

Verschluss von Vorhofohren: nützliche Alternative zur oralen Antikoagulation?

Peter Ammann, Roman Brenner, David Altmann

Fachbereich Kardiologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung des Menschen. Die Inzidenz von Vorhofflimmern steigt exponentiell an, beträgt bei 50-Jährigen knapp über 5% und bei 80- bis 90-Jährigen an die 35% [1]. Unbehandeltes Vorhofflimmern ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung ischämischer cerebrovaskulärer Insulte. Das jährliche Risiko für einen cerebrovaskulären Insult bei Vorhofflimmern beträgt im Durchschnitt durch alle Risikogruppen 5%. Die «Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation»-Daten zeigen, dass etwa 15% aller Patienten mit Vorhofflimmern in der Bildgebung des Hirns stumme Infarkte aufweisen [2]. Schon seit Beginn des letzten Jahrhunderts ist die Entstehung von Thromben im linken Vorhof, vor allem bei schweren Mitralstenosenerkrankungen, bekannt. Erst mit der Entwicklung der transösophagealen Echokardiographie Anfang der 80er Jahre erkannte man die Bedeutung des linken Vorhofohrs als eine der Hauptursachen kardialer Emboliequellen beim Vorhofflimmern und fehlender struktureller Herzerkrankung (Abb. 1 ) . Trotz der Tatsache, dass das linke Vorhofohr beim Vorhofflimmern mit etwa 90% aller Fälle cerebrovaskulärer Insulte die Hauptemboliequelle ist, gibt es auch unbestritten andere kardiale (z.B. Herzwandaneurysmata, Klappenvitien) und nichtkardiale (z.B. vaskuläre Plaques) Emboliequellen als Ursache für Insulte. Es ist somit selbstredend, dass ein Verschluss des linken Vorhofohrs, mit welcher technischen Methode auch immer durchgeführt, die Inzidenz von kardioembolischen cerebrovaskulären Ereignissen zwar deutlich reduzieren, jedoch ebenso wie die orale Antikoagulation niemals komplett verhindern kann. Wie immer in der Medizin ist somit ein kritisches Abwägen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses essentiell, um sich entweder für die etablierte orale Antikoagulation oder den neueren Verschluss des linken Vorhofohrs ohne Antikoagulation zu entscheiden und um damit sowohl ischämische als auch therapeutisch bedingte hämorrhagische Insulte bei Patienten mit Vorhofflimmern zu reduzieren.

CHADS₂- und CHA₂DS₂-VASC-Score

Der CHADS₂- und CHA₂DS₂-VASC-Score wurde entwickelt, um Klinikern anhand epidemiologischer Daten das ungefähre jährliche Risiko eines cerebrovaskulären Insults bei fehlender adäquater oraler Antikoagulation statistisch anzugeben [3]. Die tiefen CHA₂DS₂-VASC-Scores entsprechen dem ungefähren jährlichen Risiko eines Patienten mit Vorhofflimmern, einen ischämischen Insult zu erleiden (z.B. entspricht ein Score von 3 einem

jährlichen Risiko von 3,2%), wenn keine orale Antikoagulation durchgeführt würde. Eine Fülle von Studien der letzten Jahrzehnte zeigte konklusiv, dass Cumarine das Risiko für einen cerebrovaskulären Insult beim Vorhofflimmern gegenüber einer Behandlung mit Aspirin oder Placebo um 69–86% reduzieren können [4, 5]. Zudem zeigten auch die neueren Faktor-Xa-Hemmer und direkten Thrombinhemmer (neue orale Antikoagulantien, «NOAC») eindrücklich, dass sie gegenüber den Cumarinen zumindest gleichwertig, bei gewissen Präparaten und Dosierungen einzelner NOAC bezüglich Blutungen und Mortalität sogar besser sind [6–8]. Bei einem CHA₂DS₂-VASC-Score von ≥ 1 wird die orale Antikoagulation mit Cumarinen oder NOAC bei Patienten mit Vorhofflimmern empfohlen. Aspirin wird auch bei Scores 0 und 1 nicht mehr empfohlen, da die die Blutungsrate identisch zu einer Behandlung mit den gut wirksamen NOAC ist.

