

Left atrial appendage occlusion – early and late complications

Katetrizačný uzáver uška ľavej predsene – včasné a neskoré komplikácie

Mišíková S^{1,2}, Juhás S^{1,2}, Ondušová D¹, Šimurda M^{1,2}

¹Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Arytmologické oddelenie I. Kliniky kardiológie, Košice, Slovenská republika

Misikova S, Juhás S, Ondusova D, Simurda M. **Left atrial appendage occlusion – early and late complications.** Cardiology Lett. 2020;29(5–6):310–319

Abstract: *Objective:* The aim of the observational, retrospective and single-centre study is to analyse early and late complications due to left atrial appendage occlusion with Amplatzer Amulet™.

Methods: We analyzed 49 patients (21 female and 28 male) with mean age of 72.1 ± 7.4 years. All patients were diagnosed with non-valvular atrial fibrillation and with high risk of thromboembolic ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 4.1 ± 1.3) and bleeding (HASBLED 3.3 ± 0.9) complications. We observed periprocedure, early (within 7 days after the procedure) and late complications: vascular, bleeding, stroke, systemic embolization, device embolization, pericardiac effusion and death.

Results: The left atrial appendage was successfully managed in 47 (94.9%) patients. We observed one periprocedural complication – thrombus on the sheath. During follow-up 18.2 ± 17.7 month we observed one intracranial bleeding, one chronic pericardial effusion and 8 deaths. There was no connection between procedure and death in 5 patients, in 3 patients we were unable to determine the cause of death.

Conclusion: Left atrial appendage occlusion is an effective and safe alternative to anticoagulation therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindication of anticoagulation therapy. The risk of complication is low thanks to correct selection of patients, strict compliance with the deployment rules and careful monitoring of patients. Fig. 3, Tab. 6. Ref. 39, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: atrial fibrillation – stroke – left atrial appendage occlusion – Amplatzer Cardiac Plug, Amulet

Mišíková S, Juhás S, Ondušová D, Šimurda M. **Katetrizačný uzáver uška ľavej predsene – včasné a neskoré komplikácie.** Cardiology Lett. 2020;29(5–6):310–319

Abstrakt. *Cieľ:* Cieľom observačnej, retrospektívnej štúdie je analyzovať včasné a neskoré komplikácie po katetrizačnom uzávere uška ľavej predsene typu Amplatzer Amulet™ v podmienkach jedného centra.

Metóda: Do štúdie bolo zahrnutých 49 pacientov (21 žien a 28 mužov) s priemerným vekom $72,1 \pm 7,4$ roka, s anamnézou nevalvulárnej fibrilácie predsiení s vysokým rizikom tromboembolických ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ $4,1 \pm 1,3$) a krvácajúcich (HASBLED $3,3 \pm 0,9$) komplikácií. Periprocedurálne, vo včasnom období do 7 dní a počas následného follow-up sme sledovali výskyt akýchkoľvek komplikácií: vaskulárnych, hemoragických, cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie, embolizácie uzáveru, perikardového výpotku a smrti. *Výsledky:* Zavedenie uzáveru bolo úspešné u 47 pacientov (95,9 %). Periprocedurálne sme dokumentovali u jedného pacienta sformovanie trombu na závädzači. V neskoršom období došlo u jednej pacientky k intrakraniálnemu krvácaniu a u jedného pacienta k rozvoju chronického perikardového výpotku. V sledovanom období $18,2 \pm 17,7$ mesiacov zomrelo osem pacientov, u piatich pacientov nebol súvis s uzáverom uška, u troch pacientov sa nám nepodarilo zistiť príčinu smrti.

Záver: Katetrizačný uzáver uška ľavej predsene je bezpečnou alternatívou antikoagulačnej liečby u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení a súčasnou kontraindikáciou antikoagulačnej liečby. Pri správnom

Z ¹Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Arytmologické oddelenie I. Kliniky kardiológie, Košice a ²Lekárskej fakulty UPJŠ, Košice, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 19. novembra 2020; prijaté dňa 21. decembra 2020

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Silvia Mišíková, PhD., MPH, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Arytmologické oddelenie I. Kliniky kardiológie, Ondavská 8, 040 11 Košice, Slovenská republika, e-mail: smisikova@vussh.sk

výbere pacientov, dôslednom dodržiavaní všetkých krokov postupnosti počas zavádzania uzáveru a starostlivej kontrole pacientov je riziko komplikácií malé. Obr. 3, Tab. 6, Lit. 39, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: fibrilácia predsiení – cievna mozgová príhoda – uzáver uška ľavej predsieni – Amplatzer Cardiac Plug, Amulet

Súvislosť medzi fibriláciou predsiení (FP) a ischemickými cievnyimi mozgovými príhodami (CMP) je jasne dokumentovaná. Uvádza sa, že 20 – 30 % ischemických CMP u pacientov s nevalvulárnou FP sú kardioembolického pôvodu (1). Napriek nezastupiteľnej úlohe antikoagulačnej liečby v prevencii tromboembolických komplikácií má táto liečba svoje limitácie. Literárne údaje uvádzajú, že 40 % pacientov s nevalvulárnou FP a s vysokým rizikom vzniku CMP neužíva warfarín z obáv pred krvácaním (2). Nové orálne antikoagulanty (NOAK) sú vítanou alternatívou antikoagulačnej liečby warfarínom, majú svoje nesporné výhody, ale zvýšené riziko krvácania pri nich ostáva. Antikoagulačná liečba u väčšiny pacientov predstavuje dlhodobú až doživotnú liečbu. Skúsenosti však ukazujú, že napriek edukácii v priebehu dvoch rokov vynechá liečbu až tretina pacientov (3, 4, 5). Katetrizačný uzáver uška ľavej predsieni (LP) sa zdá logickou alternatívou antikoagulačnej liečby vzhľadom na skutočnosť, že až 90 % trombov u pacientov s nevalvulárnou FP sa tvorí v ušku LP (6). Priaznivý účinok uzáveru sa zdá byť dvojaký. Na jednej strane ide o mechanické uzavretie uška a tým znemožnenie tvorby trombov, na druhej strane zníženie rizika hemoragických cievnych mozgových príhod a iných krvácajúcich komplikácií v dôsledku vynechania antikoagulačnej liečby. Prvé randomizované klinické štúdie s katetrizačným uzáverom uška LP sa spájali s pomerne vysokým výskytom závažných periprocedurálnych komplikácií (7, 8). Napriek výsledkom posledných klinických štúdií, ako aj multicentrických registrov, ktoré dokumentujú významný pokles periprocedurálnych komplikácií, v posledných odporúčaniach Európskej kardiologickej spoločnosti katetrizačný uzáver uška LP ostáva v indikačnej triede IIb (1, 9, 10). Jedným z dôvodov sú pretrvávajúce obavy z komplikácií súvisiacich s uzáverom. Cieľom práce je analyzovať výskyt včasných a neskorých komplikácií pri použití druhej generácie Amplatzer Cardiac Plug (ACP) – Amuletu v podmienkach jedného centra.

