



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*" Αντιθρομβωτική αγωγή μετά από διαδερμική σύγκλειση
ωτίου αριστερού κόλπου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή
μη βαλβιδικής αιτιολογίας"*

υπό

ΝΙΚΟΛΑΟΥ Α. ΚΟΥΤΑΒΑ

Ειδικού Καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση
του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

Τρυποσκιάδης Φίλιππος, *Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Φ. Τρυποσκιάδης, *Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
2. Ι. Σκουλαρίγκης, *Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. Γ. Γιαμούζης, *Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Αναπληρωματικό μέλος:

Γ. Γιαννακούλας, *Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Antithrombotic therapy after percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion (LAAO) in patients with nonvalvular atrial fibrillation.

Ευχαριστίες

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά τους γονείς μου που όλα αυτά τα χρόνια υπήρξαν αρωγοί στην ακαδημαϊκή μου πορεία και με βοήθησαν να ολοκληρώσω και αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών.

Ευχαριστήριες ευχές οφείλω και στον επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Φίλιππο Τρυποσκιάδη καθώς και τον Καρδιολόγο κ. Μιχαήλ Παπαμιχάλη για τη συνεργασία, την ανοχή και την υπομονή που επέδειξαν καθώς και για τη βοήθειά τους για την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Πανεπιστημίου της Θεσσαλίας κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα και όλους τους διδάσκοντες για την εκπαιδευτική τους προσφορά κατά τη διάρκεια αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών.

Νικόλαος Α. Κουτάβας

Περίληψη

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί την πιο συχνή καρδιακή ταχυαρρυθμία και ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή παρουσιάζουν πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου συγκριτικά με ασθενείς υπό φλεβοκομβικό ρυθμό. Έχει αποδειχθεί ότι η χρήση αντιπηκτικής αγωγής μειώνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολής. Ταυτόχρονα, ωστόσο, αυξάνεται και ο κίνδυνος αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς με αντένδειξη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής δύναται να επιχειρηθεί η απομόνωση του ωτίου του αριστερού κόλπου. Η παρούσα εργασία εξετάζει την αντιπηκτική θεραπεία μετά από διαδερμική σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Προς αυτό τον σκοπό, η εργασία διερευνά την επιδημιολογία και παθοφυσιολογία της κολπικής μαρμαρυγής, τον ρόλο του ωτίου του αριστερού κόλπου στη δημιουργία θρόμβων και πρόκληση εμβολικών επεισοδίων καθώς και τις ενδείξεις σύγκλεισης αυτού. Αναλύει περαιτέρω τις συσκευές και μεθόδους διαδερμικής σύγκλεισης του ωτίου, ενώ συγχρόνως, αναφέρει την κατάλληλη αντιθρομβωτική αγωγή που ενδείκνυται να λάβει μετά την επέμβαση ο ασθενής με βάση τα ισχύοντα δεδομένα.

Λέξεις- Κλειδιά:

Κολπική μαρμαρυγή • αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο • θρομβοεμβολικός κίνδυνος
• ωτίο αριστερού κόλπου • σύγκλειση ωτίου αριστερού κόλπου • αντιπηκτική αγωγή
• διαδερμική σύγκλειση ωτίου αριστερού κόλπου

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common form of tachyarrhythmia and patients with atrial fibrillation are five times more likely to have a stroke than individuals in sinus rhythm. It has been proven that the thromboembolic risk can be decreased through the use of anticoagulation. At the same time, however, the risk of bleeding increases. Therefore, in patients with contraindications for anticoagulants, occlusion of left atrial appendage might be attempted. The present study examines anticoagulant therapy after percutaneous left atrial occlusion (LAAO) in patients with non-valvular atrial fibrillation. To this end, the study investigates the epidemiology and pathophysiology of atrial fibrillation, the role of the left atrial appendage (LAA) in thrombus formation and thromboembolism as well as the indications for its occlusion. It analyzes further the devices and techniques that have been used for percutaneous left atrial appendage occlusion as well as the most suitable antithrombotic therapy postoperatively according to current knowledge.

Key words:

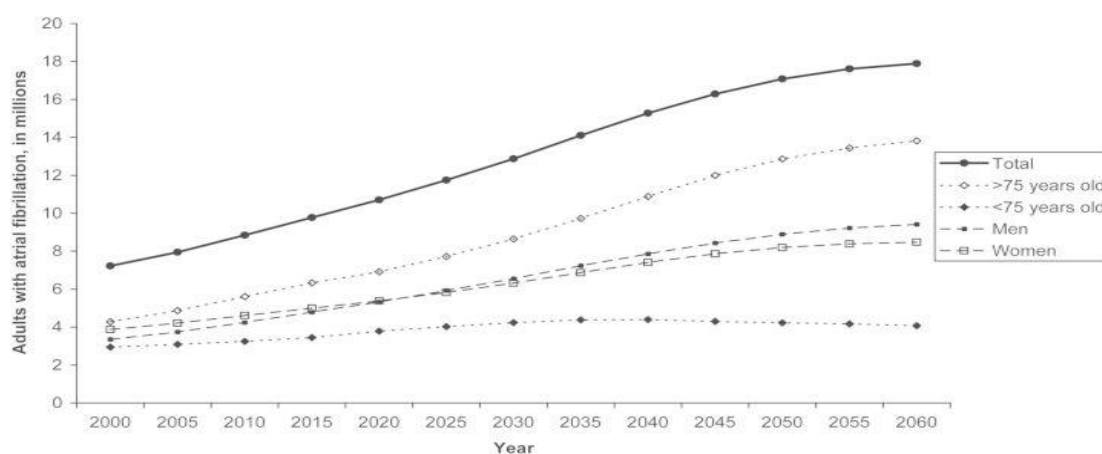
Atrial fibrillation • stroke • thromboembolic risk • left atrial appendage • left atrial appendage occlusion • anticoagulation • percutaneous left atrial appendage occlusion

Πίνακας Περιεχομένων

Εισαγωγή.....	7
Παθοφυσιολογία	11
Ο ρόλος του ωτίου του αριστερού κόλπου στην κολπική μαρμαρυγή και τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο	13
Σύγκλειση ωτίου αριστερού κόλπου (Left Atrial Appendage Occlusion- LAAO).....	15
-Χειρουργική σύγκλειση ωτίου αριστερού κόλπου	17
-Διαδερμική σύγκλειση ωτίου αριστερού κόλπου	19
-Συσκευές διαδερμικής σύγκλεισης	19
Αντιθρομβωτική Αγωγή μετά από Σύγκλειση Ωτίου Αριστερού Κόλπου - Left Atrial Appendage Occlusion (LAAO)	23
Συμπεράσματα.....	30
Βιβλιογραφία.....	32

Εισαγωγή

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί την πιο κοινή καρδιακή αρρυθμία και η συχνότητα και ο επιπολασμός της αυξάνονται συνεχώς. Ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής στον γενικό πληθυσμό είναι περίπου 2% και αυξάνεται με την ηλικία, λόγω της γήρανσης και της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης του πληθυσμού^[1, 2]. Μάλιστα, ο επιπολασμός της προβλέπεται να αυξηθεί στις ΗΠΑ σε 12,1 εκατομμύρια περιπτώσεις το 2030^[3], ενώ αντίστοιχα στην Ευρωπαϊκή Ένωση το ίδιο έτος εκτιμάται πως θα έχουμε 14 έως 17 εκατομμύρια ασθενείς πάσχοντες από κολπική μαρμαρυγή^[4, 5].



Εικόνα 1: Προβλεπόμενος αριθμός ενηλίκων με κολπική μαρμαρυγή στην Ευρωπαϊκή Ένωση μεταξύ 2000 και 2060^[4]

Πρόκειται για μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας που οφείλεται όχι μόνο σε καρδιο-εμβολικά επεισόδια, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αλλά και σε σημαντικές αιμορραγικές επιπλοκές που σχετίζονται με τα αντιπηκτικά. Όπως αναφέρθηκε, η κολπική μαρμαρυγή είναι μία από τις πιο κοινές χρόνιες καρδιαγγειακές παθήσεις και η διάκριση μεταξύ «βαλβιδικής» και «μη βαλβιδικής» κολπικής μαρμαρυγής παραμένει θέμα υπό συζήτηση. Επί του παρόντος, η βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή αναφέρεται στους ασθενείς που παρουσιάζουν στένωση μιτροειδούς βαλβίδας ή φέρουν τεχνητή καρδιακή βαλβίδα και οι οποίοι θα πρέπει να θεραπεύονται με χορήγηση ανταγωνιστών βιταμίνης Κ που αποτελεί και μονόδρομο. Σε μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή, όμως, οι ασθενείς

δύνανται κατά προτίμηση να λάβουν θεραπεία με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά.

Περίπου το 25% των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων οφείλεται σε καρδιακή εμβολή λόγω υποκείμενης κολπικής μαρμαρυγής. Μάλιστα, υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που υποστηρίζουν την στενή σχέση μεταξύ κολπικής μαρμαρυγής και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Η μελέτη Framingham, που μελέτησε 5,070 ασθενείς σε βάθος χρόνου 34 ετών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εμφανίζουν πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων συγκριτικά με ασθενείς που δεν εμφανίζουν την ταχυαρρυθμία^[6]. Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είναι γενικά πιο σοβαρά και με χειρότερη πρόγνωση από ότι σε ασθενείς χωρίς κολπική μαρμαρυγή^[7].

Δεδομένου του αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου και της επακόλουθης πρόκλησης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων καθώς και των λοιπών εμβολικών επεισοδίων σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή, είναι απαραίτητη η χορήγηση αγωγής πρόληψης αυτών των συμβάντων. Παρά την αδιαμφισβήτητη υπεροχή των κουμαρινικών αντιπηκτικών στην πρόληψη των θρομβοεμβολών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, υπάρχουν σημαντικά πρακτικά προβλήματα, τα οποία τελικά περιορίζουν τη χρήση τους στην καθημερινή κλινική πράξη. Λόγω αυτού, τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον στην ανάπτυξη και εξέλιξη αντιθρομβωτικών φαρμάκων, τα οποία δεν θα έχουν τα σοβαρά μειονεκτήματα των κουμαρινικών. Τα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά φάρμακα (Oral Anticoagulants- OACs) αποτελούν τη θεραπεία εκλογής για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και εμβολής σε ασθενείς με μη-βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή. Μάλιστα τα OACs ελαττώνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού σε ποσοστό ~64%^[8].

Για την εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας έχει καθιερωθεί το 2016 από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία το CHA₂DS-VASc score^[7]. Πρόκειται για ένα σύστημα βαθμονόμησης και ποσοτικοποίησης βάσει του οποίου συνεκτιμώνται ποικίλοι

παράγοντες κινδύνου για εμβολικά επεισόδια που έχουν μελετηθεί σε πολυάριθμες κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες.

	Κατάσταση	Βαθμοί
C	(Congestive heart failure) Καρδιακή Ανεπάρκεια	1
H	(Hypertension) Υπέρταση, δηλ. ΑΠ:140/90mmHg (ή θεραπευόμενη με φάρμακα υπέρταση)	1
A₂	(Age) Ηλικία ≥ 75 έτη	2
D	(Diabetes) Σακχαρώδης διαβήτης	1
S₂	(Stroke) Προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο (μόνιμο ή παροδικό) ή θρομβοεμβολή	2
V	(Vascular Disease) Αγγειακή Νόσος (πχ περιφερική αγγειοπάθεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, παθήσεις αορτής)	1
A	(Age) Ηλικία 65-74 έτη	1
Sc	(Sex Category) Γυναικείο φύλο	1

CHA₂DS-VASc score για εκτίμηση θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή

Αν το score στον ασθενή με κολπική μαρμαρυγή υπολογίζεται 2 ή παραπάνω, τότε ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος κρίνεται σημαντικός και θα πρέπει οπωσδήποτε να χορηγούνται αντιπηκτικά φάρμακα (ένδειξη I-A). Αν το score είναι 1, ο κίνδυνος χαρακτηρίζεται μέτριος και τότε μπορούν επίσης να χορηγηθούν αντιπηκτικά (ένδειξη ΙΙα-B). Τέλος, αν το score είναι 0, ο κίνδυνος είναι πρακτικά πολύ μικρός και δεν χρειάζεται να δοθεί αντιπηκτική θεραπεία. Με βάση, ωστόσο, τις κατευθυντήριες οδηγίες ο κίνδυνος εκτιμάται διαφορετικά μεταξύ των δύο φύλων. Έτσι, λοιπόν, εάν ο μοναδικός παράγοντας είναι το γυναικείο φύλο, τότε το score κινδύνου θεωρείται 0 και εάν συνυπάρχει και ένας ακόμη παράγοντας τότε μόνο συνυπολογίζεται ως 1.