Blutungsrisiko

Jede orale Antikoagulation reduziert das Risiko eines ischämischen Insults bei Vorhofflimmern signifikant gegenüber Aspirin oder Placebo, erhöht jedoch ebenso das Risiko einer Blutung als Nebenwirkung der Therapie. Die durch die orale Antikoagulation verursachte Nebenwirkung Hirnblutung ist die gefährlichste und tödlichste Nebenwirkung, ihre Rate beträgt je nach verwendeter Substanz und Dosis zwischen 0,2 und 0,7% pro Jahr. Die meisten Blutungen sind letal oder führen zu schweren Behinderungen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASC-Score > 1 fällt jedoch unbestritten zugunsten der oralen Antikoagulation aus, sogar bei Patienten mit erheblichem Sturzrisiko.

Probleme bei der oralen Antikoagulation

Eines der grossen Probleme beim Vorhofflimmern und der Prävention vor Insulten liegt nicht etwa an fehlenden therapeutischen Modalitäten wie der oralen Antikoagulation mit Cumarinen, den NOAC oder den Vorhofohrverschlüssen, sondern in der einfachen Tatsache, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten mit Vorhofflimmern asymptomatisch ist und deshalb nicht zum Arzt geht oder dass diese Patienten aus anderen unklaren Gründen nicht behandelt werden. Weitere Probleme sind die fehlende medikamentöse Compliance einiger Patienten sowie die schwierige Einstellung der oralen

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Antikoagulation mit Cumarinen infolge wechselnder Diäten, interagierender Medikamente (z.B. Amiodaron) oder bei NOAC infolge neu aufgetretener Niereninsuffizienz.

Die folgenden Fragen stellen sich, wenn es darum geht, einen Patienten mit Vorhofflimmern zu antikoagulieren oder ihm alternativ dazu das Vorhofohr zu verschliessen.

Welche Funktion hat das linke Vorhofohr?

Obwohl heute sehr viele linke Vorhofohren von Herzchirurgen und invasiven Kardiologen weltweit verschlossen werden, wissen wir eigentlich ziemlich wenig über die Funktion des linksseitigen Vorhofohrs. Es ist ein Überbleibsel des embryonalen Vorhofs, der in der dritten Schwangerschaftswoche entsteht. Das linke Vorhofohr liegt der freien Wand des linken Ventrikels an, und es ist durchaus anzunehmen, dass der Blutfluss im linken Vorhofohr nicht nur vom korrekten Rhythmus (Sinusrhythmus versus Vorhofflimmern), sondern auch von der Funktion des linken Ventrikels abhängig ist. Das linke Vorhofohr dient als Dekompressionskammer bei Anstieg des linken Vorhofdrucks. Tierexperimentell wurde gezeigt, dass eine Entfernung des linken Vorhofohrs zu einer Erhöhung des mittleren Vorhofdrucks



Abbildung 1
Transösophageale Darstellung eines Thrombus im linken Vorhofohr.

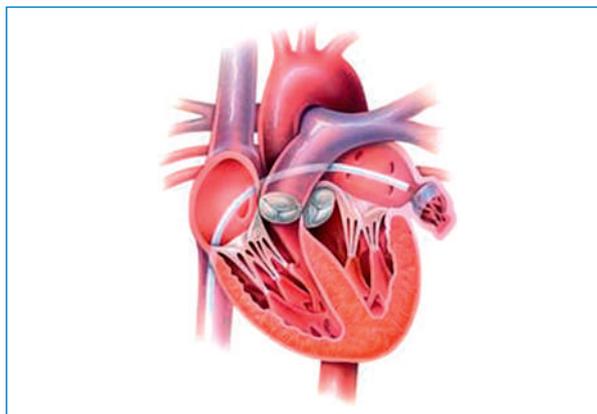


Abbildung 2
Schematische Darstellung der Implantation eines Watchman-Devices ins linke Vorhofohr.

und zu einer Vergrösserung des linken Vorhofs führt. Zudem wurde gezeigt, dass das kardiale Schlagvolumen durch die Vorhofohrampputation abnehmen kann [9]. Das linke Vorhofohr ist zudem ein endokrines Organ, das grosse Mengen von atrialem natriuretischem Peptid (ANP) produziert. Nach Amputation kann dies zu einer Salz- und Wasserretention führen. Zudem gibt es experimentelle Hinweise, dass nach Vorhofohrampputation weniger Durst auftritt.

