

# Nuovi sistemi per la prevenzione del rischio cardioembolico in pazienti con fibrillazione atriale: una revisione sistematica della letteratura sulla chiusura percutanea dell'auricola sinistra

Paolo Danna<sup>1</sup>, Antonio Sagone<sup>1</sup>, Riccardo Proietti<sup>1</sup>, Andrea Arensi<sup>1</sup>, Maurizio Viecca<sup>1</sup>, Pasquale Santangeli<sup>2</sup>, Luigi Di Biase<sup>2</sup>, Andrea Natale<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Luigi Sacco, Milano

<sup>2</sup>Texas Cardiac Arrhythmia Institute, St. David's Medical Center, Austin, Texas, USA

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia. The mortality rate of patients with AF is doubled as compared to non-fibrillating controls. The most relevant complication of AF is a major increase in the risk of stroke. The gold standard in reducing cerebrovascular events in AF is warfarin therapy, which is not free from contraindications and limitations. The left atrial appendage (LAA) is the main source of emboli causing stroke in AF. LAA closure is a seducing approach to stroke risk reduction in AF without anticoagulation. Since 1949, heart surgeons have performed LAA closure or amputation in patients with AF. Percutaneous endovascular LAA closure is a new, less invasive, technique to reach the goal. Several devices have been used to perform this intervention, and the results of published trials are encouraging in terms of effectiveness and relative safety of this attractive technique.

In this review we examine the published trials and data on percutaneous LAA closure, with particular attention to the risks and benefits of this procedure.

**Key words.** Atrial fibrillation; Left atrial appendage closure; Stroke.

G Ital Cardiol 2012;13(9):571-582

## INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune aritmia cardiaca, con una prevalenza pari all'1-2% nella popolazione generale. L'incidenza è correlata all'età, passando da <0.5%, nella fascia 40-50 anni a 5-15% a 80 anni. Le complicanze correlate alla FA contribuiscono a raddoppiare la mortalità nei pazienti con tale aritmia<sup>1</sup>. Tra queste complicanze la più importante è l'aumento del rischio di ictus cerebri, che nei pazienti con FA non valvolare aumenta di 5 volte, mentre sale a 17 volte nei pazienti che presentino anche stenosi mitralica<sup>2</sup>. Il *gold standard* nella prevenzione del rischio di ictus è rappresentato dagli anticoagulanti orali, in particolare warfarin, per il quale è dimostrata una riduzione pari al 64%. L'aspirina è nettamente meno efficace (19%)<sup>3</sup> ed è associata ad un rischio di sanguinamenti maggiori non inferiore a warfarin<sup>4,5</sup>. Le indicazioni all'anticoagulazione con warfarin sono state recentemente riviste con l'introduzione del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score [1 punto per scompenso cardiaco, 1 per ipertensione arteriosa, 1 per diabete mellito, 1 per

vasculopatia/coronaropatia, 1 per sesso femminile, 1 per età 65-75 anni, 2 per età ≥75 anni, 2 per pregresso ictus/attacco ischemico transitorio (TIA)]<sup>6</sup>. I pazienti con un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2 sono classificati ad alto rischio di ictus (2.2% annuo, che aumenta fino al 15% se CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 9) e hanno indicazione all'anticoagulazione. Questo score sostituisce il precedente CHADS<sub>2</sub> score (1 punto per ciascun *item* fra scompenso cardiaco recente, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni, diabete mellito e 2 punti per pregresso ictus/TIA), utilizzando il quale una buona parte dei pazienti con FA veniva classificata CHADS<sub>2</sub> = 1, zona di confine tra l'indicazione all'antiaggregazione con aspirina e all'anticoagulazione con warfarin<sup>1</sup>.

Nonostante i benefici derivanti dall'anticoagulazione, il 45% dei pazienti con FA a rischio di ictus moderato o severo non assume warfarin<sup>2</sup> e la percentuale di sospensione della terapia è del 38% circa all'anno<sup>7</sup>. Numerose sono le cause di questo scenario:

- l'aumentato rischio di sanguinamento (fino al 4.2% annuo nella fascia di età >75 anni<sup>8</sup>),
- la necessità di frequente controllo dell'*international normalized ratio* (INR),
- la scarsa compliance del paziente,
- le interferenze con altri farmaci e con la dieta<sup>2</sup>.

Una revisione di studi autoptici ed ecocardiografici ha mostrato che nei pazienti con FA non valvolare la trombosi, quando presente, era localizzata a livello dell'auricola sinistra nel 91% dei casi<sup>9,10</sup>. Escludere questa appendice cardiaca dovrebbe consentire di ridurre notevolmente il rischio di ictus senza

© 2012 Il Pensiero Scientifico Editore  
Ricevuto 19.01.2012; nuova stesura 10.04.2012; accettato 11.04.2012.  
Il dr. Paolo Danna è proctor per AGA Medical. Gli altri autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Riccardo Proietti Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Luigi Sacco, Via G.B. Grassi 72, 20156 Milano  
e-mail: riccardoproietti6@gmail.com

## CHIAVE DI LETTURA

**Ragionevoli certezze.** La fibrillazione atriale è la più comune aritmia cardiaca ed è associata ad un'aumentata incidenza di ictus cerebrali. Il *gold standard* nella prevenzione degli eventi cerebrovascolari è rappresentato dagli anticoagulanti orali; warfarin, il più importante di questa classe di farmaci, riduce il rischio di ictus del 64%.

**Questioni aperte.** Studi autoptici indicano come il 90% dei trombi che causano ictus in fibrillazione atriale non valvolare risieda all'interno dell'auricola sinistra. Fin dal 1949 i cardiocirurghi hanno praticato la rescissione o la chiusura di questa appendice cardiaca con l'intenzione di ridurre il rischio di ictus. Da pochi anni sono disponibili dispositivi per eseguire la chiusura di auricola per via endovascolare, un approccio decisamente meno invasivo. Sono stati condotti studi su pazienti selezionati per testare l'efficacia di questi dispositivi. In uno di questi il dispositivo Watchman si sarebbe dimostrato non inferiore vs warfarin nella prevenzione del rischio di ictus. I trial condotti sugli altri occlusori di auricola non arrivano a questa conclusione, ma indicano comunque una buona riduzione del rischio di ictus rispetto ad una popolazione non trattata. Tuttavia, in tutti gli studi pubblicati l'incidenza di complicanze legate all'intervento non è trascurabile.

**Le ipotesi.** In considerazione del rischio di eventi avversi associati alla procedura di chiusura percutanea dell'auricola sinistra, questo tipo di intervento viene attualmente proposto solo a pazienti selezionati e, nella maggior parte dei casi, con controindicazione all'uso di dicumarolici. Studi su campioni più ampi sono necessari per stabilire in maniera definitiva se la chiusura percutanea dell'auricola sinistra sia una valida soluzione per ridurre il rischio di ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

ausilio di anticoagulanti, prospettiva interessante per quei pazienti che presentino una controindicazione all'assunzione di warfarin. Un'idea non nuova, considerando che la prima rescissione chirurgica di auricola fu eseguita da Maden nel 1949<sup>9</sup>.

Negli ultimi 10 anni sono stati sviluppati alcuni dispositivi per realizzare l'occlusione dell'auricola sinistra in maniera meno invasiva, utilizzando l'approccio endovascolare. Scopo di questo lavoro è una revisione sistematica dei risultati riportati in letteratura su questi dispositivi.

## METODO DI RACCOLTA DEI DATI

Abbiamo eseguito la nostra ricerca in letteratura utilizzando i motori PubMed, Embase e Cochrane. Per ognuna delle banche

dati abbiamo eseguito due ricerche, una con le parole "*left atrial appendage closure*" e una con "*left atrial appendage occlusion*". PubMed suggerisce questi due termini di ricerca automaticamente quando si inizia ad inserirli nella casella della *query*. Con Embase questo non è successo, quindi abbiamo inserito tra virgolette "*left atrial appendage*" e, a parte, la parola *closure* (e successivamente *occlusion*). Ciò ha consentito di ridurre il numero di risultati, eliminando parte degli articoli non pertinenti. Per Cochrane sono state inserite le *query* senza alcuna virgoletta. La ricerca così condotta ha generato i seguenti risultati:

- 123 PubMed *left atrial appendage closure*,
- 156 PubMed *left atrial appendage occlusion*,
- 176 Embase "*left atrial appendage*" *closure*,
- 423 Embase "*left atrial appendage*" *occlusion*,
- 3 Cochrane *left atrial appendage closure*,
- 4 Cochrane *left atrial appendage occlusion*.

Sono stati deduplicati i risultati ed è stata limitata la data di pubblicazione a partire dal 2000, ottenendo 466 record. Sulla base dell'abstract sono stati esclusi 293 lavori e abbiamo selezionato 71 record di cui abbiamo visionato il *full text*. Di questi, 40 fra editoriali, corrispondenze tra autori e commenti, 18 rassegne, 1 trial randomizzato, 11 prospettici e 1 retrospettivo.

La Figura 1 schematizza il percorso seguito nella scelta dei lavori.

