Linksatriale Vorhofohr-Thromben bei Hypertropher Kardiomyopathie und Vorhofflimmern: Prävalenz und Risikofaktoren

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Benjamin Arved Lippmann

aus

Hamburg

2026

Betreuer der Dissertation:	Prof. Dr. Andreas Rillig
Gutachter:in der Dissertation:	Prof. Dr. Andreas Rillig
	Prof. Dr. Nicola Martin Tomas
Vorsitz der Prüfungskommission:	Prof. Dr. Nicola Martin Tomas
Mitglied der Prüfungskommission:	PD Dr. Torsten Christ
Mitglied der Prüfungskommission:	Prof. Dr. Florian Langer
Datum der mündlichen Prüfung:	06.10.2026

Inhaltsverzeichnis

1 DARSTELLUNG DER PUBLIKATION 4

1.1 DARSTELLUNG DES AKTUELLEN FORSCHUNGSSTANDES 4
1.2 SCHILDERUNG DER METHODIK 7
1.3 WESENTLICHE NEUE ERGEBNISSE UND SICH DARAUS ERGEBENDE KLINISCHE ANWENDUNGEN 9
1.4 WEITERFÜHRENDE WISSENSCHAFTLICHE FRAGESTELLUNGEN 11

2 ORIGINALARTIKEL 13

3 ZUSAMMENFASSUNG 23

4 LITERATURVERZEICHNIS 25

5 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 33

6 ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS 34

7 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG 35

8 DANKSAGUNG 36

1 Darstellung der Publikation

1.1 Darstellung des aktuellen Forschungsstandes

Vorhofflimmern (AF) ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung bei Erwachsenen (Ko et al., 2025) und hat aufgrund der zum Teil hochsymptomatischen Episoden, sowie der assoziierten Folgeerscheinungen wie u.a. das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen, der Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder sekundären Klappenvitien eine erhebliche Relevanz (Bassand et al., 2018; Gelder et al., 2024; Odutayo et al., 2016; Ruddox et al., 2017).

Die Lebenszeitprävalenz für das Auftreten von Vorhofflimmern beträgt 15-40% mit zum Teil deutlicher Variation je nach Geschlecht, Risikoprofil, Ethnie und Region (Joglar et al., 2024). So zeigen Männer in mehreren Studien eine höhere Prävalenz. (Heeringa et al., 2006; Piccini et al., 2012; Staerk et al., 2018). In einer Subgruppenanalyse der Framingham Heart Study-Population wurde zudem der Einfluss polygenetischer Veranlagungen nachgewiesen (Weng et al., 2018).

Aufgrund der demographischen Entwicklung sowie einer verbesserten Detektion ist ein weiterer Anstieg der Prävalenz zu erwarten (Vinter et al., 2024).

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist die häufigste vererbte Kardiomyopathie. Die Prävalenz liegt weltweit bei ca. 1:500, wobei diese Zahl auf einer Kohortenstudie aus dem Jahr 1995 basiert und in Folge zunehmend verfügbarer Gensequenzierung und verbesserter Bildgebung eine höhere Prävalenz diskutiert wird (B. J. Maron et al., 1995; Massera et al., 2023; Semsarian et al., 2015). Ursächlich sind überwiegend Mutationen in Genen, die für Sarkomer-Proteine kodieren. Charakteristisch ist eine meist asymmetrische, septal betonte, linksventrikuläre Hypertrophie (wobei insgesamt eine breite Varianz der Hypertrophie-Morphologie auftritt), sowie eine oft ausgeprägte diastolische Dysfunktion (Marian & Braunwald, 2017; Stewart et al., 1968). Das Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken, ist bei Patient*innen mit HCM deutlich erhöht (Adaya et al., 2024; Rowin, Orfanos, et al., 2017).

Hinsichtlich der prognostischen Bedeutung von Vorhofflimmern bei HCM gibt es differierende Forschungsergebnisse. Klassischerweise wurde Vorhofflimmern als Faktor für eine erhöhte Mortalität bei Patient*innen mit HCM betrachtet, was u.a. durch eine Metaanalyse von Masri et al. gestützt wird, die in einer Auswertung von 6 Primärstudien eine erhöhte Mortalität von 30.8% vs 18.3% (Odds ratio (OR)=2.49, 95% Konfidenzintervall (CI): 1.85–3.35, P<0.00001) berechneten, die auch nach Exklusion von auf Schlaganfälle zurückzuführende Todesfälle persistierte (Masri et al., 2017). In einer retrospektiven Kohortenstudie zeigten Olivotto et al., dass Patient*innen mit Vorhofflimmern eine erhöhte Gesamtmortalität hatten (OR: 3.7; 95%CI: 1.7-8.1; P<0.0001), welche jedoch maßgeblich durch Herzinsuffizienz und Schlaganfälle bedingt war, während das Vorhofflimmern dagegen nicht zu einer erhöhten Rate von plötzlichem Herztod beitrug (Olivotto et

al., 2001). In der bisher größten Kohortenstudie, die Patient*innen der Mayo Clinic (Rochester, Minnesota) der Jahre 1975 bis 2012 inkludierte, zeigten Siontis et al. bei 3676 Patient*innen eine jährliche Todesrate von 6.9% vs. 4.4%, was einer Hazard ratio von 1.48 (95% CI 1.27-1.71) entsprach (Siontis et al., 2014).

Zu einer anderen Einschätzung kamen Rowin et al., die bei 1558 Patient*innen keinen relevanten Unterschied hinsichtlich plötzlichen Herztods, Gesamtmortalität oder Progression der Herzinsuffizienz fanden. Die Autoren führen an, dass Vorhofflimmerepisoden zwar vorübergehend zu einer Verschlechterung der Symptome, jedoch langfristig nicht zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen (Ethan J Rowin, Hausvater, et al., 2017). Vor dem Hintergrund der unklaren Datenlage führten Alphonse et al. eine Metaanalyse durch. In dieser wurde bei Patient*innen mit Vorhofflimmern ein 2,5-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko, sowie ein 1,7-fach erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod ermittelt (Alphonse et al., 2021).

In einer neueren Studie mit jedoch kleiner Stichprobe (n=218) kommen die Autoren dagegen zu dem Schluss, dass HCM-Patient*innen mit Vorhofflimmern sogar weniger wahrscheinlich Lebensqualität beeinträchtigende Herzinsuffizienzsymptome entwickeln, was unter Umständen auf die Fortschritte im Management von Vorhofflimmern zurückzuführen ist (Rowin et al., 2024).

Abhängig von der Ausprägung kann die Hypertrophie zu weiteren strukturellen Veränderungen wie einer Ausflusstrakt-Obstruktion (LVOT-Obstruktion), diastolischer Dysfunktion oder einer Mitralklappeninsuffizienz führen (Rowin et al., 2018; Schwammenthal et al., 1998; Silbiger, 2016). Zudem besteht häufig eine mikrovaskuläre Hypoperfusion mit entsprechender pectanginöser Symptomatik (Aguiar Rosa et al., 2021).

Da atriale Arrhythmien eine entscheidende Bedeutung in der Entstehung von Vorhofthromben haben, ist für die vorliegende Arbeit ist besonders das arrhythmogene Potenzial der hypertrophen Kardiomyopathie von Bedeutung. Bei Patient*innen mit HCM treten sowohl ventrikuläre als auch supraventrikuläre Arrhythmien gehäuft auf (Adabag et al., 2005). Pathophysiologisch begünstigen mehrere Mechanismen das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien. Durch eine interstitielle und intramurale Fibrose sowie einer veränderten Kardiomyozytenanordnung kommt es zu einer gestörten Erregungsausbreitung und elektrischer Inhomogenität, was die Entstehung von Reentry-Arrhythmien begünstigt (Marian & Braunwald, 2017). Auf zellulärer Ebene werden Veränderungen der Natrium- und Kalziumhomöostase sowie von Ionenkanälen beschrieben, welche zu verlängerten Aktionspotenzialen mit vermehrten Nachdepolarisationen und dadurch getriggerten Arrhythmien führen (Coppini et al., 2018; Doste et al., 2022). Wie oben bereits angeführt, kann es im Rahmen der Hypertrophie zu einer mikrovaskulären Ischämie kommen, welche ebenfalls Arrhythmien triggert (Coleman et al., 2024).

Das Auftreten von supraventrikulären Tachykardien, vor allem Vorhofflimmern, wird neben strukturellen Umbauprozessen wie der Fibrose oder dem Auftreten einer Mitralklappeninsuffizienz vor allem durch die im Rahmen der HCM auftretende diastolische Dysfunktion und dem konsekutiv erhöhten links-atrialen Füllungsdruck gefördert (Philipson et al., 2021; Raphael et al., 2020; Sivalokanathan et al., 2019). Sowohl Fibrose als auch Vorhofdilatation führen zu einer inhomogenen Repolarisation, was das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigt (Providencia et al., 2016).

Aufgrund der hämodynamischen Veränderungen, vor allem bei Vorliegen einer LVOT-Obstruktion in Verbindung mit einer Relaxationsstörung des linken Ventrikels, ist die Ventrikelfüllung durch die Vorhofkontraktion bei Patient*innen mit HCM von besonderer Bedeutung. Ein Ausfall der Vorhofkontraktion im Rahmen des Vorhofflimmerns wird daher oft schlecht toleriert und führt zu einer Verschlechterung der Symptomlast (Garg et al., 2019; Philipson et al., 2021b; Siontis et al., 2014).

Die Vermeidung thrombembolischer Ereignisse ist im Management von Vorhofflimmern von herausragender Bedeutung. Das Risiko für Thromboembolien ist bei Patient*innen mit HCM im Vergleich zu Patient*innen mit Vorhofflimmern ohne HCM deutlich erhöht und korreliert nicht mit etablierten Tools zur Risikostratifizierung wie dem CHA_2DS_2-VASc- Score (Guttmann et al., 2015; Ommen & Semsarian, 2021). Tsuda et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse eine hazard ratio von 3.38 (95%CI 1.97–5.64; P<0.0001) für das Auftreten von Thromboembolien nach Adjustierung für den CHA_2DS_2-VASc-Score (Tsuda et al., 2019). Das Thromboembolierisiko von HCM-Patient*innen ohne weitere Risikofaktoren entspricht damit ca. dem von Nicht-HCM Patient*innen mit einem CHA_2DS_2-VASc-Score von 3 Punkten (Jung, Yang, Sung, et al., 2019).

Eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) wird daher bei allen Patient*innen mit HCM und Vorhofflimmern empfohlen (Ommen et al., 2024; Van Gelder et al., 2024).

Der Ursprung des thrombotischen Materials bei vorhofflimmerbedingten Thromboembolien wird allgemein dem linken Vorhofohr (LAA) zugeschrieben (Blackshear & Odell, 1996; Cresti et al., 2019). Die Ursache des erhöhten Thromboembolierisikos bei Vorhofflimmer-Patient*innen mit HCM ist nicht abschließend geklärt. Als relevante Faktoren werden die ausgeprägte diastolische Dysfunktion mit konsekutiv chronisch erhöhten atrialen Füllungsdrücken und dadurch bedingter links-atrialer Dilatation und Fibrose angesehen (Sivalokanathan et al., 2019b). Diese Veränderungen führen potenziell auch zu einer verstärkten endothelialen Dysfunktion und somit insgesamt zu einer Verstärkung der bei Vorhofflimmern vorliegenden Virchow-Trias (Khan & Lip, 2019).

Das Schlaganfallrisiko ist für Patient*innen mit Vorhofflimmern und HCM gut untersucht. Sowohl für eine Behandlung mit VKA als auch mit DOAKs ist eine relevante Risikoreduktion belegt (Jung, Yang, Jang, et al., 2019; Nasser et al., 2021).

Während das Auftreten von LAA-Thromben, welche den kardioembolischen Schlaganfällen häufig vorausgehen, im Allgemeinen gut untersucht ist, gibt es für die spezifische Subpopulation der HCM-Patient*innen dagegen bisher nur wenige Daten. Insbesondere ist unklar, ob die etablierten Risikofaktoren ohne weiteres übertragbar sind.

Ziel dieser Veröffentlichung war es daher, Patient*innen mit Vorhofflimmern und HCM hinsichtlich des Auftretens von LAA-Thromben zu evaluieren und charakterisieren. Neben klinischen und echokardiographischen Charakteristika lag dabei auch ein Augenmerkt auf den unterschiedlichen Antikoagulationsregimen sowie dem Management bei Auftreten von LAA-Thromben.

Kürzlich veröffentlichten Burczak et al. eine Studie, in der 727 Patient*innen mit Vorhofflimmern und HCM retrospektiv hinsichtlich des Auftretens von Vorhofthromben analysiert wurden. Es konnte gezeigt werden, dass in der HCM-Gruppe signifikant mehr Vorhofthromben detektiert wurden. Unter den Patient*innen mit Vorhofthromben bestand bei 88% eine orale Antikoagulation. Ein Unterschied zwischen DOAKs oder VKA konnte nicht festgestellt werden (Burczak, Julakanti, et al., 2023).

