

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Marian Burysz

Assessment of the effectiveness of procedures closing the left atrium appendage in thromboembolism prophylaxis in a group of patients at increased risk of stroke

Promotor: Dr hab. n. med. Radosław Litwinowicz

Pracę będzie wykonana w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i
Transplantologii

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. n. med. Bogusław Kapelak

Kraków, 2021 rok

Chciałbym serdecznie podziękować promotorowi Panu Dr hab. n.med. Radkowi Litwinczowiczowi za nieocenioną pomoc udzieloną w trakcie przygotowywania pracy doktorskiej, profesjonalizm, cierpliwość, wyrozumiałość i zaangażowanie.

Pragnę również podziękować mojej rodzinie a w szczególności mojej żonie Aleksandrze, której wsparcie dawało mi siłę w trudnych chwilach, a wiara we mnie motywowała do działania

Spis treści

1. Wstęp
2. Cel
3. Materiał i Metody
4. Analiza statystyczna i zagadnienia etyczne
 - 4.1. Analiza statystyczna
 - 4.2. Zagadnienia etyczne
5. Wykaz prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej
 - 5.1. Percutaneous left atrial appendage closure using the LAmbre device. First clinical results in Poland.
 - 5.2. Causes of death and morbidity in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion.
 - 5.3. Endocardial versus epicardial left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation : Midterm follow-up.
6. Omówienie cyklu publikacji
7. Podsumowanie wyników
8. Wnioski
9. Streszczenie w języku polskim
10. Streszczenie w języku angielskim
11. Spis Piśmiennictwa
12. Oświadczenie współautorów
 - 12.1. Percutaneous left atrial appendage closure using the LAmbre device. First clinical results in Poland.
 - 12.2. Causes of death and morbidity in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion.
 - 12.3. Endocardial versus epicardial left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation : Midterm follow-up.

1. Wstęp

Migotanie przedsionków (*ang. atrial fibrillation - AF*) jest najczęstszą arytmią serca, która występuje u około 2-4% populacji. Częstość występowania migotania przedsionków wzrasta wraz z wiekiem, a liczba nowych przypadków AF będzie systematycznie wzrastała wraz ze starzejącym się społeczeństwem. Dane epidemiologiczne wskazują, że co czwarta osoba po 55 r.ż. zachoruje na migotanie przedsionków. AF często współwystępuje z chorobami sercowo-naczyniowymi takimi jak nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca czy wady zastawkowe serca. Migotanie przedsionków również często występuje z innymi chorobami jak cukrzyca, niewydolność nerek, obturacyjny bezdech senny czy choroby spichrzeniowe. Występowanie AF może prowadzić do niewydolności serca, osłabienia funkcji poznawczych, depresji czy pogorszenia jakości życia.

Jednak najczęstszym a jednocześnie najgroźniejszym powikłaniem AF są zmiany zakrzepowo-zatorowe w tym udary niedokrwienne mózgu. Szacuje się, że AF zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu 5 - krotnie, a co piąty ze wszystkich udarów niedokrwiennych jest skutkiem tej arytmii. Należy również podkreślić, że udary niedokrwienne spowodowane przez migotanie przedsionków mają gorszy przebieg kliniczny i częściej prowadzą do zgonu pacjenta.

Głównym źródłem zatorów w AF jest część serca zwana uszkiem lewego przedsionka (*ang. left atrial appendage - LAA*), gdzie powstaje ponad 90% skrzeplin odpowiedzialnych za udar niedokrwienny. Spowodowane jest to trzema czynnikami. Pierwszy czynnik wynika z budowy anatomicznej uszka. LAA jest ślepo zakończonym uchyłkiem zbudowanym z mięśniówki o beleczkowatej strukturze. Kolejnym czynnikiem jest nieprawidłowy skurcz przedsionków (<300/min), który powoduje zaburzenia hemodynamiczne, brak efektywnego skurczu i miejscowy stan zapalny. Trzecim czynnikiem jest miejscowy stan nadkrzepliwości

występujący wewnątrz LAA. Wymienione czynniki zwiększają ryzyko powstania skrzepliny, która przedostając się do układu krążenia staje się materiałem zatorowym.

Ryzyko zakrzepowo-zatorowe u pacjentów z AF można ocenić poprzez zastosowanie skali CHA₂DS₂VASc-score. Skala CHA₂DS₂VASc-score jest akronimem na który składają się następujące czynniki: C - congestive heart failure, hypertension, A - age ≥ 75 ($\times 2$), D - diabetes, stroke ($\times 2$), V - vascular disease, A - age 65–74, S - sex category]. Za każdy czynnik ryzyka przyznawany jest 1 punkt. Wyjątek stanowi przebyty udar niedokrwienny/przemijający udar niedokrwienny oraz wiek ≥ 75 lat, za które przyznawane są 2 punkty. Im wyższy wynik sumaryczny skali CHA₂DS₂VASc-score tym wyższe ryzyko zakrzepowo-zatorowe.

Ryzyko zakrzepowo-zatorowe można zmniejszyć stosując doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. Oral Anticoagulants - OAC), które są rekomendowane u pacjentów z AF. Leki przeciwkrzepliwe możemy podzielić na dwie główne grupy: leki z grupy antagonistów witaminy K (ang. vitamin K antagonist – VKA) oraz bezpośrednio doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (ang. direct oral anticoagulants – DOAC). Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z roku 2020 dotyczących diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowanych we współpracy z Europejskim Towarzystwem Kardio-Torakochirurgicznym zaleca stosowanie OAC w zapobieganiu udarów mózgu u chorych z AF z wynikiem ≥ 2 pkt u mężczyzn lub ≥ 3 pkt u kobiet w skali CHA₂DS₂-VASc (zalecenie I A).

Istnieje jednak duża grupa chorych, którzy nie mogą stosować doustnej terapii przeciwzakrzepowej jak np. stan po krwawieniu wewnątrzczaszkowym, współwystępujące zaburzenia krzepnięcia, małopłytkowość, tętniaki naczyń mózgowych, postępująca choroba Leśniowskiego-Crohna, żylaki przełyku, czy nawrotowe krwawienia z dolnego lub górnego

przewodu pokarmowego. Dodatkowo, u około 40% pacjentów stosujących OAC leczenie jest nieskuteczne.

Alternatywną metodą dla leczenia farmakologicznego AF mogą stanowić zabiegi przezskórne zamknięcia uszka lewego przedsionka, które polegają na wyeliminowaniu światła uszka lewego przedsionka z układu krążenia. Obecnie stosowane są dwie techniki służące do zamykania LAA: technika endokardialna oraz technika epikardialna. Endokardialne zamknięcie uszka lewego przedsionka (ang. Left Atrial Appendage Occlusion - LAAO) polega na umieszczeniu w świetle LAA dedykowanej „zatyczki” – okludera. W przypadku techniki LAAO, dostęp do LAA uzyskuje się poprzez dostęp wewnątrznaczyniowy, nakłuwając żyłę udową a następnie poprzez dostęp transeptalny umieszcza się okluder wewnątrz LAAO. Drugą, mniej popularną metodą, jest epikardialne zamknięcie uszka lewego przedsionka (ang. Left Atrial Appendage Closure- LAAC), która jest techniką hybrydową stosująca zarówno dostęp wewnątrznaczyniowy oraz dostęp nasierdziowy poprzez nakłucie worka osierdziowego. Poprzez dostęp epikardialny wprowadzany jest szew chirurgiczny zamykający od zewnątrz światło lewego przedsionka. Dzięki dotychczasowym badaniom klinicznym udowodniono skuteczność oraz bezpieczeństwo zabiegów przezskórnych zamykających LAA przez co zabiegi te zostały włączone jako alternatywne postępowanie prewencyjne w AF do wytycznych postępowania w migotaniu przedsionków w roku 2012. Od tego czasu ilość zabiegów zamykających LAA systematycznie wzrasta.

Jednak pomimo rosnącego zainteresowania zabiegami zamykającymi LAA (zarówno wśród lekarzy jak i pacjentów) o wynikach odległych leczenia w dalszym ciągu wiemy bardzo niewiele. Gwałtowny wzrost liczby wykonywanych procedur spowodował wprowadzenie na rynek medyczny nowych systemów zamykających LAA, o zmodyfikowanej budowie, które nie zostały w pełni przebadane. Nie została również

przeprowadzana szczegółowa analiza śmiertelności odległej po przezskórnym zamknięciu LAA. Kolejnym problemem, wymagającym dokładnej analizy jest porównanie skuteczności procedury zamknięcia LAA wykonywanego poprzez dostęp endokardialny (LAAO) a zabieg wykonywany poprzez dostęp epikardialny (LAAC) zarówno w obserwacji krótko jak i długoterminowej.

2. Cel

Celem rozprawy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa wykonywania przezskórnych zabiegów zamykających uszko lewego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków o podwyższonym ryzyku zakrzepowo-zatorowym.

Cele szczegółowe

- Ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności zastosowania nowego typu okludera LAmbre wśród polskiej grupy pacjentów z migotaniem przedsionków o podwyższonym ryzyku zakrzepowo-zatorowym
- Ocena śmiertelności oraz analiza przyczyn zgonów pacjentów z migotaniem przedsionków po procedurze przezskórnego zamknięcia uszka lewego przedsionka
- Analiza przyczyn chorobowości oraz przyczyn hospitalizacji pacjentów z migotaniem przedsionków po procedurze przezskórnego zamknięcia uszka lewego przedsionka
- Ocena redukcji ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z migotaniem przedsionków po procedurze przezskórnego zamknięcia uszka lewego przedsionka
- Ocena redukcji ryzyka krwawienia u pacjentów z migotaniem przedsionków po procedurze przezskórnego zamknięcia uszka lewego przedsionka

- Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa endokardialnego zamknięcia uszka lewego przedsionka (LAAO) w porównaniu do epikardialnego zamknięcia uszka lewego przedsionka (LAAC) u pacjentów z migotaniem przedsionków

3. Materiał i Metody

Pierwszym elementem cyklu badania była ocena pierwszych doświadczeń oraz skuteczności przezskórnego endokardialnego zamknięcia uszka lewego przedsionka z wykorzystaniem nowego typu okludera LAmbre (Lifetech Scientific Corp., Shenzhen, Chiny) wśród polskich pacjentów z migotaniem przedsionków. Badanie zostało przeprowadzone w sposób retrospektywny w Oddziale Kardiochirurgii Regionalnego Szpitala Specjalistycznego w Grudziądzu. Do badania włączono wszystkich 24 kolejnych pacjentów, u których wykonano zabiegi LAAO z wykorzystaniem okludera LAmbre w latach 2016 - 2018. U każdego pacjenta zostało ocenione wyjściowe ryzyko zakrzepowo-zatorowe na podstawie skali CHADS-score oraz CHA₂DS₂-VASc-score a także ryzyko krwawienia na podstawie skali HAS-BLED score. Dodatkowo u każdego pacjenta wykonano dokładne badanie fizykalne oraz zebrano pełny wywiad medyczny poparty dokumentacją medyczną, oceniono występowanie dodatkowych czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego, oceniono wskazania do wykonania zabiegu LAAO, oceniono obecność przeciwwskazań do stosowania OAC oraz zebrano szczegółowy wywiad na temat dotychczasowego leczenia przeciwzakrzepowego. U każdego pacjenta została przeprowadzona wizyta kontrolna w 3 oraz 6 miesiącu od przeprowadzenia procedury LAAO. Podczas wizyty przeprowadzono pełne badanie fizykalne, zebrano wywiad medyczny, przeprowadzono badanie echokardiograficzne, oceniono obecność przecieku do LAA oraz obecności skrzeplin na okluderze.

Drugim elementem badania była ocena śmiertelności oraz chorobowości wśród pacjentów z migotaniem przedsionków po procedurze LAAO. Dodatkowo przeprowadzono szczegółową analizę przyczyny zgonów oraz ponownych hospitalizacji po zabiegu LAAO. Badanie zostało przeprowadzone w sposób retrospektywny w Oddziale Kardiochirurgii Regionalnego Szpitala Specjalistycznego w Grudziądzu. Do badania włączono kolejno wszystkich 84 pacjentów z migotaniem przedsionków, u których wykonano zabiegi LAAO z wykorzystaniem okludera AMPLATZER Amulet (Abbott, St. Paul, Minnesota, USA) oraz okludera LAmbre pomiędzy marcem 2015 roku a grudniem 2018 roku. U każdego pacjenta zostało ocenione wyjściowe ryzyko zakrzepowo-zatorowe na podstawie skali CHADS-score oraz CHA₂DS₂-VASc-score, ryzyko krwawienia na podstawie skali HAS-BLED score. Dodatkowo u każdego pacjenta wykonano dokładne badanie fizykalne oraz zebrano pełny wywiad medyczny poparty dokumentacją medyczną, oceniono występowanie dodatkowych czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego, oceniono wskazania do wykonania zabiegu LAAO, oceniono obecność przeciwwskazań do stosowania OAC oraz zebrano szczegółowy wywiad na temat dotychczasowego leczenia przeciwzakrzepowego.

Po wykonanym zabiegu LAAO w przypadku braku przeciwwskazań, zalecano stosowanie podwójnej terapii przeciwplateletowej (ang. Dual Antiplatelet Therapy – DAPT) przez 6 miesięcy (75mg / dzień aspiryny + 75 mg/dzień kłopidogrelu) a następnie dożywotnią terapię aspiryną (75 mg/ dzień). U każdego pacjenta została przeprowadzona wizyta kontrolna w 3 oraz 6 miesiącu od przeprowadzenia procedury LAAO. Podczas wizyty przeprowadzono pełne badanie fizykalne, zebrano wywiad medyczny, przeprowadzono badanie echokardiograficzne, oceniono obecność przecieku do LAA oraz oceniono obecności skrzeplin na okluderze. Następnie przeprowadzono telefoniczną wizytę w 12, 24, 36 oraz 42 miesiącu od procedury.

Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane według kryteriów Monachijskich dotyczących procedur zamknięcia LAA (Tzikas A, Holmes DR Jr, 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). Do zdarzeń niepożądanych zaliczono: zgon pacjenta (zgon podczas procedury; zgon okołozabiegowy; zgon odległy z przyczyn kardiologicznych; zgon odległy z przyczyn niekardiologicznych), epizod zakrzepowo-zatorowy (udar niedokrwienny mózgu; przemijające niedokrwienie mózgu (ang. transient ischaemic attack –TIA); zatory obwodowe), epizod ciężkiego krwawienia. Definicja ciężkiego krwawienia została oparta na podstawie skali Bleeding Academic Research Consortium, do którego zaliczono typ 3a krwawienia. We wszystkich zgonach ustalono bezpośrednią przyczynę śmierci oraz czas jaki upłynął od procedury LAAO. Dodatkowo jako zdarzenie niepożądane została włączona każdorazowa hospitalizacja pacjenta wraz z określeniem przyczyny hospitalizacji.

Redukcja epizodów zakrzepowo-zatorowych została oceniona poprzez porównanie rzeczywistej ilości incydentów zakrzepowo-zatorowych do zakładanego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych na podstawie skali CHA₂DS₂-VASc-score, które zostało obliczone indywidualnie u każdego pacjenta. Następnie policzono średnie ryzyko zakrzepowo-zatorowe dla całej grupy badawczej. Rzeczywista częstość epizodów zakrzepowo-zatorowych została podzielona poprzez ilość zaobserwowanych epizodów zakrzepowo-zatorowych przez zsumowaną liczbę lat obserwacji wszystkich pacjentów a następnie otrzymany rezultat został pomnożony przez 100.

Redukcję ilości epizodów zakrzepowo-zatorowych obliczono w następujący sposób: od zakładanej częstości epizodów zakrzepowo-zatorowych (wyrażoną w %) odjęto rzeczywistą częstość epizodów zakrzepowo-zatorowych (wyrażoną w %) a następnie otrzymany wyniki podzielono przez zakładaną częstość epizodów zakrzepowo-zatorowych (wyrażoną w %).

Redukcję częstości występowania krwawień wykonano w ten sam sposób: rzeczywista ilość krwawień została podzielona poprzez zsumowaną liczbę lat obserwacji wszystkich pacjentów a otrzymany wynik pomnożono przez 100. Następnie wynik ten porównano z szacowaną ilością krwawień na podstawie skali HAS-BLED score wykorzystując równanie: zakładana ilość krwawień (wyrażona w %) odjąć rzeczywistą częstość krwawień (wyrażoną w %) a otrzymany wynik podzielono poprzez zakładaną ilość krwawień (wyrażoną w %). Przedstawione kalkulecje zostały opracowane na podstawie pracy Freixa i współautorów (*Freixa X, Gafoor S, Regueiro A, Cruz-Gonzalez I, Shakir S, Omran H, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Left Atrial Appendage Occlusion in Patients Aged <75 to >= 75 Years. The American journal of cardiology. 2016;117(1):84-90.*).

Trzecim elementem było badanie retrospektywne porównujące wyniki leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków pomiędzy pacjentami u których wykonano endokardialne zamknięcie uszka lewego przedsionka a pacjentami u których wykonano epikardialne zamknięcie uszka lewego przedsionka. Badanie zostało przeprowadzone w sposób retrospektywny w dwóch ośrodkach: pierwszą grupę stanowiła 84 kolejno operowanych pacjentów u których wykonano zabieg LAAO z wykorzystaniem okluderów AMPLATZER Amulet oraz LAmbre w Oddziale Kardiochirurgii Regionalnego Szpitala Specjalistycznego w Grudziądzu oraz 139 pacjentów kolejno operowanych pacjentów u których wykonano zabieg LAAC z wykorzystaniem systemu LARIAT (SentreHEART Inc, Redwood, CA, USA) w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Pozyskiwanie danych pacjentów zostało ujednolicone w obu ośrodkach i obejmowało podstawowe dane demograficzne, choroby współistniejące, ryzyko zakrzepowo-zatorowe (skala CHADS₂ score i CHA₂DS₂-VAS score) oraz ryzyko krwawienia na podstawie skali HAS-BLED score. Następnie wykonano case-control matching przyjmując wynik CHA₂DS₂-VAS score jako zmienną kontrolną. W

wyniku zastosowanej działania uzyskano 55 sparowanych par dla obu grup badawczych. Celem oceny pooperacyjnego przecieku wykorzystano wyniki echokardiografii przezprzelykowej wykonanej w 30 dniu od procedury zamknięcia LAA. Obecność przecieku zdefiniowano jako obecność fali wynoszącej < 3 mm. W grupie pacjentów LAAO zalecono stosowanie DAPT przez 6 miesięcy (75mg / dzień aspiryny + 75 mg/dzień kłopidogrelu) a następnie dożywotnią terapię aspiryną (75 mg/ dzień). W grupie LAAC zalecono stosowanie dożywotnie aspiryny w dawce 150mg/ dzień. Wizyty kontrolne w szpitalu zostały wykonane dodatkowo w 3 oraz 6 miesięcy od procedury. Kolejne wizyty kontrolne zostały wykonane telefonicznie w 12, 24, 36 oraz 42 miesiącu od procedury. W ocenie zdarzeń niepożądanych zastosowano kryteria Monachijskie, które zostały szczegółowo opisane powyżej. Analiza redukcji powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwawień została również przeprowadzona na podstawie pracy Freixa i współpracowników, której metodologia również została opisana powyżej.

