

Δομικές Καρδιοπάθειες III: Αποκλεισμός ωτίου αριστερού κόλπου

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΡΑΪΣΑΚΗΣ¹
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΑΖΝΑΟΥΡΙΔΗΣ²
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΝΙΚΑΣ³

¹ Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Γ. Γεννηματάς", Αθήνα

² Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α "Ιπποκράτειο", Αθήνα, Ελλάδα

³ Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Π.Γ.Ν.Α Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

Λέξεις ευρετηρίου

Κολπική μαρμαρυγή, Ωτίο αριστερού κόλπου, Αντιπηκτική αγωγή

Κωνσταντίνος Ραϊσάκης

Επιμελητής Α'

Διεύθυνση επικοινωνίας

Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Γ. Γεννηματάς"
Λ. Μεσογείων 154, 15669, Αθήνα
E-mail: kraissakis@yahoo.co.uk

Ο αποκλεισμός του ωτίου του αριστερού κόλπου (ΑΩΑΚ) έχει προταθεί ως εναλλακτική της καθιερωμένης αντιπηκτικής αγωγής μέθοδος για την πρόληψη της συστηματικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ). Οι διαφορετικές συσκευές που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια φαίνεται να έχουν εφάμιλλη των αντιπηκτικών αποτελεσματικότητα στην πρόληψη θρομβοεμβολών με σημαντικά λιγότερες απώτερες αιμορραγικές επιπλοκές. Ένδειξη εφαρμογής της μεθόδου είναι ο υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος ενώ η βασική θεραπεία των ασθενών με ΜΒΚΜ παραμένει η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Σκοπό της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύντομη αναφορά στις ενδείξεις, τις επιπλοκές και τη βιβλιογραφική τεκμηρίωση της μεθόδου.

Εισαγωγή

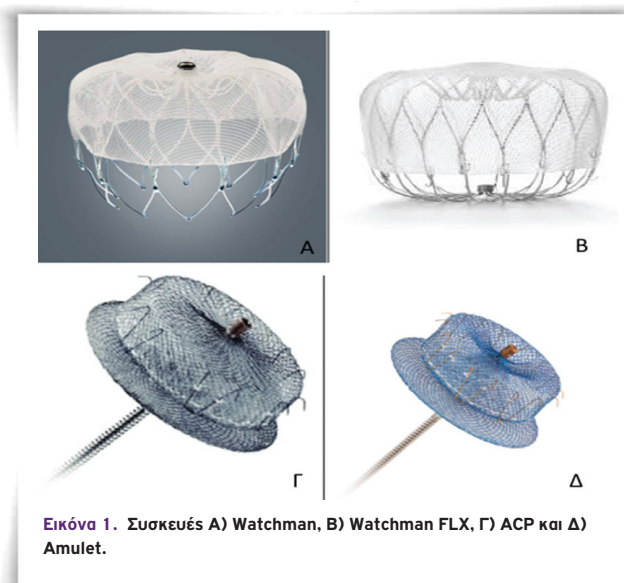
Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) σχετίζεται με επίσημα αύξηση του κινδύνου για θρομβοεμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 5 περίπου φορές. Ως κύρια εμβολογόνος εστία ενοχοποιείται το ωτίο του αριστερού κόλπου (ΩΑΚ) σε ποσοστό ως και 90% των ασθενών με μη-βαλβιδική ΚΜ (ΜΒΚΜ).^{1,2}

Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (ΑΣΑΑ) αποτελεί την τεκμηριωμένη θεραπεία πρώτης γραμμής για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΚΜ.¹ Εντούτοις, σε ιδιαίτερες ομάδες ασθενών, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών, με αποτέλεσμα, σε κάποιες περιπτώσεις, να αντενδείκνυται η χρόνια χορήγηση αντιπηκτικών. Ο αποκλεισμός του ωτίου του αριστερού κόλπου (ΑΩΑΚ) έχει προταθεί τα τελευταία χρόνια, ως εναλλακτική της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής, θεραπεία σε ΜΒΚΜ.