## INDICAZIONI ALLA CHIUSURA PERCUTANEA DELL'AURICOLA SINISTRA

Le linee guida sul trattamento della FA della Società Europea di Cardiologia<sup>1</sup> non codificano un'indicazione alla chiusura dell'auricola sinistra, ma suggeriscono che "[...] pazienti con controindicazioni alla terapia anticoagulante cronica potrebbero essere candidati alla chiusura dell'auricola sinistra [...]".

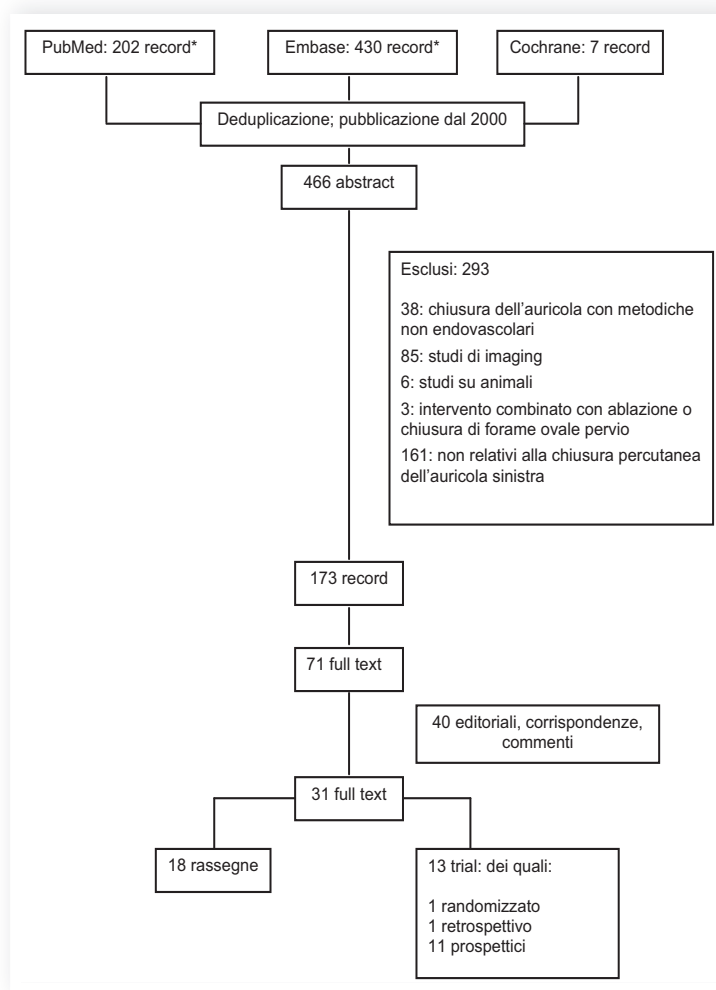
Lo UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) suggerisce la chiusura percutanea dell'auricola sinistra per i pazienti con FA non valvolare ad elevato rischio tromboembolico (CHADS<sub>2</sub> ≥2) non candidabili alla terapia con warfarin<sup>11</sup>.

La chiusura percutanea dell'auricola sinistra viene effettuata in pazienti con FA non valvolare. Attualmente vengono esclusi pazienti con FA valvolare, in quanto solo il 57% dei trombi che causano ictus in questa classe di pazienti origina nell'auricola sinistra<sup>9</sup>.

## SCREENING DEI PAZIENTI PRIMA DELL'INTERVENTO

La forma e le dimensioni dell'auricola sinistra sono estremamente variabili. Una valutazione ecografica transesofagea preoperatoria è necessaria quindi per analizzarne le caratteristiche. In base al tipo di dispositivo utilizzato, la forma e il diametro dell'ostio, la profondità dell'auricola, la presenza di un colletto di forma e dimensioni ben precise sono requisiti fondamentali per consentire il posizionamento degli occlusori di auricola. Ogni dispositivo viene prodotto in molteplici dimensioni proprio per consentire di occludere la maggior parte delle aurole.

Il dispositivo scelto deve possedere un diametro maggiore di quello dell'ostio e del colletto dell'auricola (in misura variabile in base al tipo di dispositivo utilizzato), caratteristica definita "*oversizing*". È importante sottolineare che l'ingresso dell'auricola non sempre è di forma circolare, mentre i dispositivi rigidi sono perfettamente rotondi. Questo significa che l'eco-



**Figura 1.** Schema riassuntivo della ricerca dei lavori.  
\*record dopo deduplicazione delle ricerche “left atrial appendage closure” e “left atrial appendage occlusion”.

cardiogramma transesofageo deve valutare l'auricola in diverse proiezioni in modo da avere una misurazione accurata di tutti i diametri. Nel caso in cui vi sia discrepanza tra di essi, per esempio per una forma ellittica dell'ostio, si sceglierà un dispositivo adatto per il diametro medio. L'*oversizing* consente non solo di favorire la ritenzione del dispositivo nell'auricola, prevenendone l'embolizzazione, ma anche di compensare forme non perfettamente rotonde dell'auricola, impedendo che rimangano comunicazioni con l'atrio per mancanza di contatto tra il dispositivo e il colletto dell'auricola. Per maggior sicurezza è comunque consigliabile ripetere le misurazioni con la fluoroscopia e l'ecocardiogramma transesofageo durante la procedura e monitorare comunque la conformazione del dispositivo alla struttura dell'auricola.

L'ecocardiografia transesofagea (sia pre- che intraoperatoria) viene anche utilizzata per analizzare la forma del setto interatriale, consentendo in tal modo di programmare la via migliore per eseguire la puntura transtettale necessaria all'intervento.

La valutazione preoperatoria viene completata da esami ematochimici di routine, tra i quali la funzionalità renale per l'impiego di mezzi di contrasto iodati durante la procedura.

Vengono considerati arruolabili per la chiusura percutanea dell'auricola pazienti affetti da FA permanente o parossistica non valvolare. La procedura è controindicata in caso di impossibilità di eseguire una puntura transtettale o in presenza di

trombi endocavitari, in particolare dell'auricola sinistra, per il rischio di distaccare emboli che potrebbero causare ictus, una complicazione prevenibile con una valutazione ecocardiografica transesofagea preintervento. In caso di presenza di trombi si può tentare di lisarli (in genere con eparina a basso peso molecolare) per eseguire successivamente la chiusura d'auricola, previo nuovo controllo ecocardiografico che confermi la completa risoluzione del trombo.

## DISPOSITIVI PER LA CHIUSURA ENDOVASCOLARE DELL'AURICOLA SINISTRA

PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion) è stato il primo dispositivo realizzato per la chiusura percutanea d'auricola ed è stato disponibile dal 2001 fino al 2007, anno in cui ev3 Endovascular ne ha interrotto la produzione per ragioni economiche<sup>12</sup>. Con tale dispositivo è stata eseguita la prima chiusura percutanea di auricola sinistra nell'uomo, il 30 agosto 2001 ad opera di Horst Sievert in Germania<sup>13</sup>. PLAATO è costituito da una gabbia autoespandibile in lega metallica a memoria di forma (nitinolo) rivestita da una membrana impermeabile di politetrafluoroetilene (ePTFE), che va alloggiata all'interno del colletto dell'auricola, isolando funzionalmente la cavità di questa appendice dal resto dell'atrio<sup>14</sup>(Figura 2A). Pri-

ma della procedura di chiusura si somministra un carico di aspirina e clopidogrel; dopo l'impianto il paziente prosegue l'assunzione della sola aspirina per tutta la vita<sup>15</sup>.

Dal 2002 è stato ampiamente utilizzato il Watchman LAA System di Atritech Inc. La struttura portante è ancora di nitinolo, rivestita da polietilene permeabile (Figura 2B). Quest'ultima caratteristica richiede che dopo l'impianto venga somministrato warfarin per 6 settimane e successivamente venga instaurata una doppia antiaggregazione con aspirina + clopidogrel per coprire i primi 6 mesi dopo l'esclusione d'auricola<sup>16,17</sup>.

Sulla base dei primi risultati ottenuti con PLAATO e Watchman, alcuni autori sperimentarono la possibilità di eseguire la chiusura d'auricola con i dispositivi Amplatzer di AGA Medical progettati per la chiusura dei difetti settali atriali e ventricolari<sup>18</sup>. Da pochi anni l'azienda ha introdotto un dispositivo occludente dedicato per l'auricola, noto come Amplatzer Cardiac Plug (ACP). La gabbia in nitinolo che lo compone è distinta funzionalmente in due parti distinte, una chiamata lobo, deputata al fissaggio del dispositivo nel colletto dell'auricola, ed una chiamata disco, responsabile della chiusura dell'ostio dell'auricola. Sia il lobo che il disco ospitano un *patch* di Dacron<sup>19</sup> (Figura 2C). Il produttore consiglia l'assunzione di aspirina e clopidogrel per almeno 1 mese dopo l'impianto e, successivamente, almeno 5 mesi di sola aspirina<sup>20</sup>.