Ob dies alles klinisch relevant ist, ist unbekannt. Wenn wir jedoch in Zukunft linke Vorhofohren in weit grösserem Stil amputieren oder verschliessen, so sollten wir dringend etwas mehr über die Pathophysiologie und über klinische Langzeitergebnisse dieser Interventionen wissen, um auch eventuell später auftretende Nebenwirkungen wie zum Beispiel die Entstehung oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz erkennen zu können.

Hat der Verschluss des Vorhofohrs die gleiche oder sogar bessere Wirkung auf das Insultrisiko wie die orale Antikoagulation?

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Methoden des Vorhofohrverschlusses: die chirurgische und die perkutane. Bei der chirurgischen Methode wird das Vorhofohr chirurgisch amputiert oder mit einem Klammerapparat verschlossen. Alle Methoden haben ein gewisses Risiko des unvollständigen Verschlusses. Kandrian et al. haben in einer Serie mit 137 Patienten mit chirurgischem Verschluss des linken Vorhofohrs bei nur 55 Patienten (40%) einen vollständigen Verschluss nachweisen können [10]. Ob diese «Restohren» weiterhin thrombogen sind, weiss man bisher nicht. Bis zum heutigen Tag gibt es leider keine randomisierte, prospektiv durchgeführte Studie, die den Vorteil des chirurgischen Vorhofohrverschlusses bei Patienten mit Vorhofflimmern gegenüber der oralen Antikoagulation untersuchte. Die Autoren und auch gewisse Herzchirurgen erachten deshalb den routinemässigen, chirurgischen Verschluss des linken Vorhofohrs zur Prophylaxe von cerebrovaskulären Insulten bei Patienten mit oder ohne Vorhofflimmern ausserhalb von randomisierten Studien als falsch [11].

Bei der perkutanen Methode wird das Vorhofohr mit einem Device verschlossen (z.B. Watchman-Device, PLAATO-Device, Amplatzer-Device) (Abb. 2 und 3). Neben vielen kleinen wurden auch zwei grössere Studien dazu publiziert. In die Protect-Studie wurden 800 Patienten eingeschlossen und 2:1 zu einem Vorhofohrverschluss mit einem Watchman-Device oder oraler Antikoagulation mit Cumarin randomisiert [12]. Der Grossteil dieser Patienten wies einen CHADS₂-Score von 1 und 2 auf. Der primäre Endpunkt (cerebrovaskulärer Insult, Mortalität, systemische Embolien) war nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 18 Monaten zwischen der mit Cumarinen behandelten Gruppe und der Gruppe mit einem Watchman-Device nicht unterschiedlich. Die Anzahl der Komplikationen des Eingriffs war mit etwa 10% (schwerer Perikarderguss, grössere Blutungen etc.) jedoch recht hoch. Auch in der 2013

publizierten ASAP-Studie konnte die Komplikationsrate bei der Implantation nur auf 8,7% reduziert werden [13]. Es ist selbstredend, dass die Komplikationsraten in Kliniken mit ungeübteren Operateuren weitaus höher liegen dürften. Zudem wurden Patienten in der Watchman-Verschluss-Gruppe sehr wohl antithrombotisch behandelt, worauf später genauer eingegangen wird. Der unlängst am «Heart Rhythm Society»-Kongress in Denver vorgestellte 4-Jahres-Verlauf der Protect-AF-Studie zeigt eine signifikante Reduktion der primären Endpunkte Insult, Mortalität und systemische Embolien von 3,8 auf 2,3% zugunsten des Watchman-Devices. Da diese Devices bisher jedoch nur gegenüber Cumarinen studiert wurden, ist aktuell unklar, ob dieser Vorteil auch gegenüber den NOAC derselbe wäre.

