAK) nach AF-Ablation NCT03795298	1600	„Multi-center“, US	2019–21	30 d–3 J	≥ 18; Pat. mit Katheterablation wg. NV-AF 90 bis 180 d vor Random. oder gepl. klin. indiz. Katheterablation innerhalb 10 d vor Random.; CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 für Männer und ≥ 3 für Frauen	TEE	OAK (NOAK, Warfarin)
ASS Acetylsalicylsäure, Clopid. Clopidogrel, CT Computertomographie, d „days“, DAPT Duale Anti-Plättchen-Therapie, DRT „device related thrombus“, Inklusionskriterien, k. A. keine Angaben, kardiomedik. kardiomedikamentös, Kontraindiz. kontraindiziert, Mo. Monate, NOAK Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen, OAK orale Antikoagulanzen, Pat. Patienten, paroxysm. paroxysmal, perm. permanent, persist. persistierend, post Impl. post Implantation, random. randomisiert, SAPT singuläre Antiplättchentherapie, system. systemisch, TEE Transösophageale Echokardiographie, Th. Th. Therapie ^a Quelle: ClinicalTrials.gov							

Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern leitliniengerecht angewendet werden.

Ergebnisse

Die Literaturanalyse der Studien zeigt, warum die LAAO nur unter bestimmten Bedingungen (z. B. Kontraindikation für eine orale Langzeitantikoagulation) zur Prophylaxe zerebraler Insulte bei NV-AF eingesetzt werden.

Nach Anwendung des chirurgisch genutzten, epikardialen Ligatursystems AtriClip (AtriCure Inc., Mason, OH, USA) traten bestimmte kardiale Komplikationen auf, z. B. AV-Block komplett 10 %, Aortendissektion 1,43 %, Kammerflimmern 1,43 % und erworbener VSD 1,43 % (Anteil der Patienten mit SAE 2 Jahre post Prozedur, EXCLUDE-Studie, [Tab. 5](#)) (ClinicalTrials.gov).

Hiervon unterscheiden sich die medizinproduktspezifischen und prozeduralen Risiken des endokardial perkutan transluminal implantierbaren Watchman MPs, welches das am besten in klinischen Studien und Registern untersuchte LAAO ist, z. B. die SAE-Inzidenzen von MP-Thrombus („device related thrombus“ [DRT], Anteil der Patienten mit MP-Thrombus in Bezug auf implantierte Patienten) 3,9 % in Protect AF 5 Jahre post Prozedur [12], 2,6 % in CAP nach einer mittleren FUP-Zeit von 50,1 Monaten post Prozedur und 3,9 % im CAP2-Register nach einer mittleren FUP-Zeit von 50,3 Monaten [19], MP-Embolisation z. B. 0,6 % 5 Jahre post Prozedur in Protect AF [12], Perikarderguss z. B. 2,8 % (mit Perikardtamponade) 5 Jahre post Prozedur und 4,8 % nach einer mittleren FUP-Dauer von 3,8 Jahren (s = 1,7 Jahre) in Protect AF [12, 31], ischämischer Insult z. B. 5,2 % nach 5 Jahren in Bezug auf implantierte Patienten in Protect AF [12], im CAP-Register Ereignisrate ischämischer Insulte 1,30 (Ereignisse pro 100 Patientenjahre, 30 Ereignisse bei 566 Patienten „enrolled“) nach einer mittleren FUP-Dauer von 50,1 Monaten [19] und Major-Blutungen (non-prozedural), z. B. Rate 2,7 pro 100 Patientenjahre im EWOLUTION-Register 2 Jahre post Prozedur [10].

Tab. 4 Klinische Studien und Register mit diversen LAA („left atrial appendage“-) Okkludern

Studien	Patienten (n)	Studien- zentren (n)	Studien- dauer (J)	Follow-up	Patientengut (Inklusionskriterien, z. B. Alter in J.)	Bildgeb.	Sponsor
<i>Klinische Studien und Register mit chirurgisch anwendbaren LAAO und Verfahren, teilw. in Komb. mit z. B. LAAO, medikamentöser Therapie u. Ablation</i>							
EXCLUDE [®] AtriClip LAA Exclusion System; Studie zur Bewertung der Sicherheit u. Effektivität d. MP (FDA); ClinicalTrials.gov Id.: NCT 00779857	70	7, US	2008–11	30 d–1 J	≥ 18; CHADS ₂ score > 2, konkom. kardiochirurg. Eingriff (z. B. Mitralf- oder Aortenklappen-Repair, PFO, ASD), anamn. AF, voriger zerebr. Insult, Ausschluss LAA-Thrombus	TEE, CT	AtriCure Inc., Mason, OH, USA
LAAOS III [®] , LAA-Okklusion durch Naht und/oder chirurg. Klammernahtinstrument oder LAA-Okkluder Kontrollgr.: z. B. medik. Th., random. NCT01561651	4812	1, CA	2012–22	30 d–4 J	≥ 18, Historie von AF oder Vorhofflattern, klin. Indikation für kardiochirurg. Prozedur mit kardiopulm. Bypass, CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2	k. A.	Population Health Research Inst., Hamilton, CA
Amaze trial [®] , LAA-Ligatur mit Lariat MP u. anschl. PVI-Katheterablation; Kontrollgr.: AF nur mit PVI-Katheterablation behandelt; (2:1) random. (FDA); NCT02513797	600	60, US	2015–21	30 d–1 J	18–80; persist. oder langfristiges NV-AF; Pat. refraktär oder intolerant gegenüber mind. 1 antiarrhythm. Medikament (KI.I oder III), daher für eine Katheterablation vorgesehen	TEE	AtriCure Inc., Mason, OH, USA
CEASE-AF [®] , AtriCure Bipolar Syst. vs. AtriClip PRO LAA Exclusion System vs. endokardiale Katheterablation ... (2:1) random.; NCT02695277	210	12, CZ, DE, NL, PL, UK	2015–20	k. A.	18–75 J; Historie v. symptom., persist. AF u. LA > 4 cm oder langfristig persist. AF; Pat. refraktär oder intolerant gegenüber mind. 1 antiarrhythm. Medik. (KI.I oder III)	k. A.	AtriCure Inc., Mason, OH, USA
ATLAS [®] , AtriClip Gillinov-Cosgrove™ LAA Exclusion System Kontrollgr. Antikoagulation Th. (2:1) random.; NCT02701062	562	23, USA	2016–19	30 d–1 J	≥ 18; Pat. mit konkom. kardiochirurg. Eingriff, kein dokum. präop. AF; Ausschluss LAA- oder LA-Thromben; CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 und HAS-BLED score ≥ 2	TEE, Dopp- ler	AtriCure Inc., Mason, OH, USA
<i>Klinische Studien und Register mit endokardial/perkutan transluminal implantierbaren LAAO</i>							
ACP multicenter registry Amplatzer Cardiac Plug [36]	1047	22, k. A.	2008–13	6–25 Mo	Mittleres Pat.alter 75 ± 8; paroxysm., persist. oder perm. NV-AF; mittl. CHADS ₂ score 2,8 ± 1,3 (m, s), CHA ₂ DS ₂ -VASc score 4,5 ± 1,6 (m, s), HAS-BLED score 3,1 ± 1,2	TEE, Dopp- ler	k. A.
LAARGE [®] , LAAO-Register Germany Diverse LAAO, z. B. Watchman (43,7 %), ACP (27,8 %), Amplatzer Amulet (25,5 %), andere LAAO (3,0 %) [14] NCT02230748	643	37, DE [14]	2014–17	30 d–1 J (optional bis 5 J)	77 J. (Mittelwert); paroxysm., persist. oder perm. VHF, CHADS ₂ -VASc score 4,5, HAS-BLED score 3,9 (m) CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 bei 90 % d. Pat. u. HAS-BLED score ≥ 3 bei 90 % d. Pat. 8,4 % der Pat. erhielten bei Entlassung eine Komb. OAK u. SAPT, 86,7 % DAPT [14]	k. A.	Stiftung Institut f. Herzinfarktfor- schung, Ludwigswi- ghafen am Rhein, DE
Amulet PMS [®] Amplatzer Amulet Post-Market Study nicht randomisiert; NCT02447081	1088	51, AU, BE, CL, DE etc	2015–18	30 d–2 J	≥ 18; paroxysm., persist. oder perm. NV-AF CHA ₂ DS ₂ -VASc score 4,2 ± 1,6 (m, s) HAS-BLED score 3,3 ± 1,1 (m, s) [24]	k. A.	Abbott Medical Devices, Santa Clara, CA, USA
Prague-17 [®] Amplatzer Amulet oder Watchman Kontrollgr. NOAK (1:1) random. NCT02426944	400	CZ	2015–20	30 d–2 J	≥ 18; Historie von signifikanter Blutung (z. B. mit Hospitalisa- tion oder Intervention); kardioembolisches Ereignis während Antikoagulation; CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 3 und HAS-BLED score ≥ 2	TEE, CT	Charles Universi- ty, Prag, CZ