Materiál a metóda

V časovom období od júna 2015 do februára 2020 katetrizačný uzáver uška LP na našom oddelení podstúpilo 49 pacientov s FP (u jedného pacienta bol výkon realizovaný 2x). U všetkých bola použitá druhá generácia uzáveru ACP – Amulet™. Indikácia na zavedenie uzáveru bola starostlivo zvažovaná na základe anamnézy, klinického vyšetrenia a prilo-

ženej dokumentácie. Pred výkonom všetci pacienti podstúpili transezofágové echokardiografické vyšetrenie (TEE), cieľom ktorého bolo zistiť morfológiu, veľkosť uška, prítomnosť vedľajších lalokov a trombov v ušku LP. O konečnej indikácii na uzavretie uška LP rozhodol tím lekárov zostavený z arytmológa, intervenčného kardiológa a echokardiografistu. Pacienti s FP boli indikovaní, ak spĺňali obe uvedené kritériá:

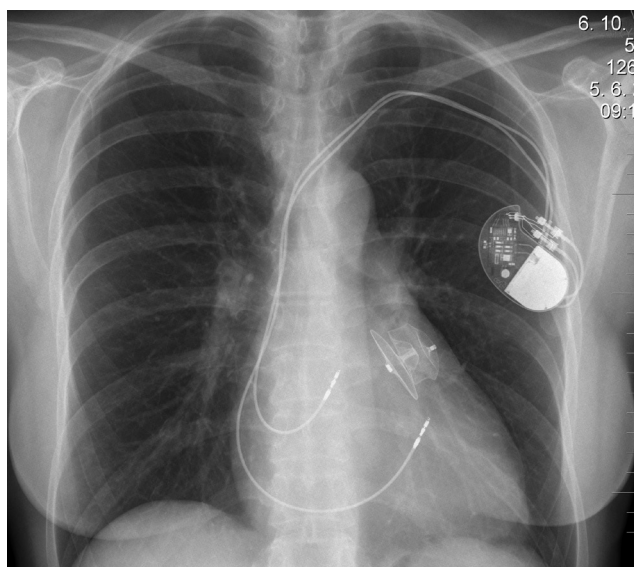
1. Kontraindikácia k dlhodobej antikoagulačnej liečbe, respektíve stavy s vysokým rizikom krvácania pri danej liečbe
2. CHA₂DS₂VASc rizikové skóre ≥ 2
Pacienti neboli indikovaní, ak spĺňali aspoň jedno z nasledujúcich exklúzyvnych kritérií:
 1. prítomnosť trombov v ušku LP
 2. akékoľvek aktívne zápalové ochorenie
 3. akékoľvek príčiny, ktoré neumožňujú plnú heparinizáciu počas výkonu
 4. závažné srdcové zlyhanie
 5. infarkt myokardu alebo CMP v priebehu posledných troch mesiacov
 6. celkovo zlý zdravotný stav s predpokladom prežívania menej ako jeden rok
 7. anatomicky komplikované tvary ušíek

Periprocedurálne, vo včasnom období do siedmich dní po výkone a počas nasledujúcich mesiacov sme sledovali výskyt akýchkoľvek komplikácií v súvislosti s výkonom a uzáverom: vaskulárnych a hemoragických, CMP a systémovej embolizácie, embolizácie uzáveru, perikardového výpotku a smrti. Na uzáver uška LP bol použitý typ Amulet™ (St. Jude Medical). TEE bolo realizované na prístroji Philips iE33 s použitím 3D obrazu v reálnom čase a X-plane modality. Na skiaskopické zobrazenie sa použil RTG prístroj GE Innova 2100 IQ. Všetci pacienti boli podrobne oboznámení s charakterom výkonu vrátane možných komplikácií a mali podpísaný informovaný súhlas. Uzáver sa zavádzal pod skiaskopickou a echokardiografickou kontrolou v celkovej anestézii u 48 pacientov, u ktorých bola zavedená ezofágová sonda pre účely echokardiografie a v lokálnej anestézii u jednej pacientky, kedy sa pre striktúru pažeráka použila intrakardiálna echokardiografia. Po získaní prvých skúseností sme si vypracovali vlastný protokol zavádzania uzáveru (11). Set na transseptálnu punkciu bol zavedený cez v. femoralis l. dx. Punkcia bola vykonaná v inferoposteriórnej časti interatriálneho septa pod TEE kontrolou. Iniciálne, pred transseptálnou punkciou

AMPLATZER™ AMULET™

LEFT ATRIAL APPENDAGE OCCLUDER

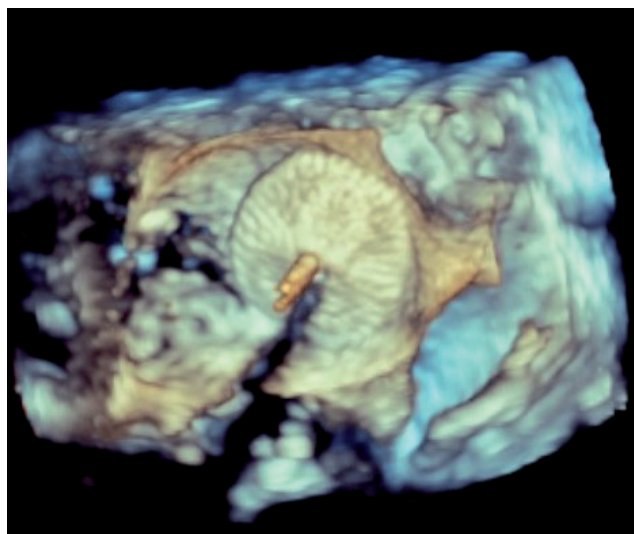




Obrázok 1 RTG snímok – poloha uzáveru uška ľavej predsieni – typ Amulet, pacient s implantovaným dvojduťinovým kardiostimulátorom

Figure 1 X-ray – position of the left atrial appendage occlusion – type Amulet, patient after implantation of the dual chamber pacemaker

bol podaný heparín v dávke 2 500 j a bezprostredne po punkcii 5 000 j. Aktivovaný koagulačný čas (ACT) sa meral každých 15 minút a dávka heparínu sa upravovala s cieľom dosiahnutia a udržania hodnôt ACT medzi 250 – 350 sekúnd.