Ist das Vorhoffohr alleinige Quelle cerebrovaskulärer Insulte bei Patienten mit Vorhofflimmern?

Ausser dem Thrombus im Vorhoffohr gibt es auch andere kardiovaskuläre Emboliequellen, beispielsweise Aneurysmata der Herzwand, Beinvenenthrombosen, offenes Foramen ovale oder Plaques in der Aorta ascendens resp. Arteria carotis. In den SPAF-I-III-Studien wurden 217 Insulte nach strikten Kriterien als kardioembolisch oder nicht kardioembolisch klassifiziert [14–16]. 32% dieser Insulte hatten eine nicht kardioembolische Ursache. Zudem zeigten 57% der Patienten in der SPAF-III-Studie echokardiographisch relevante Plaques im Bereich der thorakalen Aorta. Interessanterweise zeigten Hochrisikopatienten mit Vorhofflimmern, die keine aortalen Plaques aufwiesen, auch im ungünstigen Fall einer fehlenden oralen Antikoagulation ein wesentlich geringeres Risiko für einen Insult als das aufgrund statistischer Daten zu erwarten gewesen wäre. Es gibt zudem eine Fülle gerinnungsphysiologischer Arbeiten, die eine aktivierte Gerinnung bei Patienten mit Vorhofflimmern zeigen und wegen dieser Gerinnungsänderungen bezüglich Absetzens der oralen Antikoagulation zur Vorsicht mahnen. Zusammenfassend spricht vieles für eine dominante Rolle des Vorhoffohrs bei der Ent-

stehung von ischämischen cerebrovaskulären Insulten bei Patienten mit Vorhofflimmern. Das Vorhoffohr ist jedoch nicht die einzige Quelle von embolisch bedingten ischämischen Insulten.

Gibt es Patienten die nicht antikoaguliert werden können?

Natürlich will niemand einem Patienten mit Zustand nach lebensbedrohlicher, durch orale Antikoagulation bedingter Blutung die orale Antikoagulation weiter verordnen. Häufig findet man jedoch behandelbare Ursachen wie entgleiste INR oder Ulcera im Magen-Darm-Trakt, die keine absolute Kontraindikation für eine weitere orale Antikoagulation bilden.

Ein schwieriges Problem stellen jedoch überstandene Hirnblutungen dar. Bei Betrachtung der Studienergebnisse zum bisher am besten studierten, perkutanen Verschluss mit dem Watchman-Device – als Alternative zur oralen Antikoagulation – wird klar, dass alle Studienpatienten postinterventionell 45 Tage lang mit Warfarin antikoaguliert wurden. Anschliessend wurde in der Watchman-Gruppe Clopidogrel 75 mg/Tag und Aspirin 81–325 mg/Tag verordnet. Nach sechs Monaten wurde Aspirin zeitlich unlimitiert weiter verordnet. Wir wissen jedoch heute, dass Aspirin etwa dasselbe Blutungsrisiko aufweist wie die NOAC. Die in gewissen Kliniken gängige Praxis, postinterventionell auf eine vorübergehende orale Antikoagulation und Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmer zu verzichten, ist somit ein Off-label-Versuch, der durch Studien bisher nicht belegt ist. Somit ist klar, dass Patienten mit *absoluter* Kontraindikation für Substanzen wie NOAC, Thrombozytenaggregationshemmer oder Cumarine (z.B. Patienten mit Hirnblutungen) auch nicht ideale Kandidaten für einen perkutanen Vorhoffohrverschluss sind, da ein Absetzen aller Substanzen bisher in keiner grossen randomisierten Studie untersucht wurde. Es wäre wichtig, Patienten, die aufgrund einer absoluten Kontraindikation für eine weitere orale Antikoagulation durch einen Vorhoffohrverschluss behandelt werden und bei denen alle gerinnungsaktiven Medikamente sistiert werden, in nationale

