

Alternative zur oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern

# Vorhofohrverschluss

Der Vorhofohrverschluss stellt eine gute Alternative zur oralen Antikoagulation (OAK) bei Patienten mit Vorhofflimmern dar. Diese Intervention sollte bei Patienten mit Kontraindikation für eine orale Antikoagulation oder Blutungskomplikationen unter Antikoagulation (Vit. K abhängige oder NOAC) erwogen werden. Die vorliegende Arbeit beleuchtet die Grundlage und die Technik des Vorhofohrverschlusses. Die aktuelle Datenlage bezüglich Zulassung, Indikationsstellung und Wirksamkeit und Sicherheit der gegenwärtig verwendeten Systeme wird dargestellt.

**+** La fermeture de l'appendice auriculaire est une bonne alternative à l'anticoagulation orale (ACO) chez les patients ayant une fibrillation auriculaire. Cette intervention devrait être envisagée chez les patients présentant des contre-indications à l'anticoagulation orale ou des complications hémorragiques sous traitement anticoagulant (anticoagulant dépendant de la vitamine K ou NOAC). Le présent article éclaire la technique de la fermeture de l'appendice auriculaire. Les données actuelles concernant l'approbation, l'indication et l'efficacité et la sécurité des systèmes actuellement utilisés sont présentées.

Die orale Antikoagulation mit Vitamin K abhängigen Antikoagulantien oder den neuen oralen Antikoagulantien (NOAC) hat sich zur Reduktion von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern bewährt. Eine nicht unbedeutende Anzahl von Patienten können aber nicht antikoaguliert werden. Seit einiger Zeit kann diesen Patienten zum Schutz vor einem ischämischen Schlaganfall der perkutane Vorhofohrverschluss angeboten werden. Nachdem neueste Studiendaten gezeigt haben, dass der Vorhofohrverschluss der oralen Antikoagulation im Langzeitverlauf mindestens ebenbürtig ist, gewinnt die Methode zunehmend an Bedeutung.

## Schlaganfallprophylaxe durch orale Antikoagulation

Die Zahl der Patienten mit Vorhofflimmern nimmt ständig zu und wird damit ein wachsendes Gesundheitsproblem. Dies hängt mit der Alterung der Bevölkerung zusammen. Die Inzidenz von Vorhofflimmern beträgt bei Patienten unter 55 Jahren 0,2–1,0% und steigt auf über 10% bei 80-jährigen Patienten (1). Alle Patienten mit Vorhofflimmern sind potenziell durch das Auftreten von thromboembolischen Schlaganfällen gefährdet. Denn 15% der Vorhofflimmerpatienten werden einen Thrombus im Vorhof bilden und damit ein mögliches thromboembolisches Ereignis erleiden. 20% der Schlaganfälle bei den 80–89-jährigen Patienten werden durch Vorhofflimmern verursacht. Das Schlaganfallrisiko kann durch die orale Antikoagulation entweder mit Vitamin K abhängigen Antikoagulantien oder mit einem der neuen direkten oralen Faktor-X- oder Faktor-II-Inhibitoren (NOACs) deutlich reduziert werden. Die Vita-



Prof. Dr. med. Franz R. Eberli  
Zürich

min-K-basierten Antikoagulantien vermindern die Schlaganfallrate um 68–69% (2). Die NOACs zeigen eine ähnliche Reduktion der ischämischen Schlaganfälle in den Vergleichsstudien zwischen Warfarin und den NOACs (Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban) betragen für Warfarin 1,60–2,42%/Jahr und für die NOACs 1,11–2,12%/Jahr (4). Die NOACs haben jedoch ein besseres Sicherheitsprofil. Sie gehen mit einer Halbierung der hämorrhagischen Schlaganfälle gegenüber Warfarin von 0,38–0,44%/Jahr auf 0,10–0,24%/Jahr einher (4). Allerdings sind die NOACs auch mit Blutungskomplikationen verbunden. Insgesamt beträgt die Rate an grösseren Blutungen bei allen NOACs 2–3%/Jahr. Ebenso blieb die Sterblichkeit bei 3–5%. Als einzige Substanz konnte mit Apixaban die Mortalität leicht von 3,94 auf 3,52%/Jahr im Vergleich zu Warfarin gesenkt werden (4).

