

# Documento di posizione GISE/AIAC sui requisiti di processo diagnostico ed interventistico riferiti al trattamento della chiusura percutanea dell'auricola sinistra in pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare

Sergio Berti<sup>1\*</sup> (Chairman), Sakis Themistoclakis<sup>2§</sup> (Co-Chairman), Gennaro Santoro<sup>3\*</sup>, Roberto De Ponti<sup>4§</sup>, Paolo Danna<sup>5\*</sup>, Massimo Zecchin<sup>6§</sup>, Francesco Bedogni<sup>7\*</sup>, Luigi Padeletti<sup>8§</sup>

<sup>1</sup>U.O. Cardiologia Diagnostica ed Interventistica, Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio", Ospedale del Cuore, Massa

<sup>2</sup>Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Ospedale dell'Angelo, Venezia-Mestre

<sup>3</sup>Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

<sup>4</sup>Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Università dell'Insubria, Varese

<sup>5</sup>Unità di Cardiologia Interventistica, Ospedale Luigi Sacco, Milano

<sup>6</sup>Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Trieste

<sup>7</sup>U.O.C. Cardiologia Interventistica, Istituto Clinico Sant'Ambrogio, Milano

<sup>8</sup>Cattedra di Cardiologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Firenze

\*Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE)

§Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo (AIAC)

Thromboembolism from the left atrial appendage is the most feared complication in patients with atrial fibrillation (AF). The cornerstone for the management of chronic nonvalvular AF is stroke reduction with oral anticoagulation (OAC). However, poor compliance, maintaining a narrow therapeutic window, and major side effects such as bleeding have severely limited its use, creating a therapeutic dilemma. About 20% of AF patients do not receive OAC due to contraindications and less than half of AF patients are not on OAC due to reluctance of the prescribing physician and/or patient non-compliance. Fortunately, over the past decade, the introduction of percutaneous approaches for left atrial appendage occlusion has offered a viable alternative to the management of nonvalvular AF in patients with OAC contraindication. Occlusion devices such as the Amplatzer Cardiac Plug and Watchman device have shown their noninferiority to OAC for stroke prophylaxis with less bleeding complications, while more recently some new devices have been introduced.

The aim of this position paper is to review the most relevant clinical aspects of left atrial appendage occlusion from patient selection to periprocedural and follow-up management. In addition, the importance of a medical team and an organizational environment adequate to optimize all the steps of this procedure is discussed.

**Key words.** Atrial fibrillation; Left atrial appendage occlusion.

G Ital Cardiol 2014;15(9):508-519

## PREMESSA

La cardiologia interventistica e l'elettrofisiologia sono aree in continuo sviluppo e stanno assumendo un'importanza sempre mag-

giore, sia sul piano numerico che clinico e tecnico-organizzativo. È necessario pertanto che per procedure di recente introduzione le società scientifiche esprimano il loro parere sui percorsi clinici nonché tecnico-organizzativi atti ad ottimizzarne l'outcome.

La chiusura percutanea dell'auricola sinistra per la prevenzione dell'ictus cardioembolico nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) non valvolare, pur essendo una procedura "nata" ormai circa 13 anni fa, solo oggi sta avendo una maggiore diffusione. Pertanto, la Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE) e l'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo (AIAC) hanno ritenuto necessario elaborare un documento in grado di:

- definire regole condivise e percorsi adeguati al mantenimento di standard qualitativi elevati;
- uniformare a livello nazionale le modalità operative di trattamento dei pazienti candidati a tale procedura sulla base

© 2014 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 17.06.2014; nuova stesura 05.08.2014; accettato 08.08.2014.

Sergio Berti è proctor per Edwards Lifesciences e St. Jude Medical.

Francesco Bedogni è proctor per Medtronic e St. Jude Medical.

Roberto De Ponti è consulente e membro del speakers' bureau di Biosense Webster e membro del speakers' bureau di Boston Scientific.

Luigi Padeletti è consulente e speaker per Boston Scientific, Sorin Group, Medtronic, St. Jude Medical e Biotronik.