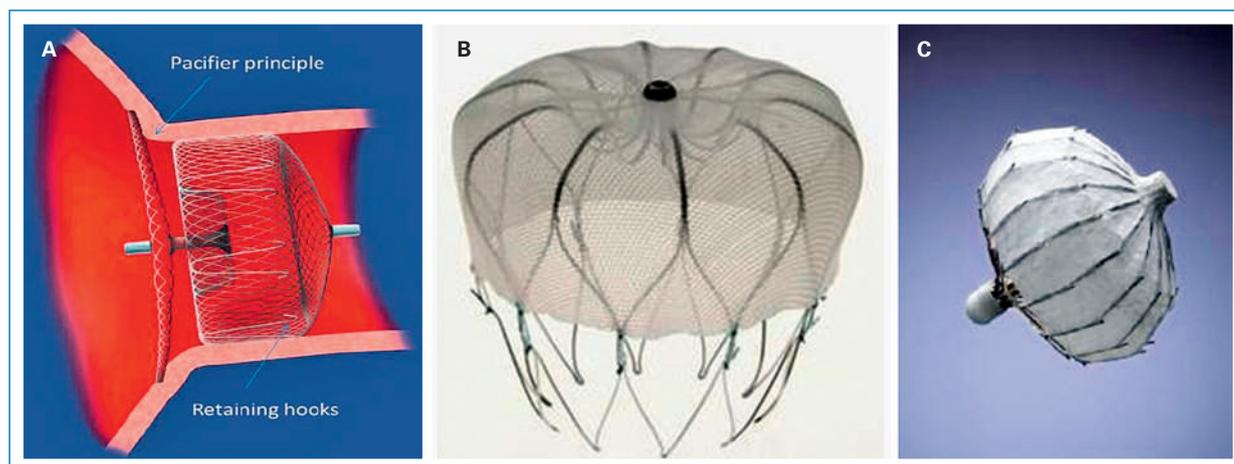


Abbildung 3

Verschiedene Verschlussysteme: **A:** PLAATO-Device, **B:** Watchman-Device, **C:** Amplatzer-Device.

oder internationale Register aufzunehmen, um diese Fragen in Zukunft beantworten zu können.

Zusammenfassung

Das Vorhofflimmern nimmt durch die Alterung der westlichen Bevölkerung exponentiell zu. Ebenso wenig, wie sich die Lungenvenenisolation als Lösung für den Grossteil der Vorhofflimmerpatienten etablieren wird, so unwahrscheinlich ist es, dass wir in Zukunft die meisten Patienten mit Vorhofflimmern mit Vorhofohrverschlüssen behandeln werden. Das Konzept des Vorhofohrverschlusses zur Reduktion thromboembolisch bedingter cerebrovaskulärer Insulte bei Patienten mit Vorhofflimmern ist jedoch interessant und bei ausgesuchten Patienten mit absoluter Kontraindikation für eine orale Antikoagulation möglicherweise sinnvoll. Natürlich muss jede neue Methode sich an den alten Behandlungsstrategien messen. Aufgrund der jahrzehntelangen Erfahrung mit oralen Antikoagulantien und den unlängst neu auf den Markt gekommenen NOAC haben es die mechanischen Verschlüsse der Vorhofohren

natürlich schwer, Fuss zu fassen, zumal die Komplikationsrate des Eingriffs nicht unerheblich ist und Daten zum Absetzen der gesamten gerinnungsaktiven Medikation nach Implantation der Devices fehlen. Die chirurgischen Amputationen des linken Vorhofohrs sind zudem in keiner Weise studiert und sollten deshalb sinnhafterweise nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden. Grosse randomisierte Studien werden uns schon bald weitere Daten über die Sicherheit und Sinnhaftigkeit der Vorhofohrverschlüsse liefern (abgeschlossen und erwartet: Prevail-Studie [Watchman-Device]; erwartet 2017: Amplatzer-Cardiac-Plug-[ACP]-Studie).

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Peter Ammann
Kantonsspital St. Gallen
Kardiologie
Rorschacherstrasse
CH-9000 St Gallen
[peter.ammann\[at\]kssg.ch](mailto:peter.ammann[at]kssg.ch)

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.