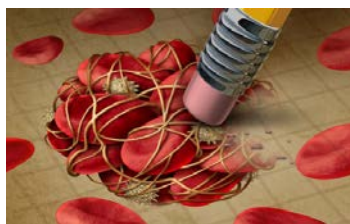




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΣΥΓΚΛΕΙΣΗ ΩΤΙΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΜΗ ΒΑΛΒΙΔΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ"

υπό

ΚΩΣΤΑ Α. ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ

Ειδικού Καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. Πάντσιος Χρήστος, Επιμελητής Β', Καρδιολογική κλινική, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Λάρισσας
3. Παππάς Δ. Κωνσταντίνος, Διευθυντής ΕΣΥ, Καρδιολογική κλινική, Β'
Πανεπιστημιακή Καρδιολογική ΓΠΝΙ

Αναπληρωματικό μέλος:

Ξανθόπουλος Ανδρέας, Επιμελητής Β', Καρδιολογική κλινική, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Λάρισσας

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: ANTITHROMBOTIC MANAGEMENT AFTER
TRANSDERMAL LEFT ATRIAL APPENDAGE CLOSURE IN PATIENTS WITH
NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όσους βοήθησαν στην
εκπλήρωση της συγγραφής αυτής της εργασίας

Περίληψη

Η κολπική μαρμαρυγή όταν συνοδεύεται και από άλλες παθήσεις ή από μεγάλη ηλικία και έχει CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 για τους άνδρες ή ≥ 3 για τις γυναίκες έχει αυξημένες πιθανότητες για θρομβωτικά επεισόδια. Πιο συχνός χώρος δημιουργίας των θρόμβων είναι το ωτίο το αριστερού κόλπου. Σε ασθενείς που έχουν αντένδειξη στη μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικής αγωγής και έχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων μπορούμε να προχωρήσουμε στη σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου. Πιο συχνές συσκευές σύγκλεισης του ωτίου είναι οι Watchman, Amulet, LAmbre και η συσκευή LARIAT. Οι ίδιες οι συσκευές αυτές αυξάνουν τον θρομβωτικό κίνδυνο στους πρώτους 6 μήνες μετά την τοποθέτησή τους. Η αντιθρομβωτική αγωγή που πρέπει να δοθεί αποτελεί πρόκληση για τον θεράποντα ιατρό. Κάναμε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση για την αντιθρομβωτική αγωγή που δίνεται μετά τη σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή. Με τους όρους “laa AND closure AND συσκευή AND antithrombotic” γίνανε τέσσερις αναζητήσεις στις pubmed, sciencedirect και scopus όπου συσκευή ήταν ο τύπος κάθε συσκευής. Η ίδια αναζήτηση επαναλήφθηκε με τη διαφορά ότι όπου η λέξη therapy αντικαταστάθηκε από τη λέξη therapy. Συνολικά βρέθηκαν 783 δημοσιεύσεις. Αφού εξαιρέθηκαν οι διπλές μελέτες, τα άρθρα ανασκόπησης, οι μεταanalύσεις, οι παρουσιάσεις περιστατικών και όσες δεν είχαν στοιχεία για την αντιθρομβωτική αγωγή που δόθηκε, παρέμειναν 43 μελέτες. Αυτές αφορούσαν 17.208 εμφυτεύσεις. Σε αυτές υπήρχε μια μεγάλη ποικιλομορφία στη χορηγηθείσα αντιθρομβωτική αγωγή που περιελάμβανε αντιπηκτικά είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακά, διπλή ή μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή και

καθόλου αντιθρομβωτική αγωγή. Ανάλογα με την ένταση της αντιθρομβωτικής αγωγής και τη συσκευή η αντιθρομβωτική αγωγή μπορεί να αποκλιμακώνεται. Το πιο κοινό σημείο είναι ότι μετά το εξάμηνο είτε παραμένουν σε ασπιρίνη οι ασθενείς είτε διακόπτουν πλήρως την αντιθρομβωτική αγωγή. Χρειάζονται διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες τόσο για την πρώιμη περίοδο μετά την εμφύτευση της συσκευής όσο και για την όψιμη περίοδο. Μέχρι τότε η αντιθρομβωτική αγωγή επαφίεται στην κρίση του θεράποντα ιατρού ανάλογα με το ιστορικό του ασθενούς και του τύπου της συσκευής που εμφυτεύεται.

Λέξεις- Κλειδιά: Αντιθρομβωτική αγωγή, Watchman, Amulet, LAmbre, LARIAT

Abstract

Atrial fibrillation when co-exist with other diseases or increased age and has a CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 for men or ≥ 3 for women has an increased danger for thrombotic events. The most frequent site of formation of thrombi is the left atrium appendage. In patients who have a contraindication to long-term anticoagulation and who have an increased risk of thrombotic episodes, we can proceed with the closure of the left atrial appendage. More common closure devices used are the Watchman, the Amulet, the LAMPRE and the LARIAT device. The presence of these devices increases the thrombotic risk, in the first 6 months after their placement. The antithrombotic treatment to be given is a challenge for the treating physician. We performed a literature review on antithrombotic therapy given after left atrial appendage closure in patients with nonvalvular atrial fibrillation. With the terms “laa AND closure AND device AND antithrombotic” four searches were performed on pubmed, sciencedirect and scopus where in each search the word device was replaced the type of each device. The same search was repeated with the difference that instead of the word therapy we replaced the word therapy. A total of 783 publications were found. After excluding duplicate studies, review articles, meta-analyses, case reports and those where data on the antithrombotic treatment was missing, 43 studies remained. These involved 17,208 implants. We found a great diversity in the antithrombotic treatment given, which included anticoagulants either alone or in combination with antiplatelets, dual or single antiplatelets or no antithrombotic therapy at all. Depending on the intensity of the antithrombotic treatment and the device, the antithrombotic treatment could be de-escalated or not. The most common point is that after six months, patients either remain on aspirin or completely stop any

antithrombotic treatment. Double-blind randomized studies are needed for both the early post-device implantation period and the late one. Until then, antithrombotic treatment is left to the discretion of the attending physician depending on the patient's history and the type of device being implanted.

Key words: Antithrombotic treatment, Watchman, Amulet, LAmbre, LARIAT

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	9
1.1 Σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου.....	11
1.2 Ενδείξεις σύγκλεισης του ωτίου του αριστερού κόλπου και αντιθρομβωτικής αγωγής μετά τη σύγκλειση.....	13
1.3 Ανασκοπήσεις στην αντιθρομβωτική αγωγή μετά από LAAC.....	14

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Αποτελέσματα.....	17
2.1 Στόχος μελέτης.....	17
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	18
2.2.1 Συσκευή Watchman.....	18
2.2.2 Συσκευή Amulet.....	18
2.2.3 Συσκευή LAmbre.....	24
2.2.4 Συσκευή LARIAT.....	24
Κεφάλαιο 3 Συζήτηση.....	34
3.1 Συσκευή Watchman.....	34
3.2 Συσκευή Amulet.....	35
3.3 Συσκευή LAmbre.....	35
3.4 Συσκευή LARIAT.....	36
3.5 Μελέτες σε εξέλιξη.....	36
3.6 Περιορισμοί.....	38
Κεφάλαιο 4 Συμπεράσματα.....	38
Βιβλιογραφία.....	40

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) ονομάζουμε την αρρυθμία όπου έχουμε ασύγχρονη ηλεκτρική δραστηριότητα στους κόλπους της καρδιάς με αποτέλεσμα την αδυναμία αποτελεσματικής σύσπαση αυτών. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα έχουμε ανισόχρονα R-R διαστήματα, απουσία κυμάτων P και άρρυθμες ηλεκτρικές διεγέρσεις των κόλπων (κύματα f)¹. Είναι η πιο κοινή αρρυθμία και η συχνότητα της αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας και μάλιστα ο επιπολασμός της αναμένεται να αυξηθεί στο μέλλον¹. Οι κύριες επιπλοκές της ΚΜ είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι εξωκράνιες συστηματικές εμβολές, η καρδιακή ανεπάρκεια, η άνοια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος².

Στην παρούσα ανασκόπηση θα επικεντρωθούμε στις θρομβοεμβολικές επιπλοκές που μπορεί να είναι από ήπιες μέχρι και θανατηφόρες. Ο κίνδυνος θρομβοεμβολής δεν είναι ο ίδιος για όλους τους ασθενείς. Για να υπολογιστεί πόσο επικίνδυνο είναι να δημιουργηθούν θρόμβοι στην καρδιά και εμβολή, όταν υπάρχει ΚΜ (ή ιστορικό αυτής) έχει επικρατήσει να χρησιμοποιείται το CHA₂DS₂-VASc score (πίνακας 1)¹.

Ακρωνύμιο	Επεξήγηση	Βαθμός
C	Καρδιακή ανεπάρκεια	1
H	Υπέρταση	1
A ₂	Ηλικία ≥ 75	2
D	Σακχαρώδης διαβήτης	1
S ₂	Εγκεφαλικό	2
V	Αγγειακή νόσος (περιφερική ή στεφανιαίων αγγείων)	1
A	Ηλικία 65-74	1
Sc	Κατηγορία φύλου (θήλυ)	1

Πίνακας 1. Επεξήγηση του CHA₂DS₂-VASc score¹

Όταν το CHA₂DS₂-VASc score είναι 0 για τους άνδρες ή 1 για τις γυναίκες, ο κίνδυνος ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου ή θανάτου είναι <1% ανά έτος και δεν συστήνεται η χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής¹. Ψηλού θρομβωτικού κινδύνου θεωρούνται οι ασθενείς με CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 για τους άνδρες ή ≥ 3 για τις γυναίκες. Αυτοί έχουν ισχυρή ένδειξη λήψης αντιπηκτικής αγωγής από το στόμα (ένδειξη I με επίπεδο τεκμηρίωσης A). Οι ασθενείς με ενδιάμεσες τιμές (1 για τους άνδρες ή 2 για τις γυναίκες) έχουν ασθενέστερη ένδειξη λήψης αντιπηκτικής αγωγής (ένδειξη IIa με επίπεδο τεκμηρίωσης B)¹.

Η λήψη αντιπηκτικής αγωγής από τους ασθενείς μπορεί να αυξάνει την προστασία των ασθενών αυτών από τον θρομβωτικό κίνδυνο, αλλά αυξάνει ταυτόχρονα ως είναι αναμενόμενο, και τον αιμορραγικό κίνδυνο. Ο τελευταίος εκτιμάται με το HAS-BLED score (πίνακας 2).