1.2 Schilderung der Methodik

Die im Folgenden beschriebene Methodik ist bereits veröffentlicht im Manuskript von Dinshaw et al., 2026. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Auswertung von Daten eines tertiären Herzzentrums. Mittels Diagnosekodierung wurden aus den elektronischen Akten alle Patient*innen mit der Diagnose HCM selektiert. Anschließend erfolgte ein manuelles Screening dieser Patient*innen auf das gleichzeitige Vorliegen der Diagnose Vorhofflimmern. Zugrunde gelegt wurden alle zwischen Juni 2005 und Juli 2021 archivierten medizinischen Dokumente. Die Diagnosestellung erfolgte in Einklang mit den jeweils gültigen ESC-Leitlinien.

Patient*innen mit HCM und AF wurden anschließend hinsichtlich der demografischen Daten, echokardiographischer Parameter, kardiovaskulärer Komorbiditäten, Antikoagulationsregimen inklusive Wechsel der Medikation sowie hinsichtlich der Durchführung von transösophagealen Echokardiographien (TEE) und dem Auftreten von Thromben im LAA evaluiert. Patient*innen ohne dokumentierte TEE wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Die Einschlusskriterien umfassten somit: 1.) gesicherte Diagnose einer HCM, 2.) dokumentiertes Vorhofflimmern (paroxysmal, persistierend oder permanent), 3.) mindestens eine TEE-Untersuchung.

Als Ende der Nachbeobachtungsperiode wurde der jeweils zuletzt dokumentierte Kontakt mit unserer Institution, bzw. eine interventionelle oder operative Entfernung des LAA definiert. Patient*innen mit LAA-Exklusion (z.B. durch Okkluder-Device oder chirurgische Entfernung) vor Diagnose einer HCM wurden ausgeschlossen. Als *Baseline* für die echokardiographischen Parameter dienten die ersten nach Diagnosestellung von HCM und AF verfügbaren Daten.

Patient*innen, die im Laufe der Nachbeobachtungphase unter verschiedenen Antikoagulationsregimen ein TEE erhalten hatten, wurden diesbezüglich anhand der zuletzt durchgeführten Therapie einer Gruppe zugeordnet.

Zunächst erfolgte eine deskriptive statistische Aufarbeitung der Patientendaten, welche in Tabelle 1 der Publikation zusammengefasst sind (Dinshaw et al., 2026). Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt, kontinuierliche Variablen abhängig von ihrer Verteilung als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Median mit Angabe des Interquartilenabstand (IQR).

Als Endpunkt der Analyse prädiktiver Parameter wurde in binärer Form das Auftreten eines LAA-Thrombus im Beobachtungszeitraum gewählt. Es handelt sich somit um eine Periodenprävalenzstudie, welche die retrospektive Analyse einer über viele Jahre gewachsenen Kohorte ermöglicht.

Von einer *time-to-event* Analyse mittels Kaplan-Meier-Kurven bzw. einer Cox-Regression wurde aufgrund der inhomogenen *Follow-up* Intervalle sowie der variablen Anzahl durchgeführter TEEs zur Detektion von LAA-Thromben abgesehen (Dinshaw et al., 2026).

Das in dieser Arbeit vorliegende Studiendesign unterscheidet sich somit von anderen zu diesen Themen publizierten Studien, die die Punktprävalenzen bei einer Index-Untersuchung auswerteten (Burczak, Julakanti, et al., 2023; Bursi et al., 2021). Der Vorteil des hier gewählten Modells liegt in der Evaluation der zum Teil mehrfach durchgeführten TEE pro Patient*in. Diese wurden überwiegend im Rahmen von wiederholten Rhythmisierungsversuchen durchgeführt und reflektieren daher aus Sicht der Autoren besser das Risiko, in einem langjährigen Krankheitsverlauf einen LAA-Thrombus zu entwickeln. Dies erklärt auch die vergleichsweise hohe Prävalenz im Vergleich mit oben genannten Studien (Dinshaw et al., 2026).

Nachteilig ist dagegen ein mögliches *Bias* durch stark schwankende *Follow-up* Zeiten sowie eine variable TEE-Anzahl pro Patient*in, sodass zum Beispiel Patient*innen mit stark symptomatischem

Vorhofflimmern und einem erhöhten Risikoprofil aufgrund niederschwelliger Rhythmisierungsversuche häufiger untersucht wurden (Dinshaw et al., 2026). Dies kann zu einer systematischen Verzerrung der untersuchten Kohorte führen und die beobachtete Prävalenz von LAA- Thromben beeinflussen.

Aufgrund der binären Zielvariable wurde zur Auswertung der erklärenden Variablen, die sowohl nominal, ordinal als auch metrisch angelegt waren, eine uni- und multivariate logistische Regression angewendet (Bender et al., 2007). Das Signifikanzniveau lag bei 0.05.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM® SPSS® Statistics Version 27 (Dinshaw et al., 2026).

Neben der Identifizierung von Prädiktoren für das Auftreten wurde auch das Management nach Auftreten von LAA-Thromben untersucht. Hierfür erfolgten eine Analyse sowie deskriptive Darstellung der verwendeten Antikoagulationsregime, der Kontrolluntersuchungen sowie ggf. durchgeführter LAA-Entfernung oder –Ausschaltung. Der Erfolg hinsichtlich einer Thrombusauflösung wurde als Odds ratio (OR) angegeben (Dinshaw et al., 2026).

1.3 Wesentliche neue Ergebnisse und sich daraus ergebende klinische Anwendungen

Die erhobenen Daten zeigen, dass bei einem wesentlichen Anteil (21.2%) der Patient*innen mit HCM und Vorhofflimmern LAA-Thromben auftreten, wenn diese über einen längeren Zeitraum nachbeobachtet werden. Die mediane *Follow-up* Zeit betrug 41.5 Monate (IQR: 15–77). Dies betrifft auch Patient*innen, die eine adäquate orale Antikoagulation erhalten. Die in der vorliegenden Arbeit erhobene Periodenprävalenz liegt deutlich über der kürzlich von Burczak et al. publizierten Punktprävalenz (Burczak, Julakanti, et al., 2023). Dies legt nahe, dass Patient*innen mit HCM und AF zum Teil mehrfach im Krankheitsverlauf LAA-Thromben ausbilden, die jedoch nicht apparent werden. Da jedoch bereits ein einmaliger LAA-Thrombus zu relevanten Komplikationen im Sinne von thrombembolischen Ereignissen führen kann, bestärken die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse die Notwendigkeit eines sicheren Thrombenausschlusses vor Rhythmisierungsversuchen (Dinshaw et al., 2026).

Dies ist insbesondere von Relevanz, da sowohl in der aktuellen Vorhofflimmer-Leitlinie als auch in der Leitlinie zur HCM der *European Society of Cardiology* (ESC) von 2014 ein Thrombenausschluss mittels TEE nur empfohlen wird, wenn keine durchgängige Antikoagulation für mindestens 3 Wochen besteht (Gelder et al., 2024; Zamorano et al., 2014).

In der hier durchgeführten Analyse war eine reduzierte LAA-Flussgeschwindigkeit signifikant mit dem Auftreten von LAA-Thromben assoziiert (OR: 0.94; 95%CI: 0.90–0.97; $p < 0.001$). Während im direkten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen einer oralen Antikoagulation mit VKA oder DOAKs nachgewiesen werden konnte, erreichte im Vergleich zu Patient*innen ohne

Antikoagulation nur die DOAK-Gruppe eine statistisch signifikante Risikoreduktion (OR 0.2, 95%CI 0.05-0.73, p=0.015)(Dinshaw et al., 2026). Dies stützt die präferenzielle Nutzung von DOAKs, wobei die fehlende Signifikanz vermutlich auch durch die kleine Stichprobe bedingt ist (Arbelo et al., 2023; Dinshaw et al., 2026; Hindricks et al., 2021).

In der hier untersuchten Kohorte war das Auftreten eines LAA-Thrombus unabhängig vom errechneten CHA2DS2-VASc-Score (Dinshaw et al., 2026). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation bei Patient*innen mit HCM und Vorhofflimmern unabhängig von weiteren Komorbiditäten oder demographischer Parameter, wie sie auch bereits in der aktuellen Leitlinie hervorgehoben wird (Arbelo et al., 2023).

Hinsichtlich des Managements bei diagnostiziertem LAA-Thrombus fehlen bislang verbindliche Leitlinien. In der Regel wird ein Wechsel des Antikoagulans empfohlen (Farkowski et al., 2020; Zhan et al., 2018). In den hier untersuchten Fällen wurde bei Auftreten eines LAA-Thrombus unter DOAC-Therapie überwiegend eine Therapie mit VKA eingeleitet (11 von 16 Patient*innen, 68.8%), vier Patient*innen erhielten ein alternatives DOAC-Präparat und ein Patient wurde mit Heparin behandelt. Bei bereits bestehender VKA-Therapie wurde dagegen in der Regel die Therapie mit einem erhöhten INR-Ziel intensiviert (Dinshaw et al., 2026).

Trotz angepasster Therapie wurde bei 64% (n=16) der Patient*innen in einer durchgeführten Kontrolle ein persistierender Thrombus festgestellt. Bei drei Patient*innen erfolgte ein interventioneller Vorhofohrverschluss bei persistierendem Thrombus ohne periprozedurale Komplikationen (Dinshaw et al., 2026). Traditionell wurde bisher ein vorhandener LAA-Thrombus aufgrund des periinterventionellen Embolierisikos als Kontraindikation für einen interventionellen LAA-Verschluss angesehen (Sharma et al., 2020). Neuere Studien zeigen jedoch zunehmend, dass ein interventioneller LAA-Verschluss auch in Präsenz eines Thrombus sicher möglich ist (Lee et al., 2018; Marroquin et al., 2022; Sharma et al., 2020).

Angesichts der zum Teil deutlich erhöhten Rate von persistierenden LAA-Thromben bei Patient*innen mit HCM (Burczak, Scott, et al., 2023) sind bezüglich der optimalen Antikoagulationstherapie prospektive randomisierte multizentrische Studien notwendig. Vor Rhythmusinterventionen bei Vorhofflimmern sollte in dieser Subgruppe bis zum Vorliegen weiterer Daten trotzdem, auch bei konsequenter Antikoagulation, nicht auf einen Thrombenausschluss verzichtet werden.

1.4 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Die Hypertrophe Kardiomyopathie wird wie oben angeführt in der Literatur häufig mit einer Prävalenz von ca. 1:500 beschrieben. Die wahre Prävalenz könnte allerdings entsprechend verschiedener Pubklikationen höher liegen (Massera et al., 2019; Semsarian et al., 2015). Demgegenüber zeigten Boron et al. anhand von Abrechnungsdaten, dass im amerikanischen Gesundheitswesen die Diagnoserate nur 1:3195 beträgt (M. S. Maron et al., 2016).

Vor dem Hintergrund der gezeigten Relevanz der HCM für das thrombembolische Risiko sowie das Management von LAA-Thromben sind weitere epidemiologische Aufarbeitungen nötig. Zudem sind Maßnahmen für eine Sensibilisierung für das mögliche Vorliegen einer HCM bei Nachweis einer linksventrikulären Hypertrophie wünschenswert. Aquaro et al. zeigten hierzu, dass in einer Kohorte von 275 Patient*innen mit Nachweis einer Hypertrophie nur in 44% der Fälle primär die Verdachtsdiagnose HCM gestellt wurde. Nach Durchführung eines MRTs stieg der Anteil der Verdachtsdiagnose HCM dagegen auf 71% an (Aquaro et al., 2022).

Vor dem Hintergrund der oben genannten Diskrepanz zwischen vermuteter Prävalenz und real diagnostizierten Fällen sowie des Selektions-Bias als tertiäres Herzzentrum mit mutmaßlich hohem Patientenanteil mit fortgeschrittener Erkrankung, ist die Generalisierbarkeit der erhobenen Daten auf die gesamte HCM-Population kritisch zu sehen, wobei gerade diese besonders kranke Patientengruppe für klinische Fragestellungen von Relevanz ist, sodass eine praxisbezogene Aussagekraft erhalten bleibt.

Um diese Unsicherheit zu adressieren, wären multizentrische Studien aus verschiedenen Versorgungsstufen wünschenswert.

Die präferenzielle Nutzung von DOAKs gegenüber Vitamin K-Antagonisten in der Prävention von Thromboembolien ist bei Patient*innen mit HCM und Vorhofflimmern inzwischen gut etabliert. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofil der DOAKs ist eine prospektive Vergleichsstudie mit Hinblick auf die Prävention von LAA-Thromben schwer zu rechtfertigen. Die vorliegende Arbeit wirft jedoch die Frage der optimalen Behandlungsstrategie nach identifiziertem Vorhofthrombus auf. Diesbezüglich scheint die Durchführung von prospektiven Vergleichsstudien sinnvoll, welche aktuell weder für die allgemeine Vorhofflimmerpopulation noch für die Subgruppe mit HCM existieren.

Weitere relevante Fragestellungen wurden auch bereits von Massera und Sherrid in ihrem Editorial zur Publikation veröffentlicht (Massera & Sherrid, 2025).

In der vorliegenden Studie konnte bei 64% der Patient*innen in einem Verlaufs-TEE nach ca. 6 Wochen ein persistierender Thrombus nachgewiesen werden. Bei denjenigen Patient*innen, die

für eine weitere Verlaufsuntersuchung verfügbar waren, zeigte sich in relevanter Anzahl eine Auflösung des Thrombus im Verlauf. Dies wirft die Frage nach dem optimalen Intervall für eine Kontrolle nach Therapiebeginn /-umstellung auf.