Obwohl die Antikoagulation eine verhältnismässig effiziente Behandlung zur Reduktion der ischämischen Schlaganfälle darstellt, erhalten wegen der Blutungsgefahr (real oder nur befürchtet) bis zu 50% der Patienten nach der Diagnose des Vorhofflimmerns keine orale Antikoagulation. Und von den Patienten, welche mit OAK behandelt werden, stoppen 40% die OAK innerhalb von vier Jahren. Dasselbe gilt für die NOACs, bei denen nach zwei Jahren 20% der Patienten das Medikament nicht mehr einnehmen. Des Weiteren kommt es immer wieder zu Unterbrüchen in der OAK, z.B. nach Blutungen, bei Operationen, Krankheiten und zahnmedizinischen Eingriffen (4).

Die orale Antikoagulation reduziert also das Schlaganfallrisiko nur um 68%, ist mit erheblichen Blutungskomplikationen verbunden und wird deshalb bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten, welche davon profitieren würden, nicht angewandt. Eine Alternative zur Verhinderung der thromboembolischen Ereignisse bei Vorhofflimmern wäre wünschenswert.

Die Thromben, welche beim Vorhofflimmern embolisieren, entstehen zu 90% im Vorhofohr (5). Diese Tatsache bildet die Grundlage für die Idee thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern durch den Verschluss des Vorhofohrs zu verringern. Zuerst wurde dies anlässlich der Herzoperationen durch chirurgische Exzision oder Ligation und später mittels thorakoskopischer Ligation vorgenommen. Im Jahr 2001 wurde der erste perkutane Verschluss durchgeführt und diese Methode ist in der Zwischenzeit weiter entwickelt worden (6).

**Funktion und Anatomie des Vorhofohrs bei Sinusrhythmus und bei Vorhofflimmern**

Das linke Vorhofohr ist ein Überbleibsel des embryonalen linken Vorhofs, welches sich in der dritten Gestationswoche entwickelt. Der eigentliche linke Vorhof entwickelt sich später durch ein Auswachsen aus den Pulmonalvenen (7). Das linke Vorhofohr ist über eine ovale Öffnung, welche zwischen der linken unteren Lungenvene und der Mitralklappe liegt, mit dem Vorhof verbunden. Das Vorhofohr liegt in einem wechselnden Winkel zum Vorhof und ist gelegentlich stark gebogen und kann aus mehreren Flügeln bestehen. Die verschiedenen anatomischen Formen des Vorhofohrs werden entsprechend ihrer Erscheinung in der Echokardiografie mit verschiedenen Namen bezeichnet (Abb. 1) (8). Die Wände des Vorhofohrs sind trabekuliert und dünnwandig. Durch seine trabekulierte Form kann es das Volumen anpassen. Das Vorhofohr ist variables Volumenreservoir und dient der Aufrechterhaltung eines konstanten Drucks im linken Vorhof. Des Weiteren bilden seine Zellen verschiedene Hormone, so das atriale natriuretische Hormon, und über Stretchrezeptoren wird die Herzfrequenz beeinflusst.

Im Sinusrhythmus kontrahieren die Vorhofohren mit jedem Schlag und entleeren das in ihnen enthaltene Blut in den Vorhof. Beim Vorhofflimmern bleibt das Blut zum grossen Teil im Vorhofohr liegen. Es kommt zur Stase. Die Volumenbelastung führt zu einer vermehrten Produktion des Von-Willebrand-Faktors, einem Adhäsionsmolekül, welches die Thrombusbildung begünstigt. Je komplexer die Anatomie des Vorhofohrs, vor allem beim Vorliegen von mehreren Flügeln, umso mehr steigt die Wahrscheinlichkeit einer Thrombusbildung. Die physiologische Funktion des Vorhofohrs bezüglich Volumenregulation und erleichterter Füllung des Ventrikels im Sinusrhythmus ist bei Vorhofflimmern aufgehoben.