Ο ετήσιος κίνδυνος για θρομβοεμβολικό επεισόδιο σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, αν δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα, ανάλογα με το CHA₂DS-VASc score	
CHA₂DS-VASc score	Ετήσιος κίνδυνος
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

Παρότι, όμως, τα αντιπηκτικά αποτελούν τη “χρυσή θεραπεία” για την πρόληψη εμβολής στην μη-βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή, ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, με ή χωρίς υποκείμενο νόσημα, και οι ασθενείς αυτοί στην πορεία κρίνονται ακατάλληλοι για αντιπηκτική αγωγή. Ακόμη και με τους διαδόχους της βαρφαρίνης, τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (νταμπιγκατράνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη και ενδοξαμπάνη), τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών παραμένουν υψηλά και κυμαίνονται ~3-4% ετησίως, ενώ οποιαδήποτε αιμορραγική εκδήλωση ανέρχεται σε ποσοστό ~20% ετησίως με βάση αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών^[9]. Ειδικότερα, οι ηλικιωμένοι είναι πιθανότερο να μην υπόκεινται σε αγωγή με αντιπηκτικά φάρμακα, παρότι οι μελέτες υποδεικνύουν ότι και αυτοί δύνανται να επωφεληθούν από αυτά^[10].

Από τα παραπάνω καθίστανται προφανής η ανάγκη ανεύρεσης εναλλακτικών μεθόδων πρόληψης των ΑΕΕ σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Δεδομένης μάλιστα της υψηλής θρομβογένεσης, όπως αναφέρθηκε, εντός του ωτίου του αριστερού κόλπου, η απομόνωση ή ορθότερα η σύγκλειση αυτού αποτελεί εναλλακτική μέθοδο πρόληψης των εμβολικών επεισοδίων στους ασθενείς με ιστορικό αιμορραγίας υπό αντιπηκτική αγωγή, υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο ή αντένδειξη για λήψη αντιπηκτικής αγωγής. Με βάση, μάλιστα, και τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας η σύγκλειση του ωτίου αριστερού κόλπου συστήνεται με ένδειξη IIb(B) σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και αντένδειξη για μακρόχρονη θεραπεία με αντιπηκτικά φάρμακα^[11].

Η αρχή της σύγκλεισης του ωτίου του αριστερού κόλπου σαν μέθοδος πρόληψης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στηρίζεται σε τρία στοιχεία: το σενάριο πως η κοιλιακή μαρμαρυγή προκαλεί εγκεφαλικά επεισόδια, το γεγονός ότι τα επεισόδια αυτά σχετίζονται με τη δημιουργία θρόμβων εντός του ωτίου και, τέλος, οι θρόμβοι αυτοί προκαλούν εγκεφαλικά επεισόδια κατόπιν εμβολισμών στην εγκεφαλική κυκλοφορία.

Σε μια πρόσφατη έκδοση της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρείας που περιλαμβάνει τις γνώμες των ειδικών, αναφέρεται η συμφωνία όλων τους ότι ασθενείς χωρίς ιδιαίτερα αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο οφείλουν πρωτίστως να λάβουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, λόγω και της μεγαλύτερης κλινικής

εμπειρίας που υπάρχει με τα φάρμακα αυτά. Σε αυτούς τους ασθενείς, λοιπόν, δεν θα έπρεπε η σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου να αποτελεί εναλλακτική λύση ως μια απλή και ισότιμη επιλογή^[12]. Ωστόσο, υπάρχουν και ασθενείς που ενώ ο αιμορραγικός τους κίνδυνος κρίνεται χαμηλός, αρνούνται οικειοθελώς ή αδυνατούν να λάβουν τακτική αντιπηκτική αγωγή. Επομένως, σε αυτή την κατηγορία ασθενών η εφαρμογή συσκευής για τη σύγκλειση του ωτίου θα μπορούσε να αποτελέσει εναλλακτική επιλογή. Ταυτόχρονα, οι ειδικοί συμφωνούν πως η σύγκλειση του ωτίου έχει νόημα να εφαρμοστεί σε ασθενείς που δεν δύναται να λάβουν ουδεμία αντιθρομβωτική αγωγή, λαμβάνοντας βέβαια υπόψη ότι και αυτή η μέθοδος σύγκλεισης θα χρειαστεί μια βραχυπρόθεσμη έστω χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Αρχικά δοκιμάστηκε η χειρουργική τεχνική με αφαίρεση ή απολίνωση του ωτίου, η οποία όμως, συνδέθηκε με μειωμένα ποσοστά επιτυχούς σύγκλεισης και καθιερώθηκε πλέον μόνο σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που πρόκειται να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Οι περιορισμοί αυτοί οργάνωσαν το έδαφος για την ανάπτυξη νέων επεμβατικών μεθόδων διαδερμικής σύγκλεισης του ωτίου του αριστερού κόλπου με τη βοήθεια ειδικών συσκευών και υπερηχογραφικής απεικόνισης.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από διαδερμική σύγκλειση του ωτίου αριστερού κόλπου σε ασθενείς με μη-βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή.

Παθοφυσιολογία

Η παθογένεια της θρομβογένεσης στην κολπική μαρμαρυγή είναι πολυπαραγοντική και δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Όπως σε κάθε “αγγειακό διαμέρισμα” έτσι και στην κολπική μαρμαρυγή ο σχηματισμός θρόμβου πιθανότατα είναι το αποτέλεσμα διαταραχών στη ροή του αίματος ή στάσης αυτού εντός του αριστερού κόλπου, αλλαγών στην εσωτερική επιφάνεια του κόλπου και διαταραχών της αιμόστασης (τριάδα του Virchow)^[13, 14]. Οι συν-νοσηρότητες που υπάρχουν στους περισσότερους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μπορούν, επίσης, να συμβάλουν στην αύξηση του θρομβωτικού κινδύνου μέσω προ-φλεγμονωδών / προ-αθηρογόνων μηχανισμών.

Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εμφανίζουν, βάσει μελετών, ενδοθηλιακή βλάβη με έντονη ίνωση και φλεγμονή του αριστερού κόλπου της καρδιάς που αποτελεί και την πρωταρχική εστία θρομβογένεσης^[15, 16]. Υπάρχουν ολόκληρες θεωρίες γύρω από τη μυοπάθεια, όπως αποκαλείται, του αριστερού κόλπου στην οποία συντελείται μια σειρά αλλαγών που επιφέρει διάταση του αριστερού κόλπου, αυξημένη πιθανότητα στάσης του αίματος και επομένως αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο^[17, 18]. Μάλιστα, το εύρημα αυτό συσχετίζεται με υψηλά ποσοστά εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και στένωση μιτροειδούς βαλβίδας^[19] συγκριτικά με χαμηλότερα ανάλογα ποσοστά σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και σημαντική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας^[20]. Επιπρόσθετα, οι παραπάνω αλλαγές παρατηρούνται εντονότερα στο τμήμα του ωτίου του αριστερού κόλπου στο οποίο μειώνονται και οι ταχύτητες αιματικής ροής, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μαρμαρυγής, και έτσι ευνοείται περαιτέρω ο σχηματισμός θρόμβου^[21, 22]. Συγχρόνως, υπάρχουν ενδείξεις για την παρουσία υπερπηκτικής και προθρομβωτικής προδιάθεσης εντός της συγκεκριμένης ανατομικής περιοχής στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή^[23, 24]. Η αιτία αυτής της κατάστασης δεν έχει ξεκαθαριστεί αλλά εμπλέκονται ποικίλοι μηχανισμοί, όπως φλεγμονή, αυξητικοί παράγοντες, μονοξειδίο του αζώτου και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης^[13, 14].

Η σχέση μεταξύ κολπικής μαρμαρυγής και φλεγμονής είναι αμφίροπη, καθότι φαίνεται πως η φλεγμονή επάγει κολπική μαρμαρυγή και, αντιστρόφως, η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής εγείρει φλεγμονώδεις διεργασίες εντός του αριστερού κόλπου και όχι μόνο. Έχει παρατηρηθεί μάλιστα ότι στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή αρκετοί δείκτες φλεγμονής ανευρίσκονται σε υψηλά επίπεδα (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, παράγοντας νέκρωσης των όγκων-TNFα, ινωδογόνο, ιντερλευκίνες κ.ά)^[13, 14]. Άλλη πιθανή αιτία προθρομβωτικής κατάστασης αποτελεί και η παρουσία αυξητικών παραγόντων και συγκεκριμένα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), που ανιχνεύεται σε αυξημένα επίπεδα σε πάσχοντες από κολπική μαρμαρυγή και σχετίζεται με αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα στην ενδοθηλιακή επιφάνεια^[25].

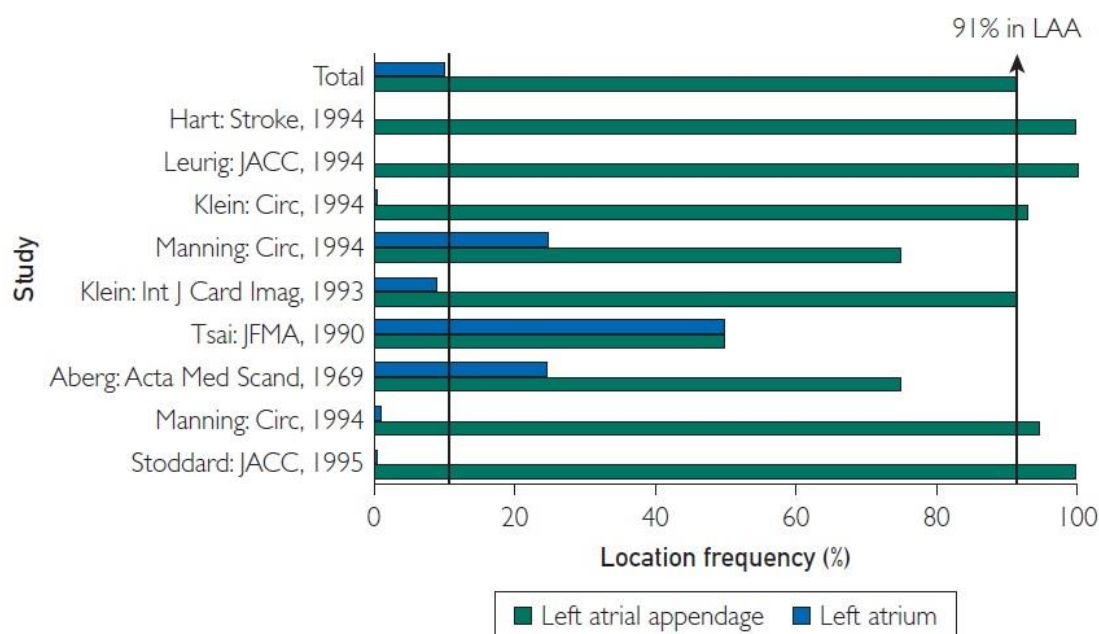
Παράλληλα, είναι γνωστό πως το μονοξειδίο του αζώτου που παράγεται με τη βοήθεια της συνθάσης αυτού, ασκεί σημαντική αντιθρομβωτική δράση. Ωστόσο, πειραματικά μοντέλα σε ζώα έδειξαν πως επί κολπικής μαρμαρυγής παράγονται

χαμηλότερα επίπεδα συνθάσης μονοξειδίου του αζώτου γεγονός που συνεπάγεται μικρότερη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου^[26-28].

