

**COMMISSIONE CARDIOLOGICA E CARDIOCHIRURGICA REGIONALE
DOCUMENTO DI INDIRIZZO**

**CHIUSURA PERCUTANEA DELL'AURICOLA
SINISTRA MEDIANTE DEVICE ENDOCAVITARIO**

Data di pubblicazione: novembre 2012

**Il documento è stato approvato dalla Commissione
Cardiologica e Cardiochirurgica Regionale
nella seduta del 22 ottobre 2012.**

Hanno contribuito alla realizzazione del documento:

Elena Berti (Agenzia Sanitaria e sociale regionale), Gaetano Barbato (AUSL Bologna), Marcello Galvani (AUSL Forlì), Paolo Magnavacchi (AUSL Modena), Antonio Manari (AO Reggio-Emilia), Giancarlo Piovaccari (AUSL Rimini), Stefano Reggiani (Hesperia Hospital), Marco Valgimigli (AOU Ferrara), Elisabetta Varani (AUSL Ravenna), Gabriele Vicedomini (Maria Cecilia Hospital), Luigi Vignali (AOU Parma), Giovanni Quinto Villani (AUSL Piacenza).

Introduzione

Le politiche avviate nel corso degli ultimi anni nella Regione Emilia-Romagna, a partire dalla riorganizzazione, con la Legge regionale 29/2004, delle funzioni di ricerca e formazione come compiti istituzionali di tutte le Aziende Sanitarie integrati alla funzione assistenziale, sono rivolte a perseguire i seguenti obiettivi:

- a) consentire l'acquisizione di tecnologie innovative sostenendo i centri in grado di adottarle e creando le condizioni che facilitino il processo di adozione di esse e lo sviluppo di adeguate competenze;
- b) garantire l'accessibilità dei cittadini della Regione Emilia-Romagna alle tecnologie, in condizioni cliniche ed organizzative che permettano di raggiungere i massimi benefici nel rispetto della sicurezza ed efficienza del sistema;
- c) concorrere allo sviluppo delle conoscenze necessarie a portare a maturazione le tecnologie innovative, con progetti di ricerca che consentano di indagare le loro ricadute cliniche, organizzative ed economiche.

In ambito cardiologico tra le numerose innovazioni terapeutiche sviluppatesi negli ultimi anni, particolare attenzione va riservata al trattamento della fibrillazione atriale (FA) mediante chiusura percutanea dell'auricola sinistra (CPAS) nei pazienti con controindicazioni alla terapia anticoagulante orale (TAO).

L'FA rappresenta infatti la più frequente aritmia cardiaca riscontrata nella pratica clinica, colpisce l'1-2% della popolazione, ed è destinata a crescere progressivamente a causa dell'invecchiamento della stessa, interessandone le fasce di età più alte (3-5% tra 65-75 anni e più dell'8% oltre 80 anni). La terapia di prima scelta è rappresentata dal trattamento anticoagulante orale (TAO), essendo l'FA associata ad un aumentato rischio di morte (5%) per ictus cardio-embolico dovuto a formazione di trombi in atrio sinistro, a partenza perlopiù dall'auricola sinistra (91%). Si stima che circa il 75% dei pazienti con FA sia eleggibile al trattamento anticoagulante, ma che solo il 25% di tutti i pazienti con FA ed il 55% di quelli con aumentato rischio cardio-embolico, sia effettivamente in trattamento a causa della continua necessità di un monitoraggio dei valori della coagulazione (INR), di interferenze con altri farmaci e con la dieta, dell'aumentato rischio di sanguinamenti minori e maggiori e di una scarsa compliance al trattamento.

La procedura

La chiusura percutanea dell'auricola sinistra (CPAS) mediante device endocavitario rappresenta una possibile alternativa alla TAO per quei pazienti che presentano controindicazioni alla stessa oppure in cui essa non sia risultata efficace nel prevenire gli eventi trombo-embolici. In passato, la procedura di chiusura dell'auricola veniva già effettuata per via chirurgica ma l'assenza di dati conclusivi di sicurezza ed efficacia ne ha limitato l'utilizzo. Attualmente si preferisce la via percutanea per la minore invasività, tempi di recupero post-intervento ridotti e rischio emorragico inferiore. Inoltre altri sistemi di prevenzione del rischio cardio-embolico in pazienti con FA sono in fase di sperimentazione e andranno comparati in futuro con i risultati ottenuti dall'utilizzo della CPAS, quali la metodica LARIAT di legatura dell'auricola mediante doppio accesso epicardico e pericardico, la resezione toracoscopica in miniaccesso con stappler o con endoloop ed infine i nuovi farmaci orali anticoagulanti quali dabigatran e rivaroxiban.