Tab. 4 (Fortsetzung)

Studien	Patienten (n)	Studien-zentren (n)	Studien-dauer (J)	Follow-up	Patientengut (Inklusionskriterien, z. B. Alter in J.)	Bildgeb.	Sponsor
Amulet IDE ^a Amplatzer Amulet vs. Watchman (1:1) random. NCT02879448	1878	119, AU, CACH DE, DK, ES, IT, NL, PT, US	2016–23	45 d–5 J	≥18; paroxysm., persist. oder perm. NV-AF, keine rheumat. Mitralklappenerkrankung, CHADS ₂ -score >2 oder CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥3, geeignet f. Kurzzeit-Warfarin Th., nicht geeignet f. Langzeitantikoagulation	TEE, Dopp- ler	Abbott Medical Devices, Santa Clara, CA, USA
Catalyst ^a , Amplatzer Amulet vs. NOAK (1:1) random.; NCT04226547	2650	k. A.	2020–29	k. A.	≥18; paroxysm., persist. oder perm. NV-AF CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥3 etc.	k. A.	Abbott Medical Devices, Santa Clara, CA, USA
CLASS ^a Canadian Left Atrial Appendage Closure Study; Ultrasept MP (single arm trial) NCT03133806	30	CA	2017–18	k. A.	Paroxysm., persist. oder perm. NV-AF, CHADS ₂ score ≥1; gepl. DAPT-Dauer 45 d, Pat. nicht für Langzeit-Antikoag. geeignet	TEE	Cardia Inc., Ea- gan, MN, USA
WAVECREST 2 trial ^a Coherex WaveCrest vs. Watchman (1:1) random.; NCT03302494	1250	k. A., AU, US	2017–25	30 d–5 J	≥18; paroxysm., persist. oder perm. NV-AF, CHADS ₂ score ≥2 oder CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥3	k. A.	Coherex Medical, Salt Lake City, UT, USA
STROKE-CLOSE ^a Amplatzer Amulet vs. medik. Th. (z. B. VKA, NOAK, Antipättchenth.) bzw. keine antithromb. Th. (2:1) random.; NCT02830152	750	2, SE	2017–30	45 d–10 J	≥18; paroxysm., persist. oder langfristiges NV-AF, CHA ₂ DS ₂ -VASc score >2; intrakran. Hämorrhagie innerhalb von 6 Mo. u. ≥4 Wo. vor Enrollment; postimpl. 45 d ASS mit/ ohne Clopidogrel, ASS mind. 6 Mo. postimpl	TEE, Dopp- ler	Karolinska Uni- versity Hospital, Stockholm, SE
Initial Multicenter Experience Ultraseal MP [2]	126	15, CA, Europa	2015–18	45 d–10 Mo	Pat. Alter 75 ± 8 J., HAS-BLED score 4 ± 1 (m, s), CHA ₂ DS ₂ -VASc score 5 ± 2 (m, s)	TEE, ICE	Cardia Inc., Ea- gan, MN, USA
CLOSURE-AF ^a LAAO (CE-mark.) vs. medik. Th. nach ärztl. Entscheidung z. B. NOAK/VKA; (1:1) random. NCT03463317	1512	26, DE	2018–23	k. A.	≥18; AF, CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2 Hohes Blutungsrisiko unter OAK oder Kontraindikation für (N)OAK, z. B. HAS-BLED sc. ≥3, vorige intrakran. Blutung etc	TEE	Charité Univer- sitätsmedizin, Berlin, DE

AF „atrial fibrillation“, *anamn.* anamnestisch, *antiarrhythm.* antiarrhythmisch, *Antikoag.* Antikoagulation, *CT* Computertomographie, *d „days“*, *DAPT* Duale Anti-Plättchen-Therapie, *dokum.* dokumentiert, *intrakran.* intrakraniell, *gepl.* geplant, *ICE* „Intracardiac Echocardiography“, *J.* Jahre, *k. A.* keine Angaben, *kardiopulm.* kardiopulmonal, *klin.* klinisch, *konkom.* konkomitant, *Komb.* Kombination, *Kontrollgr.* Kontrollgruppe, *LA* „left atrium“, *m* Mittelwert, *Mo.* Monate, *mind.* mindestens, *medik.* medikamentös, *mittl.* mittlerer, *NOAK* Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen, *OAK* orale Antikoagulanzen, *Pat.* Patienten, *paroxysm.* paroxysmal, *perm.* permanent, *persist.* persistierend, *random.* randomisiert, *rheumat.* rheumatisch, *s* Standardabweichung, *SAPT* singuläre Antiplättchen-therapie, *TEE* Transösophageale Echokardiographie, *teilw.* teilweise, *Th./th.* Therapie

^aQuelle: ClinicalTrials.gov

Tab. 5 SAEs („serious adverse events“) in exemplarischen Studien und Registern mit endokardialen und epikardialen LAA-Okkludern („left atrial appendage occluder“) [LAAO]