**Indikation für einen Vorhofohrverschluss**

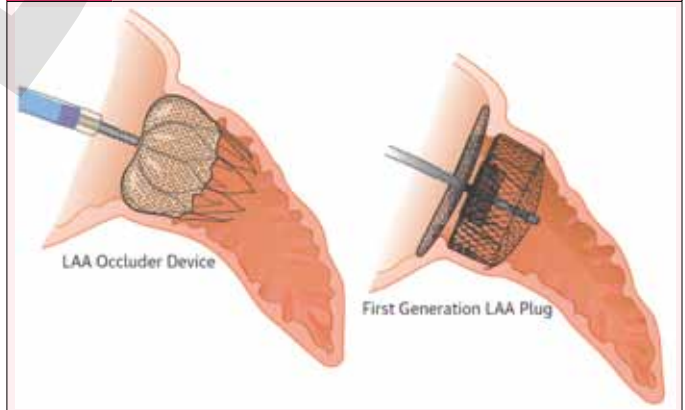
Der Vorhofohrverschluss ist eine valide Behandlungsmöglichkeit bei Patienten, die wegen einer Kontraindikation nicht mittels oraler Antikoagulation behandelt werden können. Der Watchman Device ist von der FDA zugelassen für alle Patienten, die eine OAK benötigen und bei denen es Gründe gegen den Einsatz von OAK gibt. Die europäischen Guidelines für das Vorhofflimmern geben für diese Indikation eine IIb/B-Empfehlung (9). So soll nach einer durchge-

machten intrazerebralen Blutung oder (wiederholten) Blutungen im Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt ein perkutaner Vorhofohrverschluss erwogen werden (Tab.1). Das grösste Hindernis für einen perkutanen Vorhofohrverschluss sind die periprozeduralen Komplikationen (Tab. 2). Diese Komplikationen sind aber in den letzten Jahren aufgrund der Weiterentwicklung der Occluder und der Implantationstechnik deutlich zurückgegangen. Es verbleibt ein Interventionsrisiko von etwa 3% schweren Komplikationen, wobei der Perikarderguss und die Occluderembolisation mit je einem Prozent am häufigsten sind (8,10,11). Dieses Risiko muss gegen das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses im Verlauf abgewogen werden. Mit dem Absinken des Interventionsrisikos und den guten Langzeitergebnissen der randomisierten Studien (siehe unten) kann die Indikation etwas grosszügiger gestellt werden.

TAB. 1 Mögliche Indikationen für Vorhofohrverschluss	
•	Absolute Kontraindikation für OAK
•	Ineffektive OAK oder Malcompliance
•	Hohes Blutungsrisiko, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>– wiederholte GI-Blutungen</li> <li>– Hämaturien</li> <li>– Amyloidangiopathie mit zerebralen Mikroblutungen</li> </ul>
•	Patientenwunsch
•	Notwendige Triple-Therapie (OAK + DAPT)

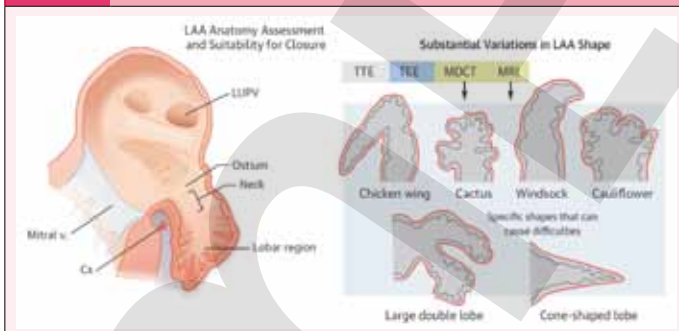
TAB. 2 Komplikationen des Vorhofohrverschlusses	
<b>Periprozedural</b>	
•	Perikarderguss, Perikardtamponade (1%)
•	Embolisation des Occluders (1%)
•	Schlaganfall, TIA (0.5%)
•	Blutung an Einstichstelle (2%)
•	Vaskuläre Komplikationen (<0.5%)
<b>Mittelfristig</b>	
•	Thrombusbildung auf Occluder (3–5%)
•	Kleiner residueller ASD (11%)

ABB. 2 Watchman Device und Amplatzer Occluder



**Kommentar:** Die beiden gängigsten Systeme für den Vorhofohrverschluss sind zusammen mit dem Einführungsdraht schematisch dargestellt. Links ist der Watchman LAA Occluder Device abgebildet. Das selbstexpandierende Nitinol-Gerüst verankert den Occluder im Vorhofohr. Der Device ist mit PTFE-Gewebe abgedeckt, welches den Bluteinstrom in das Vorhofohr blockiert. Rechts ist der Amplatzer Occluder mit dem Zapfen, welcher über Widerhaken und dem selbstexpandierenden Nitinol-Gerüst den Occluder im Vorhofohr verankert. Über einen kurzen Hals ist daran der Deckel, welcher den Eingang zum Vorhof abdeckt angebracht.