Τέλος, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έχουν ανιχνευτεί στον ιστό του κόλπου αυξημένα επίπεδα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης. Αυτό παίζει καίριο ρόλο μιας και η ίδια η αγγειοτενσίνη διαθέτει πληθώρα προφλεγμονωδών, προϊνωτικών και ενδεχομένως προθρομβωτικών ικανοτήτων που δυνητικά συμβάλλουν στην αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου και το σχηματισμό θρόμβου^[29].

Ο ρόλος του ωτίου του αριστερού κόλπου στην κολπική μαρμαρυγή και τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο

Το ωτίο του αριστερού κόλπου (LAA) αποτελεί την πιο κοινή πηγή θρομβοεμβολισμού σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και μπορεί να αποτελέσει αρρυθμογόνο πηγή για διατήρηση της κολπικής μαρμαρυγής. Είναι χαρακτηριστικό ότι το LAA ευθύνεται για το 91% των θρόμβων σε μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και για 15% έως 38% σε ασθενείς χωρίς κολπική μαρμαρυγή, αλλά με μυοκαρδιοπάθεια, που αναπτύσσουν όμως Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο^[30, 31].

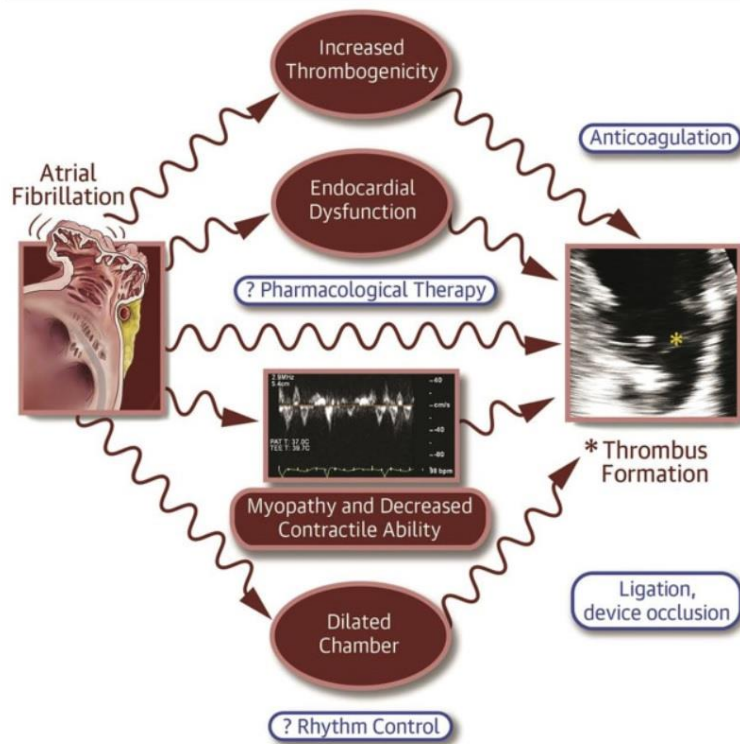


Εικόνα 2: Προέλευση καρδιακών εμβόλων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή^[30]

Το ωτίο είναι μια κυλινδρική, μυώδης κοιλότητα δίκην μισοφέγγαρου που βρίσκεται σε επαφή με τον αριστερό κόλπο της καρδιάς. Αποτελεί μια συσταλή δεξαμενή και θάλαμο αποσυμπίεσης που λειτουργεί ως αναρρόφηση κατά τη διάρκεια της συστολής των κοιλιών και ως αγωγός κατά τη διάρκεια της διαστολής^[32]. Με άλλα λόγια, ρόλος του είναι η αποσυμπίεση του αριστερού κόλπου όταν αυξηθούν οι πιέσεις εντός αυτού και η παραγωγή νατριουρητικών πεπτιδίων, ενώ συμβάλλει στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας με οξυγονωμένο αίμα στη φάση της διαστολής. Στην περίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής η ανατομία του ωτίου μεταβάλλεται σημαντικά και παρατηρείται πάχυνση και ίνωση της εσωτερικής του επιφάνειας με συνοδό αύξηση του όγκου του^[33, 34]. Οι προαναφερθείσες μεταβολές συνδυαστικά με τις χαμηλές ταχύτητες ροής του αίματος εντός του ωτίου συντελούν στο σχηματισμό θρόμβων εντός αυτού. Αξίζει μάλιστα να σημειωθεί πως το ωτίο του αριστερού κόλπου αποτελεί τη συνηθέστερη θέση σχηματισμού θρόμβων όχι μόνο σε ασθενείς υπό κολπική μαρμαρυγή, αλλά και σε ασθενείς υπό φλεβοκομβικό ρυθμό^[35].

Το LAA αποτελεί ιδιαίτερη δομή του αριστερού κόλπου καθώς αποτελεί το μοναδικό του τμήμα που προέρχεται από τον πρωτόγονο κόλπο κατά την εμβρυογένεση (τα υπόλοιπα αποτελούν μέρος των πνευμονικών φλεβών και χαρακτηρίζονται από λείο ενδοκάρδιο)^[36]. Εντοπισμένο στο μπροστινό μέρος του περικαρδιακού χώρου, το LAA βρίσκεται πολύ κοντά σε πολλά ζωτικά όργανα. Επίσης, παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία σε μέγεθος, αριθμό λοβών, σχήμα και διαστάσεις. Η κατανόηση της ανατομίας και μορφολογίας του αποτελεί σημαντικό εργαλείο για τον σχεδιασμό της εκάστοτε παρέμβασης.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ κολπικής μαρμαρυγής (που οδηγεί σε μειωμένη ταχύτητα εντός του ωτίου, αυξάνει την στάση του αίματος και την πηκτικότητα) και του ωτίου (έντονα θολωτός θάλαμος) υποκρύπτει την παθοφυσιολογία της θρομβογένεσης. Ως εκ τούτου, η ελάττωση της συσταλτικότητας του ωτίου και μειωμένη ταχύτητα ροής εντός αυτού, όπως αυτή καταγράφεται με το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα, αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους προγνωστικούς δείκτες για ΑΕΕ. Αναλύσεις για την πρόληψη ΑΕΕ στη μελέτη AF III κατέληξαν στο δεδομένο ότι όταν η μέγιστη ταχύτητα ροής εντός του LAA είναι <20 cm/s τότε αυτή σχετίζεται ανεξάρτητα με σχηματισμό θρόμβου εντός αυτού^[37].



Εικόνα 3: Υποκείμενος μηχανισμός δημιουργίας θρόμβου εντός του LAA^[38]

Το LAA με εμφανείς πηκτικινικούς μύες αναδιαμορφώνεται ως αποτέλεσμα μακρόχρονης κοιλιακής μαρμαρυγής. Οι αλλαγές περιλαμβάνουν διάταση, ουλή, ενδοκαρδιακή δυσλειτουργία και χαμηλή ταχύτητα εκκένωσης. LAA:ωτίο αριστερού κόλπου

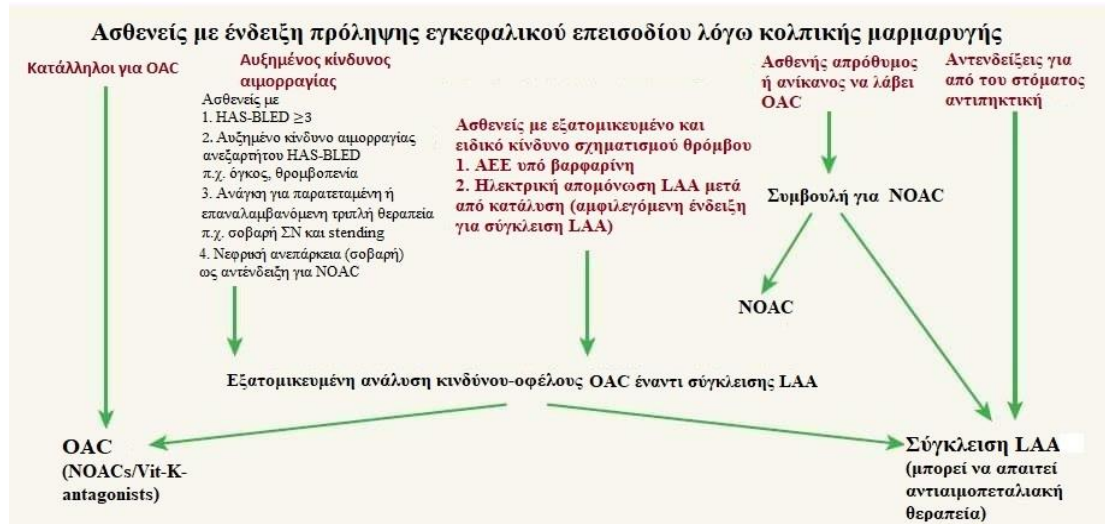
Σύγκλειση ωτίου αριστερού κόλπου (Left Atrial Appendage Occlusion -LAAO)

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών η σύγκλειση του ωτίου έχει αποκτήσει σημαντικό ενδιαφέρον ως στρατηγική για τον περιορισμό του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή βάσει των δεδομένων που υποστηρίζουν πως το ωτίο αποτελεί την κύρια πηγή θρόμβου και πρόκλησης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στους εν λόγω ασθενείς. Η αρχή εφαρμογής του είναι γενικά αποδεκτή σαν θεραπεία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για κοιλιακή μαρμαρυγή- θρομβοεμβολικά επεισόδια, οι οποίοι δεν δύνανται να λάβουν μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία. Παρά τους αρχικούς ενδοιασμούς, η επιστημονική κοινότητα υιοθέτησε τη σύγκλειση του ωτίου μετά και

τη δημοσιοποίηση δεδομένων προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών που σύγκριναν τη χρήση της συσκευής WATCHMAN σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Πιο συγκεκριμένα, δύο ήταν οι μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, PROTECT-AF (*The WATCHMAN LAA Closure Device for Embolic PROTECTion in Patients with Atrial Fibrillation*) και PREVAIL (*Randomized Trial of LAA Closure vs. Warfarin for Stroke/Thromboembolic Prevention in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation*) που μελέτησαν και κατέληξαν στο συμπέρασμα της μη κατωτερότητας σύγκλεισης του ωτίου με τη συσκευή Watchman συγκριτικά με τη βαρφαρίνη για την πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας που στηρίζεται στις γνώμες των ειδικών αναφέρονται όλες εκείνες οι κατηγορίες ασθενών στους οποίους απευθύνεται η σύγκλειση του ωτίου αριστερού κόλπου^[12].

Έτσι, λοιπόν, ένδειξη για εμφύτευση συσκευής προς σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου μπορεί να απαντάται στις εξής κατηγορίες:

- ασθενείς με μη-βαλβιδική ΚΜ, οι οποίοι δύνανται να λάβουν μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή
- ασθενείς με αντένδειξη για ΟΑC
- ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο υπό χρόνια θεραπεία με ΟΑC
- ασυνεργασία ασθενών (δεν επιθυμούν ή δεν λαμβάνουν σωστά ΟΑC)
- Ειδικές υπο-ομάδες
 - ✓ ανεπιτυχής θεραπεία με ΟΑC (“ΑΕΕ υπό ΟΑC”)
 - ✓ ηλεκτρική απομόνωση ωτίου αριστερού κόλπου μετά από θεραπεία κατάλυσης
 - ✓ συνδυασμός κατάλυσης ΚΜ και εμφύτευσης συσκευής για σύγκλειση ωτίου
 - ✓ σύγκλειση ωτίου για «πρωτογενή πρωτογενή» πρόληψη



Μολονότι η παρούσα εργασία εστιάζει στην διαδερμική παρέμβαση, ωστόσο γίνεται μια σύντομη αναφορά στην κλασική χειρουργική σύγκλιση που αποτέλεσε και την απαρχή της θεραπευτικής.