4. Analiza statystyczna i zagadnienia etyczne

4.1. Analiza statystyczna

W analizie statystycznej zmiennych ilościowych stosowano test Shapiro-Wilk dla sprawdzenia normalności rozkładu w grupach. W przypadku stwierdzenia rozkładu normalnego wartości oznaczanych parametrów przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej \pm odchylenia standardowego. Porównania pomiędzy grupami wykonywano przy pomocy testu t-Studenta. Wartości mierzonych parametrów w grupach bez rozkładu normalnego przedstawiono przy pomocy mediany \div kwartyłu dolnego oraz górnego. Dla grup nie spełniających warunków rozkładu normalnego stosowano test U Manna-Whitneya będący nieparametryczną alternatywą testu t-Studenta dla prób niezależnych. Do analizy zmiennych jakościowych w poszczególnych grupach użyto testu Chi^2

Pearsona. Celem oceny przeżycia w zależności od czasu zabiegu zastosowano test Kaplan-Meiera. Dobieranie pacjentów zostało wykonane na podstawie case-control matching przyjmując wynik CHA₂DS₂-VAS score jako zmienną kontrolną. Za wartość statystycznie istotną (p – value) przyjęto wartość $p < 0,05$. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem programu statystycznego Statistica wersja 12.0 (StatSoft, Inc. Tulsa).

4.2. Zagadnienia etyczne

Badania wykonano w pełnej zgodności ze standardami etycznymi Kodeksu Etyki Lekarskiej oraz Deklaracji Helsińskiej. Przedstawione badania nie noszą cech eksperymentu medycznego, przezco nie wymagały opinii Komisji Bioetycznej. Badanie zostało przeprowadzone w oparciu o obowiązujące polskie przepisy prawa i Good Clinical Practice.

5. Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

Cykl pracy doktorskiej składa się z trzech prac o łącznym IF wynoszącym 5.645

1. Percutaneous left atrial appendage closure using the LAMBRE device. First clinical results in Poland.

Marian Burysz, Radosław Litwinowicz, Magdalena Bryndza, Radomir Skowronek, Wojciech Ogorzeja, Krzysztof Bartus.

Czasopismo: Postępy w Kardiologii Interwencyjnej

Szczegóły: 2019 : Vol. 15, nr 2, s. 251-254, il., bibliogr. 15 poz., abstr.

Charakt. merytoryczna: praca oryginalna

Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor ISI: 1.347

Punktacja MNiSW: 40.000

2. **Causes of death and morbidity in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion.**

Marian Burysz, Radosław Litwinowicz, Aleksandra Burysz, Wojciech Ogorzeja, Krzysztof Bartus.

Czasopismo: Kardiologia Polska

Szczegóły: 2019 : Vol. 77, nr 11, s. 1047-1054, il., bibliogr. 27 poz., abstr.

Charakt. merytoryczna: praca oryginalna

Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor ISI: 1.874

Punktacja MNiSW: 70.000

DOI: 10.33963/KP.14966

3. **Endocardial versus epicardial left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation : Midterm follow-up.**

Radosław Litwinowicz, Marian Burysz, Piotr Mazur, Bogusław Kapelak, Magdalena Bartus, Dhanunjaya Lakkireddy, Randall J. Lee, Michalina Malec-Litwinowicz, Krzysztof Bartus.

Czasopismo: Journal of Cardiovascular Electrophysiology

Szczegóły: 2021 : Vol. 32, nr 1, s. 93-101, il., bibliogr. 37 poz., abstr.

Charakt. merytoryczna: praca oryginalna

Czasopismo umieszczone na Liście Filadelfijskiej, wskaźnik Impact Factor ISI: 2.424

Punktacja MNiSW: 100.000

DOI: 10.1111/jce.14802

5.1. Percutaneous left atrial appendage closure using the LAMBRE device.

First clinical results in Poland.

Percutaneous left atrial appendage closure using the LAMBRE device. First clinical results in Poland

Marian Buryś¹, Radosław Litwinowicz², Magdalena Bryndza², Radomir Skowronek¹, Wojciech Ogorzeja¹, Krzysztof Bartus²

¹Department of Cardiac Surgery, Regional Specialist Hospital, Grudziadz, Poland

²Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Adv Interv Cardiol 2019; 15, 2 (56): 251–254

DOI: <https://doi.org/10.5114/aic.2019.86019>

Introduction

In adult populations, atrial fibrillation (AF) is the major arrhythmia and successful treatment rates are low [1]. In recent years, left atrial appendage occlusion (LAAO) has become an alternative method for stroke prevention in patients in whom oral anticoagulation (OAC) is ineffective or contraindicated or in patients with life-threatening complications [2, 3]. Previous studies have demonstrated that the LAAO procedure is safe and effective in the prevention of thromboembolic events, including in high risk patients [4–10].

In the medical market, there are a number of available devices including endocardial and epicardial devices [4, 5, 9]. However, in some cases, the anatomy of the left atrial appendage (LAA) may constitute a contraindication to implantation of these devices. The LAMBRE device is a novel system, designed especially for LAA closure when problematic morphology is present [11, 12].

Aim

Herein, we present the first use of the LAMBRE device in Poland in patients with AF.

Material and methods

A retrospective, single-center study was performed in 24 consecutive patients with non-valvular AF, who underwent LAAO with the LAMBRE device (Lifetech Scientific Corp., Shenzhen, China) between 2016 and 2018 (Figure 1). The LAMBRE occluder system was previously described [13]. LAMBRE device selection was based on operators' decision. All procedures were performed under general anesthesia. Patient characteristics are presented in Table I. The LAA anatomy was assessed with computed tomogra-

phy angiography before each procedure. Oral anticoagulation therapy was discontinued and unfractionated heparin was used during the procedure. After the procedure, aspirin (75 mg/dose/day) and clopidogrel (75 mg/dose/day) for 6 months were recommended in each patient. Leak was defined as the presence of flow from the left atrium to the LAA < 3 mm [14].

Follow-up visits, including transesophageal echocardiography, were performed at 3 and 6 months post-procedure. Data on mortality, causes of mortality and serious adverse events (SAE) were collected.

Statistical analysis

Data are expressed as mean ± standard deviation or median (interquartile range; Q1 – 25th percentile and Q3 – 75th percentile), unless otherwise stated. Categorical variables were expressed as counts and percentages.

Results

All procedures were successfully completed with no perioperative complications. The LAAO procedure or device related mortality was 0%. The mean time for the procedure was 62.92 ± 14.21 min. Eleven different sizes of occluder were implanted during the procedures, depending on the size and shape of the left atrial appendage. The choice of device size was made by the operator during the procedure based on intra-procedural transesophageal echocardiography (TEE) examination. There was a 100% success rate with no complications. No post-procedural leaks were observed. Half of the patients were discharged from hospital on the second or third day following the procedure.

The overall follow-up was 349 months. During the follow-up period, there were 4 (16.7%) deaths; 1 case with

Corresponding author:

Radosław Litwinowicz MD, PhD, Department of Heart, Vascular and Transplantology, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Prądnicka St, 31-202 Krakow, Poland, phone: +48 12 614 30 75, e-mail: litwa2@poczta.onet.pl

Received: 6.12.2018, accepted: 28.02.2019.

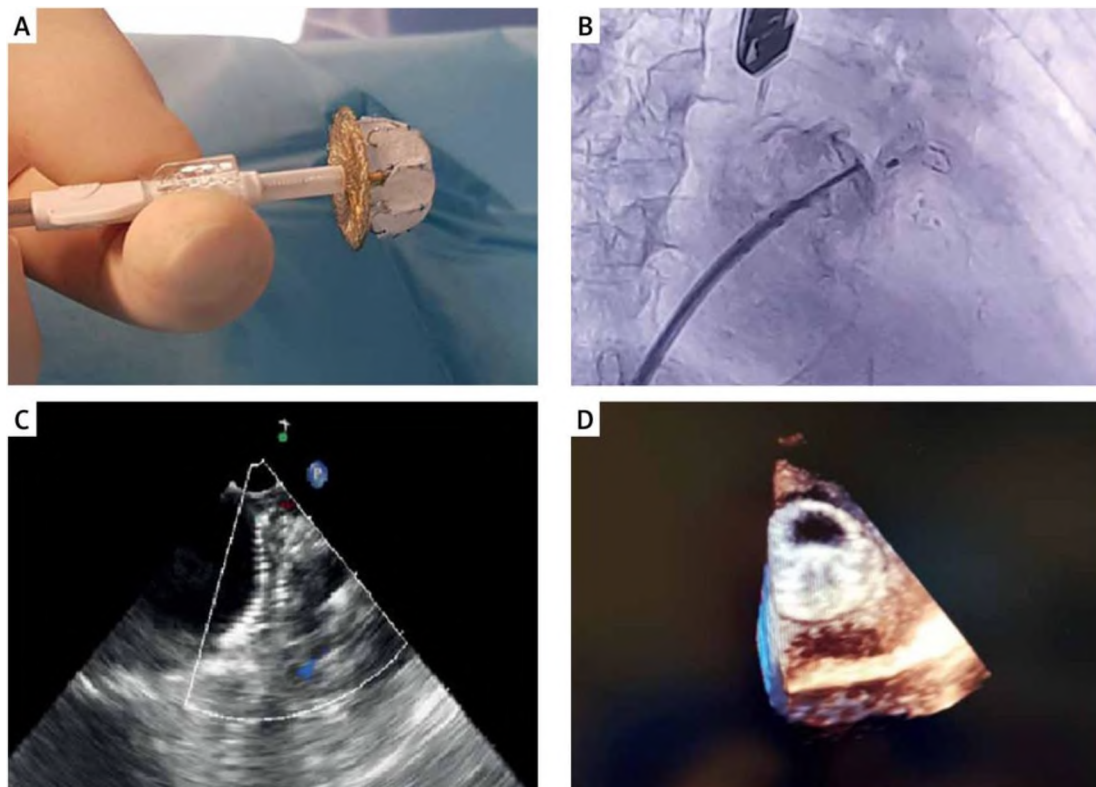


Figure 1. LAMBRE occluder connected to the sheath (A), fluoroscopy (B), transesophageal echocardiography (C) and 3D echocardiography (D) of the LAMBRE occluder after release and correctly placed in the left atrial appendage

acute exacerbation of chronic renal failure complicated by heart failure (5 months after the procedure); 1 case of out-of-hospital cardiac arrest (5 months after the procedure), 1 case of post neurosurgery complications due to cerebral artery aneurysm (15 months after the procedure) and in 1 case, the cause of death was unknown. There were no deaths connected to the procedure. Gastrointestinal bleeding were observed in 2 (8.34%) cases. There was 1 (4.17%) case of transient ischemic attack and 1 (4.17%) case of stroke, 16 and 3 months after the procedure, respectively. In both cases control TEE examination showed no device thrombus. In the remaining patients follow-up TEE showed no device thrombi or LAA leaks (Table I).

Discussion

We present the first results in Poland of the LAAO procedure with LAMBRE devices, with a 100% success rate and with no perioperative complications. From our initial experience, implantation is associated with a high success rate and good clinical outcomes.

Our results are similar to the most popular endocardial devices such as the Watchman or Amplatzer [4, 15].

Surprisingly, in our study, there was a larger number of postprocedural bleeding episodes, which were observed in 8.34% of patients, compared to other endocardial trials [4, 15]. However, in our study, patients had a very high risk of bleeding (HAS-BLED score 4) and, in more than 60% of patients, the indication for LAAO was previous bleeding episodes. Of note, all bleeding episodes were among patients who were receiving antiplatelet therapy, and none were receiving OAC.

The observed mortality rate (16.6%) was also higher than that reported in other endocardial device trials [4, 15]. However, none of the deaths were related to the procedure. Boersma *et al.* observed a 9.8% mortality rate at 12 months of observation in a Watchman device trial [4]. Importantly, all deceased patients were free of thrombus on the occluder and from postprocedural leak at 3-month and 6-month visits. Additionally, no device thrombi were observed, despite not receiving OAC, even in transient ischemic attack (TIA) and stroke patients. Similar data were obtained by Huang *et al.* [14].

The LAA morphology, including the LAA shape, ostium width and depth, plays a critical role in the choice of device. The most popular devices such as the Watchman, with its umbrella-like shape, should be avoided in

Table I. Patient characteristics (n = 24)

Parameter	Results
Age [years]:	
Mean ± SD	71.63 ± 8.17
Range	58–85
Female	33.33%
CHADS ₂ score, mean ± SD	3.46 ± 1.32
CHA ₂ DS ₂ -VASc score, mean ± SD	4.96 ± 1.46
HAS-BLED score, median (Q ₁ ; Q ₃)	4 (3; 5)
Congestive heart failure	37.5%
Hypertension	100%
Diabetes mellitus 2	37.5%
Previous stroke	54.17%
Vascular disease	54.17%
Alcoholism	4.17%
Indication for LAAO procedure:	
Gastrointestinal bleeding:	
While on NOAC	16.66%
While on VKA	20.83%
CNS bleeding:	
While on NOAC	4.17%
While on VKA	4.17%
Vitreous bleeding while on NOAC	4.17%
Respiratory tract bleeding while on VKA	4.17%
Urinary tract bleeding on NOAC	4.17%
Thrombus in LAA despite OAC	4.17%
Stroke/TIA despite OAC	37.5%
Pre-procedure anticoagulation:	
Vitamin K antagonist:	
Warfarin	33.33%
New oral anticoagulant:	
Dabigatran	41.67%
Rivaroxaban	20.83%
LMWH	4.17%
LAA measurements [mm]:	
LAA length	26.8 ± 5.8
LAA orifice diameter	23.1 ± 4.9
LAA landing zone diameter	22.9 ± 4.8
Follow-up TEE (3 months/6 months):	
Device dislodgment	0%/0%
Thrombosis in LA	0%/0%
Pericardial effusion	0%/0%
Residual flow > 3 mm	0%/0%

shallow or multilobar LAAs. The second most commonly used device, the Amplatzer ACP, should be avoided in shallow LAAs because of the relatively proximal position of LAA implantation [13]. The LAmbré device is available in a larger range of device sizes (16–36 mm) compared to the Watchman (21–30 mm) and ACP (16–34 mm) devices. It is also highly adaptive to many LAA sizes due to its smaller umbrellas with larger covers. Therefore, the larger choice of sizes and favorable device properties may make the LAmbré device more suitable for complex LAA anatomies, such as chicken wing or shallow LAA [13].

Conclusions

The LAAO procedure with the LAmbré device is associated with a high success rate and good short term clinical results.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: e1-88.
- Litwinowicz R, Konstany-Kalandyk J, Goralczyk T, et al. Dabigatran level monitoring prior to idarucizumab administration in patients requiring emergent cardiac surgery. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 45: 9-12.
- 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: 1302-8.
- Litwinowicz R, Bartus M, Ceranowicz P, et al. Stroke risk reduction after LAA occlusion in elderly patients with atrial fibrillation: long-term results. *Pol Arch Intern Med* 2018; 128: 327-9.
- Bartus K, Myc J, Bartus M, et al. Rapid left atrial appendage thrombus formation in epicardial percutaneous LAA suture ligation with LARIAT. *Adv Interv Cardiol* 2018; 14: 435-7.
- Bartus K, Litwinowicz R, Dziewierz A, et al. Coronary artery bypass grafting after left atrial appendage ligation – is anti-inflammatory treatment recommendation post LARIAT effective? *Adv Interv Cardiol* 2018; 14: 438-9.
- Litwinowicz R, Bartus M, Buryś M, et al. Long term outcomes after left atrial appendage closure with the LARIAT device – stroke risk reduction over five years follow-up. *PLoS One* 2018; 13: e0208710.
- Chen S, Chun KJ, Bordignon S, et al. Left atrial appendage occlusion using LAmbré Amulet and Watchman in atrial fibrillation. *J Cardiol* 2019; 73: 299-306.
- Litwinowicz R, Bartus M, Ceranowicz P, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in diabetes mellitus patients with atrial fibrillation: long-term results. *J Diabetes* 2019; 11: 75-82.
- Chen S, Schmidt B, Bordignon S, et al. Feasibility of percutaneous left atrial appendage closure using a novel LAmbré occluder

- in patients with atrial fibrillation: initial results from a prospective cohort registry study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018; 29: 291-7.
12. Park JW, Sievert H, Kleinecke C, et al. Left atrial appendage occlusion with lambre in atrial fibrillation: initial European experience. *Int J Cardiol* 2018; 265: 97-102.
 13. Reinsch N, Ruprecht U, Buchholz J, et al. Initial experience of percutaneous left atrial appendage closure using the LAmbré device for thromboembolic prevention. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2018; 19: 491-6.
 14. Huang H, Liu Y, Xu Y, 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: 2188-94.
 15. Landmesser U, Schmidt B, Nielsen-Kudsk JE, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study. *Eurointervention* 2017; 13: 867-76.

5.2. Causes of death and morbidity in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion.

ORIGINAL ARTICLE

Causes of death and morbidity in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion

Marian Burysz^{1*}, Radosław Litwinowicz^{2*}, Aleksandra Burysz³, Wojciech Ogorzeja¹, Krzysztof Bartuś²

¹ Department of Cardiac Surgery, Regional Specialist Hospital, Grudziądz, Poland

² Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, John Paul II Hospital, Kraków, Poland

³ Department of Thoracic Surgery and Tumors, Oncology Centre, Prof. Łukaszczyk Memorial Hospital in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland

KEY WORDS

atrial fibrillation,
left atrial appendage,
left atrial appendage
occlusion, stroke

ABSTRACT

BACKGROUND Left atrial appendage occlusion (LAAO) is a safe and effective alternative for stroke prevention in patients with atrial fibrillation (AF). However, there is little literature on the exact causes of death and adverse events during follow-up after LAAO.

AIMS The primary aim of this study was to evaluate survival free of any serious adverse events and of any-cause death in midterm follow-up. The secondary aims were to analyze causes of mortality and further hospitalization as well as adverse events, thromboembolism, and bleeding risk reduction during follow-up.

METHODS A retrospective, single-center study was performed in 84 consecutive patients with AF who underwent LAAO with endocardial occluders. The mean (SD) CHADS₂ score was 3.5 (1.1), CHA₂DS₂-VASc score, 5.0 (1.5), and HAS-BLED score, 4.4 (0.9). After LAAO, dual 6-month antiplatelet therapy and then lifelong aspirin monotherapy was recommended. Mean (SD) follow-up was 25.3 (13.2) months with an accumulated total follow-up of 174.6 patient-years.

RESULTS The annual mortality rate was 12.02%. More than half of deaths (57%) were due to noncardiovascular causes with leading malignancy. Survival at the end of the periprocedural period was 98.8%, at 3 months, 97.6%, at 6 months, 95.2%, at 12 months, 86.5%, at 18 months, 85.1%, and at 24 months, 80.6%. The average annual thromboembolic event rate was 2.87%. The most common adverse event was severe bleeding with an annual rate of 6.3% (3 cases while receiving dual antiplatelet therapy and 6 cases while receiving aspirin).

CONCLUSIONS The majority of deaths were not related to stroke in patients with AF after LAAO. Mortality in first 2 years following the procedure was predominantly from noncardiovascular causes.

INTRODUCTION More than 10 years after the first-in-man case, left atrial appendage occlusion (LAAO) continues to revolutionize the management of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) and has become, over time, a routinely performed procedure worldwide.¹⁻⁴ In 2012, the European Society of Cardiology guidelines recommended LAAO for patients with AF in whom oral anticoagulation (OAC) is contraindicated (indication IIb, level of evidence B).⁵ Recently, the indication for LAAO in some European countries was expanded to include patients in whom OAC

therapy is ineffective. Consequently, the number of LAAO procedures performed is steadily increasing each year.³

Various studies show that LAAO is associated with good short- and midterm results, even in high-risk patients.^{1,2,6-8} However, these studies mainly focus on stroke risk reduction and mortality. There are no recent analyses of the causes of death and clinical outcomes of patients undergoing LAAO.