La procedura si esegue in anestesia locale e sedazione generale, mediante accesso venoso femorale e introduzione di un catetere fino all'atrio destro. Mediante puntura transettale, il catetere viene posizionato in auricola sinistra e viene rilasciato il dispositivo occlusore, introdotto con guida metallica. Il primo sistema ad essere impiegato (2001-2007) è stato il PLAATO, ma attualmente vengono utilizzati due tipi di device, il Watchman (Atritech Inc. Plymouth, Minnesota) che occlude l'auricola mediante riempimento della stessa e l'Amplatzer Cardiac Plug (AGA Medical

Corporation, Plymouth, Minnesota) mediante occlusione dell'ingresso. Entrambi i dispositivi hanno il marchio CE ma non l'approvazione FDA.

Indicazioni d'uso appropriato

Il Gruppo di Lavoro, sulla base della propria esperienza clinica e dei risultati della letteratura disponibile, ritiene di raccomandare la chiusura percutanea dell'auricola sinistra nei pazienti con FA cronica con le seguenti finalità:

- prevenzione primaria di evento ischemico in:

- pazienti con indicazione a TAO che presentino tuttavia controindicazioni assolute a tale terapia;
- pazienti con indicazione a TAO che hanno presentato un episodio di sanguinamento maggiore da causa non rimosibile durante TAO ben condotta

- prevenzione secondaria di evento ischemico in:

- pazienti che hanno presentato un ictus durante TAO in range terapeutico, dopo workup diagnostico che abbia escluso la presenza di altre sorgenti emboligene

Le raccomandazioni formulate dal Gruppo di Lavoro, sono:

RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICHE:

- 1) Il trattamento mediante chiusura percutanea dell'auricola sinistra **deve essere preceduto** da **ecocardiografia** e **ecocardiografia trans-esofagea** per valutare valvole cardiache, cavità ventricolare sinistra, setto interatriale, auricola sinistra, aorta ascendente e arco aortico.
- 2) L'esecuzione dell'esame **doppler dei tronchi sovra-aortici** per la valutazione di placche carotidee complesse e l'esecuzione della **tomografia computerizzata toracica** finalizzata a studiare i rapporti anatomici tra LAA e strutture limitrofe, sono da considerarsi **esami facoltativi**.

RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE:

- 3) Il trattamento mediante chiusura percutanea dell'auricola sinistra è indicato se coesistono le seguenti condizioni cliniche:
 - FA cronica persistente o parossistica, da almeno 3 mesi;
 - Alto rischio trombo embolico (CHA₂DS₂VaSc ≥ 3);
 - Controindicazioni alla TAO assolute (diatesi emorragica, emorragia cerebrale < 2 mesi, ulcera peptica attiva, sanguinamento recente gastrointestinale/genitourinario/respiratorio, severa insufficienza epatica o renale, ipertensione severa, allergia alla TAO, demenza, alcolismo, disturbi psichiatrici).
- 4) Il trattamento mediante chiusura percutanea dell'auricola sinistra è controindicato in presenza di trombi in auricola

Requisiti strutturali

La chiusura percutanea dell'auricola sinistra deve essere effettuata in sale operatorie o ibride da cardiologi interventisti in presenza di un cardiocirurgo, presso strutture sanitarie accreditate dotate di U.O. di Cardiologia con Laboratorio di Emodinamica/Elettrofisiologia e U.O. di Cardiocirurgia. I professionisti che operano in strutture non dotate di U.O. di Cardiocirurgia potranno eseguire la procedure in strutture dotate di quest'ultima, previ accordi tra le direzioni aziendali.

Requisiti formativi

La procedura di chiusura percutanea dell'auricola sinistra deve essere effettuata da operatori cardiologi emodinamisti o elettrofisiologi con esperienza in procedure interventistiche non coronariche in atrio sinistro.

