

*Skuteczność i bezpieczeństwo strategii leczenia
przeciwnkrzepliwego u pacjentów z migotaniem i trzepotaniem
przedsionków poddawanych kardiowersji elektrycznej lub ablacji
z rozpoznaniem skrzepliny w uszku lewego przedsionka pomimo
stosowania przewlekłej antykoagulacji.*

Lek. Karol Kołakowski

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Michał M. Farkowski

Narodowy Instytut Kardiologii

Warszawa 2023

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY.....	6
1. WSTĘP	7
1.1 Migotanie przedsionków – coraz powszechniejszy problem kliniczny.....	7
1.2 Leczenie migotania przedsionków.....	7
1.2.1 Holistyczne podejście ABC	7
1.2.2 Kontrola rytmu vs. Kontrola częstości	8
1.2.3 Wczesne leczenie zabiegowe.....	12
1.3 Leczenie przeciwkrzepliwe i obrazowanie okołozabiegowe.....	14
1.3.1 Skala CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	14
1.3.2 Powstawanie skrzepliny w uszku lewego przedsionka.....	15
1.3.3 Leczenie przeciwkrzepliwe.....	16
1.3.4 Obrazowanie.....	17
1.4 Skrzeplina w uszku lewego przedsionka – skala problemu i zalecane postępowanie.....	18
2. CELE PRACY	21
3. METODYKA	22
3.1 Kryteria włączenia i wyłączenia z badania.....	22
3.2 Echokardiografia przezprzelykowa.....	23
3.3 Dane kliniczne.....	26
3.4 Leczenie przeciwkrzepliwe.....	27
3.5 Analiza statystyczna.....	29
4. WYNIKI	31
4.1 Przepływ pacjentów.....	31
4.2 Charakterystyka podstawowa grupy badanej.....	32
4.3. Wyniki analizy jednoczynnikowej i wieloczynnikowej.....	35
4.4. Skuteczność zmiany leczenia przeciwkrzepliwego – wszystkie cykle leczenia	38
4.5. Skuteczność zmiany leczenia przeciwkrzepliwego – pierwszy cykl leczenia.	40
4.6. Bezpieczeństwo terapii.....	42
5. DYSKUSJA.....	44
5.1 Skala problemu.....	44

5.2 Skuteczność rozpuszczenia skrzepliny w LAA.....	44
5.3 Przyczyny niepowodzenia terapii.....	46
5.3.1 Compliance.....	47
5.3.2 Interakcje z lekami.....	48
5.3.3 Zaburzenia krzepnięcia.....	49
5.4 Ograniczenia badania.....	49
6. WNIOSKI.....	51
7. STRESZCZENIE	52
8. SUMMARY	56
9. BIBLIOGRAFIA	59
10. SPIS TABEL	77
11. SPIS RYCIN.....	78

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY

AF – *atrial fibrillation* / migotanie przedsionków

Aflu – *atrial flutter* / trzepotanie przedsionków

ASA – *acetylsalicylic acid* / kwas acetylosalicylowy

BMI – *body mass index*

CA - *catheter ablation* / ablacja przezcewnikowa

CB – *cryoballoon* / krioablacja balonowa

CT - *computed tomography* / tomografia komputerowa

DES – *drug-eluting stent*

EHRA - *European Heart Rhythm Association* / Europejska Asocjacja Rytmu Serca

EKG - elektrokardiogram

ESC - *European Society of Cardiology* / Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

HFrEF - *heart failure with reduced ejection fraction* / niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową

INR - *international normalized ratio*

LAA - *left atrial appendage* / uszko lewego przedsionka

LMWH – *low molecular weight heparin* / heparyna drobnocząsteczkowa

LVEF - *left ventricular ejection fraction* / frakcja wyrzutowa lewej komory

MRI - *magnetic resonance imaging* / obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

NOAC - *novel oral anticoagulants* / nowe doustne antykoagulanty

NYHA - *New York Heart Association* / Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

OAC – *oral anticoagulation* / doustna antykoagulacja

PFA - *pulsed field ablation* / ablacja metodą elektroporacji

PVI - *pulmonary vein isolation* / izolacja żył płucnych

RFA - *radiofrequency ablation* / ablacja z wykorzystaniem prądu o częstotliwości radiowej

STEMI - *ST elevation myocardial infarction* / zawał serca z uniesieniem odcinka ST

TIA - *transient ischaemic attack* / przemijający atak niedokrwienny

TOE - *transoesophageal ecocardiography* / echokardiografia przezprzełykowa

TTR - *time in therapeutic range* / odsetek czasu, gdy INR utrzymuje się w przedziale terapeutycznym

VKA - *vitamin K antagonists* / antagoniści witaminy K

1. WSTĘP

1.1 Migotanie przedsionków – coraz powszechniejszy problem kliniczny

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*,) stanowi jeden z głównych czynników niedokrwiennego udaru mózgu, zwiększa śmiertelność, szczególnie pacjentów z niewydolnością serca oraz istotnie pogarsza jakość życia [1,2,3,4]. Istotą tej arytmii jest nieskoordynowana aktywacja elektryczna przedsionków, uwidaczniająca się jako charakterystyczna fala f w elektrokardiogramie (EKG), prowadząca do nieskutecznego hemodynamicznie skurczu oraz wynikającej ze zmiennego przewodzenia przez łącze przedsionkowo-komorowe niemiarewej czynności komór. W konsekwencji może to powodować szereg implikacji klinicznych, takich jak rozwój niewydolności serca, incydenty zakrzepowo-zatorowe, otępienie, czy konieczność licznych hospitalizacji [5,6,7,8]. Skala rozpowszechnienia AF w populacji światowej stale rośnie [9]. Obecnie badacze szacują, że ogółem na świecie blisko 50 milionów ludzi jest obciążonych AF [10]. Natomiast prognozuje się, że na przestrzeni następnych kilku dziesięcioleci liczba osób z rozpoznaniem AF ulegnie co najmniej podwojeniu [11].

1.2 Leczenie migotania przedsionków

1.2.1 Holistyczne podejście ABC

Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2020r.[12] poświęcone diagnostyce i leczeniu AF nakazują holistyczne podejście do pacjenta i doświadczanej przez niego arytmii. Leczenie powinno być stosowane wielotorowo i uwzględniać preferencje pacjenta oraz jego choroby towarzyszące zgodnie z proponowaną ścieżką leczniczą o

akronimie ABC od pierwszych liter anglojęzycznych haseł *A - Anticoagulation*, *B - Better Symptom Management*, *C - Cardiovascular and Comorbidity Optimization*.

A – W pierwszej kolejności należy ocenić ryzyko zakrzepowo-zatorowe pacjenta wg skali CHA₂DS₂-VASc, ryzyko krwawienia wg skali HASBLED oraz zdecydować o potrzebie włączenia leku przeciwkrzepliwego, co zostanie szerzej omówione w dalszej części rozprawy.

B - Następnie należy zakwalifikować pacjenta do strategii kontroli rytmu bądź strategii kontroli częstości, uwzględniając przy tym jego stopień objawowości, wiek oraz dane echokardiograficzne, przede wszystkim obecność remodelingu lewego przedsionka oraz wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*). Od tego zależą dalsze decyzje terapeutyczne, możliwość zastosowania niektórych leków jak np. antagonistów kanału wapniowego przeciwwskazanych w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*), czy wreszcie kwalifikacja do leczenia zabiegowego AF, które pozostaje najskuteczniejszą metodą długotrwałego utrzymywania rytmu zatokowego.

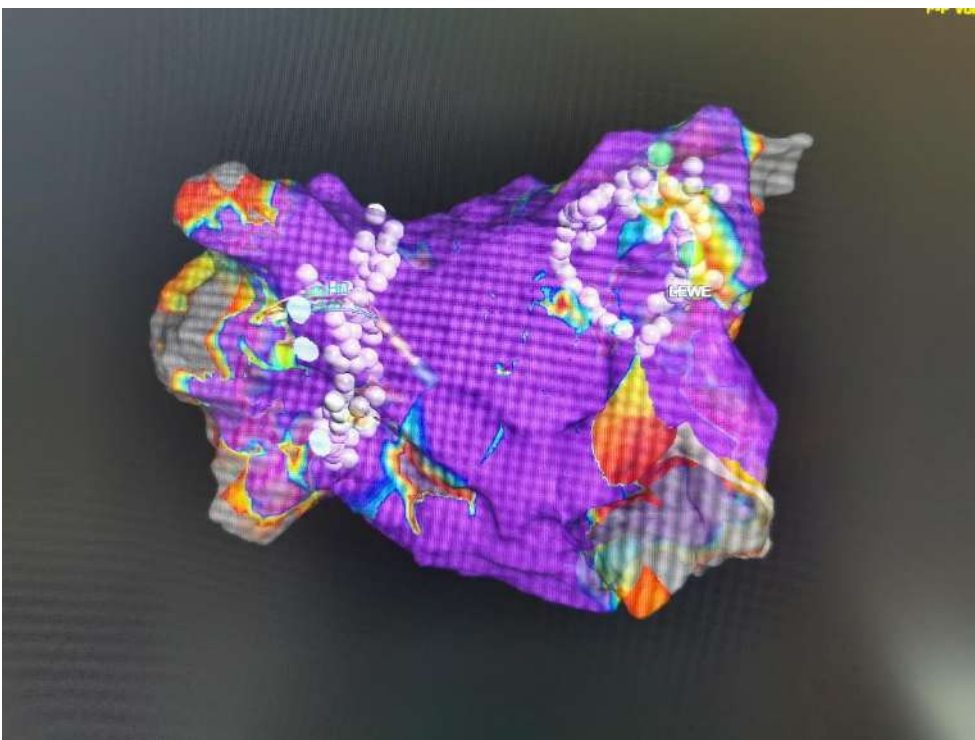
C - Wytyczne bardzo dużą rolę przywiązują również do modyfikacji czynników ryzyka nawrotu AF oraz optymalizacji leczenia przewlekłych chorób pacjenta. Należy zapewnić pacjentowi poradnictwo w zakresie diety przy towarzyszącej nadwadze czy otyłości, mobilizować pacjenta do ograniczenia konsumpcji alkoholu oraz zwiększenia aerobowej aktywności fizycznej oraz odpowiednio leczyć bezdech w czasie snu [13,14].

1.2.2 Kontrola rytmu vs. Kontrola częstości

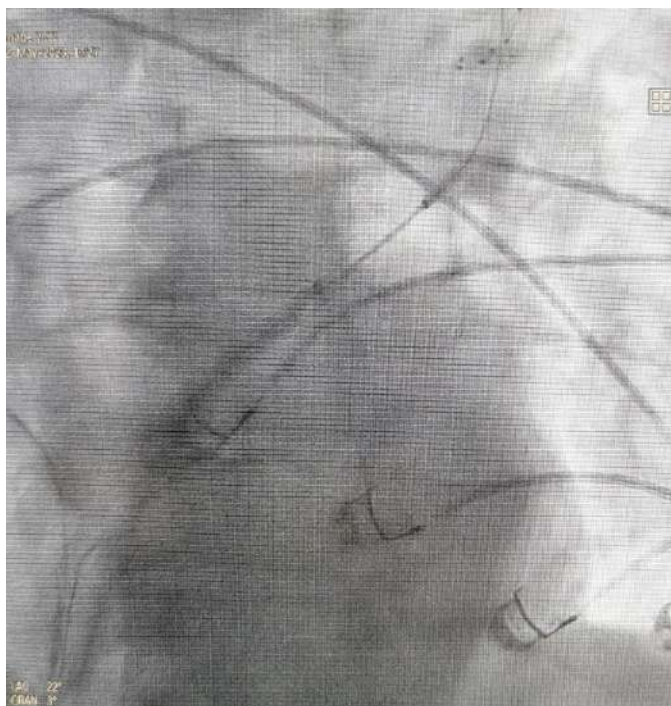
Od wielu lat w środowisku naukowców i klinicystów trwa dyskusja na temat optymalnego leczenia AF – czy należy dążyć do utrzymywania rytmu zatokowego,

czy wystarczy zapewnić odpowiednią kontrolę częstości pracy komórek w obrębie AF? O ile klasyczne prace nie wykazywały przewagi strategii kontroli rytmu nad kontrolą częstości rytmu w długoterminowym rokowaniu [15,16], o tyle nowsze badania w tym metaanalizy z wielotysięcznymi populacjami sugerują, że pacjenci mogą odnieść istotną korzyść ze skutecznej ablacji przezcewnikowej (CA, *catheter ablation*) [17]. Podstawą CA jest uzyskanie izolacji elektrycznej żył płucnych (PVI, *pulmonary vein isolation*) za pomocą prądu o częstotliwości radiowej (RFA, *radiofrequency ablation*), krioablacji balonowej (CB, *cryoballoon*) lub elektroporacji (PFA, *pulsed field ablation*). W przypadku nawrotów AF przy PVI można rozważyć identyfikację i ablację patologicznych pofragmentowanych potencjałów, głównie na tylnej ścianie lewego przedsionka [12,18,19]. Zabiegi takie wykonuje elektrofizjolog za pomocą dedykowanych cewników wprowadzanych przeznaczyniowo do serca, a rozwój elektrofizjologii pozwala na wprowadzenie nowych elektrod poprawiających skuteczność i czas trwania zabiegu [20,21]. Na rycinach 1-3 poniżej przedstawiono przykłady zastosowania powyższych technologii.

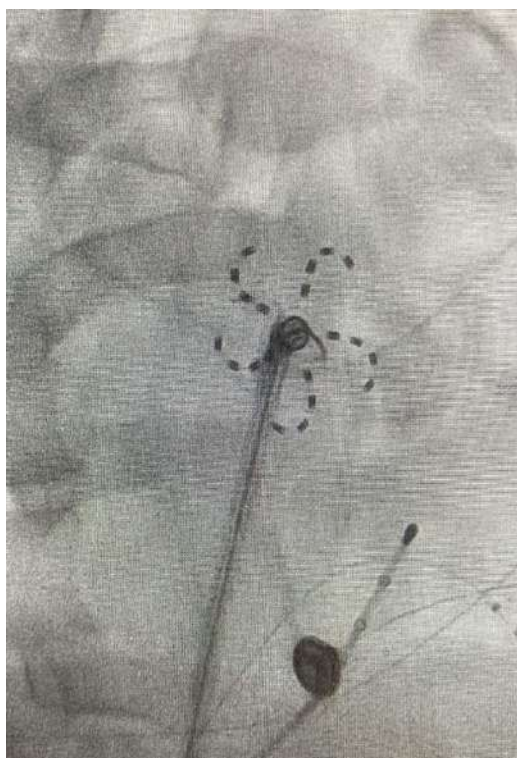
Rycina 1. Mapa elektroanatomiczna 3D z wykorzystaniem systemu Ensite X w trakcie PVI wykonywanej metodą RFA. Źródło własne



Rycina 2. Kriobalon w ujściu lewej górnej żyły płucnej w trakcie PVI metodą CB.
Źródło własne



Rycina 3. Cewnik ablacyjny do PFA w pozycji „kwiatek” w ujściu żyły płucnej.
Źródło własne



Istnieją dane naukowe potwierdzające skuteczność ablacji z wykorzystaniem wszystkich wymienionych wyżej technologii [22,23]

W wielośrodkowym badaniu EAST-AFNET 4 obejmującym prawie 3 tysiące pacjentów wykazano, że wczesna kontrola rytmu za pomocą leków antyarytmicznych czy CA skutkuje mniejszym ryzykiem zgonu i udaru mózgu w porównaniu do leczenia ukierunkowanego na objawy związane z AF [24]. Analiza populacyjna izraelskich badaczy z 2018r. wykazała na przykładzie prawie 4 tysięcy pacjentów, że leczenie CA skutkuje niższym ryzykiem wystąpienia udaru lub TIA (*transient ischaemic attack*, przemijający atak niedokrwienności) oraz niższym ryzykiem zgonu, przy czym ten efekt był szczególnie widoczny w populacjach z wysokim wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASc [25]. Podobne wyniki uzyskano w szwedzkim rejestrze z 2016r. [26]. Praca Turagama et al. z 2021r. obejmująca ponad 1200 pacjentów wykazała, że leczenie CA zmniejsza ryzyko nawrotu AF oraz innych tachyarytmii przedsionkowych oraz redukuje liczbę hospitalizacji w porównaniu do leczenia zachowawczego [27]. Z kolei z przeprowadzonej przez Songa et al. meta-analizy 17 randomizowanych badań z 2022r. wynika, że leczenie CA oprócz redukcji napadów AF istotnie obniża również ryzyko zgonu, udaru lub oraz poprawia LVEF w porównaniu do terapii farmakologicznej [17].

Dążenie do jak najdłuższego utrzymywania rytmu zatokowego jest szczególnie ważne u pacjentów z niewydolnością serca, co potwierdziło randomizowane badanie CASTLE-AF. Do tego badania rekrutowano pacjentów z objawową niewydolnością serca w II, III i IV klasie NYHA (*New York Heart Association*, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne) z implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem i losowo przydzielano ich do ramienia leczonego CA oraz ramienia leczonego farmakologicznie. Wyniki zdecydowanie faworyzują grupę leczoną zabiegowo, gdzie złożony punkt końcowy obejmujący zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz hospitalizację z powodu zaostrzenia niewydolności serca w trakcie 3-letniej

obserwacji osiągnęło 28,5% pacjentów w porównaniu do 51% w drugim ramieniu badania [28]. W dwóch meta-analizach publikowanych w podobnym czasie również wykazywano przewagę leczenia CA [29,30].

1.2.3 Wczesne leczenie zabiegowe

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC z 2020r. [12] zaleca się wykonywanie CA u objawowych pacjentów, u których leczenie antyarytmiczne co najmniej jednym lekiem klasy I lub III jest nieskuteczne oraz należy ją rozważyć po nieskutecznej próbie leczenia samym beta-adrenolitykiem.

Co ważne, u pacjentów z obniżoną LVEF i istotnym podejrzeniem tachykardiomiopatii wytyczne nakazują wykonywanie CA niezależnie od zgłaszanych przez pacjenta objawów. Z kolei u pacjentów, którzy nie mogą bądź nie chcą stosować leków antyarytmicznych wykonanie CA należy rozważyć jako leczenie I rzutu celem łagodzenia objawów związanych z arytmia, niezależnie od LVEF.

Dotychczas do CA kwalifikowano pacjentów, którzy doświadczali co najmniej kilka napadów AF pomimo farmakoterapii lub którzy wymagali kardiowersji elektrycznej. W ostatnich latach dużą wagę przywiązuje się do jak najwcześniejszego leczenia zabiegowego AF. Postuluje się wykonywanie CA nawet po pierwszym zarejestrowanym napadzie AF w EKG, bez wcześniejszego włączenia leków antyarytmicznych, aby nie dopuścić do niekorzystnego remodelingu lewego przedsionka i jak najdłużej utrzymywać u pacjenta rytm zatokowy.

W ostatnich latach ukazały się randomizowane badania, które uzasadniają takie podejście. W badaniu EARLY-AF zrandomizowano ponad 300 pacjentów do CA jako leczenia I rzutu oraz do leczenia farmakologicznego. Dodatkowo wszyscy zrekrutowani pacjenci mieli implantowany pętlowy rejestrator arytmii celem jak

najdokładniejszej oceny zaburzeń rytmu. W czasie rocznej obserwacji w grupie leczonej CA nawrót jakiegokolwiek arytmii przedsionkowej wystąpił u 42,9% (u 11% była to arytmia objawowa), natomiast w grupie leczonej zachowawczo odsetki te wynosiły odpowiednio 67,8% oraz 26,2%. [31] Inne randomizowane badanie z 2021r. Cryo-FIRST również potwierdza statycznie istotną przewagę leczenia CA, a dokładnie CB nad postępowaniem zachowawczym [32]. Oczywiście, nie można lekceważyć leczenia farmakologicznego AF – ono również jest ważne i dysponujemy wysokiej jakości dowodami naukowymi, które to potwierdzają. W POWDER-AF - wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z 2018r. - udowodniono, że jeśli po wykonaniu CA utrzyma się pacjentom uprzednio nieskuteczne leczenie antyarytmiczne, skutkuje to niższym ryzykiem nawrotu arytmii, niższym odsetkiem re-ablacji oraz niższym odsetkiem nieplanowanych konsultacji z systemem ochrony zdrowia związanych z arytmia [33].

