

Der perkutane Vorhofohrverschluss

Eine Alternative zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist bei rasch steigender Prävalenz die häufigste Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz nimmt mit zunehmendem Alter zu. Die systemische, insbesondere die zerebrovaskuläre Embolie mit Insult (ZVI) ist die gravierendste Komplikation und für jeden einzelnen Betroffenen eine Katastrophe. Die Standardtherapie der oralen Antikoagulation (OAK) mit Vitamin-K-Antagonisten bringt zwar eine deutliche Risikoreduktion, hat jedoch viele Limitationen und birgt gewisse Risiken. Da über 90 Prozent der Thromben bei Vorhofflimmern aus dem linken Vorhof (LAA) stammen, wird dessen Verschluss als plausible Alternative zur chronischen OAK betrachtet.

**STEFFEN GLOEKLER, BERNHARD MEIER,
MICHAEL SCHMID UND AHMED A. KHATTAB**

Vorhofflimmern mit systemischen Embolien – eine wachsende Epidemie in alternden Gesellschaften

VHF ist die häufigste Rhythmusstörung. Als Ursache findet sich meist eine hypertensive Kardiopathie oder eine im Alter praktisch immer vorhandene diastolische Dysfunktion mit Füllungsbehinderung des linken Ventrikels und konsekutiver Dilatation des linken Vorhofs, oder auch ein Aortenklappenleiden. Diese Ursachen (inklusive Aortenklappenleiden unter nicht valvulärem VHF subsumiert), sind vom valvulärem VHF abzugrenzen, welches auf ein rheumatisches Mitralklappenleiden, prothetische Herzklappen oder Mitralklappenrekonstruktionen zurückzuführen ist. In der Originalkohorte der FRAMINGHAM-Studie war VHF mit einem 1,5- bis 1,9-fach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (1). Seine Inzidenz steigt exponentiell mit dem Alter und den damit verbundenen Morbi-

ditäten auf etwa 10 Prozent bei 80-Jährigen (Abbildung 1) (2). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung ist bis zum Jahr 2050 von einer Verdoppelung der VFH-Prävalenz auszugehen (2). Zur Berechnung des ZVI-Risikos bei VHF hat sich aufgrund einer Studie von Gage et al. 2001 der CHADS₂-Score etabliert (3). Durchschnittlich beträgt das jährliche Schlaganfallrisiko bei

Merksätze

- Vorhofflimmern wird in den nächsten Jahrzehnten aufgrund der Überalterung weiter an Bedeutung zunehmen.
- Der CHADS₂-Score hat sich zur Risikostratifizierung bezüglich ZVI etabliert.
- Die jährliche ZVI-Rate reicht je nach CHADS₂-Score von 2 bis 18%.
- Über 90% der Thromben bei Vorhofflimmern sind im linken Vorhof lokalisiert.
- Aufgrund der unerwünschten, teilweise fatalen Nebenwirkungen der oralen Antikoagulation und deren sonstigen Limitationen gewinnt die Methode des Vorhofohrverschlusses zunehmend an Bedeutung und ist neu in den Guidelines enthalten.
- Im Vergleich zur chirurgischen Amputation oder Ligatur des linken Vorhofohres stellt der kathetergestützte Verschluss eine deutliche Vereinfachung der Methode dar.
- Die Intervention kann beim wachen Patienten in lokaler inguinaler Anästhesie und durchaus ohne gleichzeitige echokardiografische Darstellung ambulant durchgeführt werden.
- Die bisherigen Studien zum Vorhofohrverschluss haben eine äquivalente Effizienz mit erhöhter Sicherheit im Vergleich zur Dauerantikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten gezeigt.
- Im Vergleich zu den Risiken der oralen Antikoagulation sind die Risiken des Vorhofohrverschlusses auf die prozeduralen und postprozeduralen begrenzt. Für den Langzeitverlauf ist deshalb eine Überlegenheit des einseitigen Vorhofohrverschlusses gegenüber der chronischen OAK anzunehmen.
- Für Patienten mit Kontraindikationen für eine OAK stellt der Vorhofohrverschluss die naheliegende Alternative dar.