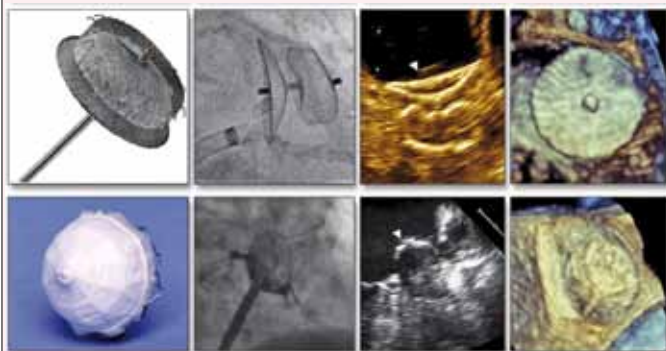
ABB. 1 Varianten der Anatomie des linken Vorhofohrs



**Kommentar:** Schematisch dargestellt ist die Anatomie des linken Vorhofs und des Vorhofohrs. In der linken Hälfte ist die Lage des Ostiums des Vorhofohrs zwischen der linken unteren Lungenvene (LUPV) und der Mitralklappe (Mitral v.) dargestellt. Des Weiteren sind der Hals (Neck) und der Flügel (Lobar region) aufgezeichnet. In der rechten Bildhälfte sind schematisch die häufigsten Varianten mit den entsprechenden Namen aufgezeichnet. Je nach Anatomie ist ein Verschluss des Vorhofohrs technisch schwieriger zu bewerkstelligen.

Abb. 1-3: Reproduziert mit Genehmigung von Wunderlich et al JACC Imaging 2015;8:472-88 (8)

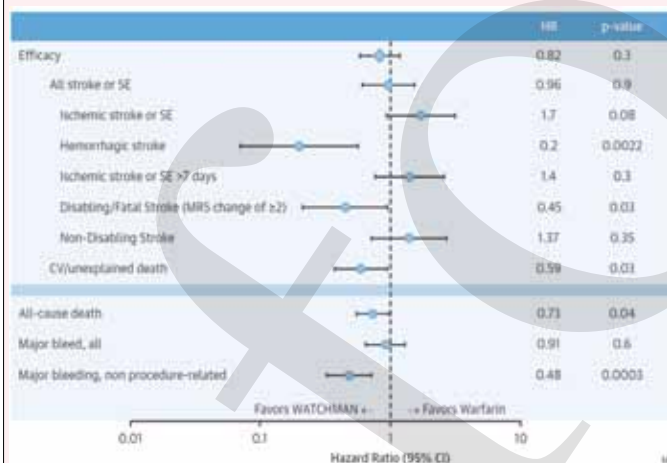
**ABB. 3** Watchman Device und Amplatzer-Occluder in der Anwendung



**Kommentar:** In der oberen Bildserie ist der Amplatzer Occluder (1. Generation) dargestellt. Das zweite Bild zeigt die angiografische Erscheinung des implantierten, im linken Vorhof liegenden Occluders. Das dritte Bild zeigt das zweidimensionale Bild des implantierten Occluders mittels transösophagealer Echokardiografie. Das vierte Bild zeigt die dreidimensionale TEE-Untersuchung, welche den Deckel des Occluders vor dem linken Vorhof zeigt. In der Mitte kommt das Gewinde, welches für die Implantation benötigt wird, zur Darstellung.

Auf der unteren Bildserie ist der Watchman Device dargestellt. Das zweite Bild zeigt die Erscheinung während der Implantation mittels Angiografie. Das dritte Bild zeigt die zweidimensionale TEE-Darstellung des Occluders im linken Vorhof und das vierte Bild die dreidimensionale TEE-Darstellung. Der Watchman Device kommt als Stöpsel im Eingang des linken Vorhofs zur Darstellung.

**ABB. 4** Nutzen des Vorhofverschlusses bei Vorhofflimmern



**Kommentar:** Dargestellt sind die Resultate der Metaanalyse der Studien PROTECT-AF und PREVAIL, welche den Vorhofverschluss mittels Watchman Device mit der oralen Antikoagulation mittels Warfarin verglichen. Bezüglich des Verhinderns aller Schlaganfälle oder systemischen Embolien sind beide Behandlungen identisch. Es gibt allerdings wichtige Unterschiede bei der detaillierten Betrachtung. Der ischämische Schlaganfall ist numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant häufiger unter dem Watchman Device. Der Vorhofverschluss und damit das Weglassen der oralen Antikoagulation führt zu einer deutlichen Reduktion der hämorrhagischen Schlaganfälle. Ebenfalls sind die schweren invalidisierenden und tödlichen Schlaganfälle nach Vorhofverschluss seltener als unter OAK. Wenn die periprozeduralen Blutungen ausgeschlossen werden, ist der Vorhofverschluss mit einer deutlichen Reduktion der schweren Blutungen verbunden. Der Vorhofverschluss hat im Verlauf der fünf Jahre zu einer Reduktion der Gesamt mortalität und der kardiovaskulären Mortalität geführt (12).