Ακρωνύμιο Επεξήγηση		Βαθμός
H	Μη ελεγχόμενη υπέρταση >160mmHg	1
A	Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία (κρεατινίνη>2,26mg/dL ή τρανσαμινάσες >3 φορές τα ανώτερα όρια)	1 (για κάθε ένα)
S	Εγκεφαλικό (ισχαιμικό ή αιμορραγικό)	1
B	Ιστορικό αιμορραγίας ή αιμορραγική διάθεση	1
L	Ασταθές INR (σε λήψη ανταγωνιστών βιταμίνης K)	1
E	Ηλικία >65ετών	1
D	Ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων (αντιαιμοπεταλιακών ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών) ή κατάχρηση αλκοόλ	1 (για κάθε ένα)

Πίνακας 2. Επεξήγηση του HAS-BLED score¹

Μια τιμή HAS-BLED score ≥ 3 θεωρείται ότι ο ασθενής είναι ψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Από τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Γραμμές αντιμετώπισης της ΚΜ

τονίζεται ότι ο υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος δεν αποτελεί αιτία για να μη χορηγήσουμε αντιπηκτική αγωγή, αλλά για να γίνεται πιο επιθετική προσπάθεια ρύθμισης των μεταβλητών παραγόντων που αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο¹. Τέτοιες μεταβλητές είναι η αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση, η παράλληλη λήψη άλλων φαρμάκων όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και η κατάχρηση αλκοόλ.

Σε περίπτωση που υπάρχει αντένδειξη στη λήψη μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής τι μπορούμε να κάνουμε. Τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να είναι μια ενεργός σοβαρή αιμορραγία που δεν μπορούμε να εντοπίσουμε την αιτία της, η σοβαρή θρομβοπενία (αιμοπετάλια <50/μL) ή η πρόσφατη σοβαρή ενδοκράνια αιμορραγία. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα μπορούσαμε ενδεχομένως να σκεφτούμε τις μη φαρμακευτικές επιλογές¹. Μια τέτοια επιλογή είναι η σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου (LAAC).

1.1 Σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου

Το ωτίο του αριστερού κόλπου (LAA) εμβρυολογικά προέρχεται από τον αρχέγονο κόλπο σε αντίθεση με τον κόλπο που προέρχεται εμβρυολογικά από τις πνευμονικές φλέβες και η επιφάνεια του ενδοκαρδίου του είναι ομαλή. Βρίσκεται μπροστά από τον αριστερό κόλπο και παράλληλα στις πνευμονικές φλέβες (Εικόνα 1³). Συμμετέχει υπό φυσιολογικές συνθήκες στη συσταλτικότητα του κόλπου. Επίσης έχει ενδοκρινές

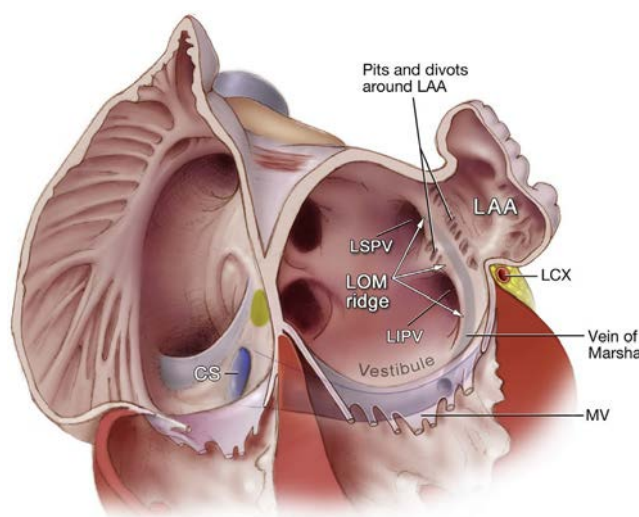
ιδιότητες, αφού τα κύτταρα του εκκρίνουν περίπου το 30% των νατριουρητικών πεπτιδίων⁴.

Ιστορικά, η LAAC άρχισε να εφαρμόζεται από τη δεκαετία του 1930 στη διάρκεια

βαλβιδοπλαστικής μιτροειδούς.

Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 50%⁵.

Συνεχίστηκε από καρδιοχειρουργούς η συρραφή του ωτίου του αριστερού κόλπου κατά τη διάρκεια άλλων

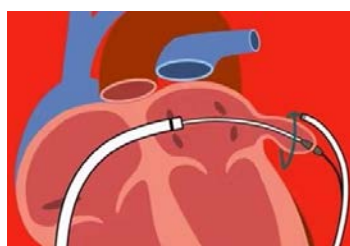


Εικόνα 1. Άποψη της καρδιάς από εμπρός με ανοιγμένους τους κόλπους, όπου LAA ωτίο του αριστερού κόλπου, LOM σύνδεσμος του Marshall, LCx περισπώμενη στεφανιαία αρτηρία, LIPV αριστερή κάτω πνευμονική φλέβα και LSPV αριστερή άνω πνευμονική φλέβα (από Tan et al, *Intervent Cardiol Clin* 7 (2018) 185–199)

καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, αλλά η σύγκλειση που πετυχαίνανε δεν ήταν πάντα πλήρης⁶. Ακολούθως αναπτύχθηκαν συσκευές για διαδερμική σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου. Έτσι στη δεκαετία του 2000 χρησιμοποιείται η συσκευή PLAATO στη μελέτη PLAATO⁷ και αργότερα η συσκευή WATCHMAN στη μελέτη PROTECT-AF⁸. Ακολούθησε η χρήση της συσκευής AMPLAZER που μέχρι τότε χρήση της ήταν για σύγκλειση του μεσοκολπικού ελλείμματος⁹. Στη συνέχεια εξελίχθηκε στη συσκευή AMULET. Το 2017 έγινε η χρήση μιας καινούργιας τότε συσκευής, της LAmBRE occluder¹⁰.

Στις πιο πάνω μεθόδους γίνεται παρακέντηση της μηριαίας φλέβας και παραβιάζοντας το μεσοκολπικό διάφραγμα τοποθετούμε τη συσκευή στον αυχένα του LAA. Αυτό γίνεται είτε με ακτινολογική καθοδήγηση είτε με διωισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφία.

Στις αρχές της δεκαετίας του 2010 άρχισε να εφαρμόζεται μια πιο επεμβατική μέθοδος, η LARIAD^{11,12}. Σε αυτή τη μέθοδο εκτός από την παρακέντηση της μηριαίας



Εικόνα 2: Μέθοδος LARIAD σχηματικά. Από Potpara et al.

φλέβας και παραβίασης του μεσοκολπικού διαφράγματος όπως περιγράφεται πιο πάνω, χρειάζεται επίσης και παρακέντηση του περικαρδίου που γίνεται υποξιφοειδικά. Με ακτινολογική καθοδήγηση πάμε στην εξωτερική επιφάνεια του LAA. Ο ενδοκαρδιακός καθετήρας και ο καθετήρας στην περικαρδιακή κοιλότητα συγκλίνουν μαγνητικά για να καθοδηγηθεί το ράμμα που θα συρράψει και θα συγκλείσει εξωτερικά το LAA.

<https://doi.org/10.1093/europace/euae035> Στην ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας το 90% των θρόμβων δημιουργούνται μέσα στο LAA, και αυτό είναι γνωστό τουλάχιστο από το 1996^{5,13}. Παθοφυσιολογικά θεωρείται αναμενόμενο ότι αν στην ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας, αποκλείσουμε από την κυκλοφορία το LAA τότε μειώνουμε σημαντικά την πιθανότητα εμβολής. Πάνω σε αυτή τη φιλοσοφία έχουν αναπτυχθεί οι προαναφερθέντες μέθοδοι LAAC.

Η εισαγωγή όμως ενός ξένου σώματος, μιας συσκευής στην προκειμένη περίπτωση, αποτελεί ένα θρομβογόνο γεγονός, δεδομένου ότι αποτελεί μια ξένη επιφάνεια που έρχεται σε επαφή με το αίμα. Με την επαφή του αίματος με την ξένη επιφάνεια ξεκινά η προσκόλληση σε αυτή, των πρωτεϊνών του πλάσματος. Η προσκόλληση

είναι μια δυναμική διαδικασία με συνεχή προσκόλληση και αποκόλληση πρωτεϊνών σε αυτή, φαινόμενο Vroman¹⁴. Μεταξύ των πρωτεϊνών που προσκολλώνται είναι και το ινωδογόνο. Άλλες πρωτεΐνες που επίσης προσκολλώνται είναι και η ινονεκτίνη (fibronectin) και ο παράγοντας Von Willebrand. Ο συνδυασμός των προαναφερθέντων πρωτεϊνών προάγει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Το προσκολλημένο ινωδογόνο αντικαθίσταται από τον παράγοντα πήξης XII, το μεγάλου μοριακού βάρους κινινογόνο, την προκαλλικρεΐνη και τον παράγοντα πήξης XI. Η ενεργοποίηση του παράγοντα XII μέσω της ενδογενούς οδού πήξης δημιουργεί τη θρομβίνη. Επίσης ενεργοποιεί και το συμπλήρωμα το οποίο επίσης επιταχύνει την παραγωγή της θρομβίνης¹⁴.

Οι πρωτεΐνες του πλάσματος που είναι σε επαφή με τη ξένη επιφάνεια προάγουν την προσκόλληση σε αυτές των αιμοπεταλίων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των ερυθρών. Τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με το ινωδογόνο μέσω των υποδοχέων $\alpha\text{IIb}\beta_3$. Αυτά ενεργοποιούνται και απελευθερώνουν θρομβοξάνη A_2 , ADP και άλλους αγωνιστές. Με αυτό τον τρόπο δημιουργούνται οι αιμοπεταλιακοί θρόμβοι¹⁴. Αργότερα γίνεται επιθηλιοποίηση της συσκευής.