Nella fase di acquisizione delle competenze necessarie gli interventi dovranno essere effettuati in presenza di proctor od operatori esperti.

Requisiti organizzativi

Si auspica la concentrazione delle procedure in oggetto al massimo in un centro dotato di cardiocirurgia per Area Vasta, nel rispetto dei requisiti strutturali e formativi sopracitati identificando una o più strutture sovraziendali nel rispetto dei requisiti strutturali e formativi sopracitati e secondo le linee di programmazione condivise tra regione, direzioni aziendali e ospedalità privata accreditata.

Sistema di monitoraggio

Per consentire di monitorare le procedure eseguite in regione mediante il flusso informativo delle Schede di Dimissione Ospedaliera, le Aziende dovranno codificare univocamente le procedure effettuate con il **codice intervento 37.90 “Inserzione di dispositivo nell'appendice atriale sinistra”**.

Nell'ambito del sistema di monitoraggio delle angioplastiche coronariche (Registro Regionale delle Angioplastiche Coronariche, REAL) verrà inoltre prevista la possibilità di raccogliere un set condiviso d'informazioni cliniche e tecnico-procedurali (vedi appendice), che consentirà di valutare l'appropriatezza del percorso diagnostico-terapeutico nei pazienti trattati con questa procedura.

Contesto regionale

Da gennaio 2010 ad aprile 2012 sono state eseguite in Emilia-Romagna complessivamente 84 procedure di chiusura percutanea dell'auricola sinistra con device: 37 procedure sono state effettuate presso strutture pubbliche e 47 presso una struttura privata.

Il device più frequentemente utilizzato è stato l'Amplatzer (76/84); 8 procedure sono state effettuate con il device Watchman. Tutti i pazienti erano portatori di fibrillazione atriale cronica o persistente da almeno 3 mesi, un CHA2DS2 score medio di 3.8 e controindicazioni alla terapia-anticoagulante orale nel 76,2% dei casi (64/84). Si sono verificate complicanze in 8 procedure su 84 (2 tamponamenti cardiaci, 1 lacerazione della vena iliaca, 1 ematoma inguinale, 1 IMA STEMI, 2 dislocazioni di device, 1 emorragia dell'arteria iliaca, 1 impossibilità a posizionare il device): tra queste complicanze, 2 hanno richiesto un trattamento chirurgico, di cui uno in emergenza ed uno in seconda giornata.

	N PROC 2010/ 2012	DEVICE	CHADS₂ MEDIO	FA	CONTRO INDI TAO	COMPLICANZE
AOU PR/AO RE	12	Amplatzer	4	si	12/12	1/12 (tamponamento cardiaco)
AUSL MO	9	Amplatzer	3	si	9/9	1/9 (impossibile posizionare device)
AUSL BO	6	Watchman	5	si	6/6	1/6 (tamponamento cardiaco)
AOU FE	8	Amplatzer	4	si	8/8	1/8 (lacerazione vena iliaca risolta con intervento chirurgico emergente)
AUSL RA	1	Amplatzer	5	si	1/1	0/1
AUSL FO	1	Watchman	3	si	1/1	0/1
MARIA CECILIA H	47	Amplatzer	3	si	29/47	5/47 (1 STEMI; 1 ematoma inguinale; 2 dislocazioni recuperate per via retrograda percutaneo + 1 emorragia dell'arteria iliaca)
TOTALE	84		3	si	64/84	8/84

Evidenze scientifiche disponibili

Quattro recenti revisioni sistematiche della letteratura^{1,2,3,4} hanno ricercato e analizzato gli studi primari pubblicati sulla CPAS, individuando complessivamente 14 studi, su complessivi 1737 pazienti:

- 1 studio clinico randomizzato controllato (RCT Protect-AF)⁵
- 12 studi osservazionali prospettici non comparativi⁶⁻¹⁷
- 1 studio osservazionale retrospettivo non comparativo¹⁸

L'unico RCT realizzato ha confrontato 437 pazienti con CHADS₂ score >1 che hanno ricevuto il device Watchman con 244 pazienti che hanno ricevuto la terapia anticoagulante orale con warfarin. Tra gli studi osservazionali, sono stati studiati 1002 pazienti nel registro multicentrico (inclusi i pazienti dell'RCT), più di 100 pazienti in cinque studi, tra 60 e 100 in tre studi e meno di 20 pazienti in sei studi.