Obrázok 2 Trojrozmerné transezofágové echokardiografické vyšetrenie – optimálna poloha uzáveru (so súhlasom MUDr. D. Ondušovej)

Figure 2 3D transesophageal echocardiography – optimal device position (with permission MUDr. D. Ondušová)

Po prepichnutí septa pomocou transseptálnej Brockenbroughevej ihly a transseptálneho zavádzača Fastcath SL 1 (St. Jude Medical) bol zavedený 300 mm dlhý Superstiff vodič (St. Jude Medical) do ľavej hornej pľúcnej žily. Po vodiči bola vykonaná výmena zavádzača za špeciálne preformovaný 14 F TorqVue zavádzač. Uško LP sa sondovalo pomocou pigtail katétra pod skiaskopickou a echokardiografickou kontrolou. Skiaskopické zobrazenie uška LP sa realizovalo v dvoch pravých 30° šikmých projekciách (caudal a cranial 10 – 20° stupňov). Rozmery zóny ukotvenia sa merali v oboch skiaskopických projekciách s využitím programu RTG prístroja a pomocou TEE. Pri výbere veľkosti uzáveru bola zohľadnená celková anatómia uška LP a prítomnosť a lokalizácia vedľajších lalokov. Veľkosť uzáveru bola o 3 – 6 mm väčšia oproti skutočne nameranému diametru podľa výrobcom dodávaných tabuliek. Po príprave uzáveru bol celý systém zavedený cez TorqVue zavádzač. Stiahnutím zavádzača sa iniciálne vytvoril tvar loptičky, tzv. ball. Rotáciou proti smeru hodinových ručičiek bol uzáver napolohovaný do uška LP a následne sformovaný do podoby laloka. Ak bola dosiahnutá vyhovujúca poloha laloka, ktorá spĺňala všetky požadované kritériá na správnosť uloženia, bol rozvinutý aj disk. Stabilita a funkcia uzáveru sa kontrolovali echokardiograficky a skiaskopicky pomocou kontrastu. Poloha uzáveru musela spĺňať všetkých päť kritérií (koaxiálna orientácia uzáveru voči ušku ľavej predsieni, kompresia laloka, konkávne uloženie disku, separácia medzi lalokom a diskom, 2/3 laloka lokalizované distálne od ramus circumflexus). Nasledoval krátky test stability ťahom. Po dosiahnutí stabilnej polohy spĺňajúcej uvedené kritériá nasledovalo odpútanie uzáveru od závitú vodiaceho kábla rotáciou proti smeru hodinových ručičiek (**obrázok 1**). Počas nasledujúcich dvoch dní, ak to stav pacientov umožnil, užívali nízkomolekulárny heparín a súčasne aj duálnu antiagregačnú liečbu. Po prepustení do ambulantnej starostlivosti väčšina pacientov užívala duálnu antiagregačnú liečbu. TEE kontrola nasledovala po troch mesiacoch (**obrázok 2**). Ak bola poloha uzáveru optimálna, bez prítomnosti leakov (reziduálnych tokov krvi za lalok) a bez trombov na uzávère, v liečbe sa pokračovalo antiagregačnou liečbou kyselinou acetylsalicylovou alebo klopidoogrelom, pokiaľ si stav nevyžadoval inú liečbu.

Výsledky

Charakteristika súboru

Katetrizačný uzáver uška LP podstúpilo 49 pacientov, 21 (43 %) žien a 28 (57 %) mužov. U jedného pacienta bol uzáver úspešne zavedený na druhý pokus. Priemerný vek pacientov bol $72,1 \pm 7,4$ roka. Všetci pacienti mali anamnézu FP a vysoké riziko tromboembolických komplikácií, priemerná hodnota rizikového skóre CHA₂DS₂-VASC bola $4,1 \pm 1,3$, medián 4,0. Väčšina pacientov mala súčasne vysoké riziko krvácania, priemerné HASBLED skóre bolo

3,3 ± 0,9, medián 3,0 (tabuľka 1). 34 pacientov (69,4 %) prekonalo závažné krvácanie, 10 pacientov (20,4 %) malo kontraindikáciu k akejkoľvek antikoagulačnej liečbe a päť pacientov (10,2 %) malo anamnézu opakovaných ischemických CMP napriek adekvátnej antikoagulačnej liečbe (tabuľka 2). Väčšina pacientov mala zachovalú systolickú funkciu LK s priemernou hodnotou ejekčnej frakcie 53 %. Ľavá predsieň bola dilatovaná, priemerný diameter (meraný v krátkej osi) bol 45 mm. Mitrálna insuficiencia prvého stupňa bola dokumentovaná u polovice pacientov. Najčastejším tvarom uška LP (hodnoteným pomocou TEE) bol karfiol a veterný rukáv (po 20 pacientov), u ôsmich pacientov išlo o tvar kaktusu a jeden pacient mal tvar kuracieho krídla (tabuľka 3).

Periprocudrálna charakteristika

Uzáver bol úspešne zavedený počas prvej procedúry u 46 pacientov (93,9 %), u jedného pacienta počas druhej

Tabuľka 1 Sociodemografické a klinické charakteristiky súboru
Table 1 Sociodemographic and clinical characteristics of study population

	Počet (n = 49)
Pohlavie	n (%)
ženy	21 (43)
muži	28 (57)
Vek (roky)	
priemer (SD)	72,1 ± 7,4
medián (Q1, Q3)	73 (67 – 78)
rozpätie: min. – max.	55 – 84
Typ fibrilácie predsiení, n (%)	
paroxysmálna	13 (26,5)
perzistujúca	23 (46,9)
permanentná	13 (26,5)
Hodnota rizikového skóre CHA₂DS₂VASc	
priemer (SD)	4,1 ± 1,3
medián (Q1, Q3)	4 (3 – 5)
rozpätie: min. – max.	2 – 7
Hodnota rizikového skóre HASBLED	
priemer (SD)	3,3 ± 0,9
medián (Q1, Q3)	3 (3 – 4)
rozpätie: min. – max.	1 – 5
Sprievodné ochorenia, n (%)	
artériová hypertenzia	45 (91,8)
ischemická cievna mozgová príhoda	19 (38,8)
diabetes mellitus	19 (38,8)
ischemická choroba srdca	17 (47)
hemoragická cievna mozgová príhoda	9 (18,4)
chronická renálna insuficiencia	9 (18,4)
defekt predsieňového septa	5 (10,2)
trombofilný stav	2 (4,1)
anamnéza trombu v ušku LP v minulosti	2 (4,1)

SD – smerodajná odchýlka, Q1 – prvý kvartil, Q3 – tretí kvartil

Tabuľka 2 Rozdelenie pacientov podľa indikácie

Table 2 Distribution of patients according to indication

1. Anamnéza veľkého krvácania	34 (69,4 %)
hemoragická CMP alebo intrakraniálne krvácanie	10
gastrointestinálne krvácanie	10
opakujúce sa nešpecifické krvácanie	6
hematúria	4
z krvácanie do oka s následnou slepotou	3
epistaxa	1
2. Kontraindikácia k antikoagulačnej liečbe	10 (20,4 %)
pravidelné dialýzy	5
intrakraniálna aneuryzma	2
tumor mozgu	1
amyloidová angiopatia	1
cirhóza pečene	1
3. Ischemická CMP napriek adekvátnej antikoagulačnej liečbe¹	5 (10,2 %)

¹po vylúčení iných možných príčin CMP

Tabuľka 3 Echokardiografické parametre

Table 3 Echocardiographic parameters

	Počet (n = 49)
Ejekčná frakcia, %	
priemer (SD)	53 ± 7,2
medián (Q1, Q3)	54 (50 – 60)
rozpätie: min. – max.	35 – 69
Mitrálna insuficiencia, n (%)	
bez	14 (28,6)
prvý stupeň	25 (51,0)
druhý stupeň	9 (19,4)
Diameter ľavej predsene (krátka os), mm	
priemer (SD)	45,4 ± 5,8
medián (Q1, Q3)	44,0 (42 – 48)
rozpätie: min. – max.	34 – 58
Tvar uška ľavej predsene, n (%)	
karfiol	20 (40,1)
veterný rukáv	20 (40,1)
kaktus	8 (16,3)
kuracie krídlo	1 (2,0)