1.2 Ενδείξεις σύγκλεισης του ωτίου του αριστερού κόλπου και αντιθρομβωτικής αγωγής μετά τη σύγκλειση

Στις τελευταίες κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2020 αναφέρεται ότι μπορούμε να σκεφτούμε τη σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έχουν υποστεί ενδοκράνια αιμορραγία και βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο υποτροπής αυτής. Η ένδειξη της LAAC είναι IIb με επίπεδο τεκμηρίωσης B. Σημειώνεται δε, ότι τρέχουσες τυχαιοποιημένες μελέτες μεταξύ των άμεσων αντιπηκτικών (DOAC) και της LAAC μπορούν να αλλάξουν τις αποφάσεις μας στο μέλλον¹. Στις οδηγίες αυτές αναφέρεται ότι υπάρχει κενό γνώσης για την αντιθρομβωτική αγωγή που πρέπει να λάβουν οι ασθενείς μετά από LAAC και ότι χρειάζεται να γίνουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν τα DOAC με τη LAAC. Το τελευταίο αναφέρεται στην πιθανότητα η LAAC να γίνει πρώτη επιλογή στην πρόληψη του θρομβοεμβολικού κινδύνου στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Στις πιο πρόσφατες οδηγίες του Αμερικάνικου Κολεγίου Καρδιολογίας του 2023 που δημοσιεύτηκαν στις αρχές του 2024, αναφέρεται ότι η LAAC είναι λογική σε

ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, που είναι ψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 και έχουν αντένδειξη σε μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή από το στόμα, λόγω μη αναστρέψιμων παραγόντων. Η ένδειξη που δίνεται είναι 2a με επίπεδο τεκμηρίωσης B-NR¹⁵. Με χαμηλότερο επίπεδο ένδειξης 2b αλλά καλύτερης τεκμηρίωσης B-R, είναι η διενέργεια διαδερμικής LAAC σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο και ψηλό αιμορραγικό κίνδυνο ή προτίμηση του ασθενούς. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει ο ασθενής να είναι ενήμερος για τους κινδύνους της επέμβασης και για το ότι η ασφάλεια και οι κίνδυνοι της αντιπηκτικής αγωγής είναι καλύτερα μελετημένοι από αυτούς της LAAC.

1.3 Ανασκοπήσεις στην αντιθρομβωτική αγωγή μετά από LAAC

Πιο κάτω θα αναφέρουμε τις ανασκοπήσεις της τελευταίας δεκαετίας που αφορούν την αντιθρομβωτική αγωγή μετά από LAAC. Ο Schmidt¹⁶ το 2015 καταλήγει ότι στους ασθενείς που δεν έχουν αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή τότε μπορούν να λάβουν στην πρώτη περίοδο μετά την εμφύτευση ουαρφαρίνη και πιθανώς άμεσα αντιπηκτικά ακολουθούμενα από διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με αποκλιμάκωση σε μονή. Σε ασθενείς με αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή θεωρείται ασφαλής επιλογή η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αρχικά και στη συνέχεια αποκλιμάκωση αυτής σε μονή.

Ο Tzikas¹⁷ στο 2016 επικεντρώνεται στις τεχνικές δυσκολίες που έχει η εμφύτευση της συσκευής για LAAC και στη συνέχεια αναφέρει ότι στη συσκευή Watchman χορηγούμε αρχικά ουαρφαρίνη με ασπιρίνη, ακολουθούμενη από διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη για να καταλήξουμε σε μονή αγωγή με ασπιρίνη. Όσον αφορά τη συσκευή Amplatzer προτείνεται η χορήγηση αρχικά διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για 3-6 μήνες και στη συνέχεια μονοθεραπεία.

Το 2018 ο Chen¹⁸ αναφέρει ότι για τη συσκευή Watchman και σε ασθενείς χωρίς αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, προτείνεται η αγωγή με ουαρφαρίνη με ασπιρίνη για 6 μήνες, στη συνέχεια διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για να ακολουθηθεί από μονή αγωγή με ασπιρίνη, δεδομένου ότι υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την αγωγή αυτή. Εναλλακτικά υπάρχει η ένδειξη για χορήγηση στο πρώτο τρίμηνο άμεσο αντιπηκτικό με ασπιρίνη. Για τις άλλες συσκευές LAAC προτείνεται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 1-6 μήνες. Για άτομα ψηλού αιμορραγικού κινδύνου θα

μπορούσαμε να χορηγήσουμε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 6 βδομάδες ή ακόμα και μονή με ασπιρίνη.

Η Olasinska-Wisniewska¹⁹ στην ανασκόπηση της του 2019 όπου η LAAC αποτελεί ένα τμήμα της δημοσίευσης, αναφέρεται αρκετά στην περιεπεμβατική αγωγή. Ακολούθως χωρίζει του ασθενείς σε αυτούς χωρίς αντένδειξη στην αντιπηκτική αγωγή και σε αυτούς με αντένδειξη. Στους πρώτους προτείνεται η αντιπηκτική αγωγή με ασπιρίνη για 45 μέρες, στη συνέχεια διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 6 μήνες και συνεχίζει με ασπιρίνη. Σε αυτούς με αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή προτείνει διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη και ασπιρίνη και στη συνέχεια μόνο ασπιρίνη.

Την ίδια χρονιά, το 2019 η Saw²⁰. Αναφέρει ότι χρησιμοποιούνται διάφορα αντιθρομβωτικά σχήματα και η επιλογή τους γίνεται με βάση τον αιμορραγικό κίνδυνο του ασθενούς και την απόφαση του θεράποντος ιατρού. Στη συνέχεια επικεντρώνεται στη θρόμβωση που σχετίζεται με τη συσκευή και τονίζει ότι πρέπει να την ελέγχουμε τακτικά έτσι που σε περίπτωση που διαπιστωθεί η ύπαρξη της, να εντατικοποιήσουμε την αντιθρομβωτική αγωγή.

Η Magdi²¹ το 2021 κάνει μια ανασκόπηση για την αντιθρομβωτική αγωγή μετά από LAAC με τη συσκευή Watchman. Αναφέρει ότι στους ασθενείς χωρίς αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή χορηγούμε ουαρφαρίνη με ασπιρίνη για 45 μέρες. Αν στις 45 μέρες διαπιστωθεί υπολειπόμενη ροή γύρω από τη συσκευή ≤ 5 χιλ τότε συνεχίζουμε με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 6 μήνες και στη συνέχεια ασπιρίνη επ' αόριστο. Σημειώνει ότι ενώ τα DOAC είναι πιο βολικά στη χρήση σε σχέση με την ουαρφαρίνη, η εμπειρία που υπάρχει στη χρήση τους είναι περιορισμένη, παρ' όλα αυτά δεν φαίνεται να είναι κατώτερα.

Ο Sun²² την επόμενη χρονιά κάνει μια μετανάλυση συγκρίνοντας τη μονοθεραπεία με DOAC έναντι της μονοθεραπείας με ουαρφαρίνη. Στην πλειοψηφία των ασθενών είχε τοποθετηθεί η συσκευή Watchman. Η αντιπηκτική αγωγή με DOAC ή ουαρφαρίνη ήταν για 45 μέρες μονοθεραπεία και ακολουθούσε αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 3-6 μήνες. Βρέθηκε ότι οι αιμορραγίες στα DOAC ήταν λιγότερες ($p < 0,0001$) χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στη θρόμβωση που σχετίζεται με τη συσκευή. Στην περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων βρέθηκε ότι η μεγάλη διαφορά στις αιμορραγίες αφορούσε την υπο-ομάδα των ασθενών ηλικίας < 75 ετών.

Ο Mesnier²³ το 2023 κάνει μια ανασκόπηση όπου τονίζει ότι έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα αντιθρομβωτικά σχήματα, τα οποία στην πλειοψηφία τους είναι από μελέτες παρακολούθησης.

Τέλος η Zhou²⁴ δημοσίευσε το 2024 μια μετανάλυση 14 μελετών με 35.166 ασθενείς όπου σύγκρινε τη βραχυχρόνια χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με την αντιπηκτική αγωγή μετά από LAAC. Καταλήγει ότι η βραχυχρόνια αντιπηκτική αγωγή μπορεί να υπερτερεί της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Αν δε επιλέξουμε αντιπηκτική αγωγή, τότε τα DOAC σε μονοθεραπεία μπορεί να υπερτερούν της μονοθεραπείας με ουαρφαρίνη ή της αντιπηκτικής αγωγής με ασπιρίνη.

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Οι συσκευές σύγκλεισης του ωτίου του αριστερού κόλπου (LAA) τοποθετούνται στις περιπτώσεις που υπάρχει κίνδυνος δημιουργίας θρόμβου στο ωτίο. Σε μια τέτοια περίπτωση υπάρχει ενδεχόμενο ο θρόμβος να αποκολληθεί ολόκληρος ή μέρος του, να ταξιδεύσει στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας του αίματος και να εμβολίσει κάποια περιφερική αρτηρία. Μια τέτοια αρτηρία μπορεί να βρίσκεται στον εγκέφαλο, προκαλώντας αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Ο κίνδυνος να δημιουργηθεί θρόμβος στο LAA υπάρχει σε περίπτωση που ο ασθενής πάσχει από κολπική μαρμαρυγή, και μάλιστα έχει CHA₂DS₂-VASc score >0 για τους άνδρες και >1 για τις γυναίκες^{1,15}. Βάσει των κατευθυντήριων γραμμών της Ευρωπαϊκής¹ αλλά και της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας¹⁵ η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση είναι η χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής, κατά προτίμηση, επιλέγοντας τα DOAC. Αν έχουμε ψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο CHA₂DS₂-VASc score ≥2 και πολύ ψηλό αιμορραγικό τότε υπάρχει ένδειξη για LAAC με σύσταση IIa για τις αμερικάνικες γραμμές¹⁵ ή IIb για τις ευρωπαϊκές¹. Οι αμερικάνικες μάλιστα προχωρούν να δώσουν ένδειξη IIb για την περίπτωση που ο ασθενής δεν επιθυμεί να λαμβάνει μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή.

Αυτό που δεν διευκρινίζουν οι κατευθυντήριες γραμμές είναι ποια θα είναι η αντιθρομβωτική αγωγή που πρέπει να λάβει ο ασθενής που θα υποβληθεί σε LAAC, τόσο περιεπεμβατικά όσο και μετεπεμβατικά. Στην παρούσα εργασία θα ασχοληθούμε με την αντιθρομβωτική αγωγή που πρέπει να λάβει ο ασθενής μετά τη LAAC.

Για να απαντήσουμε στο ερώτημα κατά πόσο πρέπει να λάβει ο ασθενής αντιθρομβωτική αγωγή μετά την τοποθέτηση της συσκευής σύγκλεισης του ωτίου του αριστερού κόλπου, αλλά και για πόσο διάστημα και αν πρέπει να γίνει αποκλιμάκωση αυτής, θα πρέπει να αναζητήσουμε τις απαντήσεις στη βιβλιογραφία.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι διάφορες συσκευές που υπάρχουν έχουν διαφορετικό θρομβοεμβολικό κίνδυνο, η αναζήτηση θα γίνει με βάση την εμφυτευόμενη συσκευή. Δεδομένου ότι οι συσκευές που έχουν αναπτυχθεί είναι πολλές²⁵ θα επικεντρωθούμε στις πιο γνωστές και διαδεδομένες, όπως περιγράφονται στον πρακτικό οδηγό για τη σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου, ένα διεθνές κείμενο συμφωνίας¹². Έτσι θα αναφερθούμε στην αντιθρομβωτική αγωγή μετά από τοποθέτηση συσκευής WATCHMAN, Amulet, LAmble και τη μέθοδο LARIAT.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Ανά συσκευή θα γίνει αναζήτηση τυχαιοποιημένων μελετών (όπου υπάρχουν) και μελέτες παρακολούθησης προοπτικές ως και αναδρομικές. Θα καταγραφούν ποια αντιθρομβωτική αγωγή δόθηκε και τι ποσοστά θρομβωτικών επεισοδίων είχε ως επίσης και τι ποσοστά αιμορραγικών επεισοδίων.