1.3 Leczenie przeciwkrzepliwe i obrazowanie okołozabiegowe

1.3.1 Skala CHA₂DS₂-VASc

Pacjenci obarczeni AF obciążeni są pięciokrotnie wyższym ryzykiem udaru mózgu w porównaniu do populacji ogólnej [1]. Klasycznie stratyfikacja ryzyka zakrzepowo-zatorowego opiera się na skali CHA₂DS₂-VASc, a więc ryzyko to jest zwiększone u pacjentów z:

- zastoinową niewydolnością serca bądź obniżoną LVEF bądź rozpoznaną kardiomiopatią przerostową,
- nadciśnieniem tętniczym lub stosowanym leczeniem hipotensyjnym,
- cukrzycą,
- wywiadem przebytego epizodu zakrzepowo-zatorowego,

- chorobą naczyniową definiowaną jako chorobę wieńcową lub chorobę tętnic obwodowych,
- wiekiem > 65 lat, a szczególnie wiekiem >75 lat.

Więszym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym obarczone są również kobiety, przy czym płeć żeńska nie jest czynnikiem ryzyka *per se*, lecz bardziej jego modyfikatorem. To oznacza, że zarówno mężczyzna jak i kobieta bez innych czynników ryzyka mają porównywalne ryzyko udaru mózgu. Natomiast kobieta z 1 (poza pęcią) punktem w skali CHA₂DS₂-VASc ma to ryzyko wyższe w porównaniu do mężczyzny z 1 punktem w tej skali.

Istnieje dużo doniesień naukowych, w których udowodniano, że również przewlekła choroba nerek stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka i należy ją traktować na równi z pozostałymi składowymi skali CHA₂DS₂-VASc [34,35].

Zgodnie z wytycznymi ESC [12] leczenie przeciwkrzepliwe należy wprowadzić u mężczyzn z co najmniej 2 punktami oraz u kobiet z co najmniej 3 punktami. Ponadto leczenie takie należy rozważyć u mężczyzn z 1 punktem oraz u kobiet z 2 punktami w wyżej wymienionej skali. Warto wspomnieć, że dysponujemy danymi naukowymi, które wykazują przewagę w stosowaniu antykoagulacji również u pacjentów z 0-1 punktami w skali CHA₂DS₂-VASc. W szwedzkim rejestrze obejmującym ponad 90 tysięcy pacjentów z AF badacze wykazali mniejsze ryzyko rozwoju otępienia oraz mniejsze ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny przy stosowaniu leczenia przeciwkrzepliwego pomimo znikomego ryzyka zakrzepowo-zatorowego [36]. Natomiast holenderscy badacze w przeglądzie systematycznym uwzględniającym dane ponad 37 tysięcy pacjentów wykazali, że chorzy z 1 punktem w skali CHA₂DS₂-VASc, którzy są leczeni przeciwkrzepliwie mają mniejsze ryzyko rozwinięcia powikłań zakrzepowo-zatorowych, szczególnie jeśli ich czynnikiem ryzyka jest wiek powyżej 65 lat [37].

1.3.2 Powstawanie skrzepliny w uszku lewego przedsionka

Zgodnie z założeniami klasycznej triady Virchova utrata mechanicznej funkcji miocytów przedsionka na skutek arytmii powoduje zastój krwi, który może doprowadzić do uformowania skrzepliny a w konsekwencji do incydentu zakrzepowo-zatorowego, najczęściej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, nierzadko zakończonego śmiercią lub trwałym inwalidztwem [38,39]. Skrzeplina najczęściej (w około 90-95%) powstaje w obrębie pokrytej mięśniami grzebieniastymi wypustki wyrastającej z głównej części lewego przedsionka, zwanej uszkiem lewego przedsionka (LAA, *left atrial appendage*). LAA może przybierać różne kształty i rozmiary, a ich zmienność porównywana jest do zmienności osobniczej linii papilarnych. Na podstawie badań obrazowych: tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) oraz obrazowania rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) skategoryzowano LAA i wyróżniono cztery kształty przypominające struktury występujące w codziennym życiu: *chicken wing*, *windsock*, *cauliflower*, *cactus*. [40,41]. Wykazano, że ich występowanie wiąże się z istotnymi statystycznie różnicami w zakresie szansy uformowania się skrzepliny, czy odsetka incydentów zakrzepowo-zatorowych [42]. Nie ma to natomiast bezpośredniego przełożenia na wytyczne dotyczące postępowania farmakologicznego. Niezależnie od kształtu LAA zasady antykoagulacji pozostają takie same, jak również żaden kształt LAA od takowego leczenia nie zwalnia; jest to dla lekarza jedynie pośrednia wskazówka kliniczna.

1.3.3 Leczenie przeciwnskrzepiwe

Obecnie w pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie leków z grupy nowych doustnych antykoagulantów (NOAC, *novel oral anticoagulants*), jeśli tylko nie istnieją bezwzględne przeciwwskazania tj. co najmniej umiarkowana stenoza mitralna czy obecność mechanicznej zastawki, kiedy to należy wdrażać leczenie

klasycznym antykoagulantem – antagonistą witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*,) [12]. Już od kilku lat dysponujemy silnymi danymi z dużych prospektywnie zaprojektowanych, wielośrodkowych badań, które potwierdzają skuteczność leków z grupy NOAC w zakresie ochrony przed powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi po kardiowersji elektrycznej. W badaniu X-Vert zrandomizowano 1500 pacjentów i wykazano, że riwaroksaban jest skuteczną i bezpieczną alternatywą dla VKA [43]. Z kolei autorzy badania EMANATE na podobnej liczbie chorych wykazali większą skuteczność apiksabanu w stosunku do VKA i terapii pomostowej heparyną drobnocząsteczkową (LMWH, *low molecular weight heparin*) – raportowano odpowiednio 0 epizodów udaru w porównaniu do 6 w obserwacji 30-dniowej [44]. W ENSURE-AF natomiast wykazano na grupie ponad 2 tysiące pacjentów porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo edoksabanu i warfaryny [45]. Dodatkowo, w meta-analizie uwzględniającej wyniki powyżej wymienionych badań, dowiedziono, że złożony punkt końcowy obejmujący wystąpienie udaru, zatorowości systemowej, zawału serca, czy zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych występował istotnie statystycznie rzadziej w populacji leczonej NOAC w porównaniu do VKA [46].

1.3.4 Obrazowanie

Obecnie złotym standardem do wykluczania obecności skrzepliny w uszku lewego przedsionka jest echokardiografia przezprzełykowa (TOE, *transoesophageal ecocardiography*).

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi zaleca się wykonanie TOE, jeśli istnieje potrzeba wykonania wczesnej kardiowersji elektrycznej u pacjenta z AF trwającym ponad 48 godzin, który nie jest optymalnie leczony przeciwkrzepliwie. Należy również rozważyć wykonanie TOE przed ablacją u pacjentów z przetrwałym AF optymalnie leczonych przeciwkrzepliwie oraz u pacjentów z rytmem zatokowym,

którzy nie byli leczeni przeciwkrzepliwie [12, 47]. Istnieje wiele doniesień w literaturze na temat występowania skrzepliny u pacjentów, którzy byli optymalnie leczeni, co uzasadnia wykonywanie TOE u szerszej grupy niż jest to obecnie zalecane [48]. Wiele ośrodków wykonuje TOE u każdego pacjenta przed planowym zabiegiem CV czy CA, a niektóre Pracownie Elektrofizjologii przed CA wymagają wykluczenia skrzepliny również u pacjentów, którzy zgłaszają się do zabiegu z rytmem zatokowym. W ankiecie przeprowadzanej przez Europejską Asocjację Rytmu Serca (EHRA, *European Heart Rhythm Association*) w 2020r. klinicyści z wielu europejskich ośrodków odpowiadali na pytania dotyczące CA oraz skrzepliny w LAA i obrazowania okołozabiegowego, co odzwierciedla lokalną praktykę postępowania. Ponad połowa respondentów wykonuje badanie obrazowe (najczęściej TOE, rzadziej CT) nawet gdy pacjent zgłasza się na zabieg z napadem migotania przedsionków trwającym <48h jeśli istnieją wątpliwości co do režimu antykoagulacji pacjenta. Natomiast 12% respondentów wykonuje badanie obrazowe u każdego pacjenta kwalifikowanego do ablacji związanej z dostępem do lewego przedsionka niezależnie od czasu trwania i rodzaju arytmii [49].

Warto również wspomnieć o tym, że część ośrodków dyskwalifikuje pacjentów z procedury przywrócenia rytmu zatokowego nawet, gdy w TOE nie wykazano obecności uformowanej skrzepliny, a uwidoczniło jedynie gęsty spontaniczny kontrast (*sludge*). Z jednej strony istnieją dane naukowe potwierdzające bezpieczeństwo wykonywania CV pacjentom z rozpoznaniem *sludge'u* [50], a z drugiej strony wyniki badań na kilkusetosobowych populacjach pokazują, że *sludge* może być niezależnym czynnikiem ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych a ryzyko zgonu i udaru jest porównywalne do grupy pacjentów z rozpoznaną skrzepliną w uszku lewego przedsionka [51]. Zjawisko to wymaga dalszych badań.

Alternatywnie do TOE, celem oceny lewego przedsionka pod kątem skrzepliny, można wykonywać również CT. Mimo że takie postępowanie nie jest ugruntowane w oficjalnych wytycznych dysponujemy dowodami naukowymi, które

potwierdzają dużą czułość i specyficzność tej metody w wykrywaniu skrzepliny [52,53]. Jest to szczególnie ważne w sytuacji, gdy pacjent nie toleruje badania TOE lub gdy jego wynik jest niejednoznaczny i istnieje potrzeba weryfikacji rozpoznania w innym badaniu obrazowym.

1.4 Skrzeplina w uszku lewego przedsionka – skala problemu i zalecane postępowanie

Ogółem ryzyko powstania skrzepliny w LAA u pacjentów z AF według danych z piśmiennictwa wynosi 0,5-14% i uzależnione jest od poziomu ryzyka zakrzepowozatorowego odzwierciedlającego się w liczbie punktów uzyskanych w skali CHA2DS2-VASC, rodzaju migotania przedsionków (przetrwałe/napadowe) oraz od stosowanego przewlekłego leczenia antykoagulacyjnego (VKA, NOAC) [54,55]. W meta-analizie DiMinno i wsp. obejmującej ponad 20 tysięcy pacjentów średnie ryzyko wystąpienia skrzepliny w LAA wyniosło 3,4% (1,3-8,7%) u pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie oraz 7,4% (2,3%-21,5%) u pacjentów nieleczonych [56]. U pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie niektóre prace wykazują większą skuteczność NOAC, inne z kolei przeciwnie – VKA. W pracy Wyrembak i wsp. wykonywano TOE u 937 pacjentów poddawanych ablacji AF – skrzeplinę opisano u 1,55% stosujących VKA oraz u 0,24% pacjentów stosujących NOAC [57]. Z kolei w pracy Frenkel i wsp. na grupie 388 pacjentów z AF wykryto skrzeplinę u 4,4% stosujących NOAC i u 2,9% stosujących VKA [58].

Według obecnych zaleceń u pacjenta ze skrzepliną w LAA dotychczas nieleczonego przeciwkrzepliwie należy wdrożyć leczenie przeciwkrzepliwie na co najmniej 3 tygodnie i ponownie wykonać badanie TOE [12]. Klasycznie stosuje się leki z grupy VKA- jednocześnie z heparyną drobnocząsteczkową do momentu uzyskania terapeutycznego wskaźnika INR. Ze względu na uciążliwość terapii VKA i trudność w utrzymywaniu INR w oknie terapeutycznym coraz powszechniej

wprowadza się leki z grupy NOAC i dysponujemy dowodami naukowymi potwierdzającymi ich skuteczność w tej grupie chorych. W prospektywnym badaniu "Xtrastudy" 53 pacjentów nieleczonych przeciwkrzepliwie lub nieoptymalnie leczonych VKA z obrazem skrzepliny w TOE poddano leczeniu riwaroksabanem przez 6 tygodni – w kontrolnym TOE skrzeplina uległa rozpuszczeniu u 22 pacjentów, co stanowi 41,5% wielkości wyjściowej grupy [59].

Niewiele natomiast jest doniesień w literaturze na temat postępowania leczniczego u pacjentów z wytworzoną skrzepliną pomimo stosowania przewlekłej antykoagulacji. Dotychczas opisano głównie pojedyncze przypadki bądź serie przypadków [60,61]. W retrospektywnej pracy Mitamury i wsp. oceniano ryzyko powstania skrzepliny podczas stosowania dabigatranu, a follow-up uzyskano u sześciu pacjentów. Całkowite rozpuszczenie skrzepliny uzyskano u pięciu chorych: jeden pacjent kontynuował dotychczasową terapię dabigatranem 2x150mg, dwóm pacjentom zwiększono dawkowanie z 2x110mg do 2x150mg a kolejnym dwóm pacjentom zmieniono lek na warfarynę [62]. Warto również wspomnieć o badaniu polskich badaczy RIVA-TWICE, w którym zrekrutowano 15 pacjentów ze skrzepliną w LAA pomimo stosowaniu riwaroksabanu w standardowej dawce 20mg raz dziennie. Po intensyfikacji leczenia przeciwkrzepliwego do dawki 15mg dwa razy dziennie (dawkowanie tak jak w przypadku ostrej zatorowości płucnej) przez 8 tygodni u 7 pacjentów (46,6%) uzyskano rozpuszczenie skrzepliny [63].

Brak klarownych instrukcji jakie należy przyjąć postępowanie w sytuacji utrzymującej się odpornej na leczenie skrzepliny w LAA stanowi istotny problem kliniczny, gdyż zabiegi CV czy CA są wstrzymywane bądź pacjenci są z nich trwale dyskwalifikowani. Dla wielu z nich wykonanie zabiegu może poprawiać długoterminowe rokowanie a pacjentom z podejrzeniem tachykardiomiopatii może również odroczyć decyzję o implantacji kardiowertera-defibrylatora w profilaktyce pierwotnej nagłego zgonu sercowego. Autorzy najnowszych wytycznych ESC poświęconych AF nakazują w takich przypadkach indywidualizowanie terapii w

oparciu o dotychczasową historię leczenia danego pacjenta oraz doświadczenie zespołu leczącego [12]. W ankiecie przeprowadzanej przez EHRA klinicyści z wielu europejskich ośrodków podawali kilkanaście różnych strategii leczenia odpornej na antykoagulację skrzepliny uwzględniające kombinacje VKA i NOAC z lekami przeciwplatekowymi, heparynę drobnocząsteczkową czy wlew heparyny niefrakcjonowanej [49].

Szeroki wachlarz opcji terapeutycznych zgłaszany przez respondentów po raz kolejny uzmysławia nam, że skala problemu dotyczącego leczenia odpornej na antykoagulację skrzepliny jest niezmiernie duża a lekarze zmuszeni są do sięgania po niestandardowe metody, w tym stosowanie *off-label* leków, które mogą potencjalnie dawać ciężkie powikłania krwotoczne. Z drugiej strony, co interesujące, w praktycznym przewodniku EHRA z 2021 roku poświęconemu terapii NOAC w AF nie wykluczono możliwości wykonywania CV pomimo obecności długo obserwowanej skrzepliny w LAA [64]. Ta dość odważna sugestia opiera się na przekonaniu, że utrzymująca się przez długi okres czasu skrzeplina (pomimo podjęcia kilku prób jej rozpuszczenia z zastosowaniem leków działających w różnych miejscach kaskady układu krzepnięcia) może stać się zwapniałym konglomeratem o nieznacznym potencjale zatorowym. W piśmiennictwie pojawiają się opisy przypadków implantacji okludera do uszka lewego przedsionka pomimo długotrwałej obecności skrzepliny, bez raportowanych powikłań w follow-up [65,66]. Dotychczas jednak nie opublikowano przypadku wykonywania CV w takich okolicznościach. Z pewnością należałoby starannie ocenić stosunek potencjalnych korzyści klinicznych do resztkowego ryzyka zakrzepowo-zatorowego u takiego pacjenta.

2. CELE PRACY

Głównym celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych w praktyce klinicznej strategii leczenia przeciwkrzepliowego pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków kierowanych do ablacji lub kardiowersji elektrycznej, u których pomimo przewlekłego leczenia przeciwkrzepliowego w przezprzelykowym badaniu echokardiograficznym stwierdzono skrzeplinę w uszku lewego przedsionka.

Cele szczegółowe:

- Ocena porównawcza efektywności różnych strategii leczenia przeciwkrzepliowego w badanej populacji
- Identyfikacja czynników predykcyjnych skuteczności i braku skuteczności leczenia przeciwkrzepliowego w badanej populacji
- Ocena bezpieczeństwa stosowania różnych strategii leczenia przeciwkrzepliowego w badanej populacji

3. METODYKA

Niniejsze badanie było jednośrodkowym retrospektywnym badaniem kohortowym przeprowadzonym w Narodowym Instytucie Kardiologii w Warszawie w ramach pracy statutowej 4.12/IV/19 o tytule „Ocena skuteczności stosowanych w praktyce klinicznej strategii leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z rozpoznaniem skrzepliny w uszku lewego przedsionka pomimo stosowania antykoagulacji”. Na prowadzenie badania uzyskano zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej przy Instytucie Kardiologii w Warszawie IK-NPIA-0021-105/1819/19.

3.1 Kryteria włączenia i wyłączenia z badania

Do analizy włączano pacjentów, którzy:

- byli hospitalizowani celem wykonania CV lub CA podłoża AF lub trzepotania przedsionków (Aflu, *atrial flutter*)
- stosowali doustne leczenie przeciwkrzepliwie zgodnie z obowiązującymi standardami
- w ramach przygotowań do zabiegu mieli wykonane TOE i zdiagnozowaną skrzeplinę w LAA
- mieli wykonane powtórne TOE po ewentualnej zmianie leczenia przeciwkrzepliwego (minimum 3 tygodnie)

Pacjenci musieli spełniać wszystkie wymienione wyżej kryteria.

Z analizy wyłączono pacjentów:

- kwalifikowanych do innych zabiegów niż CV lub CA AF lub Aflu
- u których nie stwierdzono skrzepliny w badaniu TOE lub dodatkowe badanie obrazowe wykonane w spornych sytuacjach (np. tomografia komputerowa) nie potwierdziło skrzepliny

- deklarujących nieregularne stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego lub dysponujących udokumentowanymi nieterapeutycznymi wartościami wskaźnika INR w okresie przed TOE
- z przeciwwskazaniami do leków z grupy NOAC

3.2 Echokardiografia przezprzelykowa

Warunkiem włączenia pacjenta do projektu było wykonanie dwóch badań TOE: pierwsze badanie pozwalało na postawienie diagnozy skrzepliny w LAA, a kolejne było wykonywane po zmianie leczenia przeciwkrzepliwego celem oceny jego skuteczności. Przeanalizowano badania TOE wykonywane w Pracowni Echokardiografii Wad Wrodzonych Serca oraz Pracowni Echokardiografii II Kliniki Choroby Wieńcowej, przemianowanej później na Pracownię Echokardiografii Kliniki Choroby Wieńcowej i Rehabilitacji Kardiologicznej. Obie pracownie mają przyznaną przez Sekcję Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznymi akredytację w najwyższej klasie C (poziom referencyjny), a wielu echokardiografistów pracujących w nich legitymuje się również akredytacją indywidualną. Do wykonywania badań TOE wykorzystywano aparaty GE Healthcare Vivid E95 oraz GE Healthcare Vivid E9.

Celem gradacji wielkości skrzepliny w LAA wprowadzono trójstopniową skalę:

- 1 – mała, miękka skrzeplina lub gęsty *sludge* na granicy tworzącej się skrzepliny
- 2 – uformowana skrzeplina zajmująca mniej niż połowę wielkości LAA
- 3 – uformowana skrzeplina zajmująca ponad połowę wielkości LAA

Przykłady zostały przedstawione na rycinach poniżej.

