



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

Amulet IDE临床试验对左心耳封堵领域的启示

伍杨, 白元, 陈峰, 赵仙先

引用本文:

伍杨,白元,陈峰,赵仙先. Amulet IDE临床试验对左心耳封堵领域的启示[J]. 中国临床医学, 2022, 29(3): 514-517.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20213010>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

浅谈经皮左心耳封堵术器械相关血栓栓塞及术后早期抗栓

A comment on device-related thrombus and early stage anti-thrombotic therapy after percutaneous left atrial appendage closure

中国临床医学. 2019, 26(1): 151-153 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180629>

体外电复律治疗房颤对植入左心耳封堵器患者的影响

Effect of external cardioversion on atrial fibrillation in patients with left atrial appendage occluder

中国临床医学. 2020, 27(6): 950-953 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20202032>

经食管超声心动图在经皮左心耳封堵术中的临床价值

Clinical value of transesophageal echocardiography in percutaneous left atrial appendage closure

中国临床医学. 2019, 26(5): 736-740 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181240>

非瓣膜性房颤患者的左心耳特征分析

Characteristics of left atrial appendage in patients with non-valvular atrial fibrillation

中国临床医学. 2020, 27(3): 453-456 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200986>

左无名静脉-右心耳旁路移植术治疗复杂前上纵隔肿瘤效果分析

Analysis of left innominate vein-right atrial appendage bypass for complex anterior mediastinal tumor

中国临床医学. 2019, 26(4): 581-585 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190469>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20213010

· 综 述 ·

Amulet IDE 临床试验对左心耳封堵领域的启示



伍 杨, 白 元, 陈 峰, 赵仙先*

海军军医大学第一附属医院心血管内科, 上海 200433

引用本文 伍 杨, 白 元, 陈 峰, 等. Amulet IDE 临床试验对左心耳封堵领域的启示 [J]. 中国临床医学, 2022, 29(3): 514-517. WU Y, BAI Y, CHEN F, et al. Enlightenment of the Amulet IDE trial on the field of left atrial appendage closure[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2022, 29(3): 514-517.

〔摘要〕 左心耳封堵术为预防心房颤动患者发生卒中事件的重要手段。目前, 临床上已有多种形态结构的左心耳封堵器械。然而, 左心耳结构复杂多样, 单一类型封堵器无法满足临床需要, 因此业界一直在不断改进左心耳封堵器, 相关临床研究也成为了热点。Amulet IDE 临床试验作为首个把 2 种常用的左心耳封堵器进行比较的 RCT 研究, 其研究结果对经导管左心耳封堵技术的发展有很强的指导意义。

〔关键词〕 心房颤动; 左心耳封堵; 残余瘘; Amulet IDE

〔中图分类号〕 R 541 〔文献标志码〕 A

Enlightenment of the Amulet IDE trial on the field of left atrial appendage closure

WU Yang, BAI Yuan, CHEN Feng, ZHAO Xian-xian*

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

〔Abstract〕 Left atrial appendage closure has become an important treatment to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. At present, there are various left atrial appendage closure devices, which have different shapes and structures. However, the left atrial appendage structure is complex and diverse, and a single type of occlusion device can not meet the clinical needs. Therefore, the left atrial appendage closure device has been constantly improved, and the related clinical research has also been a hotspot. The Amulet IDE clinical trial is the first RCT study comparing two commonly used left atrial appendage occluders, and its results have strong guiding significance for the development of transcatheter left atrial appendage closure.

〔Key Words〕 atrial fibrillation; left atrial appendage closure; peri-device leak; Amulet IDE

2021 年 8 月 30 日, 备受瞩目的 Amulet IDE 临床试验^[1]结果由来自堪萨斯城心律研究所和研究基金会的 Dhanunjaya Lakkireddy 教授在 ESC 年会上公布, 同时在 *Circulation* 杂志刊登论文。这是一项前瞻性、多中心、随机对照研究, 从 2016 年 9 月启动, 拟通过与 WatchmanTM 2.5 封堵器的头对头比较, 评价 Amulet 封堵器在房颤患者卒中预防方面的安全性和有效性。该临床研究属于美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的研究性器械豁免 (investigational device exemption, IDE) 项目。因此, 基于该试验的结果, FDA 也于近期批准了