The primary aim of this study was to evaluate survival free of any serious adverse events and of any-cause death in midterm (>2 years)

Correspondence to:
Radosław Litwinowicz, MD, PhD,
Department of Cardiovascular
Surgery and Transplantology,
Jagiellonian University,
John Paul II Hospital,
ul. Prądnicza 80, 30-001 Kraków,
Poland, phone: +48 12 614 32 03,
email: radek.litwinowicz@gmail.com
Received: July 30, 2019.

Revision accepted:
September 7, 2019.
Published online:
September 9, 2019.
Kardiol Pol. 2019; 77 (11):
1047-1054
doi:10.33963/KP.14966
Copyright by the Author(s), 2019

*MB and RL contributed equally
to this work.

WHAT'S NEW?

Previous studies on left atrial appendage occlusion (LAAO) were mainly focused on stroke risk reduction and mortality. There are no recent analyses of the causes of death and clinical outcomes of patients undergoing LAAO. Therefore, we evaluated survival free of any serious adverse events and of any-cause death in midterm follow-up after LAAO. More than half of deaths (57%) were not related to stroke but were due to noncardiovascular causes with leading malignancy. The most common adverse event was severe bleeding with an annual rate of 6.3%.

follow-up. The secondary aims were to analyze causes of mortality, further hospitalizations, adverse events, thromboembolism, and bleeding risk reduction during follow-up.

METHODS A retrospective, single-center study was performed in 84 consecutive patients with nonvalvular AF who underwent LAAO with the AMPLATZER Amulet (Abbott, St. Paul, Minnesota, United States) or The LAmbre (Lifetech Scientific Corp., Shenzhen, China) endocardial left atrial appendage (LAA) occluders between March 2015 and December 2018. All procedures were performed by 2 operators who underwent training using a simulation model that allowed the operator understand and practice the various steps of procedure using both types of occluders (AMPLATZER and LAmbre). Inclusion and exclusion criteria for the Amulet and the LAmbre LAAO procedures have been described previously.^{1,2,9} We collected data on patient demographics, medical history, stroke risk (CHADS₂ score and CHA₂DS₂-VAS score), and bleeding risk (HAS-BLED score).

Implantation procedure All patients underwent transesophageal echocardiography (TEE) 24 hours before the procedure in order to exclude the presence of thrombus in the left atrial appendage. The patients were hydrated in order to optimize atrial filling. The procedure was performed under general anesthesia and antibiotic protection (2nd generation cephalosporin) using echocardiographic-fluoroscopic fusion system, EchoNavigator (Philips Inc., Amsterdam, Netherlands). Heparin was administered in 2 doses of 100 U/kg bw: first, after the introduction of the catheter into the lumen of the superior vena cava; second, after transseptal puncture and the introduction of the catheter into the lumen of the left atrium. Mean left atrial pressure was measured, and 10 mm Hg was assumed as the value allowing for continuation of the procedure. Using contrast fluoroscopy, the left atrial appendage was visualized selectively in order to evaluate the anatomy. Angiography was performed using RAO 20°, caudal 20° and RAO 30°, cranial 10° projections. Simultaneously,

the performed actions were constantly monitored using 2-dimensional and 3-dimensional TEE. During the first stage of the procedure, this examination was particularly useful for determining the optimal site of transseptal puncture. During the subsequent stages, TEE was used to establish the dimensions of the left atrial appendage, control the implantation process, and provide ultimate confirmation that the occluder system is in the proper position. Once the implant was placed in the LAA, angiography and echocardiography were performed to check device positioning, LAA sealing and impingement on surrounding structures. A gentle tug test was performed to ensure device stability.^{1,2}

Postprocedure anticoagulation After device implantation, it was recommended to administer dual antiplatelet therapy (DAPT) for 6 months (75-mg aspirin once daily and 75-mg clopidogrel once daily) and after that lifelong aspirin monotherapy (75-mg once daily).

Follow-up Hospital follow-up visits were performed at 3 months and 6 months after the procedure. To evaluate the presence of postprocedure leak, TEE was performed in each patient. Telephone follow-up calls and analysis of hospital records were performed at 12, 24, 36, and 42 months after LAAO. Data collection and adverse event reporting were completed by the physician who performed the procedure.

Adverse events, serious adverse events, and mortality The study variables were included in a dedicated database. Adverse events were reported during follow-up visits based on the Munich LAA consensus document.¹⁰ We recorded mortality (cardiovascular, noncardiovascular, procedural, immediate procedural), thromboembolic events (stroke, transient ischemic attack [TIA], systemic embolism), and life-threatening, disabling, or major bleeding. For this study, we classified heavy bleeding as life threatening, or disabling, or major bleeding (Bleeding Academic Research Consortium type 3a bleeding). Additionally, each patient's hospitalization and cause of admission were reported as adverse events. Researchers had access to the medical records from each patient's hospitalization.

Mortality definitions were based on those included in the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document.¹¹ All deaths were reported with timing relative to the index procedure as well as the underlying causes. Mortality was classified into 3 categories: cardiovascular, noncardiovascular, and procedural. Procedural mortality was defined as mortality between implantation and hospital discharge or between implantation and day 30 of follow-up.¹⁰

TABLE 1 Baseline patient characteristics (continued on the next page)

Variable		Patients (n = 84)
Age, y	Mean (SD)	72 (8.4)
	Median (Q ₁ ; Q ₃)	73 (67; 78)
	Range	46–87
Sex, female, n (%)		36 (42.9)
CHADS ₂ score	Mean (SD)	3.5 (1.14)
	Median (Q ₁ ; Q ₃)	3 (3; 4)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Mean (SD)	5.0 (1.5)
	Median (Q ₁ ; Q ₃)	5 (4; 6)
HAS-BLED	Mean (SD)	4.4 (0.9)
	Median (Q ₁ ; Q ₃)	4 (4; 5)
Successful LAAO, n (%)		83 (98.8)
Comorbidities, n (%)		
Congestive heart failure		34 (40.5)
Hypertension		84 (100)
Type 2 diabetes mellitus		35 (41.7)
Previous stroke		33 (39.2)
Vascular disease		54 (64.3)
Alcoholism		2 (2.4)
Indication for LAAO procedure, n (%)		
Gastrointestinal bleeding		68 (57.1)
CNS bleeding		6 (7.1)
Respiratory tract bleeding		1 (1.2)
Urinary tract bleeding		2 (2.4)
Thrombus in LAA despite OAC		5 (6)
Stroke/TIA despite OAC		21 (25)
Preprocedure medications, n (%)		
Vitamin K antagonists	Total	38 (45.2)
	Acenocumarol	3 (3.6)
	Acenocumarol + ASA	1 (1.2)
	Acenocumarol + ASA + clopidogrel	1 (1.2)
	Warfarin	17 (20.2)
	Warfarin + ASA	13 (15.5)
	Warfarin + ASA + clopidogrel	3 (3.6)
DOACs	Total	43 (51.2)
	Dabigatran	18 (21.4)
	Dabigatran + ASA	2 (2.4)
	Dabigatran + ASA + clopidogrel	2 (2.4)
	Rivaroxaban	13 (15.5)
	Rivaroxaban + ASA	6 (7.1)
	Rivaroxaban + clopidogrel	2 (2.4)
Antiplatelet agents	Total	2 (2.4)
	ASA	2 (2.4)
LMWH		1 (1.2)

Thromboembolism and bleeding reduction calculation

As in our previous study,^{7,8} the efficacy of the procedure in the prevention of thromboembolic events (stroke, TIA, systemic embolism, intraventricular thrombus) was calculated by comparing the actual event rate to the event rate predicted by CHA₂DS₂-VASc score.^{5,12,13} Individual patient's annual risk was recorded and the average annual risk for the entire study population was calculated. Thromboembolism reduction was calculated as follows: (estimated percent of event rate – actual percent of event rate)/estimated percent of event rate.⁶

Bleeding reduction was assessed with the same method as stroke reduction. The total number of major bleeding events per year was compared with the number of events predicted by the HAS-BLED score¹⁴: (estimated percent of event rate – actual percent of event rate)/estimated percent of event rate.⁶

Statistical analysis Continuous variables were analyzed for normal distribution using the Shapiro–Wilk test. Data were expressed as mean (SD). Categorical variables were expressed as counts and percentages. The Kaplan–Meier analysis was performed to estimate survival over time. Statistical analysis was performed with STATISTICA 12.0 (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, United States). A 2-tailed *P* value of less than 0.05 was considered significant.

RESULTS Patient characteristics

The LAAO procedure was performed in 84 patients with a mean (SD) age of 72 (8.4) years. Patients' baseline characteristics are summarized in TABLE 1. The mean (SD) CHADS₂ score was 3.5 (1.1), mean (SD) CHA₂DS₂-VAS score was 5.0 (1.5), and mean (SD) HAS-BLED score was 4.4 (0.9). Until the procedure, 45.2% of patients were taking vitamin K antagonists, 51.2% were taking direct oral anticoagulant, 2.4% an antiplatelet agent, and 1.2% received low-molecular-weight heparin. The most common indication for LAAO was gastrointestinal bleeding which was present in 57.1% of patients.

Procedure

In 71.4% of patients (60 cases), the AMPLATZER Amulet occluder was used, and in 28.6% patients (24 cases) the LAMBRE occluder was selected. The procedure was successful in 98.8% of cases. Procedural or device-related adverse events were noted in 5 of cases (5.9%). In 1 patient with unsuccessful Amulet device implantation, iatrogenic aortic damage with tamponade occurred and was resolved with surgical intervention using a left minithoracotomy approach. During surgical intervention, the LAA was closed with an epicardial AtriClip device (AtriCure, Mason, Ohio, United States). Two patients developed tamponade 2 days after the procedure: first due to damage to the pulmonary

TABLE 1 Baseline patient characteristics (continued from the previous page)

Variable	Patients (n = 84)
Device selected, n (%)	
AMPLATZER Amulet	60 (71.4)
Lambre	24 (28.6)
LAA leak, n (%)	
Total	11 (13.1)
Residual flow <1 mm	4 (4.7)
Residual flow 1–3 mm	6 (7.1)
Residual flow >3 mm	1 (1.2)

Abbreviations: ASA, aspirin; CHADS₂, congestive heart failure, hypertension, diabetes mellitus, age ≥75 years, history of stroke or transient ischemic attack; CHA₂DS₂-VASc, congestive heart failure, hypertension, age years, diabetes mellitus, history of stroke or thromboembolism, vascular disease, age 65 to 74 years, female sex; CNS, central nervous system; DOAC, direct oral anticoagulant; HAS-BLED, hypertension, abnormal liver function, history of stroke or thromboembolism, history of bleeding, age >65 years, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and alcohol abuse; LAA, left atrial appendage; LAAO, left atrial appendage occlusion; LMWH, low-molecular-weight heparin; OAC, oral anticoagulation; TIA, transient ischemic attack

vein and second due to damage to the pericardial sac. Both cases were resolved by surgical intervention by left minithoracotomy without further consequences. There was one sudden cardiac death on day 4. There was one case of gastrointestinal bleeding on day 11. Additionally, there were 4 minor bleeding and vascular complications at the femoral access site on days 1, 2, 4, and 10 which resolved with no further complications.

Mortality and midterm survival All patients were included in the follow-up analysis. Mean (SD) follow-up was 25.3 (13.2) months with an accumulated total follow-up of 174.6 patient-years.

The time trend in mortality during follow-up and causes of death are listed in TABLE 2. A total of 21 patients (overall mortality, 21.4%) died during the follow-up period: 1 patient (1.2%) during the procedural mortality period, 11 (12.4%) due to noncardiovascular causes, and 9 patients (9.5%) due to cardiovascular causes. The annual mortality rate was 12.02%.

Survival at the end of the periprocedural period was 98.8%, at 3 months, 97.6%, at 6 months, 95.2%, at 12 months, 86.5%, at 18 months, 85.1%, and at 24 months, 80.6%. Survival estimated by the Kaplan–Meier analysis for all-cause mortality is presented in FIGURE 1.

The time trend in adverse events (including deaths) during follow-up and causes are listed in TABLE 3. The most common adverse event was gastrointestinal bleeding, reported in 9 patients (10.7%). Thromboembolic events were reported in 3 patients (3.6%). Survival estimated by the Kaplan–Meier analysis for all-cause adverse events is presented in FIGURE 2.

Thromboembolism and bleeding risk reduction During the study period, the average annual thromboembolic event rate was 2.87%. There was 1 episode of ischemic stroke (while receiving DAPT, control TEE showed no evidence

TABLE 2 Descriptive analysis of causes of death during the procedure and at various stages of follow-up

	Procedural mortality	Follow-up, months						All
		1–3	4–6	7–12	13–18	19–24	>24	
All-cause mortality								
Deaths, n (%)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	7 (8.3)	1 (1.2)	3 (3.5)	6 (7.1)	21 (21.4)
Noncardiovascular mortality								
Deaths, n (%)	0	1	0	4	1	2	4	12 (14.2)
Cause (age at death, y)	–	Gastrointestinal bleeding (74)	–	Breast cancer (69); pancreatic cancer (70); colon cancer (77); prostate cancer (52)	Middle cerebral artery aneurysm (neurosurgery complications) (65)	Liver cancer (66); gastrointestinal bleeding (78)	Intestinal obstruction (65); kidney cancer (72); transport accident commission (68); lymphoma (68)	
Cardiovascular mortality								
Deaths, n (%)	1	0	2	3	0	1	2	9 (10.7%)
Cause (age at death, y)	SCD (86)	–	Heart failure (78); AMI (68)	Heart failure (76); heart failure (80); SCD (PCI complications) (74)	–	SCD (81)	SCD (67); SCD (79)	

Abbreviations: AMI, acute myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; SCD, sudden cardiac death

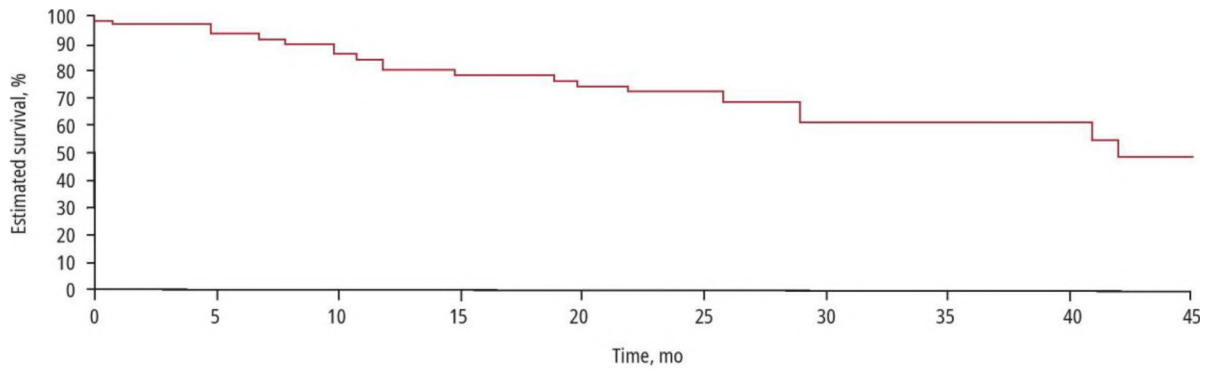


FIGURE 1 Kaplan–Meier curve for all-cause mortality in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion

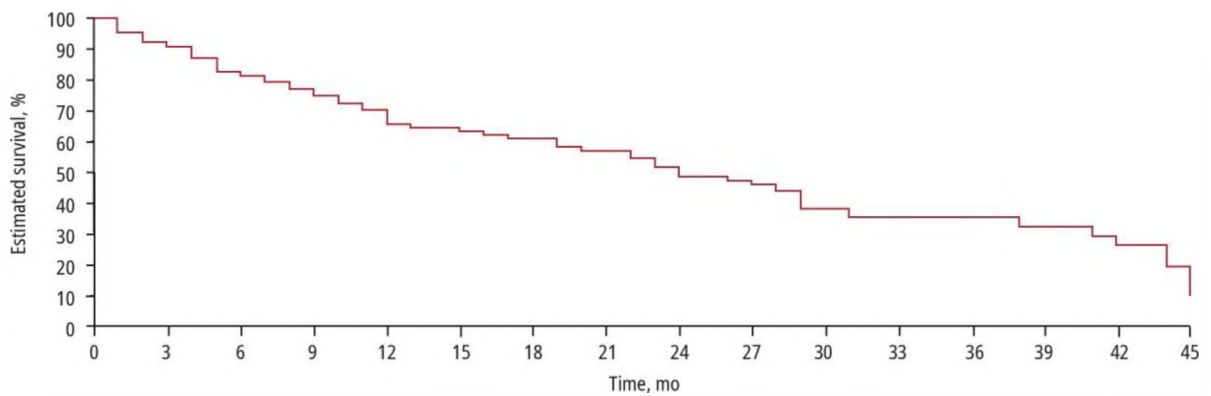


FIGURE 2 Kaplan–Meier curve for all-cause adverse events in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion

TABLE 3 Descriptive analysis of serious adverse events, including mortality, and thromboembolic events during the procedure and at various stages of follow-up

	Procedural mortality	Follow-up, months					
		1–3	4–6	7–12	13–18	19–24	>24
Cases, n (%)	2 (2.4)	8 (9.5)	9 (10.7)	14 (16.6)	9 (10.7)	10 (11.9)	12 (14.3)
Serious adverse events ^a	Death; gastrointestinal bleeding	Death; ICD implantation; gastrointestinal bleeding; epileptic seizure (2); urosepsis; CNS vascular malformation; thrombs on the occluder device	Death (2); gastrointestinal bleeding; dizziness; suicide attempt; varicose vein bleeding; cardioversion; thrombus on the occluder device	Death (7); gastrointestinal bleeding (3); hypertensive crisis; pancreatitis; cardioversion; hip surgery	Death; gastrointestinal bleeding; epileptic seizure; cardioversion	Death (3); gastrointestinal bleeding; compression fracture of the vertebrae; penile cancer; urosepsis; myocardial infraction; alcoholic intoxication	Death (6); gastrointestinal bleeding; gangrenous appendicitis; urinary tract infection; bladder cancer; sepsis
Thromboembolic events	–	–	Ischemic stroke	–	–	TIA	Pulmonary embolism

a Numbers in brackets represent the number of cases with a given adverse event.

Abbreviations: ICD, implantable cardioverter-defibrillator; others, see TABLE 1

of device thrombus, postprocedure anticoagulation was changed from DAPT to 75-mg aspirin once daily and dabigatran 150-mg twice daily, 1 episode of TIA (while receiving aspirin, control TEE showed mobile interatrial septum

with no evidence of device thrombus), 1 episode of pulmonary embolism (while receiving aspirin). Additionally, there were 2 episodes of thrombus formation on the Amplatzer Amulet device (1 case while receiving DAPT and 1 case

without DAPT) and there was no thrombus on the LAmbré device. The annual rate of severe bleeding complications was 6.3%. There were 2 cases of fatal gastrointestinal bleeding and 9 serious gastrointestinal bleeding episodes requiring hospitalization. Out of those, 6 episodes were observed in patients with gastrointestinal bleeding history on anticoagulation treatment. Estimated thromboembolic risk reduction and estimated bleeding risk reduction are presented in FIGURE 3. Surgical interventions were required in 16.6% of patients: 4.7% in perioperative period because of bleeding and vascular complications at the femoral access, 10.7% in patients with gastrointestinal bleeding treated with endoscopic management, and 1.2% was the temporary surgical supply of varicose vein bleeding. A total of 33.3% of bleeding episodes were observed in the first 6 months after LAAO.

DISCUSSION The results of our study suggest that most of the deaths after LAAO are not caused by ischemic stroke or TIA but by a noncardiovascular cause. Secondly, most hospitalization and adverse events after LAAO are not caused by thromboembolic events but due to severe bleeding. To the best of our knowledge, we present the first detailed analysis of causes of death and morbidity after LAAO.