Rycina 4. Skrzeplina wypełniająca niemal całą objętość LAA. Źródło własne



Rycina 5. Skrzeplina wypełniająca mniej niż połowę objętości LAA. Źródło własne



Rycina 6. Jednoznaczny *sludge* w LAA. Źródło własne



Lekarze wykonujący TOE mieli pełen dostęp do wszystkich informacji klinicznych zawartych w elektronicznej dokumentacji medycznej pacjentów, ale nie byli specjalnie informowani o historii choroby pacjenta, liczbie TOE wykonywanych w przeszłości oraz detalach leczenia przeciwkrzepliwego.

Zgodnie ze standardami panującymi w obu pracowniach, wynik badania TOE był potwierdzany przez drugiego echokardiografistę, a wszystkie różnice były omawiane celem osiągnięcia konsensusu. W przypadku stwierdzenia ewidentnego *sludge*, ale bez cech formowania się skrzepliny, LAA uznawano za wolne od skrzepliny i wykonywano zaplanowany zabieg.

W przypadku braku konsensusu co do wyniku TOE, dopuszczalne było wykonanie CT z kontrastem ukierunkowanego na poszukiwanie skrzepliny w LAA. Wynik CT uznawano za wiążący.

3.3 Dane kliniczne

Na potrzeby badania ekstrahowano z dokumentacji medycznej pacjentów następujące dane:

- dane demograficzne (wiek, płeć, waga, BMI)
- choroby towarzyszące ze szczególnym uwzględnieniem składowych skali CHA₂DS₂-VASc, a także choroby nerek z upośledzonym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej, układowe choroby autoimmunologiczne, wady wrodzone serca
- wyniki badań laboratoryjnych ze szczególnym uwzględnieniem parametrów nerkowych
- EKG z potwierdzeniem rodzaju arytmii, z którą pacjent zgłaszał się do zabiegu (AF/Aflu)
- dane echokardiograficzne (frakcja wyrzutowa lewej komory, wymiar i pole lewego przedsionka).
- szczegółową historię leczenia przeciwkrzepliowego przed i po badaniu TOE (patrz 3.4)
- dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia
- rozpuszczenie lub brak rozpuszczenia skrzepliny w kontrolnym badaniu TOE
- wykonanie planowanego zabiegu
- powikłania terapii

Niektórzy pacjenci po zmianie leku przeciwkrzepliowego i kontrolnym TOE wciąż byli obciążeni skrzepliną w LAA. Jeśli prowadzący lekarz dalej utrzymywał pacjenta w strategii kontroli rytmu, zmieniał leczenie i planował kolejną ocenę LAA, taki pacjent wkraczał w drugi cykl leczenia, a następnie ewentualnie w trzeci, czwarty itd. Główna analiza pracy obejmuje wszystkie cykle leczenia, przy czym każdy cykl leczenia traktowany jest jako pojedynczy, niezależny przypadek. Osobnej subanalizie poddano pierwszy cykl leczenia danego pacjenta.

3.4 Leczenie przeciwkrzepliwe.

Na podstawie danych z piśmiennictwa, doświadczenia klinicznego pracowników II Kliniki Zaburzeń Rytmu Serca oraz wstępnej analizy dokumentacji medycznej pacjentów pod kątem stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego wyróżniono wstępnie trzynaście różnych strategii postępowania po zdiagnozowaniu skrzepliny w LAA:

- zamiana na doustny antykoagulant w obrębie tej samej grupy (np. NOAC na NOAC lub VKA na VKA)
- zamiana na doustny antykoagulant z innej grupy (np. NOAC na VKA, VKA na NOAC)
- zamiana na LMWH
- dołączenie leku przeciwplatekowego
- dołączenie dwóch leków przeciwplatekowych
- zamiana na doustny antykoagulant w obrębie tej samej grupy oraz lek przeciwplatekowy (np. VKA → VKA + kłopidogrel)
- zamiana na doustny antykoagulant z innej grupy oraz lek przeciwplatekowy (np. VKA → NOAC + kłopidogrel)
- eskalacja leczenia VKA z docelowym (np. 3-3,5)
- eskalacja leczenia VKA z docelowym INR wyższym niż standardowo oraz dołączenie leku przeciwplatekowego
- eskalacja leczenia LMWH
- eskalacja leczenia LMWH oraz dołączenie leku przeciwplatekowego
- eskalacja leczenia NOAC (np. riwaroksaban 1x20mg → 2x15mg)
- dołączenie drugiego leku przeciwkrzepliwego (np. VKA → VKA + NOAC)
- intencjonalne pozostawienie leczenia bez zmiany

Ze względu na dużą liczbę grup oraz ich zróżnicowaną liczebność, biorąc pod uwagę praktykę kliniczną oraz wymogi analizy statystycznej, wyróżniono następujące, główne strategie postępowania ze skrzepliną w LAA:

1 – zamiana na lek o innym mechanizmie działania (VKA→NOAC, NOAC-VKA, NOAC→LMWH)

2 – zamiana na lek o podobnym mechanizmie działania (VKA→VKA, NOAC→NOAC)

3 – wprowadzenie leczenia złożonego poprzez:

3a - dodanie leku przeciwplatekowego (np. NOAC→NOAC + kłopidogrel)

3b – zamianę leku przeciwkrzepliwego oraz dodanie leku przeciwplatekowego (np. VKA→NOAC + kłopidogrel)

3c – dołączenie drugiego leku przeciwkrzepliwego (np. VKA → VKA + LMWH)

4 - brak zmiany w leczeniu (utrzymanie dotychczasowej terapii)

Do grupy 2. a więc do zamiany na lek o podobnym mechanizmie działania zaliczano również eskalację dawki dobowej VKA, NOAC, czy LMWH.

3.5 Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została wykonana z wykorzystaniem pakietu statystycznego SAS wersja 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Do badania normalności rozkładów zastosowano test Shapiro-Wilka. W zależności od rozkładu zmiennych ciągłych wyniki zostały one przedstawione jako średnie arytmetyczne z odchyleniami standardowymi (rozkłady normalne) lub jako

mediany z zakresami kwartylowymi - 25 i 75 percentylem (rozkłady skośne). Do weryfikacji istotności różnic pomiędzy średnimi arytmetycznymi lub medianami 2 grup zastosowano odpowiednio test t-Studenta lub nieparametryczny test Mann-Whitney'a. Wyniki zmiennych kategorialnych zostały przedstawione jako licznosci oraz procenty wariantów wyróżnionych. Do badania różnic proporcji zastosowano test niezależności χ^2 lub dokładny test Fishera (liczba oczekiwanych obserwacji <5) oraz test Cochran 'a - Mantel'a -Hanszela, w przypadku zmiennych porządkowych. Ilorazy szans skuteczności terapii wyliczono modelem regresji logistycznej. Wieloczynnikowa regresja logistyczna została wykorzystana do określenia związku pomiędzy charakterystyką pacjenta a skutecznością rozpuszczenia skrzepliny z uwzględnieniem wszystkich zmiennych kandydujących. Zastosowano krokową procedurę selekcji zmiennych typu stepwise. Za istotnie statystycznie zostało przyjęte $p<0.05$.

4. WYNIKI

4.1 Przepływ pacjentów

Przeanalizowano badania TOE z lat 2014-2019.

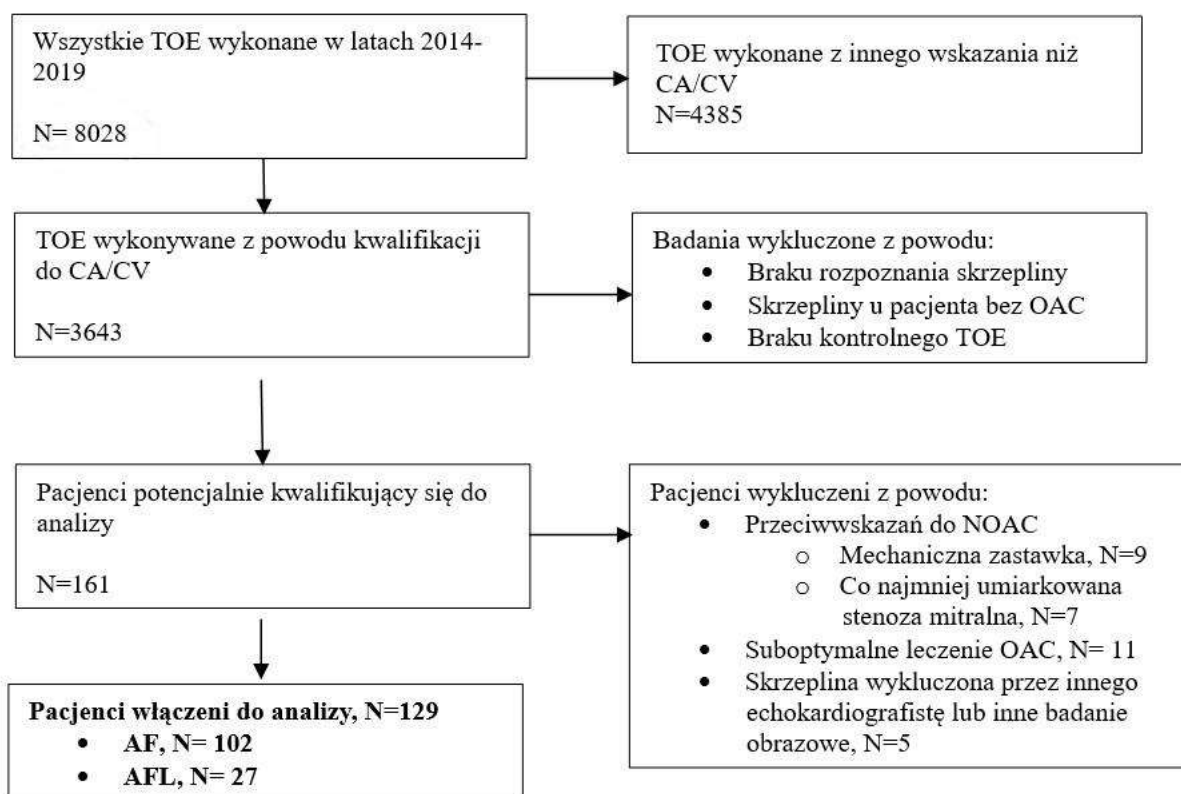
Z spośród 8028 badań TOE wyselekcjonowano grupę 161 pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia do badania. Na podstawie dokumentacji medycznej, wykluczono z analizy pacjentów, u których były wątpliwości dotyczące prawidłowości przyjmowania OAC, stosowania leków w odpowiedniej dawce lub obecności samej skrzepliny oraz podgrupę 16 pacjentów, którzy mieli przeciwwskazania do NOAC. Do ostatecznej analizy włączono grupę 129 pacjentów: u 102 kliniczną arytmia było AF, a u pozostałych 27 Aflu. Proces selekcji pacjentów został przedstawiony na Rycinie nr 7.

Jedną zmianę w leczeniu przeciwkrzepliwym zastosowano u 94 pacjentów, a 35 pacjentów więcej niż jedną - maksymalnie 6.

W sumie u 129 pacjentów przeanalizowano 181 cykli leczenia. Średni czas leczenia wyniósł 62 dni.

Odsetek skrzeplin stwierdzonych w LAA u pacjentów kwalifikowanych do CA/CV wyniósł 4,97%

Rycina 7. Selekcja pacjentów w badaniu



4.2 Charakterystyka podstawowa grupy badanej

Charakterystykę badanej populacji przedstawiono w Tabeli 1. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (61,5%) . Średni wiek pacjentów to $64,4 \pm 11.0$ lat. Średni czas danego cyklu leczenia wyniósł 62 dni. Najczęściej spotykanym (51,9%) wariantem skrzepliny w LAA był typ 1, a więc mała skrzeplina lub *sludge* na granicy tworzącej się skrzepliny, natomiast dużą skrzeplinę wypełniającą ponad połowę uszka odnotowano tylko u 4 pacjentów (3,1%). U przeważającej części pacjentów (69,8%) stwierdzono występowanie strukturalnej choroby serca definiowanej jako kardiomiopatia niedokrwienne, nie-niedokrwienne lub zastawkowa, u dwóch trzecich nadciśnienie tętnicze, a u blisko połowy cechy przewlekłej choroby nerek. Średni CHA_2DS_2-VASc badanej populacji wyniósł 3,53.

Tabela 1. Charakterystyka podstawowa głównej badanej grupy

	N=129
Wiek	64,4 ± 11,0
Kobiety	51 (39,5%)
Masa ciała (kg)	87,1 ± 19,1
BMI	30,4 ± 5,0
Kreatynina (mg/dl)	1,05 [0,92 -1,30]
eGFR (ml/min)	61,3 ± 16,7
Strukturalna choroba serca	90 (69,8%)
Kardiomiopatia przerostowa	23 (17,8%)
Kardiomiopatia rozstrzeniowa	18 (13,9%)
Choroba autoimmunologiczna	7 (5,4%)
Wada wrodzona serca	1 (0,8%)
Niewydolność serca	96 (74,4%)
Nadciśnienie tętnicze	86 (66,7%)
Cukrzyca typu II	42 (32,6%)
Choroba naczyniowa	52 (40,3%)
Wywiad nowotworu	15 (11,6%)
Przewlekła choroba nerek (eGFR < 60ml/min)	56 (43,1%)
Ciężka niewydolność nerek (eGFR < 30ml/min)	4 (3,1%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,53 ± 1,63
LVEF (%)	43,9 ± 16,6
Lewy przedsionek – wymiar (mm)	49.1 ± 6.1
Lewy przedsionek – pole (cm ²)	31.0 ± 5.6
Czas trwania leczenia (dni)	62.0 [42 – 99]
Cykle leczenia	1.4 ± 0.8 1 min:1 max: 6
Skrzeplina wielkość 1	67 (51,9%)
Skrzeplina wielkość 2	58 (45,0%)
Skrzeplina wielkość 3	4 (3,1%)

W Tabeli nr 2 przedstawiono wyjściowe leczenie przeciwkrzepliwe stosowane u pacjentów przed wykonaniem TOE.

Pacjenci najczęściej leczeni byli preparatami z grupy NOAC (57,4%), wśród których zdecydowanie najpopularniejszą opcją był riwaroksaban, a w dalszej kolejności dabigatran i apiksaban. Nie odnotowano przypadku stosowania edoksabanu, co może mieć związek z dostępnością tego leku w Polsce.

Riwaroksaban stosowano w pełnej dawce 20mg raz dziennie u 42 pacjentów oraz w dawce 15mg u 8 pacjentów – u 6 z nich z powodu przewlekłej choroby nerek z eGFR<50ml/min, u 1 z powodu wywiadu poważnego krwawienia na pełnej dawce leku i u 1 pacjenta z powodu konieczności równoczesnego leczenia przeciwplatekowego oraz wysokiego ryzyka krwawienia.

Dabigatran stosowany był w pełnej dawce 150mg 2 razy dziennie u 14 pacjentów oraz w zredukowanej dawce 110mg 2x razy dziennie u pozostałych 5 pacjentów – u 1 z powodu konieczności podwójnego leczenia przeciwplatekowego po niedawno przeżytym zawale serca z uniesieniem odcinka ST (*ST elevation myocardial infarction* STEMI) z wszczepieniem stentu DES i wysokim ryzykiem krwawienia, u 1 z powodu wywiadu poważnego krwawienia na pełnej dawce leku, u 1 z powodu wieku > 80 lat oraz u 2 pacjentów z powodu przewlekłej choroby nerek.

Apiksaban stosowano w pełnej dawce 5mg dwa razy dziennie u 4 pacjentów, a w zredukowanej dawce 2,5mg dwa razy dziennie u 1 pacjenta z wywiadem poważnego krwawienia na pełnej dawce.

Wśród VKA ponad dwa razy częściej stosowano acenokumarol niż warfarynę. Docelowy zakres INR wynosił 2-3.

Dwóch pacjentów (1,5%) wyjściowo było leczonych LMWH.

Jako dodatek do OAC 9 pacjentów stosowało lek przeciwplatekowy: 4 z nich stosowało kwas acetylosalicylowy (ASA), kolejnych 4 klopidoogrel, a 1 z nich oba

powyższe leki ze względu na niedawno przeżyty STEMI z wszczepieniem stentu DES.

Tabela 2. Leczenie przeciwkrzepliwe stosowane u pacjentów, u których rozpoznano skrzeplinę w LAA

Rodzaj leczenia przeciwkrzepliwego	N=129
VKA	53 (41,1%)
Warfaryna	17 (13,2%)
Acenocumarol	36 (27,9%)
NOAC	74 (57,4%)
Riwaroksaban	50 (38,8%)
Dabigatran	19 (14,7%)
Apiksaban	5 (3,9%)
LMWH	2 (1,5%)
Lek przeciwplatekacyjny	9 (7,0 %)
ASA	5 (3,9%)
Klopidogrel	5 (3,9%)

* jako dodatek do leku przeciwzakrzepowego

4.3. Wyniki analizy jednoczynnikowej i wieloczynnikowej

W Tabeli nr 3 przedstawiono wyniki analizy jednoczynnikowej. Ogółem u 67 pacjentów uzyskano rozpuszczenie skrzepliny, co stanowi 51,9% badanej populacji, biorąc pod uwagę wszystkie cykle leczenia przeprowadzane u danego pacjenta. Pole lewego przedsionka oraz liczba podjętych cykli leczenia okazały się negatywnie skorelowane z rozpuszczeniem skrzepliny (odpowiednio $p=0,032$ oraz $p=0,009$). Co ciekawe, prognostykiem sukcesu w rezolucji skrzepliny było rozpoznane nadciśnienie tętnicze ($p=0,018$). Warto również zauważyć, że wyjściowa wielkość

skrzepliny czy ryzyko zakrzepowo-zatorowe odzwierciedlone w skali CHA₂DS₂-VASC nie miały bezpośredniego przełożenia na sukces terapii. Wyniki tej analizy pokazują też, że wielokrotne próby zmiany leczenia nie przynoszą rezultatu, gdyż u żadnego pacjenta, który przebył więcej niż 3 cykle leczenia, nie uzyskano rozpuszczenia skrzepliny w LAA.