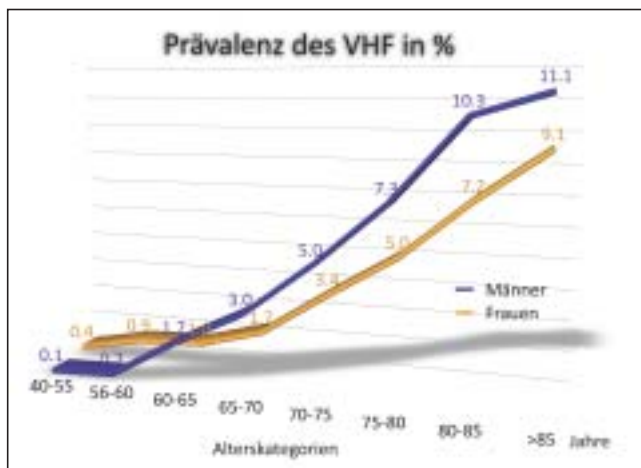


Abbildung 1: Prävalenz des Vorhofflimmerns nach Altersklassen und Geschlecht (2)

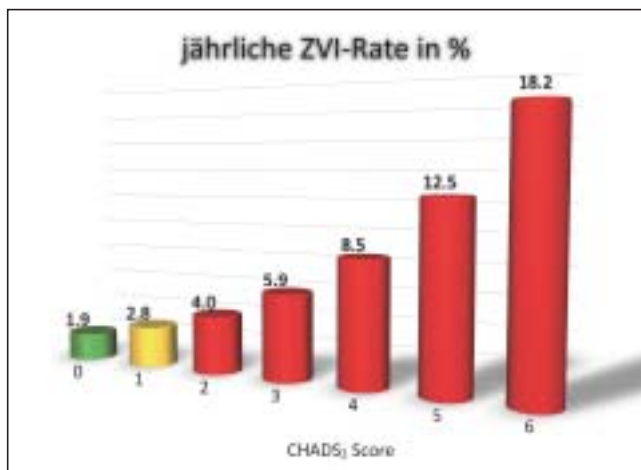


Abbildung 2: Jährliches ZVI-Risiko in den Gruppen des CHADS₂-Score (3)

nicht antikoagulierten Patienten über alle CHADS₂-Gruppen hinweg 5 Prozent mit einem Spektrum von 2 bis 18 Prozent (Abbildung 2). 20 Prozent aller ZVI sind tödlich, ein erheblicher Anteil ist chronisch invalidisierend (4).

OAK als alleiniger Goldstandard zur Prophylaxe systemischer Embolien?

Unabhängig von der Behandlung der Rhythmusstörung (Rhythmus- versus Frequenzkontrolle beziehungsweise Radiofrequenz-Ablation) ist die OAK der Goldstandard zur ZVI-Prävention. Hiermit kann eine relative Risikoreduktion für ZVI und andere systemische Embolien von bis zu 70 Prozent sowie eine Mortalitätsreduktion von bis zu 30 Prozent erreicht werden (4). Ab einem CHADS₂-Score von 2 Punkten wird im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung eine Schlaganfallprophylaxe mit OAK definitiv empfohlen (3).

Aufgrund von Kontraindikationen, Compliance-Problemen sowie multifaktoriell bedingten, teilweise erheblichen Schwankungen des INR ist jedoch die OAK in vielen Fällen nicht suffizient und/oder zu risikoreich (Tabelle). Neu enthalten die europäischen Richtlinien zur Behandlung von Vorhofflimmern deshalb den Vorhofverschluss als Option für derartige Fälle (5).