2.2.1 Συσκευή Watchman

Έγινε αναζήτηση με τον όρο «laa AND closure AND watchman AND antithrombotic» με περιορισμό στα ερευνητικά άρθρα. Η αναζήτηση έγινε στο pubmed, sciencedirect και στο scopus. Έγινε επίσης και δεύτερη αναζήτηση με τον όρο «laa AND closure AND watchman AND therapy» στις ίδιες βάσεις δεδομένων με τον ίδιο περιορισμό. Το αποτέλεσμα ήταν 277 δημοσιεύσεις. Από αυτές εξαιρέθηκαν οι διπλές μελέτες, όσες ήταν άρθρα ανασκόπησης, παρουσίαση περιστατικών, οι μεταanalύσεις και όσες δεν είχαν στοιχεία για την αντιθρομβωτική αγωγή που χορηγήθηκε. Περιελήφθησαν όσες μελέτες είχαν αναφορά στην αντιθρομβωτική αγωγή, ανεξάρτητα αν η μελέτη αυτής ήταν ή όχι ο σκοπός της μελέτης. Τελικά παρουσιάζονται 23 μελέτες.

Στον **πίνακα 3** φαίνονται τα άρθρα στα οποία υπήρχε αναφορά στην αντιθρομβωτική αγωγή που δόθηκε, και γίνεται αναφορά για θρομβωτικά ή αιμορραγικά επεισόδια (σε όσες τα περιγράφανε). Συνολικά αφορά 6.081 εμφυτεύσεις. Να σημειωθεί ότι στην πλειονότητα των μελετών είχε χρησιμοποιηθεί η παλαιότερης γενιάς συσκευή Watchman και όχι η νεώτερη Watchman FLX.

2.2.2 Συσκευή Amulet

Έγινε αναζήτηση με τον όρο «laa AND closure AND Amulet AND antithrombotic» με περιορισμό στα ερευνητικά άρθρα. Η αναζήτηση έγινε στο pubmed, sciencedirect και στο scopus. Έγινε επίσης και δεύτερη αναζήτηση με τον όρο «laa AND closure

AND Amulet AND therapy» στις ίδιες βάσεις δεδομένων με τον ίδιο περιορισμό. Το αποτέλεσμα ήταν 328 δημοσιεύσεις. Από αυτές εξαιρέθηκαν οι διπλές μελέτες, όσες ήταν άρθρα ανασκόπησης, παρουσίαση περιστατικών, οι μεταanalύσεις και όσες δεν είχαν στοιχεία για την αντιθρομβωτική αγωγή που χορηγήθηκε. Περιελήφθησαν όσες

Ερευνητής	Διάστημα ένταξης	Περι- στατ- ικά n	Αγωγή 45 ημερών	Αγωγή 45ημ- ως 6μήνες	Αγωγή μετά τους 6μήνες	Θρομβωτικά επεισόδια n (%)	Αιμορραγικά επεισόδια n (%)	Χρόνος παρακολ- ούθησης	Παρατηρήσεις
Ajmal ²⁶	3 έτη	16	(D)OAC+ASA	DAPT (A+C)	ASA	0 (0)	0 (0)	27 μήνες	Ασθενείς με προηγούμενη ενδοκράνια αιμορραγία
Aonuma ²⁷	2/2017-7/2017	42	OAC+ASA	DAPT	ASA	2 (4,8)	0 (0)	24 μήνες	
Boersma ²⁸	10/2013-5/2015	272	(D)OAC			(1,1)		12 μήνες	
		603	DAPT						
		70	SAPT						
		60	Χωρίς						
Chun ²⁹	6/2010-6/2012	8	(D)OAC	ASA	ASA		0 (0)	12 μήνες	
		30	DAPT	ASA	ASA	3 (7,9)	0 (0)		
Figini ³⁰	6/2009-5/2015	1	(D)OAC+DAPT	DAPT	ASA	0 (0)		15 μήνες	
		2	(D)OAC+ASA	DAPT	ASA	0 (0)			

		19	(D)OAC	DAPT	ASA	0 (0)	1 (5,3)		
		43	DAPT	DAPT	ASA	0 (0)	1 (2,3)		
		3	SAPT	SAPT	ASA	0 (0)			
		1	Χωρίς	Χωρίς	Χωρίς	0 (0)			
Fassini ³¹		10	(D)OAC+ASA	DAPT	ASA	0 (0)		24 μήνες	
Fauchier ³²	2/2012-1/2017	17	(D)OAC+ASA					13 μήνες	
		101	(D)OAC						
		63	DAPT						
		82	SAPT						
		9	Χωρίς						
Gadiyaram ³³		140	(D)OAC	ASA	ASA			18 μήνες	
Holmes ³⁴	2/2005-6/2008	463	OAC	DAPT	ASA	(2,3)		18 μήνες	Τυχαιοποιημένη
Holmes ³⁵	11/2010-1/2013	269	OAC	DAPT	ASA				>75 ετών, τυχαιοποιημένη
Ledwoch ³⁶	10/2013-5/2015	265	(D)OAC					24 μήνες	

		600	DAPT			(1,8)			
		72	SAPT			(3,7)			
		61	Χωρίς			(3,3)			
Li ³⁷	9/2016-9/2020	47	Riva 10mg	DAPT	ASA	3 (6,4)	4 (8,5)	12 μήνες	Πληθυσμός Κίνας
		233	Riva 15mg	DAPT	ASA	7 (3,0)	23 (9,9)		
		140	DAPT	DAPT	ASA	12 (8,6)	15 (10,7)		
Liu ³⁸		44	(D)OAC	DAPT	ASA	3 (6,8)		20 μήνες	Αντένδειξη για OAC και υπό κατάλυση
		4	HMMB	ASA	ASA	3 (2,1)			
Liu ³⁹	5/2017-6/2018	20	OAC	DAPT	SAPT		0 (0)	18 μήνες	Κατάλυση πνευμονικών φλεβών
Luani ⁴⁰		186	DAPT	DAPT	ASA	3 (0,5)	5 (2,7)	310 ανθρωπο- -χρόνια	Επηρεασμένη νεφρική λειτουργία
Pracon ⁴¹	5/2014-11/2019	17	DAPT		SAPT ή χωρίς			12 μήνες	
Price ⁴²	9/2016-3/2019	792	OAC	SAPT ή χωρίς	SAPT ή χωρίς			18 μήνες	

Ren ⁴³	10/2015-12/2017	20	OAC		SAPT				Ταυτόχρονη κατάλυση
Saw ⁴⁴	5/2013-10/2015	34	(D)OAC	DAPT	ASA			7 μήνες	
		9	DAPT	DAPT	ASA				
		41	SAPT	SAPT	ASA				
		14	Χωρίς	Χωρίς	Χωρίς				
Schlundt ⁴⁵	2012-2013	25	DAPT	ASA	ASA	0 (0)	2 (8)	9 μήνες	
Schrag ⁴⁶	2016-2020	9	(D)OAC		SAPT ή χωρίς	1 (11,1)	0 (0)	>12 μήνες	Ασθενείς με εγκεφαλική αμυλοειδοπάθεια
		2	DAPT		SAPT ή χωρίς	0 (0)	0 (0)		
		6	SAPT		SAPT ή χωρίς	0 (0)	0 (0)		
Yu ⁴⁷		360	OAC	DAPT	ASA	20 (5,5)	33 (9,2)	27 μήνες	
Zhao ⁴⁸	2/2012-9/2018	387	(D)OAC+ASA	DAPT	ASA	21 (5,6)	35 (9,3)	26 μήνες	

Πίνακας 3: Αντιθρομβωτική αγωγή μετά από τοποθέτηση συσκευής Watchman. Οι αριθμοί στις παρενθέσεις είναι ποσοστά %. (D)OAC: από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, DAPT: διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, SAPT: μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και ASA: ασπιρίνη

μελέτες είχαν αναφορά στην αντιθρομβωτική αγωγή, ανεξάρτητα αν η μελέτη αυτής ήταν ή όχι ο σκοπός της μελέτης. Τελικά παρουσιάζονται 10 μελέτες.

Στον **πίνακα 4** φαίνονται τα άρθρα στα οποία υπήρχε αναφορά στην αντιθρομβωτική αγωγή που δόθηκε, και γίνεται αναφορά για θρομβωτικά ή αιμορραγικά επεισόδια (σε όσες τα περιγράφανε). Συνολικά αφορά 10.021 εμφυτεύσεις.

2.2.3 Συσκευή LAmbre

Έγινε αναζήτηση με τον όρο «laa AND closure AND LAmbre AND antithrombotic» με περιορισμό στα ερευνητικά άρθρα. Η αναζήτηση έγινε στο pubmed, sciencedirect και στο scopus. Έγινε επίσης και δεύτερη αναζήτηση με τον όρο «laa AND closure AND LAmbre AND therapy» στις ίδιες βάσεις δεδομένων με τον ίδιο περιορισμό. Το αποτέλεσμα ήταν 73 δημοσιεύσεις. Από αυτές εξαιρέθηκαν οι διπλές μελέτες, όσες ήταν άρθρα ανασκόπησης, παρουσίαση περιστατικών, οι μεταanalύσεις και όσες δεν είχαν στοιχεία για την αντιθρομβωτική αγωγή που χορηγήθηκε. Περιελήφθησαν όσες μελέτες είχαν αναφορά στην αντιθρομβωτική αγωγή, ανεξάρτητα αν η μελέτη αυτής ήταν ή όχι ο σκοπός της μελέτης. Τελικά παρουσιάζονται 4 μελέτες.

Στον **πίνακα 5** φαίνονται τα άρθρα στα οποία υπήρχε αναφορά στην αντιθρομβωτική αγωγή που δόθηκε, και γίνεται αναφορά για θρομβωτικά ή αιμορραγικά επεισόδια (σε όσες τα περιγράφανε). Συνολικά αφορά 363 εμφυτεύσεις.