Studie u. MP Zeit bis Erfassung SAE-Daten	Studien- dauer (J)	Indikation u. MP-Erfolg (%)	Mortalität (Pat. mit LAAO, %)	TIA/zerebr. Insult (Pat. mit LAAO, %)	Vergleich Kontrollgr./ Medik. Th. (Inzidenzen SAEs %)	Auswahl studienspezifische SAEs (Anteil d. Patienten mit SAEs %)
<i>Datenanalyse exemplarische Studie, epikardiales Clip-System</i>						
1. EXCLUDE ^a AtriClip 2 J p. Proz.	2008–11 n = 70	k. A. techn. Erfolg	„All-cause“ 1,43	Zerebrovask. Ereignis- se 1,43	–	Blutung 10 AV-Block komplett 10 Aortendissektion 1,43 Lungenembolie 1,43 Kammerflimmern 1,43 VSD (erworben) 1,43
<i>Datenanalyse exemplarische Studien und Register, diverse endokardial perkutan transluminal implantierbare LAAO</i>						
1. LAARGE Register Prozedurale Daten MP-Namen s. Tab. 4 ; diverse LAAO [14]	2014–17 ^a n = 638 [14]	Historie v. Blutung 86 Kontraind. OAK 34 Pat.wunsch 25 Stroke/TIA 28 Andere 3 Techn. Erfolg 97,6	„All-cause“ 0,31 „Prozedur sicher, vergleichsweise geringe Risiken“	Zerebrovask. Ereignis- se 0,16 (TIA/zerebr. Insult)	– In Lit. [14] keine Differenzierung der SAE-Inzidenzen nach Art d. LAAO, nur Gesamtinzidenzen SAEs	Dislokation Implantat 1,0 Leckage neben MP 5,3 Links-Rechts-Shunt 5,6 <i>Prozedurale Komplikationen:</i> Blutung (moderat/schwer) 2,5 Myokardinfarkt 0,16 Perikarderguss 3,9 Reanimation (intraproz.) 0,6 Leistenhämatom 2,5 In-Hospital-Mortalität 0,3
2. ACP multi-center registry Amplatzer Cardiac Plug [36]	2008–13 n = 1047 Mittl. FUP-Zeit 13 Mo. (6–25 Mo.)	Historie v. Major-Blutung 47 Stroke/TIA 39 Hohes Blut.risik. 35 Techn. Erfolg 97,3	„All-cause“ 4,2 1 J. p. Proz	TIA/zerebr. Insult 1,8 Zerebrale Insulte 0,9 Während FUP Reduktion jährl. Insult-Risiko 81 % ≥ 1 J. FUP	–	Major-Blutung 2,1 (jährl. Rate; 28 p. 1.349 Pat.j.) Thromboembolien 2,3 (jährl. Rate; 31 p. 1349 Pat.j.) DRT (periprozed.) 0,29
3. Amulet PMS ^a Amplatzer Amulet Post-Market Study 1 J p. Proz. [24]	2015–18 n = 1088 Mittl. FUP-Zeit 11,1 (±2,6 Mo.)	Historie v. Major-Blutung 72 Kontraind. OAK 83 Techn. Erfolg 99	„All-cause“ 8,4 Kardiovask. 4,9 – Davon mit „Zusammenhang zu MP“ n = 2	TIA (jährl. Rate) 0,9 Ischäm. Insult 2,9 (jährl. Rate; n = 29) Davon n = 9 bei Pat. mit DAPT n = 4 bei Pat. mit OAK n = 16 bei Pat. mit ASS	–	Major-Blutung (jährl. Rate) 10,3 MP Thrombus (jährl. Rate) 1,7 Kein erhöhtes Risiko „DRT“ für Pat. ohne antithromb. Medik. bei Entlassung Perikardergüsse/Tamp. 1,65 (jährl. Rate) Zus. zu Proz./MP

Tab. 5 (Fortsetzung)

Studie u. MP Zeit bis Erfassung SAE-Daten	Studien- dauer (J)	Indikation u. MP-Erfolg (%)	Mortalität (Pat. mit LAO, %)	TIA/zerebr. Insult (Pat. mit LAO, %)	Vergleich Kontrollgr./ Medik. Th. (Inzidenzen SAEs %)	Auswahl studienspezifische SAEs (Anteil d. Patienten mit SAEs %)
<i>Datenanalyse exempl. Watchman-Studien- und Register</i>						
1. Protect AF	3,8 J p. Proz. Mittl. FUP-Dauer (s = 1,7 J.) [31]	2005–14 n = 707 random., n = 463 Watchman n = 244 Warfarin	Techn. Erfolg 88,1	Watchman Gr. „All-cause“ 12,3 (3,2 pro 100 Pat.) Kardiovask. 3,7 n = 17 von 463 Pat. (1,0 Ereignisse pro 100 Pat.)	Warfarin Gr. „All-cause“ Mortalität 18,0 Kardiovask. Mortalität 9,0 n = 22 von 244 Pat., (2,4 Ereign./100 Pat.) Zerebr. Insult 8,2 (2,2 Ereign./100 Pat.)	Major-Blutung Watchman 4,8 Major-Blutung Warfarin 7,4 MP-Embolisation 0,6 Perikarderguss „serious“ 4,8 (Watchman-Gr.) Insult hämorrhag. Warfarin 4,0
	5 J p. Proz		„All-cause“ 12,7 Kardiovask. (und unge- kl.) Mort. 4,1 [12] (1,03 Ereignisse pro 100 Pat.) [27]	Zerebr. Insult (gesamt) 5,8 – Ischäm. 5,2 – Hämorrhag. 0,6 TIA 1,1 [12]	„All-cause“ Mortalität 18,0 Kardiovask. (u. ungeklärte) Mortalität 9,0 [12] (2,32 Ereignisse pro 100 Pat.) [27] Zerebr. Insult 8,2 – Ischäm. 4,1 – Hämorrhag. 4,1 TIA 0 [12]	Gastrointestinale Blutung Watchman 5,6 Gastrointestinale Blutung Warfarin 9 MP-Embolisation 0,6 (n = 3 Pat., n = 4 SAEs) DRT (Bezug implantierte Pat.) 3,9 Perikarderguss u. kard. Tamp. Watchman 2,8 Perikarderguss u. kard. Tamp. Warfarin 0 [12]
2. CAP2-Reg.	1 J p. Proz [12] Mittl. FUP-Zeit 50,3 Mo. [19]	2012–19 n = 579 [12]	Techn. Erfolg 94,3 [19]	Ischäm. Insult 1,0 TIA 0,3 [12] Ischäm. Insult 8,1 Hämorrhag. Insult 0,3 [19]	–	Major-Blutung 2,2 DRT (Bezug impl. Pat.) 2,2 [12] DRT (nach mittl. FUP 50,3 Mo. u. Bezug impl. Pat.) 3,9 [19]
3. EWOLU- TION Register	≥11 Mo. FUP 91 % d. Pat. [9]	2013–18 n = 1025 enrolled	Indikation gem. europ. Leitlinie Techn. Erfolg 98,5	„All-cause“ 9,8 1 J p. Proz. kardiovask. Mortali- tät 1,8 Mortalität 7 d 0,4	–	Major-Blutung 2,6 (Rate; Ereignisse pro 100 Pat.) MP Thrombus 3,7 – nicht korreliert mit medik. Th.
	2 J. p. Proz. [10]		Mortalität (ges.) 15,8 Mortalität kardio- vask. 4,5 Mortalität nonkardio- vask. 7,4 Mortalität unknown/ bleed. 3,9	Insult ischäm. Rate 1,3 pro 100 Pat. TIA/system. Embolie 2,3	–	Major-Blutung (non-proz.) 4,6 DRT (n = 34 v. 835 mit LAA-Bildgebung kon- trollierte Pat.) 4,1
4. WASP Register Proz. u. n. 1 J [33]	2014–19 ^a n = 201	Techn. Erfolg 98 [33]	„All-cause“ 0,5 (Zusammenhang mit MP/Prozedur, n. 1 J) Mortalität (1 J) 5,1	Zerebr. Insult (n. 30d) 0 TIA/system. Embolie/ zerebr. Insult (n. 1 J) 2,1 (k. A. zur Inzidenz DRT)	–	Major-Blutung (n. 1 J) 3,9 Gastrointest. Blutung (n. 1 J) 2,5 MP-Embolisation (n. 30d) 0 Perikarderguss prozedural 1 Komplikationsrate (n. 7 d) 3,5

antithromb. antithrombotisch, *bleed.* „bleeding“, *Blut. risik.* Blutungsrisiko, *d „days“*, *DRT* „device-related thrombus“, *Ereign.* Ereignis, *FUP* Follow-up, *Gr.* Gruppe, *hämorrhag.* hämorrhagisch, *intraproz.* in-
traprozedral, *ischäm.* ischämisch, *J.* Jahre, *jährl.* jährlich, *k. A.* keine Angaben, *kard. Tamp.* kardiale Tamponade, *kardiovask.* kardiovaskulär, *Kontraind.* Kontraindikation, *Komb.* Kombination, *Lit.* Literatur,
medik. medikamentös, *mittl.* mittlere, *Mo.* Monate, *MP* Medizinprodukt, *p. Proz.* post Prozedur, *Pat. j.* Patientenjahre, *s* Standardabweichung, *SAE* „serious adverse event“, *system.* systemisch, *techn.* technisch,
Th. Therapie, *TIA* transitorische ischämische Attacke, *VSD* Ventrikelseptumdefekt, *zerebr.* zerebral, *zeberovask.* zerebrovaskulär, *Zus.* Zusammenhang
^aQuelle: ClinicalTrials.gov

