

Kardiologie 2021 · 15:57–70

<https://doi.org/10.1007/s12181-020-00441-w>

Angenommen: 16. November 2020

Online publiziert: 21. Dezember 2020

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature – all rights reserved 2020



Willibald Hochholzer¹ · Thomas Nührenberg¹ · Ulrike Flierl² · Christoph B. Olivier³ · Ulf Landmesser^{4,12} · Helge Möllmann⁵ · Marcus Dörr⁶ · Julinda Mehilli⁷ · Andreas Schäfer² · Daniel Dürschmied³ · Dirk Sibbing⁷ · Ali El-Armouche⁸ · Uwe Zeymer⁹ · Franz-Josef Neumann¹ · Ingo Ahrens¹⁰ · Tobias Geisler¹¹

¹ Klinik für Kardiologie und Angiologie II, Universitäts-Herzzentrum Freiburg · Bad Krozingen, Bad Krozingen, Deutschland; ² Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ³ Klinik für Kardiologie und Angiologie I, Universitäts-Herzzentrum Freiburg · Bad Krozingen, Freiburg, Deutschland; ⁴ Klinik für Kardiologie, Charité-Centrum für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁵ Klinik für Innere Medizin I, St.-Johannes-Hospital Dortmund, Dortmund, Deutschland; ⁶ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; ⁷ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Klinikum der Universität München, München, Deutschland; ⁸ Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, Deutschland; ⁹ Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein gGmbH, Ludwigshafen, Deutschland; ¹⁰ Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln, Deutschland; ¹¹ Innere Medizin III – Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ¹² Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland

Antithrombotische Therapie nach strukturellen kardialen Interventionen

Empfehlung der Arbeitsgruppe Kardiovaskuläre Hämostasie und Antithrombotische Therapie (AG19) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AG6) – AGIK und der Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie (AG22) der DGK

Präambel

Die Anzahl der strukturellen kardialen Interventionen ist ständig zunehmend. Trotz der raschen Einführung und Weiterentwicklung dieser Techniken ist die Evidenz für die optimale antithrombotische Therapie nach solchen Interventionen sehr limitiert, da randomisierte

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit der Texte wird in Springer-Publikationen in der Regel das generische Maskulinum als geschlechtsneutrale Form verwendet. Diese Form impliziert immer alle Geschlechter.

Studien zum Vergleich verschiedener antithrombotischer Therapien für die meisten Einsatzgebiete fehlen. Diese Empfehlung ist eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK), die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergibt und Ärzten und ihren Patienten die Entscheidungsfindung erleichtern soll. Es werden bisher publizierte, relevante Studien herangezogen, Evidenzen diskutiert und ungelöste Fragen aufgezeigt. In diesem Empfehlungsdokument haben sich die Autoren in den Empfehlungsgraden an aktuelle

Positionsdokumente angelehnt und eine einfache Graduierung in „wird empfohlen“ (grüne Markierungen), „sollte oder kann erwogen werden“ (gelbe Markierungen) und „wird nicht empfohlen“ (rote Markierungen) gewählt.

Einleitung

Allgemeine Punkte

Ziel einer antithrombotischen Therapie ist die Reduktion der Inzidenz ischämischer und embolischer Ereignisse nach der Implantation von potenziell throm-

bogenen kardiovaskulären Implantaten bzw. auch bei prothrombotischen Grunderkrankungen des Patienten. Bei der Wahl der antithrombotischen Therapie muss aber auch stets das hämorrhagische Risiko des Patienten mitberücksichtigt werden. Daher ist die Wahl der optimalen Art und Intensität der antithrombotischen Therapie auch bei strukturellen kardialen Interventionen von zentralem Stellenwert. Umso erstaunlicher ist der aktuell bestehende Mangel an gut fundierten und in randomisierten Studien getesteten antithrombotischen Therapien für diese interventionellen kardiovaskulären Behandlungsansätze. Mehrere Leitlinien und Positionspapiere haben bereits die vorhandene Evidenz für einzelne kardiovaskuläre Interventionen zusammengefasst und Empfehlungen ausgesprochen [1–5]. Ziel des aktuellen Dokumentes ist eine umfassende und den neuesten Erkenntnissen entsprechende Darstellung der Evidenz für die häufigsten etablierten strukturellen kardialen Interventionen beim erwachsenen Patienten und die Formulierung von klar strukturierten Empfehlungen.

Es wird ausdrücklich daraufhingewiesen, dass sich die in diesem Dokument aufgeführten Therapieempfehlungen lediglich auf die jeweilige strukturelle Intervention beziehen und möglicherweise nicht alle anderen parallel bestehenden Indikationen berücksichtigen. Vor allem bei Patienten mit perkutaner Koronarintervention und/oder akutem Koronarsyndrom in den letzten 12 Monaten vor der aktuellen strukturellen Intervention besteht in vielen Fällen die Indikation zu einer längeren antithrombozytären Therapie, ggf. auch in Kombination mit einer oralen Antikoagulation. Das aktuelle Empfehlungsdokument ersetzt daher nicht die ärztliche Evaluation des individuellen Patienten und die Anpassung der Diagnostik und Therapie an dessen spezifische Situation.

Einschätzung des Blutungsrisikos

Im Gegensatz zum ischämischen und thrombotischen Risiko, das auch von der Art des Eingriffes bzw. des implantierten Devices abhängen kann, wird das

Blutungsrisiko nach einem strukturellen Eingriff überwiegend durch patientenspezifische Variablen und die verwendete antithrombotische Therapie definiert. Risikoeinstufungen, die zur Prädiktion des Blutungsrisikos unter dualer antithrombozytärer Therapie (DAPT) nach perkutanen Koronarinterventionen oder unter oraler Antikoagulation (OAK) bei Vorhofflimmern entwickelt wurden, sind bislang nicht oder nicht ausreichend für Patienten mit strukturellen kardialen Interventionen validiert. Daher erscheint eine Abschätzung anhand von etablierten und auch in aktuellen Leitlinien empfohlenen Variablen sinnvoll. Solche mit einem hohen Blutungsrisiko assoziierten Variablen sind unter anderem [6]:

- intrakranielle Blutung, ischämischer Schlaganfall oder prädisponierende intrakranielle Pathologie in der Anamnese,
- spontane Blutung in der Anamnese, insbesondere gastrointestinal oder prädisponierende gastrointestinale Pathologie,
- Anämie,
- hohes Alter (ab 75. Lebensjahr) oder Gebrechlichkeit,
- aktive Tumorerkrankung,
- Thrombopenie, Koagulopathie oder schwere Lebererkrankung,
- Niereninsuffizienz, insbesondere Stadium 5 (eGFR <15 ml/min) mit oder ohne Dialyse

Periinterventionelle Gerinnungstherapie

Die Datenlage für die optimale periinterventionelle Gerinnungstherapie bei strukturellen Interventionen ist limitiert. Daher wird in Analogie zu den Leitlinien für die perkutane Revaskularisation periinterventionell bei allen im Weiteren diskutierten Interventionen eine effektive Gerinnungshemmung mittels Heparin empfohlen, um das frühe thromboembolische Risiko zu reduzieren („activated clotting time“ [ACT] >250). Während des Eingriffes sollten regelmäßige ACT-Kontrollen erfolgen. Falls eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie oder andere Kontraindikation für Heparin vorliegen, stellen Bivalir-

udin oder Argatroban eine Alternative dar.

Interventionelle Therapie von Aortenklappenerkrankungen (TAVI)

Einleitung

Die Therapie von Aortenklappenerkrankungen mittels Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) ist aktuell das sich am schnellsten entwickelnde Feld im Bereich der strukturellen kardialen Interventionen. Mittlerweile hat sich diese Technik zum Therapiestandard bei Patienten mit sehr hohem operativem Risiko oder Kontraindikation für eine konventionelle Aortenklappenoperation entwickelt [2, 5]. Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass sich diese Technik in den kommenden Jahren auch als Standard für Patienten mit deutlich niedrigerem operativem Risiko entwickeln könnte. Es gibt verschiedene etablierte Systeme, welche in ballon-expandierbar (z.B. Sapien 3, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), in mechanisch expandierbar (z.B. LOTUS Edge, Boston Scientific, Ratingen, Deutschland) und in selbst-expandierend unterteilt werden (z.B. Evolut R, Medtronic, Medtronic, Deutschland; ACURATE neo, Boston Scientific, Ratingen, Deutschland; Portico, Abbott Medical, Wetzlar, Deutschland). Die Rationale einer antithrombotischen Therapie nach TAVI ergibt sich aus patientenbezogenen als auch prozeduralen, mit der Klappenprothese verbundenen Aspekten. So besteht in diesem meist älteren Patientenkollektiv generell ein hohes Risiko für atherothrombotische Komplikationen, welches in den ersten 3 Monaten nach TAVI mit einem zusätzlich erhöhten Risiko für Schlaganfälle verbunden ist [7]. Aus der Analogie zu den Koronarstents wurde wegen des klappentragenden Stentgerüsts auch nach TAVI die Notwendigkeit einer antithrombozytären Therapie nahegelegt.

Datenlage zur antithrombotischen Therapie bei TAVI bei Patienten ohne Indikation für eine orale Antikoagulation

Bislang empfohlen die Leitlinien nach TAVI eine 3- bis 6-monatige DAPT mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel bei Patienten ohne andere Indikation für eine orale Antikoagulation. Diese Empfehlung muss aber wegen neu publizierter Studien revidiert werden. Die relativ kleine ARTE-Studie ($n=222$) verglich eine DAPT mit einer Monotherapie mit ASS [8]. Hier ergab sich unter DAPT eine erhöhte Rate an Blutungen bei gleichem Risiko für Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Die aktuell publizierte und randomisierte POPular TAVI-Studie verglich ebenfalls eine DAPT mit einer Monotherapie mit ASS bei 665 Patienten [9]. Im DAPT-Arm wurde eine Bolusdosis von 300 mg Clopidogrel vor TAVI gegeben. Auch in dieser Studie zeigte sich unter alleiniger Therapie mit ASS eine signifikante Reduktion von Blutungsereignissen, insbesondere innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI, bei einer vergleichbaren Inzidenz von ischämischen Ereignissen. Einen gänzlich anderen Ansatz untersuchte die GALILEO-Studie ($n=1644$), welche eine Strategie ohne DAPT (Rivaroxaban 10 mg täglich und ASS 100 mg täglich für 3 Monate nach TAVI, dann singulär Rivaroxaban 10 mg täglich) mit einer DAPT (ASS und Clopidogrel für 3 Monate nach TAVI, dann ASS) verglich [10]. Im Studienarm mit Rivaroxaban in reduzierter Dosis zeigte sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten des primären Effektivitätseindpunktes (Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, symptomatische Klappenenthrombose, Lungenembolie, tiefe Venenthrombose oder systemische Embolie) als auch ein Trend zu vermehrten Blutungen. Der Effektivitätseindpunkt wurde jedoch hauptsächlich durch ein erhöhtes nichtkardiovaskuläres Mortalitätsrisiko getrieben, sodass sich aus der GALILEO-Studie keine Hinweise auf mit der TAVI in Zusammenhang stehende pathophysiologische Mechanismen ergeben. Die in den letzten Jahren beschriebenen, weit überwiegend subklinischen/asymptomatischen

Kardiologie 2021 · 15:57–70 <https://doi.org/10.1007/s12181-020-00441-w>
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2020

W. Hochholzer · T. Nührenberg · U. Flierl · C. B. Olivier · U. Landmesser · H. Möllmann · M. Dörr · J. Mehilli · A. Schäfer · D. Dürschmied · D. Sibbing · A. El-Armouche · U. Zeymer · F.-J. Neumann · I. Ahrens · T. Geisler

Antithrombotische Therapie nach strukturellen kardialen Interventionen. Empfehlung der Arbeitsgruppe Kardiovaskuläre Hämostase und Antithrombotische Therapie (AG19) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AG6) – AGIK und der Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie (AG22) der DGK

Zusammenfassung

In den letzten Jahren finden strukturelle kardiale Interventionen zunehmend Anwendung in der klinischen Routine. Trotz der raschen Einführung und Weiterentwicklung dieser Techniken, ist die Evidenz für die optimale antithrombotische Therapie nach solchen Interventionen limitiert, da randomisierte Studien zum Vergleich verschiedener antithrombotischer Therapien für die meisten Einsatzgebiete fehlen. Diese Empfehlung

fasst den gegenwärtigen Erkenntnisstand zusammen. Basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten, werden Behandlungsempfehlungen formuliert, die Ärzten und ihren Patienten die Entscheidungsfindung erleichtern sollen.