Worldwide, AF is the most common cardiac arrhythmia with low rates of successful long-term treatment.^{8,15} Atrial fibrillation is independently associated with a 1.5- to 2-fold increased risk of all-cause mortality and morbidity.⁵ Oral anticoagulation significantly reduces the risk of death and stroke but may be associated with severe or life-threatening complications.¹⁶ Despite OAC, there is still a significant risk of death (approximately 5% per year),

with stroke being the cause of almost 10% of all deaths.¹⁷ In clinical trials with 2 years of follow-up, death was also the most frequent adverse event in anticoagulated patients.¹⁷⁻¹⁹

Patients with contraindications to OAC would seem to be the most likely candidates to benefit from LAAO, but may have a higher comorbidity profile and higher mortality rate that may temper the long-term benefits of LAAO.²⁰ In clinical registries of LAAO, the reported mortality rate was 8.4% for the Amulet device²¹ and 9.8% for the Watchman device.²⁰ In clinical trials with long-term data, all-cause mortality has been reported as 10.9% for endocardial devices and 5.5% for epicardial devices.^{8,22} In our study, 1-year mortality was 13.1%, which may be perceived as high, with overall mortality of 21.4% at 2 years of follow-up. However, higher observed mortality was associated with several clinical factors. First of all, our patients had multiple comorbidities as evidenced by a higher CHA₂DS₂-VAS score (mean, 5.0) and higher HAS-BLED score (mean, 4.4) compared with other LAAO clinical trials.^{7,8,20-23} In our study, most of the patients were older, with a mean age of 72 years, 69% had a history of severe bleeding, of whom 7.8% had central nervous system bleeding, 39% had a history of previous ischemic stroke, 40% had heart failure, 64% had evidence of vascular disease, 41% had diabetes mellitus, 100% had hypertension, and 2.4% were addicted to alcohol. Additionally, in our study, more than half of deaths (57%) were due to noncardiovascular causes with malignancy being the leading cause of death. Other LAAO clinical registries reported rates of noncardiovascular causes of death from 39%²¹ to 60%.²⁰ Interestingly, our results are in contrast to a study of anticoagulated patients with AF, in which more than half of the patients died from cardiovascular causes.¹⁷⁻¹⁹

In our study, there were no deaths caused by ischemic stroke or TIA. To the best of our knowledge, there are no studies in the literature that report ischemic stroke or TIA mortality after LAAO. Based on our study results, in patients with AF after LAAO, as in anticoagulated patients, the majority of deaths are not related to stroke. In clinical registries of anticoagulated patients with AF, ischemic stroke is the cause of death in 5% to 10% of patients¹⁷⁻¹⁹ and stroke mortality is similar in patients treated with either vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants.¹⁸ It should be added that the PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy) trial reported that rates of ischemic or hemorrhagic stroke or cardiovascular or unexplained death were similar following LAAO compared with warfarin therapy.²⁴ The RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation

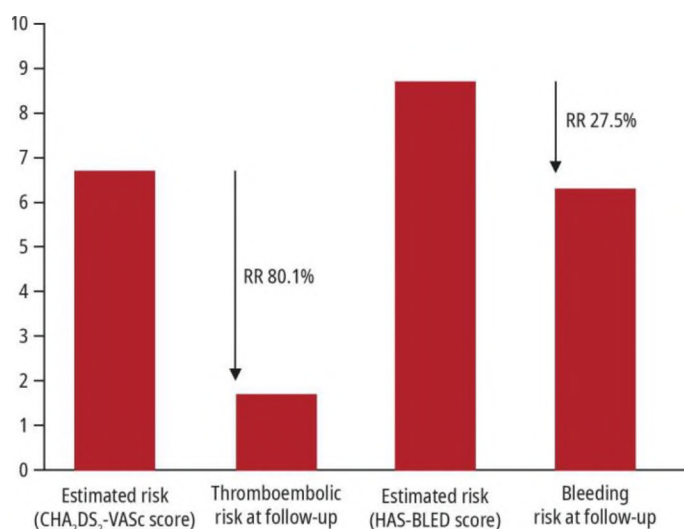


FIGURE 3 Effectiveness in reducing stroke risk and bleeding (/100 patient-years) during follow-up

Therapy)²⁵ and ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)²⁶ trials reported that a history of stroke, heart failure, and older age were strong predictors of stroke-related death. In our study, patients were older, with high CHA₂DS₂-VASC scores and previous heart failure. A history of previous stroke was observed in almost 40% of our patients. Therefore, our cohort had a high risk of death caused by stroke. Additionally, during follow-up, there were 3 cases of thromboembolic events. This translates into an 80.1% thromboembolism risk reduction, as compared with the calculated stroke rate of 6.7% without the use of anticoagulation in patients with similar CHA₂DS₂-VASC scores. Our results are comparable to other LAAO studies, including those employing endocardial and epicardial devices.^{6-8,20,21}

The most common adverse event was severe bleeding (including 2 fatal bleeding episodes) with an annual major bleeding rate of 6.3%. The observed bleeding risk reduction was 27.5%. Although the bleeding rate reported in our study is higher than in the EWOLUTION registry (2.3%)²⁰ or Amplatzer study (2.3%),²¹ comparisons must be made cautiously. In our study, the mean (SD) HAS-BLED score of 4.4 (0.9) was significantly higher than reported in EWOLUTION and Amplatzer trials (2.3 [1.2] and 3.3 [1.1], respectively).^{20,21} Secondly, our study population consisted of 69% of patients with a history of major bleeding and contraindications to OAC, a higher prevalence than reported in other LAAO trials.^{6-8,20,21,27} In patients with a high risk of bleeding, there is no safe pharmacological treatment to reduce the risk of thromboembolic events in the first 6 months after a procedure because of endocardial device epithelization. In our study, nearly 40% of severe bleeding, including 1 fatal bleeding episode, was observed within the first 6 months, when patients were on DAPT as recommended by the device protocol. The rate of major bleeding over the next 18 months of follow-up was acceptable in a population with a history of high bleeding risk. This observation may be confirmed by a study in patients at high risk for major bleeding (mean [SD] HAS-BLED, 3.5 [1.0]) where major bleeding events following LAAO were not related to the device or procedure. Interestingly, in clinical registry data for a larger group of patients, higher major bleeding rates were observed in patients discharged on aspirin alone or no antithrombotic medications as compared with those on OAC.²¹

Limitations This was a nonrandomized, retrospective, observational single-center study. The major limitations in estimating the overall value of LAAO are the lack of a control group and

the use of only a calculated stroke or bleeding risk score for analysis. The analyzed group is small. We only assessed patients after LAAO in which the endocardial devices were employed and our results cannot be easily extrapolated to patients in whom epicardial devices were employed.

Conclusion The majority of deaths are not related to stroke in patients with AF after LAAO. Mortality in the first 2 years following the procedure was predominantly from noncardiovascular causes, with 57% of deaths caused by malignancy. The most common adverse event was severe bleeding with an annual rate of 6.3%. However, in our study the numbers of patients with a high bleeding risk (mean [SD], HAS-BLED score 4.4 [0.9]) or history of severe bleeding were relatively high. Importantly, stroke risk reduction and bleeding risk reduction after LAAO were comparable with other studies.

ARTICLE INFORMATION

CONFLICT OF INTEREST None declared.

OPEN ACCESS This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), allowing third parties to download articles and share them with others, provided the original work is properly cited, not changed in any way, distributed under the same license, and used for non-commercial purposes only. For commercial use, please contact the journal office at kardiologiapolska@ptkardio.pl.

HOW TO CITE Buryś M, Litwinowicz R, Buryś A, et al. Causes of death and morbidity in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion. *Kardiologia Pol.* 2019; 77: 1047-1054. doi:10.33963/KP.14966

REFERENCES

- Lam YY. A new left atrial appendage occluder (Lifetech LAMBE Device) for stroke prevention in atrial fibrillation. *Cardiovasc Revasc Med.* 2013; 14: 134-136.
- Tzikas A, Gafoor S, Meerkink D, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: an expert consensus step-by-step approach. *Euro-Intervention.* 2016; 11: 1512-1521.
- Grygier M, Wojakowski W, Smolka G, et al. Left atrial appendage occlusion: consensus document of Association of Cardiovascular Interventions and Heart Rhythm Section of Polish Cardiac Society [in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2018; 76: 677-697.
- Litwinowicz R, Bartus M, Buryś M, et al. Long term outcomes after left atrial appendage closure with the LARIAT device - stroke risk reduction over five years follow-up. *PLoS One.* 2018; 13: e0208710.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2719-2747.
- Freixa X, Gafoor S, Regueiro A, et al. Comparison of efficacy and safety of left atrial appendage occlusion in patients aged <75 to >75 years. *Am J Cardiol.* 2016; 117: 84-90.
- Litwinowicz R, Bartus M, Ceranowicz P, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in diabetes mellitus patients with atrial fibrillation: long-term results. *J Diabetes.* 2019; 11: 75-82.
- Litwinowicz R, Bartus M, Ceranowicz P, et al. Stroke risk reduction after LAA occlusion in elderly patients with atrial fibrillation: long-term results. *Pol Arch Intern Med.* 2018; 128: 327-329.
- Buryś M, Litwinowicz R, Bryndza M, et al. Percutaneous left atrial appendage closure using the LAMBE device. First clinical results in Poland. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej.* 2019; 15: 251-254.
- Tzikas A, Holmes DR Jr, 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.
- Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2403-2418.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014; 130: 2071-2104.

- 13 Melgaard I, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, et al. Assessment of the CHA2DS2-VASc score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation. *JAMA*. 2015;314:1030-1038.
- 14 Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:173-180.
- 15 Bryndza M, Litwinowicz R, Kapelak B, et al. Recurrence of atrial fibrillation ten years after thoracoscopic transdiaphragmatic radiofrequency epicardial ablation. *Kardiol Pol*. 2018;76:1733-1735.
- 16 Litwinowicz R, Konstanty-Kalandytk J, Goralczyk T, et al. Dabigatran level monitoring prior to idarucizumab administration in patients requiring emergent cardiac surgery. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45:9-12.
- 17 Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Garcia-Pinilla JM. Causes of death in atrial fibrillation: challenges and opportunities. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27:494-503.
- 18 Gomez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernandez AI, et al. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2508-2521.
- 19 Bassand JP, Accetta G, Camm AJ, et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J*. 2016;37:2882-2889.
- 20 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;14:1302-1308.
- 21 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:e590-e597.
- 22 Block PC, Burstein S, Casale PN, 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;2:594-600.
- 23 Litwinowicz R, Bartus M, Malec-Litwinowicz M, et al. Left atrial appendage occlusion for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation: long-term results. *Cerebrovasc Dis*. 2019;47:188-195.
- 24 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;64:1-12.
- 25 Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*. 2013;128:2192-2201.
- 26 Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke*. 2012;43:1511-1517.
- 27 Litwinowicz R, Bartus M, Kapelak B, et al. Reduction in risk of stroke and bleeding after left atrial appendage closure with LARIAT device in patients with increased risk of stroke and bleeding: long term results. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94:837-842.

5.3. Endocardial versus epicardial left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation : Midterm follow-up.


Received: 27 July 2020 | Revised: 28 September 2020 | Accepted: 9 October 2020

DOI: 10.1111/jce.14802

ORIGINAL ARTICLES

WILEY

Endocardial versus epicardial left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Midterm follow-up

Radoslaw Litwinowicz MD, PhD¹  | Marian Burysz MD² | Piotr Mazur MD, PhD¹ | Boguslaw Kapelak MD, PhD¹ | Magdalena Bartus PhD³ | Dhanunjaya Lakkireddy MD, PhD⁴ | Randall J. Lee MD, PhD⁵ | Michalina Malec-Litwinowicz MD, PhD⁶ | Krzysztof Bartus MD, PhD¹

¹Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology, Jagiellonian University Medical College, John Paul II Hospital, Krakow, Poland

²Department of Cardiac Surgery, Regional Specialist Hospital, Grudziadz, Poland

³Department of Pharmacology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

⁴The Kansas City Heart Rhythm Institute & Research Foundation, Overland Park, Kansas, USA

⁵Department of Medicine and Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco, California, USA

⁶Department of Neurology, John Paul II Hospital, Krakow, Poland

Correspondence

Radoslaw Litwinowicz, Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology, Jagiellonian University, John Paul II Hospital, Pradnicka 80, 30-001 Kraków, Poland.
Email: radek.litwinowicz@gmail.com

Funding information

National Science Centre, Grant/Award Numbers: No. UMO-2015/17/B/NZ5/00125, No. UMO-2019/33/B/NZ5/02395

Disclosures: None.

Abstract

Background: Left atrial appendage closure (LAAC) became an alternative method for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) intolerant to long term oral anticoagulation therapy. This study aimed to compare endocardial (Amulet and LAMBERE occluders) and epicardial (Lariat) LAAC techniques.

Methods: A retrospective, observational case-control study included 223 consecutive CHA₂DS₂-VAS score-matched patients with AF who underwent LAAC in two centers.

Results: There were 55 matched cases with the mean CHA₂DS₂-VAS score 4.4 ± 1.22 ($p = 1$). Overall follow-up was 308.2 patient-years. The Endocardial group patients were older and more often females with congestive heart failure and peripheral vascular disease. The epicardial group more frequently had a stroke/transient ischemic attack history. There were no differences in hypertension, diabetes mellitus, and indications for procedure between both groups. The mean HAS-BLED score was significantly higher in the endocardial group than in the epicardial group (4.3 ± 0.9 vs. 3.7 ± 1.3 , $p = .011$). There were no differences in annual rates of thromboembolic events (2.6% vs 0.5%) and annual stroke (0.87% vs. 0%) between the endocardial and epicardial groups.

Conclusion: Endocardial and Epicardial LAAC techniques show comparable implantation outcomes and safety profile and stroke prevention in patients with AF. Future randomized studies are needed to corroborate these initial results and assess long term mortality.

KEYWORDS

Basic: Atrial fibrillation/atrial arrhythmias, endocardial LAAC, epicardial LAAC, left atrial appendage

1 | INTRODUCTION

Presence of atrial fibrillation (AF) increases the risk of stroke by five-fold, compared with the general population.¹ Stroke caused by AF is associated with a poor prognosis, an increased rate of medical and neurological complications, and a higher in-hospital mortality.² The main source of thrombus is left atrial appendage.³ Oral anticoagulation (OAC) is recommended for stroke prevention in patients with AF and CHA₂DS₂-VAS score ≥ 2 .^{4,5} However, OAC therapy is ineffective or contraindicated in nearly 40% of patients with AF.^{6,7}

During the last ten years, percutaneous left atrial appendage closure (LAAC) has revolutionized the stroke prevention and emerged as a method alternative to OAC therapy. Today, LAAC is routinely performed worldwide.⁸⁻¹¹ Percutaneous LAAC procedures may be divided into endocardial and epicardial. Endocardial LAA occlusion (e.g., using Watchman, Amulet, or LAMBRE devices) utilizes occluders positioned at the ostium of the LAA, while the epicardial ligation of the LAA uses a suture-like device (Lariat).¹²

Endocardial LAAC devices have been studied in numerous clinical studies and registers that proved safety and effectiveness in stroke and bleeding reduction, compared to OAC therapy.^{8,9,13,14} The experiences with epicardial devices are less extensive, with long term results limited to a few multicenter registries and single-center studies.^{11,12,15,16} Although the results are comparable for both types of interventions,^{11,12,15,16} no direct comparison of endocardial and epicardial LAAC devices in terms of safety and effectiveness in nonvalvular AF patients intolerant to long term OAC therapy has been published to date. In this study, we compared for the first time the midterm outcomes of LAAC procedure performed with endocardial versus epicardial devices in patients with nonvalvular AF intolerant to long term OAC therapy.

2 | METHODS

A retrospective observational study was performed on 223 consecutive patients with nonvalvular AF, who underwent left atrial appendage occlusion (LAAO) in two centers between December 2009 and December 2018. In the first center (Department of Cardiac Surgery, Regional Specialist Hospital, Grudziadz, Poland) all LAAC were performed using endocardial devices (Endocardial Group). In the second center (Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology, The John Paul II Hospital, Krakow, Poland) all LAAC procedures were performed using epicardial devices (Epicardial Group). Indications for LAAC were based on the current guidelines.⁴ A wide range of AF patients with high thromboembolic risk with absolute or relative contraindications for OAC therapy were recruited in both centers (Table 1).

Endocardial Group consisted of 84 consecutive patients, who underwent LAAO with the endocardial LAA occluders: 60 cases with the AMPLATZER Amulet (Abbott) and 24 cases with The LAMBRE (Lifetech Scientific Corp). Inclusion and exclusion criteria and LAAC procedure for Amulet and LAMBRE procedure have been described

TABLE 1 Baseline patient characteristics after case-control matching

Variable	Endocardial (n = 55)	Epicardial (n = 55)	p value
Device selected	Amulet 78.2% (n = 44)	Lariat 100% (n = 55)	-
	Lambre 21.8% (n = 12)		
Age, years			
Mean \pm SD	71.0 \pm 9.3	66.1 \pm 7.8	-
Median (Q ₁ –Q ₃)	70 (66.2–78.0)	64 (60.0–71.7)	p = .001
Range	46–87	43–78	
Female	41.8% (n = 23)	74.5% (n = 41)	p = .001
CHA ₂ DS ₂ score			
Mean \pm SD	3.0 \pm 0.9	2.6 \pm 0.8	p = .048
Median (Q ₁ –Q ₃)	3 (2–4)	3 (2–3)	-
CHA ₂ DS ₂ score 0	0% (n = 0)	0% (n = 0)	-
CHA ₂ DS ₂ score 1	1.8% (n = 1)	10.9% (n = 6)	-
CHA ₂ DS ₂ score 2	29.1% (n = 16)	25.5% (n = 14)	-
CHA ₂ DS ₂ score 3	36.4% (n = 20)	50.9% (n = 28)	p = .032
CHA ₂ DS ₂ score 4	29.1% (n = 16)	12.7% (n = 7)	-
CHA ₂ DS ₂ score 5	3.6% (n = 2)	0% (n = 0)	-
CHA ₂ DS ₂ score 6	0% (n = 0)	0% (n = 0)	-
CHA ₂ DS ₂ -VASs score			
Mean \pm SD	4.4 \pm 1.22	4.4 \pm 1.22	p = 1
Median (Q ₁ –Q ₃)	5 (3–5)	5 (3–5)	-
CHA ₂ DS ₂ -VASs score 0	0% (n = 0)	0% (n = 0)	-
CHA ₂ DS ₂ -VASs score 1	0% (n = 0)	0% (n = 0)	-
CHA ₂ DS ₂ -VASs score 2	1.8% (n = 1)	1.8% (n = 1)	-
CHA ₂ DS ₂ -VASs score 3	29.1% (n = 16)	29.1% (n = 16)	-
CHA ₂ DS ₂ -VASs score 4	16.4% (n = 9)	16.4% (n = 9)	p = 1
CHA ₂ DS ₂ -VASs score 5	38.2% (n = 21)	38.2% (n = 21)	-
CHA ₂ DS ₂ -VASs score 6	10.9% (n = 6)	10.9% (n = 6)	-
CHA ₂ DS ₂ -VASs score 7	1.8% (n = 1)	1.8% (n = 1)	-
CHA ₂ DS ₂ -VASs score 8	1.8% (n = 1)	1.8% (n = 1)	-
HAS-BLED score			
Mean \pm SD	4.3 \pm 0.9	3.7 \pm 1.3	p = .011
Median (Q ₁ –Q ₃)	4 (4–5)	4 (3–5)	-
HAS-BLED score 0	0% (n = 0)	0% (n = 0)	-
HAS-BLED score 1	0% (n = 0)	3.6% (n = 2)	-
HAS-BLED score 2	3.6% (n = 2)	12.7% (n = 7)	-
HAS-BLED score 3	10.9% (n = 6)	25.5% (n = 14)	-
HAS-BLED score 4	47.3% (n = 26)	32.7% (n = 18)	p = .011
HAS-BLED score 5	29.1% (n = 16)	14.5% (n = 8)	-