Συσκευές αποκλεισμού ωτίου αριστερού κόλπου

Οι σύγχρονες συσκευές ΑΩΑΚ μπορούν να ταξινομηθούν, ανάλογα με το σχεδιασμό τους, σε τρεις κατηγορίες:³

- 1) Ενδοκαρδιακές συσκευές μόνου λοβού που τοποθετούνται στον αυχένα του ΩΑΚ αποκλείοντας την επικοινωνία του με το σώμα του αριστερού κόλπου. Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι η συσκευή WATCHMAN (Boston Scientific, Malborough, MA, USA) [Εικόνα 1, Α και Β].
- 2) Ενδοκαρδιακές συσκευές τύπου λοβός – δίσκος (δίκην βρεφικής “πιπίλας”). Στην περίπτωση αυτή, εκτός από το λοβό, συνυπάρχει δίσκος που αποφράσσει την κοιλιακή πλευρά του στομίου του ωτίου. Τυπική εκπρόσωποι της κατηγορίας αυτής είναι οι συσκευές AMPLATZER Cardiac Plug (ACP) και Amulet (και οι 2 από Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) [Εικόνα 1, Γ και Δ].
- 3) Συσκευή απολίνωσης του αυχένα του ΩΑΚ με ταυτόχρονη επικαρδιακή και ενδοκαρδιακή προσπέλαση χωρίς εμφύτευση επιπρόσθετης συσκευής. Πρόκειται για τη συσκευή LARIAT (SentreHEART, Inc., Redwood City, CA, USA) της οποίας η αναλυτική περιγραφή της ξεφεύγει απ’ τους στόχους αυτής της ανασκόπησης.



Εικόνα 1. Συσκευές Α) Watchman, Β) Watchman FLX, Γ) ACP και Δ) Amulet.

Επιστημονική τεκμηρίωση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του ΑΩΑΚ

Τυχαίοποιημένες μελέτες

Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου στην πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων καθώς και η ασφάλεια της έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα σε τρεις τυχαίοποιημένες μελέτες και αρκετές μελέτες καταγραφής.

Στην μελέτη PROTECT-AF 4 707 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν είτε σε ΑΩΑΚ με τη συσκευή WATCHMAN είτε σε φαρμακευτική αγωγή με βαρφαρίνη. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο συνδυασμός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), συστηματικής εμβολής (ΣΕ) και καρδιαγγειακού/ανεξήγητου θανάτου. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν ο συνδυασμός μείζονος αιμορραγίας, περικαρδιακής συλλογής και εμβολισμού της συσκευής. Στους 18 μήνες μελέτης, η μέθοδος ήταν μη-κατώτερη της φαρμακευτικής αγωγής αναφορικά με το πρωτογενές

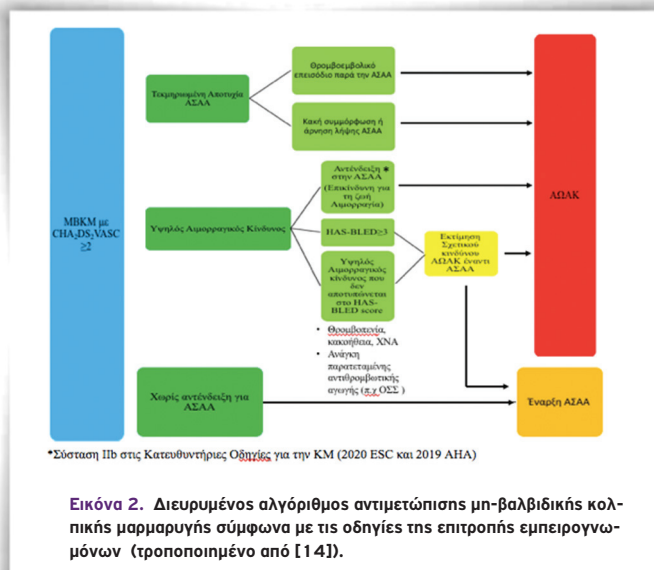
καταληκτικό σημείο. Εντούτοις, υπήρξε υψηλό ποσοστό περι-επεμβατικών επιπλοκών. Αργότερα δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης μετά από 4 έτη παρακολούθησης⁵, όπου η μέθοδος πληρούσε τα κριτήρια μη κατωτερότητας και ανωτερότητας σε ότι αναφορά την αποτελεσματικότητα αλλά και τα κριτήρια μη κατωτερότητας αναφορικά με την ασφάλεια. Σημειώτέο ότι η καρδιαγγειακή και συνολική θνητότητα ήταν μικρότερη στο σκέλος του ΑΩΑΚ.