Die Analyse der prozeduralen Daten des in Deutschland durchgeführten LAARGE-Registers durch Brachmann (dabei erfolgte keine Differenzierung zwischen den SAE-Inzidenzen der einzelnen MP), das diverse LAAO, z. B. Watchman, ACP und Amplatzer Amulet, beinhaltet, zeigt weitere Komplikationen der endokardial perkutan transluminal implantierbaren LAAO z. B. intraprozedurale Reanimation 0,6 %, Leckage neben dem MP 5,3 % und Links-Rechts-Shunt 5,6 % (■ Tab. 5; [14]).

Die Ergebnisse des Watchman FLX („next generation“ [NG]) in den beiden derzeit in den USA laufenden Studien OPTION und PinnacleFLX (geplantes Studienende jeweils Jahr 2021) und dem in Europa kürzlich begonnenen Watchman FLXibilty-Register stehen noch aus.

Inzwischen sind für das Amplatzer Amulet MP, welches im klinischen Gebrauch das Amplatzer Cardiac Plug (ACP) ersetzt, erste Daten aus der Amplatzer Amulet Post-Market-Studie (Jahre 2015–18, 1-Jahres-Daten von $n = 1088$ Patienten) publiziert (■ Tab. 5; [24]). Diese Studie wird von dem Sponsor (Abbott Medical Devices, USA) auch als multizentrisches, prospektives Register unter „Real-world“-Bedingungen bezeichnet. Darin betragen die jährlichen Inzidenzen für die „All-cause-Mortalität“ 8,4 %, Major-Blutungen 10,3 %, Perikarderguss- oder Perikardtamponade 1,7 % und MP-Thromben 1,7 % [24]. Die jährliche ischämische Insultrate in der Amplatzer Amulet Post-Market-Studie beträgt 2,9 % (im Vergleich zu der vorausgesagten Ereignisrate 57 % Reduktion) [24].

In diesem Zusammenhang sind der $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ score ($4,2 \pm 1,6$, Mittelwert m und Standardabweichung s) und der HAS-BLED score ($3,3 \pm 1,1$; bei 78 % der Patienten ≥ 3) der rekrutierten Patienten erwähnenswert [24].

In der Amplatzer Amulet PMS konnte bei einer Patientenpopulation mit vorbestehenden, hohen Blutungsrisiken auf eine DAPT oder OAK kurz nach der Implantation verzichtet werden [24].

Die jährliche Rate ischämischer Insulte des EWOLUTION-Registers beträgt 1,1 % (Rate 1,15, Ereignisse pro 100 Patientenjahre) und die Inzidenz aller Insul-

te im ACP-Register 0,9 % (mittlere FUP-Zeit 13 Monate, IQ range 6 bis 25 Monate) (■ Tab. 5; [9, 36]). Ein bewertender Vergleich der genannten Inzidenzen ist aufgrund diverser Unterschiede der Studien bzw. Register (z. B. Zusammensetzung des Patientenguts, postprozedurale, medikamentöse Therapien) aber nicht möglich.

In der Amulet PMS-Studie z. B. erhielten bei stationärer Entlassung 11,2 % der Patienten OAK (6,6 % Komb. mit SAPT/DAPT; 4,6 % nur OAK), DAPT 57,6 %, SAPT 22,5 %, andere antithrombotische Medikation 6,6 %, keine antithrombotische Therapie 2,1 % [24] und im EWOLUTION-Register direkt postprozedural 27 % OAK (16 % VKA und 11 % NOAK), DAPT 60 %, SAPT 7 % und 6 % keine Antikoagulation [9].

Hinsichtlich der mittleren HAS-BLED Scores in der Amplatzer Amulet Post-Market-Studie ($3,3 \pm 1,1$, m, s), dem ACP-Register ($3,1 \pm 1,2$) und EWOLUTION-Register ($2,3 \pm 1,2$) und der jährlichen Blutungsraten (z. B. 10,3 % in der Amulet PMS-Studie, 2,6 % im EWOLUTION-Register) gibt es ähnliche Differenzen (■ Tab. 5; [9, 24, 36]).

Die Prague-17-Studie ($n = 400$ Patienten, Beginn Jahr 2015, Vergleich von Amplatzer Amulet und Watchman MP mit NOAK-Therapie) wird wahrscheinlich im Jahr 2020 beendet sein, und eine weitere, randomisierte Studie „Amulet IDE“ ($n = 1878$ Patienten, Vergleich Amplatzer Amulet und Watchman MP) läuft bis Ende des Jahres 2023 (■ Tab. 4) (ClinicalTrials.gov).

In Protect AF beträgt nach 5 Jahren z. B. die Mortalität („all-cause“) bei Watchman MP 12,7 % und in der Warfarin-Gruppe 18 % (■ Tab. 5; [12]). Die Ereignisrate (pro 100 Patientenjahre) des ischämischen Insults ist bei Watchman MP (1,3) im Vergleich zu Warfarin (1,1) geringfügig erhöht, es gibt eine Korrelation zwischen MP-Thromben und dem Auftreten des ischämischen Insults [12]. Die Ereignisrate (pro 100 Patientenjahre) des hämorrhagischen Insults in der Protect AF-Studie ist bei Watchman MP (0,2) im Vergleich mit Warfarin (1,1; 5-Jahres-Ergebnisse) wegen der beendeten Antikoagulation geringer [12].

In der Prevail-Studie war in der Warfarin-Gruppe eine geringe Rate ischämischer Insulte (1,68 Watchman vs. 0,73 Warfarin, Ereignisraten pro 100 Patientenjahre) nach 5 Jahren [27] bei einem mittleren $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ score von $4,0 \pm 1,2$ (m u. s) auffällig [17, 27]. Die Mortalität (kardiovaskular/ungeklärt nach 5 Jahren) war in der Watchman-Gruppe geringfügig niedriger als in der Warfarin-Gruppe (1,79 Watchman vs. 1,98 Warfarin, Ereignisraten pro 100 Patientenjahre), die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre hämorrhagischer Insulte war nach 5 Jahren 0,18 in der Watchman vs. 0,54 in der Warfarin-Gruppe [27].

Nach einer Metaanalyse der 5-Jahres-Ergebnisse der beiden Watchman-Studien Protect AF und Prevail-Studie folgern die Autoren Reddy et al., dass mit dem Watchman MP eine Prävention zerebraler Insulte bei NVAF vergleichbar mit Warfarin feststellbar ist, mit zusätzlichen Reduktionen von Major-Blutungen (insbesondere hämorrhagischer Insulte) und der Mortalität [27]. In der Metaanalyse war die Rate ischämischer Insulte oder systemischer Embolien numerisch höher in der Watchman-Gruppe im Vergleich mit Warfarin (1,6 vs. 0,95, Ereignisraten pro 100 Patientenjahre), ein Großteil des Unterschieds wurde abgeschwächt, wenn prozedurbezogene Insulte ausgeschlossen wurden [27].