Gli altri autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr. Sergio Berti** U.O. Cardiologia Diagnostica ed Interventistica, Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio", Ospedale del Cuore, Via Aurelia Sud, 54100 Massa  
e-mail: berti@ftgm.it

CHIUSURA DELL'AURICOLA SINISTRA IN PAZIENTI CON FA

di evidenze scientifiche, descrivendo requisiti comuni strutturali e di processo.

In virtù della complessità clinica dei pazienti candidati a tale procedura, i membri del gruppo di lavoro ritengono che le capacità tecniche del cardiologo interventista (emodinamista o elettrofisiologo) rappresentino solo uno dei prerequisiti richiesti nell'ambito di una strategia complessiva che raccomandano come multidisciplinare e nella quale la gestione clinica olistica del paziente riveste un ruolo centrale.

Il GISE e l'AIAC ritengono necessaria un'attenta politica d'indirizzo e governo clinico nei confronti degli operatori coinvolti; il continuo perfezionamento delle capacità professionali, l'uso corretto dell'innovazione tecnologica ed il coinvolgimento inter-professionale devono costituire la base dell'atto medico sul paziente.

Per raggiungere questo obiettivo è necessario che il cardiologo interventista/elettrofisiologo operi in un contesto con specifici requisiti strutturali ed organizzativi, nonché adeguati livelli di *clinical competence* e strumenti dedicati di valutazione dell'efficacia e dell'appropriatezza della procedura, sia nel breve che nel lungo termine.

Gli obiettivi dichiarati delle due Società Scientifiche sono rivolti sia a standardizzare ed ottimizzare il percorso diagnostico-terapeutico sia a facilitare la gestione del rischio clinico ed a ridurre autoreferenzialità ed estemporaneità nell'approccio a tali procedure.

**FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE E TERAPIA ANTITROMBOTICA: REVISIONE SINTETICA DELLA LETTERATURA**

**Fibrillazione atriale e rischio tromboembolico**

La principale complicanza nei pazienti con FA non valvolare è rappresentata dagli eventi tromboembolici ed in particolare dall'ictus ischemico conseguente alla formazione di trombi in atrio sinistro<sup>1</sup> o più frequentemente (90% dei casi) in auricola sinistra<sup>2,3</sup>.

L'ictus ha un'incidenza annua di circa lo 0.2%, con 1.4 milioni di casi ogni anno. La FA è responsabile del 15-20% di tutti gli ictus ed è associata complessivamente ad un incremento di 5 volte del rischio di ictus ischemico<sup>4-6</sup>. Nel paziente affetto da FA l'incidenza annuale di un ictus ischemico è del 4.5% e nel 2.5% dei casi si tratta di un ictus disabilitante. Tale incidenza sale al 7% per anno se si considerano anche gli attacchi ischemici transitori (TIA)<sup>7</sup>.

L'ictus rappresenta la terza causa di morte, dopo le patologie cardiache e il cancro, e nei pazienti con FA è associato ad una più alta mortalità oltre che ad una maggiore morbilità e disabilità a lungo termine<sup>8</sup>, con elevati costi sanitari.

Il rischio tromboembolico aumenta con l'età e la presenza di altre comorbidità<sup>9-11</sup>. Per la sua stratificazione nei soggetti con FA lo schema maggiormente raccomandato è il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>9,10,12</sup> (Tabella 1) che ha soppiantato il precedente CHADS<sub>2</sub> score. Esso, inoltre, non varia in base al tipo di FA (parossistica vs persistente/permanente)<sup>13</sup>.

**Terapia anticoagulante orale in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare**

**Terapia anticoagulante orale e prevenzione dell'ictus**

La terapia di scelta per la prevenzione dell'ictus in pazienti con FA non valvolare è rappresentata dalla terapia anticoagulante orale (TAO). Le attuali linee guida sono concordi nel raccomandare la TAO nei pazienti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2 e nel non dare alcuna indicazione, a TAO o aspirina, nei soggetti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc =0 e nelle donne di età <65 anni senza altri fattori di rischio tromboembolico. L'indicazione alla TAO in pazienti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc =1 è ancora controversa, anche se l'orientamento attuale è trattare anch'essi con TAO<sup>10</sup> (Tabella 2).