### Praktisches Vorgehen und Nachbehandlung beim Vorhofverschluss

Ist die Indikation zum Vorhofverschluss gestellt, muss zeitnah vor der Intervention mittels einer transösophagealen Echokardiografie (TEE) sichergestellt werden, dass kein Thrombus im Vorhof vorliegt. Ein Thrombus im Vorhof schliesst in den meisten Fällen einen perkutanen Verschluss des Vorhofes aus, da durch die Manipulationen im Vorhof die Gefahr einer Embolisation des vorliegenden Thrombus besteht.

Der Eingriff kann unter Lokalanästhesie durchgeführt werden. In vielen Zentren wird allerdings eine Vollnarkose verwendet. Dies erlaubt es gleichzeitig eine TEE durchzuführen zur visuellen Überprüfung der transeptalen Punktion und Occluderplatzierung. Dadurch wird der Eingriff sicherer. Nach der transeptalen Punktion wird eine Schleuse in den linken Vorhof und dann in das linke Vorhof eingeführt. Nach angiografischer und echokardiografischer Ausmessung wird das passende Verschlussystem eingeführt. In der Schweiz werden gegenwärtig vor allem das Amplatzer Amulet System (St. Jude Medical) und der Watchman Device (Boston Scientific) eingesetzt (Abb. 3). Beides sind selbstexpandierende Nitinol-Occluder. Der Amplatzer-Occluder besteht aus einem Zapfen, der mit Widerhaken besetzt ist und einem Deckel, der den Eingang zum Vorhof abdeckt. Beim Watchman Device ist der Nitinol-Anteil mit einem PTFE-Gewebe überzogen, welches das Vorhof wie ein Stöpsel verschliesst. Nach der Freisetzung des Occluders wird die Schleuse über das intraatriale Septum zurückgezogen. Der kleine, durch die Schleuse entstandene ASD kann längere Zeit bestehen bleiben. Komplikationen wie paradoxe Embolien durch diesen Defekt sind nicht beschrieben worden und der Defekt muss deshalb nicht verschlossen werden.

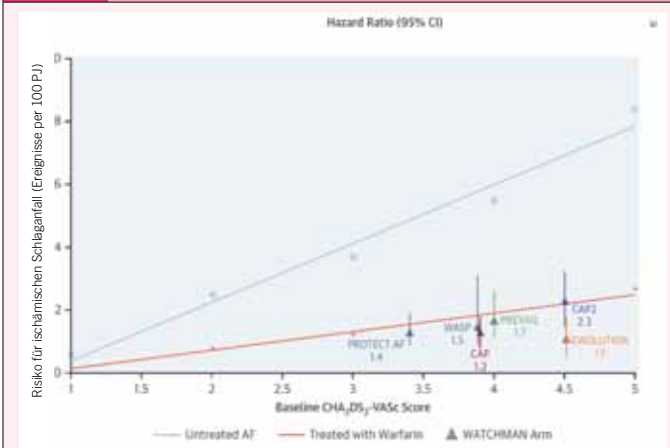
Die besten Strategien zur medikamentösen Nachbehandlung nach Vorhofverschluss sind noch nicht umfassend geklärt. Beim

Watchman Device wurde in allen Studien für sechs Wochen eine Triple-Therapie (Aspirin und Clopidogrel plus Warfarin) verwendet. Nach sechs Wochen wurde das Warfarin, nach 4–5 Monaten das Clopidogrel gestoppt. Aspirin wurde unbefristet weitergegeben. In Observationsstudien wurde das Warfarin weggelassen und nur eine doppelte Plättchenhemmung für mehrere Monate, gefolgt von Aspirin Monotherapie angewendet. Dieses Schema wurde für alle Register des Amplatzer-Occluders gebraucht. Bei sehr hoher Blutungsgefahr kann auch auf die doppelte Plättchenhemmung verzichtet werden, ja sogar das Aspirin weggelassen werden. Die Dauer und Intensität der Plättchenhemmung nach Vorhofverschluss richtet sich daher auch nach dem Blutungsrisiko. Zusätzlich braucht es für sechs Monate nach der Implantation des Occluders eine Endokarditisprophylaxe.