Seither sind auch einige, überwiegend prospektive LAAO-Register in Bezug auf die Daten zu Sicherheit und Effektivität des Watchman MP, Amplatzer Cardiac Plug und Amplatzer Amulet ausgewertet (■ Tab. 5).

Die beiden Register „CAP“ (prospektiv, Studiendauer 2008–15 inklusive 5 Jahre FUP, 26 Studienzentren mit voriger Teilnahme an Protect AF [12, 29]) und „CAP2“ (prospektiv, Studiendauer 2012–19 inklusive 5 Jahre FUP, 47 Studienzentren, kontinuierlicher Zugang zu dem Watchman MP während der Datenanalyse, Berichterstattung und Überprüfung [„Review“] der Prevail Pivotal Studien „Pre-Market Application“ durch die FDA), inkludierten zusammen insgesamt 1144 Patienten (■ Tab. 3) (ClinicalTrials.gov).

Tab. 6 Primärer Effektivitätseffizienzpunkt und primärer Sicherheitseffizienzpunkt mit Ereignissen; Watchman-Register (BfArM-Datenbank)

Endpunkte mit zugehörigen Ereignissen	Rate pro 100 Pat.j. (n Ereignisse/Pat.j.)	95 %-KI (Konfidenzinterv.)	Anteil d. Patienten mit SAEs (%) nach mittlerer FUP-Dauer von 50,1 Mo. p. Prozedur (n Ereignisse/566 Pat. enrolled)
<i>Techn. Implantationserfolg (erfolgreiche Impl./Pat. enrol.)</i>	k. A.	k. A.	94,3 (n = 534)
<i>Primärer Effektivitätseffizienzpunkt</i>	3,1 (70/2292,5)	2,4–3,9	12,4 (n = 70)
1. Kardiovaskuläre/ungeklärte Mortalität	1,7 (40/2363,2)	1,2–2,3	7,1 (n = 40)
2. Insulte (gesamt)	1,5 (34/2296,0)	1,1–2,1	6,0 (n = 34)
3. Insulte (ischämisch)	k. A.	k. A.	5,3 (n = 30)
4. Insulte (hämorrhagisch)	k. A.	k. A.	0,7 (n = 4)
5. Systemische Embolie	k. A.	k. A.	0,2 (n = 1)
<i>Primärer Sicherheitseffizienzpunkt</i>	3,1 (66/2160,9)	2,4–3,9	11,7 (n = 66)
6. All-cause-Mortalität	4,3 (101/2363,0)	3,5–5,2	17,8 (n = 101)
7. Gastrointestinale Blutung	1,4 (33/2363,0)	k. A.	8,1, n = 46 Pat., davon sind n = 33 als prim. Sicherheitsereignis bewertet
8. Perikarderguss mit kard. Tamponade (bis 7 d p. Proz.)	0,3 (7/2363,0)	k. A.	1,2 (n = 7)
9. Ereignisse (andere) d. primären Sicherheitseffizienzpunkts (z. B. respiratorische Insuffizienz)	0,2 (5/2363,0)	k. A.	0,9 (n = 5)
10. MP-Embolie	0,04 (1/2363,0)	k. A.	0,2 (n = 1)
11. Ventrikuläre Tachyarrhythmie	0,08 (2/2363,0)	k. A.	0,4 (n = 2)
12. Kardiale Perforation	0,04 (1/2363,0)	k. A.	0,2 (n = 1)
13. Kraniale Blutung	0,04 (1/2363,0)	k. A.	0,2 (n = 1)
14. Blutung (andere)	0,3 (6/2363,0)	k. A.	1,1 (n = 6), wurden als primäre Sicherheitsereignisse bewertet; zusätzliche Inzidenzen „Major-Blutungen“ lt. finalem Studienbericht
15. Pseudoaneurysma	0,08 (2/2363,0)	k. A.	0,4 (n = 2)
16. Anämie (mit Transfusion)	0,04 (1/2363,0)	k. A.	0,2 (n = 1)

d. der/des, *enrol.* „enrolled“, *FUP* Follow-up, *k.A.* keine Angaben, *Impl.* Implantationen, *Konfidentinterv.* Konfidenzintervall, *Mo.* Monate, *Pat.* Patienten, *Pat. j.* Patientenjahre, *p. Prozedur* post Prozedur, *Techn.* Technischer

Das CAP-Register hat eine Rate des zusammengesetzten primären Effektivitätseffizienzpunkts von 3,05 pro 100 Patientenjahre (mit den einzelnen Ereignisraten pro 100 Patientenjahre Mortalität kardiovaskulär oder ungeklärt 1,69, ischämischer Insult 1,30, hämorrhagischer Insult 0,17 und systemische Embolie 0,04), und die Inzidenz der MP-Thromben beträgt 2,6 % (n = 14/534 implantierten Patienten) [19].

Einige SAE-Inzidenzen des CAP 2-Registers 1 Jahr post Prozedur [12] bzw. nach einer mittleren FUP-Zeit von 50,3 Monaten [19] sind in der [Tab. 5](#) enthalten, z. B. die SAE-Inzidenzen 1 J. post Prozedur nonkardiovaskuläre Mortalität 0,3 %, ischämischer Insult 1,0 %, hämorrhagischer Insult 0 %, Major-Blutung 2,2 % [n = 13 von 579 rekrutierten Patienten], MP-Thrombus 2,2 % [n = 12 von 545 implantierten Patienten]) [12].

Für das CAP2-Register beträgt die Rate des zusammengesetzten primären Effektivitätseffizienzpunkts 4,80 pro 100 Patientenjahre (mit den einzelnen Ereignisraten pro 100 Patientenjahre Mortalität kardiovaskulär oder ungeklärt 2,92, ischämischer Insult 2,20, hämorrhagischer Insult 0,09 und systemische Embolie 0,09), die Inzidenz der MP-Thromben ist 3,9 % (n = 21/545 implantierten Patienten, nach mittlerer FUP-Zeit von 50,3 Monaten), und die technische Erfolgsrate ist 95,2 % [19].

Im WASP-Register (Watchman MP) gibt es 30 Tage post Prozedur keine zerebralen Insulte, nach 1 Jahr beträgt die Inzidenz von zerebralen Insulten/TIA/systemischen Embolien 2,1 %, die Mortalität (gesamt) in Zusammenhang mit MP bzw. Prozedur 0,5 %, die Mortalität (gesamt) 5,1 % und die Inzidenz von Major-Blutungen 3,9 % [33].

Insgesamt bestätigen die Registerdaten (CAP, CAP2, EWOLUTION und WASP) die Daten der Metaanalyse [17] der Protect-AF- und Prevail-Studien und zeigen hinsichtlich der Sicherheit die typischen Komplikationen des transkatheterial implantierbaren Watchman MPs (z. B. in Bezug auf MP-Thromben).