1077 hanno ricevuto il device Watchman, 163 pazienti il device Amplatzer e 498 il PLAATO.

L'età media dei pazienti è stata 70 anni, 65% di sesso maschile e con punteggio CHADS₂ medio di 2.5. Il successo della procedura è stato ottenuto nel 93% dei casi, la mortalità periprocedurale è stata del 1.1% e del 6.2% al follow-up. Complicanze post-procedurali sono state: stroke nel 1.4% dei casi; TIA nel 2.8%; IMA nello 0.3%, embolia sistemica nello 0.6%; effusione pericardica/tamponamento nel 4.1%, sanguinamento maggiore nello 0.7% e intervento chirurgico correlato all'impianto nel 1.1% dei casi.

Sono stati prodotti sei rapporti di Health Technology Assessment:

- North East Treatment Advisory Group Gran Bretagna maggio 2012, short report di HTA¹⁹
- North East Treatment Advisory Group Gran Bretagna luglio 2010, short report di HTA²⁰
- Australia and New Zealand Horizon Scanning Group, Australia novembre 2010, short report di HTA²¹

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH Canada settembre 2010, short report²²
- National Horizon Scanning Centre Gran Bretagna febbraio 2009, short report di HTA²³
- Australia and New Zealand Horizon Scanning Group, Australia agosto 2008, short report di HTA²⁴

Quattro linee-guida forniscono raccomandazioni in merito all'intervento di CPAS:

- 2012 Documento di posizione GISE sui requisiti di processo diagnostico ed interventistico riferiti al trattamento della chiusura dell'auricola sinistra in pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare.²⁵
- 2012 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, nella quale la CPAS può essere considerata nei pazienti ad alto rischio di stroke e controindicazioni alla TAO a lungo termine (Classe IIb, livello di evidenza B)²⁶
- Guidance 349 del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), giugno 2010²⁷
- SPREAD 2012 (VII edizione)- capitolo della prevenzione secondaria dello stroke - dove si ritiene che la chiusura dell'auricola sinistra per via percutanea possa essere considerata solo nei casi con fibrillazione atriale a elevato rischio trombo embolico e controindicazione assoluta alla ripresa della TAO (sintesi 12-14)²⁸

Quattro studi, di cui tre relativi al device Watchman ed uno relativo al device Amplatzer Cardiac Plug, sono in corso di realizzazione:

- studio osservazionale non controllato ASAP, studio di fattibilità della protezione post procedura di CPAS con doppia antiaggregazione²⁷
- studio osservazionale non controllato EVOLVE, valutazione della nuova generazione di device Watchman²⁸
- studio randomizzato controllato PREVAIL, device Watchman vs warfarin in pazienti CHADS score ≥ 2 ²⁹
- studio randomizzato controllato AMPLATZER, device Amplatzer vs warfarin in pazienti CHADS score ≥ 2 ³⁰

Bibliografia

1. Munkholm-Larsen S, Cao C, Yan TD, Pehrson S, Dixen U. Percutaneous atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Heart*. 2012 Jun;98(12):900-7
2. Danna P, Sagone A, Proietti R, Arensi A, Viecca M, Santangeli P, Di Biase L, Natale A. New technology for prevention of embolic events in atrial fibrillation: a systematic review on percutaneous endovascular left atrial appendage closure. *G Ital Cardiol*. 2012 Sep;13(9):571-82
3. Warmuth, M. and Schumacher, I. Percutaneous left atrial appendage closure for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation . Decision Support Document 44. Ludwig Boltzmann Institut Austria 2011, http://eprints.hta.lbg.ac.at/918/1/DSD_44.pdf
4. Interventional procedure overview of percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation for the prevention of thromboembolism (IP310/2).