2.2.4 Συσκευή LARIAT

Έγινε αναζήτηση με τον όρο «laa AND closure AND LARIAT AND antithrombotic» με περιορισμό στα ερευνητικά άρθρα. Η αναζήτηση έγινε στο pubmed, sciencedirect και στο scopus. Έγινε επίσης και δεύτερη αναζήτηση με τον όρο «laa AND closure AND LARIAT AND therapy» στις ίδιες βάσεις δεδομένων με τον ίδιο περιορισμό. Το αποτέλεσμα ήταν 105 δημοσιεύσεις. Από αυτές εξαιρέθηκαν οι διπλές μελέτες, όσες ήταν άρθρα ανασκόπησης, παρουσίαση περιστατικών, οι μεταanalύσεις και όσες δεν είχαν στοιχεία για την αντιθρομβωτική αγωγή που χορηγήθηκε. Περιελήφθησαν όσες μελέτες είχαν αναφορά στην αντιθρομβωτική αγωγή, ανεξάρτητα αν η μελέτη αυτής ήταν ή όχι ο σκοπός της μελέτης. Τελικά παρουσιάζονται 6 μελέτες.

Στον **πίνακα 6** φαίνονται τα άρθρα στα οποία υπήρχε αναφορά στην αντιθρομβωτική αγωγή που δόθηκε, και γίνεται αναφορά για θρομβωτικά ή αιμορραγικά επεισόδια (σε όσες τα περιγράφανε). Συνολικά αφορά 743 τοποθέτησης συσκευής LARIAT.

Ερευνητής	Διάστημα ένταξης	Περιστατικά n	Αγωγή 45 ημερών	Αγωγή 45 ημ ως 6 μήνες	Αγωγή μετά τους 6 μήνες	Θρομβωτι κά επεισόδια n (%)	Αιμορραγ ικά επεισόδια n (%)	Χρόνος παρακολ ούθησης (μήνες)	Παρατηρήσεις
Alkhouli ⁴⁹	8/2016- 12/2020	196	OAC+ASA	DAPT	ASA	36 (3,9)	63 (6,9%)	18	Τυχαιοποιημένη σύγκριση Amulet και Watchman
		721	DAPT	DAPT	ASA				
Alkhouli ⁵⁰	8/2021- 12/2022	5499	OAC (9,7)	OAC (9,8)		(0,4)	(1,1)	24	Καταγραφή
			DAPT (83,8)	DAPT (75,2)					
			SAPT (5,5)	SAPT (10,9)					
			Χωρίς (1,0)	Χωρίς (4,1)					
De Backer ⁵¹	2020-2022	200	(D)OAC+APT (2,5)	(D)OAC+APT (2,5)		1 (0,5)	6 (3,0)	3	Προοπτική καταγραφή
			(D)OAC (6,5)	(D)OAC (6,5)					
			DAPT (9,0)	DAPT (9,0)					
			SAPT (70,0)	SAPT (70,0)					

			Χωρίς (12,0)	Χωρίς (12,0)					
Fauchier ³²	2/2012- 1/2017	197	(D)OAC+APT (1,5)			(6,2)	(3,8)	13	Στους 100 τοποθετήθηκε Amplatzer Cardiac Plug
			(D)OAC (17,3)						
			DAPT (23,4)						
			SAPT (44,7)						
			Χωρίς (13,2)						
Galea ⁵²	6/2018- 5/2021	111	OAC+APT (1,9)			(2,1)	(8,1)	1,5	Τυχαιοποιημένη σύγκριση Amulet με Watchman
			OAC (4,6)						
			DAPT (45,4)						
			SAPT (43,5)						
			Χωρίς (4,6)						

Gonzalez-Gonzalez ⁵³	4/2015-10/2021	19	(D)OAC+APT (16)			1 (5,3)	7 (67)	10	Ασθενείς με υποτροπιάζουσες γαστρεντερικές αιμορραγίες
			(D)OAC (47)						
			DAPT (26)						
			APT (11)						
Hildick-Smith ⁵⁴	6-2015-9/2016	1074	(D)OAC+APT (6,6)	(D)OAC+APT (3,3)	(D)OAC+APT (3,3)		(3,2)	24	Καταγραφή
			(D)OAC (11,2)	(D)OAC (5,6)	(D)OAC (5,6)				
			DAPT (57,7)	DAPT (31,2)	DAPT (15,8)				
			SAPT (22,4)	SAPT (52,3)	SAPT (61,8)				
			Χωρίς (2,0)	Χωρίς (7,5)	Χωρίς (14,6)				
Lakkireddy ⁵⁵	9/2016-3/2019	917	(D)OAC (21,1)	(D)OAC (19,0)	(D)OAC (3,2)	(5,6)	(16,1)	36	Τυχαιοποιημένη σύγκριση Amulet με Watchman
			DAPT (75,7)	DAPT (73,8)	DAPT (71,8)				
			SAPT (2,4)	SAPT (5,0)	SAPT (22,7)				

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

			Χωρίς (0,8)	Χωρίς (2,0)	Χωρίς (2,3)				
Landmesser ⁵⁶	6/2015- 9/2016	950	(D)OAC+APT (6,6)	(D)OAC+APT (3,3)	(D)OAC+APT (2,3)	(2,8)	(9,2)	12	Προοπτική καταγραφή
			(D)OAC (11,2)	(D)OAC (5,6)	(D)OAC (5,7)				
			DAPT (57,6)	DAPT (31,3)	DAPT (16,5)				
			SAPT (22,5)	SAPT (52,3)	SAPT (61,1)				
			Χωρίς (2,1)	Χωρίς (7,5)	Χωρίς (14,5)				
Saad ⁵⁷	1/2014- 12/2019	113	(D)OAC+APT (2,7)			(2,8)	(11,4)	5,5	Σταθμισμένη σύγκριση Amulet με Watchman
			(D)OAC (26,8)						
			DAPT (60,7)						
			SAPT (0,9)						
			Άγνωστο (8,9)						

Sedaghat ⁵⁸	1/2014- 5/2015	24	OAC (4,4)			4 (16,7)	0 (0,0)	3	Καταγραφή
			DAPT (95,6)						

Πίνακας 4: Αντιθρομβωτική αγωγή μετά από τοποθέτηση συσκευής Amulet. Σε παρένθεση ποσοστά %. (D)OAC: από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, DAPT: διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή, SAPT: μονή αντιαμοπεταλιακή αγωγή και ASA: ασπιρίνη

Ερευνητής	Διάστημα ένταξης	Περιστατικά n	Αγωγή 45 ημερών	Αγωγή 45ημ ως 6μήνες	Αγωγή μετά τους 6μήνες	Θρομβωτι κά επεισόδια n (%)	Αιμορραγ ικά επεισόδια n (%)	Χρόνος παρακολ ούθησης (μήνες)	Παρατηρήσεις
Chen ⁵⁹	4/2016- 9/2017	30	OAC (6,7)	OAC (6,7)	OAC (6,7)	0	0	6	Σύγκριση LAmbré, Amulet και Watchman
			DAPT (93,3)	DAPT (93,3)	DAPT (93,3)				
Huang ⁶⁰	3/2014- 1/2015	153	DAPT (100)	ASA (100)	ASA (100)	(1,3)	(0,7)	12	Πολυκεντρική προοπτική στην Κίνα
Park ⁶¹	11/2013- 9/2015	47	DAPT (100)	ASA (100)	ASA (100)	(1,6)	0	12	Καταγραφή
Zhuo ⁶²	6/2018- 6/2020	133	OAC (97,0)	DAPT (100,0)	DAPT (100,0)	(9,0)	(1,5)	6	Αναδρομική καταγραφή
			DAPT (3,0)	DAPT (100,0)	DAPT (100,0)				

Πίνακας 5: Αντιθρομβωτική αγωγή μετά από τοποθέτηση συσκευής LAmbré. Σε παρένθεση ποσοστά %. (D)OAC: από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, DAPT: διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, SAPT: μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και ASA: ασπιρίνη

Ερευνητής	Διάστημα ένταξης	Περιστατικά n	Αγωγή 45 ημερών	Αγωγή 45 ημ ως 6 μήνες	Αγωγή μετά τους 6 μήνες	Θρομβωτι κά επεισόδια n (%)	Αιμορραγ ικά επεισόδια n (%)	Χρόνος παρακολ ούθησης (μήνες)	Παρατηρήσεις
Gianni ⁶³		98	(D)OAC (35)	(D)OAC (35)	(D)OAC (35)	4 (4,1)	0	16	Αναδρομική καταγραφή
			DAPT (30)	DAPT (30)	DAPT (30)				
			APT (20)	APT (20)	APT (20)				
			Χωρίς (15)	Χωρίς (15)	Χωρίς (15)				
Han ⁶⁴	7/2010- 4/2013	68	OAC 13 (19,1)			1 (1,5)	0	6	
			Ασπιρίνη 55 (80,9)						
Massumi ⁶⁵	2/2011- 2/2012	21	(D)OAC (20)			1 (4,8)	0	12	
			DAPT (25)						
			APT (35)						
			Χωρίς (20)						

Pillarisetti ⁶⁶		259	OAC (31)	OAC (6)	OAC (6)	(1,6)	(0,4)	12	Σύγκριση Watchman με LARIAT
			APT (48)	APT (30)	APT (30)				
			Χωρίς (21)	Χωρίς (64)	Χωρίς (64)				
Price ⁶⁷		154	OAC (23)			(4,4)	0	4	Αναδρομική καταγραφή
			DAPT (24)						
			APT (38,6)						
			Χωρίς (19)						
Sievert ⁶⁸		143	DAPT (6)			(1,4)	(1,4)	35	Προοπτική καταγραφή
			APT (62)						
			Χωρίς (32)						

Πίνακας 6: Αντιθρομβωτική αγωγή μετά από τοποθέτηση συσκευής LARIAT. Σε παρένθεση ποσοστά %. (D)OAC: από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, DAPT: διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή, SAPT: μονή αντιαμοπεταλιακή αγωγή και ASA: ασπιρίνη

Κεφάλαιο 3 Συζήτηση

Το κυριότερο εύρημα που έχουμε είναι η μεγάλη ποικιλομορφία στην αντιθρομβωτική αγωγή που δίνεται άμεσα μετεπεμβατικά, αλλά και στον τρόπο αποκλιμάκωσης αυτής. Αυτό ισχύει για όλες τις συσκευές σύγκλεισης του ωτίου του αριστερού κόλπου.