Schlüsselwörter

Duale antithrombotische Therapie · Orale Antikoagulation · TAVI · MitraClip · Okkluder

Antithrombotic therapy after structural cardiac interventions. Recommendations of the Working Group on Cardiovascular Hemostasis and Antithrombotic Therapy (AG19) of the German Cardiac Society (DGK) in cooperation with the Working Group on Interventional Cardiology (AG6, AGIK) and the Working Group on Clinical Pharmacology (AG22) of the DGK

Abstract

In recent years, structural cardiac interventions became an important part of cardiovascular medicine. Despite the rapid development and evolution of these interventional techniques, there is a significant lack of evidence regarding the optimal antithrombotic treatment strategy as randomized trials on this issue are missing for most of these interventions. Thus, this manuscript summarizes the current level of

evidence. The listed recommendations are based on available data as well as expert opinion and aim to guide physicians in making decisions for the treatment of patients in this setting.

Keywords

Dual antiplatelet therapy · Oral anticoagulation · TAVI · MitraClip · Occluder

Thrombosierungen in den Taschen der implantierten Klappenprothesen könnten, bei jedoch uneinheitlicher Datenlage [11], möglicherweise mit einer erhöhten Rate an Schlaganfällen/transitorisch-ischämischen Attacken einhergehen [12]. Das Auftreten dieser Thrombosierungen korreliert nicht mit der Intensität der Thrombozytenfunktionshemmung [13], sodass eine weiter intensivierte Thrombozytenhemmung kein sinnvoller Therapieansatz ist. Hingegen ist eine

OAK effektiv als Therapie und Prävention dieser Thrombosierungen [14, 15]. Allerdings ist die optimale Therapie im Hinblick auf ein ausgewogenes thrombotisches und hämorrhagisches Risiko noch nicht abschließend geklärt. Derzeit laufende randomisierte Studien (z. B. AVATAR [NCT02735902], ATLANTIS [NCT02664649]) werden weitere Hinweise liefern, ob eine kombinierte Strategie mit antithrombotischer Therapie und OAK von Vorteil ist bei Patienten,

die nicht eine andere Indikation für eine orale Antikoagulation haben, oder ob das Blutungsrisiko überwiegt.

Datenlage zur antithrombotischen Therapie bei TAVI bei Patienten mit Indikation für eine orale Antikoagulation

In der derzeitigen Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird für Patienten mit Indikation zur OAK (in den allermeisten Fällen Vorhofflimmern) nach TAVI eine Fortführung der OAK ohne zusätzliche antithrombozytäre Therapie empfohlen [2]. Auch hier basiert diese Empfehlung auf Expertenmeinung. Die Rationale dieser Empfehlung leitet sich aus dem hohen Blutungsrisiko, welches mit einer zusätzlichen antithrombozytären Therapie verbunden ist, und einem damit verbundenen erhöhten Mortalitätsrisiko ab [16]. In der vor Kurzem veröffentlichten POPular TAVI-Studie gab es signifikant weniger schwere Blutungsereignisse, wenn bei Indikation zur OAK nach TAVI auf eine Thrombozytenaggregationshemmung verzichtet wurde [17]. Etwa drei Viertel der Patienten in dieser Studie erhielten eine OAK mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA), knapp ein Viertel wurde mit einem Nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulant (NOAK) antikoaguliert. In einer Subgruppenanalyse war das Risiko für Blutungsereignisse deutlich niedriger bei Verwendung von NOAKs im Vergleich zu VKAs [17]. Zudem konnte bereits wiederholt gezeigt werden, dass eine OAK eine effektive Therapie und Prävention hinsichtlich Klappenthrombosen zu bieten scheint [14, 15]. Wie eine direkte OAK mit den Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban und Edoxaban im Hinblick auf Blutungsereignisse im Vergleich mit Vitamin-K-Antagonisten zu bewerten ist, wird derzeit in randomisierten Studien untersucht (ATLANTIS-Studie für Apixaban [NCT02664649], ENVISAGE TAVI für Edoxaban [NCT02943785]). Die Daten der Galileo-Studie (Rivaroxaban 10 mg/Tag vs. Placebo zusätzlich zur antithrombozytären Therapie nach TAVI) können nicht auf das Kollektiv von Patienten mit einer Indikation zur OAK

übertragen werden, da die Dosierung von Rivaroxaban nicht der bei Vorhofflimmern zugelassenen/indizierten Dosierung entsprach, das NOAK mit einem Thrombozytenhemmer kombiniert wurde und es sich um ein Kollektiv ohne Indikation für eine OAK handelte. Des Weiteren stieg das Blutungsrisiko mit dieser Strategie an.

Empfehlung für antithrombotische Therapie bei TAVI

Nach TAVI wird bei Patienten ohne eine andere Indikation für eine orale Antikoagulation eine antithrombozytäre Monotherapie (ASS oder Clopidogrel) empfohlen (■ Abb. 1 und 2). Eine DAPT sollte nur bei Patienten mit gut begründeter Indikation hierfür erfolgen (z.B. perkutane Koronarintervention und/oder akutes Koronarsyndrom in den letzten 12 Monaten).

Patienten mit Indikation zur OAK wird nach TAVI eine Fortführung der OAK ohne Hinzunahme einer antithrombozytären Substanz empfohlen, solange keine weitere Indikation hierfür besteht (z.B. kürzlich stattgefundene perkutane Koronarintervention). Vor dem Hintergrund des erhöhten Risikos für intrazerebrale Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten erscheint der Einsatz von NOAKs prinzipiell sinnvoll. Bisher gibt es jedoch zum Einsatz von NOAKs nach TAVI bei Indikation zur OAK noch keine Ergebnisse randomisierter Studien. Allerdings weisen die Ergebnisse der POPular TAVI-Studie auf ein deutlich niedrigeres Risiko für Blutungsereignisse bei Verwendung von NOAKs im Vergleich zu VKAs hin [17]. Die GALILEO-Studie mit Rivaroxaban in niedriger Dosierung hat diese Indikation nicht untersucht. Aufgrund dieser Studienergebnisse wurde in einem Rote-Hand-Brief des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte eine Warnung für Rivaroxaban nach TAVI ausgesprochen. Generell sollten NOAKs in der für die jeweilige Indikation zugelassenen und empfohlenen Dosierung verwendet werden.

Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen

Einleitung

Für die interventionelle Therapie von Mitralklappen- und Trikuspidalklappenerkrankungen stehen Implantate für Edge-to-edge-Rekonstruktionen bzw. -Interventionen, Anuloplastieverfahren und Valve-in-Valve/Ring-Prozeduren zur Verfügung [18]. Verschiedene Optionen für katheterbasierte Mitralklappenprothesen befinden sich aktuell in der Entwicklung oder klinischen Testung. Ein kürzlich publiziertes Positionspapier der DGK hat die aktuell verfügbaren Therapieoptionen und deren Indikation zusammengefasst [1]. Auch wenn bislang nur in einer randomisierten Studie zu diesem Thema ein Überlebensvorteil für die interventionelle Behandlung der Mitralsuffizienz nachgewiesen werden konnte [19], so stellen diese Therapiemöglichkeiten dennoch klinisch wertvolle Optionen insbesondere für Hochrisikopatienten nach kritischer Indikationsstellung im Heart Team dar [2]. Da diese interventionellen Verfahren v. a. Patienten angeboten werden, deren Risiko für eine konventionelle Operation als zu hoch eingestuft wird, ist es wenig überraschend, dass das thromboembolische Risiko z. B. durch ein bei diesen Patienten häufig bestehendes Vorhofflimmern oder eine Herzinsuffizienz erhöht ist [19–22]. Insbesondere die Herzinsuffizienz scheint mit der dadurch bedingten reduzierten Hämodynamik und der teilweise sich ändernden Blutzusammensetzung mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko assoziiert zu sein [23]. Ebenso weisen die meisten dieser Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko beispielsweise bedingt durch das meist höhere Lebensalter auf. Für keines der Verfahren zur interventionellen Versorgung von Mitralklappen- und Trikuspidalklappenerkrankungen liegen bislang dedizierte Studien für die optimale antithrombotische Therapie vor.

Interventionelle Therapie von Aortenklappenerkrankungen (TAVI)

Bei Patienten ohne Indikation zur oralen Antikoagulation wird eine antithrombozytäre Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel empfohlen.

Patienten mit bestehender Indikation zur oralen Antikoagulation (z.B. Vorhofflimmern) wird eine Fortführung dieser Therapie nach einer TAVI empfohlen.

Bei Patienten mit perkutaner Koronarintervention und/oder akutem Koronarsyndrom in den letzten 12 Monaten wird eine erweiterte antithrombozytäre Therapie zusätzlich zu den hier aufgeführten Empfehlungen gemäß den aktuellen Leitlinien empfohlen.

Bei Patienten mit bestehender Indikation zur oralen Antikoagulation nach TAVI wird keine zusätzliche antithrombozytäre Therapie empfohlen, außer wenn diese anderweitig indiziert ist (z.B. kürzliche perkutane Koronarintervention).

Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen

Allgemein

Bei Patienten mit bestehender Indikation zur oralen Antikoagulation (z.B. Vorhofflimmern) wird eine Fortführung dieser Therapie auch nach einem interventionellen AV-Klappeneingriff empfohlen.

Bei Patienten mit perkutaner Koronarintervention und/oder akutem Koronarsyndrom in den letzten 12 Monaten wird eine erweiterte antithrombozytäre Therapie zusätzlich zu den hier aufgeführten Empfehlungen gemäß den aktuellen Leitlinien empfohlen.

Bei Patienten nach einem interventionellen AV-Klappeneingriff mit einem hohen thrombotischen Risiko (z.B. ausgeprägte Spontanekthos im Vorhof, Z.n. embolischem Apoplex und/oder schwere Herzinsuffizienz) sollte für die ersten 3 Monate eine orale Antikoagulation erwogen werden, falls ein akzeptables Blutungsrisiko besteht.

Bei Patienten mit bestehender Indikation zur oralen Antikoagulation nach einem interventionellen AV-Klappeneingriff wird keine zusätzliche antithrombozytäre Therapie empfohlen, außer diese ist anderweitig indiziert (z.B. kürzliche perkutane Koronarintervention).