TABLE 1 (Continued)

Variable	Endocardial (n = 55)	Epicardial (n = 55)	p value
HAS-BLED score ≤ 6	9.1% (n = 5)	10.9% (n = 6)	-
Congestive heart failure	34.5% (n = 19)	16.4% (n = 9)	p = .029
Hypertension	100% (n = 55)	96.3% (n = 53)	p = .115
Diabetes mellitus ≥ 2	40.0% (n = 22)	23.6% (n = 13)	p = .067
Previous stroke/TIA	18.1% (n = 10)	60.0% (n = 33)	p = .001
Peripheral vascular disease	58.1% (n = 32)	32.7% (n = 18)	p = .008
Indication for LAO procedure			
Gastrointestinal bleeding	61.8% (n = 34)	38.2% (n = 21)	-
CNS bleeding	7.3% (n = 4)	12.7% (n = 7)	-
Respiratory tract bleeding	1.8% (n = 1)	0% (n = 0)	-
Vitreous bleeding while on NOAC	1.8% (n = 1)	0% (n = 0)	p = .061
Urinary tract bleeding	1.8% (n = 1)	0% (n = 0)	-
Thrombus in LAA despite OAC	5.5% (n = 3)	1.8% (n = 1)	-
Stroke/TIA despite OAC	16.4% (n = 9)	29.1% (n = 18)	-
Labile INR	0% (n = 0)	3.6% (n = 2)	-
Contraindicated to OAC	3.6% (n = 2)	10.9% (n = 6)	-
Pre-procedure medications			
Vitamin K antagonist	50.9% (n = 28)	89.1% (n = 49)	
Acenocumarol	5.5% (n = 3)	0% (n = 0)	
Acenocumarol +ASA +clopidogrel	1.6% (n = 1)	0% (n = 0)	
Warfarin	23.6% (n = 13)	87.3% (n = 48)	
Warfarin+ASA	16.4% (n = 9)	1.8% (n = 1)	
Warfarin +clopidogrel	3.6% (n = 2)	0% (n = 0)	
New oral anticoagulant	45.4% (n = 25)	0% (n = 0)	
Dabigatran	12.7% (n = 7)	0% (n = 0)	
Dabigatran+ASA	1.8% (n = 1)	0% (n = 0)	
Dabigatran+ASA +clopidogrel	1.8% (n = 1)	0% (n = 0)	p = .001
Rivaroxaban	16.4% (n = 9)	0% (n = 0)	
Rivaroxaban +ASA	10.9% (n = 6)	0% (n = 0)	
Rivaroxaban +clopidogrel	1.8% (n = 1)	0% (n = 0)	
Anitplatelet agents	1.8% (n = 1)	9.1% (n = 5)	

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Variable	Endocardial (n = 55)	Epicardial (n = 55)	p value
LMWH	1.8% (n = 1)	0% (n = 0)	
None	0% (n = 0)	1.8% (n = 1)	

Abbreviations: ASA, aspirin; LAO, left atrial appendage occlusion; LMWH, low molecular-weight heparin; OAC, oral anticoagulation; TIA, transient ischemic attack.

previously,^{8,9} and are in accordance with the guidelines. The choice of endocardial device depended on the operator's preferences and there were no rigid criteria for device selection. Epicardial Group consisted of 139 consecutive patients, who underwent LAO with the LARIAT device (SentreHEART Inc). Inclusion, exclusion criteria, Lariat LAAC procedure have been described previously¹⁷ and were consistent with the guidelines. Patient data procurement was standardized in both centers and comprised basic demographics, medical history, stroke risk (CHADS₂-score and CHA₂DS₂-VAS-score), and bleeding (HAS-BLED-score). Case-control matching was performed with a CHA₂DS₂-VAS-score as a control variable. After CHA₂DS₂-VAS-score matching, there were 55 pairs (Figure 1). To evaluate for the presence of a postprocedure leak, transesophageal echocardiography was performed at 30 days follow-up. Leak was defined as the presence of flow from left atrium to LAA <3 mm.

2.1 | Operator experience and training for LAAC procedure in each center

In Endocardial Group, all procedures were performed by two experienced operators who underwent training using a simulation model that allowed the operator to understand and practice the

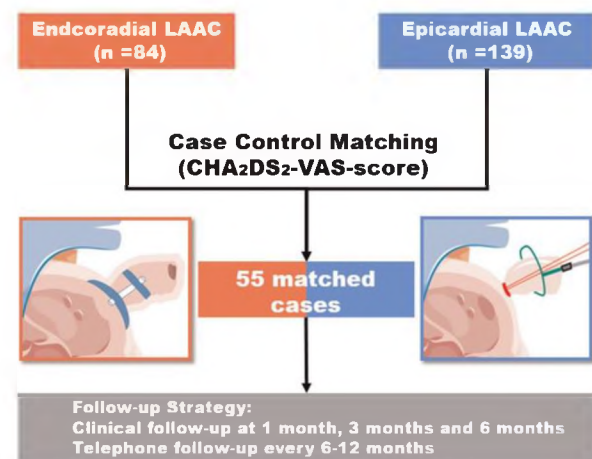


FIGURE 1 The flow diagram showing the design of the study. LAAC, left atrial appendage closure

various steps of the endocardial procedure. Both operators have not been trained for using epicardial devices. Therefore in the Endocardial Group center, LAAC were performed only in patients who fulfill the criteria for endocardial devices^{8,9} with no alternative option for nonsurgical epicardial LAAC procedure.

In the Epicardial Group, all procedures were performed by two experienced operators who underwent training using a simulation model that allowed the operator to understand and practice the various steps of the epicardial procedure. Both operators have not been trained for using endocardial devices. Again, in Epicardial Group center LAAC were performed only in patients who fulfill the criteria for epicardial devices¹⁷ with no alternative option for nonsurgical endocardial LAAC procedure.

2.2 | Postprocedure anticoagulation

Post-device implantation, dual antiplatelet therapy (DATP) was recommended for 6 months (75-mg acetylsalicylic acid once daily and 75-mg clopidogrel once daily) or aspirin (75-mg acetylsalicylic acid once daily) in the Endocardial Group. In the Epicardial Group, aspirin monotherapy (150-mg acetylsalicylic acid once daily) was recommended as postprocedure antithrombotic therapy. However, final treatment was individualized depending on the patients' history, contraindications, risk of stroke and bleeding, and the preferences of both patients and treating physicians in both groups.

2.3 | Follow-up visit

To evaluate presence of postprocedure leak, transesophageal echocardiography was performed at 30 days follow-up. Leaks were defined as the presence of flow from the left atrium to LAA <3 mm. Additional hospital follow-up visits were performed at 3 and 6 months after the procedure. Telephone follow-up visits and analysis of hospital records were performed at 12, 24, 36, and 42 months after LAAC. All data collection and adverse event reporting were performed by the physician who performed the procedure.

2.4 | Data reporting and definitions

Demographic, clinical, and procedural characteristics, as well as adverse events and endpoints, were reported according to the current recommendations of the Munich LAA consensus document.¹⁸ We recorded mortality (cardiovascular, noncardiovascular, procedural mortality, immediate procedural mortality), thromboembolic events (stroke, transient ischemic attack [TIA], systemic embolism), life-threatening, disabling, or major bleeding and mortality. Mortality definitions were based on the definitions included in the Valve Academic Research Consortium criteria consensus.¹⁹ All deaths were reported with timing relative to the index procedure as well as the underlying causes. Mortality was categorized into three categories:

cardiovascular mortality, noncardiovascular mortality, and procedural mortality. Procedural mortality has been defined as mortality between implantation and hospital discharge or between implantation and 30 days follow-up.¹⁸

2.5 | Thromboembolism reduction calculation

Adverse events reported during follow-up visit, based on the Munich consensus document,¹⁸ included mortality (cardiovascular, noncardiovascular, procedural mortality, immediate procedural mortality), thromboembolic events (stroke, TIA, systemic embolism), and bleeding (life threatening or disabling, major bleeding, minor bleeding).

Individual patients' annual risk was recorded, and the average annual risk for the entire study population was calculated. The total number of thromboembolic events during overall follow-up periods was divided by the total patient-years of follow-up and were multiplied by 100 to get the actual annual rate of thromboembolic events. Thromboembolism reduction was calculated as follows: (estimated % - actual % event rate)/estimated % event rate.^{15,20} Procedure efficacy to prevent thromboembolic events (stroke, TIA, systemic embolism, thrombus in the heart chamber) was calculated by comparing the actual event rate with the event rate predicted by the CHA₂DS₂-VASc scores.^{5,21} Annual risk was recorded both for individual patients and the study population overall.^{15,20}

2.6 | Statistical analysis

Continuous variables were checked for normal distribution using the Shapiro-Wilk test. Data are expressed as mean ± standard deviation or median (interquartile range; Q1-25th percentile and Q3-75th percentile) unless otherwise stated. If a nonparametric test was used, data were additionally presented as mean ± standard deviation for better comparison with other studies. To assess the differences between two continuous variables, a Student's *t* test (for normally distributed values), or the Mann-Whitney *U* test (for nonnormally distributed values) were used. Categorical variables were expressed as counts and percentages. Baseline characteristics between groups were compared using the *t* test for continuous variables and the chi-square test for categorical variables. Kaplan-Meier analysis was performed to estimate survival over time. Case-control matching was performed to unify groups in terms of thromboembolic risk with a CHA₂DS₂-VAS-score as a control variable. Statistical analysis was performed with STATISTICA 12.0 (StatSoft, Tulsa). A two-sided *p*-value < .05 was considered statistically significant.

3 | RESULTS

A total of 223 patients (84 in Endocardial Group and 139 in Epicardial Group) were studied. Matched analysis comprised 55 pairs of CHA₂DS₂-VAS score-matched patients (Table 1). Patients in the

Endocardial Group were older and more often females with congestive heart failure, peripheral vascular disease. In the Epicardial Group, more patients had a history of stroke/TIA. There were no differences in hypertension, diabetes mellitus, and indications for procedure between groups. The mean HAS-BLED score was significantly higher in the Endocardial group than in the Epicardial Group (4.3 ± 0.9 vs. 3.7 ± 1.3 , $p = .011$) (Table 1). There were differences in preprocedural anticoagulation: in the Endocardial Group 50.9% patients received VKAs, 45.4% NOACs, 1.8% antiplatelet agents, and 1.8% low molecular heparin; in the Epicardial Group 89.1% patients received VKAs, 9.1% antiplatelet agents, and 1.8% received none anticoagulation treatment ($p = .001$).

3.1 | Periprocedural complications

Procedural or device life-threatening complications were noted in 7.4% (4/55) after endocardial approaches and in 5.4% (3/55) after epicardial approaches. In Endocardial Group in one patient with unsuccessful Amulet device implantation, iatrogenic aortic damage with tamponade occurred and was resolved with surgical intervention using a left minithoracotomy approach. During surgical intervention, the LAA was closed with an epicardial AtriClip device. Two patients (3.6%) developed tamponade two days after the procedure; one case due to damage to the pulmonary vein and one case due to damage to the pericardial sac. Both cases were resolved by surgical intervention by left minithoracotomy without further consequences. There was one sudden cardiac death on day 4. There were three minor bleeding and vascular complications at the femoral access, resolved with no further complications. In Epicardial Group two patients had a right ventricle puncture requiring drainage and observation resolved without cardiac surgery intervention. One patient developed a pericardial effusion during transeptal puncture due to superficial epigastric artery laceration requiring cauterization. There were two vascular complications at the femoral access, resolved with no further complications (Table 2).

3.1.1 | Thromboembolic risk reduction

In the Endocardial group, thromboembolic events were observed in three patients (5.5%). There were two episodes of device thrombus: one episode after three months after LAAC with Amulet device in a 68-year-old patient with CHA_2DS_2-VASc score of 3 (patient discontinued the recommended dual antiplatelet therapy [DAPT] and was abusing alcohol) resolved with no further complications with enoxaparin (2×80 mg/day) and aspirin (1×150 mg/day) and one episode after three months after LAAC with Amulet device in a 70-year-old patient on DAPT with CHA_2DS_2-VASc score 4, which resolved with no further complications with enoxaparin (2×100 mg/day) and aspirin (1×150 mg/day). There was also one episode of TIA at 19 months after LAAC with LAMBRE device in a 60 year-old-patient on aspirin, with CHA_2DS_2-VASc -score 5. In this case, a follow-up TEE showed no

TABLE 2 Outcomes at follow-up

Variable	Endocardial (n = 55)	Epicardial (n = 55)	p value
Average follow-up (months)	26.7 ± 14.3	35.6 ± 8.7	$p = .003$
Leaks (<3 mm)	3.8% (n = 2)	1.8% (n = 1)	$p = .561$
Periprocedure complications			
Life-threatening complications	7.2% (n = 4)	5.4% (n = 3)	
Tamponade	1.8% (n = 1)	5.4% (n = 3)	
SCA	1.8% (n = 1)	0% (n = 0)	$p = .040$
Aortic damage	1.8% (n = 1)	0% (n = 0)	
Pulmonary artery damage	1.8% (n = 1)	0% (n = 0)	
Other	5.4% (n = 3)	3.6% (n = 2)	
Gastrointestinal bleeding	1.6% (n = 1)	0.0% (n = 0)	$p = 1$
Vascular (access complications)	5.0% (n = 2)	0.7% (n = 2)	
Overall death	29.1% (n = 2)	3.6% (n = 2)	$p = .003$
Cardiovascular	5.4% (n = 3)	1.8% (n = 1)	
Non-cardiovascular	18.2% (n = 10)	0% (n = 0)	
Reason unknown	5.4% (n = 3)	1.8% (n = 1)	
Thromboembolic events	5.5% (n = 3)	1.8% (n = 1)	
Ischemic stroke/TIA	1.8% (n = 1)	0% (n = 0)	$p = .504$
Thrombus in LA	3.6% (n = 2)	1.8% (n = 1)	
Severe bleeding	10.9% (n = 6)	9.1% (n = 5)	
Gastrointestinal bleeding	10.9% (n = 6)	5.4% (n = 3)	$p = .227$
Intracranial bleeding	0% (n = 0)	3.6% (n = 2)	
Postprocedure medications			
Vitamin K antagonist	0% (n = 0)	44.1% (n = 30)	
New oral anticoagulants	1.8% (n = 1)	0% (n = 0)	
Aspirin	96.4% (n = 53)	25.2% (n = 11)	$p = .001$
LMWH	0% (n = 0)	1.8% (n = 1)	
None	1.8% (n = 1)	13.4% (n = 13)	

Abbreviations: LA, left atrial; LMWH, low molecular-weight heparin; SCA, sudden cardiac arrest; TIA, transient ischemic attack.

presence of device thrombus, no presence of leak, and a flaccid interatrial septum. In the Epicardial Group, a thromboembolic event was observed in one patient (1.8%). There was one episode of thrombus in the left atrium, diagnosed in a 56-year-old patient on aspirin, with CHA_2DS_2-VASc -score 5, diagnosed at 34 months after LAAC with LARIAT, which resolved with no further complications with enoxaparin (2×60 mg/day) and aspirin (1×150 mg/day). Estimated thromboembolic risk reductions in Endocardial and Epicardial Group are shown in Figure 2. There was no significant differences in thromboembolic risk reduction ($p = .504$).

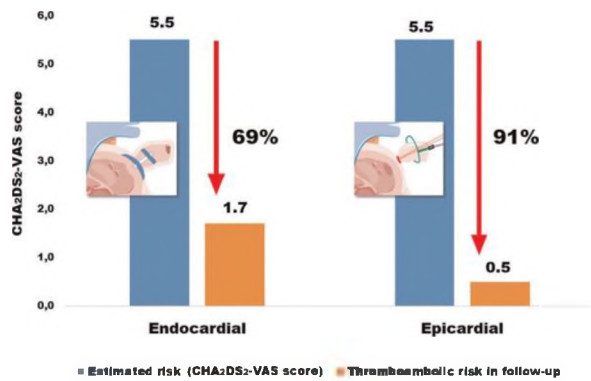


FIGURE 2 Effectiveness in thromboembolism risk reduction (/100 patient-years) during follow-up

3.1.2 | Mortality rate

Median follow-up was 26.7 ± 14.3 months in the Endocardial Group and 35.6 ± 8.7 months in Epicardial group ($p = .003$). Total follow-up for the study population was 308.2 patient-years. Annual mortality rate was 13.7% in the Endocardial Group (16 patients, including cardiovascular deaths: $n = 3$, noncardiovascular death: $n = 10$ (including malignancy: $n = 5$, chronic renal failure: $n = 2$, a fatal transport accident: $n = 1$, acute pancreatitis: $n = 1$, gastrointestinal bleeding: $n = 1$, death of unknown cause: $n = 3$) and 1.0% in the Epicardial Group (2 patients; cardiovascular death: $n = 1$, death of unknown cause: $n = 1$; $p = .003$). In-hospital mortality for Endocardial and Epicardial Groups was 1.8%.

4 | DISCUSSION

This is the first report comparing endocardial and epicardial LAAC procedures. We found that both types of exclusion devices present comparable acute results and are similarly effective in thromboembolism prevention in patients with AF. The incidence of exclusion site thrombus formation and systemic thromboembolism is low and comparable in both groups.

In past decade, the LAAC procedure has gained popularity in the management of AF patients. This was accompanied by broadening indications for the procedure.^{4,5} Currently, there are several devices that provide complete nonsurgical LAA closure, which may be divided into endocardial or epicardial devices. These differ in the technique of implantation, the type of LAA barrier, and the type of the possible leak. Endocardial techniques are the most extensively studied. Endocardial techniques include percutaneous placement of self-expanding occlusive devices (occluder) via transseptal puncture that is positioned at the ostium of the LAA like Watchman, Amulet, or LAmbre devices.^{8,12} Six weeks postimplantation, a complete epithelialization of the device surface is observed.²² Epicardial technique (Lariat device) uses a hybrid approach, combining the endocardial approach via transseptal puncture and epicardial ligation

of the LAA with a suture, leaving no foreign body.¹⁷ An autopsy study showed that after the epicardial LAAC, a significant inflammatory response is observed, resulting in permanent LAA closure, which may have a desirable impact on the long-term durability of this approach.²³

We failed to observe any embolization in Endocardial Group. In the PREVAIL trial with Watchman device, embolization that was noted in 1.2% of patients after endocardial LAAC.^{22,24} There is increased risk of device related thrombus after endocardial approach towards LAAC, and device related thrombosis may occur in as many as 3.5%–7.2% of LAA implants compare²⁵ to 1%–2% after epicardial ligation.^{11,26,27} Our results are in concordance with these data. There were two device (3.6%) related thromboses within first 3 months after Endocardial LAAC, where the risk of thrombus is the highest. In Epicardial Group, thrombus in left atrium was diagnosed in one patient, 34 months after procedure. After a such long period, this thrombus is very unlikely to be procedure-related.

In the PROTECT-AF and CAP registries for endocardial LAAC with Watchman device, procedural success was defined as <5 mm per-device residual leak into the appendage, whereas several smaller studies for epicardial LAAC demonstrate no or minimal residual jet with a similar rate of procedural success.^{22,28–31} Pillarisetti et al.¹² showed that after endocardial LAAC performed with Watchman device leaks were eccentric (edge effect) and in epicardial LAAC performed with Lariat leaks were concentric (gunny sack effect). There was also a higher rate of leaks after endocardial, compared to epicardial LAAC; however, with no difference in rates of cerebrovascular accident. There was no correlation between the presence of residual leak and the occurrence of cerebrovascular accident.³⁰ In our study, that there were no differences in leaks 3 months after the procedure between both groups.