Un quarto dispositivo è il Transcatheter Patch (TP) di Custom Medical Devices. Si tratta di un dispositivo radicalmente diverso rispetto a quelli finora descritti, essendo composto da un pallone che va gonfiato all'interno dell'auricola, garantendo in tal modo la sua occlusione (Figura 2D). La struttura soft di TP dovrebbe garantire una minore aggressività (e quindi una riduzione delle complicanze) rispetto ai dispositivi rigidi, ma sono pochi i casi in cui è stato usato e mancano sperimentazioni su un ampio gruppo di pazienti<sup>17</sup>.

Le terapie antitrombotiche indicate per ogni dispositivo sono necessarie per prevenire la formazione di trombi sull'occlu-

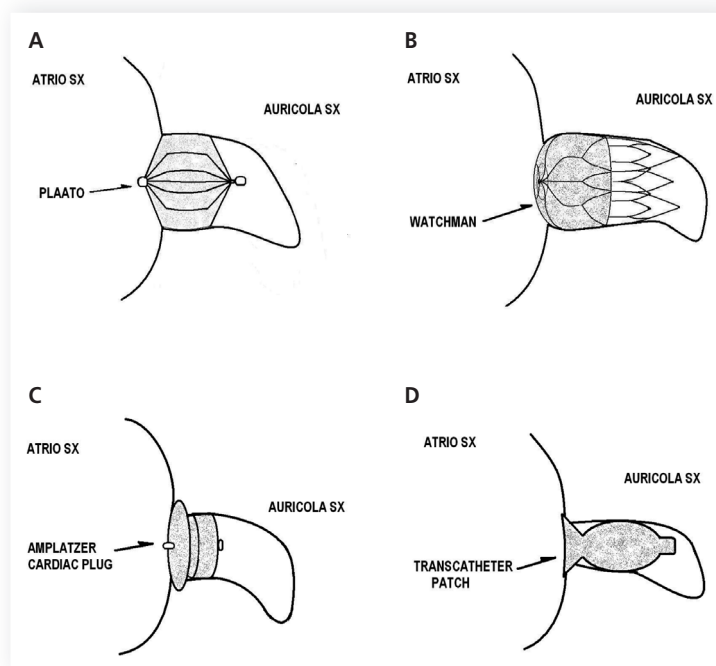
sore d'auricola finché questo non sia completamente endotelizzato. La Tabella 1 riassume le profilassi antitrombotiche consigliate dai produttori.

## PROCEDURA DI CHIUSURA CON I DISPOSITIVI ENDOVASCOLARI

La procedura si esegue in sala di emodinamica, con paziente preferibilmente in anestesia generale. In alternativa è possibile effettuare la procedura in sedazione cosciente.

L'approccio vascolare di scelta è quello venoso femorale destro. Si utilizza un set commerciale per la puntura del setto interatriale (ad es. St. Jude) e si procede sotto guida radiologica alla puntura della fossa ovale. Il sito di puntura del setto per l'occlusione dell'auricola sinistra (struttura anteriore e craniale) preferibilmente va eseguito in sede inferiore (proiezione longitudinale bicavale) e possibilmente un po' posteriore (proiezione trasversale a livello della valvola aortica).

Una volta confermata con le usuali metodiche l'entrata in atrio sinistro si procede all'individuazione della posizione dell'auricola. Un'iniezione manuale di 10 ml di mezzo di contrasto in proiezione antero-posteriore in molti casi delinea la posizione dell'auricola (Figura 3). Con l'ecocardiogramma transesofageo si determinano intanto le dimensioni dell'auricola (gli autori tendono ad utilizzare maggiormente le misure ecografiche, in genere più affidabili, rispetto a quelle angiografiche). Determinata la misura dell'auricola è possibile scegliere il dispositivo da utilizzare con un *oversizing* di 2.4 mm o seguendo le tabelle incluse nelle istruzioni per l'uso; scelto il dispositivo si sostituisce all'introduttore transettale l'introduttore preformato di dimensioni adatte al dispositivo scelto. È del tutto raccomandabile non eseguire questo cambio (da effettuare su guida da cambio *superstiff* con punta *floppy* corta, di 2-3 cm) posizionando l'estremità della guida non in auricola ma in vena polmonare superiore sinistra. Il percorso anatomico risulta così

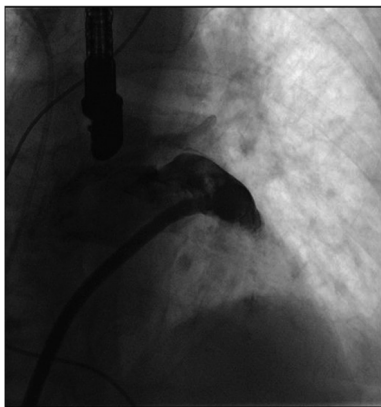


**Figura 2.** Rappresentazione schematica dei dispositivi PLAATO (A), Watchman (B), Amplatzer Cardiac Plug (C) e Transcatheter Patch (D).

**Tabella 1.** Raccomandazioni sulle modalità di profilassi antitrombotica nella chiusura percutanea dell'auricola sinistra.

Dispositivo	Modalità di somministrazione di agenti antitrombotici
PLAATO	Prima della procedura: ASA 600 mg/die + clopidogrel 150 mg/die a partire da 48h prima. Dopo la procedura: ASA 300 mg/die (+ clopidogrel 75 mg/die per 4-6 settimane in alcuni centri) <sup>15</sup> .
Watchman	Dopo la procedura: dicumarolici per almeno 6 settimane (INR 2-3; interrompibile solo dopo verifica ecografica transesofagea dell'avvenuta endotelizzazione ed assenza di <i>leak</i> residui). Successivamente ASA 100-300 mg/die + clopidogrel 75 mg/die fino a 6 mesi dopo l'intervento e quindi proseguire con sola ASA <sup>16</sup> .
Amplatzer Cardiac Plug	Prima della procedura: ASA 300 mg + clopidogrel 300 mg. Dopo la procedura: almeno 1 mese ASA 100-300 mg/die + clopidogrel 75 mg/die; successivamente almeno 5 mesi con ASA 100-300 mg/die <sup>20</sup> .
Transcatheter Patch	Dopo la procedura: ASA 300 mg/die <sup>39</sup> .
LARIAT	Nessuna terapia specifica richiesta <sup>40</sup> .

ASA, aspirina; INR, international normalized ratio.



**Figura 3.** Visualizzazione dell'auricola sinistra in fluoroscopia.

maggiormente lineare e si evita il pericolo di perforare l'auricola, struttura delicata, con la guida rigida nel corso delle manovre di cambio.

Quando l'introduttore adatto al dispositivo è in atrio sinistro l'operatore lo può guidare con prudenza, sulla scorta del *roadmap* fornito dall'angiografia prima effettuata, all'imbocco dell'auricola. È prudente, ma non essenziale, "proteggere" la parte distale dell'introduttore con un catetere *pigtail* che lo rende traumatico. Partendo dalla vena polmonare superiore sinistra, una retrazione dell'introduttore ne sposta la punta caudalmente ed una rotazione antioraria la sposta ventralmente, permettendo l'entrata nell'auricola sinistra, che viene confermata all'ecocardiogramma transesofageo. Con attenzione scrupolosa all'eliminazione delle bolle d'aria si prepara il dispositivo da introdurre e lo si inserisce nell'introduttore; in questa fase è utile che l'introduttore sia pieno di mezzo di contrasto, che permette l'identificazione di eventuali bolle residue.

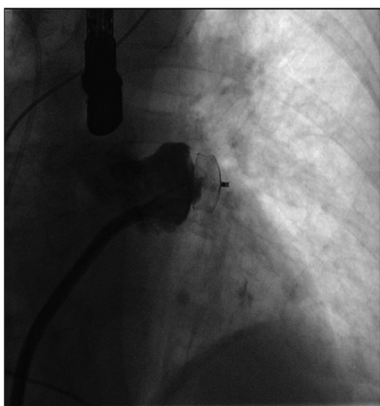
Nel caso di dispositivo ACP il lobo del *device* va rilasciato all'interno dell'ostio dell'auricola, in modo da poter far presa sull'auricola stessa. La posizione va controllata all'ecocardiogramma transesofageo con particolare riferimento all'arteria circonflexa, che deve essere chiaramente prossimale rispetto al lobo. Idealmente tutta la circonferenza del lobo deve essere a contatto con il tessuto auricolare; il lobo deve assumere la caratteristica conformazione "a ruota di camion". Il dispositivo va rilasciato tenendo fermo il cavo di *delivery* e retraendo con

cautela l'introduttore. In caso di rilascio non ottimale del lobo l'operatore può retrainarlo fino alla conformazione "a pallina" e ruotare o riposizionare con cautela l'introduttore per cercare una posizione migliore. La proiezione angiografica più adatta per queste manovre nell'esperienza degli autori è una craniale destra 30/30 o 40/30. Una volta ottenuto un posizionamento soddisfacente del lobo è possibile rilasciare il disco che si deve posizionare idealmente a coprire tutto l'ostio auricolare. Il disco deve mantenere il proprio diametro nominale (al contrario del lobo, non deve essere deformato o compresso da strutture cardiache), non deve essere a contatto diretto con il lobo (assicurando in tal modo un effetto di trazione sugli uncini che ancorano il lobo all'interno dell'auricola) e non deve interferire con le strutture circostanti, in particolar modo la vena polmonare superiore sinistra in senso craniale ed il lembo anteriore della mitrale in direzione caudale. Questi dettagli sono ben valutabili con una integrazione delle informazioni dell'angiografia e dell'ecocardiografia transesofagea.