Tabelle: Die Probleme der oralen Antikoagulation (OAK)

- Bei bis zu 44% aller Patienten bestehen Kontraindikationen für eine OAK.
- Die Abbrecherquote bei antikoagulierten Patienten beträgt 38% (aufgrund von Komplikationen und/oder Unverträglichkeiten) pro Jahr.
- Bedingt durch Interaktionen, alimentäre Vitamin-K-Schwankungen und schlechte Einnahmedisziplin liegt der INR-Wert bei 30–46% der Messungen ausserhalb des Zielbereichs.
- Bei der OAK mit Vitamin-K-Antagonisten müssen regelmässige INR-Bestimmungen und Dosisanpassungen erfolgen, was von vielen Patienten als belastend empfunden wird.
- Nach einem ZVI erhalten nur noch 54% aller Patienten eine OAK.
- Die mittlere Rate anämisierender Blutungen unter OAK beträgt pro Jahr 1,4 %; bei Patienten über 80 Jahre steigt diese auf über 4% pro Jahr an.
- Neue Antikoagulanzen (z.B. Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban) sind zwar z.T. effizienter als Vitamin-K-Antagonisten in Bezug auf die Senkung der ZVI-Rate und einfacher einzustellen, die Blutungsproblematik ist jedoch allenfalls mitigiert.

Warum Vorhofverschluss?

Aus den Problemen der OAK sowie der aus echokardiografischen und Autopsiestudien bekannten Tatsache, dass mehr als 90 Prozent aller Thrombembolien bei nicht valvulärem VHF aus dem linken Vorhof (left atrial appendage, LAA) stammen, leitet sich das Motiv für den Vorhofverschluss ab (Abbildung 3A).

Das Ziel eines solchen Eingriffs ist eine 90-prozentige Risikoreduktion für systemische Embolien durch Ausschaltung des LAA vom Kreislauf via Okklusion, ohne sich die Nachteile von Blutungen wie bei der OAK erkaufen zu müssen. Das Restrisiko nach Okklusion des LAA rechtfertigt eine Dauerantikoagulation nicht mehr.

Wie funktioniert der kathetergestützte Vorhofverschluss?

Nach Okklusion des LAA mit einem Verschlussystem erfährt dieses eine Fibrinabdeckung mit nachfolgender fibrotischer Organisation, also einen Endokardüberzug. Damit resultiert eine vollständige Exklusion des LAA inklusive dem darin liegenden Verschlussystem vom Systemkreislauf (6).

Via Punktion der rechten Vena femoralis communis wird der rechte Vorhof erreicht. Im Falle eines persistierenden Foramen ovale oder Vorhofseptumdefekts kann der linke Vorhof hierdurch katheterisiert werden. Ansonsten erfolgt eine transseptale Punktion und ein nachfolgendes Verschieben der

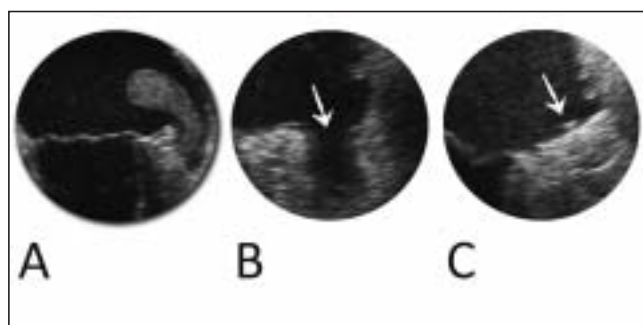


Abbildung 3: Darstellungen des LAA via TEE. A: LAA mit flottierendem Thrombus, B: LAA ohne Thrombus vor LAA-Verschluss, C: LAA 3 Monate nach Verschluss mit dem Amplatzer Cardiac Plug.

Zuführschleuse des Verschlussystems in den linken Vorhof. Durch Injektion geringer Mengen von Kontrastmittel wird der Eingang des LAA aufgesucht und dessen Lumen dargestellt. Nach Ausmessung des Durchmessers wird die passende Grösse des Systems gewählt, durch die Schleuse vorgeschoben und im LAA freigesetzt. Das Resultat wird angiografisch kontrolliert. Bei zufriedenstellendem Ergebnis wird das Device mittels Zuführkabel freigeschraubt; sonst kann dieses wieder geborgen und die Lage oder Grösse gewechselt werden. Je nach durchführendem Zentrum und Verschlussystem wird die Intervention in Vollnarkose und unter transösophagealer (TEE) oder Lokalanästhesie und intrakardialer (ICE) Ultraschallkontrolle durchgeführt. In unserer Klinik wird die Prozedur ohne zusätzliche Ultraschallkontrolle am wachen Patienten und in zirka 80 Prozent der Fälle in Kombination mit anderen Interventionen durchgeführt (7).