Amplatzer Amulet 左心耳封堵器的临床应用。此前也有部分小样本非随机左心耳封堵器对照研究^[2-5], 但 Amulet IDE 是国际上首个把 2 种常用的左心耳封堵器进行比较的 RCT 研究, 意义重大, 其研究结果对经导管左心耳封堵技术的发展有重要指导意义。

1 Amulet IDE 试验再次证明了经导管左心耳封堵术可以有效预防房颤卒中

既往 PROTECT-AF、PREVAIL 2 项 RCT 研究^[6]证实左心耳封堵术在非瓣膜性房颤患者中预防卒

〔收稿日期〕 2021-12-31 〔接受日期〕 2022-01-19

〔基金项目〕 海军军医大学第一附属医院“234 学科攀峰计划”(2020YXK010)。Supported by “234 discipline peak plan” of the First Affiliated Hospital of Naval Medical University (2020YXK010).

〔作者简介〕 伍 杨, 硕士生, 住院医师. E-mail: yyww@live.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161263, E-mail: 13764924032@163.com

中的效果不劣于华法林。后续的真实世界研究 (EWOLUTION^[7]、WASP^[8]、POST-FDA^[9]、NCDR^[10]) 也表明, 左心耳封堵术可有效降低非瓣膜性房颤患者卒中事件发生率, 可有效替代长期药物抗凝治疗。Amulet IDE 试验共纳入 1 878 例房颤患者, 按 1 : 1 比例随机植入 Amulet 封堵器或 WatchmanTM 2.5 封堵器, 其主要有效性终点为 18 个月内发生缺血性卒中或系统栓塞事件。2 组患者的 CHA₂DS₂-VASc 评分分别为 (4.5±1.3) 分 (Amulet) 和 (4.7±1.4) 分 (WatchmanTM 2.5), 均属于卒中高危人群, 其预测年卒中发生率约为 7%, 但试验结果显示, 2 种封堵器组的栓塞事件发生率均为 2.8%, 其中缺血性卒中的年发生率在 Amulet 组为 1.67%、WatchmanTM 2.5 组为 1.94%。因此, 不论使用哪种器械进行经导管左心耳封堵, 均可大幅降低房颤患者的卒中和血栓事件发生率。

2 Amulet IDE 试验再次展示了经导管左心耳封堵术的技术可行性

与传统的冠脉介入、先天性心脏病介入等技术相比, 经导管左心耳封堵术尚属新兴领域, 尤其在国内外心脏介入领域尚未完全普及。该技术存在一定的风险, 学习曲线较长。Amulet IDE 试验中公布了 3 个与左心耳封堵技术操作相关的试验终点: (1) 封堵器释放和植入的位置正确 (device success rate), 2 组分别为 98.4% (Amulet) 和 96.4% (WatchmanTM 2.5); (2) 无器械相关的并发症, 同时经食管超声心动图未提示封堵器周围存在 5 mm 以上的残余瘘, 2 组分别为 97.2% (Amulet) 和 96.3% (WatchmanTM 2.5); (3) 封堵器顺利植入, 无整个手术操作相关的并发症 (不包括器械脱落), 2 组分别为 96.0% (Amulet) 和 94.5% (WatchmanTM 2.5)。上述 3 个终点的数据在 2 个封堵器组均相近, 且均大于 94%。该试验共有 78 家美国医学中心和 30 家美国以外的其他地区医学中心参与, 而 78 家美国中心为试验提供了 1 598 例患者, 即纳入患者的手术多由美国术者完成。这些术者对 WatchmanTM 2.5 封堵器的操作技术较为熟悉, 虽然对 Amulet 封堵器的操作技术不如欧洲

某些医学中心的术者熟练, 但未影响手术操作的成功率。因此, Amulet IDE 试验表明, 经导管左心耳封堵术虽有难度, 但易会、易推广普及, 技术可行性较好。