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2009, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11216/47574/47574.pdf>
5. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534e42.
 6. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417e24.
 7. Bayard YL, Omran H, Neuzil P, et al. PLAATO (percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention* 2010;6:220e6.
 8. Lam YY, Yip GW, Yu CM, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug for stroke prevention in atrial fibrillation: initial Asia-Pacific experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. Published Online First: 3 May 2011.
 9. Park J-W, Leithauser B, Gerk U, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) for stroke prevention in atrial fibrillation: 2-year outcomes. *J Invasive Cardiol* 2009;21:446e50.
 10. Block PC, Burstein S, Casale PN, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:594e600.
 11. Ussia GP, Mule` M, Cammalleri V, et al. Percutaneous closure of left atrial appendage to prevent embolic events in high-risk patients with chronic atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:217e22.
 12. Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1490e5.
 13. El-Chami MF, Grow P, Eilen D, et al. Clinical outcomes three years after PLAATO implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:704e7.
 14. Ussia GP, Mangiafico S, Privitera A, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation: early institutional experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7:569e72.
 15. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:9e14.
 16. Meier B, Palacios I, Windecker S, et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:417e22.
 17. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation* 2002;105:1887e9.
 18. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:700e6.
 19. Horsley W. Left atrial appendage occlusion with intracardiac device: appeal. NHS North East Treatment Advisory Group. May 2012.

20. Horsley W. Left atrial appendage occlusion with the Watchman™ device for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. NHS North East Treatment Advisory Group, appraisal report, July 2010.
21. Australia and New Zealand Horizon Scanning Group. Horizon scanning technology Prioritising summary WATCHMAN® left atrial appendage closure device November 2010
22. CADTH Health Technology Inquiry Service Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention: Clinical Benefit. Settembre 2010
23. National Horizon Scanning Centre. WATCHMAN left atrial appendage (LAA) closure device for non-valvular atrial fibrillation (AF) Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Technology Briefing. 2009
24. Australia and New Zealand Horizon Scanning Group. Horizon Scanning Technology Prioritising Summary Minimally invasive surgical treatment of atrial fibrillation August 2008
25. Berti S, Santoro G, Cremonesi A, Bedogni F, Padeletti L. Documento di posizione GISE sui requisiti di processo diagnostico ed interventistico riferiti al trattamento della chiusura dell'auricola sinistra in pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare. 2012. In press
26. 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. Camm AJ et al. Europace. 2012 Oct;14(10):1385-413.
27. Percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation for the prevention of thromboembolism (IPG349). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010
28. Linee Guida Italiane per la prevenzione e il trattamento dell'ictus cerebrale SPREAD VII edizione, 2012, <http://www.spread.it/>
29. ASA Plavix Feasibility Study With WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology (ASAP). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00851578
30. Evaluation of the Next Generation WATCHMAN LAA Closure Technology in Non-Valvular AF Patients (EVOLVE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01196897
31. Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy (PREVAIL) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01182441
32. AMPLATZER Cardiac Plug Clinical Trial. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT0118299

APPENDICE

Informazioni che dovranno essere raccolte in corso di trattamento percutaneo di chiusura dell'auricola sinistra mediante device:

- data della procedura
- dati anagrafici
- indicazioni alla procedura: prevenzione primaria evento ischemico/ prevenzione secondaria evento ischemico
- fibrillazione atriale > 3 mesi: parossistica/persistente/cronica
- CHA₂DSVASC score: valore assoluto
- Controindicazioni alla TAO: diatesi emorragica, emorragia cerebrale < 2 mesi, ulcera peptica attiva, sanguinamento recente gastrointestinale/genitourinario/respiratorio, severa insufficienza epatica o renale, ipertensione severa, allergia alla TAO, demenza, alcolismo, disturbi psichiatrici
- Esami diagnostici preprocedurali: Ecocardiografia: si/no; ECO TE: si/no; ecodoppler TSA: si/no; TC si/no
- Device: Produttore, descrizione commerciale, codice prodotto, codice repertorio, classificazione CND
- Size device: valore assoluto
- Numero device: valore assoluto
- Imbocco (mm): valore assoluto
- Larghezza (mm): valore assoluto
- Lunghezza (mm): valore assoluto
- Volume atrio sn (mm): valore assoluto
- Successo della procedura (da definire): si/no
- Terapia intraprocedura: specificare principi attivi e dosaggi
- Terapia postprocedura: specificare valore assoluto
- Complicanze intraprocedurali: IMA STEMI/IMA NSTEMI, tamponamento cardiaco/TIA/Stroke ischemico/Stroke emorragico/embolizzazione device/morte/altro da specificare.
- Complicanze intraricovero: IMA STEMI/IMA NSTEMI, tamponamento cardiaco/TIA/Stroke ischemico/Stroke emorragico/embolizzazione device/morte/altro da specificare.