Welche Systeme stehen derzeit zur Verfügung ?

Als erstes System wurde das PLAATO-System im Jahr 2001 implantiert (Abbildung 5) (8). Aufgrund technischer Unausgereiftheit und Komplikationen wie Perforation des LAA bei sehr starrem System oder Dislokation wurde dieses von der Herstellerfirma vom Markt genommen (8). 2002 wurde weltweit erstmals ein LAA-Verschluss mit einem Amplatzer-Vorhofseptum-Okkluder beim wachen Patienten und ohne TEE-Monitoring in Bern durchgeführt (9). Es wurde ein Amplatzer Okkluder verwendet

Das Watchman-System besteht aus einem selbstexpandierenden Nitinolrahmen mit Verankerungshäkchen und Polyesterüberzug zur linksatrialen Seite hin (Abbildung 5).

Zurzeit stehen zwei zugelassene Systeme, der Amplatzer Cardiac Plug, eine Weiterentwicklung der bewährten Amplatzer-Okkluder, sowie das Watchman-Device zur Verfügung.

Der Amplatzer Cardiac Plug (ACP) besteht aus einem selbstexpandierenden dreiteiligen flexiblen Nitinolgeflecht mit distalem zylinderförmigem Anker (Lobe), welcher mit Häkchen ausgestattet und mit Polyestergewebe ausgefüllt ist und sich im LAA-Hals festsetzt, einer flexiblen Taille, sowie einer um 4 mm grösseren Scheibe, welche den Eingang des LAA versiegelt, wie ein Schnuller den Säuglingsmund (Abbildungen 4, 5). Das ACP-System verfügt über gewisse technische Vorteile, welche die Prozedur einfacher und sicherer gestalten.

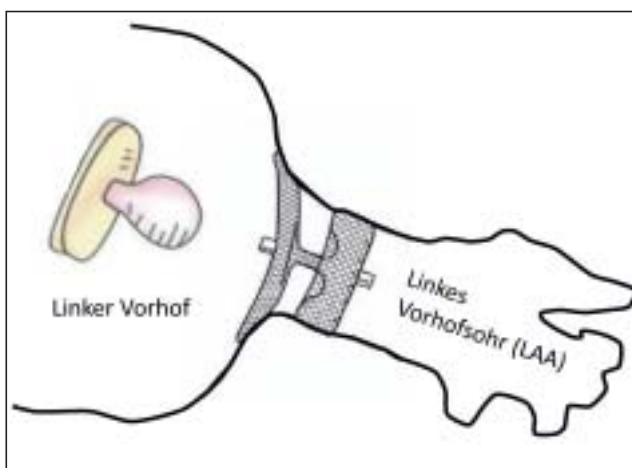


Abbildung 4: Schnuller-Prinzip des LAA-Verschlusses mit dem Amplatzer-System: Der kurze Zylinder verschliesst das Lumen des LAA wie ein Zapfen, die (Schnuller)platte schliesst den Eingang zum linken Vorhof hin ab/aus.

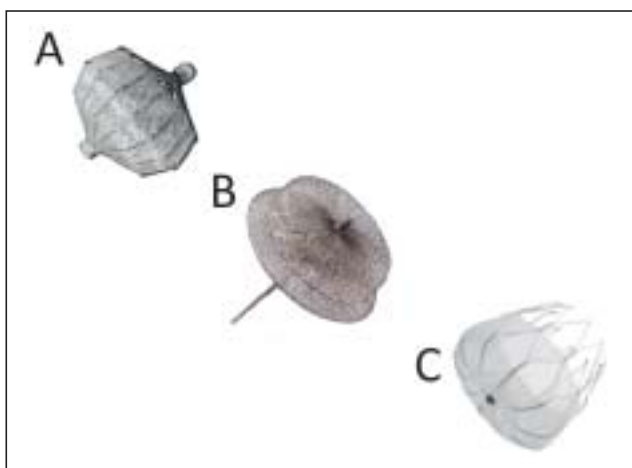


Abbildung 5: Systeme zum perkutanen Vorhofverschluss. A: PLAATO-System (nicht mehr verfügbar), B: Amplatzer Cardiac Plug, C: Watchman-System.