3 Amulet IDE 试验提供了未来左心耳封堵器的设计和改进思路

人类的左心耳形态各异, 且每位房颤患者合并疾病、既往病史等临床特征也不相同, 因此单一形状或结构的左心耳封堵器尚不足以完成所有的经导管左心耳封堵手术。这就需要临床专家和研发企业根据临床实践中发现的问题和手术遇到的困难对现有封堵器的结构性能进行不断改进。Amulet IDE 试验为左心耳封堵器的进一步改进提供了很好的思路。Amulet IDE 研究中, Amulet 组封堵器植入成功率为 98.4%, 略高于 WatchmanTM 2.5 组。原因可能为: (1) Amulet 封堵器型号较多, 从 16 mm 到 34 mm 共 8 种型号; (2) Amulet 封堵器双盘式结构对于浅心耳也有一定优势。因此, 今后首先要设计各种尺寸大小的封堵器, 使其不仅能封堵开口小心耳, 而且能应对超大开口的心耳; 此外, 还需对封堵器的固定机制进行改进, 使其适合封堵浅心耳, 同时确保稳定性。WatchmanTM 2.5 迭代产品 Watchman FLX 已将封堵器的尺寸更新为 20~35 mm, 同时在封堵器周围设计了 2 排倒钩, 增加了其稳定性^[11]。倒钩的设计也与手术安全性有关, Amulet IDE 试验中, Amulet 组围术期手术相关并发症发生率高于 WatchmanTM 2.5 组 (4.5% vs 2.5%), 主要并发症包括心包积液和器械脱落, Amulet 组有 6 例器械脱落、WatchmanTM 2.5 组有 2 例。虽然研究者认为这可能与术者的操作经验相关, 美国术者较欧洲国家术者的 Amulet 封堵器操作经验少, 可能导致围术期并发症发生率偏高, 但是, Amulet 封堵器可能需要进一步改进。而且, Amulet 组迟发心包积液者有 10 例, 而 WatchmanTM 2.5 组仅 1 例, 该结果除与术后抗凝有一定关系外, 可能也与 WatchmanTM 封堵器的倒钩设计, 如倒钩角度和长短等有关系。中国的新型左心耳封堵器, 如 LAmbré、LACbes 和 SeaLA 均有独特的倒钩设计, 其远期效果正在进一步观察中^[12-17]。

4 Amulet IDE 试验比较了左心耳封堵术后不同抗栓策略导致的出血风险

Amulet 组中术后近 80% 患者接受双联抗血小板治疗、近 10% 患者采用华法林或新型口服抗凝药;随访 9 个月时,90% 患者采用单抗血小板治疗,一直维持至随访 18 个月;而 Watchman™ 2.5 组中大多数患者在术后 45 d 内采用抗凝治疗,随访 9 个月时,大多数患者采用单抗治疗。但研究^[18]结果显示,18 个月随访期间,2 组患者大出血事件差异无统计学意义(11.6% vs 12.3%)。以往临床认为,抗凝导致的出血风险高于双抗,因此术后多采用双联抗血小板治疗。Amulet IDE 试验认为,这 2 种抗栓方案导致的出血风险类似^[18]。这一结果为临床医生选对抗栓方案的选择提供了一定参考,缓解其对抗凝带来出血风险的忧虑,同时提示应高度重视双抗带来的出血风险^[19]。

5 Amulet IDE 试验指明了今后开展左心耳封堵临床研究的方向

Amulet IDE 试验纳入的指标较为详细,多种指标值得进一步探讨,如封堵器周围残余瘘。研究者在术后 45 d,通过独立的中心实验室评估左心耳封堵术后器械周围残余瘘,以 5 mm 为界限,超过 5 mm 的残余分流在 Amulet 组为 1%、Watchman™ 2.5 组为 3%,但 2 组的主要有效性终点事件发生率差异无统计学意义,即影像学发现的残余瘘未影响临床结局。这提示临床应重新审视和定义封堵器周围残余瘘。盘式和塞式封堵器残余瘘的评价标准可能不能一概而论,应基于不同的影像手段来进行评价。此外,Amulet IDE 试验中,Amulet 组和 Watchman™ 2.5 组患者术后抗栓方案不同,但 2 组的器械相关血栓(DRT)发生率相似(3.3% vs 4.5%)。DRT 多发生于抗栓方案转换为抗血小板治疗阶段,这也提示抗凝有助于减少或预防 DRT。Amulet IDE 试验结果提示,封堵器周围残余瘘、封堵器相关血栓的发生受到多种因素影响,评价手段复杂,值得进一步研究^[20]。