Patient*innen mit rezidivierenden Thromboembolien stellen vermutlich ein Kollektiv mit erhöhter Komorbidität dar, was sich negativ auf das Sedierungs- und Komplikationsrisiko im Rahmen einer transösophagealen Echokardiographie auswirkt. Mit der kardialen Computertomographie steht inzwischen eine alternative, nicht-invasive Bildgebungsmodalität mit hoher Sensitivität und Spezifität und zunehmend geringer Strahlenbelastung zur Verfügung, sodass eine Implementierung in die klinische Routine in einem ausgewählten Kollektiv erwogen werden kann (Yu et al., 2021).

Eine LAA-Occluder Implantation konnte bei den von uns analysierten Patient*innen in mehreren Fällen komplikationsfrei auch bei vorhandenem LAA-Thrombus durchgeführt werden (Dinshaw et al., 2026). Auch vor dem Hintergrund der möglicherweise erschwerten medikamentösen Therapie von LAA-Thromben sollte der Nutzen einer präventiven LAA-Okklusion – z.B. auch im Rahmen von linksatrialen Ablationen - bei Patient*innen mit hohem thrombembolischen Risiko evaluiert werden.

In einer retrospektiven Analyse zeigten Dinshaw et al., dass eine Pulmonalvenenisolation bei einem Großteil der Patient*innen mit HCM und AF eine langfristige Rhythmuskontrolle ermöglicht (Dinshaw et al., 2021). In der allgemeinen Vorhofflimmerpopulation scheint in älteren Studien trotz prothrombotischer Effekte des Vorhofflimmerns bei adäquater therapeutischer Antikoagulation kein relevanter Unterschied zwischen Frequenz- und Rhythmuskontrolle hinsichtlich thrombembolischer Endpunkte zu bestehen (Hagens et al., 2005; Lim et al., 2013; Rigutini et al., 2026; Wyse et al., 2002). Es gilt zu untersuchen, ob diese Ergebnisse auf Patient*innen mit HCM übertragbar sind, oder ob für diese Subgruppe ein höherer Stellenwert auf eine Rhythmuskontrolle zur Vermeidung von LAA-Thrombenbildung gelegt werden sollte.

Ein zunehmend relevantes Thema ist das Device-detektierte Vorhofflimmern. Basierend auf den Ergebnissen der NOAH-AFNET 6- und ARTESiA-Studien empfiehlt die ESC-Leitlinie eine orale Antikoagulation nur bei Subgruppen mit besonders hohem Risiko, welche jedoch nicht weiter definiert werden (Gelder et al., 2024). Die amerikanischen ACC/AHA-Leitlinie empfehlen dagegen eine Antikoagulation abhängig von der Dauer der detektierten atrialen Hochfrequenzepisoden (Joglar et al., 2024). Die Bedeutung von subklinischem Device-detektiertem Vorhofflimmern bei HCM-Patient*innen ist unklar. Aufgrund der hohen Relevanz des Vorhofflimmerns in dieser Subgruppe scheint eine niedrigschwellige Antikoagulation möglicherweise gerechtfertigt, dies sollte jedoch in entsprechenden Subgruppenanalysen oder prospektiven Studien weiter untersucht werden.

2 Originalartikel

Check for updates

Journal of the American Heart Association

ORIGINAL RESEARCH

Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation: Prevalence and Risk Factors

Leon Dinshaw, MD*; Benjamin Lippmann, M.D*; Ruben Schleberger, MD; Laura Rottner, MD; Fabian Moser, MD; Jannis Dickow, MD; Paula Münkler, MD; Marc D. Lemoine, MD; Henrik Schneider, MD; Bruno Reißmann, MD; Feifan Ouyang, MD; Andreas Metzner, MD; Paulus Kirchhof, MD; Monica Patten, MD; Andreas Rillig, MD

BACKGROUND: Atrial fibrillation (AF) is common in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and increases stroke risk, primarily due to thromboembolism from the left atrial appendage (LAA). Oral anticoagulation (OAC) is recommended, but data on LAA thrombus (LAAT) in HCM and AF are limited. The current study aimed to assess LAAT prevalence in patients with HCM and AF.

METHODS: We retrospectively analyzed 170 patients with HCM and AF (mean age, 67.7±12.4 years; 57.1% men) who underwent at least one transesophageal echocardiogram (TEE) during a median follow-up of 41.5 months (interquartile range, 15–77 months).

RESULTS: At the time of TEE, 147 (86.5%) patients were undergoing OAC, with 52 (30.6%) taking vitamin K antagonists and 95 (55.9%) taking non–vitamin K antagonist oral anticoagulants. LAAT was found in 36 patients (21.2%), with prevalence rates of 23.1% (n=12) in vitamin K antagonist users, 16.8% (n=16) in non–vitamin K antagonist oral anticoagulant users, and 34.8% (n=8) in those without OAC. Non–vitamin K antagonist oral anticoagulant use was associated with a significant LAAT risk reduction compared with no OAC (odds ratio, 0.20 [95% CI, 0.05–0.73]; P=0.02). Decreased LAA flow velocity (P<0.001) was independently linked to LAAT.

CONCLUSIONS: LAAT is common in patients with HCM and AF, even among those receiving OAC. Reduced LAA flow velocity may increase thrombus risk. TEE should be considered before rhythm-control strategies, even in patients with HCM receiving anticoagulation, to minimize thromboembolic complications.

Key Words: atrial fibrillation ■ hypertrophic cardiomyopathy ■ left atrial appendage thrombus ■ oral anticoagulation

See Editorial by Massera and Sherrid.

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM)[1] and is associated with an increased risk of stroke. HCM is the most prevalent hereditary heart disease,[2] often leading to extensive atrial cardiomyopathy and the development of AF even in patients at a younger age.[3] This increases the risk of cardioembolic stroke, and, currently, lifelong oral anticoagulation (OAC) is recommended for stroke prevention independent of the CHA_2DS_2-VASc (congestive

Correspondence to: Leon Dinshaw, MD, Department of Cardiology, Sana Hanse Hospital Wismar, Störtebekerstr. 6, 23966 Wismar, Germany. Email: leondinshaw@yahoo.de

*L. Dinshaw and B. Lippmann contributed equally.

This article was sent to Timothy C. Wong, MD, MS, Associate Editor, for review by expert referees, editorial decision, and final disposition.

Supplemental Material is available at https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/JAHA.125.042010

For Sources of Funding and Disclosures, see page 8.

© 2026 The Author(s). Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

JAHA is available at: www.ahajournals.org/journal/jaha

Downloaded from http://ahajournals.org by on February 7, 2026

CLINICAL PERSPECTIVE

What Is New?

- Left atrial appendage thrombus occurred in >20% of patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation, including those taking oral anticoagulation, and was strongly linked to reduced appendage flow velocity.

What Are the Clinical Implications?

- Routine preprocedural transesophageal echocardiography should be considered in patients with hypertrophic cardiomyopathy receiving anticoagulation undergoing rhythm-control interventions.
- Persistence of thrombus after 6 to 8 weeks highlights the need for prolonged or intensified anticoagulation and, in select patients, left atrial appendage exclusion.

Nonstandard Abbreviations and Acronyms

CHA_2DS_2-VASc	congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years (doubled), diabetes, previous stroke or transient ischemic attack (doubled), vascular disease, age 65 to 74 years, and sex category (female)
HCM	hypertrophic cardiomyopathy
LAA	left atrial appendage
LAAT	left atrial appendage thrombus
NOAC	non–vitamin K antagonist oral anticoagulant
OAC	oral anticoagulation
TEE	transesophageal echocardiogram
TTR	time in therapeutic range
VKA	vitamin K antagonist

heart failure, hypertension, age ≥75 years [doubled], diabetes, previous stroke or transient ischemic attack [doubled], vascular disease, age 65 to 74 years, and sex category [female]) score in these patients.[4–6] While no randomized controlled trials exist, numerous retrospective studies suggest that vitamin K antagonists (VKAs) and non–vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are effective and safe for stroke prevention in patients with HCM and AF.[7–9] Cardioembolic stroke in patients with AF is primarily caused by thromboembolism originating in the left atrial appendage (LAA).[10,11] As the occurrence and management of LAA thrombus (LAAT) has not been extensively investigated in patients with HCM, this study aimed to analyze period prevalences and clinical management of LAAT in this patient group.

METHODS

Study Population and Design

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author on reasonable request.

Medical records from June 2005 to July 2021 at the University Heart Center Hamburg were screened for patients diagnosed with HCM and AF. HCM diagnosis was based on current guidelines.[4,5] Clinical characteristics of HCM, echocardiographic data, and OAC treatments were collected. Patients were analyzed for the occurrence of LAAT diagnosed by transesophageal echocardiogram (TEE) at any time during the follow-up period. Although multiple TEEs were performed in some patients, only the first documented LAAT was included for further statistical assessment. For patients without thrombus, the most recent TEE served as a reference. The start of the follow-up period was defined as the timepoint where the diagnosis of AF as well as HCM were established in the patient charts, and the follow-up period was defined as the time until the last documented visit in our institution. LAAT was defined as evidence of solid thrombus throughout the cardiac cycle in the LAA.[12] In cases where multiple OAC regimens were documented and modifications were unrelated to LAAT diagnosis, the most recently used OAC was defined as the baseline treatment (Figure 1). Patients without TEE results or a history of LAA occlusion or excision were excluded. The study was approved by the institutional review board, and the requirement for informed consent was waived due to the retrospective design and use of anonymized data.

Statistical Analysis

Continuous variables are presented as mean±SD or median and interquartile range (IQR) as appropriate. Ordinal and categorical variables are presented as total number and percentage. Univariate and multivariable logistic regression were used to assess associations with LAAT. Each patient contributed a single binary outcome during the observation period; therefore, mixed-effects or time-to-event models were not applied. Statistical analysis was performed with IBM SPSS software, version 27.0 (IBM).

RESULTS

Patient Characteristics

We identified 170 patients (aged 67.7±12.4 years; 57.1% men) with AF and HCM who underwent at least one

Downloaded from http://ahajournals.org by on February 7, 2026

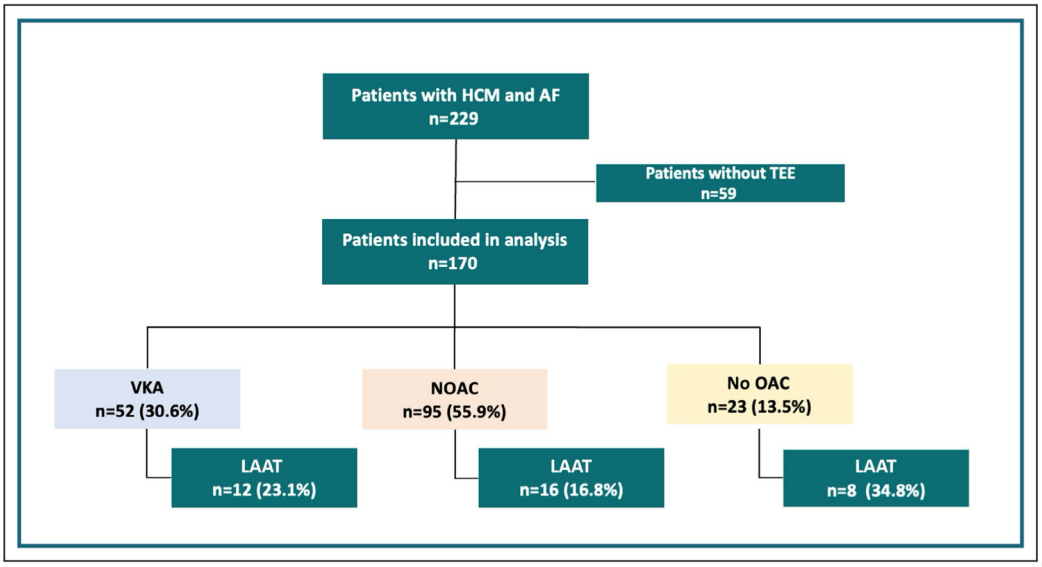


Figure 1. OAC distribution in patients with HCM and AF.
A total of 229 patients with HCM and AF were identified. All patients undergoing TEE were analyzed for presence of LAAT with respect to the current OAC treatment strategy. In 33 (19.4%) patients, TEE was conducted under multiple OAC regimens during the follow-up period; these patients were classified according to the last used OAC. AF indicates atrial fibrillation; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; LAAT, left atrial appendage thrombus; NOAC, non–vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC, oral anticoagulation; TEE, transesophageal echocardiogram; and VKA, vitamin K antagonist.

Downloaded from http://ahajournals.org by on February 7, 2026

TEE during the follow-up period. Baseline clinical data for these patients are summarized in Table 1. TEE was primarily performed for the echocardiographic assessment of valve disease (15.8%) or as a routine preprocedural evaluation irrespective of OAC status before rhythm-control strategies, including electrical cardioversion and catheter ablation (77.6%), as per institutional protocol at the time of data acquisition. Other reasons for TEE procedures were assessment of suspected endocarditis or evaluation before planned implantation of an LAA occlusion device.