Tabela 3. Analiza jednoczynnikowa

	N=129	Skuteczne rozpuszczenie skrzepliny N=67 (51,9%)	Nieskuteczne rozpuszczenie skrzepliny N=62 (48,1%)	P	Iloraz szans [95% CI]
Wiek	64,4 ± 11,0	63,8 ± 11,7	65,2 ± 10,0	0,466	0,988 [0,957 -1,020]
Kobiety	51 (39,5%)	25 (37,3%)	26 (41,9%)	0,592	0,824 [0,407 -1,671]
Masa ciała	87,1 ± 19,1	89,4 ± 20,9	84,6 ± 16,8	0,195	1,014 [0,993 -1,034]
BMI	30,4 ± 5,0	31,1 ± 5,6	29,7 ± 4,2	0,203	1,057 (0,970 – 1,152)
Kreatynina (mg/dl)	1,05 [0,92 - 1,30]	1,10 [1,00–1,30]	1,00 [0,90-1,30]	0,351	1,104 [0,119 – 1,275]
eGFR (ml/min)	61,3 ± 16,7	61,0 ± 16,3	61,5 ± 17,2	0,872	0,998 [0,978-1,019]
Choroba strukturalna serca	90 (69,8%)	44 (65,7%)	46 (74,2%)	0,292	0,665 [0,311-1,423]
Kardiomiopatia przerostowa	23 (17,8%)	9 (13,4%)	14 (22,6%)	0,175	0,532 [0,212 -1,336]
Kardiomiopatia rozstrzeniowa	18 (13,9%)	9 (13,4%)	9 (14,5%)	0,859	0,914 [0,337 -2,474]
Choroba autoimmunologiczna	7 (5,4%)	3 (4,5%)	4 (6,4%)	0,621	0,680 [0,146- 3,166]
Wada wrodzona serca	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (1,6%)	0,481	0,298 [0,003-28,521]
Niewydolność serca	96 (74,4%)	51 (76,1%)	45 (72,6%)	0,645	1,204 [0,546-2,658]
Nadciśnienie tętnicze	86 (66,7%)	51 (76,1%)	35 (56,4%)	0,018	2,459 [1,158-5,223]

Cukrzyca typu II	42 (32,6%)	23 (34,3%)	19 (30,6%)	0,656	1,183 [0,565 -2,477]
Choroba naczyniowa	52 (40,3%)	26 (38,8%)	26 (41,9%)	0,717	0,878 [0,434-1,776]
Wywiad nowotworu	15 (11,6%)	7 (10,4%)	8 (12,9%)	0,664	0,787 [0,268 – 2,316]
Niewydolność nerek	56 (43,1%)	29 (43,3%)	27 (43,5%)	0,976	0,989 [0,493 - 1,986]
Ciężka niewydolność nerek (eGFR<30 ml/min)	4 (3,1%)	1 (1,5%)	3 (4,8%)	0,354	
CHA ₂ DS ₂ VASc	3,53 ± 1,63	3,58 ± 1,57	3,47 ± 1,72	0,693	1,044 [0,844-1,291]
LVEF (%)	43,9 ± 16,6	44,5 ± 15,6	43,3 ± 17,7	0,680	1,005 [0,983-1,036]
Lewy przedsionek – wymiar (mm)	49,1 ± 6,1	48,6 ± 6,4	49,6 ± 5,7	0,402	0,974 [0,916 - 1,035]
Lewy przedsionek - pole (cm²)	31,0 ± 5,6	30,0 ± 5,3	32,1 ± 5,7	0,032	0,929 [0,868 -0,995]
Czas trwania leczenia (dni)	62,0 [42 – 99]	54 [40 – 85]	70,5 [43 – 125]	0,084	0,994 [0,988-1,000]
Cykle leczenia	1,4 ± 0,8 1 min:1 max: 6	1,21 ± 0,48 1 min: 1 max: 3	1,61 ± 1,0 1 min: 1 max: 6	0,009	0,458 [0,256 -0,818]
Wielkość skrzepliny 1	67 (51,9%)	39 (58,2%)	28 (44,4%)	0,284	
Wielkość skrzepliny 2	58 (45,0%)	26 (38,8%)	32 (51,6%)		
Wielkość skrzepliny 3	4 (3,1%)	2 (3,6%)	2 (3,2%)		

Analiza wieloczynnikowa wykazała dwie zmienne będące niezależnymi predyktorami niepowodzenia w rozpuszczeniu skrzepliny: pole lewego przedsionka (im większe tym mniejsza skuteczność) oraz liczba cykli leczenia (im więcej cykli tym mniejsza skuteczność).

Tabela 4. Analiza wieloczynnikowa

Lewy przedsionek - pole: OR [95% CI] = 0,908 [0,842 – 0,979]; p=0,012.
Cykle leczenia: OR [95% CI] = 0,457 [0,239 - 0,872]. p=0,017;

OR – iloraz szans AUC 95% CI:0,690 [0,591 – 0,789] , Hosmer and Lemeshow Goodness- of- Fit statistic p=0,771

4.4. Skuteczność zmiany leczenia przeciwkrzepliowego – wszystkie cykle leczenia

W Tabeli nr 5 zaprezentowano wyniki skuteczności głównych strategii postępowania ze skrzepliną w LAA, biorąc pod uwagę wszystkie cykle leczenia (n=181) przeprowadzane u 129 pacjentów, traktując każdy pojedynczy cykl jako niezależny przypadek. Wykazano, że jakakolwiek zmiana w leczeniu 3-krotnie zwiększa szansę na rozpuszczenie skrzepliny w porównaniu z podtrzymaniem dotychczasowego leczenia (OR 2,97 [95% CI: 1,07 ; 8,25]; P=0,031). Żadna z poszczególnych strategii zmiany leczenia nie okazała się istotnie skuteczniejsza od innych. Co więcej, strategie te osiągnęły bardzo zbliżone odsetki skuteczności: 40,6%; 39,5%; 40,4%.

Tabela 5. Skuteczność strategii postępowania ze skrzepliną w LAA – wszystkie cykle leczenia

	Cykle leczenia N=181	Skuteczność
zamiana na lek o innym mechanizmie działania (1)	69 (38,1%)	28 (40,6%)
zamiana na lek o podobnym mechanizmie działania (2)	38 (21,0%)	15 (39,5%)
Wprowadzenie terapii złożonej (3)	47 (26,0%)	19 (40,4%)
- dodanie leku przeciwplatekowego (3a)	27 (14,9%)	13 (48,1%)
- zamiana leku przeciwkrzepliwego oraz dodanie leku przeciwplatekowego (3b)	15 (8,3%)	5 (33,3%)
- dodanie drugiego leku przeciwkrzepliwego (3c)	5 (2,8%)	1 (20%)
Utrzymanie dotychczasowego leczenia bez zmiany (4)	27 (14,9%)	5 (18,5%)

1+2+3 vs. 4; OR 2.97 [95% CI: 1.07 ; 8.25]; P=0.031

W Tabeli nr 6 zestawiono szczegóły leczenia stosowanego po diagnozie skrzepliny w LAA we wszystkich 181 cyklach leczenia.

Tabela 6. Leczenie stosowane po zdiagnozowaniu skrzepliny w LAA – wszystkie cykle leczenia.

Leczenie stosowane podczas wszystkich cykli	N=181	Skuteczność terapii n. (%)
VKA – monoterapia	34 (18,8%)	10 (29,4%)
Warfaryna	10 (29,4%)	3 (30,0%)
Acenokumarol	24 (70,6%)	7 (29,2%)
NOAC – monoterapia	38 (21,0%)	16 (42,1%)
Riwaroksaban	7 (18,4%)	4 (57,1%)
Dabigatran	18 (47,4%)	7 (38,9%)
Apiksaban	13 (34,2%)	5 (38,5%)
LMWH – monoterapia	30 (16,6%)	14 (46,7%)
VKA + lek przeciwplatekacyjny	23 (12,7%)	8 (34,8%)
NOAC + lek przeciwplatekacyjny	23 (12,7%)	10 (43,5%)
LMWH + lek przeciwplatekacyjny	25 (13,8%)	7 (28,0%)
VKA + LMWH	7 (3,9%)	1 (14,3%)
NOAC + LMWH	1 (0,5%)	1 (100%)

4.5. Skuteczność zmiany leczenia przeciwkrzepliwego – pierwszy cykl leczenia.

Przeprowadzono również analizę skuteczności jedynie pierwszego cyklu leczenia w populacji 129 pacjentów. Wyniki te przedstawione są w Tabeli nr 7.

Wyniki są spójne z analizą wszystkich cykli leczenia. Tutaj również jakakolwiek zmiana w leczeniu wykazuje istotnie statystyczną przewagę nad utrzymaniem dotychczasowego leczenia ($p=0,02$), natomiast skuteczność porównywanych strategii jest podobna, chociaż należy zauważyć trend wyższej skuteczności przy dodaniu leku przeciwplatekowego (61,9%). Warty odnotowania jest fakt, że u żadnego z 8

pacjentów, którym nie zmodyfikowano leczenia przeciwkrzepliwego, nie uzyskano rezolucji skrzepliny.

Tabela 7. Skuteczność strategii postępowania ze skrzepliną – pierwszy cykl leczenia

	N=129	Skuteczność
zamiana na lek o innym mechanizmie działania (1)	52 (40,3%)	24 (46,1%)
zamiana na lek o podobnym mechanizmie działania (2)	36 (27,9%)	15 (41,7%)
Wprowadzenie terapii złożonej (3)	33 (25,6 %)	16 (48,5%)
- dodanie leku przeciwplatekowego (3a)	21 (16,3%)	13 (61,9%)
- zamiana leku przeciwkrzepliwego oraz dodanie leku przeciwplatekowego (3b)	8 (6,2%)	2 (25%)
- dodanie drugiego leku przeciwkrzepliwego (3c)	4 (3,1%)	1 (25%)
Utrzymanie dotychczasowego leczenia bez zmiany (4)	8 (6,2%)	0 (0%)
Ogółem	129	55 (42,60%)

$p = 0,059$ dla wszystkich 6 podgrup (1, 2, 3a, 3b, 3c, 4)

$p = 0,020$ dla 1 + 2 + 3 vs 4 : 55 (45,4%) vs 0 (0%).

Analogicznie jak dla analizy wszystkich cykli leczenia również dla analizy pierwszego cyklu leczenia zestawiono leki stosowane przez pacjentów po diagnozie skrzepliny w LAA. Wyniki te przedstawione są w Tabeli nr 8.

Tabela 8. Leczenie stosowane po zdiagnozowaniu skrzepliny w LAA – tylko pierwszy cykl leczenia.

Leki stosowane w pierwszym cyklu leczenia	N=129	Skuteczność (pierwszy cykl) n. (%)
VKA – monoterapia	30 (23,3%)	9 (30%)
Warfaryna	7 (23,3%)	3 (42,9%)
Acenocumarol	23 (76,7%)	6 (26,1%)
NOAC – monoterapia	32 (24,8%)	14 (43,7%)
Riwaroksaban	6 (18,7%)	3 (50%)
Dabigatran	13 (40,6%)	6 (46,1%)
Apiksaban	13 (40,6%)	5 (38,5%)
LMWH – monoterapia	26 (20,2%)	13 (50%)
VKA+ lek przeciwplatekacyjny	10 (7,7%)	6 (60%)
NOAC+ lek przeciwplatekacyjny	16 (12,4%)	8 (50%)
LMWH + lek przeciwplatekacyjny	11 (8,5%)	4 (36,4%)
VKA + LMWH	3 (2,3%)	0 (0%)
NOAC + LMWH	1 (0,8%)	1 (100%)
Ogółem	129	55 (42,6%)

4.6. Bezpieczeństwo terapii

Leczenie zastosowane u pacjentów włączonych do badania charakteryzowało się niskim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Odnotowano dwa powikłania niedokrwienne:

- udar niedokrwienno u pacjenta leczonego jednocześnie acenocumarolem (z docelowym zakresem INR pomiędzy 2 a 3) oraz ASA 75mg.

- ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST u pacjenta leczonego acenocumarolem z docelowym zakresem INR między 2 a 3.

Ponadto odnotowano trzy powikłania krwotoczne niewymagające transfuzji krwi ani doraźnej interwencji chirurgicznej:

- wylew podspojówkowy u pacjenta leczonego dabigatranem 2x150mg.
- krwioplucie u pacjenta leczonego jednocześnie acenocumarolem z docelowym zakresem INR pomiędzy 2,5 a 3,5 oraz ASA 75mg.
- krwiak pochewki mięśnia prostego brzucha u pacjenta leczonego LMWH 2x80mg.

Dodatkowo odnotowano:

- uporczywy świąd u pacjenta leczonego LMWH 2x60mg
- bóle brzucha u pacjenta leczonego dabigatranem 2x150mg.

5. DYSKUSJA

5.1 Skala problemu

W niniejszym badaniu odsetek skrzeplin wyniósł 4,97 %. Z badań cytowanych we wstępie do pracy wynika, że w populacji pacjentów kwalifikowanych do CV/CA odsetki raportowanych skrzeplin w LAA mogą wynosić od 2,7% do nawet 17% w zależności od stosowanego leku przeciwkrzepliowego [54,55].

W nowszych pracach, publikowanych w ostatnim roku, raportowane odsetki występowania skrzepliny pomimo optymalnej terapii również są dość duże. W pracy Wegnera i wsp. opisano ją u 3,7% badanej populacji 512 pacjentów, natomiast u kolejnych 8% wykazano obecność *sludge'u* lub obniżonej prędkości opróżniania uszka (<20cm/s) [67]. Natomiast w dużej metaanalizie Chenga i wsp. ryzyko powstania skrzepliny wyliczono na 5,56% z istotną statystycznie różnicą na niekorzyść VKA [68]. W jednym badaniu odsetek raportowanych wyniósł aż 14,5% u pacjentów stosujących OAC, ale warto nadmienić, że było to jednoośrodkowe badanie na niedużej grupie 296 pacjentów, choć zaprojektowane prospektywnie [69].

5.2 Skuteczność rozpuszczenia skrzepliny w LAA.

Odsetki skutecznego rozpuszczenia skrzepliny w niniejszej pracy tj. 42,6 % pierwszego cyklu leczenia głównej badanej populacji oraz 51,9% uwzględniając wszystkie cykle leczenia wydają się porównywalne do skuteczności raportowanych w innych opracowaniach.

W największym badaniu, które ukazało się przed publikacją wyników niniejszej pracy, w badaniu RIVA-TWICE 7 z 15 pacjentów (46,7%) rozpuściło skrzeplinę po eskalacji dawkowania riwaroksabanu z 1x20mg do 2x15mg [63].

W doniesieniach opublikowanych po niniejszej analizie, uzyskiwano podobne do naszych wyniki. W pracy Faggiano et al. retrospektywnie oceniano prawie 9 tysięcy badań TOE i wyselekcjonowano 265 pacjentów (3% badanej populacji) z dwóch dużych ośrodków, którym zdiagnozowano skrzeplinę w LAA, przy czym jedynie 58% było dotychczas optymalnie leczonych OAC. Zmianę bądź włączenie OAC i kontrolne TOE przeanalizowano u 183 pacjentów, przy czym u 67% z nich uzyskano rozpuszczenie skrzepliny. Co ciekawe, żadna strategia postępowania obserwowana w tym badaniu tj. NOAC, VKA i HDCz nie okazała się istotnie statystycznie lepsza od innych, podobnie jak w naszej pracy [70].

Z kolei w pracy De Cori et al. retrospektywnie oceniano TOE wykonywane u pacjentów z AF lub Aflu kwalifikowanych do CV i optymalnie leczonych OAC (65% VKA i 35% NOAC). Spośród 277 TOE w 20 przypadkach rozpoznano skrzeplinę w LAA, co stanowi 7% badanej grupy. 6 pacjentów utrzymało dotychczasowe leczenie, a u 14 dokonano zmiany w leczeniu. Follow-up uzyskano u 15 pacjentów, z czego u 8 wykazano rezolucję skrzepliny, co stanowi 53% tej grupy. Ponownie, jest to skuteczność porównywalna do tej uzyskanej w naszej pracy oraz innych badań na podobnych populacjach. Również w tym badaniu żadna poszczególna strategia lecznicza nie była istotnie statystycznie lepsza, chociaż autorzy wykazują trend nieco skuteczniejszego leczenia NOAC w stosunku do VKA ($p=0,07$) [71].

Nelles i wsp. również retrospektywnie przeprowadzali follow-up 78 pacjentów ze skrzepliną LAA pomimo optymalnego OAC. Rozpuszczenie skrzepliny uzyskano u 51,3%, a zmniejszenie rozmiaru skrzepliny u 35,9%, bez istotnej statystycznie przewagi którejś ze strategii OAC, natomiast z krótszym czasem potrzebnym do rozpuszczenia skrzepliny w przypadku NOAC w porównaniu do VKA [72].

Hautmann i wsp. retrospektywnie analizowali populację pacjentów z AF i skrzepliną w LAA pod kątem efektywności jej rezolucji oraz czynników klinicznych sukcesu terapii. U 304 spośród 450 pacjentów (56,3%) ostatecznie uzyskano rozpuszczenie skrzepliny, biorąc pod uwagę wszystkie zmiany w leczeniu. Wyższe wartości opróżniania LAA w TOE stanowiły pozytywny, a zaawansowany wiek i utrwalone AF negatywny czynnik prognostyczny rezolucji skrzepliny. Co ważne, niestety metodyka tego badania nie pozwalała na jednoznaczną ocenę stosowania się pacjentów do reżimu OAC w momencie rozpoznania skrzepliny po raz pierwszy [73].

Skuteczne rozpuszczenie skrzepliny w LAA umożliwiło zrealizowanie planowanej u pacjenta procedury medycznej, tj. CV lub CA.

Mając na uwadze powyższe, można stwierdzić, że uzyskane w naszej pracy odsetki skuteczności rozpuszczenia skrzepliny w LAA są spójne z wynikami raportowanymi w innych pracach zarówno wśród populacji pierwotnie leczonych jak i nie leczonych OAC, w tym również w doniesieniach niedawno publikowanych.

5.3 Przyczyny niepowodzenia terapii

Z zebranych w niniejszej pracy danych wynika, że jedynie nieco więcej niż połowa pacjentów ma szansę rozpuścić skrzeplinę w LAA. Nawet pomimo wielu zmian w leczeniu czy włączenia niestandardowych *off-label* opcji terapeutycznych tj. jednoczesnego stosowania dwóch leków przeciwkrzepliwych skala rozpuszczenia skrzepliny jest wciąż niesatysfakcjonująca. Należy rozważyć potencjalne przyczyny niepowodzenia terapii w tej grupie chorych.

5.3.1 Compliance

Nie można wykluczyć, że pacjenci nie stosowali się do zaleceń lekarskich i nie przyjmowali przepisywanych leków przeciwkrzepliwych lub przyjmowali je nieprawidłowo czy nieregularnie.

Wyniki pracy wskazują, że wyjściowo większość pacjentów stosowała NOAC – w Polsce leki z tej grupy są nier refundowane, co dla części pacjentów, zwłaszcza z innymi towarzyszącymi chorobami, może być zbyt dużym obciążeniem ekonomicznym. Część pacjentów mogła również czasowo odstawiać leczenie przeciwkrzepliwe ze względu na łagodne działania niepożądane np. krwawienie z nosa czy podbiegnięcia krwawe przy błahych urazach. Dane dotyczące compliance pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie są niespójne, ale z analizy wielotysięcznych kohort wynika że nawet do 50% pacjentów w 3-letniej obserwacji odstawia antykoagulację, przy czym efekt jest bardziej widoczny u pacjentów z krajów Europy Wschodniej [74,75,76,77].

Z drugiej strony pacjenci kwalifikowani do kontroli rytmu przechodzą szereg hospitalizacji oraz są poddawani niekomfortowym badaniom diagnostycznym, np. TOE. Trudno przypuszczać, że akceptują złożoną ścieżkę diagnostyczno-leczniczą, nie stosując się do zaleceń lekarskich ani nie przyznając się do tego, chociaż oczywiście nie można tego wykluczyć.

Jedyną możliwością weryfikacji compliance pozostaje ocena stężenia leku czy jego metabolitu w surowicy krwi, ale w niniejszej pracy, ze względu na zastosowaną metodykę, nie było to oceniane. Brak jest publikacji, które wiążą nieskuteczność rozpuszczenia skrzepliny ze stężeniem leku przeciwkrzepliwego we krwi, istnieją natomiast prace, gdzie badano zmienność stężenia rozpuszczalnej fibryny oraz D-dimerów w trakcie zmian leczenia przeciwkrzepliwego, ale wyniki pozostawały niekonkluzywne [61,78]

Jeśli chodzi o VKA, wąskie okno terapeutyczne stanowi często wyzwanie dla klinicysty, aby odpowiednio dobrać dawkę leku, co zresztą odzwierciedla się w zalecanym przez towarzystwa naukowe 70% TTR (*time in therapeutic range*). Niewielkie odchylenia od zalecanego zakresu INR mogą doprowadzić do rozwinięcia skrzepliny. W niniejszej pracy wszelkie wzmianki w dokumentacji medycznej dotyczące braku stosowanie się do zaleceń czy nieterapeutycznych wskaźników INR skutkowały wyłączeniem pacjentów z analizy.

5.3.2 Interakcje z lekami

Mając na uwadze wielochorobowość badanej grupy pacjentów oraz konieczność stosowania oprócz antykoagulantów również wielu innych leków nie można przejść do porządku dziennego bez zastanowienia się nad potencjalnymi interakcjami między nimi.

W przypadku NOAC induktory glikoproteiny P tj. ryfampicyna czy ziele dziurawca mogą istotnie zmniejszać stężenie dabigatranu, riwaroksabanu i apiksabanu, a induktory CYP3A4 tj. fenytoina, fenobarbital czy karbamazepina mogą dodatkowo obniżać stężenie ksabanów w ustroju. W niniejszej pracy nie zbierano szczegółowych informacji na temat wszystkich leków stosowanych przez pacjentów, natomiast wśród rozpoznań nie pojawiała się gruźlica, czy padaczka. Wyniki analizy jednoczynnikowej głównej populacji badanej sugerowały, że obecność nadciśnienia tętniczego jest czynnikiem prognostycznym rozpuszczenia skrzepliny. Wartość tej obserwacji pozostaje niejasna.