Χειρουργική σύγκλιση ωτίου αριστερού κόλπου

Η χειρουργική σύγκλιση του στην πλειονότητα των περιπτώσεων διενεργείται δευτερογενώς στα πλαίσια μείζονος χειρουργικής επέμβασης. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Χειρουργικής Θώρακος σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και συνυπάρχουσα καρδιακή νόσο προς χειρουργείο, κρίνεται λογικό την ώρα της επέμβασης να διενεργείται και σύγκλιση του ωτίου προς πρόληψη θρομβοεμβολισμού (ένδειξη ΠΑ, επίπεδο τεκμηρίωσης C), ενώ συστήνεται πλήρης εξάλειψη αυτού σε όλες τις περιπτώσεις χειρουργικής κατάλυσης αρρυθμιών^[39].

Αυτή η δευτερεύουσα φύση της χειρουργικής σύγκλισης και η επακόλουθη έλλειψη λεπτομερούς ελέγχου ευθύνονται πιθανώς για τα αναφερόμενα ποσοστά ανεπαρκούς σύγκλισης που υπερβαίνουν το 50% για διάφορες χειρουργικές τεχνικές^[40-42]. Αποτυχία σύγκλισης σημαίνει παραμονή υπολειμματικού σάκου >1cm εντός του

κολοβώματος ή εμμένουσα ροή (άρα παρουσία υπολειμματικής επικοινωνίας) μεταξύ αριστερού κόλπου και ωτίου. Ανεπαρκής σύγκλειση μπορεί να αυξήσει τα ποσοστά θρόμβωσης^[42].

Η χειρουργική σύγκλειση μπορεί να επιτευχθεί με μια ποικιλία τεχνικών, αλλά η επιτυχία της παρέμβασης είναι πολύ μεταβλητή, κυμαινόμενη από 17-93%^[43], χωρίς καμία συγκεκριμένη τεχνική να μπορεί να εξασφαλίσει απόλυτη επιτυχία. Απαιτείται εμπειρία από τον χειρουργό και λόγω κινδύνου αιμορραγίας, λόγω εύθραυστου ιστού του ωτίου, και εξαιτίας γειτνίασης με κρίσιμες ανατομικές δομές όπως η περισπώμενη στεφανιαία αρτηρία.

Πιο πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις αναφέρουν πως η χειρουργική σύγκλειση του ωτίου ελαττώνει τη βραχυπρόθεσμη θνητότητα και τα ποσοστά εγκεφαλικού επεισοδίου σε χειρουργεία βαλβίδων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Από την άλλη πλευρά, η σύγκλειση του ωτίου συνεπικουρικά σε χειρουργεία που δεν αφορούν βαλβιδοπάθεια και οι ασθενείς δεν εμφανίζουν κολπική μαρμαρυγή δεν έχει αποσαφηνιστεί εάν παρουσιάζει κλινικό όφελος ως «πρωτογενής πρόληψη», παρότι γίνεται κατανοητό ότι μπορεί έτσι να μειώνονται οι περιεπεμβατικές επιπλοκές όσον αφορά την κολπική μαρμαρυγή που είναι συνήθης^[42]. Βέβαια, δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να τεκμηριώνουν το όφελος της χειρουργικής σύγκλεισης στην πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και γι' αυτό αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης LAAO III.

Τέλος, σε ό,τι αφορά την αντιθρομβωτική αγωγή που δύναται να λάβει ο ασθενής μετά από χειρουργική σύγκλειση του ωτίου αυτή παραμένει αδιευκρίνιστη. Εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από συνυπάρχουσα βαλβιδική νόσο και από το CHA₂DS₂-VASc του ασθενή. Με βάση τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες 2020 της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας, ακολουθείται κοινά η στρατηγική της μακρόχρονης θεραπείας με ασπιρίνη.

Διαδερμική σύγκλειση ωτίου αριστερού κόλπου

Η διαδερμική σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου περιλαμβάνει την σύγκλειση-απόφραξη αυτού με μια μηχανική συσκευή, κατευθυνόμενη με καθετήρα και μεσοκολπική διαφραγματική προσπέλαση ή απολίνωση αυτού μέσω μια συνδυαστικής προσέγγισης που απαιτεί διαφλέβια, διαφραγματική και δια-επικαρδιακή προσπέλαση. Σειρές ασθενών, που υποβλήθηκαν σε αυτή την μέθοδο, εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων από το προβλεπόμενο, με βάση τους παράγοντες κινδύνου τους^[44, 45], επιβεβαιώνοντας το ωτίο του αριστερού κόλπου ως την κυρίαρχη πηγή προέλευσης κολπικών θρόμβων. Πρώτη απ' όλες η τυχαιοποιημένη μελέτη PROTECT-AF ανέδειξε την μη κατωτερότητα της σύγκλεισης του LAA με την συσκευή WATCHMAN συγκριτικά με τη βαρφαρίνη για την πρόληψη ισχαιμικού ΑΕΕ, συστηματικής εμβολής και καρδιαγγειακού θανάτου^[52]. Σε μελέτη παρατήρησης που ακολούθησε, η παρακολούθηση ασθενών για μεγαλύτερο διάστημα (3.8 έτη) ανέδειξε υπεροχή στην καρδιαγγειακή και τη θνητότητα κάθε αιτιολογίας συγκριτικά πάντα με τη βαρφαρίνη^[46]. Οι ασθενείς σε αυτή τη μελέτη έλαβαν βαρφαρίνη μέχρι την επιβεβαίωση σύγκλεισης του ωτίου και τον αποκλεισμό ύπαρξης θρόμβου στη συσκευή βάσει διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος 45 ημέρες μετά την εμφύτευση. Η τυχαιοποιημένη μελέτη PREVAIL^[9] απέτυχε να αναδείξει την μη κατωτερότητα της σύγκλεισης του ωτίου με τη συσκευή WATCHMAN ως προς τη συνολική αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, τα ποσοστά συμβαμάτων στην ομάδα ελέγχου ήταν χαμηλότερα από το προσδοκώμενο και η σύγκλειση του LAA ήταν μη-κατώτερη από τη βαρφαρίνη στην πρόληψη ισχαιμικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής >7 ημέρες από την εμφύτευση της συσκευής. Τα τελευταία έτη συστήθηκε και μια υβριδική προσέγγιση για επικαρδιακή απολίνωση του ωτίου, συνδυάζοντας διακαθετηριακές ενδοκαρδιακές τεχνικές και επικαρδιακή προσέγγιση με ελάχιστη χειρουργική παρέμβαση.

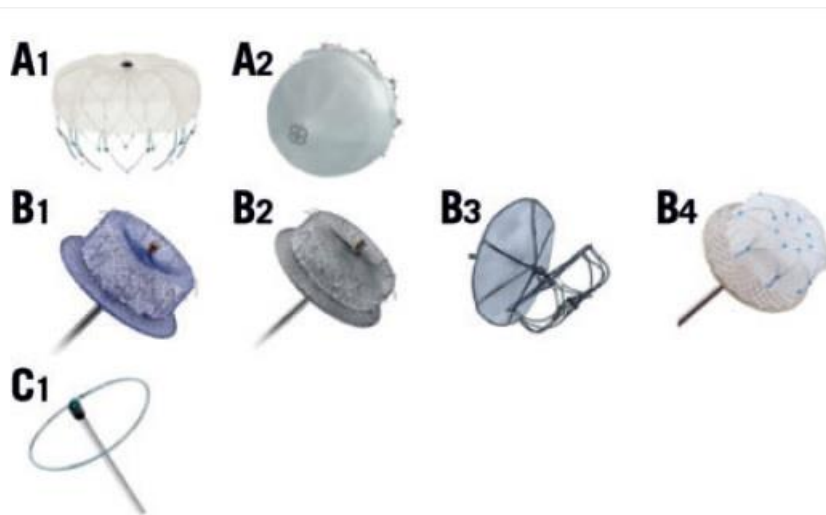
Συσκευές διαδερμικής σύγκλεισης LAA

Τα απαραίτητα χαρακτηριστικά για την ιδανική συσκευή σύγκλεισης LAA είναι:

- ευκολία στη χρήση: προσαρμογή της συσκευής στη μεγάλη ανατομική ποικιλία του ωτίου
- ασφάλεια: χαμηλό ποσοστό περιεπεμβατικών επιπλοκών και χαμηλό ποσοστό θρόμβωσης της συσκευής
- αποτελεσματικότητα: πλήρης εξαίρεση του ωτίου από την κυκλοφορία και ελάττωση του ποσοστού σχηματισμού θρόμβου

Οι τρέχουσες συσκευές που κυκλοφορούν σήμερα για διαδερμική σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου βασίζονται σε τρεις διαφορετικές αρχές:

1. Δίκην Πώματος: ενδοαγγειακή προώθηση/ εμφύτευση λοβού ή ομπρέλας για απόφραξη του αυχένα του ωτίου (WATCHMAN™ [Boston Scientific, Marlborough, MA, USA], WaveCrest [Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA]), εμποδίζοντας έτσι τη ροή αίματος στο σώμα του ωτίου. Ο αποκλεισμός του ωτίου βασίζεται στη στεγανοποίηση και την ενδοθηλιοποίηση της συσκευής^[47, 48].
2. Δίκην πιπίλας: ενδοαγγειακή προώθηση/ εμφύτευση λοβού ή ομπρέλας και ένας επιπρόσθετος δίσκος για να σφραγίσει την είσοδο του ωτίου από την αριστερή κοιλιακή πλευρά (AMPLATZER™ Cardiac Plug [ACP], Amulet™ [both Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA]) and/or the sealing disc (ACP, Amulet, Ultraseal [Cardia, Inc., Eagan, MN, USA], LAMBRE™ [Lifetech, Shenzhen, China])^[49-51].
3. Απολίνωση: LARIAT^{VR} (SentreHEART, Inc., Redwood City, CA, USA) για να παγιδεύσει και να απολινώσει το σώμα του ωτίου χρησιμοποιώντας ενδοκαρδιακή και επικαρδιακή προσέγγιση. Ο αποκλεισμός του ωτίου βασίζεται στην πλήρη απολίνωση του αυχένα του^[52].



Εικόνα 5: Διαθέσιμες στο εμπόριο, CE mark αναγνωρισμένες συσκευές^[12]: A1) WATCHMAN (Boston Scientific). A2) WaveCrest (Biosense Webster). B1) Amulet (Abbott Vascular). B2) AMPLATZER Cardiac Plug (Abbott Vascular). B3) Ultraseal LAA Occluder (Cardia). B4) LAMBRE (Lifetech). C1) LARIAT (SentreHEART)

Οι ενδοαγγειακές συσκευές βασίζονται σε νιτινόλη και αναπτύσσονται μέσα στο ωτίο μέσω μιας θήκης είτε αποσύροντας την θήκη οπότε και εκπτύσσονται είτε πιέζοντας τη συσκευή προς τα έξω ή ακόμη και με συνδυασμό αυτών των δύο. Οι ανατομικές αντενδείξεις είναι σπάνιες και η εμφύτευση είναι τεχνικά εφικτή σε >95% των ασθενών. Αυτές οι επεμβάσεις διενεργούνται υπό γενική αναισθησία ή βαθιά καταστολή με την καθοδήγηση διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος. Έμπειροι, ωστόσο, επεμβατιστές μπορεί να χρησιμοποιήσουν και ενδοκαρδιακή υπερηχογραφία ή φθοροσκόπηση. Σίγουρα προ της επέμβασης ο ασθενής υποβάλλεται σε αξονική τομογραφία καρδιάς ώστε να εντοπιστούν τα ανατομικά χαρακτηριστικά του ωτίου και να σχεδιαστεί η κατάλληλη τεχνική.