Si passa poi ad effettuare la prova di trazione. Si retrae di 10-15 mm l'introduttore solidale con il cavo di rilascio tramite l'adattatore a vite e si osserva il disco assumere una conformazione "a disco volante". Se il paziente è in ritmo sinusale si osserva una deformazione del disco che si allunga e si accorcia in sincronia col battito cardiaco. Si lascia il disco in trazione per 1-3 min; in caso di stabilità del dispositivo è possibile passare al rilascio, che si effettua con rotazione antioraria ripetuta (6-7 giri completi) del cavo di *delivery*. Si completa la procedura con una angiografia a mano di 10 ml che conferma il posizionamento (Figura 4) e la buona chiusura dell'auricola (Figura 5).

PLAATO non viene più commercializzato, ma il suo posizionamento veniva effettuato con modalità simili a quelle descritte. Anche l'impianto di Watchman (Figura 6) si effettua con una procedura che, a parte alcuni dettagli, non si discosta molto da quanto descritto per l'ACP. TP, non essendo costituito da materiali a memoria di forma, richiede un gonfiaggio attivo per andare a parete ed occludere l'auricola.

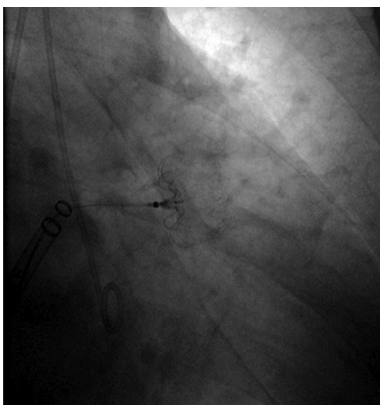
Come illustrato, la procedura può essere guidata con diverse modalità di imaging: fluoroscopia, ecocardiografia transesofagea (bidimensionale o, eventualmente, anche con immagini in tempo reale tridimensionali) e anche ecografia intracardiaca (ICE). La fluoroscopia rappresenta l'imaging di riferimento. Solo per il dispositivo TP sono documentati casi in cui la procedura di dispiegamento del *device* è stata eseguita sotto sola



**Figura 4.** Ultima iniezione di mezzo di contrasto per verificare l'assenza di *leak* periprotetici prima del rilascio definitivo del dispositivo Amplatzer Cardiac Plug.



**Figura 5.** Immagine fluoroscopica di Amplatzer Cardiac Plug *in situ* al termine della procedura di posizionamento.



**Figura 6.** Immagine fluoroscopica del dispositivo Watchman in auricola sinistra.

guida ecocardiografica. In genere le metodiche ultrasonografiche sono utilizzate come complemento alla fluoroscopia e non sarebbero strettamente indispensabili per il completamento dell'intervento. La procedura risulta però molto più agevole per la possibilità di ottenere un miglior posizionamento del dispositivo e, soprattutto, verificare intraoperatoriamente la completa esclusione dell'auricola, assicurandosi mediante flussimetria

Doppler che non vi siano shunt residui intorno al dispositivo. L'ecocardiografia consente inoltre di ridurre l'impiego di mezzo di contrasto e il tempo di fluoroscopia, con beneficio facilmente intuibile per il paziente.

Dato che tutta la procedura può durare fino a 60-90 min, in caso di impiego dell'ecocardiografia transesofagea ci si avvale in genere dell'anestesia generale intraoperatoria per ridurre il disagio per il paziente e il rischio di una polmonite da aspirazione causata dalla presenza della sonda intraesofagea<sup>21</sup>. L'ICE può invece essere utilizzata in sola anestesia locale, ma necessita di particolari accorgimenti. La posizione della sonda intracardiaca nell'atrio destro (classicamente impiegata nelle procedure di ablazione e di intervento sul setto interatriale) non consente infatti di visualizzare adeguatamente l'auricola sinistra<sup>22</sup>. Immagini nettamente migliori vengono ottenute posizionando la sonda nel tratto di efflusso del ventricolo destro, nel seno coronarico o nell'atrio sinistro. Se impiegata in questa maniera, l'ICE può rappresentare una valida alternativa all'ecocardiografia transesofagea<sup>21-24</sup>. Alcuni autori<sup>25</sup> hanno suggerito che un impiego più ampio di quest'ultima metodica di imaging potrebbe ridurre la durata e la morbilità della procedura.

#### Metodi alternativi per la chiusura percutanea dell'auricola sinistra

La chiusura d'auricola con metodica LARIAT è una procedura ibrida che associa un accesso endocardico ad uno epicardico. Per via transtettale si procede al posizionamento di un magnete all'interno dell'auricola, mentre parallelamente si posiziona un catetere con punta magnetica a livello pericardico per via percutanea. Una volta ottenuto l'ingaggio dei due magneti, si utilizza il percorso creato per far scivolare una sutura a *loop* intorno all'origine dell'auricola. Diversamente dagli occlusori con esclusivo posizionamento endovascolare, questa metodica non richiede terapie antitrombotiche dopo la procedura<sup>26</sup> (Tabella 1).

#### RISULTATI DEI TRIAL CLINICI (Tabella 2)<sup>12,15,16,18,27-36</sup>

##### PLAATO

PLAATO ha beneficiato di numerosi studi. Nel 2002 è stato pubblicato lo studio di Sievert et al.<sup>27</sup> che ha eseguito una valutazione circa la fattibilità dell'impianto di PLAATO e sulle complicanze associate alla procedura. Quindici pazienti ricevettero con successo il dispositivo, anche se in uno furono necessari due tentativi a distanza di 1 mese. Il primo tentativo causò un emopericardio che richiese una pericardiocentesi; il secondo tentativo fu completato con successo e senza complicanze. Il follow-up fu breve (1 mese in media) e finalizzato solo ad accertare la sicurezza della tecnica.

Lo studio multicentrico di fattibilità del 2005, di Ostermayer et al.<sup>15</sup>, è uno studio prospettico multicentrico non randomizzato che ha arruolato 111 pazienti con controindicazione ad assunzione di warfarin e uno o più fattori di rischio per ictus, con un'età media di 71 ± 9 anni. PLAATO venne impiantato con successo in 108 pazienti (97.3%); 3 soggetti non ricevettero il dispositivo per trombo in auricola (n = 1), perforazione di arteria femorale durante la realizzazione dell'accesso venoso (n = 1) ed emopericardio tamponante insorto subito dopo la puntura transtettale (n = 1). Quest'ultimo paziente è deceduto successivamente per una verosimile emorragia cerebrale da anticoagulanti, iniziati per sviluppo di trombosi venosa profonda durante la degenza ospedaliera.

**Tabella 2.** Schema riassuntivo degli studi pubblicati su PLAATO, Watchman, Amplatzer Cardiac Plug (ACP), Transcatheter Patch (TP) e LARIAT.

Dispositivo	Studio	Anno	N. pazienti	CHADS <sub>2</sub>	Successo (%)	Follow-up medio	Conclusioni	Complicanze
PLAATO	Sievert et al. <sup>27</sup>	2002	15	NR	100	1 mese	Procedura sicura	Emopericardio (1 caso)
	Ostermayer et al. <sup>15</sup>	2005	111	≥1 Europa ≥2 USA medio 2.5	97.3	9.8 mesi	Rischio di ictus -65%	5 pazienti con complicanze maggiori 7 pazienti con complicanze severe
	Bayard et al. <sup>12a</sup>	2007	291	NR	-	290 pazienti-anno	Rischio di ictus -54%	Tamponamento/versamento pericardico (3.4%), trombi sul dispositivo (1%)
	Block et al. <sup>28</sup>	2009	64	≥2 medio 2.6	95.3	fino a 5 anni (media 3.75)	Rischio di ictus -42%	1 tamponamento pericardico
	Park et al. <sup>29</sup>	2009	73	medio 2.52	97.3	24 mesi	Nessun ictus (contro i 7 previsti)	1 decesso per embolizzazione di dispositivo, 1 emopericardio non tamponante, 1 ictus periprocedurale
	Ussia et al. <sup>30</sup>	2009	20	medio 3	90	40 mesi	Nessun ictus (rischio previsto 6.4%)	1 emopericardio tamponante
	Bayard et al. <sup>31</sup>	2010	180	≥2 medio 3.1	90	9.6 mesi	Rischio di ictus -65%	16 complicanze maggiori in 12 pazienti
Watchman	Sick et al. <sup>32</sup>	2007	75	≥1 medio 1.8	88	24 mesi	Nessun ictus (previsto 1.9%)	Embolizzazioni di dispositivo (2 su 66 impianti), formazione di trombi (n=4), emopericardio tamponante (n=2) e non tamponante (n=3)
	PROTECT AF <sup>16</sup>	2009	449 (braccio Watchman)	≥1 medio 2.2	91	18 mesi	Non inferiorità vs warfarin	Eventi di sicurezza più frequenti con Watchman che con warfarin
Amplatzer ASD Occluder	Meier et al. <sup>18</sup>	2003	16	NR	93.75	4 mesi	Procedura molto più semplice di PLAATO; nessun ictus in un follow-up di 5 pazienti-anno	1 embolizzazione di dispositivo
ACP	Park et al. <sup>33</sup>	2010	137	NR	96	-	Procedura fattibile nella maggior parte dei casi	Complicanze gravi nel 7% dei casi
	Lam et al. <sup>34</sup>	2012	20	≥1 medio 2.3	95	12.7 mesi	Nessun ictus (previsto 5.3% annuo)	Transitoria ischemia miocardica da embolismo coronarico (n=1); lesioni causate dall'ecocardiografia transesofagea (n=1)
TP	Toumanides et al. <sup>35</sup>	2011	20	≥3	85	Almeno 1 anno	Nessun ictus	1 occlusione non completa 1 formazione di trombo
LARIAT	Bartus et al. <sup>36</sup>	2011	13	≥1	92.3	-	Procedura sicura	1 emopericardio non tamponante 1 toracosopia per completare l'intervento a causa di pectus excavatum jet residuo in 2 pazienti su 6 esaminati al controllo ecografico di 60 giorni