A total of 52 (30.6%), 95 (55.9%), and 23 (13.5%) patients were assigned to the VKA, NOAC, and no OAC groups, respectively. There were heterogenous reasons for the absence of OAC treatment despite being indicated in patients with AF and HCM. In many cases, the TEE was conducted at the initial diagnosis of AF and, therefore, no OAC was yet established. Additional reasons included a high risk of bleeding and patient-related factors such as preference or nonadherence. Regarding AF classification, 52 (30.6%) patients had paroxysmal AF, while 105 (61.8%) and 13 (7.6%) patients had persistent and permanent AF, respectively.

During a median follow-up period of 41.5 months (IQR, 15–77 months), 36 (21.2%) patients accounted for 40 documented cases of LAAT, with 4 patients experiencing recurrent LAAT. LAAT was diagnosed in 23.1% (n=12) of VKA-treated patients, 16.8% (n=16) of NOAC-treated patients, and 34.8% (n=8) of patients without OAC, with a median time to diagnosis of 17 months (IQR, 3–66 months).

At the time of LAAT diagnosis, the international normalized ratio (INR) was <2 in 2 patients from the VKA group, while VKA treatment was temporarily halted in 4 patients because of planned surgery, with bridging using low-molecular-weight heparin (LMWH). Consequently, a total of 26 of 147 (17.7%) patients receiving therapeutic anticoagulation were diagnosed with LAAT, including those with LMWH bridging. In addition to patients with evidence of solid LAAT, 17 (12.7%) patients exhibited spontaneous echo contrast on TEE imaging. In a multivariate logistic regression model, there was no significant difference between VKA and NOAC treatment regarding LAAT occurrence (OR, 1.70 [95% CI, 0.56–5.18]; *P*=0.35). However, when compared with patients without OAC treatment, NOAC use was associated with a significant risk reduction (OR, 0.20 [95% CI, 0.05–0.73]; *P*=0.02), whereas VKA use did not demonstrate a statistically significant effect (OR, 0.34 [95% CI, 0.09–1.33]; *P*=0.12). In VKA-treated patients, calculation of the time in therapeutic range

Table 1. Baseline Clinical Data

	Overall (N=170)	No LAAT (n=134)	LAAT (n=36)
Men, n (%)	97 (57.1)	76 (56.7)	21 (58.3)
Age, y	67.7±12.4	67.3±11.8	68.9±13.8
BMI	27.9±5.3	27.9±5.4	27.8±5.2
NYHA, n (%)			
I	60 (35.3)	49 (36.6)	11 (30.6)
II	74 (43.5)	57 (42.5)	17 (47.2)
III	31 (19.5)	25 (18.7)	8 (22.2)
IV	3 (1.8)	3 (2.2)	…
AF type, n (%)			
Paroxysmal	52 (30.6)	45 (33.6)	7 (19.4)
Persistent	105 (61.8)	81 (60.4)	24 (66.7)
Permanent	13 (7.6)	8 (6.0)	5 (13.9)
Syncope, n (%)	35 (20.6)	27 (20.1)	8 (22.2)
LVEF, %	60.3±13.0	61.1±12.8	57.1±13.4
IVSd, mm	19.6±4.8	19.7±5.0	19.1±4.1
LA diameter, mm	52 (46–57)	52 (45–56)	54 (46–60)
LAA flow, cm/s	30 (20–47)	35 (20–50)	20 (13–35)
HOCM, n (%)	68 (40.0)	56 (41.8)	12 (33.3)
MVI, n (%)			
Mild	95 (55.9)	76 (56.7)	19 (52.8)
Moderate	44 (25.9)	35 (26.1)	9 (25.0)
Severe	9 (5.3)	6 (4.5)	3 (8.3)
SAM, n (%)	37 (21.8)	28 (20.9)	9 (25.0)
OAC, n (%)			
VKA	52 (30.6)	40 (29.9)	12 (33.3)
NOAC	95 (55.9)	79 (59.0)	16 (44.4)
No OAC	23 (13.5)	15 (11.2)	8 (22.2)
CAD, n (%)	51 (30.0)	38 (28.4)	13 (36.1)
aHTN, n (%)	119 (70.0)	94 (70.1)	25 (69.4)
T2D, n (%)	26 (15.3)	22 (16.4)	4 (11.1)
CHA_2DS_2-VASc	3.3±1.5	3.3±1.5	3.4±1.5

AF indicates atrial fibrillation; aHTN, arterial hypertension; BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); CAD, coronary artery disease; CHA_2DS_2-VASc, congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years (doubled), diabetes, previous stroke or transient ischemic attack (doubled), vascular disease, age 65 to 74 years, and sex category (female); HOCM, hypertrophic obstructive cardiomyopathy; IVSd, interventricular septal thickness in diastole; LA, left atrium; LAA, left atrial appendage; LAAT, left atrial appendage thrombus; LVEF, left ventricular ejection fraction; MVI, mitral valve insufficiency; NOAC, non–vitamin K antagonist oral anticoagulant; NYHA, New York Heart Association functional class; OAC, oral anticoagulation; SAM, systolic anterior motion; T2D, type 2 diabetes; and VKA, vitamin K antagonist.

(TTR) using the Rosendaal method showed a TTR of 76.6±23%, reflecting good therapeutic control.[13,14]

Regarding clinical and echocardiographic parameters, lower LAA flow velocity was independently associated with the occurrence of LAAT (OR, 0.94 [95% CI, 0.90–0.97]; *P*<0.001) (Table 2). Impaired left ventricular (LV) systolic function, marked by an LV ejection fraction <50%, was seen in 41 patients (17.9%), and 94 (41.0%) patients were diagnosed with LV outflow tract obstruction. A hyperdynamic LV function with an LV ejection fraction >70% was observed in 38 of 170 (22.4%) patients.

Stroke and LAAT were reported in 6 (3.5%) patients during follow-up. Stroke occurred in temporal proximity to LAAT diagnosis in only 2 of these cases. In one patient, OAC was switched from NOAC to VKA at the time of LAAT diagnosis, and the stroke occurred within 5 days of therapy modification. The second patient experienced a stroke 3 days after urgent electrical cardioversion, which was performed despite a preexisting LAAT. Three other patients had experienced a stroke long before the initial diagnosis of LAAT. In the group of patients with LAAT-negative TEEs, 10 patients experienced a stroke during the follow-up. Furthermore, there were 17 patients who experienced a stroke before baseline (ie, concomitant AF and HCM). The OR for occurrence of stroke in the LAAT-negative group was 0.30 (95% CI, 0.07–1.27; *P*=0.10) as opposed to patients who were diagnosed with LAAT.

Table 2. Multivariate Regression Analysis for Occurrence of LAAT

Parameter	Odds ratio	95% CI for odds ratio	*P* value
LVEF, %	0.98	0.94–1.02	0.242
IVSd, mm	0.98	0.89–1.08	0.674
HOCM (yes)	0.54	0.20–1.44	0.217
LA diameter, mL	0.98	0.94–1.04	0.501
LAA flow, cm/s	0.94	0.90–0.97	<0.001†
MVI	0.92	0.48–1.77	0.800
SAM	3.03	0.96–9.55	0.058
Age	1.00	0.96–1.04	0.875
Male sex	1.14	0.45–2.90	0.789
BMI	1.03	0.94–1.12	0.510
Syncope (yes)	1.35	0.43–4.18	0.609
CAD (yes)	1.14	0.44–2.97	0.788
aHTN (yes)	0.64	0.23–1.72	0.373
T2D	0.69	0.19–2.56	0.581
NYHA grade	0.94	0.53–1.67	0.828
AF type			
Persistent	1.91	0.58–6.25	0.283
Permanent	3.10	0.50–19.25	0.224
OAC			
VKA	0.34	0.09–1.33	0.120
NOAC	0.20	0.05–0.73	0.015†

AF indicates atrial fibrillation; aHTN, arterial hypertension; BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); CAD, coronary artery disease; HOCM, hypertrophic obstructive cardiomyopathy; IVSd, interventricular septal thickness in diastole; LA, left atrial; LAA, left atrial appendage; LAAT, left atrial appendage thrombus; LVEF, left ventricular ejection fraction; MVI, mitral valve insufficiency; NOAC, non–vitamin K antagonist oral anticoagulant; NYHA, New York Heart Association functional class; OAC, oral anticoagulation; SAM, systolic anterior motion (of the mitral valve); T2D, type 2 diabetes; and VKA, vitamin K antagonist.

†XXXX.

Downloaded from http://ahajournals.org by on February 7, 2026

Recurrence of LAAT was diagnosed in 4 (2.4%) patients, with a mean latency of 29.7±33.1 months after resolution of the first documented LAAT. Among them, one patient also experienced a stroke 5 years after the first LAAT but before the diagnosis of a second LAAT, which was identified 7 months later.

Management of LAAT

Thirty-six patients were analyzed regarding OAC management after diagnosis of LAAT. At the time of diagnosis, 12 (33.3%) patients received VKAs, 16 (44.4%) patients received NOAC, and 8 (22.3%) patients received no anticoagulation. Of the latter patients, 4 had an LAAT at the first diagnosis of AF and, hence, no OAC was indicated before the LAAT, while in the other 4 patients, an OAC was indicated but not prescribed for different reasons (Table S1). Among patients with LAAT despite ongoing OAC, 46.4% (n=13) were switched to an alternative anticoagulant. The most frequent initial therapy was treatment with a VKA (n=23). Patients with LAAT during NOAC therapy were predominantly switched to a VKA (11 of 16 patients, 68.8%), while patients with LAAT receiving a VKA underwent intensified VKA treatment targeting an INR of 2.5 to 3.5 in most cases (11 of 12 patients, 91.7%). The remaining 5 patients received either a different NOAC or were treated with LMWH (Figure 2). Among patients diagnosed with LAAT without previous anticoagulation, OAC was initiated with NOAC in 5 cases and with a VKA in one case. The remaining 2 patients were managed with LMWH (n=1) or declined further treatment (n=1).

Follow-up TEE was performed in 26 patients (72.2%) after a median of 52 days (IQR, 31–88 days). Ten patients were not available for repeat TEEs. Of those, 2 patients died shortly after LAAT diagnosis, and one patient received surgical LAA exclusion (Figure 2). Persistent LAAT was observed in 64.0% (n=16) of cases at repeat TEE after a median of 49 days (IQR, 38–92 days). Among 7 patients available for extended follow-up, thrombus resolution was ultimately observed in 5, while 2 patients underwent LAA occlusion as definitive therapy, with no procedure-related thromboembolic complications. The thrombus resolution rate at the first repeat TEE was 43.8% (7 of 16) in VKA-treated patients and 28.6% (1 of 7) in NOAC-treated patients (OR, 4.67 [95% CI, 0.45–48.26]; *P*=0.35). The mean INR at the time of thrombus resolution in VKA-treated patients was 2.6±0.3. Two patients treated with LMWH underwent repeat TEE within 5 days due to impending surgical intervention, and both exhibited thrombus resolution. In multivariate analysis, no echocardiographic or clinical parameters were predictive of persistent LAAT.

LAA exclusion was performed in 28 patients (12.2%) (Table S2), using interventional occlusion devices (n=8), surgical or interventional epicardial ligation (n=9), or surgical resection (n=11). Among these, 8 patients had a history of stroke (n=2) or LAAT (n=6) despite OAC. In 4 cases, LAA exclusion was performed in the presence of persistent LAAT after failed resolution with various OAC strategies (occlusion device, n=3; resection, n=1). The remaining 4 patients underwent LAA exclusion following stroke or after LAAT resolution. The other 20 patients underwent LAA exclusion for stroke prevention or as part of an antiarrhythmic interventional strategy. One patient experienced thrombus formation at the LAA remnant following incomplete closure and was subsequently treated with an occlusion device. Another patient who underwent endovascular LAA occlusion experienced an ischemic stroke after discontinuation of OAC; in this case, the embolic source was undetermined, leading to the continuation of OAC therapy. All surgical LAA exclusions were performed in conjunction with valve surgery or myectomy.

DISCUSSION

The main findings of our study are: (1) ≈20% of patients with HCM and AF develop LAAT during long-term follow-up, even when effective OAC is applied; (2) there was no significant difference between VKA and NOAC treatment in terms of LAAT prevention; (3) low LAA flow velocity seems to increase the risk of LAAT; and (4) persistent LAAT was still found in the majority of patients 6 to 8 weeks after modification of the anticoagulant regimen.