SD – smerodajná odchýlka, Q1 – prvý kvartil, Q3 – tretí kvartil

procedúry, čím sa konečná úspešnosť po dvoch procedúrach zvýšila na 95,9 %. Výkon nebol úspešný u dvoch pacientov. Prvá pacientka mala uško tvaru kuracieho krídla, veľkosť zóny ukotvenia bola 20 a 25 mm hodnotená echokardiograficky a skiaskopicky. U tejto pacientky sme použili na zobrazenie uška intrakardiálnu echokardiografiu namiesto transezofágovej echokardiografie. Dôvodom bola striktúra pažeráka a nemožnosť zaviesť sondu. Druhý pacient mal uško tvaru veterného rukáva. Diameter zóny ukotvenia bol podľa echokardiografického merania 22 mm a podľa skiaskopie 24 mm. U oboch pacientov sme použili po dva uzávery (veľkosti 25 a 28 mm). Pozícia uzáveru však bola nestabilná napriek opakovaným zmenám polohy uzáveru

v ušku LP. Z uvedeného dôvodu sme uzáver vytiahli. U piatich pacientov (10,2 %) sme primárne zvolenou veľkosťou uzáveru nedosiahli správnu stabilnú polohu a museli sme pristúpiť ku zmene veľkosti uzáveru. U troch pacientov veľkosť druhého uzáveru bola vhodne zvolená a dosiahla sa správna poloha. U dvoch, vyššie spomínaných pacientov, nebol výkon úspešný ani pri použití inej veľkosti uzáveru. Pri výbere veľkosti uzáveru sme sa opierali o najväčší nameraný rozmer zóny ukotvenia hodnotený pomocou TEE a skioskopie. Najčastejšie bol použitý uzáver s veľkosťou 28 mm (18 pacientov) a 25 mm (16 pacientov). Najmenej často bol použitý uzáver s veľkosťou 22 mm (traja pacienti) a 20 mm (jeden pacient) (**tabuľka 4**). U jedného pacienta bol zavádzací systém zavedený cez v. femoralis l. sin. kvôli nepriechodnosti pravostrannej stehennej žily. Priemerný procedurálny čas bol $99,6 \pm 30,6$ minút a priemerný skiaskopický čas bol $15,2 \pm 8,9$ minút.

Tabuľka 4 Periprocedurálne parametre*Table 4* Periprocedural parameters

	Počet pacientov/ procedúr (n = 49/50)
Počet uzáverov na procedúru, n (%)	
1	45 (90 %)
2	5 (10 %)
Úspešnosť zavedenia uzáveru	
počas prvej procedúry	46 (93,9 %)
počas druhej procedúry	1
neúspešné	2 (4,1 %)
Procedurálny čas, min	
priemer (SD)	$99,6 \pm 30,6$
medián (Q1, Q3)	90 (80 – 120)
rozpätie: min. – max.	45 – 190
Skiaskopický čas, min	
priemer (SD)	$15,2 \pm 8,9$
medián (Q1, Q3)	12,5 (8,9 – 18,4)
rozpätie: min. – max.	8 – 28
Veľkosť zóny ukotvenia meraná TEE, mm	
priemer (SD)	$23,8 \pm 3,3$
medián (Q1, Q3)	24 (22 – 26)
rozpätie: min. – max.	17 – 32
Veľkosť zóny ukotvenia meraná skiaskopicky, mm	
priemer (SD)	$24,4 \pm 3,8$
medián (Q1, Q3)	25 (22 – 27)
rozpätie: min. – max.	16 – 33
Veľkosti zvolených uzáverov, n (%)	
28 mm	18 (36,7 %)
25 mm	16 (33,3 %)
34 mm	6 (32,7 %)
31 mm	5 (10,2 %)
22 mm	3 (6,1 %)
20 mm	1 (2,0 %)

SD – smerodajná odchýlka, Q1 – prvý kvartil, Q3 – tretí kvartil

Komplikácie a nežiaduce udalosti

Periprocedurálne komplikácie sa vyskytli u jedného pacienta (2,0 %). Išlo o pacienta s anamnézou opakujúcich sa ischemických CMP napriek adekvátnej antikoagulačnej liečbe. Výkon bol prerušený v dôsledku včasného sformovania trombu na zavádzajúci. Trombus sme úspešne stiahli do zavádzajúca bez následných komplikácií. Zavedenie uzáveru bolo úspešné počas druhej procedúry, kedy bola podaná vysoká dávka heparínu, hodnota ACT počas výkonu presiahla 350 sekúnd. Vo včasnom období, do siedmich dní od výkonu sme nezaznamenali žiadne závažné komplikácie ani nežiaduce udalosti. Ani u jedného pacienta sme nedokumentovali perikardovú efúziu/tamponádu, vzduchovú embóliu alebo CMP. Sporadicky sme zaznamenali nežávažný, rozsahom malý lokálny hematóm v mieste vpichu.

Pacienti boli pravidelne sledovaní v našej arytmiologickej ambulancii. V čase realizácie tejto práce bol priemerný čas sledovania pacientov po výkone $18,2 \pm 17,7$ mesiacov. S časovým odstupom troch mesiacov od výkonu malo 42 pacientov (89,4 %) s úspešne zavedeným uzáverom počas prvej kontroly realizované TEE vyšetrenie. U jednej pacientky dva mesiace po výkone v čase, kedy užívala duálnu antiagregačnú liečbu, sa vyskytlo závažné intrakraniálne krvácanie. Išlo o pacientku s veľmi vysokým tromboembolickým rizikom ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skóre 6) a súčasne aj rizikom krvácania (HASBLED skóre 4). Indikáciou na zavedenie uzáveru u danej pacientky bolo intracerebrálne krvácanie pri liečbe novými orálnymi antiagreganciami. Po tejto udalosti pacientka zostala bez akejkoľvek antiagregačnej liečby.

Troja pacienti nepodstúpili TEE vyšetrenie v časovom okne troch mesiacov od výkonu pre obmedzenia súvisiace s pandémiou koronavírusu. Dvaja pacienti z dôvodu intolerancie TEE alebo inej neschopnosti boli hodnotení len pomocou anamnézy. V sledovanom období sme ani u jedného pacienta nedokumentovali ischemickú CMP, systémovú embolizáciu ani závažné krvácanie. Počas celej doby sledovania exitovalo osem pacientov (16 %). U troch pacientov bolo príčinou úmrtia onkologické ochorenie, u jedného polymorbidného pacienta nesúviselo s uzáverom. Ďalší polymorbidný pacient v chronickom dialyzačnom programe mal pre zhoršenie stavu realizované koronarografické vyšetrenie s nálezom trojcievneho závažného koronárneho postihnutia a s odstupom šesť mesiacov od zavedenia uzáveru podstúpil kardiochirurgickú operáciu. Tento pacient kvôli obmedzeniam súvisiacim s pandémiou koronavírusu neabsolvoval plánované kontrolné TEE vyšetrenie s časovým odstupom troch mesiacov od výkonu. Echokardiografické vyšetrenie pred operáciou odhalilo stredne veľký perikardový výpotok bez znakov tamponády (**obrázok 3**). Počas operácie bolo evakuovaných 1200 ml krvavého výpotku. Predpokladáme, že príčinou perikardového výpotku bolo naliehanie uzáveru na stenu LP s jej významným stenčením a postupným pomalým presakovaním krvi do perikardu. V pooperačnom období sa stav pacienta zhoršil, CT vyšetrenie

odhalilo subtotálnu stenózu tr. coeliacus (pacient v minulosti podstúpil endovaskulárny angiologický zákrok pre aneuryzmu brušnej aorty). Napriek urgentnému endovaskulárnemu výkonu pacient exitoval. U zvyšných troch pacientov sa nám nepodarilo zistiť príčinu úmrtia.