Η επιλογή της συσκευής βασίζεται στις προτιμήσεις και την προσωπική εμπειρία του επεμβατιστή, με εξαίρεση ορισμένες ανατομικές παραλλαγές που απαιτούν την επιλογή συγκεκριμένης συσκευής. Έχουν ήδη στρατολογηθεί τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν την WaveCrest με την WATCHMAN (WAVECREST2 trial; NCT03302494) και την Amulet με τη WATCHMAN (Amulet IDE; NCT02879448).

Άλλες συσκευές που υπάρχουν είναι: (1) η LAMBRE, εμπορικά διαθέσιμη σε διάφορες χώρες. (2) Η δεύτερης γενιάς WATCHMAN (WATCHMAN FLX) που πρωτοσυστήθηκε στο κοινό το 2015, αποσύρθηκε και είναι εκ νέου διαθέσιμη σε

τροποποιημένη εκδοχή. (3) Η Sideris plug patch (βιοαπορροφήσιμη συσκευή με κάλυμμα πολουρεθάνης [Custom Medical Devices, Bakersfield, CA, USA]) και η Prolipsis plug patch (δεύτερης γενιάς επανασχεδιασμένη συσκευή της Sideris [Occlutech, Helsingborg, Sweden]).

Device	Delivery	Lobe	Sealing	Anchoring	Sizes	LAA sizes	Advantages	Caveats
1. Plugs								
WATCHMAN (CE mark 2005 FDA 2015)	14 Fr delivery system. Single- or double-curve configuration.	Jellyfish-shaped nitinol wire frame. Recapturable.	160 μm PET fabric sealing skirt at atrial side of device lobe.	10 fixation anchors distal to sealing skirt.	Device diameter: 21-33 mm.	17-31 mm at proximal landing zone.	Reproducible results; supported by solid scientific data (2 RCTs).	Requires deep intubation of LAA with delivery sheath for deployment.
WaveCrest (CE mark 2013)	12 Fr delivery system. Single curve (60, 75, 90) or double curve	Nitinol frame can be folded out after device placement. Recapturable.	Outer (towards LA) ePTFE sealing skirt. Inner (towards the LAA) polyurethane layer.	20 anchors distal to sealing skirt.	22-32 mm.	14-32 mm.	Anchor deployment independent from position of sealing cap. Allows injections distal to the device.	
2. Pacifiers								
ACP (CE mark 2008)	9 Fr, 10 Fr, and 13 Fr delivery sheath. Double curve (45°×45°)	Nitinol mesh filled with polyester fabric. Recapturable.	Lobe inside the LAA and disc at the ostium.	12 anchors on the lobe.	16-30 mm (lobe).	12-28 mm.	Scientifically documented in large registries. Documented safety for fluoroscopy-only approach.	First-generation device. Less stability than Amulet.
Amulet (CE mark 2013)	12 Fr and 14 Fr delivery sheath. Double curve (45°×45°).	Nitinol mesh filled with polyester fabric. Recapturable.	Lobe inside the LAA and disc at the ostium.	12-20 anchors on the lobe.	16-34 mm (lobe).	11-31 mm.	Scientifically documented in large registries. Documented safety for fluoroscopy-only approach.	
Ultraseal (CE mark 2016)	10 Fr and 12 Fr delivery sheath. Single (45°) or double curve (45°×45°). 8 Fr and	Uncovered, bare nitinol struts simply for anchoring, not for sealing. Recapturable.	Polyvinyl alcohol foam and polyester fabric covered disc (sail) at the ostium.	12 anchors at the lobe.	16-32 mm (lobe).	12-26 mm.	Disc and lobe are connected by flexible joint, allowing self-orientation of the disc at the LAA ostium.	Sealing depends solely on disc.
Lambre (CE mark 2016)	10 Fr delivery sheath. Double curve (45°×30°).	PET-covered nitinol umbrella. Recapturable.	PET-filled nitinol disc at the LAA ostium and PET-covered umbrella inside the LAA.	8 anchors at outer side of umbrella, 8 "soft hooks" at tip of umbrella.	16-36 mm(umbrella).		17 sizes. Disc extending umbrella from 4-16 mm. Allows implantation in a variety of anatomies.	Sealing depends mostly on disc.
3. Ligation device								
LARIAT (CE mark 2015)	13.5 Fr epicardial delivery sheath for delivery of magnet and suture/snare.	8.5 Fr transeptal EndoCATH (inflatable balloon and magnet).	Epicardial polyester sutures. Endocardial placement of magnet-tip wire in the LAA. Introduction of an epicardial magnet-tip wire. The magnets form a rail for epicardial advancement of a snare to suture the base of the LAA.		40 mm suture loop for snaring.	LAA's up to: 40 mm width, 20 mm height, 70 mm length.	No foreign material in contact with blood. Potential electrical isolation of LAA.	Induces inflammation (pericardial effusion). Several anatomical exclusion criteria (preprocedural CCTA mandatory)

Πίνακας 1: Εμπορικά διαθέσιμες συσκευές σύγκλισης ωτίου αριστερού κόλπου^[12]

Αντιθρομβωτική Αγωγή μετά από Σύγκλειση Ωτίου Αριστερού Κόλπου - *Left Atrial Appendage Occlusion (LAAO)*

Παραμένει, ακόμη, αμφιλεγόμενο και υπό συζήτηση το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής που θα λάβει ο ασθενής μετά τη σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου (*Left Atrial Appendage Occlusion -LAAO*) αλλά και το διάστημα για το οποίο θα πρέπει να την ακολουθήσει. Δεδομένου ότι η πλειοψηφία των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτή τη διαδικασία είναι άτομα υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, η φαρμακευτική τους θεραπεία θα πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα στον κάθε ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη αιμορραγικό και ισχαιμικό-θρομβωτικό κίνδυνο.

Πριν την εμφύτευση

Η παρουσία θρόμβου εντός του ωτίου του αριστερού κόλπου προ της εμφύτευσης, όπως αυτή τεκμηριώνεται είτε μέσω διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος είτε με τη βοήθεια αξονικής στεφανιογραφίας, αποτελεί αντένδειξη για σύγκλειση του ωτίου. Σε αυτή την περίπτωση προηγείται λήψη αντιπηκτικής αγωγής που μπορεί να περιλαμβάνει μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και ταυτόχρονη παρακολούθηση χρόνου μερικής θρομβοπλαστικής (PTT) ή μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη προσαρμοσμένη στο βάρος του ασθενή (Low-Molecular-Weight Heparin, LMWH) καθώς επίσης και από του στόματος αντιπηκτικά (Oral Anticoagulants-OACs) φάρμακα για διάστημα ≥ 4 εβδομάδων. Μετά το πέρας αυτού του διαστήματος απαιτείται και πάλι η απεικόνιση της ανατομικής περιοχής του ωτίου ώστε να επιβεβαιωθεί η λύση του θρόμβου και να ακολουθήσει η τεχνική σύγκλεισης.

Διεγχειρητικά

Για τη διαδερμική LAAO οι επεμβατιστές ακολουθούν τη διαμηριαία διαφλέβια προσπέλαση, η οποία αυτή καθαυτή δεν απαιτεί διακοπή αντιπηκτικής αγωγής. Μάλιστα, οι περισσότεροι ειδικοί χρησιμοποιούν ενδοφλεβίως χορηγούμενη αντιπηξία (κυρίως κλασική ηπαρίνη) κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Με βάση το πρωτόκολλο της μεγάλης μελέτης PROTECT-AF^[50,51] για τη διενέργεια της επέμβασης απαιτείται τιμή INR<2. Συγχρόνως, χορηγείται ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) σε δόση 81-325 mg, που ξεκινάει τουλάχιστον μια ημέρα πριν την επέμβαση, και ηπαρίνη προσαρμοσμένη στο βάρος σώματος του ασθενή αμέσως μετά την προσπέλαση του μεσοκολπικού διαφράγματος ώστε διεγχειρητικά να διατηρείται ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (Activated Clotting Time -ACT) >200 sec^[53, 54]. Σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, χορηγείται μόνο, όπως αναφέρθηκε, η κλασική ηπαρίνη πριν ή αμέσως μετά την προσπέλαση του μεσοκολπικού διαφράγματος, ενώ δεν χορηγείται ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους μετεπεμβατικά.

Ωστόσο, υπάρχουν και επεμβατιστές που υποβάλλουν στη σύγκλιση του ωτίου ασθενείς υπό αγωγή με ανταγωνιστή βιταμίνης K και θεραπευτικές τιμές INR ή με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά. Η τακτική αυτή, βέβαια, δε μπορεί ούτε να υποστηριχτεί από την ιατρική κοινότητα αλλά ούτε και να αφοριστεί με βάση τα ισχύοντα επιστημονικά δεδομένα. Σε αυτούς τους ασθενείς χορηγείται, επίσης, ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους με βάση το σωματικό βάρος του ασθενή ούτως ώστε ACT>250 sec.

Μετεγχειρητική αγωγή σε ασθενείς χωρίς αντένδειξη για αντιπηκτικά

Για αυτή την κατηγορία ασθενών τα δεδομένα για την αντιθρομβωτική αγωγή μετά την επέμβαση σύγκλισης του ωτίου αριστερού κόλπου προέκυψαν από τις μεγάλες μελέτες PROTECT-AF και PREVAIL^[54, 55]. Και οι δυο αυτές μελέτες, όμως, σχεδιάστηκαν πριν την εποχή των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (Novel Oral Anticoagulants-NOACs) τότε που για την πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή χρησιμοποιούνταν ευρέως η βαρφαρίνη.

Με βάση, λοιπόν, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, μετά την επιτυχή εμφύτευση της συσκευής WATCHMAN ο ασθενής τίθεται σε αγωγή με βαρφαρίνη και ASA 75mg για 45 ημέρες. Ακολουθεί διάστημα 6 μηνών με διπλή αντ αιμοπεταλιακή αγωγή με ASA 325mg και κλοπιδογρέλη 75mg μετά το πέρας του οποίου ο ασθενής τίθεται σε εφ' όρου ζωής αγωγή με μονή αντ αιμοπεταλιακή αγωγή, δηλαδή ASA

325mg/ημέρα. Στο αρχικό διάστημα τα NOACs θα μπορούσαν να αποτελέσουν, πλέον, εναλλακτική επιλογή της βαρφαρίνης.

Στόχος αυτού του φαρμακευτικού σχήματος ήταν να παρέχει αντιθρομβωτική κάλυψη έως και την πλήρη ενδοθηλιοποίηση της συσκευής. Επρόκειτο, μάλιστα, για εμπειρικό, αρχικά, σχήμα που βασίστηκε σε δοκιμές σε σκύλους οι οποίες έδειξαν πλήρη ενδοθηλιοποίηση της WATCHMAN μετά τη συμπλήρωση 45 ημερών με βαρφαρίνη^[56]. Στη μελέτη PROTECT-AF που μελετήθηκαν τα αποτελέσματα της συσκευής WATCHMAN, το 86,8% των ασθενών διέκοψε τη βαρφαρίνη στις 45 ημέρες, το 92,2% στους 6 μήνες και το 93,2% στον 1 χρόνο. Θρόμβωση της συσκευής σύγκλεισης με αυτό το σχήμα παρατηρήθηκε σε ποσοστό 4,2% και η επίπτωση των ΑΕΕ που σχετίστηκαν με αυτή τη θρόμβωση ανέρχεται σε 0,6%. Αντίστοιχα, στη μελέτη PREVAIL 92,2% των ασθενών που έλαβαν τη συσκευή WATCHMAN διέκοψαν τη βαρφαρίνη στις 45 ημέρες, 98,3% στους 6 μήνες και 99,3% στον 1 χρόνο. Όμως, σε αυτή τη μελέτη δεν καταγράφηκε η επίπτωση της θρόμβωσης της συσκευής^[9].