NR, non riportato.

<sup>a</sup>valutazione complessiva dello studio di Ostermayer et al.<sup>15</sup> (2005) e Bayard et al.<sup>31</sup> (2010). Lo studio di Bayard et al.<sup>31</sup> (2010) è relativo a procedure eseguite tra il 2003 e il 2005, quindi i dati erano già a disposizione dell'autore quando venne pubblicato l'articolo nel 2007<sup>12</sup>.

Nello studio si nota come PLAATO tenda a lasciare *leak* residui periprotetici (visualizzabili con ecocardiogramma transesofageo e fluoroscopia), indice di una comunicazione ancora pervia tra auricola ed atrio. Ostermayer et al.<sup>15</sup> intesero come "occlusione d'auricola" l'assenza o la presenza di *leak* in tracce (pari a 94 pazienti) o la presenza di *leak* di grado lieve (14 pazienti).

Si verificarono 7 complicanze maggiori in 5 pazienti (2 ictus, 1 necessità di intervento chirurgico correlato alla procedura e 4 morti intraospedaliere). Si verificarono 9 complicanze severe correlate alla procedura in 7 pazienti: 1 versamento pleurico, 1 insufficienza respiratoria, 2 versamenti pericardici, 2 tamponamenti cardiaci, 1 emotorace, 1 trombosi venosa profonda, 1 paralisi del plesso brachiale. Furono necessarie 4 pericardiocentesi.

Il follow-up medio fu di 9.8 mesi. Il rischio di ictus calcolato secondo il CHADS<sub>2</sub> score era del 6.3% annuo, mentre fu osservata un'incidenza del 2.2%, pari ad una riduzione relativa del 65%. Da tale computo risultano però esclusi 3 TIA verificatisi in 2 pazienti.

Un'analisi complessiva dello studio multicentrico di fattibilità e del registro europeo PLAATO<sup>12</sup> copre in totale quasi 300 pazienti e indica una riduzione del rischio calcolato annuale di ictus pari al 54% in un follow-up di più di 290 pazienti-anno. Tra le complicanze viene riportata la formazione di trombi sul dispositivo, risoltasi in un periodo di 3-6 mesi di doppia antiaggregazione o eparina a basso peso molecolare. Si trattò di una complicanza rara (soltanto 1% dei dispositivi) e nessuno di questi pazienti ebbe ictus. È importante sottolineare che si sono invece verificati ictus in pazienti con occlusione completa nello studio multicentrico di fattibilità, in totale assenza di trombi, confermando come l'eziologia degli ictus in FA riconosca sorgenti di emboli diverse dall'auricola sinistra.

Nel 2009 Block et al.<sup>28</sup> hanno pubblicato gli outcome a 5 anni di un sottogruppo del registro PLAATO, che indica una riduzione del rischio di ictus del 42% rispetto a quanto previsto con il CHADS<sub>2</sub> score. In questo caso l'outcome ha incluso anche i TIA come evento cerebrovascolare. Durante il follow-up fu dimostrato un peggioramento del grado di *leak* in alcuni pazienti, anche se ciò si verificò solo in 1 dei 7 pazienti che subirono ictus/TIA e che furono studiati con ecocardiografia transesofagea dopo la procedura.

Lo stesso anno Park et al.<sup>29</sup> hanno pubblicato i risultati di una sperimentazione condotta su 73 pazienti trattati con PLAATO; 71 ricevettero l'occlusore con successo. Si verificò un decesso per embolizzazione di dispositivo e un altro paziente fu operato per evitare l'embolizzazione; ci fu 1 caso di emopericardio e 1 ictus minore periprocedurale. In un follow-up di 2 anni non si registrarono ictus, contro i 7 previsti. Anche in questo studio è stata dimostrata la presenza di flusso residuo periprotetico in 12 pazienti.

Nel 2009 Ussia et al.<sup>30</sup> hanno riportato uno studio condotto su 20 pazienti con elevato rischio tromboembolico (CHADS<sub>2</sub> 3 ± 1.2 e 60% dei pazienti con pregresso ictus) e controindicazione a warfarin. Diciotto di loro ricevettero PLAATO; in 2 casi non fu possibile impiantare l'occlusore per particolarità anatomiche dell'auricola. Si registrò 1 emopericardio che richiese l'esecuzione di pericardiocentesi e nel corso di un follow-up di 40 ± 10 mesi non si verificarono eventi embolici contro un rischio previsto di ictus del 6.4%.

In uno studio pubblicato nel 2010 Bayard et al.<sup>31</sup> hanno arruolato 180 pazienti con elevato rischio tromboembolico e con-

troindicazione a warfarin; 162 soggetti (90%) furono impiantati con successo; in 14 casi non fu possibile per particolarità anatomiche, 2 per impossibile accesso all'auricola sinistra, 1 per complicanze della puntura transettale, 1 per instabilità del dispositivo; 140 pazienti furono esaminati a 2 mesi mediante ecocardiografia transesofagea; l'esame attestò l'efficacia della procedura sostenuta (*leak* periprotetici assenti o lievi) in 129 di questi pazienti (90%). Complessivamente il follow-up fu di 9.6 ± 6.9 mesi. Includendo questo periodo nell'analisi degli outcome si registrarono 16 complicanze maggiori in 12 pazienti: 3 ictus, 6 tamponamenti cardiaci, 2 morti correlate alla procedura e 5 non correlate. Sono segnalati 5 ulteriori casi di emopericardio che non hanno richiesto alcun trattamento. Registrati anche 1 caso di formazione di trombo sull'occlusore (risolto con somministrazione di eparina a basso peso molecolare) e 1 embolizzazione di dispositivo (rimosso per via transcatetere senza complicanze). Gli ictus riportati corrispondono ad un'incidenza del 2.3%, pari ad una riduzione del 65% rispetto al rischio previsto secondo il CHADS<sub>2</sub> score.

### Watchman

Watchman vanta a proprio favore uno studio randomizzato di non inferiorità dispositivo vs warfarin, il PROTECT AF<sup>16,37</sup>. Il trial ha arruolato 707 pazienti tra il 2005 e il 2008, di cui 463 assegnati alla chiusura di auricola e 244 al braccio di controllo, in terapia con warfarin. Furono esclusi pazienti con controindicazione a warfarin. Il dispositivo venne impiantato con successo in 408 casi (91%). Si registrarono anche in questo trial casi di emopericardio grave richiedente pericardiocentesi (4.8%), embolizzazione di dispositivo (3 casi, pari allo 0.6%); 2 dei dispositivi embolizzati necessitarono un intervento chirurgico per la rimozione. Raro (1.1%), ma riportato, l'ictus intraprocedurale legato alla partenza di emboli d'aria dal dispositivo durante il suo dispiegamento al di fuori del catetere di posizionamento.

Il warfarin poteva essere sospeso nel braccio Watchman del trial previa verifica dell'assenza di flussi periprotetici residui (o comunque la presenza di *leak* di minima entità). L'86% dei pazienti impiantati raggiunse questo *target* dopo le canoniche 6 settimane di anticoagulante e il 92% dopo 6 mesi.

Il follow-up fu 18 ± 10 mesi. L'analisi dell'endpoint composito di ictus (ischemico ed emorragico), morte cardiovascolare o non spiegata, embolismi sistemici, permise di concludere per la non inferiorità del dispositivo vs warfarin.