### Wirksamkeit und Sicherheit des perkutanen Vorhofverschlusses

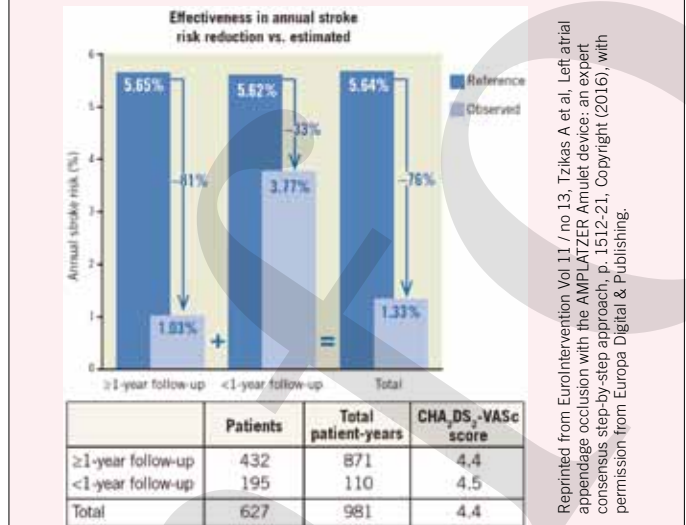
Obwohl die beste Indikation für einen Vorhofverschluss die Unmöglichkeit einer oralen Antikoagulation ist, gibt es für diese Indikation bisher keine randomisierten Studien. Die Evidenz für die Effizienz und die Sicherheit des Vorhofverschlusses kommt aus randomisierten Studien (PROTECT-AF und PREVAIL), welche den Vorhofverschluss mittels Watchman Device mit der oralen Antikoagulation mit Warfarin bei einer Population mit Vorhofflimmern und CHA2DS2-VASc-Score ≥ 2 verglichen haben. Die kombinierten Resultate der 5-Jahres-Nachbeobachtung dieser beiden Studien zeigen bezüglich der Verhinderung von Schlaganfällen eine Äquivalenz zwischen OAK und Vorhofverschluss (Abb. 4)

**ABB. 5 Schlaganfallprävention mittels Vorhofohrverschluss**



**Kommentar:** Die Grafik zeigt die Inzidenz von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern nach CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score. Die bei unbehandeltem Vorhofflimmern aufgetretenen Schlaganfälle werden mit den unter Warfarin aufgetretenen Schlaganfällen verglichen. Aufgezeigt ist die Schlaganfallhäufigkeit bei der PROTECT-AF-, der PREVAIL-Studien und anderen prospektiven Registern, welche den Vorhofohrverschluss evaluiert haben. Allen gemeinsam ist, dass der Vorhofohrverschluss bezüglich ischämischen Schlaganfall eine ähnliche, wenn nicht bessere Prävention des ischämischen Schlaganfalls bringt als die Antikoagulation (12).

**ABB. 6 Wirksamkeit des Amplatzer Occluders in der Prävention von Schlaganfällen**



**Kommentar:** Dargestellt sind die Resultate eines prospektiven multizentrischen Registers. Bei einem erwarteten Schlaganfallrisiko von 5.64% ist es im Verlauf der Beobachtungszeit zu einem Schlaganfall bei 1.33% der Patienten gekommen. Dies entspricht bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 4.4 einer exzellenten Reduktion des Schlaganfallrisikos (vergleiche auch Abb. 5) (10).

und Abb. 5) (12). Diese Reduktion der ischämischen Schlaganfälle ist bei allen Beobachtungsstudien in ähnlicher Grössenordnung dokumentiert worden (Abb. 5). Nicht überraschend resultiert der Vorhofohrverschluss in einer grossen Reduktion von hämorrhagischen Schlaganfällen und bemerkenswerterweise einer Verminderung der invalidisierenden oder tödlichen Schlaganfälle (Abb. 4). Der zweite wichtige Nutzen des Vorhofohrverschlusses ergibt sich aus dem Weglassen der OAK. Der Vorhofohrverschluss führte zu einer deutlichen Reduktion der Blutungen. Die Verminderung von intrakraniellen und nicht zerebralen Blutungen hat zu einer verminderten Mortalität im Langzeitverlauf nach Vorhofohrverschluss beigetragen (Abb. 4). Für das Amplatzer Amulet System liegen keine randomisierten Studien vor. Die multizentrische Beobachtungsstudie hat aber einen vergleichbaren Nutzen gezeigt (Abb. 6) (10).