Warto również wspomnieć o możliwych interakcjach inhibitorów glikoproteiny P oraz CYP3A4 tj. leków przeciwgrzybiczych z grupy pochodnych azolowych

(ketokonazol, itrakonazol) oraz inhibitorów HIV-proteazy, które mogą zwiększać stężenie wszystkich NOAC we krwi i przyczyniać się do powikłań krwotocznych.

Jeśli chodzi o VKA ilość możliwych interakcji z innymi lekami jak również z pożywieniem jest wielokrotnie większa, co powoduje, że wyśledzenie ich staje się niezmiernie trudnym zadaniem. Niewykluczone, że część stosowanych przez pacjentów leków jak również nieświadome błędy dietetyczne wiązały się wahaniami wskaźnika INR i opuszczaniem okna terapeutycznego.

5.3.3 Zaburzenia krzepnięcia

Niewykluczone, że część pacjentów włączonych do badania była obciążona nadkrzepliwością, co mogło przyczynić się do nieadekwatnej antykoagulacji. W przypadku niektórych chorób hematologicznych istnieją oficjalne zalecenia faworyzujące daną grupę lekową. Takim przykładem jest zespół antyfosfolipidowy, gdzie leczeniem pierwszego rzutu jest VKA [79]. W analizie dokumentacji medycznej pacjentów włączonych do badania nie odnaleziono wzmianek na temat trombofilii, natomiast nie można wykluczyć, że były one dotychczas nierozpoznane.

5.4 Ograniczenia badania

Niniejsza praca jest wynikiem badania retrospektywnego z wszystkimi wadami tej metodyki.

Wszystkie dane dotyczące pacjentów pobierane były z elektronicznej dokumentacji medycznej prowadzonej przez różne kliniki Narodowego Instytutu Kardiologii, co wiązało się z tym, że dane wprowadzane były w sposób

niejednorodny. Ponadto, sama jakość danych w dużym stopniu zależała od rzetelności i skrupulatności lekarza prowadzącego, czy lekarza przeprowadzającego wywiad z pacjentem. Dlatego też, w niektórych przypadkach brakowało danych na temat masy ciała pacjenta, czy niektórych danych echokardiograficznych.

Brak randomizacji szczególnie widoczny jest w wyjściowym leczeniu przeciwrzepliwym pacjentów, gdzie występuje wyraźna nadreprezentacja riwaroksabanu – chociaż może to świadczyć bardziej o lokalnym podziale rynku i preferencji pacjentów niż wyraźnie słabszej skuteczności samego leku.

Poza tym, konwencja badania uniemożliwia pomiary stężenia leku we krwi czy innych molekuł, które mogłyby odzwierciedlać compliance terapii.

Dodatkowo, pomimo, że w momencie publikacji wyników niniejszej pracy była to największa tego typu populacja pacjentów na świecie, wciąż jej liczebność była niewystarczająca do ujawnienia istotności statystycznej w różnicy skuteczności pomiędzy poszczególnymi strategiami leczniczymi.

6. WNIOSKI

1. Jakakolwiek zmiana w terapii przeciwkrzepliwej przekłada się na 3-krotnie większą szansę na rozpuszczenie odpornej na leczenie skrzepliny w LAA.
2. Żadna pojedyncza strategia postępowania nie wydaje się skuteczniejsza od innych w rezolucji skrzepliny.
3. Ogólna skuteczność rozpuszczenia odpornej skrzepliny w LAA w całej badanej grupie wyniosła 51,9% i była porównywalna do innych dostępnych prac, wśród których analizowano zarówno pacjentów dotychczas leczonych OAC zgodnie ze standardami jak również pacjentów wyjściowo bez OAC.
4. Większe pole lewego przedsionka oraz wielokrotne (>3) zmiany leczenia przeciwkrzepliwego negatywnie korelują ze skutecznym rozpuszczeniem skrzepliny w LAA.
5. Zastosowane w badaniu strategie leczenia były bezpieczne, raportowano jedynie pojedyncze przypadki działań niepożądanych

7. STRESZCZENIE

Wstęp

Migotanie przedsionków (AF) jest najczęściej występującą arytmia w praktyce klinicznej, a skala jego rozpowszechnienia stale rośnie. Jednym z najgroźniejszych powikłań AF jest powstanie skrzepliny w uszku lewego przedsionka (LAA) a w konsekwencji możliwość wystąpienia udaru mózgu. Obecność skrzepliny w LAA uniemożliwia również wykonanie kardiowersji elektrycznej (CV) lub ablacji przezecwnikowej (CA), która jest najskuteczniejszą metodą leczenia AF. Aby zmniejszyć ryzyko zakrzepowo-zatorowe u większości pacjentów stosowane są leki przeciwkrzepliwe. W światowym piśmiennictwie niewiele jest danych, jakie należy przyjąć postępowanie w sytuacji, gdy u pacjentów dochodzi do rozpoznania skrzepliny w LAA pomimo optymalnego leczenia przeciwkrzepliwego

Cele pracy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych w praktyce klinicznej strategii leczenia przeciwkrzepliwego pacjentów z migotaniem i trzepotaniem przedsionków (Aflu) kierowanych do ablacji lub kardiowersji elektrycznej, u których pomimo przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego w przezprzełykowym badaniu echokardiograficznym stwierdzono skrzeplinę w uszku lewego przedsionka.

Material i metodyka

Badanie zostało przeprowadzone w Narodowym Instytucie Kardiologii w Warszawie w ramach pracy statutowej 4.12/IV/19 o tytule „Ocena skuteczności

stosowanych w praktyce klinicznej strategii leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z rozpoznaniem skrzepliny w uszku lewego przedsionka pomimo stosowania antykoagulacji”.

Retrospektywnie przeanalizowano leczenie przeciwkrzepliwe, dane demograficzne, kliniczne i echokardiograficzne pacjentów z AF bądź Aflu, którzy w ramach przygotowania do zabiegu CV i CA mieli wykonane Echo przezprzełykowe z rozpoznaniem skrzepliny w LAA, a następnie kontrolne Echo przezprzełykowe po modyfikacji leczenia przeciwkrzepliwego.

Z analizy wykluczono pacjentów z istotną stenozą mitralną bądź wywiadem wymiany zastawki mitralnej na protezę mechaniczną ze względu na przeciwwskazania do leków z grupy NOAC.

Wyróżniono następujące strategie postępowania ze skrzepliną w LAA:

1 – zamiana na lek o innym mechanizmie działania (VKA→NOAC, NOAC-VKA, NOAC→LMWH)

2 – zamiana na lek o podobnym mechanizmie działania (VKA→VKA, NOAC→NOAC)

3 – wprowadzenie leczenia złożonego poprzez:

3a - dodanie leku przeciwplatekowego (np. NOAC→NOAC + kłopidogrel)

3b – zamianę leku przeciwkrzepliwego oraz dodanie leku przeciwplatekowego

3c – dołączenie drugiego leku przeciwkrzepliwego (np. VKA → VKA + LMWH)

4- brak zmiany w leczeniu (utrzymanie dotychczasowej terapii)

Wyniki

Na podstawie wyników ponad 8 tysięcy badań TOE, wyselekcjonowano 129 pacjentów, którzy w ramach przygotowania do kardiowersji bądź ablacji przebyli w sumie 181 cykli leczenia przeciwkrzepliwego. Każdy cykl leczenia interpretowany był jako niezależny przypadek.

Średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł 64,4 lat, a średni wynik w skali CHA_2DS_2-VASc 3,53. U 69,8% pacjentów stwierdzono występowanie strukturalnej choroby serca.

Ogółem skuteczne rozpuszczenie skrzepliny w LAA uzyskano u 51,9% pacjentów.

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że dwie zmienne były niezależnymi predyktorami niepowodzenia w rozpuszczeniu skrzepliny: pole lewego przedsionka (im większe tym mniejsza skuteczność) oraz liczba cykli leczenia (im więcej cykli tym mniejsza skuteczność).

W analizie obejmującej wszystkie 181 cykli leczenia żadna poszczególna strategia zmiany leczenia nie gwarantowała większej szansy na rozpuszczenie skrzepliny w LAA ($p=0,254$), natomiast wprowadzenie jakiegokolwiek zmiany w leczeniu skutkowało istotnie wyższą szansą na sukces ($OR=2,97$; $p=0,031$).

Podobny wynik uzyskano w subanalizie poświęconej tylko pierwszemu cyklowi leczenia badanej populacji (129 cykli), odpowiednio: $p=0,059$ i $p=0,02$.

Zastosowane w badaniu leczenie było relatywnie bezpieczne. Odnotowano 2 powikłania niedokrwienne oraz 3 powikłania krwotoczne (niewymagające przetoczenia preparatów krwiopochodnych).

Wnioski

1. Jakakolwiek zmiana w terapii przeciwkrzepliwej przekłada się na 3-krotnie większą szansę na rozpuszczenie odpornej na leczenie skrzepliny w LAA.
2. Żadna pojedyncza strategia postępowania nie wydaje się skuteczniejsza od innych w rezolucji skrzepliny.
3. Ogólna skuteczność rozpuszczenia odpornej skrzepliny w LAA w całej badanej grupie wyniosła 51,9% i była porównywalna do innych dostępnych prac, wśród których analizowano zarówno pacjentów dotychczas leczonych OAC zgodnie ze standardami jak również pacjentów wyjściowo bez OAC.
4. Większe pole lewego przedsionka oraz wielokrotne (>3) zmiany leczenia przeciwkrzepliwego negatywnie korelują ze skutecznym rozpuszczeniem skrzepliny w LAA.
5. Zastosowane w badaniu strategie leczenia były bezpieczne, raportowano jedynie pojedyncze przypadki działań niepożądanych.

8. SUMMARY

Background

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical care and its prevalence is getting higher. One of the most serious AF complications is a left atrium appendage (LAA) thrombus which can cause stroke. LAA thrombus is also a clear contraindication to electric cardioversion and catheter ablation, which is the most effective treatment for a rhythm control strategy. Oral anticoagulation is initiated to reduce thromboembolic risk. There is scarce data in literature what action should be undertaken when a LAA thrombus is diagnosed despite optimal oral anticoagulation (OAC).

Aims

The aim of this study was to assess clinical effectiveness and safety of different treatment strategies of LAA thrombus resolution in patients already on OAC who are scheduled for CV or catheter ablation.

Methods

The study was conducted in the National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland under statutory research 4.12/IV/19 ‘Clinical effectiveness of daily practice pharmacological strategies in patients with left atrium appendage thrombus despite anticoagulation’.

All demographic, clinical and echocardiographic data as well as anticoagulation regimes were retrospectively collected in AF/Aflu patients scheduled for CV or CA

who had LAA thrombus detected in peri-procedural TOE and who had follow-up TOE after change in OAC treatment.

Due to contraindication to NOAC patients with mechanical valve or moderate to severe mitral stenosis were excluded from the analysis.

The following LAA thrombus treatment strategies have been distinguished:

- 1 – switch to drug of different mechanism of action (e.g. VKA→NOAC)

- 2 – switch to drug of similar mechanism of action (e.g. NOAC→NOAC)

- 3 – implementation of combination therapy
 - 3a – by adding antiplatelet therapy (e.g. NOAC → NOAC + clopidogrel)
 - 3b – by switching antithrombotic drug and adding APT (e.g. NOAC → VKA + clopidogrel)
 - 3c - by adding second antithrombotic drug (e.g. VKA → VKA + LMWH)

- 4 - deliberate no change in treatment

Results

Analysis of over 8 thousand patients identified a group of 129 patients who were treated for a total of 181 cycles of OAC. Each cycle was considered as an independent case.

Patients' mean age was 64,4 years. Mean CHA₂DS₂-VASc score was 3,53. Structural heart disease was found in 69,8% patients.

Overall 51,9% patients succeeded in dissolving the LAA thrombus.

On multivariate analysis larger left atrium area and higher number of treatment cycles were adversely related to thrombus resolution.

Analysis comprising all 181 cycles of treatment showed no superiority of any particular strategy in dissolving the LAA thrombus ($p=0,254$), however, any change in treatment was superior to deliberate lack of change (OR=2,97; $p=0,031$)

Subanalysis of only the first cycle of treatment (129 cycles) yielded similar results, respectively: $p=0,059$ and $p=0,02$.

Treatment applied in our study appeared to be relatively safe. There were only 2 ischemic complications and 3 hemorrhagic complications (not requiring blood transfusion)

Conclusion

1. Any change in OAC resulted in 3 times higher chance of dissolving LAA thrombus in comparison to no change in previous treatment.
2. No particular OAC strategy seems to be superior to others.
3. Overall success rate was 51,9% which is similar to results yielded by other studies in literature comprising both patients on optimal OAC and OAC-naive.
4. Larger left atrium area and numerous changes in OAC are adversely related to successful LAA thrombus dissolution
5. OAC treatment applied in our study was safe, there were only few side effects reported.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8. doi: 10.1161/01.str.22.8.983. PMID: 1866765.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987 Sep;147(9):1561-4. PMID: 3632164.
3. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Chang P, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Jul;8(4):393-402. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001303. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26058720.
4. Lee E, Choi EK, Han KD, Lee H, Choe WS, Lee SR, Cha MJ, Lim WH, Kim YJ, Oh S. Mortality and causes of death in patients with atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2018 Dec 26;13(12):e0209687. doi: 10.1371/journal.pone.0209687. PMID: 30586468; PMCID: PMC6306259.
5. Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Kistler PM. Atrial Fibrillation and Heart Failure - Cause or Effect? *Heart Lung Circ*. 2017 Sep;26(9):967-974. doi: 10.1016/j.hlc.2017.05.117. Epub 2017 May 22. PMID: 28684095.

6. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, Ramos P, Nadal M, Tolosana JM, Arbelo E, Berruezo A, Sitges M, Brugada J, Mont L. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9;168(4):4093-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.017. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23890896.
7. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, Kaszala K. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 May 14;73(18):2328-2344. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.045. PMID: 31072578; PMCID: PMC6538508.
8. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014 May;167(5):735-42.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.02.003. Epub 2014 Feb 17. PMID: 24766985; PMCID: PMC4006943.
9. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke.* 2021 Feb;16(2):217-221. doi: 10.1177/1747493019897870. Epub 2020 Jan 19. Erratum in: *Int J Stroke.* 2020 Jan 28;:1747493020905964. PMID: 31955707.
10. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020 Jun 19;127(1):4-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32716709; PMCID: PMC7577553.

11. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(35):2746-51. doi: 10.1093/eurheartj/eh280. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23900699; PMCID: PMC3858024.

12. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 21;42(40):4194. PMID: 32860505.

13. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, Ahmed HM, Gopinathannair R, Joglar JA, Noseworthy PA, Pack QR, Sanders P, Trulock KM; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee and Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American

- Heart Association. *Circulation*. 2020 Apr 21;141(16):e750-e772. doi: 10.1161/CIR.0000000000000748. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32148086.
14. Elliott AD, Verdicchio CV, Mahajan R, Middeldorp ME, Gallagher C, Mishima RS, Hendriks JML, Pathak RK, Thomas G, Lau DH, Sanders P. An Exercise and Physical Activity Program in Patients With Atrial Fibrillation: The ACTIVE-AF Randomized Controlled Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023 Apr;9(4):455-465. doi: 10.1016/j.jacep.2022.12.002. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36752479.
15. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1825-33. doi: 10.1056/NEJMoa021328. PMID: 12466506
16. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2667-77. doi: 10.1056/NEJMoa0708789. PMID: 18565859.
17. Song J, Zhang Q, Ye L, Zheng Y, Wang L. The comparison of catheter ablation on hard outcomes versus medical treatment for atrial fibrillation patients: A meta-analysis of randomized, controlled trials with trial sequential analysis.

PLoS One. 2022 Jan 19;17(1):e0262702. doi: 10.1371/journal.pone.0262702. PMID: 35045127; PMCID: PMC8769301.

18. Cutler MJ, Sattayaprasert P, Pivato E, Jabri A, AlMahameed ST, Ziv O. Low voltage-guided ablation of posterior wall improves 5-year arrhythmia-free survival in persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022 Dec;33(12):2475-2484. doi: 10.1111/jce.15464. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35332610.
19. Moustafa A, Karim S, Kahaly O, Elzanaty A, Meenakshisundaram C, Abi-Saleh B, Eltahawy E, Chacko P. Low voltage area guided substrate modification in nonparoxysmal atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023 Feb;34(2):455-464. doi: 10.1111/jce.15764. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36453469.
20. Kautzner J, Albenque JP, Natale A, Maddox W, Cuoco F, Neuzil P, Poty H, Getman MK, Liu S, Starek Z, Dukkupati SR, Colley BJ 3rd, Al-Ahmad A, Sidney DS, McElderry HT. A Novel Temperature-Controlled Radiofrequency Catheter Ablation System Used to Treat Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021 Mar;7(3):352-363. doi: 10.1016/j.jacep.2020.11.009. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33516712.
21. Reddy VY, Grimaldi M, De Potter T, Vijgen JM, Bulava A, Duytschaever MF, Martinek M, Natale A, Knecht S, Neuzil P, Pürerfellner H. Pulmonary Vein Isolation With Very High Power, Short Duration, Temperature-Controlled Lesions: The QDOT-FAST Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019 Jul;5(7):778-786. doi: 10.1016/j.jacep.2019.04.009. Epub 2019 May 8. PMID: 31320006.

22. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2235-45. doi: 10.1056/NEJMoa1602014. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27042964.
23. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Anic A, Petru J, Funasako M, Cochet H, Minami K, Breskovic T, Sikiric I, Sediva L, Chovanec M, Koruth J, Jais P. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021 May;7(5):614-627. doi: 10.1016/j.jacep.2021.02.014. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33933412.
24. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbüchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns HJGM, Breithardt G; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32865375.
25. Saliba W, Schliamser JE, Lavi I, Barnett-Griness O, Gronich N, Rennert G. Catheter ablation of atrial fibrillation is associated with reduced risk of stroke and mortality: A propensity score-matched analysis. *Heart Rhythm*. 2017

May;14(5):635-642. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.02.001. Epub 2017 Feb 9.
PMID: 28189823

26. Friberg L, Tabrizi F, Englund A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries. *Eur Heart J*. 2016 Aug;37(31):2478-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehw087. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26984861.
27. Turagam MK, Musikantow D, Whang W, Koruth JS, Miller MA, Langan MN, Sofi A, Choudry S, Dukkipati SR, Reddy VY. Assessment of Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drugs for First-line Therapy of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Cardiol*. 2021 Jun 1;6(6):697-705. doi: 10.1001/jamacardio.2021.0852. PMID: 33909022; PMCID: PMC8082432.
28. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D; CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa1707855. PMID: 29385358.
29. Ma Y, Bai F, Qin F, Li Y, Tu T, Sun C, Zhou S, Liu Q. Catheter ablation for treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Aug 13;18(1):165. doi: 10.1186/s12872-018-0904-3. PMID: 30103676; PMCID: PMC6090632.

30. Barra S, Baran J, Narayanan K, Boveda S, Fynn S, Heck P, Grace A, Agarwal S, Primo J, Marijon E, Providência R. Association of catheter ablation for atrial fibrillation with mortality and stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018 Sep 1;266:136-142. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.068. PMID: 29887429.
31. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, Roux JF, Yung D, Skanes A, Khaykin Y, Morillo C, Jolly U, Novak P, Lockwood E, Amit G, Angaran P, Sapp J, Wardell S, Lauck S, Macle L, Verma A; EARLY-AF Investigators. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2021 Jan 28;384(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2029980. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33197159.
32. Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, Hermida JS, Healey S, Arena G, Badenco N, Meyer C, Chen J, Iacopino S, Anselme F, Packer DL, Pitschner HF, Asmundis C, Willems S, Di Piazza F, Becker D, Chierchia GB; Cryo-FIRST Investigators. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace.* 2021 Jul 18;23(7):1033-1041. doi: 10.1093/europace/euab029. PMID: 33728429; PMCID: PMC8286851.
33. Duytschaever M, Demolder A, Philips T, Sarkozy A, El Haddad M, Taghji P, Knecht S, Tavernier R, Vandekerckhove Y, De Potter T. Pulmonary vein isolation With vs. without continued antiarrhythmic Drug treatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. *Eur Heart J.* 2018 Apr 21;39(16):1429-1437. doi: 10.1093/eurheartj/ehx666. PMID: 29211857.