Edge-to-edge-Intervention oder Anuloplastieverfahren

Bei Patienten nach Edge-to-edge-Intervention oder Anuloplastieverfahren wird für 3 Monate eine duale antithrombozytäre Therapie empfohlen und ASS für mindestens 6 Monate empfohlen.

Bei Patienten nach Edge-to-edge-Intervention oder Anuloplastieverfahren mit einem erhöhten Blutungsrisiko kann die Dauer der dualen antithrombozytären Therapie auf 1 Monat reduziert werden.

Interventioneller AV-Klappenersatz

Bei Patienten nach interventionellem AV-Klappenersatz sollte für die ersten 3 Monate eine orale Antikoagulation bevorzugt mit einem Vitamin-K-Antagonisten erwogen werden, bis ausreichend Daten für die Thrombogenität dieser neuen Prothesen vorliegen.

Interventioneller Verschluss von ASD oder PFO

Patienten ohne Indikation zur oralen Antikoagulation wird eine duale antithrombozytäre Therapie (ASS und Clopidogrel) für 1-6 Monate empfohlen. Anschließend Fortführung einer Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel für 12 Monate bis 2 Jahre.

Bei Patienten mit bestehender Indikation zur oralen Antikoagulation wird eine Monotherapie vorzugsweise mit einem NOAK empfohlen. Die Dauer richtet sich nach der jeweiligen Indikation.

Bei Patienten mit perkutaner Koronarintervention und/oder akutem Koronarsyndrom in den letzten 12 Monaten wird eine erweiterte antithrombozytäre Therapie zusätzlich zu den hier aufgeführten Empfehlungen gemäß den aktuellen Leitlinien empfohlen.

Bei Auftreten von einmaligem Okkluder-assoziiertem Vorhofflimmern und rascher Konversion kann eine orale Antikoagulation, bevorzugt mit einem NOAK, mit begrenzter Dauer und Reevaluation nach 1 Monat erwogen werden. Ansonsten sollte die Indikation zur oralen Antikoagulation gemäß den Leitlinien für Vorhofflimmern erfolgen.

Bei Patienten mit bestehender Indikation zur oralen Antikoagulation nach interventionellem Verschluss von ASD oder PFO wird keine zusätzliche antithrombozytäre Therapie empfohlen, außer diese ist anderweitig indiziert (z.B. kürzliche perkutane Koronarintervention).

Interventioneller Verschluss des linken Vorhofs

Patienten mit Kontraindikationen gegen eine OAK wird nach LAA-Verschluss eine duale antithrombozytäre Therapie (ASS und Clopidogrel) für 3 Monate empfohlen. Bei gutem Ergebnis nach 3 Monaten wird anschließend eine antithrombozytäre Monotherapie (ASS oder Clopidogrel) empfohlen.

Bei Patienten mit perkutaner Koronarintervention und/oder akutem Koronarsyndrom in den letzten 12 Monaten wird eine erweiterte antithrombozytäre Therapie zusätzlich zu den hier aufgeführten Empfehlungen gemäß der aktuellen Leitlinien empfohlen.

Bei Patienten nach LAA-Verschluss wird die Festlegung der weiteren antithrombotischen Therapie nach 3-monatiger Nachkontrolle mittels TEE oder CT empfohlen (bei Nachweis von thrombotischen Auflagerungen ggf. Steigerung auf OAK oder sonst Reduktion auf antithrombozytäre Monotherapie).

Bei Patienten mit hohem thromboembolischem Risiko (CHA2DS2-VASc Score >4) oder Risikofaktoren für eine Device-assoziierte Thrombose (z. B. unvollständige Abdeckung der LAA-Öffnung, Vorgeschichte eines embolischen Schlaganfalles oder Herzinsuffizienz mit hochgradig reduzierter Ejektionsfraktion) nach LAA-Verschluss kann eine orale Antikoagulation vorzugsweise mit einem NOAK für mindestens 6 Wochen erwogen werden, falls das Blutungsrisiko dies zulässt. Die Entscheidung bzgl. Umstellung auf antithrombozytäre Therapie sollte nach 6 Wochen je nach TEE oder CT-Kontrolle getroffen werden.

Bei starkem Überwiegen des Blutungsrisikos nach LAA-Verschluss (z.n. schwerer und/oder intrakranieller Blutung) kann eine antithrombozytäre Monotherapie (ASS oder Clopidogrel) erwogen werden. Bei Patienten mit Vorgeschichte einer intrakraniellen Blutung sollte erwogen werden, das Blutungsrisiko gemeinsam mit einem Neurologen abzuschätzen.

Device-assoziierte Thrombosen

Bei Patienten nach ASD-, PFO und LAA-Verschluss wird ein Screening nach DRTs mittels transösophagealer Echokardiographie oder CT 3 Monate nach Intervention empfohlen.

Bei Patienten nach TAVI oder AV-Klappeninterventionen kann ein Screening nach DRTs erwogen werden, insbesondere wenn sonst keine Indikation zur langfristigen OAK besteht.

Bei Patienten mit diagnostizierter DRT unter antithrombozytärer Therapie wird für mindestens 3 Monate eine OAK, vorzugsweise mit einem NOAK, empfohlen.

Bei Patienten mit diagnostizierter DRT unter OAK wird für mindestens 3 Monate zusätzlich zur OAK eine antithrombozytäre Monotherapie oder eine OAK mit einem Vitamin-K-Antagonisten und erhöhtem Ziel-INR empfohlen.

Bei Patienten mit diagnostizierter DRT wird 3 Monate nach Therapieanpassung eine erneute Bildgebung vor möglicher Therapieanpassung empfohlen.

Datenlage zur antithrombotischen Therapie bei AV-Klappeninterventionen

In den bislang publizierten Studien für Edge-to-edge-Interventionen (MitraClip, Abbott Medical, Wetzlar, Deutschland; PASCAL, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) wurden unterschiedliche antithrombotische Therapiestrategien beschrieben [1, 19, 20, 22]. Patienten ohne sonstige Indikation für eine OAK wurden mit einer thrombozytenhemmenden Therapie bestehend aus ASS (75–100 mg, in einer frühen Studie auch 325 mg täglich) oder alternativ Clopidogrel 75 mg täglich für mindestens 6 Monate behandelt. In den meisten Studien war zusätzlich eine DAPT für 1 bis 3 Monate gefordert. Nur in der bislang größten Studie für das MitraClip-System war auch eine alleinige antithrombozytäre Monotherapie erlaubt und wurde offenbar auch in der Mehrheit der Fälle angewandt [19]. Bei Patienten mit Indikation für eine OAK wurden sowohl NOAKs wie auch Vitamin-K-Antagonisten verwendet, teilweise zusammen mit ASS für 3 Monate. In neueren Studien wurde die alleinige Fortführung der OAK ohne zusätzliche thrombozytenhemmende Therapie, falls nicht anderweitig indiziert, empfohlen [19, 20].

Für direkte Anuloplastieverfahren (Cardioband, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) wurden in den bisherigen Fallserien keine Angaben zur postinterventionellen Gerinnungstherapie publiziert [24]. Ebenso liegen keine Vorgaben in den aktuell laufenden Studien für das Cardioband vor (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03016975 und NCT03600688). Ein ähnliches Bild zeigt sich für das indirekte Anuloplastieverfahren (Carillon-System, Cardiac Dimensions, Offenbach, Deutschland; CARILLON trial – ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03142152) [25] und für die transapikale Implantation von Chordae tendineae (NeoChord DS1000 System, NeoChord, St Louis Park, MN, USA) [26].

Ein noch relativ neuer Therapieansatz ist der interventionelle Mitralklappenersatz. Dieser kann entweder bei bereits

Abb. 1 ◀ Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie nach strukturellen kardialen Interventionen

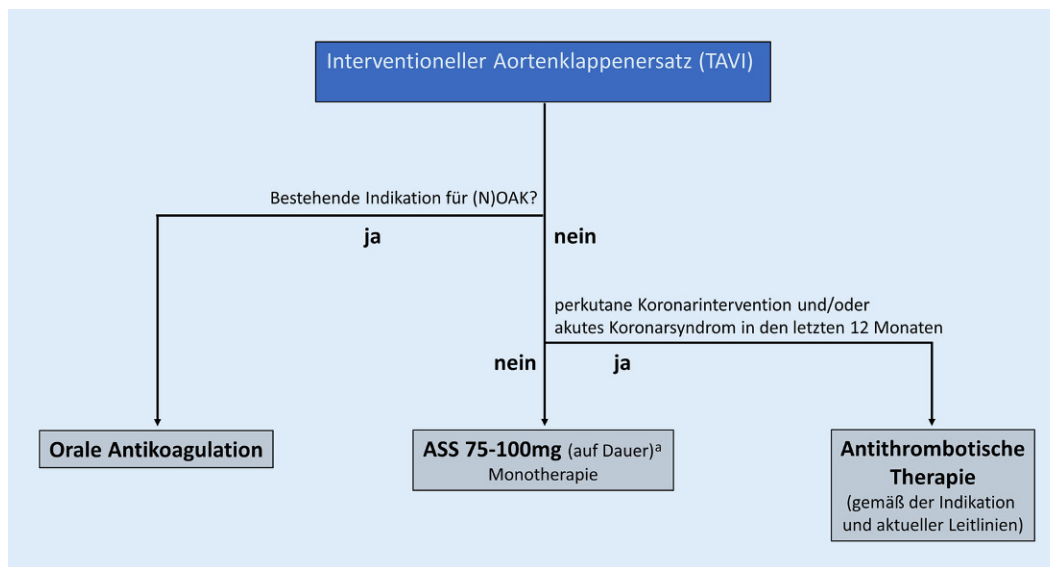


Abb. 2 ◀ Empfehlung für die antithrombotische Therapie nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation. ^aAlternativ Clopidogrel 75 mg. (Mit freundl. Genehmigung ©Willibald Hochholzer, alle Rechte vorbehalten)

implantierter Bioprothese oder Anuloplastierung bzw. auch bei ausgeprägten Mitralringkalzifikationen mittels einer für die TAVI entwickelten Prothese (z. B. Sapien XT oder S3, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) oder mittels eigens dafür entwickelter Prothesen erfolgen, welche aktuell in ersten Studien getestet werden (z. B. HighLife, Highlife Medical, Paris, Frankreich; CardiAQ, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA; Tiara, Neovasc, Richmond, Kanada; Tendyne, Abbott Medical, Wetzlar, Deutschland; Intrepid, Medtronic, Meerbusch, Deutschland) [1, 27]. Trotz der in den meisten dieser frühen Studien empfohlenen OAK für mindestens 3 Monate (analog zur Leitlinienempfehlung für den chirurgischen Mitralklappenersatz – in einigen Studien sind auch NOAKs erlaubt) kam es je nach Prothesentyp zu relativ hohen Raten von Klappenthrombosen von bis zu 7,7 % [27]. In einer Studie wurde berichtet, dass sich eine solche Klappenthrombose durch Steigerung der Intensität der OAK behandeln ließ [22].