Incidence of LAAT in Patients With HCM

Patients with HCM and AF have a relatively high risk of stroke, and OAC is currently recommended in these patients independent of CHA_2DS_2-VASc score.[4,5] It is widely accepted that the LAA is the primary source of systemic embolism in up to 95% of patients with AF.[10,11] In the general AF population, the prevalence of LAAT is relatively low, previously reported to range between 0.2% and 8.3% among patients undergoing anticoagulation in cohort studies.[15–17] The wide variability in reported prevalence may be partially attributed to diagnostic-suspicion bias, as retrospective studies tend to involve patients at higher risk for LAAT who undergo TEE more frequently. In a recent cohort study, Bursi et al used real-time 3-dimensional TEE in a series of patients irrespective of their estimated LAAT risk, reporting a prevalence of 3.3% in VKA-treated patients and 2.4% in those receiving NOAC therapy.[18]

Our study demonstrates that the prevalence of LAAT in patients with HCM is considerably higher, with >20% of patients developing LAAT. In addition, more than one-third of patients without prior OAC exhibited LAAT. The comorbidity profile in our cohort, with a

Downloaded from http://ahajournals.org by on February 7, 2026

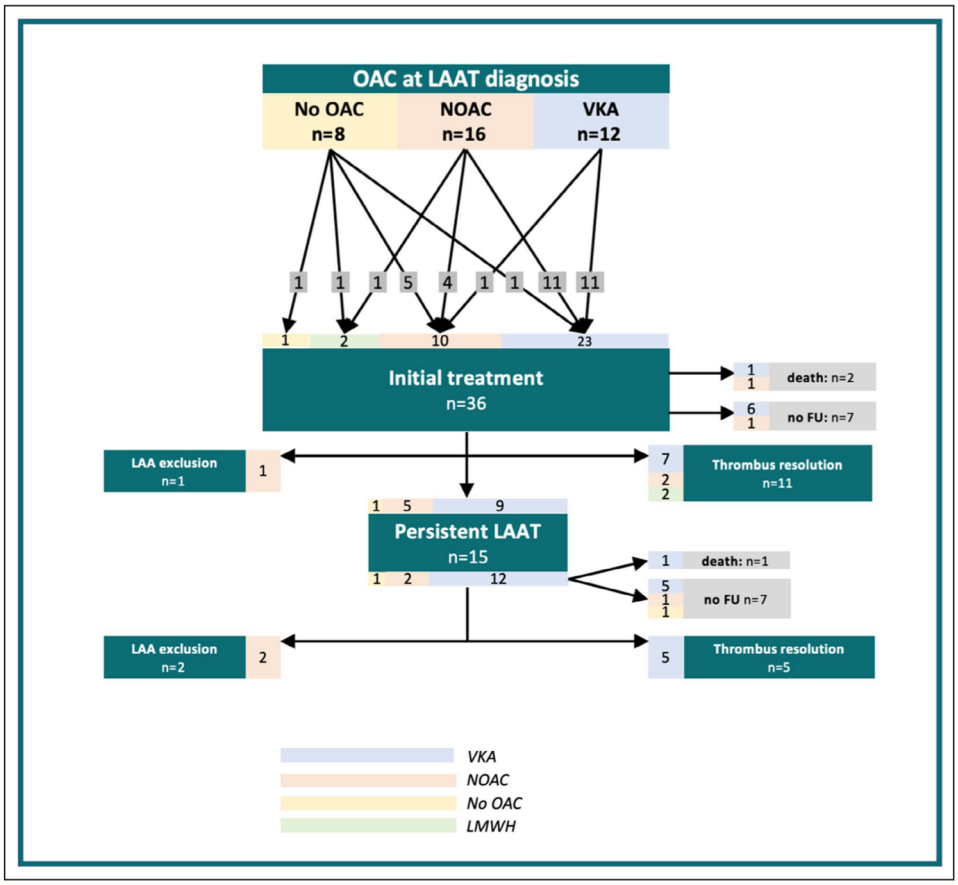


Figure 2. OAC management after diagnosis of LAAT.
An LAAT was identified during TEE in 36 (21.2%) patients. The initial OAC treatments and possible outcomes are shown in the graph. FU indicates follow-up; LAA, left atrial appendage; LAAT, left atrial appendage thrombus; LMWH, low-molecular-weight heparin; NOAC, non–vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC, oral anticoagulation; TEE, transesophageal echocardiogram; and VKA, vitamin K antagonist.

mean CHA_2DS_2-VASc score of 3.3±1.5, is comparable to the study by Bursi et al, which reported a mean CHA_2DS_2-VASc score of 3.5±1.6.[18] Similarly, Burczak et al recently demonstrated an increased risk of LAAT in patients with HCM compared with patients with AF without HCM, with LAAT detected in 8.8% versus 4.1% of patients undergoing TEE.[19] However, these differences in prevalence might be explained by an altering study design, as Burczak et al and Bursi et al reported point prevalences at an isolated index TEE while we evaluated a smaller sample size longitudinally, with patients often undergoing multiple TEE during the follow-up period. Furthermore, the elevated prevalence may, in part, reflect the characteristics of our study population. Our center is a tertiary referral hospital with a specialized unit for hypertrophic cardiomyopathy, attracting a high volume of patients with HCM from Northern Germany. This referral pattern likely resulted in the inclusion of patients with more advanced disease or those requiring intervention, potentially contributing to a selection bias and, consequently, a higher prevalence of LAA thrombus.

Our findings suggest that HCM is an independent major risk factor for LAAT in patients with AF,

Downloaded from http://ahajournals.org by on February 7, 2026

underscoring the necessity of effective OAC in this population. Supporting our findings, Gunawardene et al demonstrated that HCM is an independent predictor of LAAT in patients with AF, while Boyd et al identified increased LV mass as a predictor of LAAT in patients with persistent AF.[20,21] Furthermore, Cui et al previously reported a higher incidence of LAAT in patients with HCM as compared with patients with AF without HCM during TEE before electric cardioversion or AF ablation (10.7% versus 0.7%).[22]

As thrombi from the LAA account for the majority of cardioembolic strokes, our findings also match with a reporting that patients with HCM are more likely to experience stroke than patients with AF alone.[6] Interestingly, in our study, clinically apparent stroke was rarely diagnosed at the time of LAAT detection. However, one patient experienced a stroke when transitioning from VKAs to NOAC, highlighting the importance of maintaining continuous and effective anticoagulation in this population. Another patient experienced stroke after emergency electrical cardioversion despite preexisting LAAT, emphasizing that restoring sinus rhythm in patients with LAAT should be avoided due to the potential for thromboembolic complications.

The high incidence of LAAT despite OAC in patients with HCM is of high clinical importance as current AF guidelines recommend a 3-week preprocedural anticoagulation before cardioversion without necessarily requiring TEE to exclude LAAT.[23] In our study, nearly 30% (n=8) of the 28 cases with LAAT undergoing OAC were diagnosed during routine TEE before planned electrical cardioversion. While TEE-guided cardioversion is standard practice in many centers, our findings suggest that additional TEE screening should be strongly considered in patients with HCM, even in the presence of OAC, to mitigate the risk of thromboembolic events.

Risk Factors for LAAT in HCM

In addition to multiple clinical factors (ie, diabetes, valvular heart disease, previous stroke, depressed renal function), an enlarged left atrium, low LAA flow velocity, and a depressed LV ejection fraction have been identified to be associated with LAAT in the general population of patients with AF.[24,25]

With respect to the small sample size, these findings could only be confirmed for depressed LAA flow velocity in our study. LV hypertrophy has been described as a strong predictor of LAAT in patients with persistent AF.[21] However, an increased intraventricular septum thickness did not increase the likelihood of LAAT in the present study.

In our cohort, the rate of systolic anterior motion (of the mitral valve) was considerably lower than reported in previous studies, although the proportion of patients with LV outflow tract obstruction was similar to previously published data that reported obstructive LV outflow tract in 25% to 70% of patients with HCM.[26–29] In a large HCM cohort, systolic LV dysfunction, marked by an ejection fraction <50%, was observed in 8.1% patients.[30] This is in contrast to the patients investigated in this study where an LV ejection fraction <50% was observed in 41 patients (17.9%), likely marking a larger proportion of patients with a progressed disease. Unfortunately, no noninvasive parameter for prediction of particularly high LAAT risk was identified in this patient cohort.

In multivariate logistic regression, there was no significant difference between NOAC and VKA for LAAT prevention, whereas only NOAC showed a significant risk reduction when compared with no OAC. While all patients with LAAT undergoing NOAC had an adequate dosage, 6 patients (50%) with VKA treatment had LAAT with an INR <2 at the time of diagnosis, reflecting real-world issues of therapy adherence and difficulties in INR management in many patients.

Patients with an LAAT had a mean TTR of 68.2±24.0% as compared with a mean TTR of 78.2±22.5% in patients without LAAT. Of note, numerous patients with a low TTR had INR values above the target range. Because half of the patients with LAAT and subtherapeutic INR received LMWH at the time of TEE, inadequate dosage of VKA may be a contributing factor to the lack of significance between VKA-treated patients and those without OAC; however, other reasons, such as the small sample size, are likely also responsible.

Future studies are required to identify patient groups with a high risk of LAAT despite OAC, maybe including genetic screening for predisposing coagulopathies.[31] Potentially those patients would benefit from an intensified regiment of OAC or an LAA occlusion for primary prevention of LAAT.

Management of LAAT

Limited data exist regarding the optimal management of LAAT, particularly in patients with HCM. The treatment of LAAT in this population remains highly heterogeneous and is often based on individual clinical preferences rather than standardized guidelines. A survey conducted by the European Heart Rhythm Association reported that, in cases of LAAT detected in patients undergoing OAC, 50% of the responding centers opted to switch to a different OAC, while patients not receiving anticoagulation were predominantly initiated on NOACs.[32] While that survey sought to represent the prevalent clinical routine of these centers, the distribution of different OAC strategies among their patients remains unclear. Even within our study, significant variability in treatment approaches was observed following LAAT diagnosis. This variability may be attributed to the long follow-up period, during which NOACs were not yet available for all patients.

Downloaded from http://ahajournals.org by on February 7, 2026

In addition, the absence of robust comparative data on thrombus resolution strategies highlights the urgent need for prospective randomized studies. Literature comparing VKA and NOAC in terms of thrombus resolution is scarce, but previous studies suggest comparable success rates in patients with AF who do not have HCM.[33,34] Niku et al found a 61% rate of thrombus resolution at the first repeat TEE (VKA: 16 of 29, NOAC: 21 of 32) in patients with AF receiving OAC.[34] Contrarily, Burczak et al demonstrated low rates of thrombus resolution in patients with HCM (12%) during follow-up TEE and hypothesized that HCM might potentially be a negative predictor for effective thrombus resolution irrespective of OAC agent.[35] Similarly to Niku et al, in our study, patients with AF and HCM exhibited a thrombus resolution rate of 61.5% with no significant difference between VKA- and NOAC-treated patients, although VKA treatment with an elevated INR target showed higher rates of thrombus resolution.

Interventional LAA occlusion was performed in 3 patients in the presence of LAAT with no procedure-related complications. In 2 of those patients, a cerebral protection system was used. Previously published data suggest that LAA occlusion with the use of such systems is a safe approach for patients with persistent LAAT.[36–38] While LAA occlusion is generally discouraged in the presence of a mobile thrombus, such situations were considered as a potential indication for LAA occlusion in a consensus statement by the European Society of Cardiology, and LAA occlusion should be considered on an individual basis and may represent a viable option for patients with HCM who have recurrent or unresolved LAAT.[39] Future research should address whether LAA occlusion is warranted following successful thrombus resolution or whether it should be considered as a primary intervention in patients with HCM at high risk for LAAT. Further prospective studies are needed to clarify optimal treatment strategies and improve outcomes in this high-risk patient population.

Limitations

The current study is limited by its small sample size and single-center, retrospective design. TEE for LAAT diagnosis was primarily performed before planned rhythm-control therapy, introducing potential selection bias as rate-control patients were less likely to undergo TEE. In addition, OAC selection for thrombus resolution may be biased, as NOACs were not yet widely available in some cases. Larger prospective, multicenter studies are needed to validate these findings.

CONCLUSIONS

In patients with HCM and AF undergoing TEE, LAAT is common even in patients treated with OAC. Treatment with NOACs was most effective in the prevention of LAAT in our study. A diseased left atrium, as marked by a reduced LAA flow, seems to contribute to thrombus formation in this group. In clinical practice, the increased risk of LAAT despite adequate OAC in patients with HCM should be carefully considered in the context of rhythm-control strategies.

ARTICLE INFORMATION

Received February 24, 2025; accepted October 15, 2025.

Affiliations

Department of Cardiology, University Heart and Vascular Center Hamburg, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany (L.D., B.L., R.S., L.R., F.M., J.D., P.M., M.D.L., B.R., F.O., A.M., P.K., M.P., A.R.); Department of Cardiology, Sana Hanse Hospital Wismar, Wismar, Germany (L.D., H.S.); Department of Cardiology, Albertinen Heart and Vascular Center, Albertinen Hospital, Hamburg, Germany (R.S.); German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Hamburg/Kiel/Lübeck, Germany (R.S., P.K., M.P.); and Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, UK (P.K.).

Sources of Funding

None.

Disclosures

LD hast received speaker honoraria from Abbott. PK was partially supported by European Union AFFECT-AF (grant agreement 847770), and MAESTRIA (grant agreement 965286), British Heart Foundation (PG/17/30/32961; PG/20/22/35093; AA/18/2/34218), German Center for Cardiovascular Research supported by the German Ministry of Education and Research (DZHK, grant numbers DZHK FKZ 81X2800182, 81Z0710116, and 81Z0710110), German Research Foundation (Ki 509167694), and Leducq Foundation. PK receives research support for basic, translational, and clinical research projects from European Union, British Heart Foundation, Leducq Foundation, Medical Research Council (UK), and the German Center for Cardiovascular Research, from several drug and device companies active in AF and has received honoraria from several such companies but not in the past 3 years. PK is listed as inventor on 2 issued patents held by the University of Hamburg (Atrial Fibrillation Therapy WO 2015140571, Markers for Atrial Fibrillation WO 2016012783). AM received consulting fees from Medtronic, Boston Scientific, and Biosense Webster, and lecture honoraria from Medtronic, Boston Scientific, Biosense Webster, BMS, and Bayer. MP received speaker and consulting fees from Alnylam, Amicus, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Sanofi/Genzyme, and Takeda/Shire. MP received research support from Takeda/Shire. AR received research and travel grants from Ablacon, travel grants from Abbott, speaker fees and travel grants from Biosense Webster, and speaker and consultant fees and travel grants from Medtronic. The remaining authors have no disclosures to report.