Η μελέτη PREVAIL σχεδιάστηκε προκειμένου διερευνηθεί περαιτέρω η ασφάλεια της μεθόδου.⁶ Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των πρώιμων (<7 ημερών) επιπλοκών, που παρατηρήθηκαν στο 2.2% των ασθενών. Κριτήρια μη-κατωτερότητας επιτεύχθηκαν μόνο για το δεύτερο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας που ήταν ο συνδυασμός ΑΕΕ και ΣΕ μετά τις πρώτες 7 ημέρες.

Η μελέτη PRAGUE-17 τυχαίοποίησε 402 ασθενείς με ΜΒΚΜ, που είχαν τουλάχιστον μέτριο θρομβωτικό και μέτριο αιμορραγικό κίνδυνο (CHA₂DS₂-VASc >4.7 και HAS-BLED 3), σε ΑΩΑΚ (Amulet, Watchman, Watchman-FLX) ή απευθείας δρών αντιπηκτικό φάρμακο (Direct Oral Anti Coagulation.- DOAC). Η μέθοδος πέτυχε κριτήρια μη-κατωτερότητας για το σύνθετο καταληκτικό σημείο που ήταν ο συνδυασμός ΑΕΕ, ΣΕ, καρδιαγγειακού θανάτου, αιμορραγίας και περι-επεμβατικών επιπλοκών.⁷

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των τριών διαθέσιμων τυχαιοποιημένων μελετών με 1516 ασθενείς, ερευνήθηκε ο ρόλος του ΑΩΑΚ σε σύγκριση με την φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με ΜΒΚΜ.⁸ Παρατηρείται σημαντική μείωση των αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων ($p=0.002$), των μείζονων μη-σχετιζομένων με την επέμβαση αιμορραγιών ($p<0.001$), των καρδιαγγειακών ($p=0.03$) και συνολικών θανάτων ($p=0.04$). Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια και τις συνολικές αιμορραγίες. Μετά την επέμβαση οι ασθενείς έλαβαν σε ποσοστό 78% αντιπηκτική αγωγή ενώ σε ποσοστό 22% έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (AAA).

Μελέτες καταγραφής



Εικόνα 2. Διευρυμένος αλγόριθμος αντιμετώπισης μη-βαλβιδικής κοιλιακής μαρμαρυγής σύμφωνα με τις οδηγίες της επιτροπής εμπειρογνομώνων (τροποποιημένο από [14]).

Στη μελέτη EWOLUTION 1025 ασθενείς με ΜΒΚΜ και αντένδειξη στα αντιπηκτικά έλαβαν συσκευή Watchman και εν συνεχεία ΑΑΑ ή καθόλου αντιθρομβωτική αγωγή. Στον ένα χρόνο παρακολούθησης το ποσοστό εμφάνισης ΑΕΕ ήταν 1.1 % (έναντι 7.2% της πρόβλεψης απ' το CHA2DS2-VASc score) ενώ το ποσοστό των μη σχετιζόμενων με την επέμβαση αιμορραγιών ήταν 2.3%.⁹

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της συσκευής ACP ερευνήθηκε σε μια μελέτη καταγραφής 1047 ασθενών. Το ποσοστό επιτυχίας της μεθόδου ήταν 97.3%, ενώ περι-επεμβατικές

επιπλοκές παρουσιάστηκαν σε ποσοστό 4.3%. Η ετήσια εμφάνιση συστηματικής θρομβοεμβολής και μείζονος αιμορραγίας ήταν αντίστοιχα 2.3% και 2.1%, σημαντικά μειωμένα σε σύγκριση με τα ποσοστά που προέβλεπαν οι σχετικοί αλγόριθμοι εκτίμησης κινδύνου.¹⁰

Υψηλό ποσοστό επιτυχίας εμφύτευσης παρατηρήθηκε και στη μελέτη καταγραφής της δεύτερης γενιάς των συσκευών Amplatzer (Amulet).¹¹ Οι ασθενείς με ΜΒΚΜ είχαν αντένδειξη στη λήψη αντιπηκτικών ή είχαν ιστορικό μείζονος αιμορραγίας. Το ποσοστό εμφάνισης ΑΕΕ στον 1ο χρόνο παρακολούθησης ήταν 2.9% (έναντι 4.2% της πρόβλεψης). Μείζονες αιμορραγίες παρουσιάστηκαν σε ποσοστό 10.3% κυρίως λόγω του υψηλού ποσοστού περιεπεμβατικών αιμορραγιών (3.2%).