Insgesamt scheint das thrombotische Risiko bei Patienten mit AV-Klappeninterventionen erhöht zu sein. Chirurgische Fallserien zeigten ein erhöhtes thrombotisches Risiko in den ersten Monaten nach chirurgischem Mitralklappen- und Trikuspidaleingriff. Die aktuellen europäischen Leitlinien geben daher eine IIa-Empfehlung (Evidenzlevel C) für eine OAK in den ersten 3 Monaten nach

solchen Eingriffen [2]. In der größten bislang publizierten, randomisierten Studie für das MitraClip-Verfahren zeigte sich zwar kein höheres Schlaganfallrisiko für Patienten, die diese Intervention erhielten, verglichen zu Patienten ohne Intervention [19]. Dennoch war mit einer 2-Jahres-Inzidenz von 4,4 % nach MitraClip das Schlaganfallrisiko in dieser und anderen Populationen nach MitraClip relativ hoch [22]. Des Weiteren liegen einzelne Fallberichte zu thrombotischen Auflagerungen auf dem MitraClip bzw. dem Einführsystem wie auch nach MitraClip im Bereich der linken Herzabschnitte vor [22]. Daten aus unkontrollierten Registerstudien zeigen zumindest einen Trend zu weniger thromboembolischen Ereignissen nach MitraClip bei akzeptablem Blutungsrisiko, wenn eine OAK für 4 Wochen bei Patienten ohne sonstige Indikation hierfür angesetzt wird [28]. Registerdaten deuten aber auch darauf hin, dass v. a. Blutungen zu den häufigsten und bedeutendsten Komplikationen in diesen Patientenpopulationen gehören [21]. Daher erscheint eine sehr sorgfältige Abwägung des thromboembolischen wie auch hämorrhagischen Risikos bei Patienten mit AV-Klappeninterventionen von zentraler Bedeutung zu sein.

Für Trikuspidalinterventionen ist aktuell die Datenlage noch extrem limitiert, da außer Anwendungsbeobachtungen keine dedizierten Studien vorliegen [1]. Verwendet werden häufig Techniken

und Gerinnungsstrategien analog zu vergleichbaren Mitralklappeninterventionen.

Empfehlung für antithrombotische Therapie bei AV-Klappeninterventionen

Patienten ohne Indikation zur OAK sollten nach Edge-to-edge-Interventionen sowie Anuloplastieverfahren zumindest für 6 Monate eine thrombozytenhemmende Therapie mit ASS 100 mg/Tag (alternativ Clopidogrel 75 mg/Tag) erhalten (Abb. 1 und 3). Für die ersten 1 (bis 3) Monate wird zusätzlich eine DAPT analog zu den meisten Studien empfohlen, auch wenn der Nutzen dieser Intensivierung nicht gut belegt ist. Die DAPT sollte periinterventionell oder unmittelbar nach Intervention begonnen werden (z. B. Gabe einer Initialdosis von 600 mg Clopidogrel nach Intervention, gefolgt von Erhaltungstherapie mit 75 mg/Tag). Patienten, die periinterventionell thrombotische Prozesse oder Hinweise für ein erhöhtes Thromboserisiko zeigen (z. B. ausgeprägte Stase im Vorhof, schwere dekompensierte Herzinsuffizienz, Status nach embolischem Schlaganfall) sollten, falls das Blutungsrisiko dies zulässt, für 3 Monate eine OAK erhalten. In solchen Fällen sollte eine Reevaluation des thrombotischen Risikos nach 3 Monaten eingeplant werden. Wegen des besseren Sicherheitsprofils erscheinen hier NOAKs der zu bevorzugende Therapieansatz.

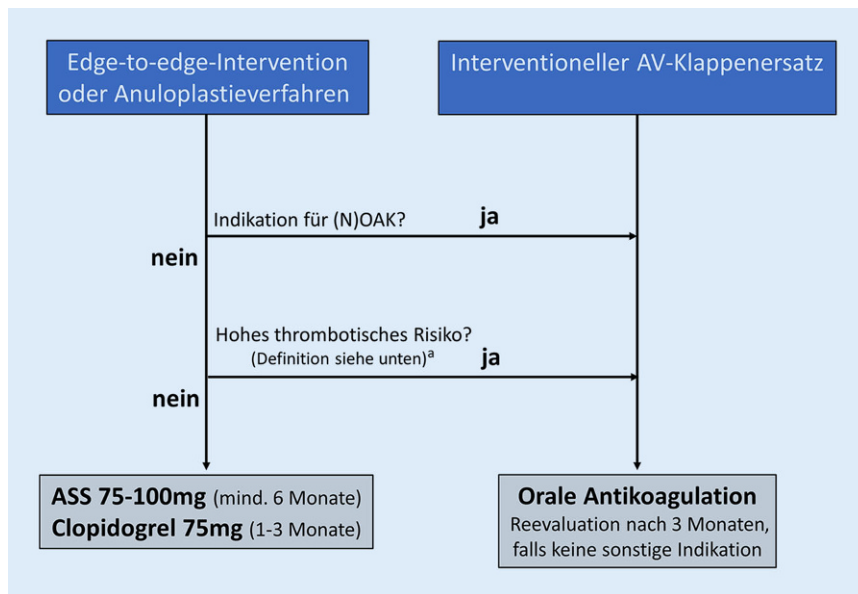


Abb. 3 ▲ Empfehlung für die antithrombotische Therapie nach AV-Klappeninterventionen. *Erwägen bei ausgeprägten Spontanechos im Vorhof, Zustand nach Apoplex und/oder schwerer Herzinsuffizienz zusammen mit akzeptablem Blutungsrisiko. Falls perkutane Koronarintervention und/oder akutes Koronarsyndrom in den letzten 12 Monaten, wird eine erweiterte antithrombozytäre Therapie empfohlen. (Mit freundl. Genehmigung ©Willibald Hochholzer, alle Rechte vorbehalten)

Bei Patienten mit bereits bestehender Indikation zur OAK sollte diese nach Edge-to-edge-Interventionen sowie Anuloplastieverfahren fortgeführt werden. Eine Kombination mit einer thrombozytenhemmenden Therapie sollte nicht erfolgen, falls nicht anderweitig indiziert (z. B. kürzliche perkutane Koronarintervention), da der Nutzen einer solchen Kombination auf thrombotische Komplikationen nicht belegt ist, aber das Blutungsrisiko darunter deutlich ansteigt. Bei Patienten mit sehr hohem Blutungsrisiko kann auch eine zusätzliche Versorgung mit einem Vorhofokkluder erwogen werden.

Für den interventionellen AV-Klappenersatz wie auch Valve-in-Valve/Ring-Implantationen deuten die bisherigen Daten zumindest auf ein deutlich erhöhtes peri- und postinterventionelles thrombotisches Risiko hin. Daher erscheint bei diesen Patienten eine OAK unabhängig von der sonstigen Indikation zumindest für die ersten 3 Monate empfehlenswert – falls das Blutungsrisiko dies zulässt. Wegen der Fallberichte von Thrombusformationen trotz Antikoagulation sollten hier bis zum Vorliegen dedizierter Studien eher Vitamin-K-

Antagonisten anstatt NOAKs erwogen werden.

Interventioneller Verschluss von Vorhofseptumdefekten oder des persistierenden Foramen ovale

Einleitung

Bei ca. 17% aller Patienten mit embolischem Schlaganfall ist die Thromboemboliequelle unklar [29]. Diese Entität, die früher als kryptogener Schlaganfall benannt wurde, wird seit 2014 als ESUS („embolic stroke of undetermined source“) bezeichnet [30]. Im Rahmen der weiterführenden Diagnostik wird bei diesen Patienten nicht selten ein persistierendes Foramen ovale (PFO) nachgewiesen. Insgesamt gibt es 7 randomisierte Studien, die sich mit der Frage des Nutzens eines PFO-Verschlusses bei ESUS-Patienten beschäftigten. In mehreren Metaanalysen konnte ein signifikanter Vorteil für den interventionellen PFO-Verschluss bezüglich Inzidenz von erneuten Schlaganfällen im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie gezeigt werden [3]. Ein Konsensuspapier der DGK von 2018 hat eine Klasse-IA-

Empfehlung für den interventionellen Verschluss bei Patienten zwischen 16 und 60 Jahren nach ESUS und einem nachgewiesenen PFO mit moderatem oder ausgeprägtem Rechts-links-Shunt ausgesprochen [3]. Ausschlaggebend hierfür waren 4 Studien, RESPECT, CLOSE, REDUCE und DEFENSE-PFO, die eine Überlegenheit des Verschlusses als Rezidivprophylaxe gegenüber einer alleinigen medikamentösen Therapie zeigen konnten [31]. Insbesondere scheinen Patienten mit bestimmten anatomischen Hochrisikokonfigurationen des PFO (atriales Septumaneurysma, Hypermobilität des Septums und Shuntgröße) zu profitieren [32, 33]. Die gebräuchlichsten Verschlusssysteme, die auch in den oben genannten Studien Verwendung fanden, sind Scheibenokkluder (Amplatzer PFO Occluder, Abbott Medical, Wetzlar, Deutschland; Occlutech PFO Occluder, Occlutech International, Helsingborg, Schweden; GORE CARDIOFROM Occluder, Gore, Flagstaff, AZ, USA) [3].

Eine andere Form einer Verbindung zwischen beiden Vorhöfen ist der atriale Septumdefekt (ASD) vom Sekundumtyp, welcher nicht selten erst im Erwachsenenalter diagnostiziert wird. Die Indikation zum interventionellen Verschluss, falls anatomisch möglich, besteht bei signifikantem Shunt und einhergehender rechtsventrikulärer Volumenbelastung sowie einem tolerablen pulmonalvaskulären Widerstand (<5 Wood-Einheiten) [4]. Die gebräuchlichsten Verschlusssysteme, der Occlutech Figulla Flex II Occluder (Occlutech International, Helsingborg, Schweden) und der Amplatzer Occluder (Abbott Medical, Wetzlar, Deutschland), sind ähnlich aufgebaut wie die oben beschriebenen Devices für den PFO-Verschluss. Demzufolge gleichen sich die Therapieempfehlungen bezüglich antithrombotischen Managements nach Intervention.

Datenlage zur antithrombotischen Therapie bei interventionellem PFO- oder ASD-Verschluss

Folgende Überlegungen spielen bei der Entscheidung bezüglich postprozeduraler antithrombotischer Therapie eine Rolle: zum einen die Verhinderung von

Thrombosen am Okkluder, welche eine der häufigsten, wenngleich numerisch seltene Komplikation mit einer Inzidenz von ca. 0,4–1,2 % darstellen [22].

Des Weiteren muss ein überbrücken-der antithrombotischer Schutz bis zum Erreichen einer ausreichenden Endothelialisierung des Okkluders erfolgen, welche auch länger als 1 Jahr dauern kann [33]. Es gibt Hinweise, dass eine verkürzte Thrombozytenhemmung mit einer erhöhten Inzidenz von zerebrovaskulären Ereignissen nach PFO-Verschluss vergesellschaftet ist [33]. In den oben genannten, randomisierten Studien erfolgt die antithrombotische Therapie nach PFO-Verschluss mittels einer DAPT mit ASS (75–325 mg) und Clopidogrel 75 mg für eine Dauer von 1 bis 6 Monaten. Im Anschluss wird eine antithrombozytäre Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel für 6 Monate bis 5 Jahre empfohlen [3, 33]. Die Evidenz für diese Empfehlung ist allerdings limitiert, da es keinen direkten Vergleich der medikamentösen Therapien bzw. Therapiedauer gibt. Insbesondere kann aufgrund fehlender Daten keine Aussage über die Rolle bzw. mögliche Vorteile einer OAK zusätzlich zum PFO-Verschluss erfolgen, da Patienten unter oraler Antikoagulation in Studien größtenteils ausgeschlossen waren. Zudem konnte bezüglich der Schlaganfallreduktion bisher kein signifikanter Vorteil des PFO-Verschlusses gefolgt von einer antithrombozytären Monotherapie im Vergleich zur OAK alleine ohne PFO-Verschluss gezeigt werden. Dasselbe gilt für die PFO-Okklusion vs. eine Therapie mit NOAK [34].