Supplemental Material

Tables S1–S2

REFERENCES

1. Lee SE, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2017;103:1496–1501. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310720
2. Husser D, Ueberham L, Jacob J, Heuer D, Riedel-Heller S, Walker J, Hindricks G, Bollmann A. Prevalence of clinically apparent hypertrophic cardiomyopathy in Germany—an analysis of over 5 million patients. *PLoS One*. 2018;13:1–8.
3. Lipshultz SE, Sleeper LA. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003;348:1647–1655. doi: 10.1056/NEJMoa021715
4. Zamorano JL, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, et al. ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic

Downloaded from http://ahajournals.org by on February 7, 2026

cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733–2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
5. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, et al. AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:e159–e240. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.045.
6. Jung H, Sung JH, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Stroke risk stratification for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2409–2411. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.098
7. Dominguez F, Climent V, Zorio E, Ripoll-Vera T, Salazar-Mendiguchía J, García-Pinilla JM, Urbano-Moral JA, Fernández-Fernández X, Lopez-Cuenca D, Ajo-Ferrer R, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017;248:232–238. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.010
8. Jung H, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study. *Chest*. 2019;155:354–363. doi: 10.1016/j.chest.2018.11.009
9. Lozier MR, Sanchez AM, Lee JJ, Donath EM, Font VE, Escolar E. Thromboembolic outcomes of different anticoagulation strategies for patients with atrial fibrillation in the setting of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *J Atr Fibrillation*. 2020;12:2207. doi: 10.4022/jafib.2207
10. Cresti A, García-Fernández MA, Sievert H, Mazzone P, Baratta P, Solari M, Geyer A, De Sensi F, Limbruno U. Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: a large transoesophageal echo study. *EuroIntervention*. 2019;15:e225–e230. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00128
11. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:755–759. doi: 10.1016/0003-4975(95)00887-X
12. Cohen A, Donal E, Delgado V, Pepi M, Tsang T, Gerber B, Soulat-Dufour L, Habib G, Lancellotti P, Evangelista A, et al. EACVI recommendations on cardiovascular imaging for the detection of embolic sources: endorsed by the Canadian Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22:E24–E57. doi: 10.1093/ehjci/jeab008
13. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69:236–239.
14. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:84–91. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185
15. Wyrembak J, Campbell KB, Steinberg BA, Bahnson TD, Daubert JP, Velazquez EJ, Samad Z, Atwater BD. Incidence and predictors of left atrial appendage thrombus in patients treated with nonvitamin K oral anticoagulants versus warfarin before catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;119:1017–1022. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.12.008
16. Kishima H, Mine T, Kodani T, Masuyama T. Prediction of left atrial thrombi in patients with atrial tachyarrhythmias during warfarin administration: retrospective study in Hyogo College of Medicine. *Heart Vessel*. 2015;30:331–337. doi: 10.1007/s00380-014-0496-5
17. Zhan Y, Joza J, Al Rawahi M, Barbosa RS, Samuel M, Bernier M, Huynh T, Thanassoulis G, Essebag V. Assessment and management of the left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2018;34:252–261. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.008
18. Bursi F, Santangelo G, Ferrante G, Massironi L, Carugo S. Prevalence of left atrial thrombus by real time three-dimensional echocardiography in patients undergoing electrical cardioversion of atrial fibrillation: a contemporary cohort study. *Echocardiography*. 2021;38:518–524. doi: 10.1111/echo.15015
19. Burczak DR, Julakanti RR, Kara Balla A, Scott CG, Geske JB, Ommen SR, Nkomo VT, Gersh BJ, Noseworthy PA, Siontis KC. Risk of left atrial thrombus in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82:278–279. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.021
20. Gunawardene MA, Dickow J, Schaeffer BN, Akbulak R, Lemoine MD, Nührich JM, Jularic M, Sinning C, Eickholt C, Meyer C, et al. Risk stratification of patients with left atrial appendage thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation: an approach towards an individualized use of transesophageal echocardiography. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28:1127–1136. doi: 10.1111/jce.13279
21. Boyd AC, McKay T, Nasibi S, Richards DAB, Thomas L. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:269–275. doi: 10.1093/ehjci/jes153
22. Cui J, Du X, Wu JH, Jia CQ, Ruan YF, Ning M, Hu R, Lyu J, Dong JZ, Ma CS. Clinical characteristics of left atrial appendage thrombus in patients with hypertrophic cardiomyopathy and non-valvular atrial fibrillation. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2019;47:956–962. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.12.003
23. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
24. Nishikii-Tachibana M, Murakoshi N, Seo Y, Xu D, Yamamoto M, Ishizu T, Atsumi A, Machino-Ohtsuka T, Kuroki K, Yamasaki H, et al. Prevalence and clinical determinants of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation before pulmonary vein isolation. *Am J Cardiol*. 2015;116:1368–1373. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.055
25. Hautmann M, Zacher M, Fuchs S, Pérez CM, Ahmidou A, Kerber S, Barth S. Left atrial appendage thrombus formation, potential of resolution and association with prognosis in a large real-world cohort. *Sci Rep*. 2023;13:1–14.
26. Shah JS, Esteban MTT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, Ward D, Kohli SK, Page SP, Demetrescu C, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2008;94:1288–1294. doi: 10.1136/hrt.2007.126003
27. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, Shah J, Ward D, Thaman R, Mogensen J, McKenna WJ. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27:1933–1941. doi: 10.1093/eurheartj/ehl041
28. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, Nistri S, Cecchi F, Udelson JE, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114:2232–2239. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682
29. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron BJ. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;348:295–303. doi: 10.1056/NEJMoa021332
30. Marstrand P, Han L, Day SM, Olivotto I, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Wittekind SG, Helms A, Saberi S, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: insights from the SHaRe registry. *Circulation*. 2020;141:1371–1383. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044366
31. Springer A, Schleberger R, Oyen F, Hoffmann BA, Willems S, Meyer C, Langer F, Schnabel RB, Kirchhof P, Schneppenheim R, et al. Genetic and clinical predictors of left atrial thrombus: a single center case-control study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211021171. doi: 10.1177/10760296211021171
32. Farkowski MM, Jubele K, Marín F, Gandjbakhch E, Ptaszynski P, Merino JL, Lenarczyk R, Potpara TS. Diagnosis and management of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion or percutaneous left atrial procedures: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2020;22:162–169. doi: 10.1093/europace/euz257
33. Lip GYH, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, Van Eickels M, Cohen A. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2016;178:126–134. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007
34. Niku AD, Shiota T, Siegel RJ, Rader F. Prevalence and resolution of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation and flutter with oral anticoagulation. *Am J Cardiol*. 2019;123:63–68. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.027
35. Burczak DR, Scott CG, Julakanti RR, Kara Balla A, Swain WH, Ismail K, Geske JB, Killu AM, Deshmukh AJ, MacIntyre CJ, et al. Persistence of left atrial thrombus in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023;67:731–738. doi: 10.1007/s10840-023-01642-5

Downloaded from http://ahajournals.org by on February 7, 2026

36. Fink T, Ouyang F, Heeger CH, Sciacca V, Reissmann B, Keelani A, Schütte C, Wohlmuth P, Maurer T, Rottner L, et al. Management of thrombus formation after electrical isolation of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2020;22:1358–1366. doi: 10.1093/europace/euaa174
37. Lee OH, Kim JS, Pak HN, Hong GR, Shim CY, Uhm JS, Cho IJ, Joung B, Yu CW, Lee HJ, et al. Feasibility of left atrial appendage occlusion for left atrial appendage thrombus in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2018;121:1534–1539. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.02.045
38. Sahiner L, Coteli C, Kaya EB, Ates A, Kilic GS, Yorgun H, Aytemir K. Left atrial appendage occlusion in patients with thrombus in left atrial appendage. *J Invasive Cardiol*. 2020;32:222–227. doi: 10.25270/jic/1900392
39. Tzikas A, Holmes DR, Gafoor S, Ruiz CE, Blomstrom-Lundqvist C, Diener HC, Cappato R, Kar S, Lee RJ, Byrne RA, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *Europace*. 2017;19:4–15. doi: 10.1093/europace/euw141

Downloaded from http://ahajournals.org by on February 7, 2026

3 Zusammenfassung

Deutsche Version:

Die Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist die häufigste genetisch bedingte Herzerkrankung und geht mit einer deutlich erhöhten Prävalenz von Vorhofflimmern (AF) einher. Vorhofflimmern ist in diesem Kontext vor allem wegen des Einflusses auf die Herzinsuffizienzsymptomatik sowie der potentiellen thrombembolischen Komplikationen relevant.

Das Ziel der Arbeit war daher, Patient*innen mit HCM und AF in Bezug auf das Auftreten von Thromben im linken Vorhofsohr (LAA) in einer longitudinalen Beobachtung zu charakterisieren sowie in Abwesenheit klarer Empfehlungen die möglichen Behandlungsstrategien zu evaluieren.

Eingeschlossen wurden Patient*innen mit gesicherter Diagnose einer HCM, dokumentiertem Vorhofflimmern sowie mindestens einer dokumentierten transösophagealen Echokardiographie (TEE). Patient*innen mit interventioneller oder operativer LAA-Entfernung vor dem ersten dokumentierten TEE wurden ausgeschlossen. Neben dem Auftreten eines LAA-Thrombus im Beobachtungszeitraum, definiert als Zeit zwischen der Diagnosestellung von HCM in Verbindung mit AF und dem letzten dokumentierten Kontakt, wurden demographische und klinische Parameter als erklärende Variablen mittels logistischer Regression untersucht.

Der binäre Endpunkt eines nachgewiesenen LAA-Thrombus im Beobachtungszeitraum wurde bei 21.2% der Patient*innen erreicht. Als signifikante Risikofaktoren konnte eine reduzierte LAA-Entleerungsgeschwindigkeit sowie eine fehlende Antikoagulation in Vergleich mit direkten oralen Antikoagulantien identifiziert werden.

Selbst bei gesicherter oraler Antikoagulation kam es bei 19.1% der Patient*innen zu einem LAA-Thrombus. Bei der Mehrzahl der Patient*innen konnte trotz angepasster Therapie nach 6-8 Wochen ein persistierender LAA-Thrombus festgestellt werden.

Für die klinische Praxis sollte daher, abweichend von den aktuellen Vorhofflimmerleitlinien, auch bei bestehender oraler Antikoagulation nicht auf einen Thrombenausschluss vor Rhythmisierungsversuchen verzichtet werden.

Hinsichtlich des Managements von LAA-Thromben bei Patient*innen mit AF im Allgemeinen sowie speziell bei Patient*innen mit HCM sind prospektive Vergleichsstudien notwendig, um eine optimale Antikoagulationsstrategie zur Auflösung von vorhandenen Thromben zu erarbeiten.

English version:

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common genetically determined cardiac disease and is associated with a markedly increased prevalence of atrial fibrillation (AF). In this context, AF is an important issue due to its influence on heart-failure symptoms and thromboembolic complications.

The aim of this study was to characterize patients with HCM and AF with regard to the occurrence of left atrial appendage (LAA)-thrombus in the course of a prolonged observation period and to determine possible treatment-strategies in case of LAA-thrombus formation with respect to the current absence of clinical guidelines.

Patients with diagnoses of HCM, documented AF and at least one transesophageal echocardiography (TEE) were included for further analysis. Patients with interventional or surgical LAA exclusion were excluded from the study. The follow-up period was defined as the time between the first evidence of concomitantly established diagnosis of HCM and AF and the last contact with our institution. Patients were evaluated for occurrence of LAA-thrombus at any time during the follow-up as well as demographic and clinical characteristics as independent covariates which were analyzed by logistic regression.

The binary endpoint of evidence of LAA-Thrombus was met by 21.2% of included patients. Independently associated covariates were a decreased LAA emptying velocity as well as a lack of oral anticoagulation as opposed to a treatment with direct oral anticoagulants.

Even among anticoagulated patients 19.1% of patients developed LAA-Thrombus during follow-up. The majority of patients showed persisting LAA-Thrombus after 6-8 weeks despite adjustment of treatment.

For clinical practice, TEE should be strongly considered prior to rhythm-control even when oral anticoagulation is established for at least 3 weeks, which is in contrast to current AF-guidelines.

Regarding the management of LAA-Thrombus in AF-patients in general and patients with AF and HCM in specific, prospective head-to-head studies are needed to establish an optimal anticoagulation regimen for thrombus resolution.