TEE vyšetrenie ani u jedného pacienta nedokumentovalo trombus na uzávere. U jedného pacienta sa v dutine LP zistila zvýšená tendencia k zrážaniu krvi, ale bez jasne sformovaného trombu. Nezistili sme nežiaduci vplyv uzáveru na funkciu mitrálnnej chlopne alebo prietok krvi v ľavej hornej pľúcnej žile. U šiestich pacientov sme dokumentovali malý, hemodynamicky nezávažný reziduálny tok krvi okolo disku uzáveru v šírke menej ako 5 mm. Ani u jedného pacienta sme nezistili reziduálny tok krvi za lalok. V sledovanom období v tejto podskupine pacientov nedošlo ku sformovaniu trombu na uzávere (tabuľka 5).

Antikoagulačná a antiagregačná liečba

Po zavedení uzáveru počas prvých troch mesiacov boli pacienti liečení duálnou antiagregačnou liečbou, pokiaľ to stav pacienta dovoľil, prípadne pokiaľ si stav pacienta nevyžiadal inú liečbu. Ak bola poloha uzáveru počas kontrolného TEE vyšetrenia adekvátna, bez prítomnosti trombov a závažného toku krvi za lalok, pacienti po troch mesiacoch mali redukovanú duálnu antiagregačnú liečbu na monoterapiu. Pacienti s recidívou ischemickej CMP napriek adekvátnej antiagregačnej liečbe pokračovali v liečbe NOAK (tabuľka 6).

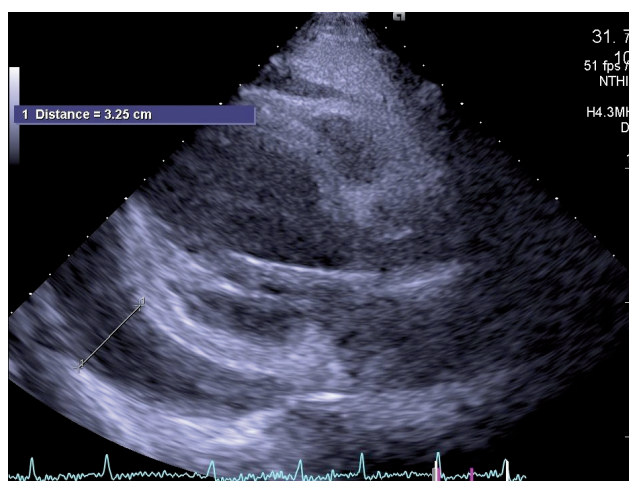
Diskusia

V štúdií prezentujeme naše skúsenosti s uzáverom uška typu Amulet so zameraním na včasné a neskoré komplikácie.

Tabuľka 5 Sledovanie pacientov po zavedení uzáveru uška ľavej predsene, prvá kontrola

Table 5 Follow-up of patients after left atrial appendage occlusion, first control

	Počet (n = 47)
Kontrola tri mesiace po výkone, n (%)	
Počet skontrolovaných pacientov	42 (89,4 %)
TEE zhodnotenie toku krvi okolo uzáveru	41 (87,2 %)
bez toku	36 (85,7 %)
1 mm tok	3 (7,1 %)
2 mm tok	1 (2,4 %)
3 mm tok	1 (2,4 %)
4 mm tok	1 (2,4 %)
TEE nerealizované	1 (2,4 %)
Počet neskontrolovaných pacientov, n (%)	7 (14,9 %)
z dôvodu nezavedenia uzáveru	2
z dôvodu úmrtia	1
z dôvodu neschopnosti	1
z dôvodu pandémie koronavírusu	3



Obrázok 3 Postupne narastajúci perikardový výpotok, transthorakálne echokardiografické vyšetrenie šesť mesiacov po výkone (so súhlasom MUDr. D. Ondušovej)

Figure 3 Progressively increasing pericardial effusion, transthoracic echocardiography 6 month after procedure (with permission MUDr. D. Ondušová)

Prvotné štúdie s katetrizačnými uzávermi uška LP sa spájali s pomerne častými periprocedurálnymi komplikáciami (7, 8). Postupná inovácia špeciálneho zdravotného materiálu, ako aj narastajúce skúsenosti prispeli významnou mierou k ich poklesu, čo sa súčasne prejavilo aj rozšírením používania uzáverov v klinickej praxi.

Príčiny potenciálnych komplikácií možno rozdeliť do troch veľkých skupín:

- komplikácie vyplývajúce z charakteru samotného uzáveru
- komplikácie vyplývajúce z anatomických variácií ušíek LP a skúseností lekára
- polymorbidný charakter indikovaných pacientov

Pre opakujúce sa diskrepancie v hodnotení úspešnosti zavedenia uzáveru, ako aj v uvádzaní komplikácií medzi jednotlivými štúdiami bol v roku 2017 vypracovaný konsenzus expertov, ktorý jasne definuje okolnosti, kedy sa výkon považuje za úspešný a uvádza presné kritériá hodnotenia jednotlivých komplikácií. Autori konsenzu uvádzajú, že výkon

Tabuľka 6 Antitrombotická liečba pred a po zavedení uzáveru

Table 6 Antithrombotic treatment before and after occlusion

Antitrombotická liečba, n (%)	Bazálne (n = 49)	Prvé tri mesiace (n = 47)	Po troch mesiacoch (n = 40)
ASA	3 (6,1)	1 (2,1)	22 (55)
klopidogrel	1 (2,0)	1 (2,1)	8 (20)
ASA + klopidogrel	2 (4,1)	39 (83)	6 (15)
NOAC	12 (24,5)	4 (8,5)	4 (10)
LMWH	29 (59,2)	1 (2,1)	0
bez liečby	2 (4,1)	1 (2,1)	0

sa považuje za technicky úspešný, ak sa dosiahne kompletne uzavretie uška bez komplikácií súvisiacich s polohovaním uzáveru a bez reziduálneho toku krvi okolo uzáveru v šírke nad 5 mm. Procedúra sa považuje za úspešnú, ak okrem dosiahnutia technickej úspešnosti sa nevyskytnú žiadne komplikácie v súvislosti s celým výkonom (12).