综上所述,Amulet IDE 试验提示盘式和塞式封堵器的临床疗效相似。本团队认为,对于锥形左

心耳,选择塞式封堵器行封堵术操作更加便捷,封堵效果更好。2 种封堵器有互补作用,根据左心耳的解剖形态选择合适的封堵器可降低操作难度,提高封堵成功率。Amulet 封堵器与传统封堵器互补,提高了手术成功率,也有利于进一步降低房颤相关卒中的发生率。此外,Amulet IDE 试验也为临床带来更多启发及研究思路,特别是术后用药方案的选择和远期并发症的防治,进而为今后进一步临床试验的设计提供参考。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] LAKKIREDDY D, THALER D, ELLIS C R, et al. Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): a randomized, controlled trial[J]. *Circulation*, 2021, 144(19):1543-1552.
- [2] SAAD M, RISHA O, SANO M, et al. Comparison between Amulet and Watchman left atrial appendage closure devices: a real-world, single center experience [J]. *IJC Heart & Vasculture*, 2021, 37: 100893.
- [3] LEDWOCH J, FRANKE J, AKIN I, et al. WATCHMAN versus ACP or amulet for left atrial appendage occlusion. Results from the LAARGE registry[J]. *European Heart Journal* 41(Supplement_2), 2020.
- [4] CHEUNG G S, SO K C, CHAN C K, et al. Comparison of three left atrial appendage occlusion devices for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: a single-centre seven-year experience with WATCHMAN, AMPLATZER Cardiac Plug/Amulet, LAmbré: Comparison of three LAAO devices for stroke prevention[J]. *Asia Intervention*, 2019, 5(1): 57-63.
- [5] GALEA R, DE MARCO F, AMINIAN A, et al. Design and rationale of the swiss-apero randomized clinical trial: comparison of amplatzer amulet vs watchman device in patients undergoing left atrial appendage closure[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(5): 930-940.
- [6] HOLMES JR D R, REDDY V Y, GORDON N T, et al. Long-term safety and efficacy in continued access left atrial appendage closure registries[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(23): 2878-2889.
- [7] BOERSMA L V A, SCHMIDT B, BETTS T R, et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry[J]. *Eur*

- Heart J, 2016, 37(31): 2465-2474.
- [8] FREEMAN J V, VAROSY P, PRICE M J, et al. The NCDR left atrial appendage occlusion registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(13): 1503-1518.
- [9] PHILLIPS K P, SANTOSO T, SANDERS P, et al. Left atrial appendage closure with WATCHMAN in Asian patients: 2 year outcomes from the WASP registry[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2019, 23: 100358.
- [10] REDDY V Y, GIBSON D N, KAR S, et al. Post-approval US experience with left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(3): 253-261.
- [11] KAR S, DOSHI S K, SADHU A, et al. Primary outcome evaluation of a next-generation left atrial appendage closure device: results from the PINNACLE FLX trial[J]. Circulation, 2021, 143(18): 1754-1762.
- [12] 白元, 秦永文, 黄新苗. LACbesR左心耳封堵系统结构特征与应用要点[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30(8): 851-855. BAI Y, QIN Y W, HUANG X M. The structural features and application tricks of left atrial appendage occluder LACbes[J]. Journal of Interventional Radiology, 2021, 30(08):851-855.
- [13] 叶振盛, 赖宝春, 苏妙娇, 等. SeaLA左心耳封堵器应用于非瓣膜性心房颤动患者的初步随访研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(70):117-118. YE Z S, LAI B C, SU M J, et al. Left atrial appendage closure with the SeaLA device: initial experience and mid-term follow up[J]. World Latest Medicine Information, 2021, 21(70):117-118.
- [14] TANG X C, ZHANG Z G, WANG F Y, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with LACBES[®] occluder-a preclinical feasibility study[J]. Circ J, 2017, 82(1): 87-92.
- [15] SCHNUPP S, AJMI I, BRACHMANN J, et al. Lifetech LAMBRE: a new promising and novel device in the interventional stroke prevention[J]. Future Cardiol, 2019, 15(6): 405-410.
- [16] HUANG H, LIU Y, XU Y W, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the LAMBRE device for stroke prevention in atrial fibrillation: a prospective, multicenter clinical study[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(21): 2188-2194.
- [17] WANG G J, KONG B, LIU Y, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage closure with the LAMBRE device[J]. J Interv Cardiol, 2020: 6613683.
- [18] SAW J, NIELSEN-KUDSK J E, BERGMANN M, et al. Antithrombotic therapy and device-related thrombosis following endovascular left atrial appendage closure [J]. JACC: Cardiovascular Interventions, 2019, 12(11): 1067-1076.
- [19] BHATT D L, FOX K A, HACKE W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events[J]. N Engl J Med, 2006, 354(16): 1706-1717.
- [20] DELURGIO D B. Device-associated thrombus and peridevice leak following left atrial appendage closure with the amplatzer cardiac plug: is there a price of failure?[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(4): 400-402.

[本文编辑] 姬静芳