Αποκλεισμός ωτίου αριστερού κόλπου στην καθ' ημέρα κλινική πράξη

Ενδείξεις

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρείας για την ΚΜ, ο ΑΩΑΚ μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με αντένδειξη στη μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικών (ένδειξη IIb).¹ Εντούτοις, το φάσμα εφαρμογών της μεθόδου μπορεί να διευρυνθεί, όπως προκύπτει από την πρόσφατη δημοσίευση των συστάσεων της αρμόδιας επιτροπής εμπειρογνομώνων 3 και αποτυπώνεται σχηματικά στην **Εικόνα 2**.

Θρόμβωση της συσκευής και μετεπεμβατική αντιθρομβωτική αγωγή

Το ποσοστό σχηματισμού θρόμβου σχετιζόμενου με τη συσκευή κυμαίνεται μεταξύ 2 και 4% στις περισσότερες μελέτες και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη εμφάνισης ΑΕΕ και ΣΕ.^{12,13} Κατά συνέπεια κρίνεται απαραίτητη η μετεπεμβατική αντιθρομβωτική αγωγή ενώ το σχήμα και η διάρκεια αυτής βρίσκονται υπό μελέτη. Στον **Πίνακα 1** περιγράφονται οι συστάσεις της επιτροπής εμπειρογνομώνων για την αντιθρομβωτική αγωγή μετά τον ΑΩΑΚ.³

Πίνακας 1.	
Αντιθρομβωτική αγωγή μετά από αποκλεισμό ωτίου αριστερού κόλπου.	
Κλινικό σενάριο και θεραπευτική προσέγγιση	Σύσταση Επιτροπής
Ασπιρίνη 75-325 mg/ημέρα (φόρτιση 300-500 mg) επ' αόριστο μετά την επέμβαση	Πρέπει να γίνει
Σε χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου ασθενείς που λαμβάνουν συσκευή Watchman, χορήγηση Βαρφαρίνης (INR 2-3) για 45 μέρες και στην συνέχεια κλοπιδογρέλη για 6 μήνες. Σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ασθενείς δεν χορηγείται βαρφαρίνη	Πρέπει να γίνει
Σε ασθενείς που λαμβάνουν συσκευή Watchman τα απευθείας δρώντα αντιπηκτικά μπορεί να αποτελέσουν εναλλακτική της βαρφαρίνης λύση	Μπορεί να γίνει
Σε ασθενείς με αντένδειξη στα από του στόματος αντιπηκτικά που λαμβάνουν συσκευή Watchman, χορηγείται κλοπιδογρέλη 75 mg/ημέρα για 1-6 μήνες (φόρτιση 300-600mg)	Μπορεί να γίνει
Σε ασθενείς που λαμβάνουν συσκευή Amplatzer χορηγείται κλοπιδογρέλη 75mg/ημέρα (φόρτιση 300-600mg)	Μπορεί να γίνει
Η βραχυχρόνια χορήγηση ενός μόνου αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να αποτελέσει εξατομικευμένη λύση	Μπορεί να γίνει

Η διάγνωση της θρόμβωσης γίνεται με διοισοφάγιο υπερηχογράφημα (ΔΟΥ) ή αξονική τομογραφία καρδιάς (ΑΤΚ) 6 έως 12 εβδομάδες μετά την επέμβαση, ενώ προγνωστικούς δείκτες φαίνεται να αποτελούν το χαμηλό κλάσμα εξώθησης, το ευρύ στόμιο του ωτίου, η βαθιά εμφύτευση της συσκευής και το ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου.¹⁴

Διαρροές περίξ της συσκευής

Διαρροές περίξ της συσκευής λόγω ατελούς αποκλεισμού του ωτίου του αριστερού κόλπου φέρνουν σε επικοινωνία το ωτίο, και κατ'επέκταση τους θρόμβους εντός αυτού, με τη συστηματική κυκλοφορία. Παρατηρούνται σε ποσοστό 12% ως