Periprocedurálne a včasné komplikácie

V našom súbore pacientov bol výkon úspešný počas prvej procedúry u 46 pacientov, u jedného pacienta bol úspešný až pri druhej procedúre. Celková úspešnosť bola 95,9 %. V prvom multicentrickom registri s ACP bola procedúra úspešná v 97,3 % a závažné periprocedurálne komplikácie sa vyskytli v 5 % (13). Štúdie z ostatných rokov ukazujú na pomerne vysokú úspešnosť zavedenia uzáveru, táto varíruje od 95 % do 100 % a súčasne znižujúci sa výskyt periprocedurálnych komplikácií (3 – 5 %) (14 – 18). V poslednom multicentrickom prospektívnom registri s Amuletom úspešnosť dosiahla 99 %, periprocedurálne komplikácie sa vyskytli v 3,2 % (10). V Barocelliho štúdiu, ktorá bola počtom pacientov porovnateľná s našou štúdiou (60 pacientov), bola úspešnosť 96,7 % a výskyt závažných periprocedurálnych komplikácií 3,3 % (19). Výskyt periprocedurálnych komplikácií v našom súbore pacientov bol nízky. Nedokumentovali sme žiadnu závažnú komplikáciu, zaznamenali sme jednu, nezávažnú komplikáciu. Tou bol trombus na zavádzачi, ktorý sa podarilo vtiahnuť do zavádzачa bez následných tromboembolických komplikácií. Zavedenie uzáveru u tohto pacienta bolo úspešné počas druhej procedúry pri aplikácii vysokých dávok heparínu. Najčastejším dôvodom periprocedurálnej ischemickej CMP býva práve uvoľnenie trombu formujúceho sa na pomerne širokom, 14F zavádzачi. Druhou možnosťou je uvoľnenie preexistujúceho trombu z dutiny LP, ktorý unikol pozornosti počas TEE vyšetrenia, manipuláciou v procese zavádzania uzáveru. Priebežná echokardiografická kontrola a aplikácia heparínu v adekvátnej dávke znižujú riziko CMP. V závislosti od lokalizácie trombu sa v časti prípadov darí trombus aspirovať do zavádzачa. Ak táto cesta nie je úspešná, riešením je aplikácia vysokých dávok heparínu alebo trombolytická liečba. U vysoko rizikových pacientov, alebo v extrémnych situáciách, kedy sa rozhodne o zavedení uzáveru napriek prítomnosti trombu v ušku LP, je vhodnou prevenciou CMP zavedenie cerebrálnej embolickej protekcie pred výkonom.

V celom súbore pacientov sme ani u jedného pacienta počas výkonu ani v časovom okne do siedmich dní nezaznamenali perikardový výpotok alebo tamponádu. V prvej randomizovanej štúdiu PROTECT AF s uzáverom typu Watchman sa perikardový výpotok/tamponáda popisovali v 4,2 %, ale v nasledujúcej štúdiu PREVAIL už len v 1,9 %, čo jasne svedčí o vplyve skúseností s danou procedúrou na výskyt komplikácií (20, 21). V prvom veľkom registri s uzáverom typu ACP bol výskyt perikardového výpotku/tamponády pod jedným percentom (13). K rozvoju perikardového výpotku

môže dôjsť jednak počas transseptálnej punkcie alebo počas sondovania uška vodiacim drôtom a polohovania samotného uzáveru. Takmer 90 % perikardových výpotkov sa prejavuje počas prvých 24 hodín po výkone (22). V našom súbore pacientov sme ani u jedného pacienta nezaznamenali embolizáciu uzáveru. Táto sa vo väčšine prípadov prejaví s krátkym časovým odstupom od výkonu. Literárne údaje uvádzajú výskyt embolizácie od 0,2 do 1 % (9, 13, 23). Prevenciou tejto komplikácie je adekvátne nadhodnotenie veľkosti uzáveru oproti skutočnému diametru uška a jeho správne umiestnenie.

Periférne vaskulárne komplikácie súvisiace s punkciou stehennej žily patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce periprocedurálne komplikácie, výskyt sa udáva približne v 8,6 % (24). Ich charakter sa neodlišuje od periférnych komplikácií sprevádzajúcich iné invazívne výkony, zahŕňa lokálne hematómy, arterio-venózu fistulu, pseudoaneurizmu, hlbokú žilovú trombózu a infekciu. Punkcia hlbokého žilového systému pod ultrazvukovou kontrolou významne prispieva ku zníženiu tohto typu komplikácií (25). V našom súbore pacientov sme miesto po punkcii uzatvárali „Z“ stehom. Po výkone sme veľmi sporadicky zaznamenali nezávažný, plošný hematóm.

História katetrizačných uzáverov jasne poukázala na pokles periprocedurálnych komplikácií v súvislosti s narastajúcimi skúsenosťami implantujúcich lekárov. Nové odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti, opierajúc sa o výsledky štúdií z reálnej praxe uvádzajú, že ich výskyt je v reálnej praxi vyšší ako v štúdiách podporovaných výrobcami uzáverov (1). Opačné výsledky ale priniesol doteraz najväčší register uzáverov uška LP z reálnej praxe publikovaný v roku 2020. Zahŕňal viac ako 38 000 pacientov, ktorí podstúpili zavedenie uzáveru typu Watchman počas troch rokov (2016 – 2018) v 495 centrách v USA. Úspešnosť zavedenia uzáveru bola vysoká, dosiahla 98,3 %, výkon bol predčasne ukončený alebo prerušený v 7 % pacientov. Napriek skutočnosti, že súbor tvorili starí, polymorbidní pacienti s priemerným vekom 76 rokov a CHA₂DS₂-VASc 4,6 a HASBLED 3,0 (vek aj rizikové skóre boli vyššie ako v štúdiu PROTECT AF a EWOLUTION), celkový výskyt periprocedurálnych komplikácií bol nízky, dosiahol 2,16 %. Najčastejšie sa vyskytoval perikardový výpotok s potrebou intervencie (1,39 %) a závažné krvácanie (1,25 %). Dôležitým zistením bola skutočnosť, že výskyt CMP a úmrtia boli veľmi zriedkavé (0,17 % a 0,19 %) (26). Možno predpokladať, že na pokles komplikácií mal vplyv správnejší výber indikovaných pacientov, vylepšený protokol implantácie a zvyšujúce sa skúsenosti implantujúcich lekárov, keďže register zahŕňal pacientov z posledných troch rokov.

Neskoré komplikácie

V časovom okne viac ako sedem dní od výkonu sme v našom súbore pacientov zaznamenali jedno závažné krvácanie u vysoko rizikovej pacientky dva mesiace po výkone. Išlo o intrakraniálne krvácanie pri duálnej antiagregačnej liečbe. Ukazuje sa, že antitrombotická liečba po zavedení uzáveru

nie je bez rizika. Jej potreba však vychádza z patofyziológie hojenia a prekrytia uzáveru fibrotickým tkanivom. Štúdia na psoch ukázala, že 45 dní po zavedení uzáveru bola membrána oklúdera pokrytá organizovaným neo-endokardovým tkanivom s rôznou hrúbkou, s časovým odstupom 90 dní od zavedenia uzáveru autori dokumentovali kompletne prekrytie uzáveru fibrotickým tkanivom (27).