Welche Komplikationen können sich ergeben?

Die zugangsbedingten, inguinalen Gefässkomplikationen liegen in der Grössenordnung der bisherigen perkutanen Eingriffe. Ein prozeduraler Erfolg kann in über 90 Prozent der Fälle erzielt werden (7, 10).

Durch Ausstattung beider Systeme mit Verankerungshäkchen ist eine Dislokation und Embolisation im Vergleich zum PLAATO-System selten (0–0,6%). Perforationen mit Perikardergüssen sind eine gelegentliche Komplikation (2–5%), jedoch bleibt die Inzidenz einer entlastungspflichtigen Tamponade gering. Die optimierte Form der Zuführschleuse sowie eine design- und materialbedingte höhere Flexibilität des Amplatzer-Systems sind der wahrscheinliche Grund für eine geringere Inzidenz von relevanten Perikardergüssen. Weitere prozedural bedingte Komplikationen sind Embolien von Luft oder Thromben (1–4%) (7–10).

Die postprozedurale Komplikation ist die Thrombusbildung an der Deviceoberfläche bei inkompletter Endokardialisierung zum linken Vorhof hin. Diese ist abhängig von der Device-Oberfläche und -Position, der systolischen Funktion des linken

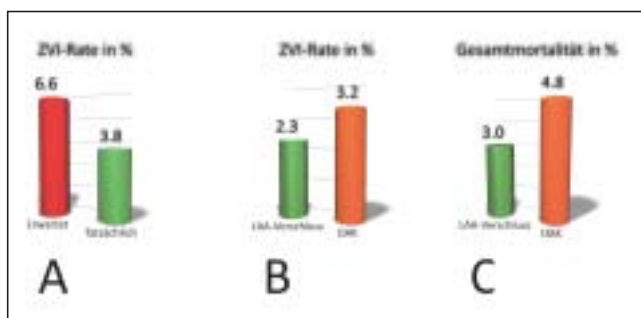


Abbildung 6: Wirksamkeitsdaten aus verschiedenen Studien mit LAA-Verschluss. A: Erwartete vs. tatsächliche ZVI-Rate ohne OAK nach LAA-Okklusion mit dem PLAATO-System (11), B: ZVI-Rate pro 100 Patientenjahre nach LAA-Verschluss mit dem Watchman-System vs. OAK (10), C: Gesamt mortalität pro 100 Patientenjahre nach LAA-Verschluss mit dem Watchman-System vs. OAK (10).

Vorhofs und Ventrikels sowie der postprozeduralen Medikation in Bezug auf Antiaggregation und Antikoagulation.

In der Protect-AF-Studie, welche das Watchman-System mit der OAK verglichen hat, war die Rate von ischämischen postprozeduralen ZVI mit 1,3 pro 100 Patientenjahre niedriger als in der OAK-Gruppe (1,6 pro 100 Patientenjahre) (10).

Wie sieht die aktuelle Datenlage (Vorhofshrverschluss versus OAK) aus?

Derzeit liegen für die jeweiligen verfügbaren Systeme einige Registerstudien (7–9, 11) sowie eine prospektiv-randomisierte Studie vor, welche das Watchman-System mit der OAK vergleicht (Protect-AF) (10).

Eine Studie mit 5-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum zeigte beim PLAATO-System eine jährliche ZVI-Rate von 3,8 Prozent. Die aufgrund der CHADS₂-Klassifikation der Patienten zu erwartende ZVI-Rate ohne OAK betrug 6,6 Prozent (Abbildung 6) (11).

In der Protect-AF-Studie konnte die Studienhypothese der Nichtinferiorität des Verschlusssystems gegenüber der OAK bestätigt werden: Pro 100 Patientenjahre traten in der Watchman-Gruppe weniger ischämische und hämorrhagische ZVI auf (Abbildung 6). Auch die Gesamt mortalität war in der Watchman-Gruppe im Vergleich zur OAK-Gruppe geringer (Abbildung 6) (10).