34. Kapłon-Cieślicka A, Budnik M, Gawałko M, Peller M, Gorczyca I, Michalska A, Babiarz A, Bodys A, Uliński R, Żochowski M, Scisło P, Kochanowski J, Filipiak KJ, Opolski G. Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus. *Heart*. 2019 Sep;105(17):1310-1315. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314492. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31040170.
35. Budnik M, Gawałko M, Gorczyca I, Uziębło-Życzkowska B, Krzesiński P, Kochanowski J, Scisło P, Michalska A, Jelonek O, Starzyk K, Jurek A, Kiliszek M, Wożakowska-Kapłon B, Gielerak G, Filipiak KJ, Opolski G, Kapłon-Cieślicka A. Risk of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiol J*. 2022;29(2):205-215. doi: 10.5603/CJ.a2020.0036. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32207840; PMCID: PMC9007482.
36. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2019 Jul 21;40(28):2327-2335. doi: 10.1093/eurheartj/ehz304. PMID: 31095295; PMCID: PMC6642728.
37. Neefs J, Klamer TA, Krul SPJ, de Groot JR. Should Every Patient With Atrial Fibrillation and a CHA2DS2-VASc Score of 1 Be Anticoagulated? A Systematic Review of 37,030 Patients. *Cardiol Rev*. 2019 Sep/Oct;27(5):249-255. doi: 10.1097/CRD.0000000000000246. PMID: 31393287.
38. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):155-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4. PMID: 19135613.

39. Kosmalka K, Gilis-Malinowska N, Rzyman M, Danilowicz-Szymanowicz L, Fijalkowski M. Risk of Death and Ischemic Stroke in Patients with Atrial Arrhythmia and Thrombus or Sludge in Left Atrial Appendage at One-Year Follow-Up. *J Clin Med*. 2022 Feb 21;11(4):1128. doi: 10.3390/jcm11041128. PMID: 35207399; PMCID: PMC8879808.
40. Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, Arsanjani R, Siegel RJ. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Dec;7(12):1251-65. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.08.009. PMID: 25496544.
41. Veinot JP, Harrity PJ, Gentile F, Khandheria BK, Bailey KR, Eickholt JT, Seward JB, Tajik AJ, Edwards WD. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9):3112-5. doi: 10.1161/01.cir.96.9.3112. PMID: 9386182.
42. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, Horton R, Sanchez JE, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, Gallinhouse GJ, Burkhardt JD, Cesarani F, Scaglione M, Natale A, Gaita F. 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 Aug 7;60(6):531-8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.032. PMID: 22858289.
43. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH; X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014 Dec 14;35(47):3346-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu367. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25182247.

44. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, Sudworth M, Cater NB, Breazna A, Oldgren J, Kirchhof P. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J*. 2018 Aug 21;39(32):2959-2971. doi: 10.1093/eurheartj/ehy148. PMID: 29659797; PMCID: PMC6110194.
45. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, Mercuri MF, Grosso MA, Fernandez V, Al-Saady N, Pelekh N, Merkely B, Zenin S, Kushnir M, Spinar J, Batushkin V, de Groot JR, Lip GY; ENSURE-AF investigators. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):1995-2003. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31474-X. Epub 2016 Aug 30. Erratum in: *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):1984. PMID: 27590218.
46. Kotecha D, Pollack CV Jr, De Caterina R, Renda G, Kirchhof P. Direct Oral Anticoagulants Halve Thromboembolic Events After Cardioversion of AF Compared With Warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 16;72(16):1984-1986. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.083. PMID: 30309478.
47. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, de Groot NMSN, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D,

- Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace*. 2018 Jan 1;20(1):157-208. doi: 10.1093/europace/eux275. PMID: 29016841; PMCID: PMC5892164.
48. Erickson M, Yadav H, Sneij E, Austin J, Manyam H. Incidence of left atrial appendage thrombus despite 3 weeks of anticoagulation and the need for precardioversion echocardiography. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2022 Sep;27(5):e12989. doi: 10.1111/anec.12989. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35802810; PMCID: PMC9484012.
49. Farkowski MM, Jubele K, Marín F, Gandjbakhch E, Ptaszynski P, Merino JL, Lenarczyk R, Potpara TS. Diagnosis and management of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion or percutaneous left atrial procedures: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2020 Jan 1;22(1):162-169. doi: 10.1093/europace/euz257. PMID: 31501852.
50. Squara F, Bres M, Scarlatti D, Mocerri P, Ferrari E. Clinical outcomes after AF cardioversion in patients presenting left atrial sludge in trans-esophageal echocardiography. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020 Jan;57(1):149-156. doi: 10.1007/s10840-019-00561-8. Epub 2019 May 22. PMID: 31119494.
51. Lowe BS, Kusunose K, Motoki H, Varr B, Shrestha K, Whitman C, Tang WH, Thomas JD, Klein AL. Prognostic significance of left atrial appendage "sludge" in patients with atrial fibrillation: a new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014

Nov;27(11):1176-83. doi: 10.1016/j.echo.2014.08.016. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25262162.

52.Spagnolo P, Giglio M, Di Marco D, Cannà PM, Agricola E, Della Bella PE, Monti CB, Sardanelli F. Diagnosis of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation: delayed contrast-enhanced cardiac CT. *Eur Radiol*. 2021 Mar;31(3):1236-1244. doi: 10.1007/s00330-020-07172-2. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32886202; PMCID: PMC7880950.

53.Wu X, Wang C, Zhang C, Zhang Y, Ding F, Yan J. Computed tomography for detecting left atrial thrombus: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2012 Dec 20;8(6):943-51. doi: 10.5114/aoms.2012.32400. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23319965; PMCID: PMC3542484.

54.Kawabata M, Goya M, Sasaki T, Maeda S, Shirai Y, Nishimura T, Yoshitake T, Shiohira S, Isobe M, Hirao K. Left Atrial Appendage Thrombi Formation in Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation Therapy - Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants. *Circ J*. 2017 Apr 25;81(5):645-651. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1089. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28179613.

55.Zylla MM, Pohlmeier M, Hess A, Mereles D, Kieser M, Bruckner T, Scholz E, Zitron E, Schweizer PA, Katus HA, Thomas D. Prevalence of intracardiac thrombi under phenprocoumon, direct oral anticoagulants (dabigatran and rivaroxaban), and bridging therapy in patients with atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol*. 2015 Mar 1;115(5):635-40. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.016. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25591898.

56. Di Minno MN, Ambrosino P, Dello Russo A, Casella M, Tremoli E, Tondo C. Prevalence of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost.* 2016 Mar;115(3):663-77. doi: 10.1160/TH15-07-0532. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26607276.
57. Wyrembak J, Campbell KB, Steinberg BA, Bahnson TD, Daubert JP, Velazquez EJ, Samad Z, Atwater BD. Incidence and Predictors of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients Treated With Nonvitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin Before Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017 Apr 1;119(7):1017-1022. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.12.008. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28153350.
58. Frenkel D, D'Amato SA, Al-Kazaz M, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, Ip JE, Sharma SK, Yang H, Singh P, Lerman BB, Cheung JW. Prevalence of Left Atrial Thrombus Detection by Transesophageal Echocardiography: A Comparison of Continuous Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Versus Warfarin Therapy in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016 Jun;2(3):295-303. doi: 10.1016/j.jacep.2016.01.004. Epub 2016 Mar 23. PMID: 29766887.
59. Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, van Eickels M, Cohen A; X-TRA study and CLOT-AF registry investigators. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J.* 2016 Aug;178:126-34. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007. Epub 2016 May 17. PMID: 27502860.

60. Miwa Y, Minamishima T, Sato T, Sakata K, Yoshino H, Soejima K. Resolution of a warfarin and dabigatran-resistant left atrial appendage thrombus with apixaban. *J Arrhythm*. 2016 Jun;32(3):233-5. doi: 10.1016/j.joa.2016.01.009. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27354873; PMCID: PMC4913128.
61. Watanabe T, Shinoda Y, Ikeoka K, Minamisaka T, Fukuoka H, Inui H, Hoshida S. Dabigatran Therapy Resulting in the Resolution of Rivaroxaban-resistant Left Atrial Appendage Thrombi in Patients with Atrial Fibrillation. *Intern Med*. 2017;56(15):1977-1980. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8508. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28768967; PMCID: PMC5577073
62. Mitamura H, Nagai T, Watanabe A, Takatsuki S, Okumura K. Left atrial thrombus formation and resolution during dabigatran therapy: A Japanese Heart Rhythm Society report. *J Arrhythm*. 2015 Aug;31(4):226-31. doi: 10.1016/j.joa.2014.12.010. Epub 2015 Mar 4. PMID: 26336564; PMCID: PMC4556082.
63. Piotrowski R, Zaborska B, Pilichowska-Paszkiel E, Sikora-Fraç M, Baran J, Kułakowski P. RIVArroxaban TWICE daily for lysis of thrombus in the left atrial appendage in patients with non-valvular atrial fibrillation: the RIVA-TWICE study. *Arch Med Sci*. 2019 Jul 12;16(2):289-296. doi: 10.5114/aoms.2019.86616. PMID: 32190138; PMCID: PMC7069443.
64. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm AJ, Heidbüchel H; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065. Erratum in: *Europace*. 2021 Jun 28;: PMID: 33895845.

65. Akyüz Ş, Avcı II, Karabay CY, Genç D, Palice A. How to safely occlude left atrial appendage with a thrombus inside? *Anatol J Cardiol*. 2020 Jan;23(1):49-52. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.02222. PMID: 31911559; PMCID: PMC7141426.
66. Marroquin L, Tirado-Conte G, Pracoń R, Streb W, Gutierrez H, Boccuzzi G, Arzamendi-Aizpurua D, Cruz-González I, Ruiz-Nodar JM, Kim JS, Freixa X, Lopez-Minguez JR, De Backer O, Ruiz-Salmeron R, Dominguez A, McInerney A, Peral V, Estevez-Loureiro R, Fernandez-Nofrerias E, Freitas-Ferraz AB, Saia F, Huczek Z, Gheorghe L, Salinas P, Demkow M, Delgado-Arana JR, Fernandez Peregrina E, Kalarus Z, Elvira Laffond A, Jang Y, Fernandez Camacho JC, Lee OH, Hernández-Garcia JM, Mas-Llado C, Caneiro Queija B, Amat-Santos IJ, Dabrowski M, Rodés-Cabau J, Nombela Franco L. Management and outcomes of patients with left atrial appendage thrombus prior to percutaneous closure. *Heart*. 2022 Jun 24;108(14):1098-1106. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319811. PMID: 34686564; PMCID: PMC9240333.
67. Wegner FK, Radke R, Ellermann C, Wolfes J, Fischer AJ, Baumgartner H, Eckardt L, Diller GP, Orwat S. Incidence and predictors of left atrial appendage thrombus on transesophageal echocardiography before elective cardioversion. *Sci Rep*. 2022 Mar 7;12(1):3671. doi: 10.1038/s41598-022-07428-5. PMID: 35256621; PMCID: PMC8901763.
68. Cheng YY, Tan S, Hong CT, Yang CC, Chan L. Left Atrial Appendage Thrombosis and Oral Anticoagulants: A Meta-Analysis of Risk and Treatment Response. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Oct 13;9(10):351. doi: 10.3390/jcdd9100351. PMID: 36286303; PMCID: PMC9604359.

69. Turek Ł, Sadowski M, Janion-Sadowska A, Kurzawski J, Jaroszyński A. Left atrial appendage thrombus in patients referred for electrical cardioversion for atrial fibrillation: a prospective single-center study. *Pol Arch Intern Med.* 2022 May 30;132(5):16214. doi: 10.20452/pamw.16214. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35144377.
70. Faggiano P, Dinatolo E, Moreo A, De Chiara B, Sbolli M, Musca F, Curnis A, Belli O, Giannattasio C, Tomasi C, Metra M, Santangelo G. Prevalence and Rate of Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Two-Center Retrospective Real-World Study. *J Clin Med.* 2022 Mar 10;11(6):1520. doi: 10.3390/jcm11061520. PMID: 35329845; PMCID: PMC8948620.
71. Di Cori A, Barletta V, Meola L, Parollo M, Mazzocchetti L, Carluccio M, Branchitta G, Cellamaro T, Gentile F, Segreti L, Viani S, De Lucia R, Soldati E, Zucchelli G, Bongiorno MG. Left atrial thrombus and smoke resolution in patients with atrial fibrillation under chronic oral anticoagulation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2022 Sep;64(3):773-781. doi: 10.1007/s10840-022-01169-1. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35277775.
72. Nelles D, Lambers M, Schafigh M, Morais P, Schueler R, Vij V, Tiyerili V, Weber M, Schrickel JW, Nickenig G, Hammerstingl C, Sedaghat A. Clinical outcomes and thrombus resolution in patients with solid left atrial appendage thrombi: results of a single-center real-world registry. *Clin Res Cardiol.* 2021 Jan;110(1):72-83. doi: 10.1007/s00392-020-01651-8. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32307589.
73. Hautmann M, Zacher M, Fuchs S, Pérez CM, Ahmidou A, Kerber S, Barth S. Left atrial appendage thrombus formation, potential of resolution and association with prognosis in a large real-world cohort. *Sci Rep.* 2023 Jan

17;13(1):889. doi: 10.1038/s41598-023-27622-3. PMID: 36650206; PMCID: PMC9845308.

74. Joris J Komen, Anton Pottegård, Aukje K Mantel-Teeuwisse, Tomas Forslund, Paul Hjemdahl, Björn Wettermark, Maja Hellfritzsich, Jesper Hallas, Morten Olesen, Marion Bennie, Tanja Mueller, Annemarie Voss, Tania Schink, Ulrike Haug, Bianca Kollhorst, Øystein Karlstad, Lars J Kjerpeseth, Olaf H Klungel, Persistence and adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation across five Western European countries, *EP Europace*, Volume 23, Issue 11, November 2021, Pages 1722–1730, <https://doi.org/10.1093/europace/euab091>
75. Hwang J, Han S, Bae HJ, Jun SW, Choi SW, Lee CH, Kim IC, Cho YK, Park HS, Yoon HJ, Kim H, Nam CW, Hur SH, Lee SH. NOAC Adherence of Patients with Atrial Fibrillation in the Real World: Dosing Frequency Matters? *Thromb Haemost*. 2020 Feb;120(2):306-313. doi: 10.1055/s-0039-1697954. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31659737.
76. Garkina SV, Vavilova TV, Lebedev DS, Mikhaylov EN. Compliance and adherence to oral anticoagulation therapy in elderly patients with atrial fibrillation in the era of direct oral anticoagulants. *J Geriatr Cardiol*. 2016 Sep;13(9):807-810. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.09.010. PMID: 27899946; PMCID: PMC5122507.
77. Emren SV, Şenöz O, Bilgin M, Beton O, Aslan A, Taşkin U, Açiksari G, Asarcikli LD, Çakir H, Bekar L, Bolat İ, Yayla Ç, Çelebi B, Dalgıç O, Çelik O, Şafak Ö, Akyel S, Güngör H, Düzel B, Zoghi M. Drug Adherence in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Turkey: NOAC-TR. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018

Apr;24(3):525-531. doi: 10.1177/1076029617693940. Epub 2017 Feb 19. PMID: 28301907; PMCID: PMC6714660.

78.Kawakami T, Kobayakawa H, Ohno H, Tanaka N, Ishihara H. Resolution of left atrial appendage thrombus with apixaban. *Thromb J*. 2013 Dec 20;11(1):26. doi: 10.1186/1477-9560-11-26. PMID: 24359320; PMCID: PMC3878218.

79.Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Cuadrado MJ, Dörner T, Ferrer-Oliveras R, Hambly K, Khamashta MA, King J, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Pengo V, Raio L, Ruiz-Irastorza G, Shoenfeld Y, Stojanovich L, Svenungsson E, Wahl D, Tincani A, Ward MM. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019 Oct;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213. Epub 2019 May 15. PMID: 31092409.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka podstawowa głównej badanej grupy

Tabela 2. Leczenie przeciwkrzepliwe stosowane u pacjentów, u których rozpoznano skrzeplinę w LAA

Tabela 3. Analiza jednoczynnikowa

Tabela 4. Analiza wieloczynnikowa

Tabela 5. Skuteczność strategii postępowania ze skrzepliną w LAA – wszystkie cykle leczenia

Tabela 6. Leczenie stosowane po zdiagnozowaniu skrzepliny w LAA – wszystkie cykle leczenia.

Tabela 7. Skuteczność strategii postępowania ze skrzepliną – pierwszy cykl leczenia

Tabela 8. Leczenie stosowane po zdiagnozowaniu skrzepliny w LAA – tylko pierwszy cykl leczenia.

11. SPIS RYCIN

Rycina 1. Mapa elektroanatomiczna 3D z wykorzystaniem systemu Ensite X w trakcie PVI wykonywanej metodą RFA. Źródło własne

Rycina 2. Kriobalon w ujściu lewej górnej żyły płucnej w trakcie PVI metodą CB. Źródło własne.

Rycina 3. Cewnik ablacyjny do PFA w pozycji „kwiatek” w ujściu żyły płucnej. Źródło własne.

Rycina 4. Skrzeplina wypełniająca niemal całą objętość LAA. Źródło własne

Rycina 5. Skrzeplina wypełniająca mniej niż połowę objętości LAA. Źródło własne

Rycina 6. Jednoznaczny *sludge* w LAA. Źródło własne

Rycina 7. Selekcja pacjentów w badaniu



The Comparative Effectiveness and Safety of Different Anticoagulation Strategies for Treatment of Left Atrial Appendage Thrombus in the Setting of Chronic Anticoagulation for Atrial Fibrillation or Flutter

Karol Kołakowski¹ · Michał M. Farkowski¹ · Mariusz Pytkowski¹ · Piotr Gardziejczyk¹ · Ilona Kowalik² · Rafał Dąbrowski² · Bohdan Firek² · Krzysztof Jaworski² · Anna Klisiewicz³ · Aleksander Maciąg¹

Accepted: 6 October 2021 / Published online: 20 October 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Purpose To compare effectiveness of different treatments for atrial fibrillation (AF) patients who were scheduled for cardioversion (CV) or ablation (CA) presenting with left atrium appendage (LAA) thrombus despite chronic oral anticoagulation therapy (OAC).

Methods This was a retrospective cohort study. We analyzed 2014–2019 medical records of patients scheduled for CV or CA of AF who were diagnosed with LAA thrombus despite optimal OAC and had a follow-up transesophageal echocardiogram (TOE). Changes in treatment were divided into the following groups: switch to a drug with different mechanism of action, switch to a drug with similar mechanism of action, initiation of combination therapy, or deliberate no change in treatment. Patients with contraindications to non-vitamin K antagonists were excluded from the analysis.

Results We analyzed data of 129 patients comprising 181 cycles of treatment. The overall effectiveness of LAA thrombus dissolution was 51.9% regardless of the number of cycles and 42.6% for the first cycle of treatment. Any change of treatment was more effective than deliberate no change—OR 2.97 [95% CI: 1.07–8.25], $P=0.031$, but no particular strategy seemed to be more effective than the other. Left atrium area (OR 0.908 [95% CI: 0.842–0.979]) and number of treatment cycles (OR 0.457 [95% CI: 0.239–0.872]) were both adversely related to thrombus resolution. There was one ischemic and three bleeding adverse events during the treatment.

Conclusion LAA thrombus resolution in patients already on OAC may require a change of previous OAC treatment but the overall effectiveness of dissolution seems to be about 50%.