3.1 Συσκευή Watchman

Στο φύλλο οδηγιών της συσκευής⁶⁹ αναφέρεται ότι μπορεί άμεσα μετά την εμφύτευση για τις πρώτες 45 μέρες να χορηγήσουμε είτε αντιπηκτική αγωγή DOAC ή ουαρφαρίνη με στόχο INR 2-3 ή να δώσουμε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για τρεις μήνες. Ακολούθως αν η σφράγιση του ωτίου ικανοποιητική (ροή <5χιλ) και δεν έχουμε στοιχεία θρόμβωσης πάνω στη συσκευή, τότε σε όσους λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, μπορούμε να την αποκλιμακώσουμε σε διπλή αντιαιμοπεταλιακή μέχρι να συμπληρωθούν τρεις μήνες από την εμφύτευση. Ακολούθως ακολουθεί μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μέχρι τη συμπλήρωση έτους από την εμφύτευση. Μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα πρέπει επίσης να συνεχίσουν και οι ασθενείς που είχαν τεθεί εξ αρχής σε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για τρεις μήνες. Σε περίπτωση που διαπιστωθεί θρόμβος στη συσκευή ή υπολειπόμενη ροή ≥ 5 χιλ τότε προτείνεται, ανάλογα με την κρίση του θεράποντα ιατρού η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.

Στην ανασκόπηση που κάναμε βλέπουμε ότι περίπου ίσος αριθμός ασθενών τέθηκε εξ αρχής σε αντιπηκτική αγωγή ή σε διπλή αντιαιμοπεταλιακή (1.616 και 1.718 ασθενείς αντίστοιχα). Παρά τις οδηγίες του κατασκευαστή βλέπουμε ότι 478 ασθενείς είχαν τεθεί εξ αρχής σε διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με αντιπηκτικό και ασπιρίνη. Λιγότεροι (274) είχαν τεθεί σε μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και ακόμα λιγότεροι (145) δεν είχαν τεθεί σε καμία αντιθρομβωτική αγωγή. Σε όλους τους ασθενείς που δεν είχαν υπολειπόμενη ροή ≥ 5 χιλ ή θρόμβωση στη συσκευή υπήρξε σταδιακή αποκλιμάκωση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε μονή αντιαιμοπεταλιακή. Όπως αναφέρεται σε όλες τις δημοσιεύσεις, όταν διαπίστωναν θρόμβωση στη συσκευή, ξεκινούσαν (ή εντατικοποιούσαν) την αντιπηκτική αγωγή μέχρι τη λύση του θρόμβου. Παρόμοια αποτελέσματα με τα δικά μας όσον αφορά τη μεγάλη ποικιλομορφία στην χορηγούμενη αντιθρομβωτική αγωγή έδειξαν και οι Sun²² στη μετανάλυση του, όπως και οι Mesnier²³, Saw²⁰ και Chen¹⁸ στις ανασκοπήσεις τους.

3.2 Συσκευή Amulet

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Οργανισμού Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (FDA)⁷⁰ μετά την εμφύτευση της συσκευής Amulet θα πρέπει ο ασθενής να λαμβάνει διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για έξι μήνες και μετά συνεχίζει με μονή αν έχει ένδειξη για λήψη αυτής. Αντιπηκτική αγωγή έχει ένδειξη μόνο σε περίπτωση που υπάρχει υπολειπόμενη ροή ≥ 5 χιλ.

Στην πλειοψηφία των ασθενών στην ανασκόπηση μας (7.401) έχει δοθεί η προτεινόμενη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή η οποία παρέμεινε στο πρώτο εξάμηνο σύμφωνα με τις οδηγίες του FDA. Σημαντικό ποσοστό ασθενών (1044 και 1059) πήρε αντιπηκτική αγωγή ή μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αντίστοιχα και πάλι χωρίς αποκλιμάκωση της αντιθρομβωτικής αγωγής. Μικρότερο ποσοστό ασθενών (346) τέθηκε σε αντιπηκτική αγωγή μαζί με ασπιρίνη. Ακόμα μικρότερο ποσοστό (158) δεν έλαβε καθόλου αντιθρομβωτική αγωγή. Το ενδιαφέρον είναι ότι σε κάθε μελέτη γινότανε αναφορά στις διάφορες αντιθρομβωτικές αγωγές που δόθηκαν, ενώ τα θρομβωτικά και τα αιμορραγικά επεισόδια αναφέρονταν στο σύνολο των ασθενών, με αποτέλεσμα να μην είναι γνωστό αν οι ασθενείς που έλαβαν αντιπηκτικά είχαν περισσότερα αιμορραγικά επεισόδια ή αν οι ασθενείς που δεν έλαβαν αντιθρομβωτική αγωγή αν είχαν πολλά θρομβωτικά επεισόδια.

Ποικιλομορφία στην αντιθρομβωτική αγωγή μετά από εμφύτευση Amulet έδειξαν και οι Chen¹⁸ και Saw²⁰ στις ανασκοπήσεις τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι και στις δυο ανασκοπήσεις τα ποσοστά χορήγησης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είναι χαμηλότερα από τα ποσοστά που δείχνουμε στην παρούσα ανασκόπηση, γεγονός που δείχνει καλύτερη συμμόρφωση στις οδηγίες του FDA.

3.3 Συσκευή LAmbre

Για την παρούσα συσκευή δεν εντοπίσαμε κάποιες οδηγίες όσον αφορά την αντιθρομβωτική αγωγή που πρέπει να χορηγηθεί μετά την τοποθέτηση της. Δεν εντοπίσαμε κάποιο κείμενο από τον FDA, τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό φαρμάκων ή τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων που να δίνει κάποιες οδηγίες για την αγωγή μετά την τοποθέτηση της συσκευής. Επίσης ούτε από την κατασκευάστρια εταιρεία.

Στη δική μας ανασκόπηση 131 ασθενείς τέθηκαν σε από του στόματος αντιπηκτική αγωγή η οποία στη συνέχεια αποκλιμακώθηκε σε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Επίσης 232 ασθενείς τέθηκαν σε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που στην πλειοψηφία τους έγινε αποκλιμάκωση σε μονή αντιαιμοπεταλιακή. Ο Chen¹⁸ στη δική του ανασκόπηση αναφέρει δυο μικρές καταγραφές όπου και στις δυο είχε χορηγηθεί διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

3.4 Συσκευή LARIAT

Στο φύλλο ασφάλειας και κλινικής απόδοσης που συνοδεύει τη συσκευή LARIAT⁷¹ δεν υπάρχουν οδηγίες όσον αφορά την προτεινόμενη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που πρέπει να δοθεί μετά την τοποθέτηση της συσκευής. Στην ανασκόπηση μας βλέπουμε ότι σε 166 ασθενείς χορηγήθηκε αντιπηκτική αγωγή μετά την τοποθέτηση της συσκευής, σε 80 διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και σε 148 δεν χορηγήθηκε αντιθρομβωτική αγωγή. Στις ανασκοπήσεις που έχουμε βρει σε καμιά δεν αναφέρεται η αντιθρομβωτική αγωγή μετά τη τοποθέτηση της συσκευής LARIAT.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η μέθοδος LARIAT συνοδεύεται από οξείες επιπλοκές στην τοποθέτηση της συσκευής. Συγκεκριμένα η Pillarisetti⁶⁶ που συγκρίνει τη συσκευή Watchman με LARIAT αναφέρει ότι στην πρώτη υπήρχαν δυο περικαρδιακές συλλογές που χρειάστηκαν παρακέντηση, ενώ στη LARIAT τέσσερις ασθενείς είχαν παρουσιάσει καρδιακό επιπωματισμό που χρειάστηκε να αντιμετωπιστούν χειρουργικά. Ο Price⁶⁷ αναφέρει στην οξεία φάση της τοποθέτησης συσκευής LARIAT δεκατέσσερις μείζονες αιμορραγίες εκ των οποίων οι δυο χρειάστηκε να γίνει μετάγγιση. Επίσης αναφέρει ότι σε τρεις ασθενείς χρειάστηκε να οδηγηθούν στο χειρουργείο οι δυο λόγω διάτρησης της δεξιάς κοιλίας και ο ένας λόγω διάτρησης του ωτίου του αριστερού κόλπου. Τέλος ο Sievert⁶⁸ αναφέρει ότι σε δυο ασθενείς υπήρξε διάτρηση της δεξιάς κοιλίας και οδηγήθηκαν στο χειρουργείο, ενώ σε ένα παρουσιάστηκε σημαντική περικαρδιακή συλλογή που χρειάστηκε να παρακεντηθεί εκ νέου το περικάρδιο και να παροχετευτεί.

3.5 Μελέτες σε εξέλιξη

Τρεις καταγραφές βρίσκονται σε εξέλιξη. Η FLAAC3⁷² θα απαντήσει πόσο αποτελεσματική είναι η LAAC στην πενταετία, παράλληλα καταγράφοντας και την αντιθρομβωτική αγωγή που λαμβάνουν οι ασθενείς. Η ANDES⁷³ θα συγκρίνει την αντιπηκτική αγωγή στις πρώτες 60 μέρες από την εμφύτευση με την

αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η HEMOCC⁷⁴ θα μελετήσει την αποτελεσματικότητα της LAAC σε ασθενείς με αιματουρία.

Ο Wang⁷⁵ σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη θα συγκρίνει τη βραχυπρόθεσμη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με την αντιπηκτική μετά από σύγκλειση με τη συσκευή LAMax. Η ASPIRIN-LAAO⁷⁶ είναι μια πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο που θα μελετήσει τη διακοπή της ασπιρίνης μετά το εξάμηνο από την LAAC. Θα μας απαντήσει πόσο ασφαλές είναι να διακόψουμε πλήρως την αντιθρομβωτική αγωγή μετά το εξάμηνο από την LAAC. Η APPENDAGE⁷⁷ είναι μια πολυκεντρική ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη που θα συγκρίνει την ασπιρίνη έναντι του συνδυασμού της με κλοπιδογρέλη στο πρώτο τρίμηνο από τη LAAC, όσον αφορά κυρίως τα θρομβωτικά επεισόδια. Η SAFE-LAAC⁷⁸ είναι μια πολυκεντρική ανοικτή μελέτη που θα συγκρίνει τη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής 30 μέρες ή 6 μήνες μετά την τοποθέτηση συσκευών Watchman ή Amplatzer στο ένα σκέλος της, ενώ στο άλλο σκέλος θα συγκρίνει τη συνέχιση ή μη της ασπιρίνης μετά το εξάμηνο.