V rozhodovacom procese o type a dĺžke antitrombotickej liečby je na prvom mieste typ uzáveru (Watchman vs. ACP/Amulet). Kým v prípade Watchmanu pacienti prechodnú dobu užívajú antikoagulačnú liečbu, v prípade ACP/Amuletu je dostatočná duálna antiagregačná liečba. Druhým činiteľom pri výbere liečby je skutočnosť, či ide o primárnu alebo sekundárnu prevenciu tromboembolických komplikácií. V prípade sekundárnej prevencie sa odporúča pokračovať v zavedenej antikoagulačnej liečbe, pričom sa preferujú NOAK. Pri výbere je potrebné zohľadniť aj riziká krvácania plynúce z antiagregačnej liečby (28). Charakter a dĺžku antitrombotickej liečby po zavedení uzáveru presnejšie definujú posledné odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2020 (1). Vzhľadom na polymorbidný charakter pacientov indikovaných na liečbu uzáverom uška LP, vytvorenie úplne jednotnej stratégie antitrombotickej liečby po výkone nie je jednoduché. Väčšina našich pacientov (76,7 %) užívala prvé tri mesiace duálnu antiagregačnú liečbu nasledovanú dlhodobou monoterapiou aspirínom alebo klopídogrelom. V prípade sekundárnej prevencie sme pokračovali v liečbe NOAK.

S časovým odstupom troch mesiacov od výkonu sa 42 pacientov (89,4 %) počas prvej kontroly podrobilo TEE vyšetreniu. Echokardiografickú kontrolu polohy uzáveru považujeme za veľmi dôležitú. Počas vyšetrenia sme nezistili ani u jedného pacienta trombus na uzávère ani hemodynamicky závažný leak. U šiestich pacientov sme zachytili reziduálny tok krvi za disk v šírke do 5 mm, ani v jednom prípade sme nedokumentovali reziduálny tok krvi za lalok.

Sformovanie trombu na uzávère sa považuje za závažný rizikový faktor vzniku CMP, literárne údaje uvádzajú až štvornásobne vyššie riziko. V štúdií PROTECT AF bol trombus zistený u 15 pacientov (3,4 %), u dvoch pacientov viedol ku vzniku CMP (29). Približne v rovnakom percente sa pozoroval trombus na uzávère aj v observačných štúdiách s ACP (30). Za rizikový faktor sformovania trombu sa považuje pozitívna anamnéza CMP, koronárne ochorenie srdca, vysoké CHA₂DS₂-VASc skóre, nízka ejekčná frakcia ľavej komory, permanentná forma FP a väčší diameter uška LP (31). Výskyt trombov v súvislosti s uzáverom sa v jednotlivých štúdiách odlišuje. Možno to vysvetliť použitím odlišných diagnostických metód (TEE a CT) a precíznosťou vyšetrovania pacientov, ako aj dĺžkou sledovania pacientov. Napríklad v štúdií EWOLUTION bol výskyt trombov v súvislosti s uzáverom pomerne nízky (2,6 %) a autori nepotvrdili súvislosť so súčasne užívanou antitrombotickou liečbou (32). Na druhej strane francúzsky register 469 pacientov s implantovanými uzávermi typu

Watchman, ACP a Amulet zistil ročný výskyt trombu na uzávère v 7,2 %, pričom tento sa vyskytoval častejšie v skupine pacientov s Amplatzovým uzáverom. Autori predpokladajú, že nižší výskyt trombov na uzávère typu Watchman môže súvisieť s prechodným užívaním antikoagulačnej a súčasne aj antiagregačnej liečby (33). Metaanalýza 30 štúdií hodnotiaca viac ako 2 000 pacientov s odstupom 1,5 mesiaca od výkonu zistila výskyt trombu na uzávère v 3,9 % (Watchman 3,4 %, ACP 4,8 % a Amulet 2 %). Dôležitým zistením metaanalýzy bola skutočnosť, že výskyt trombu na uzávère nevedol k zvýšenému výskytu iCMP a tranzitórneho ischemického ataku (TIA) (výskyt iCMP 4,9 % a TIA 2,4 %). V 95 % prípadov po pomerne krátko trvajúcej antikoagulačnej liečbe (medián šesť týždňov) došlo k rozpusteniu trombu aplikáciou nízkomolekulárneho heparínu (45 %) alebo orálnej antikoagulačnej liečby (55 %) (34). Nález trombu na uzávère predstavuje vždy veľkú dilemu. Liečba by mala byť výsledkom konsenzu celého tímu lekárov s prihliadnutím na stav a možnosti u daného pacienta.

Reziduálny tok krvi okolo uzáveru sa vyskytuje vo vyššom percente ako trombus. O niečo častejšie sa popisuje na uzávèrech typu Watchman (15 – 44 %) oproti ACP/Amuletu (1,8 – 43 %) (13, 29, 30). Dôvodom je zrejme odlišná konštrukcia uzáveru. Reziduálny tok okolo uzáveru spôsobuje turbulentné prúdenie krvi v blízkosti uzáveru, čím sa vytvárajú podmienky na vyššiu adhérenciu krvných platničiek s následnou možnosťou sformovania trombu na uzávère alebo v dutine uška LP. Malý tok krvi okolo uzáveru nedokáže trombus uvoľniť, ale tok krvi so šírkou vyše 5 mm môže viesť k uvoľneniu trombu a následnej embolizácii (29). V štúdií PROTECT AF 45 dní po zavedení uzáveru typu Watchman sa TEE vyšetrením zistil tok krvi okolo uzáveru v 41 %, ich počet časom klesal, po šiestich mesiacoch bol prítomný v 34 % a po roku v 32 %. Prítomnosť leaku nemala v štúdií dopad na klinický stav pacientov, aj keď mnohí z nich užívali warfarín dlhšie ako 45 dní po výkone. Retrospektívna analýza ukázala, že vynechanie warfarínu v prípade komunikácie menšej ako 5 mm je bezpečné a nevedie ku zvýšenému výskytu tromboembolických komplikácií (29). Detekcia toku krvi okolo uzáveru závisí do značnej miery od použitej vyšetrovacej metódy. Zlatým štandardom je síce TEE, avšak rutinne používané 2D TEE môže viesť k podhodnoteniu reziduálneho toku krvi. Viaceré štúdie poukazujú na lepšiu detekciu leakov pomocou 3D TEE a CT vyšetrenia. Kontrastné CT vyšetrenie súčasne umožňuje zhodnotiť mechanizmus vzniku reziduálneho toku krvi (35). Niekoľkoročné skúsenosti ukazujú, že leak sa časom môže meniť. Dôvodom môže byť postupné scvrknutie uška LP, progresívna remodelácia LP, meniaci sa tok krvi cez medzery v dôsledku zmeny hydratácie pacienta, ako aj zmeny srdcového rytmu (36). Príčin neúplnej oklúzie uška LP a vzniku reziduálnych tokov krvi okolo uzáveru je niekoľko. Popisuje sa podhodnotenie veľkosti uzáveru, nesprávne umiestnenie počas procedúry, významne oválny tvar ústia uška LP alebo nemožnosť uzavrieť všetky sekundárne laloky uška LP jedným

uzáverom. Skúsenosti ukázali, že väčšie nadhodnotenie uzáveru sa spája s menším výskytom leakov (16, 37). Správnosť odhadu sa zvyšuje, ak sa preprocedurálne využíva okrem TEE aj CT vyšetrenie (13, 38). Doterajšie skúsenosti ukazujú, že malé reziduálne toky krvi, pod 3 mm, si nevyžadujú riešenie. V prípade tokov krvi so šírkou viac ako 5 mm sa odporúča pokračovať v antiagregačnej alebo antikoagulačnej liečbe s častejšími TEE, prípadne aj CT kontrolami. Avšak či je šírka reziduálneho toku krvi 5 mm tou správnou hranicou, nie je v súčasnosti úplne jasné. V prípade tokov krvi v rozmedzí 3 – 5 mm rozhodnutie o potrebe antitrombotickej liečby závisí od konkrétneho rizika u daného pacienta. Možným riešením veľkých „gapov“ je ich uzavretie ďalším uzáverom (39). V súčasnosti nie je k dispozícii jednotný konsenzus riešenia reziduálnych tokov krvi okolo uzáveru.