Die im EWOLUTION-Register behandelten Patienten haben im Vergleich einen hohen, mittleren CHA₂DS₂-VASC score (4,5 ± 1,6, m. u. s.) und HAS-BLED score (2,3 ± 1,2; bei 40 % der Patienten ≥ 3) [9, 10]. Nach 2 Jahren beträgt die Mortalität gesamt 15,8 % (kardiovaskulär 4,5 %, nonkardiovaskulär 7,4 %, Mortalität in Zusammenhang mit Blutungen 1,0 %, Mortalität unbekannter Ursache 2,9 %), die Inzidenz der nonprozeduralen Blutungen major 4,6 % (Ereignisrate 2,7 pro 100 Patientenjahre) und der MP-Thromben 4,1 %, nur bei einem Patienten

Abb. 1 ◀ Ereignisraten des Registers (ausgewählte SAEs, nur Watchman MP), BfArM-SAE-Datenbank. BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, p. Prozedur post Prozedur, SAEs serious adverse events (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)

ten mit Insult (und LAA-Bildgebung) lag ein MP-Thrombus vor [10]. Ein Zusammenhang zwischen der Intensität der Antikoagulation während der ersten 3 bis 6 Monate und der Präsenz von MP-Thromben wurde nicht festgestellt [10].

BfArM-SAE-Datenbank, Ergebnisse des Watchman-Registers im Vergleich mit Protect AF

Die Ergebnisse der Auswertung der BfArM-SAE-Datenbank sind in der **Tab. 6** und in **Abb. 1** dargestellt, es erfolgte eine Auswahl der wichtigsten SAEs (z. B. Mortalität kardiovaskulär oder unbekannt und gesamt, Insult ischämisch bzw. hämorrhagisch und MP-Thromben). Für die Auswertung des Datensatzes des Watchman-Registers wurden die Abschlussdaten der 5-Jahres-Visite (mittlere Follow-up-Dauer 50,1 Monate) verwendet, die bereits publiziert sind und daher nicht als vertraulich eingestuft werden (zu den FUP-Zeiten 2 und 4 Jahre wurden nur wenige SAEs berichtet).

Der Anteil der Patienten mit ischämischem Insult bezogen auf die eingeschlossenen Patienten beträgt im Watchman-Register 5,3 % (Ereignisrate 1,30 pro 100 Patientenjahre) und ist im Vergleich in der Protect AF-Studie 5,2 % ähnlich (Ereignisrate 1,3 pro 100 Patientenjahre, Watchman-Arm, **Tab. 5**; [12]), des hämorrhagischen Insults (Ereignisrate 0,17 pro 100 Patientenjahre) im Register 0,7 % (im Vergleich in der Protect AF-Studie 0,6 % im Watchman-Arm, Ereignisrate 0,2 pro 100 Patientenjahre)

[12] und der gastrointestinalen Blutung 8,1 % (Ereignisrate 1,39 pro 100 Patientenjahre). Die kardiovaskuläre und ungeklärte Mortalität (Register) beträgt 7,1 % (Ereignisrate 1,69 pro 100 Patientenjahre) und die All-cause-Mortalität 17,8 % (Ereignisrate 4,27 pro 100 Patientenjahre), weitere Informationen zu den Endpunkten zugehörigen SAEs sind in **Tab. 6** enthalten.

Der technische Implantationserfolg beträgt 94,3 %. Der Anteil der Patienten mit MP-Thrombus beträgt im betrachteten Register 2,6 % (Patienten mit MP-Thromben in Bezug auf alle implantierten Patienten; davon $n = 1$ zerebraler Insult mit näherem zeitlichem Zusammenhang zu „DRT“, die meisten MP-Thromben wurden während der ersten 12 Monate im TEE festgestellt). Im Vergleich beträgt in der Protect AF-Studie in der Watchman-Gruppe die kardiovaskuläre und ungeklärte Mortalität 4,1 % (Ereignisrate 1,0 pro 100 Patientenjahre), die All-cause-Mortalität 12,7 % (Ereignisrate 2,17 pro 100 Patientenjahre), der Anteil der Patienten mit gastrointestinaler Blutung 5,6 % (vs. 9 % bei den mit Warfarin behandelten Patienten, Ereignisraten 1,18 pro 100 Patientenjahre bei Watchman vs. 0,99 pro 100 Patientenjahre bei Warfarin) und mit MP-Thromben 3,9 % (in Bezug auf alle implantierten Patienten) 5 Jahre post Prozedur (**Tab. 5**; [12]).

Dabei ist es interessant, dass der Beginn des ausgewerteten Watchman-Registers zeitlich nach dem Beginn der Protect AF-Studie liegt, in dem Register und der Protect AF-Studie ein Bezug

der MP-Thromben zu konsekutiven, zerebralen Insulten besteht und eine Verringerung des Anteils von Patienten mit MP-Thromben (Register) im Vergleich mit der Protect AF-Studie nachweisbar ist. Im Watchman-Register der BfArM-Datenbank gab es selten MP-Embolien (0,2 % nach 5 Jahren).

Medikamentöse Therapie nach LAA-Okkluder-Implantation und bei LAAO-Thrombus („DRT“)

Die Evidenz für eine optimale medikamentöse Therapie nach LAAO-Anwendung ergibt sich aus der Auswertung von klinischen Studien und Registern (z. B. Protect AF, ASAP, ASAP-TOO, Prevail, EWOLUTION-Register, LAAOS III, ATLAS, STROKE-CLOSE, CLOSURE-AF, **Tab. 3**, **4** und **5**). Nach Analyse der 3-Monats-Ergebnisse des EWOLUTION-Registers (postprozedurale Therapien, s. **Tab. 3**) folgern die Autoren Bergmann et al., dass die 3 am häufigsten angewendeten medikamentösen Therapien (VKA, DAPT, NOAK) sicher und effektiv nach Watchman-Implantation und die niedrigen Inzidenzen von DRT („device related thrombus“) und Blutungen bei NOAK verglichen mit VKA und DAPT (postprozedural) konsistent erscheinen, auch bei Berücksichtigung der Differenzen der Gruppen hinsichtlich $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, HAS-BLED scores oder in Bezug auf die für die orale Antikoagulation nicht geeigneten Patienten [6].

In Europa wird derzeit bei über der Hälfte der LAAO-Eingriffe postproze-

dural eine DAPT für 3 Monate durchgeführt, unter dieser medikamentösen Therapie beträgt die Inzidenz für „DRT“ ca. 2–4 % [7]. Die Thrombusbildung ist insbesondere in den ersten 6 Wochen postprozedural bei noch nicht abgeschlossener LAAO-Endothelialisierung erhöht [7]. Bergmann et al. beschreiben eine 3-monatige DAPT (ASS und Clopidogrel) nach LAAO (z. B. Watchman, Amulet), anschließend eine dauerhafte ASS-Monotherapie, wenn im TEE zu diesem Zeitpunkt kein Thrombus am LAAO nachweisbar ist. Bei akutem Koronarsyndrom und Vorhofflimmern lautet das Schema nach LAAO 12 Monate ASS und Ticagrelor (DAPT), danach ASS-Monotherapie.

Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko kann 3 Monate post-implant nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung und TEE-Kontrolle (Leckage >5 mm, Thrombus?) die Plättchenhemmung oder NOAK-Gabe ggf. komplett beendet werden [7]. Wenn ein suboptimales Implantationsergebnis, LAAO-Thrombus oder spezifische Risikofaktoren vorliegen, muss ggf. eine dauerhafte Therapie mit DAPT oder NOAK erfolgen [7].

Nach dem EHRA/EAPCI-Expertenkonsens-Bericht zur katheterbasierten LAA-Okklusion (Update) wird 6 bis 12 Wochen nach LAA-Verschluss eine Beurteilung des LAAO (z. B. Leckage, Thrombus?) entweder durch TEE oder CCTA (engl. „cardiac computed tomography angiography“) empfohlen, ggf. auch eine Wiederholung nach 12 Monaten (oder später) [16].