Στο πρώτο διάστημα θεραπείας διάρκειας 45 ημερών φάνηκε ότι οι αιμορραγικές επιπλοκές ανέρχονται σε 1,2%, ποσοστό που ανάγεται σε 10,5% ετησίως. Αντίστοιχα, στη διάρκεια των 6 μηνών με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή το ποσοστό αιμορραγικών εκδηλώσεων αγγίζει το 0,6% και μεταφράζεται σε 1,6% ετησίως^[57], ενώ στη μακρόχρονη παρακολούθηση των 5 ετών κατά την οποία ο ασθενής λαμβάνει μονοθεραπεία με ASA ο ετήσιος κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ανέρχεται σε 3,1%^[58].

Συνολικά, τα προαναφερθέντα φαρμακευτικά σχήματα ανταποκρίνονται στη θεραπεία ασθενών που δύνανται να λάβουν αντιπηκτική φαρμακευτική αγωγή, αλλά συσχετίζονται με σχετικά υψηλού κινδύνου αιμορραγικά συμβάντα. Πρόκειται για το σχήμα που έχει εγκριθεί και από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (FDA) και περιλαμβάνεται στις ετικέτες χρήσεις των συσκευών που έχουν εγκριθεί.

Μετεγχειρητική αγωγή σε ασθενείς με αντένδειξη για αντιπηκτικά

Με βάση και τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας, οι περισσότερες παρεμβάσεις για LAAO εφαρμόζονται σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγιών, ενώ λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, ή με αντένδειξη για λήψη αυτής^[59, 60]. Η πρόληψη για εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί μεγάλη πρόκληση ιδιαίτερα σε αυτή την ομάδα ασθενών, για την οποία έως και σήμερα δεν υπάρχουν αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών.

Υπό αυτές τις συνθήκες, οι ειδικοί αποφεύγουν τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, ενώ συχνότερα χορηγούν διπλή αντιαιμοπεταλιακή για τουλάχιστον 1 μήνα έως και 6 μήνες, οπότε και επανελέγχεται η περιοχή με TOE^[12]. Εάν με το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα διαπιστωθεί πλήρης σύγκλειση του ωτίου ή μικρό υπολειπόμενο έλλειμμα <5mm χωρίς να συνυπάρχει θρόμβωση της συσκευής, τότε επιτρέπεται η διακοπή ενός εκ των δύο αντιαιμοπεταλιακών. Εξαίρεση στο παραπάνω αποτελεί η ένδειξη για μακρύτερης διάρκειας διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για άλλο λόγο. Η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συνεχίζεται επ' αόριστον, αν και θα πρέπει η ασπιρίνη αυτή καθ' αυτή να συνυπολογιστεί για τον αυξημένο αιμορραγικό της κίνδυνο.

Η τακτική αυτή με τη χρήση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής υιοθετήθηκε μετά την εμπειρία με τη συσκευή PLAATO^[61] καθώς και τις συσκευές σύγκλεισης μεσοκοιλιακού ελλείμματος και ωοειδούς τρήματος. Η χρήση της συσκευής AMPLATZER συσχετίστηκε με χαμηλή θρόμβωση αυτής οδηγώντας στη χορήγηση μόνο DAPT χωρίς αντιπηκτική αγωγή σύμφωνα και με τις συστάσεις για τον τρόπο χρήσης της^[62].

Πρόσφατα, η καταγραφή μητρώου ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία σύγκλεισης ωτίου με τη συσκευή AMULET έδειξε ότι σε αυτούς που δεν έλαβαν αντιπηκτική αγωγή (>80%), και μάλιστα αυτοί που έλαβαν μονοθεραπεία με ASA, δεν παρατηρήθηκε υψηλότερος κίνδυνος θρόμβωσης της συσκευής^[63], ενώ μια άλλη ανάλυση, που δεν περιοριζόταν στη χρήση μιας συγκεκριμένης συσκευής, έδειξε ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης ελαχιστοποιούνταν με DAPT ή OAC^[64]. Παράλληλα, ασθενείς που έλαβαν τη συσκευή WATCHMAN στη μελέτη ASAP (Aspirin Plavix registry) τέθηκαν σε αγωγή με DAPT για 6 μήνες και εν συνεχεία μονοθεραπεία με

ASA, χωρίς καθόλου αντιπηξία^[21]. Σε αυτούς τους ασθενείς το ποσοστό ισχαιμικού εγκεφαλικού ήταν μόλις 1,7% σε σύγκριση με 2,7% που φάνηκε στην ομάδα της μελέτης PROTECT-AF.

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης οι ασθενείς υπό DAPT μπορεί και πάλι να εμφανίσουν κάποια αιμορραγική επιπλοκή με ένα εκτιμώμενο ετήσιο κίνδυνο που κυμαίνεται από 6,6% έως 14,4% ιδίως στην αρχική φάση^[65-69]. Έτσι, η χορήγηση DAPT μετά τη εμφύτευση της συσκευής φαίνεται να είναι αποτελεσματική για την πρόληψη θρόμβωσης αυτής, εξακολουθώντας, ωστόσο, να σχετίζεται με σχετικά αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών. Επίσης, δεν έχει αποσαφηνιστεί και οριστικοποιηθεί επακριβώς η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με DAPT. Πολλοί είναι μάλιστα οι επιστήμονες που μετά από 1 χρόνο θεραπείας διακόπτουν οποιασδήποτε μορφής αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς χωρίς άλλη ένδειξη για λήψη αυτής.

Πίνακας 2: Αντιθρομβωτική αγωγή σε σύγκλιση ωτίου αριστερού κόλπου^[11]

Device/patient	Aspirin	OAC	Clopidogrel	Comments
Watchman/low bleeding risk	75 - 325 mg/day indefinitely	Start warfarin after procedure (target INR 2 - 3) until 45 days or continue until adequate LAA sealing is confirmed ^a by TOE. NOAC is a possible alternative	Start 75 mg/day when OAC stopped, continue until 6 months after the procedure	Some centres do not withhold OAC at the time of procedure (no data to support/deny this approach)
Watchman/high bleeding risk	75 - 325 mg/day indefinitely	None	75 mg/day for 1 - 6 months while ensuring adequate LAA sealing ^a	Clopidogrel often given for shorter time in very high-risk situations
ACP/Amulet	75 - 325 mg/day indefinitely	None	75 mg/day for 1 - 6 months while ensuring adequate LAA sealing ^a	Clopidogrel may replace long-term aspirin if better tolerated

ACP: Amplatzer™ Cardiac Plug; INR: international normalized ratio; LAA: ωτίο αριστερού κόλπου; LMWH: ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους; NOAC: αντιπηκτικά από του στόματος πλην ανταγωνιστών βιτ.κ; OAC: από του στόματος αντιπηκτικά; TOE: διοισοφάγιο υπερηχογράφημα

Σημείωση: φόρτιση με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη εάν δεν λαμβάνει. Ηπαρίνη με ενεργό χρόνο πήξης >250 secs πριν ή αμέσως μετά την διακολπική παρακέντηση σε όλους τους ασθενείς, ακολουθεί LMWH όταν χρειάζεται βαρφαρίνη

^aΕύρος <5mm

Ιδιαίτερα αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος

Ασθενείς αυτής της κατηγορίας δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά. Υπάρχουν, ωστόσο, διάφορες μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, οι οποίοι δεν έλαβαν καμία αγωγή ή έλαβαν μονοθεραπεία με ASA ή κλοπιδογρέλη για μειωμένη χρονική περίοδο, η οποία και διεκόπη σε ποικίλες χρονικές φάσεις κατά περίπτωση. Παρότι, όπως προαναφέρθηκε, δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για αυτούς τους ασθενείς, οι γνώμες των ειδικών, που παρατίθενται

στην έκδοση της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας, συγκλίνουν στη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους ασθενείς αυτούς για διάστημα τουλάχιστον 2-4 εβδομάδων. Όταν δε ούτε αυτή η βραχυπρόθεσμη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι δυνατή, τότε, σύμφωνα με τους ειδικούς, προτείνεται η επικαρδιακή σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου (είτε χειρουργικά είτε με τη συσκευή Lariat).

Θρόμβωση συσκευής

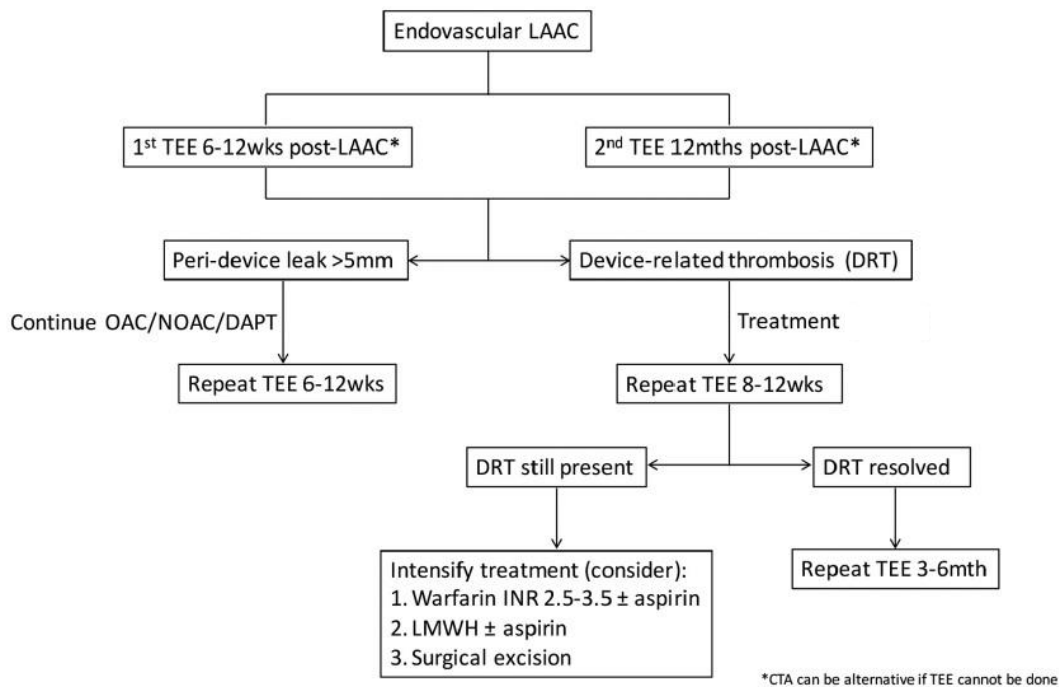
Η παρουσία θρόμβου πάνω στη συσκευή είναι δύσκολο να ανιχνευτεί, αλλά δεν είναι και ασυνήθης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που έχουν αντιμετωπιστεί με σύγκλειση του ωτίου (3.7% έως 7.2% σε πρόσφατες μεγάλες σειρές), και μάλιστα η παρουσία του σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής^[64, 70]. Η πιο τελευταία γενιάς συσκευή AMPLATZER (Amulet) δε φαίνεται να σχετίζεται λιγότερο με το σχηματισμό θρόμβου απ' ό,τι οι παλαιότερες με βάση λίγες διαθέσιμες συγκρίσεις. Τόσο τα OACs όσο και η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μπορούν ανεξάρτητα να συσχετιστούν με λιγότερα περιστατικά θρόμβωσης συσκευής^[64], υποδεικνύοντας πως το να μη λάβει ο ασθενής καμία αντιθρομβωτική θεραπεία δεν είναι κατάλληλη αντιμετώπιση. Υποδόρια ηπαρίνη ή βαρφαρίνη ή NOAC^[71] για χρονικό διάστημα εβδομάδων ή μηνών μπορεί να οδηγήσει στη λύση του θρόμβου σε αρκετές περιπτώσεις. Συνεπώς, αντιπηκτική θεραπεία συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με θρόμβο στη συσκευή, ανεξαρτήτως συμπτωμάτων, μέχρι τη λύση αυτού, όπως τεκμηριώνεται από διοισοφάγιο υπερηχογράφημα ή αξονική στεφανιογραφία.