4 Literaturverzeichnis

Adabag, A. S., Casey, S. A., Kuskowski, M. A., Zenovich, A. G., & Maron, B. J. (2005). Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, *45*(5), 697–704. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.043

Adaya, W.-S., Sara, S., C, W. T., Antonis, P., Anjali, O., Alexander, L., Chikezie, A., & Florian, R. (2024). Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Advances*, *3*(9_Part_1), 101210. https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101210

Aguiar Rosa, S., Rocha Lopes, L., Fiarresga, A., Ferreira, R. C., & Mota Carmo, M. (2021). Coronary microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: Pathophysiology, assessment, and clinical impact. In *Microcirculation* (Vol. 28, Number 1). Wiley Blackwell. https://doi.org/10.1111/micc.12656

Alphonse, P., Virk, S., Collins, J., Campbell, T., Thomas, S. P., Semsarian, C., & Kumar, S. (2021). Prognostic impact of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Clinical Research in Cardiology*, *110*(4), 544–554. https://doi.org/10.1007/s00392-020-01730-w

Aquaro, G. D., Corsi, E., Todiere, G., Grigoratos, C., Barison, A., Barra, V., Di Bella, G., Emdin, M., Ricci, F., & Pingitore, A. (2022). Magnetic Resonance for Differential Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy: Diagnostic and Prognostic Implications. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(3). https://doi.org/10.3390/jcm11030651

Arbelo, E., Protonotarios, A., Gimeno, J. R., Arbustini, E., Barriales-Villa, R., Basso, C., Bezzina, C. R., Biagini, E., Blom, N. A., De Boer, R. A., De Winter, T., Elliott, P. M., Flather, M., Garcia-Pavia, P., Haugaa, K. H., Ingles, J., Jurcut, R. O., Klaassen, S., Limongelli, G., … Witkowski, A. (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, *44*(37), 3503–3626. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194

Bassand, J. P., Accetta, G., Al Mahmeed, W., Corbalan, R., Eikelboom, J., Fitzmaurice, D. A., Fox, K. A. A., Gao, H., Goldhaber, S. Z., Goto, S., Haas, S., Kayani, G., Pieper, K., Turpie, A. G. G., Van Eickels, M., Verheugt, F. W. A., & Kakkar, A. K. (2018). Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLOS ONE*, *13*(1). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191592

Bender, R., Ziegler, A., & Lange, S. (2007). Multiple regression. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*, *132 Suppl*(13), 30–32. https://doi.org/10.1055/s-2007-959036

Blackshear, J. L., & Odell, J. A. (1996). Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Annals of Thoracic Surgery*, *61*(2), 755–759. https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00887-X

Burczak, D. R., Julakanti, R. R., Kara Balla, A., Scott, C. G., Geske, J. B., Ommen, S. R., Nkomo, V. T., Gersh, B. J., Noseworthy, P. A., & Siontis, K. C. (2023). Risk of Left Atrial Thrombus in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, *82*(3), 278–279. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.021

Burczak, D. R., Scott, C. G., Julakanti, R. R., Balla, A. K., Swain, W. H., Ismail, K., Geske, J. B., Killu, A. M., Deshmukh, A. J., MacIntyre, C. J., Ommen, S. R., Nkomo, V. T., Gersh, B. J., Noseworthy, P. A., & Siontis, K. C. (2023). Persistence of left atrial thrombus in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 1–24. https://doi.org/10.1007/s10840-023-01642-5

Bursi, F., Santangelo, G., Ferrante, G., Massironi, L., & Carugo, S. (2021). Prevalence of left atrial thrombus by real time three-dimensional echocardiography in patients undergoing electrical cardioversion of atrial fibrillation: A contemporary cohort study. *Echocardiography*, *38*(4), 518–524. https://doi.org/10.1111/echo.15015

Coleman, J. A., Doste, R., Ashkir, Z., Coppini, R., Sachetto, R., Watkins, H., Raman, B., & Bueno-Orovio, A. (2024). Mechanisms of ischaemia-induced arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy: a large-scale computational study. *Cardiovascular Research*, *120*(8), 914–926. https://doi.org/10.1093/cvr/cvae086

Coppini, R., Ferrantini, C., Mugelli, A., Poggesi, C., & Cerbai, E. (2018). Altered Ca2+ and Na+ homeostasis in human hypertrophic cardiomyopathy: Implications for arrhythmogenesis. *Frontiers in Physiology*, *9*(OCT). https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01391

Cresti, A., García-Fernández, M. A., Sievert, H., Mazzone, P., Baratta, P., Solari, M., Geyer, A., De Sensi, F., & Limbruno, U. (2019). Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: a large transoesophageal echo study. *EuroIntervention : Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, *15*(3), e225–e230. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00128

Dinshaw, L., Lippmann, B., Schleberger, R., Rottner, L., Moser, F., Dickow, J., Münkler, P., Lemoine, M. D., Schneider, H., Reißmann, B., Ouyang, F., Metzner, A., Kirchhof, P., Patten, M., & Rillig, A. (2026). Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation: Prevalence and Risk Factors. *Journal of the American Heart Association*, *15*(3). https://doi.org/10.1161/JAHA.125.042010

Dinshaw, L., Munkler, P., Schaffer, B., Klatt, N., Jungen, C., Dickow, J., Tamenang, A., Schleberger, R., Pecha, S., Pinnschmidt, H., Patten, M., Reichenspurner, H., Willems, S., & Meyer, C. (2021). Ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Treatment trategy, characteristics of consecutive atrial tachycardia and long-term outcome. *Journal of the American Heart Association*, *10*(3), 1–13. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017451

Doste, R., Coppini, R., & Bueno-Orovio, A. (2022). Remodelling of potassium currents underlies arrhythmic action potential prolongation under beta-adrenergic stimulation in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *172*, 120–131. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.08.361

Farkowski, M. M., Jubele, K., Marín, F., Gandjbakhch, E., Ptaszynski, P., Merino, J. L., Lenarczyk, R., & Potpara, T. S. (2020). Diagnosis and management of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion or percutaneous left atrial procedures: Results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*, *22*(1), 162–169. https://doi.org/10.1093/europace/euz257

Garg, L., Gupta, M., Sabzwari, S. R. A., Agrawal, S., Agarwal, M., Nazir, T., Gordon, J., Bozorgnia, B., & Martinez, M. W. (2019). Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence,

clinical impact, and management. In *Heart Failure Reviews* (Vol. 24, Number 2, pp. 189–197). Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/s10741-018-9752-6

Gelder, I. C. Van, Kotecha, D., Rienstra, M., Bunting, K. V, Casado-Arroyo, R., Caso, V., Crijns, H. J. G. M., Potter, T. J. R. De, Dwight, J., Guasti, L., Hanke, T., Jaarsma, T., Lettino, M., Løchen, M. L., Lumbers, R. T., Maesen, B., Mølgaard, I., Rosano, G. M. C., Sanders, P., … Sarkozy, A. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, *45*(36), 3314–3414. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176

Guttmann, O. P., Pavlou, M., O'Mahony, C., Monserrat, L., Anastasakis, A., Rapezzi, C., Biagini, E., Gimeno, J. R., Limongelli, G., Garcia-Pavia, P., McKenna, W. J., Omar, R. Z., & Elliott, P. M. (2015). Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *European Journal of Heart Failure*, *17*(8), 837–845. https://doi.org/10.1002/ejhf.316

Hagens, V. E., Crijns, H. J. G. M., Van Veldhuisen, D. J., Van Den Berg, M. P., Rienstra, M., Ranchor, A. V., Bosker, H. A., Kamp, O., Tijssen, J. G. P., Veeger, N. J. G. M., & Van Gelder, I. C. (2005). Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: Results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *American Heart Journal*, *149*(6), 1106–1111. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.11.030

Heeringa, J., van der Kuip, D. A. M., Hofman, A., Kors, J. A., van Herpen, G., Stricker, B. H. Ch., Stijnen, T., Lip, G. Y. H., & Witteman, J. C. M. (2006). Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal*, *27*(8), 949–953. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825

Hindricks, G., Potpara, T., Kirchhof, P., Kühne, M., Ahlsson, A., Balsam, P., Bauersachs, J., Benussi, S., Brandes, A., Braunschweig, F., Camm, A. J., Capodanno, D., Casadei, B., Conen, D., Crijns, H. J. G. M., Delgado, V., Dobrev, D., Drexel, H., Fitzsimons, D., … Zakirov, N. U. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). In *European Heart Journal* (Vol. 42, Number 5, pp. 373–498). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612

Joglar, J. A., Chung, M. K., Armbruster, A. L., Benjamin, E. J., Chyou, J. Y., Cronin, E. M., Deswal, A., Eckhardt, L. L., Goldberger, Z. D., Gopinathannair, R., Gorenek, B., Hess, P. L., Hlatky, M., Hogan, G., Ibeh, C., Indik, J. H., Kido, K., Kusumoto, F., Link, M. S., … Van Wagoner, D. R. (2024). 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. In *Circulation* (Vol. 149, Number 1, pp. E1–E156). Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193

Jung, H., Yang, P. S., Jang, E., Yu, H. T., Kim, T. H., Uhm, J. S., Kim, J. Y., Pak, H. N., Lee, M. H., Joung, B., & Lip, G. Y. H. (2019). Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Nationwide Cohort Study. *Chest*, *155*(2), 354–363. https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.009

Jung, H., Yang, P. S., Sung, J. H., Jang, E., Yu, H. T., Kim, T. H., Uhm, J. S., Kim, J. Y., Pak, H. N., Lee, M. H., Lip, G. Y. H., & Joung, B. (2019). Hypertrophic Cardiomyopathy in Patients with Atrial

Fibrillation: Prevalence and Associated Stroke Risks in a Nationwide Cohort Study. *Thrombosis and Haemostasis*, *119*(2), 285–293. https://doi.org/10.1055/s-0038-1676818

Khan, A. A., & Lip, G. Y. H. (2019). The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. In *Cardiovascular Research* (Vol. 115, Number 1, pp. 31–45). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/cvr/cvy272

Ko, D., Chung, M. K., Evans, P. T., Benjamin, E. J., & Helm, R. H. (2025). Atrial Fibrillation: A Review. In *JAMA* (Vol. 333, Number 4, pp. 329–342). American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jama.2024.22451

Lee, O. H., Kim, J. S., Pak, H. N., Hong, G. R., Shim, C. Y., Uhm, J. S., Cho, I. J., Joung, B., Yu, C. W., Lee, H. J., Kang, W. C., Shin, E. S., Choi, R. kyeong, Lim, D. S., & Jang, Y. (2018). Feasibility of Left Atrial Appendage Occlusion for Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *American Journal of Cardiology*, *121*(12), 1534–1539. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.02.045

Lim, H. S., Willoughby, S. R., Schultz, C., Gan, C., Alasady, M., Lau, D. H., Leong, D. P., Brooks, A. G., Young, G. D., Kistler, P. M., Kalman, J. M., Worthley, M. I., & Sanders, P. (2013). Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: Impact of rate and rhythm. *Journal of the American College of Cardiology*, *61*(8), 852–860. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.046

Marian, A. J., & Braunwald, E. (2017). Hypertrophic cardiomyopathy: Genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation Research*, *121*(7), 749–770. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311059

Maron, B. J., Gardin, J. M., Flack, J. M., Gidding, S. S., Kurosaki, T. T., & Bild, D. E. (1995). Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults. *Circulation*, *92*(4), 785–789. https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.4.785

Maron, M. S., Hellawell, J. L., Lucove, J. C., Farzaneh-Far, R., & Olivotto, I. (2016). Occurrence of Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy in the United States. *The American Journal of Cardiology*, *117*(10), 1651–1654. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.02.044

Marroquin, L., Tirado-Conte, G., Pracoń, R., Streb, W., Gutierrez, H., Boccuzzi, G., Arzamendi-Aizpurua, D., Cruz-González, I., Ruiz-Nodar, J. M., Kim, J. S., Freixa, X., Lopez-Minguez, J. R., De Backer, O., Ruiz-Salmeron, R., Dominguez, A., McInerney, A., Peral, V., Estevez-Loureiro, R., Fernandez-Nofrerias, E., … Nombela Franco, L. (2022). Management and outcomes of patients with left atrial appendage thrombus prior to percutaneous closure. *Heart*, *108*(14), 1098–1106. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319811

Masri, A., Kanj, M., Thamilarasan, M., Wazni, O., Smedira, N. G., Lever, H. M., & Desai, M. Y. (2017). Outcomes in hypertrophic cardiomyopathy patients with and without atrial fibrillation: A survival meta-analysis. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, *7*(1), 36–44. https://doi.org/10.21037/cdt.2016.11.23

Massera, D., McClelland, R. L., Ambale-Venkatesh, B., Gomes, A. S., Hundley, W. G., Kawel-Boehm, N., Yoneyama, K., Owens, D. S., Garcia, M. J., Sherrid, M. V., Kizer, J. R., Lima, J. A. C., & Bluemke, D. A. (2019). Prevalence of Unexplained Left Ventricular Hypertrophy by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in MESA. *Journal of the American Heart Association*, *8*(8). https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012250

Massera, D., & Sherrid, M. V. (2025). Left Atrial Appendage Thrombus in Hypertrophic Cardiomyopathy With Atrial Fibrillation—Common and Resistant to Treatment. *Journal of the American Heart Association*. https://doi.org/10.1161/jaha.125.047336