In clinical registries of LAAO for endocardial device, the reported mortality rate was 8.4% for the Amulet device³² and 9.8% for the Watchman device.¹⁴ In clinical trials with long-term data, all-cause mortality has been reported as 10.9% for endocardial devices and 5.5% for epicardial devices.^{28,33} In our study, we observed significantly higher mortality in Endocardial Group compare to Epicardial Group in midterm follow-up. However, the obtained results should be interpreted with caution, as the higher observed mortality was associated with several clinical factors. First of all, there was no significant difference ($p = .31$) for cardiovascular mortality in both groups: 5.4% in Endocardial Group and 1.8% in Epicardial Group. Secondly, patients in Endocardial Group were significantly older and with multimorbidity, as evidenced of 18.2% cases of non-cardiovascular mortality, with malignancy being leading cause of death. Causes of death and morbidity following Endocardial LAAC were discussed in detail in our previous report.³⁴ Therefore, we would like to strongly emphasize, that based on the current results, it cannot be concluded that mortality after endocardial approach is higher. In addition, there were no significant differences in periprocedural complications.

In our study, because there were significant differences in patient characteristics, we decided to perform case-control matching

study with a high CHA₂DS₂-VAS-score equal 4.4 score ($p = 1$) with the calculated thromboembolism rate of 5.5% without the use of anticoagulation for similar CHA₂DS₂-VASc scores. The annual rate of thromboembolism events was 2.61% versus 0.5% and 0.87% versus 0% of stroke for Endocardial and Epicardial Group. This translates into a 69% thromboembolism risk reduction in Endocardial and 91% in Epicardial Group with no statistical differences (Figure 2). Therefore, we may suggest, that both approaches are comparable with thromboembolism risk prevention in patients with AF. Importantly, our results are comparable to other LAAC studies and registers, including those employing endocardial and epicardial devices.^{8-11,15,20,29,32,35} The observed bleeding rate was similar in both groups, with 5.13% for Endocardial and 2.62% for Epicardial Group. Our results are similar to those from the EWOLUTION registry (2.3%)¹⁴ and Amplatzer study (2.3%)³² for endocardial devices, and for Lariat as an epicardial device.^{15,28,30} However, based on HAS-BLED score that was significantly higher in Endocardial Group, it may be expected that the bleeding rate will be higher in Endocardial Group. This can be explained by the differences in postprocedure anticoagulation therapy. In Endocardial Group was homogeneous with DAPT therapy for 6 months and lifelong therapy and was more frequently followed by patients. In Epicardial group, postprocedure medications were more heterogeneous, mostly based on patient individual history and the preferences of both patients and treating physicians with domination on VKA were in 44.1%. Additionally after LAAC, higher major bleeding rates are observed in patients discharged on aspirin alone or no antithrombotic medications as compared to those on OAC.³²

Compared with endocardial LAAC system there are several features distinguishing the epicardial LAAC with Lariat system²⁴ Early experience with the Lariat procedure in some centers was associated with higher complication rates, related to epicardial access. It is important to notice that these findings were with early experience of the 1st generation Lariat procedure. The majority of procedures were performed with a large-bore needle for pericardial access and no prophylactic use of colchicine. However, modification of the initial technique in Europe³⁶ and also in the United States,¹¹ to deploy a micropuncture needle and prophylactic colchicine has improved the safety profile of this device dramatically. In addition, analysis of the FDA MAUDE databases between May 2009 and May 2016 has shown that LAAO was performed by the LARIAT approach in 4889 cases. WATCHMAN was implanted in 2027 patients before FDA approval in March 2015 and 3822 patients postapproval.³⁷ The composite outcome of stroke/TIA, pericardiocentesis, cardiac surgery, and death occurred more frequently with Watchman (cumulative incidence, 1.93% vs. 1.15%; $p = .001$). Similar findings were observed for device embolization, cardiac surgery, and myocardial infarction.

Therefore, we believe that both techniques are complementary and not mutually exclusive. In this study, two groups of operators performed two types of procedures, but ideally each operator should have both approaches in his/her armamentarium, to offer optimal care to selected patients.

5 | CONCLUSION

The present study comparing the Endocardial with the Epicardial techniques shows comparable implantation outcomes and safety profile of LAAC using these devices in patients with AF who had a high risk of stroke.

5.1 | Study limitations

Our study has several limitations. This is a nonrandomized, retrospective, observational two centers study. There were no established criteria for device selection before procedure and selection for devices type was accidental depends on the region of the country where patient lived. Endocardial and epicardial LAAC procedure were performed by two different operational teams trained only in one type of procedure with no alternative option for nonsurgical LAAC procedure. In Endocardial Group LAA anatomy and morphology assessment was based on preprocedure TEE and in Epicardial Group LAA anatomy and morphology assessment was based on preprocedure computer tomography, therefore, we cannot combine differences in LAA morphology between groups. There were significant differences in age, sex, comorbidities, median follow-up, CHADS₂-score, and HAS-BLED-score between groups. There were no rigid criteria for postprocedure anticoagulation treatment and the final decision was left to physicians and patients preference.

ACKNOWLEDGMENTS

This study is the result of the research, Grant no. UMO-2015/17/B/NZ5/00125 and no. UMO-2019/33/B/NZ5/02395 and funded by the National Science Centre.

DISCLOSURES

RL is the equity ownership: Sentreheart/Atricure Inc. LD is the co-chair of the AMAZE trial steering committee and has received an institutional research grant from SentreHeart/Atricure Inc. KB is the consultant to Sentreheart/Atricure Inc and recipient of research grants from National Science Center POLAND.

ORCID

Radoslaw Litwinowicz  <http://orcid.org/0000-0003-3736-8987>

REFERENCES

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147:1561-1564.
2. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J*. 2004;25:1734-1740.
3. Bartus K, Litwinowicz R, Natarska J, et al. Coagulation factors and fibrinolytic activity in the left atrial appendage and other heart chambers in patients with atrial fibrillation: is there a local intracardiac prothrombotic state? (HEART-CLOT study). *Int J Cardiol*. 2020;301:103-107.

4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50:e1–e88.
5. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104–132.
6. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;133:160S–198SS.
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–2375.
8. Lam Y-Y. A new left atrial appendage occluder (Lifetech LAMBE™ Device) for stroke prevention in atrial fibrillation. *Cardio Revasc Med*. 2013;14:134–136.
9. Tzikas A, Gafoor S, Meerkin D, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: an expert consensus step-by-step approach. *J EuroPCR*. 2016;11:1512–1521.
10. Bartus K, Podolec J, Lee R, et al. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide changes after epicardial percutaneous left atrial appendage suture ligation using LARIAT device. *J Physiol Pharmacol*. 2017;68:117–123.
11. Lakkireddy D, Afzal MR, Lee RJ, et al. Short and long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from a US multicenter evaluation. *Heart Rhythm*. 2016;13:1030–1036.
12. Pillarisetti J, Reddy YM, Gunda S, et al. Endocardial (Watchman) vs epicardial (Lariat) left atrial appendage exclusion devices: understanding the differences in the location and type of leaks and their clinical implications. *Heart Rhythm*. 2015;12:1501–1507.
13. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. 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;123:417–424.
14. 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.
15. Litwinowicz R, Bartus M, Burysz M, et al. Long term outcomes after left atrial appendage closure with the LARIAT device—stroke risk reduction over five years follow-up. *PLoS One*. 2018;13:e0208710.
16. Bartus K, Han FT, Bednarek J, 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;62:108–118.
17. Bartus K, Bednarek J, Myc J, et al. Feasibility of closed-chest ligation of the left atrial appendage in humans. *Heart Rhythm*. 2011;8:188–193.
18. 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. *Ep Europace*. 2017;19:4–15.
19. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1438–1454.
20. Freixa X, Gafoor S, Regueiro A, et al. Comparison of efficacy and safety of left atrial appendage occlusion in patients aged <75 to ≥75 years. *Am J Cardiol*. 2016;117:84–90.
21. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, Rasmussen LH, Larsen TB, Lip GY. Assessment of the CHA2DS2-VASc score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation. *JAMA*. 2015;314:1030–1038.
22. 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;64:1–12.
23. Bartus K, Morelli RL, Szczepanski W, Kapelak B, Sadowski J, Lee RJ. Anatomic analysis of the left atrial appendage after closure with the LARIAT device. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:764–767.
24. Srivastava MC, See VY, Dawood MY, Price MJ. A review of the LARIAT device: insights from the cumulative clinical experience. *SpringerPlus*. 2015;4:522.
25. Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Evaluating Real-world clinical outcomes in atrial fibrillation patients receiving the WATCHMAN left atrial appendage closure technology: final 2-year outcome data of the EWOLUTION trial focusing on history of stroke and hemorrhage. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e006841.
26. Sievert H, Rasekh A, Bartus K, et al. Left atrial appendage ligation in nonvalvular atrial fibrillation patients at high risk for embolic events with ineligibility for oral anticoagulation: initial report of clinical outcomes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:465–474.
27. Parikh V, Bartus K, Litwinowicz R, et al. Long-term clinical outcomes from real-world experience of left atrial appendage exclusion with LARIAT device. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30:2849–2857.
28. Litwinowicz R, Bartus M, Ceranowicz P, Kapelak B, Lakkireddy D, Bartus K. Stroke risk reduction after left atrial appendage occlusion in elderly patients with atrial fibrillation: long-term results. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128:327–329.
29. Miller MA, Gangireddy SR, Doshi SK, et al. Multicenter study on acute and long-term safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage closure using an epicardial suture snaring device. *Heart Rhythm*. 2014;11:1853–1859.
30. Litwinowicz R, Bartus M, Ceranowicz P, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in diabetes mellitus patients with atrial fibrillation: Long-term results. *J Diabetes*. 2019;11:75–82.
31. Litwinowicz R, Bartus M, Malec-Litwinowicz M, et al. Left Atrial appendage occlusion for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation: long-term results. *Cerebrovasc Dis*. 2019;47:188–195.
32. 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:e590–e597.
33. Block PC, Burstein S, Casale PN, 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;2:594–600.
34. Burysz M, Litwinowicz R, Burysz A, Ogorzeja W, Bartus K. Causes of death and morbidity in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion. *Kardiol Pol*. 2019;77:1047–1054.
35. Litwinowicz R, Bartus M, Kapelak B, et al. Reduction in risk of stroke and bleeding after left atrial appendage closure with LARIAT device in patients with increased risk of stroke and bleeding: Long term results. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94:837–842.

36. Betts TR, Leo M, Panikker S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion using different technologies in the United Kingdom: a multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89:484–492.
37. Jazayeri MA, Vuddanda V, Turagam MK, et al. Safety profiles of percutaneous left atrial appendage closure devices: an analysis of the Food and Drug Administration Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) database from 2009 to 2016. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29:5–13.

How to cite this article: Litwinowicz R, Burysz M, Mazur P, et al. Endocardial versus epicardial left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: mid-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32:93–101. <https://doi.org/10.1111/jce.14802>

6. Omówienie cyklu publikacji

Percutaneous left atrial appendage closure using the LAMBRE device. First clinical results in Poland

Jednym z ograniczeń procedury zamknięcia uszka lewego przedsionka w przypadku techniki endokardialnej jest anatomia LAA, która w niektórych przypadkach uniemożliwia wykonanie zabiegu. W budowie LAA w implantacji urządzeń endokardialnych kluczową rolę odgrywa ujście, kształt oraz głębokość uszka lewego przedsionka. Najpopularniejsze urządzenie do zamykania, system Watchman, ma ograniczone zastosowanie w przypadku wielopłatowego LAA o płytkiej szyi uszka. Z kolei drugiego najczęściej używanego urządzenia na świecie, Amplatzer ACP, należy unikać w przypadku płytkiego ujścia LAA z obawy o zbyt proksymalne implantowanie urządzenia. Urządzenie LAMBRE jest nowatorskim systemem dedykowanym do zamykania o trudnej technicznie morfologii jak np. budowa typu „chicken wing”. W porównaniu do innych urządzeń na rynku, okluder LAMBRE zbudowany jest z mniejszego dysku (parasola) z jednoczesną poszerzoną powierzchnią mocującą urządzenie w świetle LAA. Urządzenie LAMBRE występuje w większym zakresie rozmiarów (16-36 mm) w porównaniu do urządzeń Watchman (21-30mm) czy Amplatzer (16-34mm).

W pierwszej pracy cyklu pokazałem pierwsze wyniki implantacji okludera LAMBRE w Polsce i jedne z pierwszych na całym świecie. W badaniu uczestniczyło 24 pacjentów z migotaniem przedsionków u których wykonano zabieg LAAO z wykorzystaniem systemu LAMBRE. Pacjenci, u których wykonano zabieg byli z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego (CHA_2DS_2-VASc 4.96 ± 1.46) jak i ryzyka krwawienia ($HAS-BLED$ mediana 4, 3:5). Zabieg z sukcesem wykonano u wszystkich pacjentów, bez występowania powikłań okołoperacyjnych. Średni czas procedury wyniósł 62.92 ± 14.21 min. Podczas zabiegu wykorzystano 11 różnych rozmiarów okludera. Kontrolna echokardiografia przezprzełykowa

nie wykazała obecności przecieków na urządzeniu. Ponad połowa pacjentów została wypisana do domu w drugiej lub trzeciej dobie po zabiegu.

Łączny czas obserwacji dla wszystkich pacjentów wyniósł 349 miesięcy podczas którego wystąpiły 4 zgony (16.7%) nie związane z przeprowadzoną procedurą. Ciężkie krwawienia zaobserwowano u 2 chorych (8.34%). Również u 2 chorych (8.34%) wystąpiły powikłania zakrzepowo-zatorowe: 1 udar niedokrwienny oraz 1 TIA. W obu wymienionych przypadkach wykonano kontrolną echokardiografię przezprzełykową, która nie wykazała skrzepliny na okluderze. Dodatkowo, kontrolne badanie echokardiograficzne wykonane w 3 oraz 6 miesięcy od procedury nie wykazało u żadnego z pacjentów przemieszczenia urządzenia, skrzepliny na urządzeniu, przecieku < 3 mm czy obecności płynu w worku osierdziowym.

Przedstawione badanie pokazało, że stosowanie urządzenia LAmbre jest bezpieczne dla pacjentów poddanych zabiegowi LAAO, a sama procedura cechuje się bardzo wysoką szansą powodzenia oraz zminimalizowanym ryzykiem powikłań. Dodatkowo, zarówno krótka i długa obserwacja pacjentów poddanych procedurze wykazała, że ilość powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwotocznych jest porównywalna do innych urządzeń dostępnych na rynku. Dlatego urządzenie LAmbre z powodzeniem może być stosowane w przypadku LAA o skomplikowanej morfologii.

Causes of death and morbidity in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion.

Większość komercyjnych i niekomercyjnych opracowań dotyczących zabiegów zamknięcia uszka lewego przedsionka ocenia głównie skuteczność procedury pod kątem redukcji zakrzepowo-zatorowej oraz redukcji epizodów krwawień. Dotychczasowo nie przeprowadzono szczegółowej analizy przyczyn śmiertelności, zdarzeń niepożądanych innych niż epizody zakrzepowo-zatorowe oraz krwawienia oraz nie przeanalizowano przyczyn

ponownej hospitalizacji u osób u których wykonano zabieg LAAO. Powyższą analizę przedstawiono w 2 pracy cyklu doktorskiego.

W analizie wzięło udział 84 pacjentów u których wykonano zabieg LAAO z wykorzystaniem okluderów Amplatzer oraz LAmbre. Pacjenci, u których wykonano zabieg byli z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego (CHA_2DS_2-VASc score 5.0 ± 1.5) jak i ryzyka krwawienia ($HAS-BLED$ score 4.4 ± 0.9). Po procedurze LAAO rekomendowanym leczeniem była terapia DAPT przez 6 miesięcy a następnie monoterapia jedynie aspiryną. Średni okres obserwacji dla wszystkich pacjentów wyniósł 25.3 ± 13.2 miesiąca, natomiast sumaryczny czas obserwacji wyniósł 174.6 pacjentolat.

W badanej grupie roczna śmiertelność wynosiła 12.02%, z czego ponad połowa zgonów nie była spowodowana przyczynami sercowo-naczyniowymi. Główną przyczyną zgonu były choroby nowotworowe (57%). Przeżycie po procedurze LAAO wynosiło odpowiednio: 98.8% w okresie okołozabiegowym, 97.6% po 3 miesiącach, 95.2% po 6 miesiącach, 86.5% po 12 miesiącach, 85.1% po 18 miesiącach, 80.6% po 24 miesiącach. Najczęstszym powikłaniem były ciężkie krwawienia, z rocznym wskaźnikiem wynoszącym 6.3%. 3 przypadki ciężkich krwawień wystąpiły podczas stosowania DAPT oraz 6 ciężkich przypadków krwawienia odnotowano podczas przyjmowania jedynie aspiryny. Ryzyko krwawienia zostało zredukowane o 27.5%. Krwawienia występowały najczęściej w pierwszych 6 miesiącach od zabiegu. Należy jednak zwrócić uwagę, że średnie ryzyko krwawienia w badanej populacji było wysokie ($HAS-BLED$ score > 4 pkt.). Roczny wskaźnik incydentów zakrzepowo-zatorowych wyniósł 2.87%. Ryzyko zakrzepowo-zatorowe w badanej populacji zostało zredukowane o 80.1%.

Przedstawione badanie pokazało, że zabiegi zamykające LAA nie tylko zmniejszają ryzyko zakrzepowo-zatorowe oraz częstość występowania udarów ale również zmniejszają ryzyko zgonu spowodowane udarem niedokrwiennym mózgu. Większość zgonów po zabiegu LAAO

nie jest powikłaniem migotania przedsionków, ale jest wynikiem chorób niekardiologicznych, z czego choroby nowotworowe odpowiedzialne są za ponad 57% zgonów niekardiologicznych.

Endocardial versus epicardial left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation : Midterm follow-up.

Techniki przezskórnego zamknięcia uszka lewego przedsionka tradycyjnie dzieli się na techniki endokardialne, polegające na implantację okludera wewnątrz światła uszka lewego przedsionka (LAAO) oraz techniki epikardialne, które polegają na zamknięcie uszka od strony nasierdziowej (LAAC). Obie techniki mają swoich zwolenników oraz przeciwników. Technika LAAO jest najczęściej wybieranym sposobem zamykania LAA, nie wymagającym nakłucia worka osierdziowego. Po implantacji okludera nie obserwowane są przecieki centralne, lecz przecieki obwodowe. Skuteczność LAAO została potwierdzona w wielu wielośrodkowych prospektywnych badaniach klinicznych. Zabiegi LAAC są natomiast rzadziej wykonywane, jednak ich zaletą jest brak umieszczenia okludera wewnątrz światła LAA, brak ryzyka embolizacji urządzenia oraz brak konieczności dobierania rodzaju oraz rozmiaru okludera do kształtu oraz wielkości uszka lewego przedsionka. W przypadku LAAC zakładany jest szew na uszko lewego przedsionka, który po zamknięciu izoluje LAA od reszty serca powodując nekrozę uszka. Jednak epikardialne zamknięcie LAA wiąże się z ryzykiem powstania tzw. centralnego przecieku, przez co może być utrzymana komunikacja pomiędzy światłem przedsionka a uszkiem. Większość wyników skuteczności dostępów epikardialnych pochodzi głównie z wielośrodkowych rejestrów lub wyników pojedynczych ośrodków. Pomimo iż oba systemy funkcjonują równorzędnie, dotychczas nikt na świecie nie przeprowadził ich porównania.