Εικόνα 5: Προτεινόμενη θεραπεία και διάρκεια αυτής σε θρόμβωση συσκευής^[72]

Treatment Options (Ref. #)	Duration	Comments
VKA (25,35)	8-12 weeks	Aim for INR of 2-3 For patients already on warfarin, target INR of 2.5-3.5 Consider combination with ASA*
NOAC (36-38)	8-12 weeks	Full-dose direct OAC, limited experience Apixaban, rivaroxaban (avoid dabigatran) Consider combination with ASA*
LMWH (25,35)	2-4 weeks	Consider in cases of large thrombi IVH is an alternative to LMWH in renal failure Consider combination with ASA*
Surgical excision (41)		Consider if therapy failure, recurrent embolization, or very large thrombi

ASA: ασπιρίνη; NOAC: από του στόματος αντιπηκτικά; IVH: ενδοφλέβια ηπαρίνη; VKA: ανταγωνιστές βιτ. Κ
*Συνδυασμός με ASA θα πρέπει να αποφεύγεται αν ο κίνδυνος αιμορραγίας κρίνεται υψηλός.

Αλγόριθμος διαχείρισης θρόμβωσης συσκευής^[72]



Αιαιοσφάγιο υπερηχογράφημα (TEE) συστήνεται στις 6 με 12 εβδομάδες και περίπου 12 μήνες μετά τη σύγκλειση του ωτίου (LAAC). Θρόμβωση της συσκευής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί σύμφωνα με τον πίνακα της Εικόνας 5. CTA = αξονική (στεφανιαία) αγγειογραφία; DAPT = διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία; LMWH = ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους; NOAC = απ'ευθείας από του στόματος αντιπηκτικά; OAC = από του στόματος αντιπηκτικά

Ανεπαρκής σύγκλειση του ωτίου

Η ανεπαρκής σύγκλειση του ωτίου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία υπολειμματικής θήκης με δυνατότητα σχηματισμού θρόμβου, απελευθέρωση στη συστηματική κυκλοφορία και πρόκληση εμβολής. Μικρές υπολειμματικές επικοινωνίες με εύρος πίδακα <5mm κρίνονται ασήμαντες και κατά πάσα πιθανότητα θα κλείσουν αυτόματα με το χρόνο, οπότε δε χρειάζονται και φαρμακευτική αγωγή ή χρήση κάποιας συσκευής. Για ασθενείς με επίμονα μεγάλες επικοινωνίες, μια μελέτη ανακάλυψε πως ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου δεν είναι διαφορετικός συγκριτικά με ασθενείς όπου επιτεύχθηκε πλήρης σύγκλειση του ωτίου ανεξάρτητα από διακοπή ή μη της αντιπηκτικής αγωγής^[50]. Όμως, όλα αυτά τα δεδομένα πρέπει να ληφθούν υπόψη με μεγάλη προσοχή λόγω του μικρού αριθμού ασθενών και του μικρού αριθμού συμβάντων. Εάν οι μεγάλες υπολειμματικές επικοινωνίες (>5mm) χρήζουν μακρόχρονης αγωγής με OAC (ανταγωνιστές vit.K ή NOAC) ή δεύτερης προσπάθειας σύγκλεισης εναποτίθεται στην ευχέρεια του χειρουργού- επεμβατιστή.

Συμπεράσματα

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί μια κοινή αρρυθμία με αυξημένη νοσηρότητα που επηρεάζει ολοένα και αυξανόμενο αριθμό ενηλίκων παγκοσμίως. Αντίστοιχα, τα εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν μια καταστροφική επιπλοκή της κολπικής μαρμαρυγής και οι στρατηγικές για τη μείωση της εμφάνισής τους ως απότοκο της κολπικής μαρμαρυγής περιλαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία ή επί ενδείξεων σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου.

Η απουσία δεδομένων από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες με μεγάλο δείγμα ασθενών στερεί στην επιστημονική κοινότητα τη δυνατότητα για τον καθορισμό σαφών προϋποθέσεων προκειμένου ένας ασθενής να υποβληθεί σε σύγκλιση του ωτίου. Μεγάλη σύγχυση, επίσης, επικρατεί ως προς το είδος της συσκευής που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κάθε περίπτωση, λόγω της μεγάλης ανατομικής ποικιλομορφίας και της εμπειρίας των επεμβατιστών. Τα μεγαλύτερα, βέβαια, ερωτηματικά εγείρονται γύρω από την αντιθρομβωτική θεραπεία που δύνανται να λάβουν οι εν λόγω ασθενείς μετά την εμφύτευση συσκευής. Προς απάντηση αυτών των ερωτημάτων απαιτείται μεγαλύτερη έρευνα και διεξαγωγή μελετών.

Προς το παρόν, υπάρχουν ορισμένες μελέτες σε εξέλιξη που έχουν στόχο να εξερευνήσουν και τελικά να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα της σύγκλισης του ωτίου αριστερού κόλπου σε μεγάλο δείγμα ασθενών με απόλυτες αντενδείξεις για OAC, ενώ άλλες στοχεύουν να αξιολογήσουν το όφελος της σύγκλισης συγκριτικά με τα NOACs. Βρισκόμαστε εν αναμονή των αποτελεσμάτων αυτών των μελετών που σίγουρα θα αλλάξουν το τοπίο γύρω από την επεμβατική αντιμετώπιση της πρόληψης θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Πίνακας 3: Μελέτες σε εξέλιξη^[12]

Trial	Type	Design	Device	Objective	Planned/ actual number of patients	Status	Primary outcome(s)	Estimated/ actual start date	Estimated primary completion (data collection for primary endpoints)	Geographies
ANDES	Randomised	Short-term anticoagulation versus antiplatelet therapy for preventing device thrombosis following left atrial appendage closure	None specified	To compare short-term (8 weeks) anticoagulation therapy (NOAC) versus antiplatelet therapy for the prevention of device thrombosis following transcatheter LAA occlusion	350		Device thrombosis (time frame: 2 months after LAA occlusion) evaluated by TOE	September 2018	September 2020	Canada
ASAP-TOO	Randomised	Multicentre, prospective, randomised (2:1), comparing subjects not suitable for anticoagulation therapy	WATCHMAN	To establish the safety and effectiveness of the WATCHMAN LAA occlusion device, including the post-implant medication regimen, for subjects with non-valvular AF who are deemed to be not eligible for anticoagulation therapy to reduce the risk of stroke	888	Currently recruiting	Primary effectiveness: time to first ischaemic stroke or systemic embolism Primary safety: the occurrence of all-cause death, ischaemic stroke, systemic embolism or device-/procedure-related events requiring open cardiac surgery or major endovascular intervention (time of implant to 7 days post procedure or by hospital discharge, whichever is later)			USA, Canada, United Kingdom, Ireland, Spain, France, Germany, Italy, Netherlands, Denmark, Sweden, Switzerland, Czech Republic, Poland, Finland, Russia, South Korea, Malaysia, Indonesia, Thailand, Kuwait, New Zealand, Saudi Arabia, Australia, Singapore
STROKE-CLOSE	Randomised	Randomised controlled: AMPLATZER Amulet versus medical therapy	AMPLATZER Amulet	Comparison of LAA occlusion versus medical therapy in AF patients after intracerebral haemorrhage	750	Currently recruiting	Composite endpoint of stroke (ischaemic or haemorrhagic), systemic embolism, life-threatening or major bleeding and all-cause mortality	May 2017	May 2022	Nordic European countries
PRAGUE-17	Randomised	Randomised controlled: NOAC versus LAA occlusion with AMPLATZER Amulet or WATCHMAN device	AMPLATZER Amulet/ WATCHMAN	Comparison LAA occlusion versus NOAC in AF	400	Currently recruiting	Combined endpoint: stroke or systemic cardioembolic event or clinically significant bleeding or cardiovascular death or procedure- or device-related complications at 1 year post LAA occlusion	April 2015	May 2018	Czech Republic
SAFE-LAAC	Randomised	Randomised controlled: AMPLATZER Amulet + 30 days DAPT versus AMPLATZER Amulet + 6 months DAPT	AMPLATZER Amulet	To establish optimal antiplatelet therapy following LAA occlusion	160	Currently recruiting	Composite of stroke, TIA, peripheral embolism, non-fatal MI, cardiovascular mortality, all-cause mortality, moderate and severe bleeding (BARC type 2,3, and 5), left atrial appendage thrombus (17 months)	January 2018	January 2021	Poland
CLOSURE-AF	Randomised	LAA occlusion in patients with AF compared to medical therapy	CE-mark approved LAA occlusion devices	To determine the clinical benefit of percutaneous catheter-based LAA occlusion in patients with non-valvular AF at high risk of stroke (CHA ₂ S ₂ -VASc score ≥2) as well as high risk bleeding as compared to best medical care (including (NOAC when eligible)	1,512	Currently recruiting	Follow-up 24 months, survival time free of composite of stroke (including ischaemic or haemorrhagic stroke), systemic embolism, major bleeding (BARC type 3,5), cardiovascular or unexplained death	February 2018	February 2021	Germany
LAA occlusion versus NOAC	Randomised	Randomised controlled: NOAC versus LAA occlusion with AMPLATZER Amulet or WATCHMAN device	AMPLATZER Amulet/ WATCHMAN	Comparison LAA occlusion versus NOAC in AF	750	Currently recruiting	Composite endpoint of stroke (ischaemic and haemorrhagic), systemic embolism, major bleeding and all-cause mortality (time frame: up to 5 years from randomisation)	October 2018	October 2022	Denmark
Amulet IDE: AMPLATZER Amulet LAA Occluder Trial	Randomised	Randomised controlled: AMPLATZER Amulet versus WATCHMAN	AMPLATZER Amulet	Comparison of AMPLATZER Amulet and WATCHMAN device in patients undergoing LAA occlusion	1,888	Currently recruiting	The primary endpoint is the combined rate of stroke, systemic embolism, major bleeding, and all-cause mortality	August 2016	February 2020	USA
SWISS-APERO	Randomised	Randomised controlled: AMPLATZER Amulet versus WATCHMAN	AMPLATZER Amulet	Comparison of AMPLATZER Amulet and WATCHMAN in patients undergoing LAA occlusion	200	Not yet recruiting	Composite of LAA patency at 45 days evaluated with cardiac computed tomography angiography or the crossover from one device to another device based on morphological / anatomical consideration during device implantation	February 2018	August 2019	Switzerland
FLAAC-2	Registry	Registry of approved LAA occlusion devices in France (AMPLATZER Amulet and WATCHMAN)	AMPLATZER Amulet/ WATCHMAN	Post-approval study of LAA occlusion	200	Not yet recruiting	Combined endpoint including ischaemic stroke, systemic embolism, unexplained death, and cardiovascular death 1 year post LAA occlusion	February 2018	February 2020	France
PINNACLE FLX	Registry	Prospective, non-randomised, multicentre investigation to establish the safety and effectiveness of the WATCHMAN FLX LAA occlusion device	WATCHMAN FLX	To establish the safety and effectiveness of WATCHMAN FLX LAA closure (LAAC) device for subjects with non-valvular AF who are eligible for anticoagulation therapy to reduce the risk of stroke	490		Primary effectiveness: the rate of effective LAA occlusion defined as any peri-device flow <5 mm demonstrated by TOE at 12 months Primary safety: the occurrence of one of the following events between the time of implant and within 7 days following the procedure or by hospital discharge, whichever is later: all-cause death, ischaemic stroke, systemic embolism, or device-/procedure-related events requiring open cardiac surgery or major endovascular intervention such as pseudoaneurysm repair, arteriovenous fistula repair, or other major endovascular repair: percutaneous catheter drainage of pericardial effusions, snaring of embolised device, thrombin injection to treat femoral pseudoaneurysm, and non-surgical treatments of access-site complications are excluded from this endpoint			USA
ADRIFT	Randomised	Assessment of DAPT versus Rivaroxaban in AF patients treated with LAA occlusion	None specified	To evaluate 2 doses of rivaroxaban (10 and 15 mg) compared to DAPT (acetylsalicylic acid + clopidogrel) after LAA occlusion; patients assessed at 10 and 90 days: central laboratory haemostasis analysis and clinical events assessment	90	Currently recruiting	Measure of prothrombin fragment 1+2 (day 10-2 to 4 hours after last intake: concentration peak); safety outcomes: TOE for haemorrhagic stroke and bleeding, thrombus, peri-device leak at day 90 (with core laboratory reading); occurrence of death, MI, stroke, TIA at day 90 clinical endpoint	September 2017	September 2018	France
WATCH-TAVR	Randomised	Prospective, multicentre, randomised controlled trial	WATCHMAN	To evaluate the safety and effectiveness of LAA occlusion with WATCHMAN device in prevention of stroke and bleeding in patients with AF undergoing TAVR to assess safety of the device	312	Currently recruiting	At one year first occurrence of all-cause mortality, stroke (ischaemic or haemorrhagic), or bleeding (life-threatening or major) events	December 2017	December 2020	USA
TAV/LAA occlusion	Randomised	Investigator-initiated, randomised, multicentre non-Amulet blinded, all-comers study	Non-Amulet	To assess safety of the device intervention with regard to stroke prevention and prevention of bleeding complications in patient population at high risk of stroke and bleeding	80	Currently recruiting	Composite endpoint of ischaemic or haemorrhagic neurologic events, peripheral embolism, life-threatening / disabling and major bleeding complications, and cardiovascular mortality at 1 year	May 2016	May 2018	Switzerland