Die Sicherheit des Vorhofohrverschlusses wird im Wesentlichen durch die periinterventionellen Komplikationen bestimmt (Tab. 2). In etwa 5% verbleibt ein residueller Fluss in das Vorhofohr. Kleinere

residuelle Öffnungen sind unbedenklich, bei grösseren (> 5 mm) muss ein zweiter Verschluss erwogen werden. In 3–5% der Occluder findet sich 3–6 Monate nach Implantation eine thrombotische Auflagerung, welche mit den thromboembolischen Ereignissen im Verlauf assoziiert ist. Diese muss mittels OAK therapiert werden. Andere nachteilige Effekte, insbesondere auf die Hämodynamik, sind bis jetzt nicht beobachtet worden.

**Prof. Dr. med. Franz R. Eberli**

Chefarzt Kardiologie, Stadtspital Triemli  
Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich  
franz.eberli@triemli.zuerich.ch

**Interessenskonflikt:** Institutionelle Forschungsbeiträge von St. Jude Medical und Scientific Corporation.

**Literatur**

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

**Take-Home Message**

- ◆ Der Vorhofohrverschluss stellt eine gute Alternative zur oralen Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern dar.
- ◆ Er sollte bei Patienten mit Kontraindikation für eine orale Antikoagulation oder Blutungskomplikationen unter Antikoagulation (Vit. K abhängige oder NOAC) erwogen werden.
- ◆ Die Nachbehandlung besteht in der Regel aus doppelter Plättchenhemmung für einige Wochen bis Monate, gefolgt von Aspirin-Monotherapie, deren Dauer vom Blutungsrisiko abhängt.
- ◆ Die Komplikationsraten der Intervention haben sich in letzter Zeit deutlich verringert, aber müssen bei der Entscheidung in Betracht gezogen werden. Im Langzeitverlauf verhindert der Vorhofohrverschluss Schlaganfälle gleich gut wie dies die orale Antikoagulation vermag und senkt zudem Blutungen und Mortalität.

**Messages à retenir**

- ◆ La fermeture de l'appendice auriculaire est une bonne alternative à l'anticoagulation orale chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.
- ◆ Il devrait être envisagé chez les patients présentant des contre-indications pour l'anticoagulation orale ou des complications hémorragiques avec anticoagulation (dépendant de la vitamine K ou NOAC).
- ◆ Le traitement de suivi consiste généralement en une double inhibition plaquettaire de plusieurs semaines à plusieurs mois, suivie d'une monothérapie à l'aspirine dont la durée dépend du risque hémorragique.
- ◆ Les taux de complication de l'intervention ont considérablement diminué récemment, mais doivent être pris en compte dans la décision. À long terme, la fermeture de l'appendice auriculaire empêche les AVC aussi bien que l'anticoagulation orale le permet et réduit, en plus, les saignements et la mortalité.

**Literatur:**

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):e18-e209.
2. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):492-501.
3. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, Sodhi N, Poddar KL, Garg A, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(3):296-304.
4. Holmes DR, Jr., Lakkireddy DR, Whitlock RP, Waksman R, Mack MJ. Left atrial appendage occlusion: opportunities and challenges. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):291-8.
5. Mahajan R, Brooks AG, Sullivan T, Lim HS, Alasady M, Abed HS, et al. Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure. *Heart*. 2012;98(15):1120-6.
6. Khattab AA, Meier B. Transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention among atrial fibrillation patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(7):819-21.
7. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*. 1999;82(5):547-54.
8. Wunderlich NC, Beigel R, Swaans MJ, Ho SY, Siegel RJ. Percutaneous interventions for left atrial appendage exclusion: options, assessment, and imaging using 2D and 3D echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(4):472-88.
9. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47.
10. Tzikas A, Gafoor S, Meerkin D, Freixa X, Cruz-Gonzalez I, Lewalter T, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: an expert consensus step-by-step approach. *EuroIntervention*. 2016;11(13):1512-21.
11. Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*. 2017;14(9):1302-8.
12. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017.