L'incidenza di ictus ischemico in realtà fu complessivamente maggiore nel braccio Watchman; a ciò contribuirono 5 ictus da embolismo d'aria durante la procedura (su 15 complessivi). Superato il periodo perioperatorio, l'incidenza fu infatti 1.3%/anno per Watchman e 1.6%/anno per warfarin. In entrambi i gruppi, ove reperibile la misurazione dell'INR, gli ictus ischemici si verificarono in coincidenza con valori di INR subterapeutici. In uno degli ictus dei pazienti trattati con Watchman venne visualizzato un trombo sul dispositivo, peraltro segnalato nel 3.7% dei pazienti al controllo dopo 6 settimane di warfarin<sup>38</sup>.

L'incidenza di ictus emorragico fu minore nel braccio Watchman: 1 solo evento, contro i 6 del gruppo di controllo (0.2 vs 2.5%). Da notare che 5 dei 6 ictus emorragici del gruppo di controllo avvennero in pazienti con INR in range terapeutico e che il caso registrato nel braccio operatorio si verificò durante i 45 giorni di terapia anticoagulante postprocedura.

I pazienti trattati con Watchman riportarono complessivamente una percentuale maggiore di eventi indicati negli end-



point di sicurezza rispetto al controllo con warfarin, principalmente per i casi di emopericardio. Il PROTECT AF e il successivo registro CAP indicano come il rischio di complicanze sia strettamente dipendente dall'esperienza dell'operatore<sup>39</sup>. La percentuale di emopericardio, per esempio, era dimezzata nei centri ad elevata esperienza<sup>38</sup>. Il numero di eventi di sicurezza tuttavia tendeva a ridursi nel follow-up nei pazienti con Watchman, laddove rimaneva stabile nei pazienti con warfarin. È quindi possibile che la maggiore incidenza di eventi avversi registrati nei pazienti Watchman possa essere ammortizzata nel lungo periodo<sup>16</sup>.

Sick et al.<sup>32</sup> hanno condotto uno studio su Watchman che ha riguardato 75 pazienti; 66 ricevettero l'occlusore; in 7 l'impianto non fu possibile per particolarità anatomiche dell'auricola, in 1 per cicatrice inguinale e in 1 per malfunzionamento del sistema di rilascio. Si registrarono 2 casi di emopericardio tamponante e 3 casi di emopericardio non tamponante; 4 pazienti riportarono formazione di trombi sull'occlusore (1 per mancanza di *compliance* alla terapia anticoagulante da parte del paziente). Non si verificarono ictus durante il follow-up di  $24 \pm 11$  mesi (il rischio previsto era 1.9%), ma si ebbero 2 TIA, di cui 1 in paziente con trombo sull'occlusore. Lo studio è interessante anche perché confronta direttamente gli outcome dei Watchman di prima generazione con quelli della seconda. Nel trial si registrarono 2 embolizzazioni di dispositivo e, come già detto, 1 ictus associato a trombo sull'occlusore: tutti questi pazienti avevano ricevuto il Watchman di prima generazione.

#### Amplatzer Atrial Septal Defect Occluder

Meier et al.<sup>18</sup> nel 2003 riportavano i risultati di una sperimentazione condotta su 16 pazienti utilizzando l'Amplatzer Atrial Septal Defect (ASD) Occluder. Lo studio ha valutato i risultati a breve termine, con un follow-up medio di 4 mesi. Si registrò 1 embolizzazione di dispositivo pochi minuti dopo l'impianto, che venne rimosso successivamente per via chirurgica. Non si verificarono altre complicanze né eventi embolici.

#### Amplatzer Cardiac Plug

ACP è il dispositivo più recentemente introdotto nell'uso clinico e pochi sono gli studi rilevanti pubblicati. Park et al.<sup>33</sup> hanno raccolto i dati di 143 pazienti europei candidati alla chiusura con ACP in uno studio retrospettivo pre-registro. Esclusi 6 pazienti per particolarità anatomiche ( $n = 3$ ) o trombi in auricola ( $n = 3$ ), furono tentati 137 interventi, di cui 133 (96%) completati con successo. Si verificarono 10 complicanze gravi (7%): 3 ictus intraprocedurali da embolismo d'aria, 2 embolizzazioni di dispositivo (che fu possibile rimuovere per via percutanea), 5 tamponamenti cardiaci richiedenti pericardiocentesi. Uno dei tamponamenti fu causato dalla puntura dell'arteria polmonare durante la realizzazione della puntura transtettale. Versamenti pericardici non significativi si ebbero in altri 4 casi e si ebbero 2 ischemie transitorie miocardiche da embolismo d'aria. Gli autori confrontarono l'incidenza di complicanze con quella riportata dal PROTECT AF, concludendo per la fattibilità e la relativa sicurezza della procedura con ACP. Il trial indica inoltre come l'incidenza di ictus intraprocedurale (2%) sia sostanzialmente simile a quella di un paziente con CHADS<sub>2</sub> score = 1 senza profilassi antitrombotica (rischio calcolato 2.8%), mentre sarebbe inferiore a quello di un CHADS<sub>2</sub> = 2 (rischio calcolato 4%) e 3 (5.9%). Questo dato, unito alle altre complicanze, supporterebbe la condotta clinica di non occludere l'auricola sinistra nei pazienti con basso rischio tromboembolico

per non esporre il paziente ad un rischio operatorio non giustificabile in termini di rischi-benefici.

Lam et al.<sup>34</sup> hanno pubblicato uno studio su 20 pazienti trattati con ACP. Il successo della procedura si ebbe nel 95% dei casi. Si verificò 1 caso di formazione di trombo sul catetere di posizionamento (che portò ad abbandonare l'intervento), 1 ischemia miocardica transitoria, 1 lesione da ecocardiografia transesofagea. Nel follow-up di  $12.7 \pm 3.1$  mesi non si verificarono ictus, contro un rischio previsto del 5.3%.

Nessuno dei due studi su ACP ha riportato formazione di trombi sul dispositivo, evento che è però documentato in letteratura. Di recente pubblicazione il caso di un paziente che ha sviluppato un trombo sul disco di ACP<sup>40</sup> in seguito a sospensione di clopidogrel 1 mese dopo l'impianto, nonostante questo sia il periodo minimo di doppia antiaggregazione indicato da AGA Medical nel documento di istruzioni per l'uso del dispositivo. Il trombo si risolse dopo 2 mesi di aspirina ed enoxaparina.

#### Transcatheter Patch

Toumanides et al.<sup>35</sup> hanno descritto una sperimentazione sull'uso di TP in 20 pazienti con CHADS<sub>2</sub>. In questo studio è stato impiegato uno specifico adesivo chirurgico per favorire la ritenzione del dispositivo all'interno dell'auricola. In 17 pazienti su 20, il dispositivo si fissò stabilmente, mentre in 3 casi l'adesivo fallì nel mantenere TP *in situ*. Nei 17 pazienti il posizionamento venne effettuato sotto guida ecografica transesofagea, senza impiego di fluoroscopia. Nei 3 casi falliti, invece, la fluoroscopia fu impiegata e gli autori ipotizzarono che vi potesse essere stata una interazione del collante con il mezzo di contrasto. In un caso TP fu posizionato in maniera non corretta, non riuscendo ad occludere completamente l'auricola, mentre in un altro caso si formò un trombo che si dissolse dopo 1 settimana di trattamento. Il follow-up fu di almeno 1 anno e non si registrarono ictus.

#### LARIAT

Bartus et al.<sup>36</sup> hanno pubblicato uno studio sulla chiusura con dispositivo LARIAT che ha riguardato 16 pazienti, di cui 13 vennero avviati all'intervento. In 2 casi la procedura fu eseguita con tecnica *open chest* durante un intervento di chirurgia valvolare; in 11 casi si impiegò l'approccio *closed chest*, introducendo per via percutanea il catetere pericardico. In 11 pazienti la chiusura dell'auricola fu completa, ma in 1 caso di *closed chest* fu necessario anche un accesso toracoscopico per completare l'intervento a causa di un *pectus excavatum*. In un paziente, trattato con metodica *closed chest*, la procedura fu abbandonata per scarsa visualizzazione ecografica del sistema di posizionamento, mentre in un altro caso, sempre con metodica *closed chest*, venne visualizzato intraoperatoriamente un jet residuo di 1 mm. Sessanta giorni dopo la procedura, ad un ecocardiogramma transesofageo, 2 pazienti su 6 esaminati presentarono un jet <2 mm; questi pazienti erano stati tutti trattati in *closed chest*. Solo uno dei pazienti trattati presentò un emopericardio senza ripercussioni emodinamiche. Non si ebbero altre complicanze e gli autori conclusero con un giudizio positivo la loro esperienza.

#### PROBLEMI APERTI

Numerosi studiosi nutrono dubbi sulla sicurezza e sull'efficacia della chiusura dell'auricola sinistra.

In primo luogo sono state indicate altre sorgenti di emboli in FA, perciò la percentuale di ictus causati dai trombi auricolari potrebbe essere molto inferiore al 90% sopra indicato. I pazienti con FA sembrerebbero inoltre avere un disturbo procoagulativo sistemico<sup>41</sup>. Cionondimeno, studi di prevalenza e di efficacia del warfarin indicherebbero come i trombi atriali siano causa del 75% degli eventi embolici associati a FA<sup>10</sup>.