W ostatniej pracy cyklu po raz pierwszy na świecie porównano bezpieczeństwo oraz wyniki średnioterminowe przezskórnego zamknięcia LAA przeprowadzonej techniką endokardialną oraz epikardialną. Badanie zostało przeprowadzone wśród 84 pacjentów u których wykonano LAAO oraz 139 pacjentów u których wykonano zabieg LAAC. Po wykonaniu procedury case-control matchnig uzyskano 55 par przyjmując wynik CHA₂DS₂-VAS score jako zmienną kontrolną. W grupie LAAO pacjenci byli starsi, odsetek kobiet był większy, częściej występowała choroba naczyń obwodowych oraz niewydolność serca. W grupie LAAC odnotowano zwiększoną ilość epizodów zakrzepowo-zatorowych. Nie zaobserwowano natomiast różnic pod względem występowania cukrzycy, nadciśnienia tętniczego oraz wskazań do procedury. Ryzyko krwawienia według skali HAS-BLED było większe w grupie LAAO w porównaniu do grupy LAAC, które odpowiednio wynosiło 4.3 ± 0.9 vs. 3.7 ± 1.3 ($p = .011$). Całkowity okres obserwacji wynosił 308.2 pacjentolat.

W okresie okołoperacyjnym ilość powikłań była nieznacznie większa w grupie LAAO (7.4%) niż w grupie LAAC (5.4%) ($p=0.040$). W obserwacji odległej odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych w grupie LAAO wyniósł 5.5%, natomiast w grupie LAAC wyniósł 1.8%. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych zostało zmniejszone o 69% w grupie LAAO oraz o 91% w grupie LAAC, powyższe obserwacje nie były jednak istotne statystycznie ($p=0.504$).

Śmiertelność okołoproceduralna w obu grupach wyniosła 1.8%. Średni okres obserwacji w grupie LAAO wyniósł 26.7 ± 14.3 miesiąca i był statystycznie krótszy niż w grupie LAAC gdzie wyniósł 35.6 ± 8.7 miesiąca ($p=0.003$). Śmiertelność roczna w grupie LAAO wyniosła 13.7% (16 pacjentów, 3 zgony z przyczyny sercowo-naczyniowych, 10 zgonów z przyczyn nie sercowo-naczyniowych, 3 zgony z przyczyn nieznanych) niż w grupie LAAC gdzie śmiertelność wyniosła 1.0% (1 zgon z przyczyn sercowych, 1 zgon z przyczyn nieznanych). W przypadku analizy śmiertelności długoterminowej, do otrzymanych wyników należy

jednak podchodzić ostrożnie. Pacjenci w grupie LAAO byli starsi, ze średnia wieku 71.0 ± 9.3 lat która była o 5 lat wyższa niż w grupie LAAC, gdzie średnia wieku wynosiła 66.1 ± 7.8 . Dlatego też w grupie LAAO, która była starsza, odsetek zgonów był większy. Dodatkowo należy zaznaczyć, że w grupie LAAO jedynie 5.4% pacjentów zmarło z przyczyn sercowo-naczyniowych, przez co biorąc pod uwagę wiek pacjentów, jest porównywalne do LAAC, gdzie śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wyniosła 1.8%.

Głównym celem badania było jednak porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obu procedur, a otrzymane wyniki jednoznacznie wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa samego zabiegu jak i porównywalny poziom redukcji epizodów zakrzepowo-zatorowych.

7. Podsumowanie wyników

Wykonywanie zabiegów przezskórnych zamykających uszko lewego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków i wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym jest bezpieczną i skuteczną metodą profilaktyki udarów niedokrwiennych mózgu. Zarówno zabiegi wykonywane metodą endokardialną jak i epikardialną skutecznie redukują ryzyko zakrzepowo-zatorowe, które w obserwacji odległej wynosi od 69% w przypadku LAAO aż do 91% w przypadku LAAC. Oba systemy odznaczają się podobnym profilem bezpieczeństwa oraz skuteczności.

W przypadku stwierdzenia LAA o trudnej technicznie anatomii należy rozważyć stosowanie nowoczesnych urządzeń takich jak okluder LAmBre. Zabiegi z zastosowaniem LAmBre są w pełni bezpieczne dla chorego oraz charakteryzują się wysoką skutecznością samej procedury. Dodatkowo, nowe rodzaje okluderów charakteryzują się porównywalną skutecznością w redukcji ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz ryzyka krwawienia do najlepiej przebadanych okluderów typu Watchman czy Amplatzer.

Wykonywanie zabiegów zamykających LAA nie tylko zmniejsza ryzyko udaru niedokrwienego mózgu, ale zmniejsza również ilość zgonów spowodowanych chorobą sercowo-naczyniową. Po skutecznym zabiegu LAAO większość zgonów pacjentów spowodowana była innymi chorobami niż choroby sercowo-naczyniowe. W przypadku pacjentów o podwyższonym ryzyku zakrzepowo-zatorowym oraz podwyższonym ryzyku krwawień, głównym powikłaniem wymagającym hospitalizacji są ciężkie krwawienia z układu pokarmowego, które występują najczęściej w pierwszych 6 miesiącach od procedury LAAO.

8. Wnioski

Na podstawie przedstawionego cyklu prac wykazano:

- Zastosowanie nowoczesnego typu okludera LAMBRE jest w bezpieczne i powtarzalne podczas wykonywania zabiegów LAAO.
- Skuteczność redukcji ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz ryzyka krwawień w przypadku zastosowania okludera LAMBRE charakteryzuje się porównywalną skutecznością do innych stosowanych okluderów
- Obie metody zamykania uszka lewego przedsionka: LAAO oraz LAAC charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa podczas wykonywania procedury.
- U pacjentów z migotaniem przedsionków o wysokim ryzyku zakrzepowo-zatorowym wyniki leczenia LAAO i LAAC w podobny sposób redukują ryzyko zakrzepowo-zatorowe
- Główną przyczyną zgonów odległych po procedurze LAAO są przyczyny niezwiązane z chorobami sercowo-naczyniowymi

- Głównym powodem ponownej hospitalizacji u pacjentów LAAO są ciężkie krwawienia, które występują w pierwszych 6 miesiącach od zabiegu pomimo nie stosowania doustnej antykoagulacji

9. Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Migotanie przedsionków zwiększa ryzyko udaru aż 5-krotnie. Głównym źródłem materiału zatorowego jest uszko lewego przedsionka (ang. left atrial appendage- LAA), skąd pochodzi ponad 90% udarów. Zabiegi zamykające uszko lewego przedsionka stały się alternatywą dla pacjentów z migotaniem przedsionków oraz z przeciwwskazaniem do doustnej antykoagulacji. Obecnie stosowane są dwie techniki służące do zamykania LAA: technika endokardialna oraz technika epikardialna. Dzięki dotychczasowym badaniom udowodniono skuteczność oraz bezpieczeństwo zabiegów przezskórnych zamykających LAA. Niestety o wpływie izolacji uszka lewego przedsionka na redukcję udarów mózgu u pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, stopniu redukcji krwawień oraz przyczyn zgonów i zdarzeń niepożądanych w obserwacji odległej wiemy wciąż bardzo niewiele.

Cel

Celem badania była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa wykonywania zabiegów zamykających LAA u pacjentów o podwyższonym ryzyku zakrzepowo-zatorowym. Wykonano również szczegółową analizę śmiertelności oraz zdarzeń niepożądanych w obserwacji odległej. Kolejnym celem była analiza wyników zastosowania okluderów nowego typu. Porównano również skuteczność dwóch różnych technik służących do zamykania LAA: techniki endokardialnej (LAAO) oraz epikardialnej (LAAC).

Materiał i Metody

Retrospektywne badanie zostało przeprowadzone w dwóch ośrodkach: Oddziale Kardiochirurgii Regionalnego Szpitala Specjalistycznego w Grudziądzu oraz Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii CMUJ w Krakowie. Do badania włączono 223 kolejno operowanych pacjentów z migotaniem przedsionków u których wykonano zabieg

przezskórnego zamknięcia uszka lewego przedsionka systemem LAmbre, Amplatzer lub Lariat. Okres obserwacji wyniósł ponad 24 miesiące.

Podsumowanie wyników

Wykonywanie zabiegów przezskórnych zamykających LAA jest bezpieczną i skuteczną metodą profilaktyki udarów niedokrwiennych mózgu. Zarówno zabiegi wykonywane metodą endokardialną jak i epikardialną skutecznie redukują ryzyko zakrzepowo-zatorowe, które w obserwacji odległej wynosi od 69% w przypadku LAAO aż do 91% w przypadku LAAC. W przypadku stwierdzenia LAA o trudnej technicznie anatomii należy rozważyć stosowanie nowoczesnych urządzeń takich jak okluder LAmbre, które są bezpieczne a ich skuteczność jest porównywalna do innych okluderów. Zabiegi zamykające LAA nie tylko zmniejszają ryzyko udaru niedokrwiennego, ale zmniejszają również ilość zgonów spowodowanych chorobą sercowo-naczyniową. Po zabiegu zamknięcia LAA większość zgonów spowodowana była innymi chorobami niż choroby sercowo-naczyniowe. W przypadku pacjentów o podwyższonym ryzyku zakrzepowo-zatorowym oraz podwyższonym ryzyku krwawień, głównym powikłaniem wymagającym hospitalizacji są ciężkie krwawienia z układu pokarmowego, które występują najczęściej w pierwszych 6 miesiącach od procedury.

10. Streszczenie w języku angielskim

Introduction

Atrial fibrillation increases the risk of stroke five-fold. The most common site of intracardiac thrombus formation in patients with AF is the left atrial appendage (LAA), where more than 90% of embolic thrombi are found. Percutaneous LAA closure procedure became an alternative method for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation intolerant to long term oral anticoagulation therapy. Percutaneous LAAC procedures may be divided into endocardial and epicardial approaches. Previous studies show that LAA closure is associated with good short- and midterm results. Unfortunately, there are no recent analyses of the causes of death and clinical outcomes of high-risk patients undergoing LAA closure.

Aim

The primary aim of this study was to assess the effectiveness and safety of the LAA closure in patients with high risk of thromboembolism and to evaluate survival free of any serious adverse events and of any-cause death in long term observation. The secondary objective was to analyze the results of treatment with a novel occluder. In addition, a comparison was made between endocardial LAA occlusion (LAAO) and epicardial LAA closure (LAAC).

Materials and methods

A retrospective observational study was performed on 223 consecutive patients with nonvalvular AF, who underwent LAA closure with the LAmbre, Amplatzer or Lariat system in two centers: Department of Cardiac Surgery, Regional Specialist Hospital, Grudziadz and Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology, Jagiellonian University Medical College. The follow-up period was over 24 months

Results summary

LAA closure is associated with good short- and medium-term outcomes, even in high-risk patients. Both endocardial and epicardial procedures effectively reduce the risk of

thromboembolism, ranging from 69% for LAAO to 91% for LAAC at long-term follow-up. When LAA with technically difficult anatomy is found, consideration should be given to the use of advanced devices such as the LAmbre occluder, which are safe and comparable in efficacy to other occluders.

LAA occlusion treatments not only reduce the risk of ischemic stroke, but also reduce mortality due to cardiovascular disease. After LAA closure, mortality after the procedure was predominantly due to noncardiovascular causes. In patients at increased risk of thromboembolism and bleeding, the most important complication requiring hospitalization was severe gastrointestinal bleeding, which occurred most frequently in the first 6 months after the procedure.

11. Spis piśmiennictwa

1. Lam YY. A new left atrial appendage occluder (Lifetech LAmbre Device) for stroke prevention in atrial fibrillation. *Cardiovasc Revasc Med.* 2013; 14: 134-136.
2. Tzikas A, Gafoor S, Meerkin D, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: an expert consensus step-by-step approach. *Euro-Intervention.* 2016; 11: 1512-1521.
3. Grygier M, Wojakowski W, Smolka G, et al. Left atrial appendage occlusion: consensus document of Association of Cardiovascular Interventions and Heart Rhythm Section of Polish Cardiac Society [in Polish]. *Kardiol Pol.* 2018; 76: 677-697.
4. Litwinowicz R, Bartus M, Burysz M, et al. Long term outcomes after left atrial appendage closure with the LARIAT device - stroke risk reduction over five years follow-up. *PLoS One.* 2018; 13: e0208710.
5. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2719-2747.
6. Freixa X, Gafoor S, Regueiro A, et al. Comparison of efficacy and safety of left atrial appendage occlusion in patients aged <75 to ≥ 75 years. *Am J Cardiol.* 2016; 117: 84-90.
7. Litwinowicz R, Bartus M, Ceranowicz P, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in diabetes mellitus patients with atrial fibrillation: longterm results. *J Diabetes.* 2019; 11: 75-82.
8. Litwinowicz R, Bartus M, Ceranowicz P, et al. Stroke risk reduction after LAA occlusion in elderly patients with atrial fibrillation: long-term results. *Pol Arch Intern Med.* 2018; 128: 327-329.

9. Buryasz M, Litwinowicz R, Bryndza M, et al. Percutaneous left atrial appendage closure using the LAmbre device. First clinical results in Poland. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2019; 15: 251-254.
10. Tzikas A, Holmes DR Jr, Gafoor S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *E uropace*. 2017; 19: 4-15.
11. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *E ur Heart J*. 2012; 33: 2403-2418.
12. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130: 2071-2104.
13. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, et al. Assessment of the CHA₂DS₂-VASc score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation. *JAMA*. 2015; 314: 1030-1038.
14. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, E lderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 173-180.
15. Bryndza M, Litwinowicz R, Kapelak B, et al. Recurrence of atrial fibrillation ten years after thoracoscopic transdiaphragmatic radiofrequency epicardial ablation. *Kardiologia Pol*. 2018; 76: 1733-1735.

16. Litwinowicz R, Konstanty-Kalandyk J, Goralczyk T, et al. Dabigatran level monitoring prior to idarucizumab administration in patients requiring emergent cardiac surgery. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 45: 9-12.
17. Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Garcia-Pinilla JM. Causes of death in atrial fibrillation: challenges and opportunities. *Trends Cardiovasc Med*. 2017; 27: 494-503.
18. Gomez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernandez AI, et al. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 2508-2521.
19. Bassand JP, Accetta G, Camm AJ, et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2882-2889.
20. Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. E WOLUTION 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: 1302-1308.
21. 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: e590-e597.
22. Block PC, Burstein S, Casale PN, 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: 594-600.
23. Litwinowicz R, Bartus M, Malec-Litwinowicz M, et al. Left atrial appendage occlusion for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation: long-term results. *Cerebrovasc Dis*. 2019; 47: 188-195.

24. 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: 1-12.
25. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*. 2013; 128: 2192-2201.
26. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke*. 2012; 43: 1511-1517.
27. Litwinowicz R, Bartus M, Kapelak B, et al. Reduction in risk of stroke and bleeding after left atrial appendage closure with LARIAT device in patients with increased risk of stroke and bleeding: long term results. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 94: 837-842.
28. Burysz M, Litwinowicz R, Burysz A, Ogorzeja W, Bartuś K. Causes of death and morbidity in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion. *Kardiol Pol*. 2019;77:1047–1054.
29. Betts TR, Leo M, Panikker S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion using different technologies in the United Kingdom: a multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89:484–492.
30. Jazayeri MA, Vuddanda V, Turagam MK, et al. Safety profiles of percutaneous left atrial appendage closure devices: an analysis of the Food and Drug Administration Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) database from 2009 to 2016. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29:5–13.
31. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1438–1454.

32. Hindricks, Gerhard, 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." *European heart journal* 42.5 (2021): 373-498.
33. January, Craig T., et al. "2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society." *Journal of the American College of Cardiology* 74.1 (2019): 104-132.
34. Kakkos, S.K., G.I. Kirkilesis, and I.A. Tsolakis, Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2014. 48(5): p. 565-75.
35. Friedman, R.J., Novel oral anticoagulants for VTE prevention in orthopedic surgery: overview of phase 3 trials. *Orthopedics*, 2011. 34(10): p. 795-804.
36. Haas, S., M. Spannagl, and S.M. Schellong, Novel oral anticoagulants--key messages for the angiologist. *Vasa*, 2012. 41(3): p. 177-91.
37. Connolly, S.J., et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(12): p. 1139-1151.

38. Patel, M.R., et al., Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365(10): p. 883-891.
39. Granger, C.B., et al., Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365(11): p. 981-992.
40. Heidbuchel, H., et al., EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European heart journal*, 2013. 34(27): p. 2094-2106.
41. Glund, S., et al., Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. *Blood*, 2014. 124(21): p. 344-344.
42. Pollack Jr, C.V., et al., Idarucizumab for dabigatran reversal. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373(6): p. 511-520.
43. Heidbuchel, H., et al., EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, 2013. 34(27): p. 2094-106.
44. Lippi, G., Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? 2015. 53(2): p. 185-97.
45. Ahrens, I., G.Y. Lip, and K. Peter, What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? *Thromb Haemost*, 2011. 105(4): p. 574-8.
46. Ruff, C.T., et al., Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014. 383(9921): p. 955-62.

47. Lip, G.Y., et al., Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010. 137(2): p. 263-72.
48. Pisters, R., et al., A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 2010. 138(5): p. 1093-100.
49. Arbelo, E., et al., ESC-EURObservational Research Programme: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 2012. 14(8): p. 1094-103.
50. Yarmohammadi, H., et al., Role of CHADS2 score in evaluation of thromboembolic risk and mortality in patients with atrial fibrillation undergoing direct current cardioversion (from the ACUTE Trial Substudy). *Am J Cardiol*, 2012. 110(2): p. 222-6.
51. Gage, B.F., et al., Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama*, 2001. 285(22): p. 2864-70.
52. Olesen, J.B., et al., Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Bmj*, 2011. 342: p. d124.
53. Chao, T.F., et al., Comparisons of CHADS and CHADS-VASc scores for stroke risk stratification in atrial fibrillation: Which scoring system should be used for Asians? *Heart Rhythm*, 2015.
54. Lip, G.Y., et al., Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*, 2010. 41(12): p. 2731-8.
55. Connolly, S., et al., Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of

Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006. 367(9526): p. 1903-12.

56. Connolly, S.J., et al., Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009. 360(20): p. 2066-78.

57. Pisters, R., et al., A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Surveys. *Chest* March, 2010. 18.

58. 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.

59. Bailey, C.P., et al., Commissurotomy for mitral stenosis: technique for prevention of cerebral complications. *Journal of the American Medical Association*, 1952. 149(12): p. 1085-1091.

60. Belcher, J. and W. Somerville, Systemic embolism and left auricular thrombosis in relation to mitral valvotomy. *British medical journal*, 1955. 2(4946): p. 1000.

61. Stafford, R.S. and D.E. Singer, National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Archives of Internal Medicine*, 1996. 156(22): p. 2537-2541.

62. Stafford, R.S. and D.E. Singer, Recent national patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Circulation*, 1998. 97(13): p. 1231-1233.

63. Gottlieb, L.K. and S. Salem-Schatz, Anticoagulation in atrial fibrillation: does efficacy in clinical trials translate into effectiveness in practice? *Archives of internal medicine*, 1994. 154(17): p. 1945-1953.

64. Segal, J., et al., Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. *The Cochrane Library*, 2001.

65. Madden, J.L., Resection of the left auricular appendix: a prophylaxis for recurrent arterial emboli. *Journal of the American Medical Association*, 1949. 140(9): p. 769-772.