In einer Metaanalyse, in der 8 randomisierte Studien mit fast 4000 Patienten betrachtet wurden, zeigte sich ein 4-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern nach perkutanem PFO-Verschluss [35]. Meist handelte es sich um Vorhofflimmern, das sich früh periprozedural (<45 Tage) manifestierte und als sekundär oder „early onset“ bezeichnet wird. Über 75 % der Betroffenen hatten nach spontaner oder elektrischer Konversion kein erneutes Ereignis, und die Inzidenz von Schlaganfällen war mit 0,1 % während einer mittleren Nachbeobachtung von 2,6 Jahren sehr niedrig. Die Inzidenz von periprozeduralem

Vorhofflimmern scheint abhängig vom implantierten Verschlusssystem zu sein. So konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für den GORE CARDIOFORM Septal Occluder und den mittlerweile nicht mehr am Markt befindlichen STARFlex Occluder gezeigt werden, nicht jedoch für den Amplatzer PFO Occluder [35]. Basierend auf diesen Daten, wurde in der Metaanalyse ein Algorithmus etabliert, der bei einmaligem Okkluder-assoziiertem Vorhofflimmern und rascher Konversion eine kurzzeitige, bei persistierendem Vorhofflimmern eine Antikoagulation CHA₂DS₂-VASC Score-basiert gemäß der Vorhofflimmer-Leitlinie empfiehlt [35].

Empfehlung für die antithrombotische Therapie bei interventionellem PFO- oder ASD-Verschluss

Vor einem PFO-Verschluss muss eine strenge Prüfung der Indikation bzw. der Ausschluss einer Indikation für eine dauerhafte OAK mittels einer sorgfältigen und umfassenden Umfelddiagnostik erfolgen. Hierzu gehören in der Regel ein 7-Tage-Langzeit-EKG oder ein implantierbarer Ereignisrekorder, der Ausschluss von relevanten atherosklerotischen Gefäßveränderungen bzw. von Koagulopathien sowie das Screening auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (z. B. arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum). Beim Nachweis einer tiefen Venenthrombose bzw. venösen Thromboembolie muss eine Abklärung der Genese stattfinden, um die Dauer einer erforderlichen Antikoagulation abschätzen zu können. Der RoPE-Score kann einen Hinweis auf eine paradoxe Embolie geben [36].

Da Patienten mit Indikation zur OAK in den Studien zum PFO-Verschluss nicht repräsentiert sind und es für die Schlaganfallreduktion keinen Nachweis einer Überlegenheit des PFO-Verschlusses gegenüber der OAK gibt, besteht hier im Regelfall keine Indikation für diesen Eingriff. Dennoch kann in Ausnahmefällen auch bei Patienten mit Indikation zur dauerhaften oralen Antikoagulation ein PFO-Verschluss in Betracht gezo-

gen werden. Beispiele hierfür können ein erhöhtes Risiko für rezidivierende thromboembolische Ereignisse trotz oraler Antikoagulation (z. B. Koagulopathie, rezidivierende idiopathische Thrombosen) oder vorliegende Gründe, die gegen eine dauerhafte Antikoagulation sprechen (z. B. Blutungsrisiko, Compliance, geplante Schwangerschaft, anstehende Operationen), sein [37]. Bei diesen Patienten sollte die Indikation für einen PFO-Verschluss dennoch äußerst kritisch und idealerweise in interdisziplinärer Zusammenarbeit gestellt werden.

Patienten mit interventionellem PFO- oder ASD-Verschluss sollten mit ASS vorbehandelt sein und periprozedural eine Initialdosis von Clopidogrel von 600 mg erhalten (falls nicht bereits damit vorbehandelt). Nach Intervention sollte eine DAPT mit ASS (75–100 mg) und Clopidogrel 75 mg für 1 bis 6 Monate erfolgen (■ Abb. 1 und 4). Aufgrund der individuell unterschiedlichen Zeit bis zur Endothelialisierung wäre eine DAPT bei niedrigem Blutungsrisiko für mindestens 3 Monate zu bevorzugen. Anschließend wird die Fortführung einer antithrombozytären Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel für 12 Monate bis 2 Jahre empfohlen. Die Dauer der Monotherapie ist eine individuelle Entscheidung, abhängig vom Blutungs- bzw. Ischämierisiko des jeweiligen Patienten oder der ggf. durch eine andere Diagnose bestehenden Indikation zur lebenslangen Therapie.

Bei koexistenter Indikation zur OAK wird eine Monotherapie ohne begleitende antithrombozytäre Therapie empfohlen, vorzugsweise mit einem NOAK (■ Abb. 4). Die Dauer richtet sich nach der jeweiligen Indikation. Bei Patienten mit einer Erstmanifestation von Vorhofflimmern, das sich früh periprozedural (<45 Tage) manifestiert und mutmaßlich durch den Okkluder bedingt ist, kann nach spontaner oder elektrischer Konversion und kontrolliert stabilem Sinusrhythmus im weiteren Verlauf eine Beendigung der OAK nach 1 Monat erwogen werden (Details s. oben). Ansonsten sollte die Indikation zur oralen Antikoagulation gemäß den Leitlinien für Vorhofflimmern erfolgen. Wichtig ist eine regelmäßige Re-Evaluation der Ver-

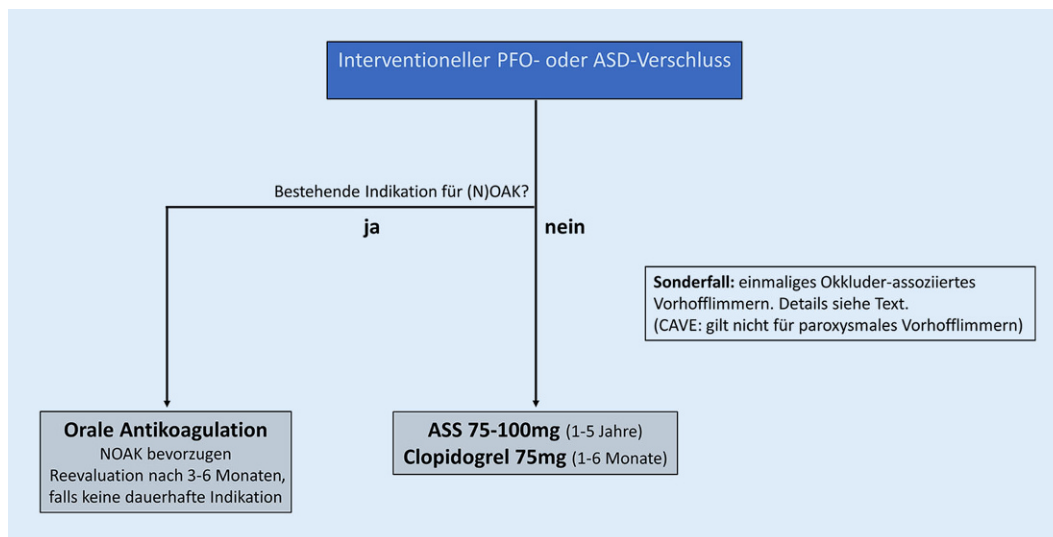


Abb. 4 ▲ Empfehlung für die antithrombotische Therapie nach interventionellem Verschluss eines persistierenden Foramen ovale oder eines Vorhofseptumdefektes. Hinweis: Bei Patienten mit Indikation zur dauerhaften OAK muss die Indikation zum PFO-Verschluss sehr kritisch gestellt werden (s. Text). Falls perkutane Koronarintervention und/oder akutes Koronarsyndrom in den letzten 12 Monaten, wird eine erweiterte antithrombozytäre Therapie empfohlen. (Mit freundl. Genehmigung ©Willibald Hochholzer, alle Rechte vorbehalten)

träglichkeit, des Blutungsrisikos sowie möglicher neuer Aspekte (z. B. Schlaganfallrezidiv, Blutung, Myokardinfarkt), die ggf. eine Therapieanpassung erfordern.

Ebenfalls ein wichtiges Thema sind potenzielle thrombotische, durch den Okkluder bedingte Veränderungen – insbesondere, da viele dieser Patienten sonst keine Indikation zur Gerinnungshemmung und meist sonst auch kein wesentlich erhöhtes thromboembolisches Risiko haben. Daher erscheint eine Nachkontrolle mit einer transösophagealen Echokardiographie nach etwa 3 Monaten ratsam (s. auch Kapitel Device-assoziierte Thrombosen).

Interventioneller Verschluss des linken Vorhofohrs

Einleitung

Vorhofflimmern ist mit einem erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall vergesellschaftet [38]. Die meisten embolischen Schlaganfälle bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern werden durch Thromben aus dem linken Vorhofohr verursacht [38]. Eine OAK reduziert das Schlaganfallrisiko, und gemäß Leitlinien weisen die meisten Patienten mit Vorhofflimmern eine Indikation zur OAK abhängig vom

berechneten Risiko für Thromboembolien auf. Aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos, stattgehabter relevanter Blutung oder persönlicher Präferenzen ist eine OAK allerdings bei manchen Patienten keine sinnvolle Option. Für diese Patienten stellt der perkutane Verschluss des linken Vorhofohrs („left atrial appendage closure“ [LAAC]) mit einem Verschlusssystem eine Alternative dar, um eine Embolie aus dem linken Vorhofohr zu verhindern und somit das Schlaganfallrisiko zu reduzieren [38]. Endokardiale LAAC-Systeme mit der größten Datenlage aus klinischen Studien und Registern sind der Amplatzer Amulet LAA Occluder (Abbott Medical, Wetzlar, Deutschland) und der WATCHMAN/WATCHMAN Flex Occluder (Boston Scientific, Ratingen, Deutschland). Bei der Indikationsstellung ist neben dem Blutungsrisiko bzw. dem Patientenwunsch auch das thrombotische Risiko des Patienten zu beachten. Manche Patienten weisen einen generellen prothrombotischen Zustand auf – z. B. Patienten mit Vorhofflimmern und schwerer Herzinsuffizienz. In diesen Fällen wird das Risiko für eine Thromboembolie möglicherweise auch nach einem LAAC weiterhin erhöht sein und somit die Indikation für eine OAK fortbestehen.

Datenlage zur antithrombotischen Therapie bei interventionellem Verschluss des linken Vorhofohrs

Trotz technischer Optimierungen zur Reduktion der Thrombogenität der LAAC-Systeme, kann es auf der dem linken Atrium zugewandten Oberfläche des Okkluders zu Thrombenbildung kommen [22]. Der Großteil der Daten zur Inzidenz dieser Device-assoziierten Thrombosen („device-related thrombosis“ [DRT]) stammt von Studien mit dem Amplatzer- und dem WATCHMAN-Okkluder [22]. Eine Analyse von 4 prospektiven Studien fand DRTs in 3,7 % der Fälle nach Implantation eines WATCHMAN-Okkluders [39]. Diese Thrombosen waren mit einer höheren Inzidenz von Schlaganfällen bzw. systemischen Embolien vergesellschaftet [39]. In einer weiteren Analyse von 99 Patienten nach Implantation eines Amplatzer oder WATCHMAN Okkluders entwickelten 7 Patienten (7 %) eine DRT [40].