Keywords Anticoagulation · Atrial fibrillation · Dissolution · Left atrial appendage · Thrombus · Resolution

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia and is associated with fivefold increased occurrence of ischemic stroke mainly due to left atrium appendage (LAA) thrombus formation [1]. To reduce thromboembolic risk, oral anticoagulation therapy (OAC) should be implemented and guided based on the CHA₂DS₂-VASc scale [2]. While there is general consensus that rhythm and rate-control strategies are more or less equal when long-term prognosis is considered more recent, data derived from randomized controlled trials or meta-analyses indicate that successful rhythm control specially if instigated earlier in the course of AF might be superior to the standard rate-control

✉ Michał M. Farkowski
mfarkowski@gmail.com

¹ II Department of Heart Arrhythmia, National Institute of Cardiology, Alpejska 42, 04-628 Warsaw, Poland

² Department of Coronary Artery Disease and Cardiac Rehabilitation, National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

³ Department of Congenital Heart Diseases, National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

strategy [2–4]. This effect might be even more pronounced in patients undergoing AF ablation, the most effective rate-control strategy currently available, especially among patients with heart failure [3, 5]. Patients scheduled for elective cardioversion (CV) or ablation should be treated with OAC for at least 3 weeks prior to the procedure regardless of CHA₂DS₂-VASc score [2, 6]. When there is a need to perform a procedure in a patient without prior anticoagulation, a transesophageal echocardiography (TOE) may be used to rule out a LAA thrombus. Many centers tend to do a TOE irrespectively of previous treatment as more and more data shows up describing LAA thrombus or thromboembolic event despite continuous oral anticoagulation [7–9]. Some centers disqualify patients from sinus rhythm restoration only due to LAA sludge; however, there is some evidence that this phenomenon does not link with subsequent neurological disorders [10].

LAA plays an important role in left atrium contraction; produces atrial and brain natriuretic peptides; may be a potential site of origin of AF triggers; and, last but not least, is a major site of origin of cardiac thrombus in patients with stroke [11–13]. LAA thrombus is a well-recognized contraindication to both cardioversion and AF ablation due to elevated risk of stroke or systemic embolization [2, 6]. At least 3 weeks of successful OAC treatment should precede another imaging study to exclude thrombus and proceed with the procedure. There is no clear advice for patients with thrombus resistant to OAC and decisions should be taken on a case-by-case basis without strong support in available evidence [2, 6]. This includes switching to rate-control strategy; cardioversion in the setting of a long-standing, fixed LAA thrombus; or LAA closure despite persistent thrombus.

According to existing evidence, there is overall 0.5–14% risk of LAA thrombus formation in AF patients and it depends on CHA₂DS₂-VASc score, AF type (paroxysmal/non-paroxysmal) and OAC used—vitamin K antagonist (VKA)—or novel oral anticoagulant (NOAC) [14, 15]. In a large meta-analysis by DiMinno et al., LAA thrombus was present in 3.4% (1.3–8.7%) patients treated with OAC and in 7.4% (2.3–21.5%) OAC-naïve patients [16]. Wyrembak et al. performed TOE in AF patients before ablation, and LAA thrombus was found in 1.55% patients on VKA and in 0.24% patients on NOAC, whereas Frenkel et al. found LAA thrombus in 2.9% patients on VKA and in 4.4% patients on NOAC [17, 18]. In the “Extra Study,” 53 patients with LAA thrombus who were OAC-naïve or inadequately treated with VKA underwent rivaroxaban therapy. During a follow-up of 6 weeks, 41.5% of them had the LAA thrombus dissolved [19]. There is evidence that patients with LAA thrombus hitherto OAC-naïve can be treated both by VKA or NOAC [6, 20–22].

Little is known, however, about what kind of action should be undertaken if patient is diagnosed with thrombus

in LAA despite apparently correct chronic OAC treatment [23]. Published data is scarce and limited mainly to small case series or case reports [9, 24–26]. In a survey conducted by the European Heart Rhythm Association (EHRA), responders reported over a dozen of potential options when dealing with OAC-resistant thrombus [8]. Recent EHRA NOAC guidelines state that treatment of resistant LAA thrombi should be selected on individual basis: both switching between different NOACs or changes to VKA are admissible [6].

The aim of this study was to assess clinical effectiveness and safety of different treatment strategies of LAA thrombus dissolution in patients already on OAC who are scheduled for CV or catheter ablation.

Methods

Study Design

This was a retrospective cohort study conducted in a tertiary care cardiological center. The study has been approved by Local Bioethics Committee. Hospital medical records covering years 2014–2019 were reviewed to identify patients already on OAC who were diagnosed with LAA thrombus during TOE performed due to elective electrical cardioversion or catheter ablation and had a TOE follow-up visit. The following data was extracted: age, sex, body weight, body mass index (BMI), creatinine clearance, comorbidities, forms of arrhythmia (AF or atrial flutter, AFL), used OAC, change of OAC, echocardiographic parameters (including left ventricular ejection fraction, LA diameter and area), duration of treatment, number of cycles of treatment. TOE examinations were performed by experienced, certified physicians in the setting of two independent echocardiography laboratories accredited by the Section of Echocardiography of the Polish Cardiac Society with the highest class “C” (reference units). GE Healthcare Vivid E95 Cardiac Ultrasound and GE Healthcare Vivid E9 Cardiac Ultrasound machines were used. As per standard in our ECHO laboratories, the outcome of LAA examination before the procedure was confirmed by second echocardiographer and disagreements were resolved by discussion. Echocardiographers were not informed about the type of chronic OAC but were aware of the indication for TOE and had full access to patients’ medical records if needed. Patients who were treated with inadequate OAC dose (e.g., rivaroxaban 15 mg without renal impairment) or who omitted at least one dose in past 4 weeks, as well as patients suffering from moderate-to-severe mitral stenosis or with a mechanical valve implanted, were excluded from the analysis. Patients who apart from TOE had additionally another image study performed, e.g.,

computed tomography (CT) showing no thrombus or obvious artifact, were also excluded.

We formed a 3-grade scale to evaluate the size of the encountered thrombi:

- 1—small, soft thrombus
- 2—solid thrombus occupying less than one-half of the atrial appendage
- 3—solid thrombus occupying more than one-half of the atrial appendage

Examples of thrombus and sludge are shown in Figs. 1, 2, and 3. Unequivocal “sludge” (Fig. 3) was treated in our study as LAA free of thrombus. The procedures were performed as scheduled, and therefore, those patients were not included in this analysis. However, thick sludge on the verge

Fig. 1 Thrombus grade 3 occupying almost all volume of left atrium appendage

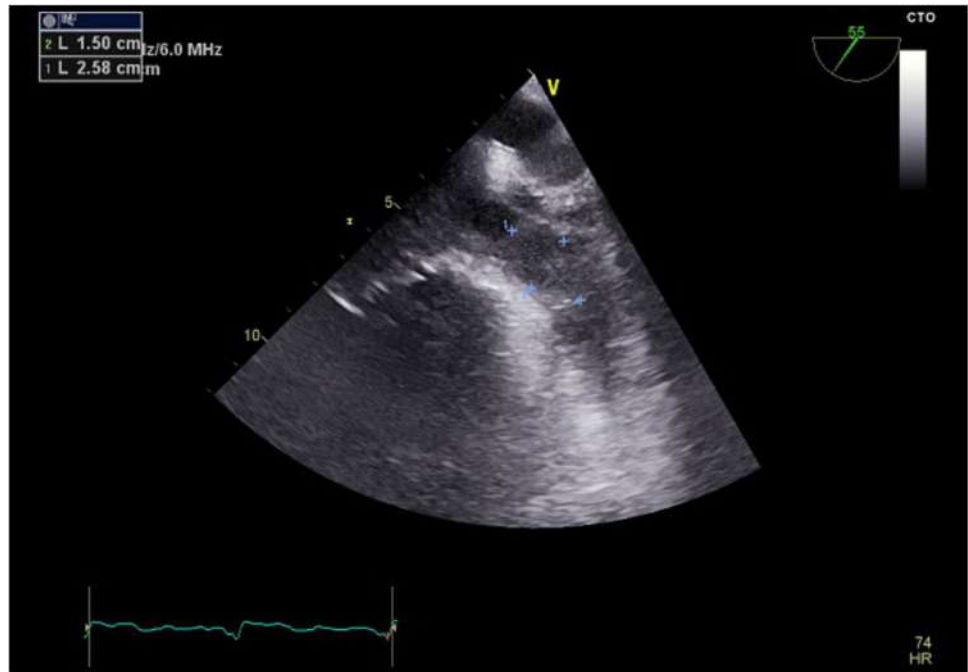


Fig. 2 Thrombus grade 2 occupying nearly half of left atrium appendage



Fig. 3 Unequivocal “sludge” in left atrium appendage



of thrombus formation indistinguishable from soft thrombus by the study echocardiographers was considered grade 1 thrombus.

Patients who had been treated for at least 3 weeks and on follow-up TOE were again diagnosed with LAA thrombus being still in rhythm control strategy, and were scheduled for another TOE and a second, third etc. cycle of treatment. Our main analysis comprises all cycles of treatment and each cycle is treated as an independent case. Based on clinical experience and published data, we identified the following possible changes in OAC treatment strategy.

- 1—switch to drug of different mechanism of action (e.g., VKA → NOAC, NOAC → VKA, NOAC → low molecular weight heparin (LMWH)),
- 2—switch to drug of similar mechanism of action (e.g., NOAC → NOAC, VKA → VKA including also dose increase),
- 3—implementation of combination therapy:
 - a—by adding antiplatelet therapy (APT) (e.g., VKA → VKA + APT)
 - b—by switching antithrombotic drug and adding APT (e.g., NOAC → VKA + APT)
 - c—by adding second antithrombotic drug (e.g., VKA → VKA + LMWH)
- 4—deliberate no change in treatment.

All clinical decisions concerning patients included in this analysis: initial drug treatment, change and type of OAC, decision on continuation of rhythm control strategy, were

undertaken independently by physicians on site at the time of hospitalization and therefore reflected actual clinical practice in different departments of study center.

Statistical Analysis

Univariable analysis was applied to both continuous and categorical variables. Continuous variables are reported as means SD or as median and interquartile range. Student's *t*-test was performed for comparison of normally distributed continuous data, and Mann–Whitney test for comparison of non-normally distributed continuous data. Categorical variables are presented as counts and percentages. Among-group comparisons 2 × 2 were made using a chi-square test of independence or Fisher's exact test if any expected cell count was less than 5. Ordinal variable was compared using Cochran–Mantel–Haenszel statistics.

Penalized likelihood logistic regression was used to estimate the odds ratios for patients in whom the therapy was effective vs. ineffective. Odds ratios were calculated for demographic and other baseline characteristics and medications. A stepwise multivariable logistic regression analysis was performed to establish the relationship between patients' characteristics and efficacy of thrombus resolution, including into the model of all the candidate variables. A significance level of 0.05 was required for a variable to enter and stay in the model. Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit test and percent concordant were calculated.

A two-sided $p < 0.05$ was considered statistically significant. All analyses were performed using SAS statistical software version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Results

We reviewed 8028 TOEs to initially identify 161 patients who had a LAA thrombus despite chronic OAC treatment and had a follow-up TOE. We excluded from the analysis 16 patients due to contraindications to NOAC, 11 patients due to inadequate or unclear treatment, and another 5 patients because other imaging studies which ruled out thrombus and CV/ablation were performed as scheduled. Thus, 129 patients were enrolled: 102 with AF and 27 with atrial flutter (AFL). The patients’ selection process is presented in Fig. 4.

Each TOE was performed on the day of the scheduled procedure or the day before it. The follow-up TOE was performed after a median of 62 days (IQR: 42–99 days, range 22–182 days) since the change in antithrombotic treatment. Among enrolled patients, 94 had one change of treatment and 35 had more than one change of treatment comprising a total of 181 cycles of treatment.

Baseline Characteristics

Table 1 summarizes the initial antithrombotic therapy. Rivaroxaban was administered 15 mg q.d. in 8 cases—in 6 cases due to renal impairment with eGFR < 50 ml/min, in one case due to serious bleeding on adequate dose, and in one case due to concomitant antiplatelet therapy and high

Table 1 Anticoagulation therapy before transesophageal echocardiography (TOE)

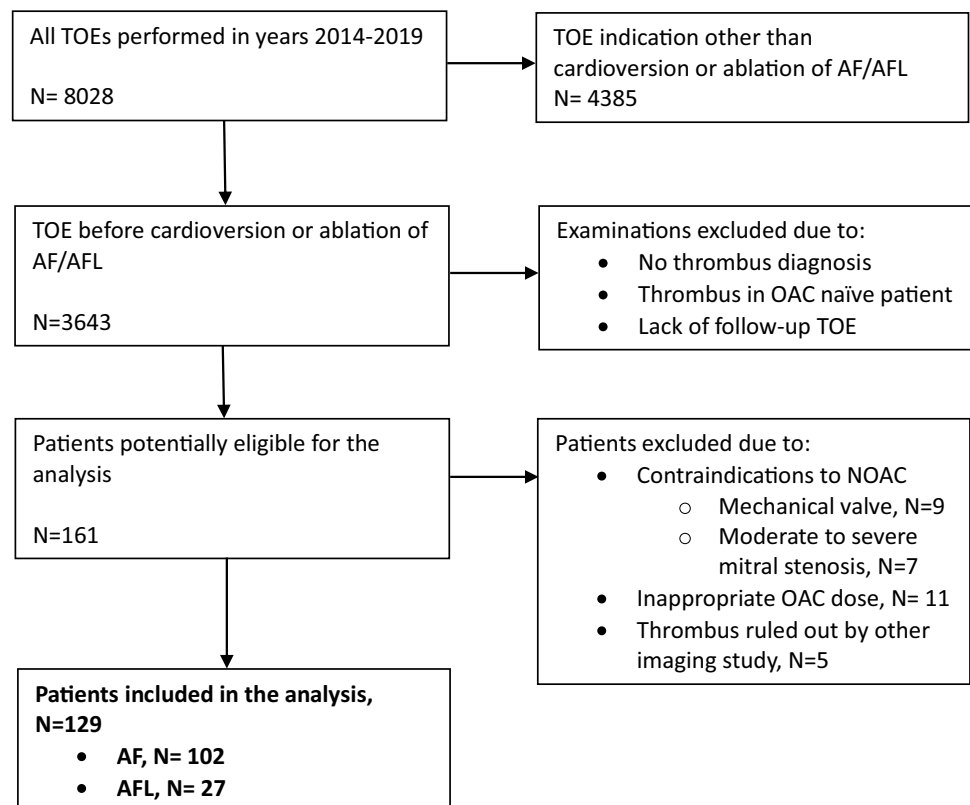
Anticoagulation therapy	N= 129
VKA	53 (41.1%)
Warfarin	17 (13.2%)
Acenocoumarol	36 (27.9%)
NOAC	74 (57.4)
Rivaroxaban	50 (38.8%)
Dabigatran	19 (14.7%)
Apixaban	5 (3.9%)
LMWH	2 (1.5%)
APT*	8 (6.2%)
ASA	5 (3.9%)
Clopidogrel	5 (3.9%)

APT, antiplatelet therapy; ASA, acetylsalicylic acid; LMWH, low molecular weight heparin; NOAC, novel oral anticoagulant; VKA, vitamin K antagonist

*Additional treatment to oral anticoagulation

bleeding risk. Dabigatran was administered 110 mg b.i.d. in 5 patients—one of them due to concomitant dual antiplatelet therapy and high bleeding risk because of recent PCI with DES implantation, one—due to serious bleeding when on adequate dose, one—because of age > 80 years, and two—because of renal impairment. Apixaban was administered 2.5 mg b.i.d. in one case due to history of serious bleeding

Fig. 4 Flow diagram of patients’ selection for the analysis. AF, atrial fibrillation; AFL, with atrial flutter; OAC, oral anticoagulant; NOAC, novel oral anticoagulant; TOE, transesophageal echocardiography



on adequate dose. APT was an additional treatment in 9 patients: 4 patients were taking aspirin and another 4 clopidogrel, whereas one patient was on dual APT due to recent percutaneous coronary intervention.

Baseline characteristics of patients enrolled in our study and univariate analysis are presented in Table 2. Overall, 67 patients (51.9%) succeeded in dissolving the thrombus regardless of the number of treatment cycles. Left atrium area and number of cycles were adversely related to LAA thrombus resolution, whereas hypertension was a positive prognostic factor of thrombus resolution. The overall effectiveness of the first change of treatment was 42.6%.

On multivariate analysis, two variables were independent predictors of thrombus resolution failure: left atrium area (OR 0.908 [95% CI: 0.842–0.979]; $p=0.012$) and number of cycles (OR 0.457 [95% CI: 0.239–0.872]; $p=0.017$).

Change of Treatment

Table 3 summarizes the effectiveness of different strategies of LAA thrombus resolution in all 181 cycles. Any change in the OAC treatment was superior to the strategy where no change in OAC treatment was made—OR 95% CI: 2.97 [1.07; 8.25], $P=0.031$. Unfortunately, no particular change in OAC treatment was shown to be significantly superior to any other. An additional analysis performed exclusively for the first-cycle change yielded similar results (Supplementary Material, Table S1). General information about OAC treatment in both analyses are presented in Supplementary Material (Table S2 for all cycles of treatment and Table S3 for the first cycle only).

Table 2 Baseline characteristics of patients enrolled to the study, univariate analysis

	<i>N</i> = 129	Successful thrombus resolution <i>N</i> = 67 (51.9%)	Unsuccessful thrombus resolution <i>N</i> = 62 (48.1%)	<i>P</i>	Odds ratio [95% CI]
Age (years)	64.4 ± 11.0	63.8 ± 11.7	65.2 ± 10.0	0.466	0.988 [0.957–1.020]
Female, <i>n</i> (%)	51 (39.5%)	25 (37.3%)	26 (41.9%)	0.592	0.824 [0.407–1.671]
Body weight (kg)	87.1 ± 19.1	89.4 ± 20.9	84.6 ± 16.8	0.195	1.014 [0.993–1.034]
BMI (kg/m ²)	30.4 ± 5.0	31.1 ± 5.6	29.7 ± 4.2	0.203	1.057 [0.970–1.152]
Creatinine (mg/dl)	1.05 [0.92–1.30]	1.10 [1.00–1.30]	1.00 [0.90–1.30]	0.351	1.104 [0.119–1.275]
EGFR (ml/min)	61.3 ± 16.7	61.0 ± 16.3	61.5 ± 17.2	0.872	0.998 [0.978–1.019]
Structural heart disease*, <i>n</i> (%)	90 (69.8)	44 (65.7)	46 (74.2)	0.292	0.665 [0.311–1.423]
HCM, <i>n</i> (%)	23 (17.8)	9 (13.4)	14 (22.6)	0.175	0.532 [0.212–1.336]
DCM, <i>n</i> (%)	18 (13.9)	9 (13.4)	9 (14.5)	0.859	0.914 [0.337–2.474]
Autoimmune diseases, <i>n</i> (%)	7 (5.4)	3 (4.5)	4 (6.4)	0.621	0.680 [0.146–3.166]
Heart failure, <i>n</i> (%)	96 (74.4)	51 (76.1)	45 (72.6)	0.645	1.204 [0.546–2.658]
Hypertension, <i>n</i> (%)	86 (66.7)	51 (76.1)	35 (56.4)	0.018	2.459 [1.158–5.223]
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	42 (32.6)	23 (34.3)	19 (30.6)	0.656	1.183 [0.565–2.477]
Vascular disease, <i>n</i> (%)	52 (40.3)	26 (38.8)	26 (41.9)	0.717	0.878 [0.434–1.776]
History of cancer, <i>n</i> (%)	15 (11.6)	7 (10.4)	8 (12.9)	0.664	0.787 [0.268–2.316]
Renal impairment, <i>n</i> (%)	56 (43.1)	29 (43.3)	27 (43.5)	0.976	0.989 [0.493–1.986]
Severe renal impairment (eGFR < 30), <i>n</i> (%)	4 (3.1)	1 (1.5)	3 (4.8)	0.354	
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	3.53 ± 1.63	3.58 ± 1.57	3.47 ± 1.72	0.693	1.044 [0.844–1.291]
LVEF (%)	43.9 ± 16.6	44.5 ± 15.6	43.3 ± 17.7	0.680	1.005 [0.983–1.036]
LA diameter (mm)	49.1 ± 6.1	48.6 ± 6.4	49.6 ± 5.7	0.402	0.974 [0.916–1.035]
LA-area (cm ²)	31.0 ± 5.6	30.0 ± 5.3	32.1 ± 5.7	0.032	0.929 [0.868–0.995]
Median duration of treatment cycle (days)	62.0 [42–99]	54 [40–85]	70.5 [43–125]	0.084	0.994 [0.988–1.000]
Cycles of treatment	1.4 ± 0.8 1 min: 1, max: 6	1.21 ± 0.48 1 min: 1, max: 3	1.61 ± 1.0 1 min: 1, max: 6	0.009	0.458 [0.256–0.818]
Thrombus size 1	67 (51.9%)	39 (58.2%)	28 (44.4%)	0.284	
Thrombus size 2	58 (45.0%)	26 (38.8%)	32 (51.6%)		
Thrombus size 3	4 (3.1%)	2 (3.6%)	2 (3.2%)		

Values expressed as mean ± SD or median [IQR]

BMI, body mass index; DCM, dilated cardiomyopathy; eGFR, glomerular filtration rate; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; LA, left atrium; LVEF, left ventricle ejection fraction

*Structural heart disease: ischemic, non-ischemic, or valvular cardiomyopathy

Table 3 Effectiveness of different strategies of LAA thrombus resolution in 129 patients (all 181 cycles)

	Cycles of treatment N=181	Efficacy
Switch to different mechanism (1)	69 (38.1%)	28 (40.6%)
Switch to similar mechanism (2)	38 (21.0%)	15 (39.5%)
Implementation of combination therapy (3)	47 (26.0%)	19 (40.4%)
- Adding APT (3a)	27 (14.9%)	13 (48.1%)
- Switch of thrombotic drug and adding APT (3b)	15 (8.3%)	5 (33.3%)
- Adding second antithrombotic drug (3c)	5 (2.8%)	1 (20%)
Deliberate no change in treatment (4)	27 (14.9%)	5 (18.5%)
1 + 2 + 3 vs. 4; OR 2.97 [95% CI: 1.07; 8.25]; <i>P</i> =0.031		

APT, antiplatelet therapy; LAA, left atrial appendage
P=0.254 for all 6 subgroups (1, 2, 3a, 3b, 3c, 4)

Safety

In general, antithrombotic therapy used in our analysis was safe and only a few complications were reported. There was one ischemic stroke in a patient treated concomitantly with acenocoumarol (INR goal 2.5–3.5) and aspirin due to a resistant LAA thrombus grade 3. There were three bleeding events: one bleeding to an eye—on dabigatran 150 mg b.i.d.; one event of hemoptysis—on concomitant acenocoumarol (INR goal 2.5–3.5) and aspirin; one abdominal wall hematoma in a patient treated with LMWH 80 mg b.i.d. None of above patients required blood transfusion or surgical intervention. Additionally, one patient on LMWH suffered from skin allergy and one patient on dabigatran 150 mg b.i.d. reported abdominal pain.