Considerando il ruolo ormonale dell'auricola sinistra, è stata sollevata l'ipotesi di un'aumentata incidenza di scompenso cardiaco nei pazienti sottoposti a tale procedura<sup>42</sup>. Studi condotti sulla chiusura e sulla resezione chirurgica<sup>42,43</sup> hanno indicato come non si modifichino i livelli di peptide natriuretico atriale in maniera significativa e, in ultima analisi, non siano mai stati segnalati effetti clinici rilevanti.

L'orifizio dell'auricola sinistra si trova anteriormente ed inferiormente alla vena polmonare superiore sinistra. Il corpo dell'auricola giace sul solco atrioventricolare, andando a coprire la coronaria circonflessa<sup>17</sup>. Proprio per questa posizione sono stati sollevati dubbi circa interferenze anatomiche tra gli occlusori endovascolari d'auricola e le strutture cardiache adiacenti. Studi effettuati sul dispositivo PLAATO<sup>44,45</sup> hanno indicato però come non si verificano ripercussioni emodinamiche sulla valvola mitrale e sulle vene polmonari, mentre non ci sono dati per temere la possibilità di causare stenosi della coronaria circonflessa.

Molto discusso è l'argomento dei *leak* periprotetici. Come spiegato precedentemente, l'orifizio dell'auricola tende ad avere una forma ovoidale, mentre gli occlusori sono perfettamente rotondi; ne scaturisce quindi la possibilità che non tutta la circonferenza del dispositivo vada perfettamente a parete, portando ad una chiusura incompleta dell'auricola<sup>46</sup>. Si tratta di un'eventualità relativamente comune utilizzando il dispositivo Watchman, che a 12 mesi può presentare *leak* in circa il 30% dei casi<sup>47</sup>. Una recente analisi retrospettiva del PROTECT AF<sup>48</sup> ha tuttavia indicato come la presenza di *leak* residui non influenzerebbe in maniera significativa gli outcome, inclusi gli eventi tromboembolici. Nello specifico, il grado di *leak* e la durata dell'anticoagulazione con warfarin non avrebbero ripercussioni statisticamente significative sull'efficacia della chiusura dell'auricola con dispositivo Watchman. Mohrs et al.<sup>49</sup> hanno studiato con risonanza magnetica 4 pazienti trattati con PLAATO, 2 con Watchman, 1 con ACP. *Leak* residui sono stati evidenziati in 3 PLAATO su 4 e in 1 Watchman su 2; nessun *leak* è stato rilevato per l'ACP. Dalle immagini acquisite sembra che vi sia un'associazione tra la profondità di impianto del dispositivo e la presenza di *leak*, che risultano meno frequenti nei dispositivi alloggiati in prossimità dell'ostio dell'auricola, cosa non sempre agevole con PLAATO e Watchman. Per le sue caratteristiche strutturali, ACP sembra meno propenso al fenomeno dei *leak* residui<sup>34</sup>; il disco si trova infatti al di fuori dell'auricola e viene premuto contro l'ostio, che risulta interamente coperto se il posizionamento è ottimale (Figura 2D).

Il PROTECT AF è stato criticato dal punto di vista statistico, considerando che anticoagulanti alternativi al warfarin hanno sostenuto trial su campioni da 5 a 25 volte più ampi, prima di poter essere confrontati con warfarin<sup>38</sup>.

Alcuni autori hanno escluso i TIA dagli endpoint di efficacia, limitando l'attenzione ai soli ictus. Questo perché gli *score* di valutazione del rischio tromboembolico del paziente con FA sono costruiti per prevedere il rischio di ictus, non di TIA; valutare un ictus risulterebbe inoltre molto più oggettivo<sup>50</sup>.

Si è diffuso anche il timore che l'aumentata popolarità della chiusura percutanea dell'auricola sinistra contribuisca al *boom*

delle procedure transettali, aumentando il rischio di difetti interatriali iatrogeni. Al momento la permanenza di difetti interatriali a lungo termine si verifica in meno del 20% dei casi, in assenza di ripercussioni cliniche significative; è tuttavia necessario attendere risultati su follow-up più lunghi prima di affermarlo con sicurezza<sup>51</sup>.

## PRESENTE E FUTURO DELLA CHIUSURA PERCUTANEA D'AURICOLA

PLAATO, Watchman, ACP, TP, LARIAT possiedono il marchio CE<sup>17,20,52</sup>. La Food and Drug Administration ha recentemente deciso di non approvare Watchman, ritenendo non dirimenti i risultati dei trial per sancire la sicurezza e l'efficacia del dispositivo<sup>53</sup>.

La chiusura percutanea dell'auricola sinistra è una tecnica relativamente nuova e ancora limitata ad un ristretto numero di pazienti selezionati. È particolarmente interessante per i soggetti con FA, elevato rischio tromboembolico e controindicazione all'assunzione di dicumarolici; 9 dei 13 trial esaminati hanno riguardato questa classe di pazienti.

Tale indicazione ha sempre rappresentato un problema per l'impianto di Watchman, considerata la necessità di somministrare warfarin per almeno 6 settimane dopo l'impianto. Lo studio ASAP sta valutando il dispositivo in pazienti con controindicazione a warfarin; in questo studio l'anticoagulante viene sostituito da una doppia antiaggregazione aspirina + clopidogrel<sup>17,54</sup> per i primi 6 mesi; si attendono i risultati completi del trial, ma è importante ricordare che la doppia antiaggregazione non presenta un rischio emorragico inferiore a warfarin<sup>55</sup>.

Lo studio PREVAIL valuterà invece Watchman in condizioni simili al PROTECT AF, ma con criteri di inclusione/esclusione più restrittivi<sup>56</sup>.

ACP sembrerebbe al momento il dispositivo più indicato per i pazienti con controindicazione a warfarin, in quanto la doppia antiaggregazione può essere sospesa già dopo 1 mese dall'impianto e, potenzialmente, la stessa assunzione di aspirina potrebbe essere sospesa dopo 6 mesi. Secondo l'esperienza di chi lo ha utilizzato, inoltre, ACP risulta adatto ad un maggior numero di pazienti, grazie alle molteplici misure prodotte e alle dimensioni relativamente piccole, che consentono di posizionarlo anche in auricole poco profonde<sup>34</sup>. Come già esposto, sarebbe anche meno soggetto al fenomeno dei *leak* residui. Sono però ancora attesi i risultati di una sperimentazione ACP vs warfarin<sup>2,34</sup>. I risultati su LARIAT sono promettenti, ma mancano dati su campioni ampi ed un follow-up a lungo termine<sup>36</sup>.

A breve potrebbero essere disponibili nuovi dispositivi, come il Wavecrest di Coherex Medical, dispositivo rigido con gabbia in nitinolo, attualmente in fase di studio preclinico<sup>57,58</sup>.

La profilassi tromboembolica dei pazienti con FA si trova attualmente ad un punto di svolta. Nuove molecole anticoagulanti (ad es. dabigatran, rivaroxaban) stanno per entrare nella pratica clinica corrente e promettono di risolvere numerose problematiche connesse all'impiego dei dicumarolici, pur rimanendo altrettanto efficaci nella prevenzione dell'ictus. Il rischio emorragico associato all'impiego di questi nuovi farmaci è argomento di discussione. Lo studio RE-LY<sup>59</sup>, relativamente a dabigatran, aveva indicato un rischio emorragico inferiore per dabigatran 110 mg bid vs warfarin ed un rischio sovrapponibile per dabigatran 150 mg bid vs warfarin. Un'analisi successiva<sup>60</sup> ha indicato che entrambi i dosaggi di dabigatran erano associati ad un rischio di sanguinamenti maggiori inferiore a warfarin

nei pazienti con età <75 anni, mentre il rischio era uguale o maggiore rispetto a warfarin in quelli di età >75 anni. La correlazione era evidente per i sanguinamenti extracranici, ma non per quelli intracranici, che risultavano minori con entrambi i dosaggi di dabigatran vs warfarin, indipendentemente dall'età. Anche il ROCKET AF trial, condotto su rivaroxaban, ha indicato una riduzione dei sanguinamenti intracranici e degli ictus emorragici nei pazienti trattati con questo nuovo anticoagulante rispetto a warfarin; l'endpoint composito di emorragie maggiori e minori clinicamente rilevanti è risultato tuttavia sovrapponibile al gruppo di controllo con warfarin<sup>61</sup>.

L'impatto dei nuovi anticoagulanti sui pazienti con controindicazione all'assunzione di warfarin (candidati ideali per la chiusura percutanea d'auricola) deve ancora essere valutato. Nel prossimo futuro assisteremo con tutta probabilità allo scontro tra i nuovi farmaci e le procedure invasive per la riduzione dell'ictus in FA; studi più ampi, per entrambi i trattamenti, saranno necessari per stabilire se le metodiche invasive rappresenteranno una valida alternativa per la riduzione del rischio tromboembolico nei pazienti con FA.