Bisherige Untersuchungen legen eine Assoziation von DRTs mit Patienten- und prozeduralen Charakteristika, allerdings nicht mit der postprozeduralen Dauer der DAPT nahe [40]. Das Auftreten von DRTs war vergesellschaftet mit einer Vorgeschichte von Thromboembolien, reduzierter linksventrikulärer Ejek-

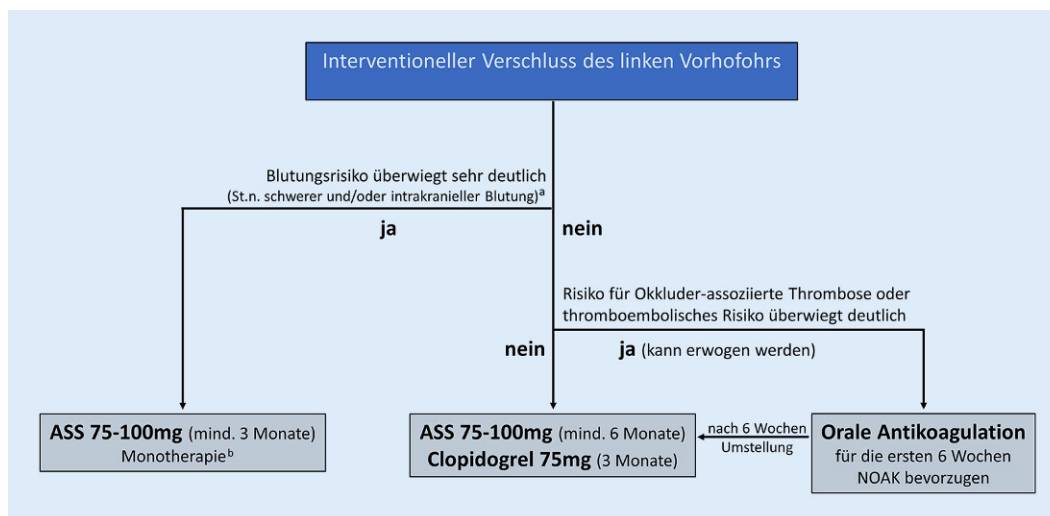


Abb. 5 ◀ Empfehlung für die antithrombotische Therapie nach interventionellem Vorhofohrverschluss. ^aRücksprache mit Neurologen zur Risikoeinschätzung empfohlen. ^bAlternativ Clopidogrel 75 mg. Falls perkutane Koronarintervention und/oder akutes Koronarsyndrom in den letzten 12 Monaten, wird eine erweiterte antithrombotische Therapie empfohlen. (Mit freundl. Genehmigung ©Willibald Hochholzer, alle Rechte vorbehalten)

tionsfraktion, der Implantationstiefe und der Größe des LAAC [40]. Der inkomplette Verschluss des linken Vorhofohrs ist möglicherweise der zentrale Risikofaktor für das Auftreten einer DRT [41]. Als weitere Risikofaktoren wurden unter anderem das Patientenalter, die Vorgeschichte eines Schlaganfalles, der Durchmesser des linken Vorhofes, echokardiographischer Spontankontrast, die Flussgeschwindigkeit im Vorhofohr und die Vorhofflimmerlast beschrieben [41, 42].

In den Studien, die zur Zulassung der LAAC-Systeme geführt haben, kam nach LAAC entweder eine antithrombozytäre Therapie nach Amplatzer-Okkluder oder eine kurzzeitige OAK (Vitamin-K-Antagonist für 45 Tage) gefolgt von einer antithrombozytären Therapie nach WATCHMAN-Okkluder zum Einsatz. In der PROTECT-AF-Studie wurden die Effektivität und Sicherheit der LAAC mittels WATCHMAN-Okkluder verglichen mit Patienten, die keine LAAC erhielten und mit Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert wurden [43]. Die CATALYST-Studie (clinicaltrials.gov NCT04226547) vergleicht derzeit den LAAC mittels Amplatzer Amulet Occluder mit einer NOAK-Therapie. In der täglichen Praxis ist die Hauptindikation für den LAAC die Prävention von Thromboembolien bei Patienten mit einer Kontraindikation gegen eine OAK [44]. Die optimale antithrombotische Therapie nach LAAC bei den meisten in der klinischen Praxis behandelten Fällen ist daher unklar. Aktuell besteht eine erhebliche Hetero-

genität der antithrombotischen Strategie, wie eine Umfrage der European Heart Rhythm Association an 33 internationalen Zentren zeigte [44].

Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor, die antithrombotische Strategien nach LAAC vergleichen. Um die Evidenz zu steigern, sollten Patienten mit hohem Blutungsrisiko, bei denen eine LAAC infrage kommt, nach Möglichkeit in aktuell laufende Studien eingeschlossen werden (derzeit laufende Studien: CLOSURE-AF [NCT03463317], ASAP-TOO [NCT02928497], A3ICH [NCT03243175], STROKECLOSE [NCT02830152]).

Registerdaten liefern aktuell die besten Hinweise für den optimalen Therapieansatz, auch wenn diese nur mit angemessener Vorsicht als Entscheidungshilfe verwendet werden sollten. Søndergaard et al. verglichen 1018 Patienten unter OAK mit 509 Patienten mit antithrombozytärer Therapie nach Implantation eines WATCHMAN-Okkluders [45]. DRTs traten mit 3,1% zwar häufiger unter antithrombozytärer Therapie auf als bei Patienten mit OAK (1,4%). Die Inzidenz nichtprozeduraler schwerer Blutungen und Thromboembolien war jedoch insgesamt gering und zwischen diesen Gruppen vergleichbar häufig. Tzikas et al. analysierten die Daten von 1047 konsekutiven Patienten, die in 22 Zentren mit einem Amplatzer-Okkluder behandelt wurden [46]. Die meisten Patienten erhielten ledig-

lich eine ASS-Monotherapie, ohne dass hierunter ein Trend zu mehr thromboembolischen Ereignisraten verglichen zu anderen Kohorten mit intensiverer Gerinnungshemmung erkennbar war [46].

Empfehlung für antithrombotische Therapie bei interventionellem Verschluss des linken Vorhofohrs

Wegen der limitierten Evidenz zur antithrombotischen Therapie bei Patienten nach LAAC beruhen die folgenden Empfehlungen hauptsächlich auf Beobachtungsdaten und Expertenmeinungen sowie einem Positionspapier der European Heart Rhythm Association und der European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions [47].

Falls nach LAAC keine OAK mehr vorgesehen ist, sollte eine Vorbehandlung mit ASS (falls Neubeginn ggf. Initialdosis von 250 mg i.v. oder 400–500 mg p.o.) und Clopidogrel (600 mg Initialdosis) erfolgen, allerdings unter kritischer Abwägung des Blutungsrisikos. Falls eine OAK fortgeführt werden soll, kann der Eingriff unter dieser Therapie durchgeführt werden, da die OAK intraprozedurale thrombotische Komplikationen verhindern kann.

Grundsätzlich stellt die OAK bei den meisten dieser Patienten die Leitlinienempfohlene medikamentöse Therapie dar. Allerdings sind manifeste Blutungen oder ein stark erhöhtes Blutungsrisiko, welche eine OAK nicht mehr zulassen, die

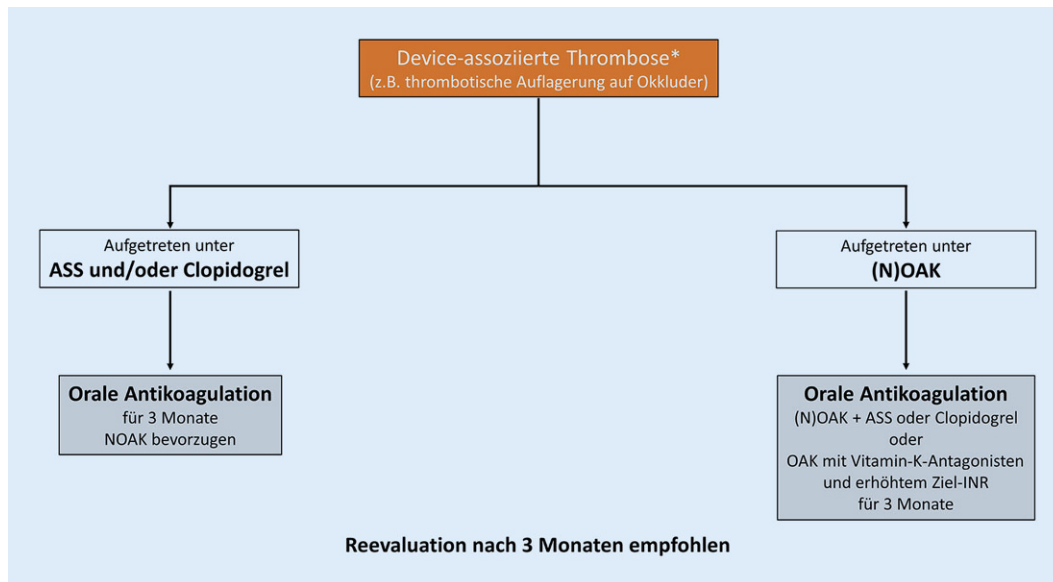


Abb. 6 ◀ Empfehlung für antithrombotische Therapie bei Device-assoziiierter Thrombose. *Sicherung der Diagnose mittels TEE und/oder CT obligat. (Mit freundl. Genehmigung ©Willibald Hochholzer, alle Rechte vorbehalten)

Hauptindikation für den LAAC. Daher ist die Standardstrategie für die meisten Patienten nach LAAC eine DAPT für 3 Monate bis zur Kontrollbildgebung (▣ **Abb. 1 und 5**). Bei einem extrem hohen Blutungsrisiko, insbesondere bei einer Vorgeschichte einer schweren spontanen und/oder intrakraniellen Blutung mit hohem Rezidivrisiko, kann eine Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel erwogen werden. Bei einer Vorgeschichte einer intrakraniellen Blutung sollte das Blutungsrisiko gemeinsam mit einem Neurologen abgeschätzt werden. Bei Patienten mit hohem thromboembolischem Risiko (CHA₂DS₂-VASc Score >4) oder Risikofaktoren für eine DRT (z.B. unvollständige Abdeckung der LAA-Öffnung, Vorgeschichte eines embolischen Schlaganfalles oder Herzinsuffizienz mit hochgradig reduzierter Ejektionsfraktion) kann eine OAK vorzugsweise mit einem NOAK für mindestens 6 Wochen erwogen werden, falls das Blutungsrisiko dies zulässt. Nach Reevaluation des Blutungs- und Thromboserisikos (ggf. mittels transösophagealer Echokardiographie [TEE] oder Computertomographie [CT]) sollte bei diesen Patienten eine DAPT nach Absetzen der OAK erfolgen bis mindestens zur Kontrollbildgebung 3 Monate nach LAAC.

Da die zentrale Zielsetzung des LAAC die Verhinderung von kardioembolischen Ereignissen ist, meist bei Patienten

mit deutlich erhöhtem Schlaganfallrisiko, ist eine Nachkontrolle mit geeigneter Bildgebung (TEE oder CT) zum Ausschluss von DRT nach etwa 3 Monaten obligat. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine DRT kann diese auch früher erfolgen (z.B. nach 6 Wochen). Zeigt sich die Kontrolle unauffällig, sollte nach 3 Monaten die antithrombotische Therapie als Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel zumindest für 6 Monate fortgesetzt werden.