41% για τη συσκευή Watchman και 1.8% ως 13% για τις συσκευές ACP/Amulet. Διαρροές <5 χιλ. συνήθως κλείνουν αυτόματα. Μεγαλύτερες διαρροές εντοπίζονται με ΔΟΥ ή ΑΤΚ και μολονότι δεν φαίνεται να συσχετίζονται με κλινικά θρομβοεμβολικά συμβάντα έχει προταθεί η θεραπεία τους με τη χορήγηση μακρόχρονης αντιπηκτικής αγωγής ή την εκ νέου σύγκλιση.¹⁵

Μελέτες εν εξελίξει

Μια σειρά τυχαιοποιημένων μελετών βρίσκονται σε εξέλιξη:

- Η μελέτη Amulet IDE θα συγκρίνει τη συσκευή Watchman με τη συσκευή Amulet.
 - Η συσκευή Amulet θα συγκριθεί έναντι της φαρμακευτικής αγωγής στη μελέτη STROKE-CLOSE.
 - Η μελέτη ASAP-TOO θα συγκρίνει τον ΑΩΑΚ με τη συσκευή Watchman έναντι της μονής ή διπλής AAA σε ασθενείς με αντένδειξη στην από του στόματος αντιπηκτική αγωγή.
- Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κατάλυση ΚΜ θα τυχαιοποιηθούν σε σκέλος ΑΩΑΚ και σκέλος φαρμακευτικής αγωγής με τα απευθείας δρώντα αντιπηκτικά φάρμακα στη μελέτη OPTION.
- Η μελέτη SAFE-LAAC θα συγκρίνει τη διπλή AAA για 1 έναντι 6 μηνών μετά τον ΑΩΑΚ και τέλος, η βραχείας διάρκειας αγωγή με τα νεότερα αντιπηκτικά μετά από ΑΩΑΚ θα συγκριθεί με τη βραχεία διπλή AAA στη μελέτη ANDES.

Συμπεράσματα

Ο ΑΩΑΚ αποτελεί μία υποσχόμενη, εναλλακτική προσέγγιση πρόληψης θρομβοεμβολιακών επεισοδίων σε ασθενείς με ΜΒΚΜ και υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο ή αντένδειξη στη χρόνια λήψη αντιπηκτικών. Η δημοσίευση σημαντικών κλινικών μελετών, που θα ερευνηθούν περαιτέρω την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μεθόδου σε συνδυασμό με τη αυξανόμενη εμπειρία στις τεχνικές εμφύτευσης των συσκευών πιθανώς να αναβαθμίσουν τις ενδείξεις εφαρμογής της μεθόδου στο άμεσο μέλλον.

Βιβλιογραφία

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
2. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):755-9
3. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrola J, Camm AJ, Lip GYH, Fauchier L, Betts TR, Lewalter T, Saw J, Tzikas A, Sternik L, Nietlispach F, Berti S, Sievert H, Bertog S, Meier B; ESC Scientific Document Group. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. *Europace*. 2019 Aug 31:euz258.
4. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al.; 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(9689):534-42
6. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al.; PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312(19): 1988-98
6. Holmes DR Jr, 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):1-12.
7. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al.; PRAGUE-17 Trial Investigators. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(25): 3122-3135.
8. Turagam MK, Osmancik P, Neuzil P, Dukkipati SR, Reddy VY. Left Atrial Appendage Closure Versus Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(23):2795-2797
9. Boersma LV, Ince H, Kische S, et al.; EWOLUTION Investigators. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*. 2017;14(9):1302-1308
10. 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. *EuroIntervention*. 2016;11(10):1170-9.
11. Landmesser U, Tondo C, Camm J, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: one-year follow-up from the prospective global Amulet observational registry. *EuroIntervention*. 2018;14(5): e590-e597
12. Alkhouli M, Busu T, Shah K, Osman M, Alqah-tani F, Raybuck B. Incidence and Clinical Impact of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(12):1629-1637.
13. Dukkipati SR, Kar S, Holmes DR, et al. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Predictors, and Outcomes. *Circulation*. 2018;138(9):874-885
14. Cruz-González I, Trejo-Velasco B. Percutaneous left atrial appendage occlusion in the current practice. *Kardiol Pol*. 2021 Mar 25;79(3):255-268.
15. Sahore A, Della Rocca DG, Anannab A, et al. Clinical Implications and Management Strategies for Left Atrial Appendage Leaks. *Card Electrophysiol Clin*. 2020;12(1):89-96.