Weise et al. berichten über positive Ergebnisse bei geringer DAPT-Dauer (6 Wochen, anschließend ASS) nach Implantation von diversen LAAO, die Thromboembolie- und Thromboembolierate erschien nicht erhöht, und die erwartete jährliche Blutungsrate („Major-Blutungen“) war reduziert [37].

Diskussion

Gemäß der europäischen Leitlinie zum „Management von Vorhofflimmern“ hat die orale Antikoagulanzien-Gabe bei Vorhofflimmern zur Thromboembolieprophylaxe in Abhängigkeit von dem CHA₂DS₂-VASc score und dem Ge-

schlecht eine Klasse-IA-Empfehlung mit einer Präferenz von NOAK (Tab., S. 2920), Ausnahmen für eine NOAK-Gabe sind z. B. Patienten mit mechanischen Herzklappen oder einer moderaten bis schweren Mitralklappenstenose, bei denen VKA indiziert sind [22]. Diese Empfehlung ist u. a. auf die effektive Reduktion der Inzidenzen des zerebralen Insults unter oraler Antikoagulanzien-Gabe ohne die bei den LAAO bestehenden, prozeduralen Risiken (z. B. Perikardtamponade, „DRT“ etc.) zurückzuführen. Die bewährten LAA-Okkluder (z. B. Watchman [Boston Scientific, Marlborough, MA, USA], Amplatzer Amulet [Abbott Laboratories, IL, USA]) eignen sich unter bestimmten Bedingungen zur Prophylaxe von zerebralen Insulten bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern, wenn sie leitliniengerecht (z. B. bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Langzeittherapie mit oralen Antikoagulanzien, Klasse-IIb/B-Empfehlung lt. dieser europäischen Leitlinie aus dem Jahr 2016) [22] und gemäß ihren Indikationen in der Gebrauchsanweisung (z. B. bei Komplikationen unter OAK wie Blutungen, Embolien, Unverträglichkeit oder geringer Medikamentenadhärenz bei OAK, erhöhte Sturzneigung) angewandt werden.

Im fokussierten Update (Jahr 2019) der amerikanischen AHA/ACC/HRS-Leitlinie gibt es ebenfalls eine nachrangige Klasse-IIb-B-NR-Empfehlung für perkutane LAAO zur zerebralen Insultprophylaxe bei Vorhofflimmern (s. Tab., S. e135). Darin steht, dass die perkutane LAAO als Behandlungsoption für Patienten mit Vorhofflimmern, erhöhtem Insultrisiko und Kontraindikationen für eine Langzeitantikoagulation erwogen werden können. Hier bleibt auch das überlegene Sicherheitsprofil einiger NOAK im Vergleich mit Warfarin bei der Insultprophylaxe mit Antikoagulanzien zu erwähnen (S. e134) [21].

Ein Vorteil der LAAO besteht darin, dass nach Endothelialisierung der LAAO z. T. auf Gerinnungshemmer verzichtet werden und dies sich positiv für Patienten mit erhöhten Blutungsrisiken auswirken kann. In Bezug auf den LAAO Amplatzer Amulet (Abbott Laboratories, IL, USA) MP („NG“) wurden in der laufenden Am-

platzer Amulet PM-Studie positive Studienergebnisse in Bezug auf die SAE-Inzidenzen 1 Jahr post Prozedur publiziert [24].

Die vorliegende, gesamte Betrachtung durch Analyse der Ergebnisse des Watchman-Registers der BfArM-Datenbank sowie die Auswertung der Watchman-Studien und Register in der wissenschaftlichen Literatur, bestätigt die klinische Evidenz hinsichtlich einer insgesamt sicheren Anwendung des von den LAAO bislang am meisten untersuchten Watchman (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) MPs in klinischen Studien.

Es ist eine mögliche Limitation, dass bei den LAAO aufgrund der Vielzahl der Studien eine Studienauswahl getroffen wurde (z. B. bei Watchman MP erfolgte eine Fokussierung auf Studien ≥150 Patienten, dadurch keine Berücksichtigung der kleineren Watchman-Studien).

Sicherlich ist es interessant, wie sich die neue Generation sämtlicher LAAO in Bezug auf die MP-spezifischen Risiken (z. B. MP-Thromben), Implantationstechniken (prozedurale Komplikationsraten) und die Effektivität (z. B. zerebrale Insulte und systemische Embolien) auch im Langzeit-Follow-up (z. B. Pinnacle FLX, europäisches Watchman FLXibility-Register, Amulet IDE-Studie) bewähren wird. Aufgrund der unterschiedlichen Studienarten (Evidenzgrade, Langzeitdaten fehlen teilweise) ist es zu früh, Aussagen zu Vergleichen der einzelnen LAAO zu treffen.

Derzeit werden in größeren, laufenden Studien und Registern die LAAO im Vergleich mit medikamentösen Therapien (z. B. LAAOS III, ATLAS, STROKE-CLOSE, CLOSURE-AF, Prague 17, Occlusion-AF, CATALYST), Ablationsverfahren (z. B. PVI-Katheterablation Amaze-Studie, Katheterablation CEASE-AF) oder im direkten Vergleich mit einem zweiten LAAO (z. B. Amulet IDE, WA-VECREST 2) untersucht, die Analyse der kompletten Studienergebnisse steht bei den größtenteils noch nicht beendeten Studien aus (■ Tab. 4). Es ist davon auszugehen, dass diese Studien weitere wichtige Erkenntnisse hinsichtlich ihrer Sicherheit, Indikationen und der empfohlenen Antikoagulanzien-Schema-

Abkürzungen

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CHADS ₂	„Congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischemic attack or thromboembolism“
CHA ₂ DS ₂ -VASC	„Congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischemic attack or thromboembolism, vascular disease, age 65–74 years, female (sex category)“
DRT	„Device related thrombus“
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions
EHRA	European Heart Rhythm Association
FUP	„Follow-up“
GA	Gebrauchsanweisung
HAS-BLED	„Hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or disposition, labile INR (international normalized ratio), elderly (age >65 years), drugs/alcohol“
m	Mittelwert
MP	Medizinprodukt
NOAK	Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen
OAK	Orale Antikoagulanzen
p. Prozedur	Post Prozedur
s	Standardabweichung
SAE	„Serious adverse event“ (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
SAPT	Singuläre Antiplättchentherapie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

ta nach Anwendung der LAAO bringen werden.