V našej štúdii sme sledovali výskyt všetkých úmrtí a ich možnú súvislosť s uzáverom. V sledovanom období došlo k ôsmim úmrtiam. U štyroch pacientov úmrtie určite nesúviselo so zavedením uzáveru. V troch prípadoch sa nám nepodarilo zistiť príčinu úmrtia. Posledný pacient zomrel vo včasnom pooperačnom období po kardiochirurgickej operácii, pri ktorej bol súčasne evakuovaný aj pomaly narastajúci perikardový výpotok najskôr v dôsledku tlaku telesa uzáveru na stenu uška LP. U daného pacienta ale výpotok nebol dôvodom úmrtia. Príklad tohto pacienta poukazuje na dôležitosť kontrolného TEE vyšetrenia po výkone. Z dôvodu pandémie koronavírusu na jar 2020 toto u daného pacienta nebolo realizované a výpotok bol odhalený až počas predoperačných vyšetrení pred kardiochirurgickou operáciou. Mortalita v našom súbore pacientov, ako aj jej príčiny sú porovnateľné s rovnako veľkou štúdiou Barocelliho. Ten počas dvojročného sledovania pacientov dokumentoval 12 úmrtí, osem z nich bolo nekardiálnych, jeden pacient zomrel vo včasnom období po kardiochirurgickej operácii a ostatní v dôsledku zhoršenia preexistujúceho chronického srdcového zlyhania (19).

Záver

Katetrizačný uzáver uška LP je bezpečnou alternatívou antikoagulačnej liečby u pacientov s vysokým rizikom tromboembolizmu, u ktorých je antikoagulačná liečba kontraindikovaná alebo vysoko riziková. Naše skúsenosti ukazujú, že pri správnom výbere pacientov, dôkladnom dodržiavaní všetkých krokov postupnosti počas zavádzania uzáveru a starostlivej kontrole pacientov je výkon bezpečný s minimálnym výskytom periprocedurálnych, včasných aj neskorých komplikácií.

Literatúra

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 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. 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;00:1-125.
- Lewalter T, Kanagaratnam P, Schmidt B, et al. Ischaemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;16:626-630.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-759.
- Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation* 2002;105:1887-1889.
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. for the PROTECT AF Investigators. 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;374:534-542.
- Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, 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;27:2-10.
- 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. *Eur Heart J* 2020;0:1-8.
- Misikova S, Haramiova Z, Juhas S, et al. Retrospective study assessing efficacy and safety of left atrial appendage occlusion. *Bratisl Med J* 2020;121:609-618.
- Tzikas A, Holmes DR, Gafoor S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *Europace* 2017;19:4-15.
- Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *Euro Intervention* 2016;11:1170-1179.
- Berti S, Pastormerlo LE, Rezzaghi M, et al. Left atrial appendage occlusion in high-risk patients with non-valvular atrial fibrillation. *Heart*. 2016 Dec 15;102:1969-1973.
- Santoro G, Meucci F, Stolicova M, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016;11:1188-1194.

16. Kleinecke C, Park JW, Gödde M, et al. Twelve-month follow-up of left atrial appendage occlusion with Amplatzer Amulet. *Cardiol J*. 2017;24:131-138.
17. Nielsen-Kudsk JE, Johnsen SP, Wester P, et al. Left atrial appendage occlusion versus standard medical care in patients with atrial fibrillation and intracerebral haemorrhage: a propensity score-matched follow-up study. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2017;13:371-378.
18. Brachmann J, Lewalter T, Akin I, et al. Interventional occlusion of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. Acute and long-term outcome of occluder implantation in the LAARGE Registry. *J Interv Card Electrophysiol* 2019; doi.org/10.1007/s10840-019-00635-7
19. Barocelli F, Coli S, Crocamo A, et al. Left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and large prevalence of prior intracranial bleeding. *J Cardiovasc Med* 2020;21:583-591.
20. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014;312:1988-1998.
21. 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 The PREVAIL Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1-12.
22. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from PROTECTAF and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417-424.
23. Berti S, Santoro G, Brscic E, et al. Left atrial appendage closure using AMPLATZER™ devices: A large, multicenter, Italian registry. *Int J Cardiol* 2017;248:103-107.
24. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:296-304.
25. Sobolev M, Shiloh AL, Di Biase L, et al. Ultrasound guided cannulation of the femoral vein in electrophysiological procedures: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2017;19:850-855.
26. Freeman JV, Varosy P, Price MJ, et al. The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1503-1518.
27. Schwartz RS, Holmes DR, Van Tassel RA, et al. Left atrial appendage obliteration mechanisms of healing and intracardiac integration. *JACC Cardiovascular intervention* 2010; 3:380-387.
28. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-817.
29. Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, 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. *American College of Cardiology* 2012;59:923-929.
30. Saw J, Tzikas A, Shakir S, et al. Incidence and clinical impact of device-associated thrombus and peri-device leak following left atrial appendage closure with the amplatzer cardiac plug. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:391-399.
31. Dukkipati SR, Kar S, Holmes DR, et al. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Predictors, and Outcomes. *Circulation* 2018;138:874-885.
32. 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;14:1302-1308.
33. 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;71:1528-1536.
34. Lempereur M, Aminiam A, Freixa X, et al. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug and the Amulet. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;90(5):E111-E121.
35. Behnes M, Akin I, Sartorius B, et al. LAA Occluder View for post-implantation Evaluation (LOVE) - standardized imaging proposal evaluating implanted left atrial appendage occlusion devices by cardiac computed tomography Behnes et al. *BMC Medical Imaging* 2016;16:2-10.
36. Bai R, Horton RP, DiBiase L, et al. Intraprocedural and Long-Term Incomplete Occlusion of the Left Atrial Appendage Following Placement of the WATCHMAN Device: A Single Center Experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:455-461.
37. Kleinecke C, Park JW, Godde M, et al. Twelve month follow-up of left atrial appendage occlusion with Amplatzer Amulet. *Cardiol J*. 2017;24:131-138.
38. Rajwani A, Nelson AJ, Shirazi MG, et al. CT sizing for left atrial appendage closure is associated with favourable outcomes for procedural safety. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:1361-1368.
39. Hornung M, Gafoor S, Id D, et al. Catheter-based closure of residual leaks after percutaneous occlusion of the left atrial appendage. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2016;87:1324-1330.