Η LAA-KIDNEY⁷⁹ είναι μια ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια ($eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ανεξάρτητα αν είναι αιμοκαθαιρόμενοι ή μη. Θα συγκρίνει τη LAAC με Amplatzer ή Amulet και διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έναντι της καλύτερης φαρμακευτικής αγωγής. Η ELAPSE⁸⁰ είναι μια τυχαιοποιημένη μελέτη που θα συγκρίνει τη LAAC σε ασθενείς που υπέστησαν ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρά τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής έναντι της συνέχισης της αντιπηκτικής αγωγής. Η SAFE LAAC CKD⁸¹ είναι μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη που θα συγκρίνει διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 30 μέρες και στη συνέχεια 6 μήνες ή επ' αόριστο μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στο ένα σκέλος και στο άλλο διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 6 μήνες και μετά διακοπή ή συνέχιση επ' αόριστο μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Η AZICH⁸² είναι τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς που υπέστησαν αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτοί θα τυχαιοποιηθούν σε απιξαπάμη 5mg δυο φορές τη μέρα ή σε LAAC ή σε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Στην CLEARANCE⁸³ που είναι μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη θα εισαχθούν ασθενείς με εγκεφαλική αιμορραγία (>6 εβδομάδων) και θα τυχαιοποιηθούν σε LAAC με συσκευή Watchman ή σε αντιπηκτική αγωγή. Η CLOSURE-AF⁸⁴ είναι μια τυχαιοποιημένη μελέτη που θα

συγκρίνει τη LAAC με την αντιπηκτική αγωγή χωρίς LAAC. Η ARMYDA-AMULET⁸⁵ είναι μια τυχαιοποιημένη ανοικτή μελέτη που θα συγκρίνει την μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 6 μήνες μετά την τοποθέτηση συσκευής Amulet ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή για 3 μήνες και μετά μονή.

3.6 Περιορισμοί

Η αναζήτηση έγινε σε τρεις βάσεις δεδομένων. Πιθανό αν γινότανε σε περισσότερες βάσεις δεδομένων να είχαμε περισσότερες δημοσιεύσεις που πιθανό να διαφοροποιούσαν τα αποτελέσματα μας. Η βιβλιογραφία που αναζητήθηκε περιορίστηκε σε δημοσιεύσεις στην Αγγλική και την Ιταλική γλώσσα. Η συντριπτική πλειοψηφία των δημοσιεύσεων ήταν μελέτες καταγραφής, αναδρομικές ή προοπτικές, ενώ απουσίαζαν οι τυχαιοποιημένες μελέτες. Η αναζήτηση αφορούσε μόνο τις τέσσερις πιο διαδεδομένες μορφές διαδερμικής σύγκλεισης του ωτίου του αριστερού κόλπου.

Κεφάλαιο 4 Συμπεράσματα

Οι ασθενείς που έχουν ένδειξη για LAAC είναι μια ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών με ψηλό θρομβωτικό κίνδυνο και ταυτόχρονα πολύ ψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Η τοποθέτηση μιας συσκευής σύγκλεισης του ωτίου έχει σκοπό να αποκλείσει από την κυκλοφορία του αίματος το ωτίο και να μειώσει τα θρομβωτικά επεισόδια. Η ίδια τη τοποθέτηση της συσκευής αποτελεί ένα επιπλέον παράγοντα αύξησης του θρομβωτικού κινδύνου. Έχουν αναπτυχθεί διάφοροι τύποι συσκευών σύγκλεισης του ωτίου. Κάθε συσκευή δεν έχει ξεκάθαρες οδηγίες για την αντιθρομβωτική αγωγή που πρέπει να χορηγηθεί, ούτε υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να μας καθοδηγούν για τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή. Βλέπουμε ότι για όλες τις συσκευές έχουν δοκιμαστεί διάφορα σχήματα όπως αντιπηκτικά είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακά, διπλή ή μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή και καθόλου αντιθρομβωτική αγωγή. Ανάλογα με την ένταση της αντιθρομβωτικής αγωγής και τη συσκευή η αντιθρομβωτική αγωγή μπορεί να αποκλιμακώνεται. Το πιο κοινό σημείο είναι ότι μετά το εξάμηνο είτε παραμένουν σε ασπιρίνη οι ασθενείς είτε διακόπτουν πλήρως την αντιθρομβωτική αγωγή. Χρειάζονται διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες τόσο για την πρώιμη περίοδο μετά την LAAC, όσο και για την όψιμη περίοδο. Για την τελευταία ενδιαφέρον θα έχουν τα αποτελέσματα της ASPIRIN-LAO που αναμένονται να ανακοινωθούν στο τέλος του 2024. Μέχρι τότε

η αντιθρομβωτική αγωγή επαφίεται στην κρίση του θεράποντα ιατρού ανάλογα με το ιστορικό του ασθενούς και του τύπου της συσκευής που εμφυτεύεται.

Βιβλιογραφία

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, 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): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-1517. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
3. Tan NY, Yasin OZ, Sugrue A, El Sabbagh A, Foley TA, Asirvatham SJ. Anatomy and Physiologic Roles of the Left Atrial Appendage. *Interv Cardiol Clin*. 2018;7(2):185-199. doi:10.1016/j.iccl.2017.12.001
4. Naksuk N, Padmanabhan D, Yogeswaran V, Asirvatham SJ. Left Atrial Appendage. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(4):403-412. doi:10.1016/j.jacep.2016.06.006
5. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):755-759. doi:10.1016/0003-4975(95)00887-X
6. Bayard YL, Ostermayer SH, Hein R, et al. Percutaneous devices for stroke prevention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2007;8(3):216-225. doi:10.1016/j.carrev.2007.01.005
7. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion (PLAATO System) to Prevent Stroke in High-Risk Patients With Non-Rheumatic Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):9-14. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.042
8. Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, et al. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Am Heart J*. 2006;151(5):956-961. doi:10.1016/j.ahj.2006.02.005
9. Onalan O, Crystal E. Left Atrial Appendage Exclusion for Stroke Prevention in Patients With Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2007;38(2):624-630. doi:10.1161/01.STR.0000250166.06949.95
10. Chen S, Schmidt B, Bordignon S, et al. Feasibility of percutaneous left atrial appendage closure using a novel LAmbré occluder in patients with atrial fibrillation: Initial results from a prospective cohort registry study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(2):291-297. doi:10.1111/jce.13385

11. Ganjehei L, Massumi A, Razavi M, Rasekh A. in Nonvalvular Atrial Fibrillation. 2011;38(4).
12. Potpara T, Grygier M, Haeusler KG, et al. Practical Guide on Left Atrial Appendage Closure for the Non-implanting Physician. An International Consensus Paper. *Europace*. Published online January 31, 2024:euae035. doi:10.1093/europace/euae035
13. Pison L, Potpara TS, Chen J, et al. Left atrial appendage closure-indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2015;17(4):642-646. doi:10.1093/europace/euv069
14. Jaffer IH, Fredenburgh JC, Hirsh J, Weitz JI. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? *J Thromb Haemost*. 2015;13:S72-S81. doi:10.1111/jth.12961
15. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(1):109-279. doi:10.1016/j.jacc.2023.08.017
16. Schmidt B, Chun KRJ. Antithrombotic therapy after left atrial appendage closure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(1):105-109. doi:10.1586/14779072.2015.988612
17. Tzikas A, Bergmann MW. Left atrial appendage closure: patient, device and post-procedure drug selection. *EuroIntervention*. 2016;12(X):X48-X54. doi:10.4244/EIJV12SXA10
18. Chen S, Weise FK, Chun KRJ, Schmidt B. Antithrombotic strategies after interventional left atrial appendage closure: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(9):675-678. doi:10.1080/14779072.2018.1510316
19. Olasinska-Wisniewska A, Grygier M. Antithrombotic/Antiplatelet Treatment in Transcatheter Structural Cardiac Interventions—PFO/ASD/LAA Occluder and Interatrial Shunt Devices. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:75. doi:10.3389/fcvm.2019.00075
20. Saw J, Nielsen-Kudsk JE, Bergmann M, et al. Antithrombotic Therapy and Device-Related Thrombosis Following Endovascular Left Atrial Appendage Closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(11):1067-1076. doi:10.1016/j.jcin.2018.11.001
21. Magdi M, Renjithal SLM, Mubasher M, Mostafa MR. The WATCHMAN device and post-implantation anticoagulation management. A review of key studies and the risk of device-related thrombosis.
22. Sun B, Chen RR, Gao C, Tao L. Comparison of outcomes between novel oral anticoagulants and warfarin monotherapy in patients with left atrial appendage closure: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1023941. doi:10.3389/fcvm.2022.1023941

23. Mesnier J, Cepas-Guillén P, Freixa X, et al. Antithrombotic Management After Left Atrial Appendage Closure: Current Evidence and Future Perspectives. *Circ Cardiovasc Interv.* 2023;16(5). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012812
24. Zhou Q, Liu X, Gu ZC, et al. Short-term antiplatelet versus anticoagulant therapy after left atrial appendage closure: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2024;57(2):194-203. doi:10.1007/s11239-023-02919-2
25. Asmarats L, Rodés-Cabau J. The Spectrum of Devices for Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion.
26. Ajmal M, Naik H, Kocheril A. Left Atrial Appendage Closure in Patients With Intracranial Hemorrhage and Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(4):104685. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104685
27. Aonuma K, Yamasaki H, Nakamura M, et al. Percutaneous WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure for Japanese Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation at Increased Risk of Thromboembolism — First Results From the SALUTE Trial —. *Circ J.* 2018;82(12):2946-2953. doi:10.1253/circj.CJ-18-0222
28. Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm.* 2017;14(9):1302-1308. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.038
29. Chun KJ, Bordignon S, Urban V, et al. Left atrial appendage closure followed by 6 weeks of antithrombotic therapy: A prospective single-center experience. *Heart Rhythm.* 2013;10(12):1792-1799. doi:10.1016/j.hrthm.2013.08.025
30. Figini F, Mazzone P, Regazzoli D, et al. Left atrial appendage closure: A single center experience and comparison of two contemporary devices. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89(4):763-772. doi:10.1002/ccd.26678
31. Fassini G, Conti S, Moltrasio M, et al. Concomitant cryoballoon ablation and percutaneous closure of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2016;18(11):1705-1710. doi:10.1093/europace/euw007
32. Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, et al. Device-Related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(14):1528-1536. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.076
33. Gadiyaram VK, Mohanty S, Gianni C, et al. Thromboembolic events and need for anticoagulation therapy following left atrial appendage occlusion in patients with electrical isolation of the appendage. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(4):511-516. doi:10.1111/jce.13838
34. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. 2009;374.

35. Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):1-12. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.029
36. Ledwoch J, Sievert K, Boersma LVA, et al. Initial and long-term antithrombotic therapy after left atrial appendage closure with the WATCHMAN. *EP Eur*. 2020;22(7):1036-1043. doi:10.1093/europace/euaa074
37. Li X, Jin Q, Yao Y, Zhang X, Lv Q. Clinical Effectiveness and Safety Comparison between Reduced Rivaroxaban Dose and Dual Antiplatelet Therapy for Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Following Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: A Prospective Observational Study. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(11):335. doi:10.31083/j.rcm2411335
38. Liu F zhou, Lin W dong, Liao H tao, et al. Mid-term outcomes of concomitant left atrial appendage closure and catheter ablation for non-valvular atrial fibrillation: a multicenter registry. *Heart Vessels*. 2019;34(5):860-867. doi:10.1007/s00380-018-1312-4
39. Liu J, Xia Y, Zhang H, Li X, Zhang S, Fang P. Left atrial appendage closure after cryoballoon ablation in patients with atrial fibrillation. *Herz*. 2021;46(S1):82-88. doi:10.1007/s00059-019-04880-4
40. Luani B, Genz C, Herold J, et al. Cerebrovascular events, bleeding complications and device related thrombi in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease and left atrial appendage closure with the WATCHMAN™ device. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):112. doi:10.1186/s12872-019-1097-0
41. Pracon R, Zieliński K, Bangalore S, et al. Residual stroke risk after left atrial appendage closure in patients with prior oral anticoagulation failure. *Int J Cardiol*. 2022;354:17-21. doi:10.1016/j.ijcard.2022.02.030
42. Price MJ, Ellis CR, Nielsen-Kudsk JE, et al. Peridevice Leak After Transcatheter Left Atrial Appendage Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15(21):2127-2138. doi:10.1016/j.jcin.2022.09.001
43. Ren Z, Zhang J, Wang S, et al. Two-Year Outcome From Combining Cryoballoon Ablation and Left Atrial Appendage Closure: CLACBAC Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:610537. doi:10.3389/fcvm.2020.610537
44. Saw J, Fahmy P, Azzalini L, et al. Early Canadian Multicenter Experience With WATCHMAN for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(4):396-401. doi:10.1111/jce.13168
45. Schlundt C, Scheuermann S, Marwan M, Schuhbaeck A, Ludwig J, Achenbach S. Left atrial appendage closure (WATCHMAN™) after bleeding complications during oral anticoagulant therapy in high risk patients. *J Indian Coll Cardiol*. 2015;5(1):25-28. doi:10.1016/j.jicc.2014.09.004
46. Schrag M, Mac Grory B, Nackenoff A, et al. Left Atrial Appendage Closure for Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy and Atrial Fibrillation: the LAA-

47. Yu J, Liu X, Zhou J, et al. Long-term safety and efficacy of combined percutaneous LAA and PFO/ASD closure: a single-center experience (LAAC combined PFO/ASD closure). *Expert Rev Med Devices*. 2019;16(5):429-435. doi:10.1080/17434440.2019.1604216
48. Zhao M, Post F, Muenzel M, Hou CR, Keil T, Yu J. Impact of sex differences on outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation undergoing left atrial appendage closure: A single-center experience. *Int J Med Sci*. 2021;18(9):1990-1998. doi:10.7150/ijms.53221
49. Alkhouli M, Russo AM, Thaler D, et al. Sex Differences in Safety and Effectiveness of LAAO. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15(21):2143-2155. doi:10.1016/j.jcin.2022.06.037
50. Alkhouli M, Freeman JV, Ellis CR, et al. First Experience With Amulet in the United States. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024;17(3):422-434. doi:10.1016/j.jcin.2023.11.027
51. De Backer O, Iriart X, Kefer J, et al. Impact of Computational Modeling on Transcatheter Left Atrial Appendage Closure Efficiency and Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16(6):655-666. doi:10.1016/j.jcin.2023.01.008
52. Galea R, De Marco F, Meneveau N, et al. Amulet or Watchman Device for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Primary Results of the SWISS-APERO Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2022;145(10):724-738. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057859
53. Gonzalez-Gonzalez L, Calm A, Mañosa M, et al. Impact of left atrial appendage closure in patients on anticoagulation for atrial fibrillation and recurrent or chronic gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol Engl Ed*. 2023;46(8):621-627. doi:10.1016/j.gastre.2023.02.003
54. Hildick-Smith D, Landmesser U, Camm AJ, et al. Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer™ Amulet™ device: full results of the prospective global observational study.
55. Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, et al. 3-Year Outcomes From the Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Randomized Controlled Trial (Amulet IDE). *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16(15):1902-1913. doi:10.1016/j.jcin.2023.06.022
56. Landmesser U, Tondo C, Camm J, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: one-year follow-up from the prospective global Amulet observational registry. *EuroIntervention*. 2018;14(5):e590-e597. doi:10.4244/EIJ-D-18-00344
57. Saad M, Risha O, Sano M, et al. Comparison between Amulet and Watchman left atrial appendage closure devices: A real-world, single center experience. *IJC Heart Vasc*. 2021;37:100893. doi:10.1016/j.ijcha.2021.100893

58. Sedaghat A, Schrickel JW, Andrié R, Schueler R, Nickenig G, Hammerstingl C. Thrombus Formation After Left Atrial Appendage Occlusion With the Amplatzer Amulet Device. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(1):71-75. doi:10.1016/j.jacep.2016.05.006
59. Chen S, Chun KRJ, Bordinon S, et al. Left atrial appendage occlusion using LAmbre Amulet and Watchman in atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2019;73(4):299-306. doi:10.1016/j.jjcc.2018.10.010
60. Huang H, Liu Y, Xu Y, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the LAmbre Device for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(21):2188-2194. doi:10.1016/j.jcin.2017.06.072
61. Park JW, Sievert H, Kleinecke C, et al. Left atrial appendage occlusion with lambre in atrial fibrillation: Initial European experience. *Int J Cardiol*. 2018;265:97-102. doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.120
62. Zhuo W, Wang B, Fu G, et al. Impact of left atrial appendage orifice diameter on the safety and efficacy of left atrial appendage closure using the LAmbre device. *J Formos Med Assoc*. 2024;123(5):600-605. doi:10.1016/j.jfma.2024.01.012
63. Gianni C, Di Biase L, Trivedi C, et al. Clinical Implications of Leaks Following Left Atrial Appendage Ligation With the LARIAT Device. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(10):1051-1057. doi:10.1016/j.jcin.2016.01.038
64. Han FT, Bartus K, Lakkireddy D, et al. The effects of LAA ligation on LAA electrical activity. *Heart Rhythm*. 2014;11(5):864-870. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.019
65. Massumi A, Chelu MG, Nazeri A, et al. Initial Experience With a Novel Percutaneous Left Atrial Appendage Exclusion Device in Patients With Atrial Fibrillation, Increased Stroke Risk, and Contraindications to Anticoagulation. *Am J Cardiol*. 2013;111(6):869-873. doi:10.1016/j.amjcard.2012.11.061
66. Pillarisetti J, Reddy YM, Gunda S, et al. Endocardial (Watchman) vs epicardial (Lariat) left atrial appendage exclusion devices: Understanding the differences in the location and type of leaks and their clinical implications. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1501-1507. doi:10.1016/j.hrthm.2015.03.020
67. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, et al. Early Safety and Efficacy of Percutaneous Left Atrial Appendage Suture Ligation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):565-572. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.057
68. Sievert H, Rasekh A, Bartus K, et al. Left Atrial Appendage Ligation in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients at High Risk for Embolic Events With Ineligibility for Oral Anticoagulation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(6):465-474. doi:10.1016/j.jacep.2015.08.005
69. 51065198-03A_WATCHMAN FLX_IFU_EL_s.pdf.
70. FDA instructions for Amulet.pdf.

71. CEM-203.H LARIAT SSCP_en.pdf.
72. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. *Left Atrial Appendage Closure Registry of Henri Mondor Hospital*. clinicaltrials.gov; 2022. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05565209>
73. Rodes-Cabau J. *Short-Term Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy for Preventing Device Thrombosis Following Left Atrial Appendage Closure. The ANDES Trial*. clinicaltrials.gov; 2023. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03568890>
74. University Hospital, Clermont-Ferrand. *Study of the Effects of Anticoagulant Interruption Covered by Percutaneous Left Atrial Occlusion in Patients With Chronic Atrial Fibrillation and Radiation Cystitis at Risk of Bleeding*. clinicaltrials.gov; 2023. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04701749>
75. Wang,MD,PhD J. *A Prospective Exploratory Clinical Observation of Two Short-Term Regimens (Dual Antiplatelet or Novel Oral Anticoagulant) for Subjects With Non-Valvular Atrial Fibrillation After Left Atrial Appendage Occlusion by LAMax LAAC® Device*. clinicaltrials.gov; 2023. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05761704>
76. Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. *Aspirin Discontinuation After Left Atrial Appendage Occlusion in Atrial Fibrillation*. clinicaltrials.gov; 2021. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03821883>
77. University Hospital, Bordeaux. *AntiPlatelet theraPy stratEgy followiNg Left Atrial appenDAGE closurE*. clinicaltrials.gov; 2022. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04796714>
78. National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland. *Optimal Antiplatelet Treatment to Achieve Stroke Avoidance and Fall in Bleeding Events Following Left Atrial Appendage Closure (SAFE-LAAC). Comparative Health Effectiveness Randomized Trial - PILOT Study*. clinicaltrials.gov; 2023. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03445949>
79. Eitel PD med I. *Prospective, Randomized, Controlled, Unblinded, International, Multicentre, Parallel Two Group Trial of Left Atrial Appendage Closure in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and End-Stage*. clinicaltrials.gov; 2024. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05204212>
80. Insel Gruppe AG, University Hospital Bern. *Early Closure of Left Atrial Appendage for Patients With Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke Despite Anticoagulation Therapy*. clinicaltrials.gov; 2024. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05976685>
81. National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland. *Optimal Antiplatelet Treatment to Achieve Stroke Avoidance and Fall in Bleeding Events Following Left Atrial Appendage Closure - Chronic Kidney Disease (SAFE LAAC CKD). Comparative*

Health Effectiveness Ancillary Study - PILOT. clinicaltrials.gov; 2022. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05660811>

82. University Hospital, Lille. *Avoiding Anticoagulation After IntraCerebral Haemorrhage*. clinicaltrials.gov; 2023. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03243175>
83. Möbius-Winkler S. *Randomized Comparison of Interventional Closure of the Left Atrial Appendage Using a LAA Closure Device Versus Oral Anticoagulation Therapy in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and Status Post Intracranial Bleeding*. clinicaltrials.gov; 2023. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04298723>
84. Landmesser U. *Left Atrial Appendage CLOSURE in Patients With Atrial Fibrillation at High Risk of Stroke and Bleeding Compared to Medical Therapy: A Prospective Randomized Clinical Trial*. clinicaltrials.gov; 2021. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03463317>
85. Patti G. *Head-to-Head Comparison of Single Versus Dual Antiplatelet Treatment Strategy After Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: A Multicenter, Randomized Study - ARMYDA-AMULET*. clinicaltrials.gov; 2022. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05554822>