Korrespondenzadresse

Dr. U. Barth

Abteilung Medizinprodukte, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn,
Deutschland
Ulrike.Barth@bfarm.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Barth gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Für die im Beitrag zitierten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Abbott Lab (2020) Amplatzer Amulet LAA Occluder. <https://www.cardiovascular.abbott/int/en/hcp/products/structural-heart/ampatzer-laa.html>. Zugegriffen: 30. Jan. 2020
- Asmarats L, Masson J-B, Pagnotta P et al (2018) Percutaneous left atrial appendage closure with the Ultraseal device: insights from the initial multicenter experience. JACC Cardiovasc Interv 11(19):1932–1941
- Asmarats L, Rodés-Cabau J (2018) The spectrum of devices for percutaneous left atrial appendage occlusion. Card Interv Today 12(3):34–39
- AtriCure Inc (2016) AtriCure receives CE mark for the AtriClip PRO2 device. <https://ir.atricure.com/news-releases/news-release-details/atricure-receives-ce-mark-atriclip-pro2-device>. Zugegriffen: 30. Jan. 2020
- Bartus K (2017) Left atrial appendage occlusion procedures. Kardiochir Torakochirurgia Pol 14(1):1–4
- Bergmann M, Betts T, Sievert H et al (2017) Safety and efficacy of early anticoagulation drug regimens after WATCHMAN left atrial appendage closure: three-month data from the EWOLUTION prospective, multicentre, monitored international WATCHMAN LAA closure registry. EuroIntervention 13:877–884
- Bergmann M, Israel C (2017) Orale Antikoagulation und Plättchenhemmung nach Vorhofseptumverschluss. Herzschr Elektrophys 28:388–394
- Blackshear JL, Odell JA (1996) Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. Ann Thorac Surg 61:755–759
- Boersma LV, Ince H, Kische S et al (2017) 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 EWOLUTION trial. Heart Rhythm 14(9):1302–1308
- Boersma LV, Ince H, Kische S et al (2019) Evaluating real-world clinical outcomes in atrial fibrillation patients receiving the WATCHMAN left atrial appendage closure technology. Final 2-year outcome data of the EWOLUTION trial focusing on history of stroke and hemorrhage. Circ Arrhythm Electrophysiol 12(4):e006841
- Boersma LV, Schmidt B, Betts TR et al (2016) Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. Eur Heart J 37:2465–2474
- Boston Scientific (2019) Website. <http://www.bostonscientific.com/manuals/manuals/landing-page/US-english.html>. Zugegriffen: 30. Jan. 2020
- Boston Scientific (2019) Das Watchman™ Implantat zum Verschluss des linken Vorhofs. https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/Newsrooms/Newsroom_DE/Press_Kits/AF%20und%20Schlaganfall%20Pr%C3%A4vention/Watchman_Datenblatt_DE.pdf. Zugegriffen: 30. Jan. 2020
- Brachmann J (2016) LAARGE: Left-Atrial-Appendage-Register Germany. <https://www.kardiologie.org/therapie-des-Vorhofflimmers/brachmann-laarge-left-atrial-appendage-register-germany/10123324>; Zugegriffen: 30. Jan. 2020
- Buchbinder M (2017) LAA WATCHMAN next clinical trials: CRT Congress 2017. <https://rutherfordmedicine.com/videos/Laa-Watchman-Next-Clinical-Trials-Mauri-721E7285B>. Zugegriffen: 30. Jan. 2020

16. Glikson M, Wolff R, Hindricks G et al (2020) EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion—an update. *EuroIntervention*. https://doi.org/10.4244/EIJY19M08_01
17. Holmes DR, Doshi SK, Kar S et al (2015) Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. A patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 65(24):2614–2623
18. Holmes DR, Kar S, Price MJ et al (2014) 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* 64:1–12
19. Holmes DR, Reddy V, Gordon N et al (2019) Long-term safety and efficacy in continued access left atrial appendage closure registries. *J Am Coll Cardiol* 74(23):2878–2889
20. January CT, Wann LS, Alpert JS et al (2014) 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 130(23):2071–2104
21. January CT, Wann LS, Calkins H et al (2019) 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. *Circulation* 140:e125–e151
22. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37(38):2893–2962
23. Kong B, Liu Y, Huang H et al (2015) Left atrial appendage closure for thromboembolism prevention in patients with atrial fibrillation: advances and perspectives. *J Thorac Dis* 7(2):199–203
24. Landmesser U, Tondo C, Camm J et al (2018) Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: one-year follow-up from the prospective global Amulet observational registry. *EuroIntervention* 14(5):e590–e597
25. Neale T (2016) New-generation Watchman FLX device pulled from European shelves over embolism concerns. <https://www.tctmd.com/news/new-generation-watchman-flx-device-pulled-european-shelves-over-embolism-concerns>. Zugriffen: 30. Jan. 2020
26. Ramlawi B, Abu Saleh WK, Edgerton J (2015) The left atrial appendage: target for stroke reduction in atrial fibrillation. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 11(2):100–103. <https://doi.org/10.14797/mdcj-11-2-100>
27. Reddy V, Doshi S, Kar S et al (2017) 5-year outcomes after left atrial appendage closure. From the PREVAIL and Protect AF trials. *J Am Coll Cardiol* 70(24):2964–2975
28. Reddy V, Gibson D, Kar S et al (2017) Post-approval US experience with left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 69:253–261
29. Reddy V, Holmes D, Doshi S et al (2011) 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* 123(4):417–424
30. Reddy V, Möbius-Winkler S, Miller M et al (2013) Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation. The ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study with Watchman left atrial appendage closure technology). *J Am Coll Cardiol* 61(25):2551–2556
31. Reddy V, Sievert H, Halperin J et al (2014) Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 312(19):1988–1998
32. Sanon S, Lim S (2019) Update on left atrial appendage occlusion. *Card Interv Today* 13(4):35–41
33. Santoso T (2018) Watchman LAAC data in perspective & the Asia real world experience. <https://www.pconline.com/Cases-resources-images/Resources/Course-videos-slides/2018/Innovation-for-improving-patient-outcomes-Focus-on-healing-short-DAPT-and-risk-reduction>. Zugriffen: 30. Jan. 2020 (Slides 18–27)
34. Schwartz RS, Holmes DR, Van Tassel RA et al (2010) Left atrial appendage obliteration: mechanisms of healing and intracardiac integration. *JACC Cardiovasc Interv* 3(8):870–877
35. Suradi H, Hijazi Z (2017) Left atrial appendage closure: outcomes and challenges. *Neth Heart J* 25(2):143–151
36. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S et al (2016) Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multi-center experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention* 11:1170–1179
37. Weise F, Bordignon S, Perrotta L et al (2018) Short-term dual antiplatelet therapy after interventional left atrial appendage closure with different devices. *EuroIntervention* 13(18):e2138–e2146

Auch online Zugang zu allen Beiträgen Ihres Zeitschriftenabonnements

Wussten Sie, dass Sie als Abonnent dieser Zeitschrift automatisch Online-Zugriffsrechte auf das gesamte Beitragsarchiv und die CME-Kurse haben?

Der Zugang zu Ihrer Online-Bibliothek und den CME-Kursen ist im Abonnement Ihrer Zeitschrift inbegriffen. Für den Zugang müssen Sie sich lediglich einmal über www.springermedizin.de/register registrieren.

Über diesen QR-Code schnell und einfach registrieren

Bitte nutzen Sie für die Registrierung **Vor- und Nachname** und **Lieferadresse** wie beim Abonnement der Zeitschrift (s. Adressaufkleber auf Ihrem Heft). So kann im System die Zugehörigkeit zu Ihrer Zeitschrift sichergestellt werden.

Aufgrund des Heilmittelwerbegesetzes dürfen die Inhalte der Website nur medizinischen Fachkreisen zur Verfügung gestellt werden. Bei der Anmeldung bitten wir Sie deshalb, einen **Berufsnachweis** vorzulegen.

Bei Medizinern mit Mitgliedschaft in der deutschen Ärztekammer reicht die **einheitliche Fortbildungsnummer** (EFN). Alternativ schicken Sie eine Bestätigung des Arbeitgebers, Studiennachweis oder andere Zeugnisse ganz unkompliziert an kundenservice@springermedizin.de.

Mit Benutzernamen und Passwort haben Sie außerdem Zugang zu den freien Inhalten auf den Seiten von:
www.springermedizin.de
www.aerztezeitung.de

Sollten Fragen oder Probleme auftauchen, wenden Sie sich einfach an Ihren Kundenservice:
kundenservice@springermedizin.de