Device-assoziierte Thrombosen

Wie in den 4 vorangegangenen Kapiteln bereits angesprochen, ist das Auftreten von DRTs für so gut wie alle auf dem Markt befindlichen kardialen Devices beschrieben [11, 12, 14, 15, 22, 28, 39–41]. Wegen der zumindest in Fallserien beschriebenen Assoziation mit klinisch relevanten Thromboembolien sind DRTs nicht als einfache Nebendiagnose, sondern als therapieindizierende Komplikation anzusehen. Daher sollte das Screening nach DRTs insbesondere bei Patienten, die sonst keine Indikation zur Gerinnungshemmung aufweisen (z.B. nur ASD-Verschluss) oder deren antithrombotische Therapie wegen des strukturellen Eingriffes reduziert werden soll (z.B. PFO- oder LAA-Verschluss), nach 3 Monaten obligat erfolgen (▣ **Abb. 1 und 6**). Bei Patienten mit hohem Risiko für eine DRT kann diese auch früher erfol-

gen (z.B. nach 6 Wochen). Bei anderen strukturellen Interventionen sollte ein solches Screening ebenfalls erwogen werden. Falls sich bei diesen Patienten eine rasche funktionelle Änderung klinisch oder echokardiographisch zeigt (z.B. rascher Druckanstieg über der TAVI-Prothese), ist ein solches Screening ebenfalls obligat. Geeignete Screeninguntersuchungen stellen die transösophageale Echokardiographie oder das CT dar.

Dedizierte randomisierte Studien zur optimalen Therapie von DRTs liegen nicht vor. Allerdings weisen Fallserien darauf hin, dass sich die meisten dieser Veränderungen mit einer OAK behandeln lassen – sowohl mit Vitamin-K-Antagonisten wie auch mit NOAKs [22]. Patienten mit diagnostizierter DRT, welche unter antithrombozytärer Therapie aufgetreten ist, sollten daher für mindestens 3 Monate eine OAK, vorzugsweise mit einem NOAK, erhalten. Patienten mit unter OAK auftretender DRT sollten für mindestens 3 Monate zusätzlich zur OAK eine antithrombozytäre Monotherapie (z.B. ASS oder Clopidogrel) oder eine OAK mit einem Vitamin-K-Antagonisten und einem erhöhten Ziel-INR (z.B. 3,0) erhalten. Alle diese Patienten sollten spätestens 3 Monate nach Therapieanpassung eine erneute Bildgebung erhalten, bevor über eine mögliche Änderung der Medikation entschieden wird.

Abkürzungen	
ACT	Activated clotting time
ASD	Atrialer Septumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure
DAPT	Duale antithrombozytäre Therapie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.
DRT	Device-related thrombosis/ Device-assoziierte Thrombose
LAAC	Left atrial appendage closure/ linker Vorhofohrverschluss
NOAK	Nicht-Vitamin-K-antagonistisches orales Antikoagulans
OAK	Orale Antikoagulation
PFO	Persistierendes Foramen ovale
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation/Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Bei großen oder hämodynamisch relevanten Thromben kann die chirurgische Entfernung (und/oder die chirurgische Revision des Defektes oder Vitiums) eine Rettungsstrategie sein. Wenn das chirurgische Risiko als zu hoch angesehen wird, könnten individuelle Heilversuche mit z. B. Thrombolyse diskutiert werden.

Ausblick

Wenn sich die aktuelle Entwicklung im Bereich der strukturellen Herzerkrankung fortsetzt, werden in Zukunft zunehmend auch jüngere und gesündere Patienten solche Interventionen erhalten. Eventuell wird sich diese Entwicklung, welche sich bereits für die Aortenklappe abzeichnet, auch bei den AV-Klappen ergeben. Da sich das thrombotische wie auch hämorrhagische Risiko dieser Patienten aber teilweise deutlich von dem älterer, multimorbider Patienten unterscheidet, kann sich damit auch eine Notwendigkeit zu einer adaptierten antithrombotischen Therapie ergeben.

Auch werden in den kommenden Jahren die Ergebnisse von mehreren großen, randomisierten Studien publiziert werden, die sich spezifisch mit der antithrombotischen Therapie insbesondere bei TAVI beschäftigen.

Fazit

Strukturelle kardiale Interventionen stellen eine gut etablierte Therapieoption für viele Patienten dar. Trotz der limitierten Evidenz für die optimale antithrombotische Therapie ist diese von zentralem Stellenwert, damit diese Interventionen sicher durchgeführt werden können.

Auch wenn dieses Dokument differenzierte Empfehlungen zur optimalen antithrombotischen Therapie nach solchen Eingriffen zusammenfasst, so beruhen diese hauptsächlich auf Beobachtungsdaten und Expertenmeinungen. Daher sollte die Therapie immer auch anhand ggf. neuer Daten und nach den individuellen Patientenmerkmalen, die v. a. das Thromboembolie- und Blutungsrisiko widerspiegeln, angepasst werden.

Update

Ein Update dieser Empfehlung ist nach aktueller Datenlage in 4 Jahren vorgesehen, da zu diesem Zeitpunkt die Ergebnisse mehrerer großer randomisierter Studien zu diesem Thema vorliegen werden.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Willibald Hochholzer
Klinik für Kardiologie und Angiologie II, Universitäts-Herzzentrum Freiburg · Bad Krozingen
Südring 15, 79189 Bad Krozingen, Deutschland
willibald.hochholzer@universitaets-herzzentrum.de

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Literatur

- Baldus S, v. Bardeleben RS, Eggebrecht H, Elsässer A, Hausleiter J, Ince H, Kelm M, Kuck KH, Lubos E, Nef H, Raake P, Rillig A, Rudolph V, Schulze PC, Schlitt A, Stellbrink C, Möllmann H (2020) Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren. *Kardiologie* 14:339–363. <https://doi.org/10.1007/s12181-020-00409-w>
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez

Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38(36):2739–2791

- Diener HC, Grau AJ, Baldus S, Ghanem A, Groschel K, Liebetrau C, Massberg S, Möllmann H, Nef H, Sander D, Weimar C, Wöhrle J, Mattle H (2018) Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: S2e guidelines. *Nervenarzt* 89(10):1143–1153
- Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G-P, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K, Group ESD (2020) 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
- Kuck K-H, Bleiziffer S, Eggebrecht H, Ensminger S, Frerker C, Möllmann H, Nef H, Thiele H, Tree-de H, Wimmer-Greinecker G, Walther T (2020) Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. *Kardiologie* 14(3):182–204
- Urban P, Mehran R, Colleran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, Cuisset T, Cutlip D, Eerdmans P, Eikelboom J, Farb A, Gibson CM, Gregson J, Haude M, James SK, Kim HS, Kimura T, Konishi A, Laschinger J, Leon MB, Magee PFA, Mitsutake Y, Mylotte D, Pocock S, Price MJ, Rao SV, Spitzer E, Stockbridge N, Valgimigli M, Varenne O, Windhoevel U, Yeh RW, Krucoff MW, Morice MC (2019) Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 140(3):240–261
- Jakobsen L, Terkelsen CJ, Sondergaard L, De Backer O, Aaroe J, Nissen H, Johnsen SP, Christiansen EH (2018) Short- and long-term mortality and stroke risk after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 121(1):78–85
- Rodes-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, Garcia Del Blanco B, Pelletier M, Webb JG, Al-Qoofi F, Genereux P, Maluenda G, Thoenes M, Paradis JM, Chamandi C, Serra V, Dumont E, Cote M (2017) Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve: the ARTE (aspirin versus aspirin + Clopidogrel following Transcatheter aortic valve implantation) randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 10(13):1357–1365
- Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, Frambach P, De Bruyne B, van Houwelingen GK, Van Der Heyden JAS, Toušek P, van der Kley F, Buyschaert I, Schotborgh CE, Ferdinande B, van der Harst P, Roosen J, Peper J, Thielen FWF, Veenstra L, Pin Yin CDRPP, Swaans MJ, Rensing BJWM, van 't Hof AWJ, Timmers L, Kelder JC, Stella PR, Baan J, ten Berg JM (2020) Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic valve implantation. *N Engl J Med* 383:1447–1457. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017815>
- Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, Sondergaard L, Gilard M, Möllmann H, Makkari RR, Herrmann HC, Giustino G, Baldus S, De Backer O, Guimaraes AHC, Gullestad L, Kini A, von Lewinski D, Mack M, Moreno R, Schafer U, Seeger J, Tchetché D, Thomitzek K, Valgimigli M, Vranckx P, Welsh RC, Wildgoose P, Volkl AA, Zazula A, van Amsterdam RGM, Mehran R,