Massera, D., Sherrid, M. V, Maron, M. S., Rowin, E. J., & Maron, B. J. (2023). How common is hypertrophic cardiomyopathy… really?: Disease prevalence revisited 27 years after CARDIA. *International Journal of Cardiology*, *382*, 64–67. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.04.005

Nasser, M. F., Gandhi, S., Siegel, R. J., & Rader, F. (2021). Anticoagulation for stroke prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: A review. *Heart Rhythm*, *18*(2), 297–302. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.09.018

Odutayo, A., Wong, C. X., Hsiao, A. J., Hopewell, S., Altman, D. G., & Emdin, C. A. (2016). Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *354*, i4482. https://doi.org/10.1136/bmj.i4482

Olivotto, I., Cecchi, F., Casey, S. A., Dolara, A., Traverse, J. H., & Maron, B. J. (2001). Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, *104*(21), 2517–2524. https://doi.org/10.1161/hc4601.097997

Ommen, S. R., Ho, C. Y., Asif, I. M., Balaji, S., Burke, M. A., Day, S. M., Dearani, J. A., Epps, K. C., Evanovich, L., Ferrari, V. A., Joglar, J. A., Khan, S. S., Kim, J. J., Kittleson, M. M., Krittanawong, C., Martinez, M. W., Mital, S., Naidu, S. S., Saberi, S., … Waldman, C. B. (2024). 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, *83*(23), 2324–2405. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.014

Ommen, S. R., & Semsarian, C. (2021). Hypertrophic cardiomyopathy: a practical approach to guideline directed management. *The Lancet*, *398*(10316), 2102–2108. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01205-8

Philipson, D. J., Rader, F., & Siegel, R. J. (2021a). Risk factors for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *European Journal of Preventive Cardiology*, *28*(6), 658–665. https://doi.org/10.1177/2047487319828474

Philipson, D. J., Rader, F., & Siegel, R. J. (2021b). Risk factors for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *European Journal of Preventive Cardiology*, *28*(6), 658–665. https://doi.org/10.1177/2047487319828474

Piccini, J. P., Hammill, B. G., Moritz, ;, Sinner, F., Jensen, P. N., Hernandez, A. F., Heckbert, S. R., Benjamin, E. J., & Curtis, L. H. (2012). *Incidence and Prevalence of Atrial Fibrillation and Associated Mortality Among Medicare Beneficiaries: 1993-2007*. https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111

Providencia, R., Elliott, P., Patel, K., McCready, J., Babu, G., Srinivasan, N., Bronis, K., Papageorgiou, N., Chow, A., Rowland, E., Lowe, M., Segal, O. R., & Lambiase, P. D. (2016). Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-Analysis. *Heart*, *102*(19), 1533–1543. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309406

Raphael, C. E., Liew, A. C., Mitchell, F., Kanaganayagam, G. S., Di Pietro, E., Newsome, S., Owen, R., Gregson, J., Cooper, R., Amin, F. R., Gatehouse, P., Vassiliou, V., Ernst, S., O'Hanlon, R., Frenneaux, M., Pennell, D. J., & Prasad, S. K. (2020). Predictors and Mechanisms of Atrial Fibrillation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*, *136*, 140–148. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.006

Rigutini, A. G., Graziani, M., Lip, G. Y. H., Gasperini, L., & Becattini, C. (2026). Rate control or rhythm control strategies for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Clinical Research in Cardiology*. https://doi.org/10.1007/s00392-025-02838-7

Rowin, E. J., Hausvater, A., Link, M. S., Abt, P., Gionfriddo, W., Wang, W., Rastegar, H., Estes, N. A. M., Maron, M. S., & Maron, B. J. (2017). Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*, *136*(25), 2420–2436. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267

Rowin, E. J., Maron, B. J., Chokshi, A., Kannappan, M., Arkun, K., Wang, W., Rastegar, H., & Maron, M. S. (2018). Clinical Spectrum and Management Implications of Left Ventricular Outflow Obstruction With Mild Ventricular Septal Thickness in Hypertrophic Cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*, *122*(8), 1409–1420. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.06.055

Rowin, E. J., Orfanos, A., Estes, N. A. M., Wang, W., Link, M. S., Maron, M. S., & Maron, B. J. (2017). Occurrence and Natural History of Clinically Silent Episodes of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*, *119*(11), 1862–1865. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.040

Rowin, E. J., Wadid, M., Maron, M. S., White, M., Hook, B. G., Harnish, P., Silver, J. S., Reynolds, M. R., & Maron, B. J. (2024). Assessing the impact of atrial fibrillation on symptoms and quality of life in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *35*(4), 654–663. https://doi.org/10.1111/jce.16192

Ruddox, V., Sandven, I., Munkhaugen, J., Skattebu, J., Edvardsen, T., & Otterstad, J. E. (2017). Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. In *European Journal of Preventive Cardiology* (Vol. 24, Number 14, pp. 1555–1566). SAGE Publications Inc. https://doi.org/10.1177/2047487317715769

Schwammenthal, E., Nakatani, S., He, S., Hopmeyer, J., Che, B. S., Sagie, A., Weyman, A. E., Lever, H. M., Yoganathan, A. P., Thomas, J. D., & Levine, R. A. (1998). *Mechanism of Mitral Regurgitation in Hypertrophic Cardiomyopathy Mismatch of Posterior to Anterior Leaflet Length and Mobility*. http://ahajournals.org

Semsarian, C., Ingles, J., Maron, M. S., & Maron, B. J. (2015). New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, *65*(12), 1249–1254. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.019

Sharma, S. P., Cheng, J., Turagam, M. K., Gopinathannair, R., Horton, R., Lam, Y. yin, Tarantini, G., D'Amico, G., Freixa Rofastes, X., Lange, M., Natale, A., & Lakkireddy, D. R. (2020). Feasibility of Left Atrial Appendage Occlusion in Left Atrial Appendage Thrombus: A Systematic Review. *JACC: Clinical Electrophysiology*, *6*(4), 414–424. https://doi.org/10.1016/J.JACEP.2019.11.017

Silbiger, J. J. (2016). Abnormalities of the Mitral Apparatus in Hypertrophic Cardiomyopathy: Echocardiographic, Pathophysiologic, and Surgical Insights. In *Journal of the American Society of Echocardiography* (Vol. 29, Number 7, pp. 622–639). Mosby Inc. https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.03.003

Siontis, K. C., Geske, J. B., Ong, K., Nishimura, R. A., Ommen, S. R., & Gersh, B. J. (2014). Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: Prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *Journal of the American Heart Association*, *3*(3). https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001002

Sivalokanathan, S., Zghaib, T., Greenland, G. V., Vasquez, N., Kudchadkar, S. M., Kontari, E., Lu, D. Y., Dolores-Cerna, K., van der Geest, R. J., Kamel, I. R., Olgin, J. E., Abraham, T. P., Nazarian, S., Zimmerman, S. L., & Abraham, M. R. (2019a). Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation Have a High Burden of Left Atrial Fibrosis by Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JACC: Clinical Electrophysiology*, *5*(3), 364–375. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.10.016

Sivalokanathan, S., Zghaib, T., Greenland, G. V., Vasquez, N., Kudchadkar, S. M., Kontari, E., Lu, D. Y., Dolores-Cerna, K., van der Geest, R. J., Kamel, I. R., Olgin, J. E., Abraham, T. P., Nazarian, S., Zimmerman, S. L., & Abraham, M. R. (2019b). Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation Have a High Burden of Left Atrial Fibrosis by Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JACC: Clinical Electrophysiology*, *5*(3), 364–375. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.10.016

Staerk, L., Wang, B., Preis, S. R., Larson, M. G., Lubitz, S. A., Ellinor, P. T., McManus, D. D., Ko, D., Weng, L. C., Lunetta, K. L., Frost, L., Benjamin, E. J., & Trinquart, L. (2018). Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: Cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ (Online)*, *361*. https://doi.org/10.1136/bmj.k1453

Stewart, S., Mason, D. T., & Braunwald, E. (1968). Impaired Rate of Left Ventricular Filling in Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis and Valvular Aortic Stenosis. In *Circulation: XXXVII*. http://ahajournals.org

Tsuda, T., Hayashi, K., Fujino, N., Konno, T., Tada, H., Nomura, A., Tanaka, Y., Sakata, K., Furusho, H., Takamura, M., Kawashiri, M. aki, & Yamagishi, M. (2019). Effect of hypertrophic cardiomyopathy on the prediction of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, *16*(6), 829–837. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.11.029

Van Gelder, I. C., Kotecha, D., Rienstra, M., Bunting, K. V., Casado-Arroyo, R., Caso, V., Crijns, H. J. G. M., De Potter, T. J. R., Dwight, J., Guasti, L., Hanke, T., Jaarsma, T., Lettino, M., Løchen, M. L., Lumbers, R. T., Maesen, B., Mølgaard, I., Rosano, G. M. C., Sanders, P., … Sarkozy, A. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, *45*(36), 3314–3414. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176

Vinter, N., Cordsen, P., Johnsen, S. P., Staerk, L., Benjamin, E. J., Frost, L., & Trinquart, L. (2024). Temporal trends in lifetime risks of atrial fibrillation and its complications between 2000 and 2022: Danish, nationwide, population based cohort study. *BMJ*. https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077209

Weng, L. C., Preis, S. R., Hulme, O. L., Larson, M. G., Choi, S. H., Wang, B., Trinquart, L., McManus, D. D., Staerk, L., Lin, H., Lunetta, K. L., Ellinor, P. T., Benjamin, E. J., & Lubitz, S. A. (2018).

Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation. *Circulation*, *137*(10), 1027–1038. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031431

Wyse, D. G., Waldo, A. L., DiMarco, J. P., Domanski, M. J., Rosenberg, Y., Schron, E. B., Kellen, J. C., Greene, H. L., Mickel, M. C., Dalquist, J. E., Corley, S. D., & Investigators, A. F. F. I. of R. M. (AFFIRM). (2002). A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, *347*(23), 1825–1833. https://doi.org/10.1056/NEJMoa021328

Yu, S., Zhang, H., & Li, H. (2021). Cardiac computed tomography versus transesophageal echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus: A systemic review and meta-analysis. In *Journal of the American Heart Association* (Vol. 10, Number 23). American Heart Association Inc. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022505

Zamorano, J. L., Anastasakis, A., Borger, M. A., Borggrefe, M., Cecchi, F., Charron, P., Hagege, A. A., Lafont, A., Limongelli, G., Mahrholdt, H., McKenna, W. J., Mogensen, J., Nihoyannopoulos, P., Nistri, S., Piepe, P. G., Pieske, B., Rapezzi, C., Rutten, F. H., Tillmanns, C., … Wolpert, C. (2014). 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). In *European Heart Journal* (Vol. 35, Number 39, pp. 2733–2779). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284

Zhan, Y., Joza, J., Al Rawahi, M., Barbosa, R. S., Samuel, M., Bernier, M., Huynh, T., Thanassoulis, G., & Essebag, V. (2018). Assessment and Management of the Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*, *34*(3), 252–261. https://doi.org/10.1016/J.CJCA.2017.12.008

5 Abkürzungsverzeichnis

AF ..... *Atrial fibrillation, Vorhofflimmern*
DOAK ..... *Direkte orale Antikoagulantien*
ESC ..... *European Society of Cardiology*
HCM ..... *Hypertrophe Kardiomyopathie*
IQR ..... *interquartile range, Interquartilenabstand*
LAA ..... *left atrial appendage, linkes Vorhofohr*
LVOT-Obstruktion ..... *left ventricular outflow tract (=Ausflusstrakt)-Obstruktion*
OR ..... *Odds ratio*
TEE ..... *transesophageal echocardiography, transösophageale Echokardiographie*
VKA ..... *Vitamin K-Antagonisten*

6 Erklärung des Eigenanteils

Diese Arbeit wurde in der Klinik für Kardiologie am Universitären Herzzentrum Hamburg des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter Prof. Dr. med. Andreas Rillig und der Betreuung von Dr. med. Leon Dinshaw angefertigt.

Die Fragestellung und Methodik wurde gemeinsam mit Dr. Dinshaw erarbeitet. Es erfolgte eine punktuelle statistische Beratung durch Dr. Pinnschmidt im Rahmen des Beratungsangebotes für Studierende.

Die Extraktion und Aufarbeitung der Daten aus den elektronischen Akten erfolgten ebenso wie die statistischen Berechnungen mittels der IBM SPSS-Software selbstständig durch mich. Die Formulierung des Manuskripttextes erfolgte zunächst durch mich und wurde im Verlauf mehrfach nach Rücksprache mit den Koautoren angepasst. Die graphische Konzeption und Umsetzung der in der Publikation enthaltenen Abbildungen wurde selbstständig von mir durchgeführt.

Die Anfertigung dieser Dissertationsschrift erfolgte ausschließlich durch mich.

7 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum Unterschrift

8 Danksagung

Mein Dank gilt:

- Prof. Dr. med. Andreas Rillig für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Begleitung.
- Dr. med. Leon Dinshaw für die kontinuierliche und engagierte Unterstützung, Anregungen, das Bewältigen der Bürokratie im Rahmen des Einreichungsprozesses sowie die Einführung in die Welt der Elektrophysiologie.
- Meinen Eltern und Charlotte, die mich während des gesamten Projektes, des Studiums und des Berufsstarts unterstützt, motiviert und bestärkt haben.