Discussion

The main findings of this large study over AF patients with LAA thrombus despite adequate antithrombotic treatment prior sinus rhythm restoration are (1) overall effectiveness of LAA thrombus resolution regardless of the adopted strategy and number of cycles was 51.9%, (2) the first-cycle effectiveness of LAA thrombus resolution regardless of the adopted strategy was 42.6%, (3) thrombus resistance was associated with larger number of treatment cycles and wider left atrium area, (4) any change in treatment was three times more effective for thrombus resolution than deliberate no change in treatment, and (5) there was no single most effective strategy for thrombus resolution among different active treatments analyzed in this study.

There are a lot of papers dedicated to risk of LAA thrombus in AF patients and its correlation with prior anticoagulation, CHA₂DS₂-VASc score, type of AF (paroxysmal/non-paroxysmal), or other clinical factors. Di Minno et al. conducted a meta-analysis which included over twenty thousand patients and showed that LAA thrombus was present

in 3.4% anticoagulated patients and in 7.4% anticoagulation-naïve patients [16]. Zylla et al. showed prevalence of LAA thrombus on particular medication: phenprocoumon (17.4%), dabigatran (3.8%), rivaroxaban (4.1%) [15]. Trial conducted by Wyrembak et al. showed superiority of NOAC vs. VKA (0.24% reported LAA thrombi vs. 1.55%, respectively), whereas Frenkel et al. showed that prevalence of LAA thrombus on NOAC and VKA was comparable [17, 18]. When it comes to clinical factors, apart from CHA₂DS₂-VASc scale, chronic kidney disease was related to the higher prevalence of LAA thrombus in the study of Kaplon-Cieslicka et al., while Zhou et al. proved that red cell distribution width and NT-proBNP level would be other risk factors of LAA thrombus formation [27, 28].

Efficacy of LAA thrombus resolution treatment methods in OAC-naïve patients was investigated in several studies. In a paper by Niku et al., 127 OAC-naïve patients were prescribed adequate anticoagulation, and in 60% of them, the thrombus was dissolved [29]. In a prospective, multi-center study, Lip GY et al. showed a thrombus resolution rate of 41.5% (22 of 53) on rivaroxaban treatment [19]. Patients were not anticoagulated (75%) prior enrollment or were inadequately treated with VKA (25%).

Data on proper treatment in case of a LAA thrombus diagnosis despite prior anticoagulation and why such phenomenon takes place is scarce. Compliance to treatment may be one of the most important factors but plasma drug concentration was not measured either in our study or in other publications. In some case reports describing resistant thrombi, soluble fibrin and D-dimer concentrations were assessed before and after change of treatment but results were inconclusive [20, 26]. According to 2020 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of AF when LAA thrombus is found on TOE, a repeat TOE is recommended after > 3 weeks of antithrombotic treatment but the drug selection is not specified and should be decided on individual basis [2]. In case of our analysis, the duration of treatment cycle was not a significant factor influencing the

thrombus resolution (Table 2). There are only case reports or analysis of small case series. The biggest group hitherto collected was in the RIVA-TWICE study, and it included 15 patients treated ineffectively with rivaroxaban 20 mg who were then prescribed rivaroxaban 15 mg b.i.d, and in 7 of them, the thrombus was dissolved [25]. Another observation was conducted by Mitamura et al., and it consisted of 6 patients treated initially with dabigatran [24]. After change of treatment (increased dose or switch to warfarin) in 5 of them, the thrombus was dissolved. The LAA thrombus resolution rates achieved in mentioned studies are similar to our findings. Contrary to our expectations, despite markedly larger patient group and more drug combinations investigated than in previously published studies, we were not able to indicate one optimal treatment for our patients. Switching between drugs with different mechanisms of action did not result in clearly better outcomes than other tested options (Table 3). Effectiveness of a combination of OAC and antiplatelet treatment was promising but far from being statistically significant. A combination of two antithrombotic treatments of different mechanism of action, not described before in this setting, was also ineffective.

When assessing NOAC effectiveness, one has to bear in mind potential plasma level fluctuations due to drug-to-drug interactions derived from the competitive inhibition of P-glycoprotein (P-gp) transporter or cytochrome P (CYP) induction/inhibition [2, 6, 30, 31]. Especially dronedarone, a potent P-gp and CYP3A4 inhibitor, may increase dabigatran or rivaroxaban plasma concentration to potentially harmful levels. Other drugs posing similar issues to all NOACs are HIV protease inhibitors and fungostatics. As this was a retrospective analysis of medical records, we did not perform any drug plasma level assays. Still, we are not aware of any of those treatments to be prescribed in patients included in our analysis.

As far as safety of therapy is concerned, in our study, no serious bleeding requiring blood transfusion was reported even in patients who had been prescribed off-label treatment comprising two antithrombotic agents. However, there was one event of ischemic stroke on acenocoumarol with ASA in a patient with resistant thrombus. As most of the treatments adopted in our study were more or less according to standard OAC treatment or OAC + antiplatelet drug strategies for which data on safety are widely available [2, 6, 32].

Limitations

This is a retrospective cohort study with all inherent limitations of this methodology: more or less pronounced selection bias, lack of potentially interesting data, etc. Many variables: type of OAC, duration of follow-up, choice of treatment strategy, were representation of routine clinical practice and did not always follow clinical guidelines to the

core. We reported a wide variety of OAC treatments, and apparent overrepresentation of different drugs at baseline might have been observed rather due to their market share than apparent lower clinical effectiveness. In order to lower the heterogeneity of the studied population, we excluded patients with mechanical valves and those with moderate-to-severe mitral stenosis—well-recognized contraindications to NOAC. Although our study comprises the largest group of patients with OAC-resistant thrombi hitherto published, still the group might have been too small to demonstrate significant relevance in some comparisons. To exclude any recall bias, all data in the study were extracted from hospital electronic medical records, but in a few patients, we lacked information about LVEF or BMI. We found no information on any previously diagnosed thrombophilia in medical records but such conditions cannot be entirely ruled out in enrolled patients as no formal diagnostic assessment was conducted during hospitalizations.

Conclusion

The overall effectiveness of left atrial appendage thrombus resolution was 51.9%. Any change of treatment seemed to be superior to no change in previous oral anticoagulant treatment, but no anticoagulant strategy was shown to be more effective than other. Previous failure of thrombus resolution and wider left atrial area were adversely related to oral anticoagulant therapy effectiveness.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07278-9>.

Author Contribution Concept and design of the study: KK, MMF, AM; data extraction and preparation of the database: KK, MMF; statistical analysis: IK; data interpretation and critical revision of the manuscript: all authors.

Funding The analysis was financed by departmental resources of the National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland.

Availability of Data and Material The National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland, is the sole owner of the analyzed data.

Code Availability Not applicable.

Declarations

Ethics Approval Although this was a retrospective review of the medical records, we obtained the approval of the Local Bioethics Committee (IK-NPIA-0021–105/1819/19).

Consent to Participate Not required due to retrospective methodology.

Consent for Publication Not required.

Conflict of Interest MMF received lecturer fees from Pfizer and Boehringer Ingelheim, and RD received lecturer fees from Bayer and Boehringer Ingelheim. All the other authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, 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). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498.
3. Barra S, Baran J, Narayanan K, Boveda S, Fynn S, Heck P, et al. Association of catheter ablation for atrial fibrillation with mortality and stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;266:136–42.
4. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305–16.
5. Ruzieh M, Foy AJ, Aboujamous NM, Moroi MK, Naccarelli GV, Ghahramani M, et al. Meta-analysis of atrial fibrillation ablation in patients with systolic heart failure. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:8181657.
6. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;2021.
7. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018;20(1):157–208.
8. Farkowski MM, Jubele K, Marín F, Gandjbakhch E, Ptaszynski P, Merino JL, et al. Diagnosis and management of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion or percutaneous left atrial procedures: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2020;22(1):162–9.
9. Miwa Y, Minamishima T, Sato T, Sakata K, Yoshino H, Soejima K. Resolution of a warfarin and dabigatran-resistant left atrial appendage thrombus with apixaban. *J Arrhythm*. 2016;32(3):233–5.
10. Squara F, Bres M, Scarlatti D, Mocerì P, Ferrari E. Clinical outcomes after AF cardioversion in patients presenting left atrial sludge in trans-esophageal echocardiography. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;57(1):149–56.
11. Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, Arsanjani R, Siegel RJ. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1251–65.
12. Ghaffarparand E, Tehrani MD, Marszałek J, Chi G. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of intracardiac thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(3):332–8.
13. Murtaza G, Yarlagadda B, Akella K, Della Rocca DG, Gopinathannair R, Natale A, et al. Role of the left atrial appendage in systemic homeostasis, arrhythmogenesis, and beyond. *Card Electrophysiol Clin*. 2020;12(1):21–8.
14. Kawabata M, Goya M, Sasaki T, Maeda S, Shirai Y, Nishimura T, et al. Left atrial appendage thrombi formation in Japanese non-valvular atrial fibrillation patients during anticoagulation therapy - warfarin vs direct oral anticoagulants. *Circ J*. 2017;81(5):645–51.
15. Zylla MM, Pohlmeier M, Hess A, Mereles D, Kieser M, Bruckner T, et al. Prevalence of intracardiac thrombi under phenprocoumon, direct oral anticoagulants (dabigatran and rivaroxaban), and bridging therapy in patients with atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol*. 2015;115(5):635–40.
16. Di Minno MN, Ambrosino P, Dello Russo A, Casella M, Tremoli E, Tondo C. Prevalence of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost*. 2016;115(3):663–77.
17. Frenkel D, D'Amato SA, Al-Kazaz M, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, et al. Prevalence of left atrial thrombus detection by transesophageal echocardiography: a comparison of continuous non-vitamin K antagonist oral anticoagulant versus warfarin therapy in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(3):295–303.
18. Wyrembak J, Campbell KB, Steinberg BA, Bahnson TD, Daubert JP, Velazquez EJ, et al. Incidence and predictors of left atrial appendage thrombus in patients treated with nonvitamin K oral anticoagulants versus warfarin before catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;119(7):1017–22.
19. Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2016;178:126–34.
20. Kawakami T, Kobayakawa H, Ohno H, Tanaka N, Ishihara H. Resolution of left atrial appendage thrombus with apixaban. *Thromb J*. 2013;11(1):26.
21. Vaquerizo B, Sami M. Left atrial appendage thrombus resolution with reduced dose apixaban. *J Atr Fibrillation*. 2015;8(1):1182.
22. Vidal A, Vanerio G. Dabigatran and left atrial appendage thrombus. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(4):545–7.
23. Marsico F, Cecere M, Parente A, Paolillo S, de Martino F, Dellegrottaglie S, et al. Effects of novel oral anticoagulants on left atrial and left atrial appendage thrombi: an appraisal. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(2):139–48.
24. Mitamura H, Nagai T, Watanabe A, Takatsuki S, Okumura K. Left atrial thrombus formation and resolution during dabigatran therapy: a Japanese Heart Rhythm Society report. *J Arrhythm*. 2015;31(4):226–31.
25. Piotrowski R, Zaborska B, Pilichowska-Paszkiel E, Sikora-Fraç M, Baran J, Kułakowski P. RIVARoxaban TWICE daily for lysis of thrombus in the left atrial appendage in patients with non-valvular atrial fibrillation: the RIVA-TWICE study. *Arch Med Sci*. 2020;16(2):289–96.
26. Watanabe T, Shinoda Y, Ikeoka K, Minamisaka T, Fukuoka H, Inui H, et al. Dabigatran therapy resulting in the resolution of rivaroxaban-resistant left atrial appendage thrombi in patients with atrial fibrillation. *Intern Med*. 2017;56(15):1977–80.

27. Kapłon-Cieślicka A, Budnik M, Gawałko M, Peller M, Gorczyca I, Michalska A, et al. Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus. *Heart*. 2019;105(17):1310–5.
28. Zhou X, Wang Z, Dou S, Chen K, Liu E, Liu T, et al. Biomarkers for predicting left atrial or left atrial appendage thrombus in anticoagulated patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiol Res Pract*. 2020;2020:1683142.
29. Niku AD, Shiota T, Siegel RJ, Rader F. Prevalence and resolution of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation and flutter with oral anticoagulation. *Am J Cardiol*. 2019;123(1):63–8.
30. Hellwig T, Gulseth M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? *Ann Pharmacother*. 2013;47(11):1478–87.
31. Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost*. 2010;103(3):572–85.
32. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among non-valvular atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2018;49(12):2933–44.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Karol Kołakowski

tel.: 504 218 086

e-mail: krl.kolakowski@gmail.com



DOŚWIADCZENIE ZAWODOWE

- 03.2022 – obecnie specjalista kardiolog w **II Klinice Zaburzeń Rytmu Serca Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie-Anin**;
- 12.2015 – 01.2022 rezydent kardiologii w **II Klinice Zaburzeń Rytmu Serca Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie-Anin**;
- 10.2014 - 10.2015 lekarz stażysta w Szpitalu Kolejowym w Pruszkowie;
- 07 - 08.2014 praktyki lekarskie na Oddziale Chorób Wewnętrznych w Hospital San Rafael, San Salvador w Salwadorze – Erasmus Praktyki;
- 07 - 09.2013 praktyki lekarskie w Klinice Kardiologii Hospital Universitario Virgen de la Victoria w Maladze, Hiszpania – wymiana IFMSA;

KURSY

- 22.10.2019 Ablacja migotania przedsionków 3D z wykorzystaniem algorytmów optymalizacji RF Szkoła Elektrofizjologii Klinicznej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Śląskim Parku Technologii Medycznych Kardio-Med Silesia
- 4.12.2018 Cryoballoon Training Program University Hospital Brussels

CERTYFIKATY

- 30.01.2024 Certyfikat Indywidualny Operatora Elektrofizjologii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

WYKSZTAŁCENIE

- 2008-2014 – Medycyna, I Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

PUBLIKACJE

Kołąkowski K, Farkowski MM, Pytkowski M, Gardziejczyk P, Kowalik I, Dąbrowski R, Firek B, Jaworski K, Klisiewicz A, Maciąg A. The Comparative Effectiveness and Safety of Different Anticoagulation Strategies for Treatment of Left Atrial Appendage Thrombus in the Setting of Chronic Anticoagulation for Atrial Fibrillation or Flutter. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2023 Feb;37(1):159-168. doi: 10.1007/s10557-021-07278-9. Epub 2021 Oct 20. Erratum in: *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Nov 5;; PMID: 34669102; PMCID: PMC9834361.

Kołąkowski K, Jaworski K, Farkowski MM, Pytkowski M. A 3D transesophageal echocardiography-facilitated diagnosis and cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation in a patient with cor triatriatum sinister. *Kardiol Pol.* 2023;81(3):294-295. doi: 10.33963/KP.a2023.0010. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36594535.

Gardziejczyk P, Farkowski MM, Pytkowski M, **Kołąkowski K**, Kowalik I, Leszek P, Jaworski K, Wróbel A, Maciąg A. A quality of life, clinical and biochemical improvements after catheter ablation of persistent arrhythmia in patients with structural heart disease and arrhythmia-mediated cardiomyopathy. *Kardiol Pol.* 2022;80(5):586-954. doi: 10.33963/KP.a2022.0057. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35188219.

Farkowski MM, Maciąg A, Żurawska M, **Kołąkowski K**, Gardziejczyk P, Kowalik I, Szwed H, Pytkowski M. Rapid pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation using antazoline in elderly patients. *Pol Arch Intern Med.* Impact factor=3,277 2021 Oct 13. doi: 10.20452/pamw.16120. Epub ahead of print. PMID: 34643078.

Kołąkowski K, Maciąg A, Farkowski MM, Pytkowski M, Szwed H. Incessant form of a benign arrhythmia in a patient with a DDD pacemaker. *Heart Beat Journal.* 2016;1:61-62. doi:10.24255/hbj/68191.

PROJEKTY

Kierownik pracy statutowej nr 2067 pt. “Ocena bezpieczeństwa oraz istotności klinicznej mikroognisk niedokrwienia mózgu po kardiowersji elektrycznej u pacjentów z migotaniem przedsionków i *sludge* w uszku lewego przedsionka w oparciu o badanie rezonansu magnetycznego mózgu.” przeprowadzanej w Narodowym Instytucie Kardiologii

Kierownik pracy statutowej nr 1819 pt. “Ocena skuteczności stosowanych w praktyce klinicznej strategii leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z rozpoznaniem skrzepliny w uszku lewego przedsionka pomimo stosowania antykoagulacji” przeprowadzanej w Narodowym Instytucie Kardiologii

INNE AKTYWNOŚCI

Współautor pozycji „Atlas EKG cz. II Urządzenia wszczepialne do elektroterapii serca”. *Medical tribune* 2018. Dariusz Zająć, Aleksander Maciąg, Michał Lewandowski, Maciej Sterliński, Karol

Kołąkowski, Mariusz Pytkowski

Współredaktor serwisu Akademia Elektroterapii – dział Quizy.

DODATKOWE UMIEJĘTNOŚCI

Język angielski – poziom C2 (potwierdzone certyfikatami CAE i IELTS)

Język hiszpański – poziom B2

Język niemiecki – poziom A2

ZAINTERESOWANIA

Sport – biegi długodystansowe, jazda na rowerze szosa/gravel długodystansowa

Podróże – trekking górski, kraje hiszpańskojęzyczne

*Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych dla potrzeb niezbędnych do realizacji procesu rekrutacji
(zgodnie z Ustawą z dn. 29.08.97 roku o Ochronie Danych Osobowych Dz. Ust. nr 133 poz.883)*