- Windecker S, Investigators G (2020) A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 382(2):120–129
11. Ruile P, Minners J, Breitbart P, Schoechlin S, Gick M, Pache G, Neumann FJ, Hein M (2018) Medium-term follow-up of early leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 11(12):1164–1171
 12. Makki N, Shreenivas S, Kereiakes D, Lilly S (2018) A meta-analysis of reduced leaflet motion for surgical and transcatheter aortic valves: Relationship to cerebrovascular events and valve degeneration. *Cardiovasc Res* 19(7 Pt B):868–873
 13. Nührenberg TG, Hromek J, Kille A, Hochholzer W, Hein M, Trenk D, Neumann FJ, Stratz C, Ruile P (2019) Impact of on-clopidogrel platelet reactivity on incidence of hypoaattenuated leaflet thickening after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 12(1):12–18
 14. Chakravarty T, Sondergaard J, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, Jilali H, Shiota T, Abramowitz Y, Jorgensen TH, Rami T, Israr S, Fontana G, de Knecht M, Fuchs A, Lyden P, Trento A, Bhatt DL, Leon MB, Makkar RR, Resolve Investigators S (2017) Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 389(10087):2383–2392
 15. Ruile P, Jander N, Blanke P, Schoechlin S, Reinohl J, Gick M, Rothe J, Langer M, Leipsic J, Buettner HJ, Neumann FJ, Pache G (2017) Course of early subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation with or without oral anticoagulation. *Clin Res Cardiol* 106(2):85–95
 16. Genereux P, Cohen DJ, Mack M, Rodes-Cabau J, Yadav M, Xu K, Parvataneni R, Hahn R, Kodali SK, Webb JG, Leon MB (2014) Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 64(24):2605–2615
 17. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, Frambach P, De Bruyne B, van Houwelingen GK, Van Der Heyden JAS, Tousek P, van der Kley F, Buyschaert I, Schotborgh CE, Ferdinand B, van der Harst P, Roosen J, Peper J, Thielen FWF, Veenstra L, Pin Yin CD, Swaans MJ, Rensing B, van 't Hof AWJ, Timmers L, Kelder JC, Stella PR, Baan J, Ten Berg JM (2020) Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med* 382(18):1696–1707
 18. Overtchouk P, Piazza N, Granada J, Soliman O, Prendergast B, Modine T (2020) Advances in transcatheter mitral and tricuspid therapies. *BMC Cardiovasc Disord* 20(1):1
 19. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ (2018) Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 379(24):2307–2318
 20. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, Bullesfeld L, Nickenig G, Deuschl F, Schueler R, Fam NP, Moss R, Makar M, Boone R, Edwards J, Moschovitis A, Kar S, Webb J, Schafer U, Feldman T, Windecker S (2017) Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet* 390(10096):773–780
 21. Eggebrecht H, Schelle S, Puls M, Plicht B, von Bardeleben RS, Butter C, May AE, Lubos E, Boekstegers P, Ouarrak T, Senges J, Schmermund A (2015) Risk and outcomes of complications during and after MitraClip implantation: experience in 828 patients from the German TRANscatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 86(4):728–735
 22. Geisler T, Jorbenadze R, Popov AF, Mueller KL, Rath D, Droppa M, Schreieck J, Seizer P, Storey RF, Kristensen SD, Rubboli A, Gorog D, Aradi D, Sibbing D, Huber K, Gawaz M, Ten Berg J (2019) Thrombogenicity and antithrombotic strategies in structural heart interventions and nonaortic cardiac device therapy-current evidence and practice. *Thromb Haemostasis* 19(10):1590–1605
 23. Adelborg K, Szepliget S, Sundboll J, Horvath-Puho E, Henderson VW, Ording A, Pedersen L, Sorensen HT (2017) Risk of stroke in patients with heart failure: a population-based 30-year cohort study. *Stroke* 48(5):1161–1168
 24. Nickenig G, Hammerstingl C, Schueler R, Topilsky Y, Grayburn PA, Vahanian A, Messika-Zeitoun D, Urena Alcazar M, Baldus S, Volker R, Huntgeburth M, Alferi O, Latib A, La Canna G, Agricola E, Colombo A, Kuck KH, Kreidel F, Frerker C, Tanner FC, Ben-Yehuda O, Maisano F (2016) Transcatheter mitral annuloplasty in chronic functional mitral regurgitation: 6-month results with the cardioband percutaneous mitral repair system. *JACC Cardiovasc Interv* 9(19):2039–2047
 25. Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T, Meredith IT, Malkin CJ, Goldberg SL, Stark MA, von Bardeleben RS, Cremer PC, Jaber WA, Celermajer DS, Kaye DM, Sievert H. The REDUCE FMR Trial (2019) A randomized sham-controlled study of percutaneous mitral annuloplasty in functional mitral regurgitation. *JACC Heart Fail* 7(11):945–955
 26. Kiefer P, Seeburger J (2017) The potential of transapical beating-heart mitral valve repair with neo-chordae. *Ann Transl Med* 5(1):9
 27. Del Val D, Ferreira-Neto AN, Wintzer-Wehekind J, Dagenais F, Paradis JM, Bernier M, O'Connor K, Beaudoin J, Freitas-Ferraz AB, Rodes-Cabau J (2019) Early experience with transcatheter mitral valve replacement: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 8(17):e13332
 28. Seeger J, Markovic S, Kessler M, Rottbauer W, Wohrle J (2019) Apixaban after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in patients with maintained sinus rhythm. *JACC Cardiovasc Interv* 12(2):214–216
 29. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ (2017) Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke* 48(4):867–872
 30. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ, Cryptogenic Stroke ELWG (2014) Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 13(4):429–438
 31. Ntaios G, Papavasiliou V, Sagris D, Makaritsis K, Vemmos K, Steiner T, Michel P (2018) Closure of patent foramen ovale versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke or transient Ischemic attack: updated systematic review and meta-analysis. *Stroke* 49(2):412–418
 32. Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, Song JM, Kang DH, Kwon SU, Kang DW, Lee D, Kwon HS, Yun SC, Sun BJ, Park JH, Lee JH, Jeong HS, Song HJ, Kim J, Park SJ (2018) Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial. *J Am Coll Cardiol* 71(20):2335–2342
 33. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, Louis Mas J, Meier B, Scacciarella P, Hildick-Smith D, Gaita F, Toni D, Kyrle P, Thomson J, Derumeaux G, Onorato E, Sibbing D, Germonpre P, Berti S, Chessa M, Bedogni F, Dudek D, Hornung M, Zamorano J, Evidence Synthesis T, Eapci Scientific D, Initiatives C, International E (2019) European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J* 40(38):3182–3195
 34. Kuijpers T, Spencer FA, Siemieniuk RAC, Vandvik PO, Otto CM, Lytvyn L, Mir H, Jin AY, Manja V, Karthikeyan G, Hoendermis E, Martin J, Carballo S, O'Donnell M, Vartdal T, Baxter C, Patrick-Lake B, Scott J, Agoritsas T, Guyatt G (2018) Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation therapy alone for management of cryptogenic stroke? A clinical practice guideline. *BMJ* 362:k2515
 35. Elgendy AY, Elgendy IY, Mojadidi MK, Mahmoud AN, Barry JS, Jneid H, Wayangankar SA, Tobis JM, Meier B (2019) New-onset atrial fibrillation following percutaneous patent foramen ovale closure: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention* 14(17):1788–1790
 36. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MS, Griffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono ML, Nedeltchev K, Papetti F, Thaler DE (2013) An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 81(7):619–625
 37. Saver JL, Mattle HP, Thaler D (2018) Patent foramen ovale closure versus medical therapy for cryptogenic ischemic stroke: a topical review. *Stroke* 49(6):1541–1548
 38. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37(38):2893–2962
 39. Dukkupati SR, Kar S, Holmes DR, Doshi SK, Swarup V, Gibson DN, Maini B, Gordon NT, Main ML, Reddy VY (2018) Device-related thrombus after left atrial appendage closure: incidence, predictors, and outcomes. *Circulation* 138(9):874–885
 40. Pracon R, Bangalore S, Dzielska Z, Konka M, Kepka C, Kruk M, Kaczmarek-Dyrda E, Pietryka-Mazurkiewicz J, Bujak S, Solecki M, Pskit A, Dabrowska A, Sieradzki B, Plonski A, Ruzyllo W, Witkowski A, Demkow M (2018) Device thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion is related to patient and procedural characteristics but not to duration of Postimplantation dual Antiplatelet therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 11(3):e5997
 41. Sedaghat A, Schrickel JW, Andrie R, Schueler R, Nickenig G, Hammerstingl C (2017) Thrombus formation after left atrial appendage occlusion with the amplatzer amulet device. *JACC Clin Electrophysiol* 3(1):71–75
 42. Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, Lepillier A, Pierre B, Abbey S, Fatemi M, Franceschi F, Guedeney P, Jacon P, Paziad O, Venier S, Deharo JC, Gras D, Klug D, Mansourati J, Montalescot G, Piot O, Defaye P (2018) Device-related thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 71(14):1528–1536
 43. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D (2013) Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 127(6):720–729

44. Pison L, Potpara TS, Chen J, Larsen TB, Bongior-
ni MG, Blomstrom-Lundqvist C (2015) Left atrial
appendage closure-indications, techniques, and
outcomes: results of the European Heart Rhythm
Association Survey. *Europace* 17(4):642–646
45. Sondergaard L, Wong YH, Reddy VY, Boersma LVA,
Bergmann MW, Doshi S, Kar S, Sievert H, Wehren-
berg S, Stein K, Holmes DR Jr. (2019) Propensity-
matched comparison of oral Anticoagulation ver-
sus antiplatelet therapy after left atrial appendage
closure with WATCHMAN. *JACC Cardiovasc Interv*
12(11):1055–1063
46. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S,
Santoro G, Kefer J, Landmesser U, Nielsen-
Kudsk JE, Cruz-Gonzalez I, Sievert H, Tichelbacker T,
Kanagaratnam P, Nietlispach F, Aminian A, Kasch F,
Freixa X, Danna P, Rezzaghi M, Vermeersch P, Stock F,
Stolcova M, Costa M, Ibrahim R, Schillinger W,
Meier B, Park JW (2016) Left atrial appendage
occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation:
multicentre experience with the AMPLATZER
Cardiac Plug. *EuroIntervention* 11(10):1170–1179
47. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrola J,
Camm AJ, Lip GYH, Fauchier L, Betts TR, Lewalter T,
Saw J, Tzikas A, Sternik L, Nietlispach F, Berti S,
Sievert H, Bertog S, Meier B (2020) EHRA/EAPCI
expert consensus statement on catheter-based
left atrial appendage occlusion—an update.
EuroIntervention 15(13):1133–1180

In eigener Sache

Springer Medizin



Dr. rer. nat.
Tina Suhai
Managing Editor
Springer Medizin Verlag GmbH



Prof. Dr. med.
Dittmar Böckler
Ärztlicher Direktor der Klinik für Gefäßchirurgie
und Endovaskuläre Chirurgie am
Universitätsklinikum Heidelberg



Prof. Dr. med.
Markus Steinbauer
Leiter des Gefäßzentrums am Krankenhaus
Barmherzige Brüder Regensburg
Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft

Corona-Webinare bei Springer Medizin

Webinare und Videointerviews über das Ärzteportal SpringerMedizin.de

Springer Medizin hat seit April die Initiative Corona-Webinar über sein Ärzteportal (www.springermedizin.de) gestartet. Ärzte, die auf diesem Portal registriert sind, gelangen über Videoseminare an kostenloses Wissen rund um das Corona-Virus. In jedem Webinar oder Videointerview kommt ein Experte zu einem bestimmten Thema zu Wort und gibt fachlich gesichertes Wissen an Kollegen weiter, die sich mit Symptomatik, Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis beschäftigen. Wöchentlich kommen neue Themen hinzu!

In diesem Rahmen stehen seit Kurzem auch zwei Webinare zu den Themen „Erhöhte Thrombose- und Embolierate bei COVID-Patienten? Was wissen wir aktuell?“ von Herrn Prof. Dr. M. Steinbauer (Regensburg) und „Wie kann sich medizinisches Personal vor einer Ansteckung schützen?“ von Herrn Prof. Dr. D. Böckler (Heidelberg) zur Verfügung.

Auf der zentralen Corona-Update-Seite auf SpringerMedizin.de sind unter anderem bereits folgende Webinare verfügbar:

- Der Corona-Patient zwischen Hausarztpraxis und Corona-Ambulanz
- Kardiologische Implikationen und Komplikationen von COVID-19
- COVID-19: Symptomatik bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen
- Impfstoffe und Therapien gegen SARS-CoV-2: Was kann welcher Kandidat?
- Infektiologie über SARS-CoV-2: „Wir werden dieses Virus nicht ewig bei uns haben“
- COVID-19-Pandemie: Aktuelles zu Epidemiologie, Diagnostik und

Therapiestrategien

- Covid-19 in der Klinik: „Fast Progressors“, klinische Charakteristika und prognostische Marker

Alle Webinare sind über www.springermedizin.de/covid-19 zugänglich, die Seite wird ständig aktualisiert und erweitert.

„In unserer Ärztekommunikation werden wir das Webinar-Format zukünftig stärker nutzen, denn es ist eine sehr wertvolle Ergänzung zu den bestehenden Print- und Online-Angeboten“, erläutert Cécile Mack, Director Digital Product & Marketing von Springer Medizin. „Die Inhalte eines Webinars oder Videointerviews können durch die direkte Ansprache schneller aufgenommen werden. Unsere Redakteure der verschiedenen Magazine und Zeitschriften laden zum Ausbau dieser Initiative ausgewählte Autoren und Herausgeber ein, ihr Fachwissen zu Corona zu teilen. Neben den aktuellen Aspekten werden wir auch in den nächsten Monaten das Thema eng begleiten und über die Erkenntnisse aus klinischen Studien sowie der Entwicklung von Therapieoptionen und Impfstoffen berichten. Solange die SARS-CoV-2/Covid-19-Pandemie eine Bedrohung unserer Gesellschaft darstellt, wird Springer Medizin als ein führender Marktvertreter diese Inhalte kostenfrei vor der Bezahlschranke platzieren, um allen Ärzten eine sichere und fundierte Wissensbasis zu geben. Denkbar ist außerdem, dieses Format auch auf andere medizinische Themen oder zusätzliche Fachgebiete auszudehnen“, so die Digitaldirektorin.