66. BEAl, J.M., W.P. Longmire Jr, and W.H. Leake, Resection of the auricular appendages. *Annals of surgery*, 1950. 132(3): p. 517.
67. Damiano, R.J., Jr., et al., The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003. 126(6): p. 2016-21.
68. January, C.T., et al., 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2014. 130(23): p. 2071-104.
69. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol*, 1998. 32(5): p. 1486-588.
70. 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.
71. Fisher, D.C., P.A. Tunick, and I. Kronzon, Large gradient across a partially ligated left atrial appendage. *J Am Soc Echocardiogr*, 1998. 11(12): p. 1163-5.
72. Rosenzweig, B.P., et al., Thromboembolus from a ligated left atrial appendage. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001. 14(5): p. 396-8.
73. Odell, J.A., et al., Thoracoscopic obliteration of the left atrial appendage: potential for stroke reduction? *Ann Thorac Surg*, 1996. 61(2): p. 565-9.
74. DiSesa, V.J., S. Tam, and L.H. Cohn, Ligation of the left atrial appendage using an automatic surgical stapler. *Ann Thorac Surg*, 1988. 46(6): p. 652-3.
75. 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.

76. Healey, J.S., et al., Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J*, 2005. 150(2): p. 288-93.
77. Nakai, T., et al., Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model. *Circulation*, 2002. 105(18): p. 2217-22.
78. Sievert, H., et al., Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation*, 2002. 105(16): p. 1887-9.
79. Hanna, I.R., et al., Left atrial structure and function after percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO): six-month echocardiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(10): p. 1868-72.
80. Meier, B., et al., Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003. 60(3): p. 417-22.
81. 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.
82. Lee, R.J., K. Bartus, and S.J. Yakubov, Catheter-based left atrial appendage (LAA) ligation for the prevention of embolic events arising from the LAA: initial experience in a canine model. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010. 3(3): p. 224-9.
83. Bartus, K., et al., Feasibility of closed-chest ligation of the left atrial appendage in humans. *Heart Rhythm*, 2011. 8(2): p. 188-93.

84. 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. 108-18.
85. Afzal, M.R., et al., Impact of left atrial appendage exclusion using an epicardial ligation system (LARIAT) on atrial fibrillation burden in patients with cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm*, 2015. 12(1): p. 52-9.
86. Bartus, K., et al., Anatomic analysis of the left atrial appendage after closure with the LARIAT device. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014. 7(4): p. 764-7.
87. Han, F.T., et al., The effects of LAA ligation on LAA electrical activity. *Heart Rhythm*, 2014. 11(5): p. 864-70.
88. Pillarisetti, J., et al., Endocardial (Watchman) vs epicardial (Lariat) left atrial appendage exclusion devices: Understanding the differences in the location and type of leaks and their clinical implications. *Heart Rhythm*, 2015.
89. Sosa, E., et al., A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1996. 7(6): p. 531-6.
90. Benjamin, E.J., et al., Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama*, 1994. 271(11): p. 840-4.
91. Lamassa, M., et al., Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe Data From a Multicenter Multinational Hospital–Based Registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*, 2001. 32(2): p. 392-398.
92. Kannel, W.B., et al., Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*, 1998. 82(8a): p. 2n-9n.
93. Aksnes, T.A., S.E. Kjeldsen, and R.E. Schmieder, Hypertension and atrial fibrillation with emphasis on prevention. *Blood pressure*, 2009. 18(3): p. 94-98.

94. Baba, A. and M. Fu, Autoantibodies in atrial fibrillation: actor, biomaker or bystander? *Autoimmunity*, 2008. 41(6): p. 470-2.
95. Mitchell, G.F., et al., Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*, 2007. 297(7): p. 709-15.
96. Aksnes, T.A., et al., Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J Hypertens*, 2007. 25(1): p. 15-23.
97. Schmitt, J., et al., Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*, 2009. 30(9): p. 1038-45.
98. Tsang, T.S., et al., The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 42(1): p. 93-100.
99. Easton, J.D. and D.G. Sherman, Management of cerebral embolism of cardiac origin. *Stroke*, 1980. 11(5): p. 433-42.
100. Sage, J.I. and R.L. Van Uitert, Risk of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation and non-valvular heart disease. *Stroke*, 1983. 14(4): p. 537-40.
101. Johnston, S.C., et al., Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *Jama*, 2000. 284(22): p. 2901-6.
102. Kelley, R.E., et al., Cerebral ischemia and atrial fibrillation Prospective study. *Neurology*, 1984. 34(10): p. 1285-1285.
103. Murphy, N.F., et al., A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart*, 2007. 93(5): p. 606-12.
104. Ostgren, C.J., et al., Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community. *Diabetes Obes Metab*, 2004. 6(5): p. 367-74.

105. Nichols, G.A., K. Reinier, and S.S. Chugh, Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care*, 2009. 32(10): p. 1851-6.
106. Dublin, S., et al., Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med*, 2010. 25(8): p. 853-8.
107. Movahed, M.R., M. Hashemzadeh, and M.M. Jamal, Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*, 2005. 105(3): p. 315-8.
108. Frost, L., L.J. Hune, and P. Vestergaard, Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med*, 2005. 118(5): p. 489-95.
109. Psaty, B.M., et al., Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*, 1997. 96(7): p. 2455-61.
110. Stewart, S., et al., A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*, 2002. 113(5): p. 359-64.
111. Alonso, A., et al., Metabolomics and Incidence of Atrial Fibrillation in African Americans: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *PLoS One*, 2015. 10(11): p. e0142610.
112. Ruigomez, A., et al., Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. *J Clin Epidemiol*, 2002. 55(4): p. 358-63.
113. Nieuwlaat, R., et al., Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 2005. 26(22): p. 2422-34.

114. Nabauer, M., et al., The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*, 2009. 11(4): p. 423-34.
115. Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD)--rationale, design and methods: two trials that evaluate the effect of enalapril in patients with reduced ejection fraction. *Am J Cardiol*, 1990. 66(3): p. 315-22.
116. Wang, T.J., et al., Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2003. 107(23): p. 2920-5.
117. Anter, E., M. Jessup, and D.J. Callans, Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*, 2009. 119(18): p. 2516-25.
118. Petersen, P. and J.M. Hansen, Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke*, 1988. 19(1): p. 15-8.
119. Staffurth, J.S., M.C. Gibberd, and S.N. Fui, Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Br Med J*, 1977. 2(6088): p. 688-90.
120. Yuen, R.W., et al., Embolism in thyrotoxic atrial fibrillation. *Med J Aust*, 1979. 1(13): p. 630-1.
121. Bar-Sela, S., M. Ehrenfeld, and M. Eliakim, Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 1981. 141(9): p. 1191-2.
122. Hurley, D.M., et al., Atrial fibrillation and arterial embolism in hyperthyroidism. *Aust N Z J Med*, 1981. 11(4): p. 391-3.
123. Traube, E. and N.L. Coplan, Embolic risk in atrial fibrillation that arises from hyperthyroidism: review of the medical literature. *Tex Heart Inst J*, 2011. 38(3): p. 225-8.
124. Franchini, M., et al., Thyroid dysfunction and hemostasis: an issue still unresolved. *Semin Thromb Hemost*, 2009. 35(3): p. 288-94.

125. Erem, C., et al., Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest*, 2002. 25(4): p. 345-50.
126. Fuster, V., et al., ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*, 2006. 48(4): p. 854-906.
127. Feary, J.R., et al., Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*, 2010. 65(11): p. 956-62.
128. Arboix, A., Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases*, 2015. 3(5): p. 418-29.
129. Donaldson, G.C., et al., Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*, 2010. 137(5): p. 1091-7.
130. Oral, H., et al., Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation*, 2006. 114(8): p. 759-65.
131. Litwinowicz, R., Burysz, M., Mazur, P., Kapelak, B., Bartus, M., Lakkireddy, D., ... & Bartus, K. (2021). Endocardial versus epicardial left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Midterm follow-up. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 32(1), 93-101.
132. Saad, E.B., et al., Very low risk of thromboembolic events in patients undergoing successful catheter ablation of atrial fibrillation with a CHADS2 score ≤ 3 : a long-term outcome study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011. 4(5): p. 615-21.

133. Bunch, T.J., et al., Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 2011. 22(8): p. 839-845.
134. Kimura, T., et al., Anatomical characteristics of the left atrial appendage in cardiogenic stroke with low CHADS2 scores. *Heart Rhythm*, 2013. 10(6): p. 921-5.
135. Beinart, R., et al., Left atrial appendage dimensions predict the risk of stroke/TIA in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011. 22(1): p. 10-5.
136. Kaneko, K., et al., Direct evidence that sustained dysfunction of left atrial appendage contributes to the occurrence of cardiogenic brain embolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Intern Med*, 2003. 42(11): p. 1077-83.
137. 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.
138. Rubin, D.N., et al., Evaluation of left atrial appendage anatomy and function in recent-onset atrial fibrillation by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*, 1996. 78(7): p. 774-8.
139. 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.
140. Kato, H., et al., Evaluation of left atrial appendage stasis in patients with atrial fibrillation using transesophageal echocardiography with an intravenous albumin-contrast agent. *Am J Cardiol*, 1996. 78(3): p. 365-9.

141. Agmon, Y., et al., Are left atrial appendage flow velocities adequate surrogates of global left atrial function? A population-based transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002. 15(5): p. 433-40.
142. Kamp, O., et al., Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 1999. 20(13): p. 979-85.
143. Di Biase, L., et al., Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 60(6): p. 531-8.
144. Zhao, Y., et al., Relationship between left atrial appendage morphology and thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2015. 188: p. 86-8.
145. Price, M.J., et al., Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(6): p. 565-72.
146. Wallentin, L., et al., Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*, 2010. 376(9745): p. 975-83.
147. Reddy, V.Y., et al., Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*, 2013. 127(6): p. 720-9.
148. 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.

12. Oświadczenia współautorów

12.1. Percutaneous left atrial appendage closure using the LAmbre device. First clinical results in Poland.

Kraków, dnia 01/06/2021

lekarz Magdalena Bryndza
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Marian Burysz, Radosław Litwinowicz, Magdalena Bryndza, Radomir Skowronek,
Wojciech Ogorzeja, Krzysztof Bartus

Percutaneous left atrial appendage closure using the LAmbre device. First clinical results in Poland." *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej= Advances in Interventional Cardiology* 15.2 (2019): 251

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

rewizje manuskryptu, korekty językowe

Procentowy udział w jego powstanie określam na 5%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Mariana Burysza przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

M Bryndza
/podpis współautora/

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Bartuś
SPECJALISTA KARDIOCHIRURGI
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Prądnicka 80, 31-202 Kraków tel. 12-6143075
2657603 980629980

Kraków, dnia 29.05.2021

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Marian Burysz, Radosław Litwinowicz, Magdalena Bryndza, Radomir Skowronek,
Wojciech Ogorzeja, Krzysztof Bartus


Percutaneous left atrial appendage closure using the LAmbre device. First clinical results in Poland." *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej= Advances in Interventional Cardiology* 15.2 (2019): 251

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

.....
rewizja manuskryptu, odpowiedzialność za uwagi recenzentów.
.....
.....

Procentowy udział w jego powstanie określam na 5%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Mariana Burysza przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....

/podpis współautora/

Dr hab. n. med
RADOSŁAW LITWINOWICZ
KARDIOCHIRURG
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
tel. 41 434 441

2407771249434

Kraków, dnia 24 05 2021

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Marian Burysz, Radosław Litwinowicz, Magdalena Bryndza, Radomir Skowronek,
Wojciech Ogorzeja, Krzysztof Bartus

Percutaneous left atrial appendage closure using the LAmbre device. First clinical results in Poland." *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej= Advances in Interventional Cardiology* 15.2 (2019): 251

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

.....
Napisanie wstępu, wykonanie analizy statystycznej
kwestji merytorycznej
.....
.....

Procentowy udział w jego powstanie określam na 5%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Mariana Burysza przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....
Litwinowicz

/podpis współautora/

Kraków, dnia 24 05 2021 r

Lek. Wojciech Ogorzeja
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Marian Burysz, Radosław Litwinowicz, Magdalena Bryndza, Radomir Skowronek,
Wojciech Ogorzeja, Krzysztof Bartus

Percutaneous left atrial appendage closure using the LAmbre device. First clinical results in Poland." *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej= Advances in Interventional Cardiology* 15.2 (2019): 251

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

wykonywanie zabiegów, wykonywanie przeglądu literatury oraz rewizja manuskryptu

Procentowy udział w jego powstanie określam na 5%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Mariana Burysza przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Wojciech Ogorzeja
/podpis współautora/

Kraków, dnia 24.05.2021.

Lech Węclęga Kosobowicz Skowronek
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Marian Burysz, Radosław Litwinowicz, Magdalena Bryndza, Radomir Skowronek,
Wojciech Ogorzeja, Krzysztof Bartus

Percutaneous left atrial appendage closure using the LAmbre device. First clinical results in Poland " *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej= Advances in Interventional Cardiology* 15.2 (2019): 251

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

*wykonanie zabiegu, wykonanie przeglądu literatury,
wykonanie reżysu naukowego*

Procentowy udział w jego powstanie określam na 5%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Mariana Burysza przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Lech Węclęga
/podpis współautora/

12.2. Causes of death and morbidity in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion.

Dr hab. n. med
RADOSŁAW LITWINOWICZ
KARDIOLOG
Kardiologia i Choroby Serca, Naczyń i Transplantologii
tel. 22 61 19 441

220713100001

Kraków, dnia 24.07.2017

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Marian Burysz, Radosław Litwinowicz, Aleksandra Burysz, Wojciech Ogorzeja,
Krzysztof Bartuś.

Causes of death and morbidity in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion. Kardiologia polska, 77(11), 1047-1054.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

..... Napisać dyskusję, wykonanie statystyki, oceny i wyciągniętych
.....
.....

Procentowy udział w jego powstanie określam na 15%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Mariana Burysza przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Litwinowicz
.....
/podpis współautora/

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Bartuś
SPECJALISTA KARDIOCHIRURG
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Piłsudskiego 80, 31-202 Kraków tel. 12 6143075
2657603 980629980

Kraków, dnia 21.05.2021

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Marian Burysz, Radosław Litwinowicz, Aleksandra Burysz, Wojciech Ogorzeja,
Krzysztof Bartuś.

Causes of death and morbidity in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage
occlusion. Kardiologia polska, 77(11), 1047-1054.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie
i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

Konieczność monitorowania, korekty, antykoagulacji, zaplanowane
plan. działania i analiza.

Procentowy udział w jego powstanie określam na 5%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy
wykazuje indywidualny wkład lek Mariana Burysza przy opracowywaniu koncepcji,
wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....
/podpis współautora/

Kraków, dnia 20.05.2021

lek. lek. Helisandra Burysz
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Marian Burysz, Radosław Litwinowicz, Aleksandra Burysz, Wojciech Ogorzeja,
Krzysztof Bartuś.

Causes of death and morbidity in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage
occlusion. Kardiologia polska, 77(11), 1047-1054.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie
i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

zbiorek oraz analizowanie danych oraz wykonanie
rewizji merytorycznej

Procentowy udział w jego powstanie określam na 5%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy
wykazuje indywidualny wkład lek Mariana Burysza przy opracowywaniu koncepcji,
wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Helisandra Burysz
/podpis współautora/

Kraków, dnia 24.05.2021r.

Lek. Wojciech Ogorzeja
tytuł zawodowy, imię i nazwisko

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Marian Burysz, Radosław Litwinowicz, Aleksandra Burysz, Wojciech Ogorzeja,
Krzysztof Bartuś.

Causes of death and morbidity in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage
occlusion. Kardiologia polska, 77(11), 1047-1054.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie
i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

wykonywanie załączników, wykonywanie
przebiegu literatury oraz rewidacja manuskryptu

Procentowy udział w jego powstanie określám na 5%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy
wykazuje indywidualny wkład lek Mariana Burysza przy opracowywaniu koncepcji,
wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Wojciech Ogorzeja

/podpis współautora/

**12.3. Endocardial versus epicardial left atrial appendage exclusion for stroke prevention
in patients with atrial fibrillation : Midterm follow-up.**

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Bartuś
SPECJALISTA KARDIOCHIRURG
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Prądnicka 80, 31-202 Kraków tel. 12-614.8975
2657603 980629980

Kraków, dnia.....01 06 2021.....

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Radosław Litwinowicz, Marian Burysz, Piotr Mazur, Bogusław Kapelak, Magdalena
Bartus, Dhanunjaya Lakkireddy, Randall J. Lee, Michalina Malec-Litwinowicz, Krzysztof
Bartus.

Endocardial versus epicardial left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with
atrial fibrillation: Midterm follow-up." Journal of Cardiovascular Electrophysiology 32.1 (2021): 93-
101.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie
i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

*Wyborem procedury AARAAI, rewizji
metody*

Procentowy udział w jego powstanie określam na 5%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy
wykazuje indywidualny wkład lek Mariana Burysza przy opracowywaniu koncepcji,
wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

M. Burysz
.....
/podpis współautora/

Kraków, dnia 26.05.2021

dr n med Michalina Malec Litwinowicz
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Radosław Litwinowicz, Marian Burysz, Piotr Mazur, Bogusław Kapelak, Magdalena Bartus, Dhanunjaya Lakkireddy, Randall J. Lee, Michalina Malec-Litwinowicz, Krzysztof Bartus.

Endocardial versus epicardial left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Midterm follow-up." Journal of Cardiovascular Electrophysiology 32.1 (2021): 93-101.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

Wykonanie grafiki i części manuskryptu

Procentowy udział w jego powstanie określam na 5%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Mariana Burysza przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Michalina Malec Litwinowicz
/podpis współautora/

Kraków, dnia 01 06 2021

dr. m. med. Magdalena Bartus
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Radosław Litwinowicz, Marian Burysz, Piotr Mazur, Bogusław Kapelak, Magdalena Bartus, Dhanunjaya Lakkireddy, Randall J. Lee, Michalina Malec-Litwinowicz, Krzysztof Bartus.

Endocardial versus epicardial left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Midterm follow-up." Journal of Cardiovascular Electrophysiology 32.1 (2021): 93-101.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

Analiza statystycznej części metody i statystyki

Procentowy udział w jego powstanie określam na 5%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Mariana Burysza przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Magdalena Bartus

/podpis współautora/

doimed PIOTR MAZUR
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

Kraków, dnia 02 07 2021

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Radosław Litwinowicz, Marian Burysz, Piotr Mazur, Bogusław Kapelak, Magdalena Bartus, Dhanunjaya Lakkireddy, Randall J. Lee, Michalina Malec-Litwinowicz, Krzysztof Bartus.

Endocardial versus epicardial left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Midterm follow-up." Journal of Cardiovascular Electrophysiology 32.1 (2021): 93-101.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

NAPISANIE WSTĘPU I DYSKUSJI, REWIZJI MANUSKRYPU,
PRZYGOTOWANIE ODPOWIEDZI DO RECENZENTÓW

Procentowy udział w jego powstanie określam na 5%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Mariana Burysza przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Piotr Mazur

/podpis współautora/

Dr hab. n. med
RADOSŁAW LITWINOWICZ
KARDIOCHIRURG
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
tel. 608 419 441

240737 LEHARZ

Kraków, dnia 24.05.2021

.....
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Radosław Litwinowicz, Marian Burysz, Piotr Mazur, Bogusław Kapelak, Magdalena Bartus, Dhanunjaya Lakkireddy, Randall J. Lee, Michalina Malec-Litwinowicz, Krzysztof Bartus.

Endocardial versus epicardial left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Midterm follow-up." Journal of Cardiovascular Electrophysiology 32.1 (2021): 93-101.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

zbranie materiałów, wykonanie analizy, rewizji danych,
napisanie wyników i rewizji manuskryptu

.....
Procentowy udział w jego powstanie określam na 35%.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Mariana Burysza przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....
Litwinowicz

/podpis współautora/