AF: atrial fibrillation; DAPT: dual antiplatelet therapy; LAA: left atrial appendage; MI: myocardial infarction; NOAC: non-vitamin K dependent oral anticoagulant; OAC: oral anticoagulants; TAVR: transcatheter aortic valve replacement; TIA: transient ischaemic attack; TOE: transoesophageal echocardiography

Βιβλιογραφία

1. Chugh, S.S., et al., *Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study*. *Circulation*, 2014. **129**(8): p. 837-47.
2. Engdahl, J., et al., *Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention*. *Circulation*, 2013. **127**(8): p. 930-7.
3. Colilla, S., et al., *Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population*. *Am J Cardiol*, 2013. **112**(8): p. 1142-7.
4. Krijthe, B.P., et al., *Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(35): p. 2746-51.
5. Zoni-Berisso, M., et al., *Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective*. *Clin Epidemiol*, 2014. **6**: p. 213-20.
6. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*. *Stroke*, 1991. **22**(8): p. 983-8.
7. Kirchhof, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017. **70**(1): p. 50.
8. Hart, R.G., L.A. Pearce, and M.I. Aguilar, *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation*. *Ann Intern Med*, 2007. **146**(12): p. 857-67.
9. Holmes, D.R., Jr., et al., *Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(1): p. 1-12.
10. Mant, J., et al., *Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2007. **370**(9586): p. 493-503.
11. Hindricks, G., et al., *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. *Eur Heart J*, 2020.
12. Glikson, M., et al., *EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update*. *Europace*, 2019.

13. Khan, A.A. and G.Y.H. Lip, *The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications*. Cardiovasc Res, 2019. **115**(1): p. 31-45.
14. Watson, T., E. Shantsila, and G.Y. Lip, *Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited*. Lancet, 2009. **373**(9658): p. 155-66.
15. Frustaci, A., et al., *Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation*. Circulation, 1997. **96**(4): p. 1180-4.
16. Goldsmith, I., et al., *Atrial endocardial changes in mitral valve disease: a scanning electron microscopy study*. Am Heart J, 2000. **140**(5): p. 777-84.
17. Goette, A., et al., *EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication*. Europace, 2016. **18**(10): p. 1455-1490.
18. Boldt, A., et al., *Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease*. Heart, 2004. **90**(4): p. 400-5.
19. Salem, D.N., et al., *Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. Chest, 2004. **126**(3 Suppl): p. 457S-482S.
20. Nakagami, H., et al., *Mitral regurgitation reduces the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation*. Am Heart J, 1998. **136**(3): p. 528-32.
21. *Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography*. Ann Intern Med, 1998. **128**(8): p. 639-47.
22. Takada, T., et al., *Blood flow in the left atrial appendage and embolic stroke in nonvalvular atrial fibrillation*. Eur Neurol, 2001. **46**(3): p. 148-52.
23. Kahn, S.R., S. Solymoss, and K.M. Flegel, *Nonvalvular atrial fibrillation: evidence for a prothrombotic state*. CMAJ, 1997. **157**(6): p. 673-81.
24. Inoue, H., et al., *Prothrombotic activity is increased in patients with nonvalvular atrial fibrillation and risk factors for embolism*. Chest, 2004. **126**(3): p. 687-92.
25. Chung, N.A., et al., *Is the hypercoagulable state in atrial fibrillation mediated by vascular endothelial growth factor?* Stroke, 2002. **33**(9): p. 2187-91.
26. Davis, M.E., et al., *Shear stress regulates endothelial nitric oxide synthase expression through c-Src by divergent signaling pathways*. Circ Res, 2001. **89**(11): p. 1073-80.
27. Freedman, J.E., et al., *Nitric oxide released from activated platelets inhibits platelet recruitment*. J Clin Invest, 1997. **100**(2): p. 350-6.

28. Swiatkowska, M., et al., *Dual regulatory effects of nitric oxide on plasminogen activator inhibitor type 1 expression in endothelial cells*. Eur J Biochem, 2000. **267**(4): p. 1001-7.
29. Goette, A., et al., *Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(6): p. 1669-77.
30. Blackshear, J.L. and J.A. Odell, *Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation*. Ann Thorac Surg, 1996. **61**(2): p. 755-9.
31. Mahilmaran, A., et al., *Relationship of left atrial appendage function to left ventricular function*. Indian Heart J, 2004. **56**(4): p. 293-8.
32. Tabata, T., et al., *Role of left atrial appendage in left atrial reservoir function as evaluated by left atrial appendage clamping during cardiac surgery*. Am J Cardiol, 1998. **81**(3): p. 327-32.
33. Al-Saady, N.M., O.A. Obel, and A.J. Camm, *Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism*. Heart, 1999. **82**(5): p. 547-54.
34. Shirani, J. and J. Alaeddini, *Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: Implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by transesophageal echocardiography*. Cardiovasc Pathol, 2000. **9**(2): p. 95-101.
35. Pollick, C. and D. Taylor, *Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus*. Circulation, 1991. **84**(1): p. 223-31.
36. Sherif, H.M., *The developing pulmonary veins and left atrium: implications for ablation strategy for atrial fibrillation*. Eur J Cardiothorac Surg, 2013. **44**(5): p. 792-9.
37. Goldman, M.E., et al., *Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study)*. J Am Soc Echocardiogr, 1999. **12**(12): p. 1080-7.
38. Naksuk, N., et al., *Left Atrial Appendage: Embryology, Anatomy, Physiology, Arrhythmia and Therapeutic Intervention*. JACC Clin Electrophysiol, 2016. **2**(4): p. 403-412.
39. Badhwar, V., et al., *The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation*. Ann Thorac Surg, 2017. **103**(1): p. 329-341.
40. Kanderian, A.S., et al., *Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(11): p. 924-9.

41. Katz, E.S., et al., *Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(2): p. 468-71.
42. Garcia-Fernandez, M.A., et al., *Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(7): p. 1253-8.
43. Meucci, F. and C. Di Mario, *Left atrial appendage occlusion: Fighting the "dark side" of atrial fibrillation*. Catheter Cardiovasc Interv, 2017. **89**(3): p. 493-494.
44. Meincke, F., et al., *New technical and anticoagulation aspects for left atrial appendage closure using the WATCHMAN(R) device in patients not taking warfarin*. EuroIntervention, 2013. **9**(4): p. 463-8.
45. Reddy, V.Y., et al., *Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry*. Circulation, 2011. **123**(4): p. 417-24.
46. Reddy, V.Y., et al., *Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial*. JAMA, 2014. **312**(19): p. 1988-98.
47. Price, M.J., *The WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device: Technical Considerations and Procedural Approach*. Interv Cardiol Clin, 2018. **7**(2): p. 201-212.
48. Whisenant, B. and P. Weiss, *Left Atrial Appendage Closure with Transcatheter-Delivered Devices*. Interv Cardiol Clin, 2014. **3**(2): p. 209-218.
49. Gloekler, S., et al., *Early results of first versus second generation Amplatzer occluders for left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation*. Clin Res Cardiol, 2015. **104**(8): p. 656-65.
50. Huang, H., et al., *Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the LAMBRE Device for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Prospective, Multicenter Clinical Study*. JACC Cardiovasc Interv, 2017. **10**(21): p. 2188-2194.
51. Sabiniewicz, R., et al., *First-in-human experience with the Cardia Ultraseal left atrial appendage closure device: The feasibility study*. Cardiol J, 2016. **23**(6): p. 652-654.
52. Bartus, K., et al., *Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(2): p. 108-118.
53. Holmes, D.R., 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*. Lancet, 2009. **374**(9689): p. 534-42.

54. Fountain, R.B., 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): p. 956-61.
55. Boersma, L.V., et al., *Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry*. Eur Heart J, 2016. **37**(31): p. 2465-74.
56. Schwartz, R.S., et al., *Left atrial appendage obliteration: mechanisms of healing and intracardiac integration*. JACC Cardiovasc Interv, 2010. **3**(8): p. 870-7.
57. Viles-Gonzalez, J.F., et al., *The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with atrial fibrillation: a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(10): p. 923-9.
58. Reddy, V.Y., et al., *5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(24): p. 2964-2975.
59. Lip, G.Y.H., et al., *Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report*. Chest, 2018. **154**(5): p. 1121-1201.
60. Block, P.C., et al., *Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study*. JACC Cardiovasc Interv, 2009. **2**(7): p. 594-600.
61. Krumdordf, U., et al., *Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patient foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(2): p. 302-9.
62. Park, J.W., et al., *Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience*. Catheter Cardiovasc Interv, 2011. **77**(5): p. 700-6.
63. Lip, G.Y., et al., *Thrombogenesis in mitral regurgitation and aortic stenosis*. Angiology, 1996. **47**(12): p. 1117-25.
64. Fauchier, L., et al., *Device-Related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(14): p. 1528-1536.
65. Reddy, V.Y., et al., *Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology)*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(25): p. 2551-6.

66. Dukkipati, S.R., et al., *Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Predictors, and Outcomes*. *Circulation*, 2018. **138**(9): p. 874-885.
67. Bergmann, M.W., et al., *Safety and efficacy of early anticoagulation drug regimens after WATCHMAN left atrial appendage closure: three-month data from the EWOLUTION prospective, multicentre, monitored international WATCHMAN LAA closure registry*. *EuroIntervention*, 2017. **13**(7): p. 877-884.
68. Landmesser, U., 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): p. e590-e597.
69. Weise, F.K., et al., *Short-term dual antiplatelet therapy after interventional left atrial appendage closure with different devices*. *EuroIntervention*, 2018. **13**(18): p. e2138-e2146.
70. Chen, S., et al., *Antithrombotic strategies after interventional left atrial appendage closure: an update*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018. **16**(9): p. 675-678.
71. Tilz, R.R., et al., *Left atrial appendage occluder implantation in Europe: indications and anticoagulation post-implantation. Results of the European Heart Rhythm Association Survey*. *Europace*, 2017. **19**(10): p. 1737-1742.
72. Saw, J., et al., *Antithrombotic Therapy and Device-Related Thrombosis Following Endovascular Left Atrial Appendage Closure*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019. **12**(11): p. 1067-1076.