## RIASSUNTO

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune aritmia cardiaca e si associa ad un raddoppiato tasso di mortalità. La più importante complicanza della FA è rappresentata dall'aumentato rischio di ictus. Il *gold standard* per ridurre gli eventi cerebrovascolari è rappresentato dal warfarin, che però non è esente da controindicazioni e limitazioni d'uso. L'auricola sinistra è la più importante sorgente di emboli che causano ictus in FA. Occludere questa appendice è un'idea interessante per ridurre il rischio di ictus senza ricorrere a farmaci antitrombotici. Dal 1949 i cardiocirurghi hanno eseguito la chiusura o la rescissione di auricola in pazienti con FA. La chiusura percutanea per via endovascolare è una nuova metodica, meno invasiva, per raggiungere l'obiettivo. Diversi dispositivi sono stati utilizzati per eseguire questo intervento e i trial pubblicati indicherebbero l'efficacia e la relativa sicurezza di questa attraente tecnica.

Nella presente rassegna analizziamo i trial e i dati riportati in letteratura sulla chiusura percutanea dell'auricola sinistra, con particolare attenzione ai rischi e ai benefici connessi a questa procedura.

**Parole chiave.** Chiusura percutanea dell'auricola sinistra; Fibrillazione atriale; Ictus.

## BIBLIOGRAFIA

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
2. Contractor T, Khasnis A. Left atrial appendage closure in atrial fibrillation: a world without anticoagulation? *Cardiol Res Pract* 2011;2011:752808.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
4. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al.; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
5. Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Ischaemic stroke and bleeding rates in "real-world" atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:34-44.
6. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
7. Lam YY, Ma TK, Yan BP. Alternatives to chronic warfarin therapy for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2011;150:4-11.
8. Leithauser B, Park JW. Cardioembolic stroke in atrial fibrillation - rationale for preventive closure of the left atrial appendage. *Korean Circ J* 2009;39:443-58.
9. Onalan O, Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 2007;38(2 Suppl):624-30.
10. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-9.
11. Jain AK, Gallagher S. Percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation for the prevention of thromboembolism: NICE guidance. *Heart* 2011;97:762-5.
12. Bayard YL, Ostermayer SH, Hein R, et al. Percutaneous devices for stroke prevention. *Cardiovasc Revasc Med* 2007;8:216-25.
13. Khattab AA, Meier B. Transcatheter left atrial appendage exclusion, gold or fool's gold? *Eur Heart J Suppl* 2010;12(Suppl E):E35-E40.
14. Nakai T, Lesh MD, Gerstenfeld EP, Virmani R, Jones R, Lee RJ. Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model. *Circulation* 2002;105:2217-22.
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;46:9-14.
16. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al.; PROTECT AF Investigators. 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;374:534-42. Unico studio randomizzato di non inferiorità vs warfarin.
17. Singh IM, Holmes DR Jr. Left atrial appendage closure. *Curr Cardiol Rep* 2010;12:413-21.
18. 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;60:417-22.
19. Rodés-Cabau J, Champagne J, Bernier M. Transcatheter closure of the left atrial appendage: initial experience with the Amplatzer cardiac plug device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:186-92.
20. Amplatzer Cardiac Plug: instructions for use. <http://www.sjmprofessional.com/Resources/instructions-for-use/amplatzer-cardiac-plug.aspx> [accessed May 15, 2012].
21. Ho IC, Neuzil P, Mraz T, et al. Use of intracardiac echocardiography to guide implantation of a left atrial appendage occlusion device (PLAATO). *Heart Rhythm* 2007;4:567-71.
22. Saksena S, Sra J, Jordaens L, et al.; ICE-CHIP Investigator Study Group. A prospective comparison of cardiac imaging using intracardiac echocardiography with transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation: the intracardiac echocardiography guided cardioversion helps interventional procedures study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:571-7.
23. Blendea D, Heist EK, Danik SB, Barrett C, Ruskin JN, Mansour M. Analysis of the

- left atrial appendage morphology by intracardiac echocardiography in patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2011;31:191-6.
- 24.** Hutchinson MD, Jacobson JT, Michele JJ, Silvestry FE, Callans DJ. A comparison of intracardiac and transesophageal echocardiography to detect left atrial appendage thrombus in a swine model. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;27:3-7.
- 25.** MacDonald ST, Newton JD, Ormerod OJ. Intracardiac echocardiography off piste? Closure of the left atrial appendage using ICE and local anesthesia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:124-7.
- 26.** Ganjehei L, Massumi A, Razavi M, Rasekh A. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Tex Heart Inst J* 2011;38:350-2.
- 27.** 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;105:1887-9.
- 28. Block PC, Burstein S, Casale PN, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:594-600. Trial con il più lungo follow-up pubblicato.**
- 29.** Park JW, Leithauer B, Gerk U, Vrsansky M, Jung F. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) for stroke prevention in atrial fibrillation: 2-year outcomes. *J Invasive Cardiol* 2009;21:446-50.
- 30.** Ussia GP, Mulè 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;74:217-22.
- 31.** 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;6:220-6.
- 32.** 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;49:1490-5.
- 33.** 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;77:700-6.
- 34.** 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* 2012;79:794-800.
- 35.** Toumanides S, Sideris EB, Agricola T, Muolopoulos S. Transcatheter patch occlusion of the left atrial appendage using surgical adhesives in high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2236-40.
- 36.** Bartus K, Bednarek J, Myc J, et al. Feasibility of closed-chest ligation of the left atrial appendage in humans. *Heart Rhythm* 2011;8:188-93.
- 37.** Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, et al. The PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation). *Am Heart J* 2006;151:956-61.
- 38.** Maisel WH. Left atrial appendage occlusion - closure or just the beginning? *N Engl J Med* 2009;360:2601-3.
- 39.** Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417-24.
- 40.** Cruz-Gonzalez I, Moreiras J, Garcia E, et al. Thrombus formation after left atrial appendage exclusion using an Amplatzer cardiac plug device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78:970-3.
- 41.** Whitlock RP, Healey JS, Connolly SJ. Left atrial appendage occlusion does not eliminate the need for warfarin. *Circulation* 2009;120:1927-32.
- 42.** Stöllberger C, Finsterer J, Ernst G, Schneider B. Is left atrial appendage occlusion useful for prevention of stroke or embolism in atrial fibrillation? *Z Kardiol* 2002;91:376-9.
- 43.** Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary artery bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005;150:288-93.
- 44.** Schneider B, Finsterer J, Stöllberger C. Effects of percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) on left atrial structure and function. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:634-5.
- 45.** Hanna IR, Kolm P, Martin R, Reisman M, Gray W, Block PC. Left atrial structure and function after percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO): six-month echocardiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1868-72.
- 46.** Su P, McCarthy KP, Ho SY. Occluding the left atrial appendage: anatomical considerations. *Heart* 2008;94:1166-70.
- 47.** Bai R, Horton RP, Di Biase L, et al. Intraprocedural and long-term incomplete occlusion of the left atrial appendage following placement of the Watchman device: a single center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:455-61.
- 48.** Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, et al. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with atrial fibrillation - a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:923-9.
- 49.** Mohrs OK, Wunderlich N, Petersen SE, Pottmeyer A, Kauczor HU. Contrast-enhanced CMR in patients after percutaneous closure of the left atrial appendage: a pilot study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:33.
- 50.** Stöllberger C, Finsterer J, Schneider B. Does percutaneous closure of the left atrial appendage prevent stroke in atrial fibrillation? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1500-1.
- 51.** McGinty PM, Smith TW, Rogers JH. Transseptal left heart catheterization and the incidence of persistent iatrogenic atrial septal defects. *J Interv Cardiol* 2011;24:254-63.
- 52.** Chatterjee S, Alexander JC, Pearson PJ, Feldman T. Left atrial appendage occlusion: lessons learned from surgical and transcatheter experiences. *Ann Thorac Surg* 2011;92:2283-92.
- 53.** Cingolani E, Stevens S, Shehata M, Diamone GA, Kaul S. Medical device regulatory reform: insights from the Watchman left atrial appendage closure technology for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2011;171:1670-2.
- 54.** Reddy VY, Neuzil P, Schuler G, Möbius-Winkler S, Sick P, Sievert H. LAA closure using the Watchman device in patients with contraindications to warfarin: preliminary results from the ASA Plavix registry (ASAP) [abstract]. *Heart Rhythm* 2011;8(5 Suppl 1):S30.
- 55.** Connolly S, Pogue J, Hart R, et al.; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
- 56.** Fuller CJ, Reisman M. Stroke prevention in atrial fibrillation: atrial appendage closure. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:159-66.
- 57.** LAA Occluder System CE Mark Study Launched. <http://www.dicardiology.com/article/laa-occluder-system-ce-mark-study-launched> [accessed May 15, 2012].
- 58.** Coherex Medical. [www.coherex.com](http://www.coherex.com) [accessed May 15, 2012].
- 59.** Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- 60.** Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-72.
- 61.** Galanis T, Thomson L, Palladino M, Merli GJ. New oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:310-20.