Für das Amplatzer-System liegen bis anhin keine Daten aus randomisierten kontrollierten Studien vor. Aufgrund der beschriebenen Unterschiede in Konstruktion, Material und dem Modus der LAA-Okklusion ist im Vergleich zum Watchman-System jedoch eher von einer günstigeren Datenlage auszugehen. Die Amplatzer-Produkte haben insgesamt eine niedrige Thrombogenizität und sind einfach einzubringen. Sie haben sich bei über 300 000 kardialen Implantationen seit 17 Jahren bewährt. Während beim Vorhofshrverschluss vor allem die einmaligen, implantationsbedingten Komplikationen im Vordergrund stehen, kumulieren sich die fortbestehenden Ereignisse bei Patienten mit oder ohne OAK, insbesondere mit steigendem Alter, im Langzeitverlauf auf wahrscheinlich höhere Raten. Langzeitergebnisse aus der Protect-AF-Studie werden hierüber mehr Klarheit bringen.

Vorhofshrverschluss aktuell – welche Patienten sind geeignet, und wie wird vorgegangen?

Die gegenwärtig empfohlenen Indikationen für einen perkutanen LAA-Verschluss bei Patienten mit VHF sind: Kontraindikation für eine OAK, Entwicklung von Komplikationen unter OAK (Embolien oder Blutungen), Risiko für Stürze, schlechte Einnahmedisziplin, schwer einstellbarer OAK dass oder der Patient aus diversen Gründen keine OAK einnehmen möchte (5). Vorgängig sollte zum Ausschluss allfälliger bereits bestehender LAA-Thromben eine TEE durchgeführt werden. Postinterventionell wird durch eine transthorakale Echokardiografie die Lage des LAA-Okkluders dokumentiert. Die OAK kann unmittelbar nach der Intervention sistiert werden. Bei Hochrisikopatienten ohne Kontraindikation wird sie unter Umständen über 3 Monate (Empfehlung für alle Watchman-Implantationen) oder dauerhaft weitergeführt. Es erfolgt eine Therapie mit Clopidogrel für 1 Monat und Acetylsalicylsäure für 3 bis 6 Monate. Zu diesem Zeitpunkt erfolgt eine Kontroll-TEE zur Dokumentation der vollständigen Ausschaltung des LAA und der Thrombenfreiheit des Devices.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. A. Khattab

Oberarzt, Universitätsklinik für Kardiologie

Universitätsspital Bern, 3010 Bern

Tel. 031-632 21 11, Fax 031-632 47 70

E-Mail: ahmed.khattab@insel.ch

Interessenkonflikte: SG: keine, AAK hat Proctor-Honorare von AGA Medical erhalten, BM hat Forschungsgelder und Vortrag- und Proctor-Honorare von AGA Medical erhalten.

Literatur:

- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 98(10): 946–952.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285(18): 2370–2375.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285(22): 2864–2870.
- Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2007; 6(11): 981–993.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010.
- Schwartz RS, Holmes DR, Van Tassel RA, Hauser R, Henry TD, Mooney M, Matthews R, Doshi S, Jones RM, Virmani R. Left atrial appendage obliteration: mechanisms of healing and intracardiac integration. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3(8): 870–877.
- Gloekler S, Schmid M, Khattab AA, Windecker S, Meier B. Percutaneous transcatheter occlusion of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation with a new device: Early efficacy and safety results. *European Heart Journal (Abstract Supplement)*. 2010; 31: 921.
- Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della Bella P, Nakai T, Reisman M, DiMario C, Block P, Kramer P, Fleschenberg D, Krumdort U, Scherer D. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation*. 2002; 105(16): 1887–1889.
- Meier B, Palacios I, Windecker S, Rotter M, Cao QL, Keane D, Ruiz CE, Hijazi ZM. Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003; 60(3): 417–422.
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P. 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): 534–542.
- Block PC, Burstein S, Casale PN, Kramer PH, Teirstein P, Williams DO, Reisman M. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2(7): 594–600.