**Tabella 1.** Lo score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

| Fattori di rischio tromboembolico  | Punteggio |
|--|-----------|
| C Scompenso cardiaco/disfunzione ventricolare sinistra<br>(Congestive heart failure/left ventricular dysfunction)  | 1         |
| H Ipertensione arteriosa<br>(Hypertension)   | 1         |
| A <sub>2</sub> Età ≥75 anni<br>(Age ≥75 years)   | 2         |
| D Diabete mellito<br>(Diabetes mellitus)   | 1         |
| S <sub>2</sub> Pregresso ictus/TIA/tromboembolia periferica<br>(Stroke/TIA/thromboembolism)  | 2         |
| V Malattia vascolare: pregresso infarto miocardico, arteriopatia periferica, placca aortica<br>(Vascular disease: prior myocardial infarction, peripheral arterial disease, aortic plaque) | 1         |
| A Età 65-74 anni<br>(Age 65-74 years)  | 1         |
| Sc Sesso femminile<br>(Sex category: female sex)   | 1         |
| <b>Punteggio massimo</b>   | <b>9</b>  |

**Tabella 2.** Raccomandazioni alla terapia antitrombotica per la riduzione del rischio tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

|  | Terapia antitrombotica raccomandata | Classe <sup>a</sup> | Livello <sup>b</sup> |
|--|-------------------------------------|---------------------|----------------------|
| FA con CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score 0              | Nessuna                             | I                   | B                    |
| FA con CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score 1 <sup>c</sup> | Warfarin (INR 2.0-3.0) o NAO        | IIb                 | B                    |
| FA con CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score ≥2             | Warfarin (INR 2.0-3.0) o NAO        | I                   | A                    |

FA, fibrillazione atriale; INR, international normalized ratio; NAO, nuovi anticoagulanti orali.

<sup>a</sup> classe di raccomandazione.

<sup>b</sup> livello di evidenza.

<sup>c</sup> all'interno della categoria CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 1 esistono pazienti a basso rischio per i quali non è raccomandata alcuna terapia (sesso femminile di età <65 anni) oppure è raccomandata aspirina (malattia vascolare). La presenza di disfunzione renale (clearance della creatinina <60 ml/min) identifica pazienti ad alto rischio per i quali è invece indicata la terapia anticoagulante orale.

**Tabella 3.** Studi randomizzati controllati sui nuovi farmaci anticoagulanti orali.

|                                      |  | <b>Dabigatran (RE-LY)<sup>15</sup></b>               |  | <b>Rivaroxaban (ROCKET AF)<sup>16</sup></b>   |   |
|--------------------------------------|--|--|--|---|---|
| <b>Caratteristiche del farmaco</b>   |  |  |  |   |   |
| Meccanismo                           | Inibitore diretto della trombina   |  |  | Inibitore diretto del fattore Xa  |   |
| Biodisponibilità (%)                 | 6  |  |  | 60-80   |   |
| Tempo al picco di concentrazione (h) | 3  |  |  | 3   |   |
| Emivita (h)                          | 12-17  |  |  | 5-13  |   |
| Escrezione                           | 80% renale   |  |  | 2/3 epatica, 1/3 renale   |   |
| Dose                                 | 150 mg bid   |  |  | 20 mg/die   |   |
| Dose ridotta per IR                  | 110 mg bid   |  |  | 15 mg/die   |   |
| Specifiche considerazioni            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Assorbimento intestinale dipendente dal pH gastrico; ridotto in caso di assunzione di IPP</li> <li>- Aumentato rischio di sanguinamento in pz che assumono verapamil/amiodarone/chinidina/ketoconazolo</li> </ul> |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Valori aumentati in pz con IR e insufficienza epatica</li> <li>- Attività ridotta in pz a digiuno da assumersi dopo i pasti</li> </ul> |   |
| <b>Caratteristiche dello studio</b>  |  |  |  |   |   |
| Disegno                              | Randomizzato, in aperto  |  |  | Randomizzato, in doppio cieco   |   |
| N. pazienti                          | 18 111   |  |  | 14 264  |   |
| Durata FU (anni)                     | 2  |  |  | 1.9   |   |
| Gruppi randomizzati                  | Dose aggiustata di warfarin vs 2 dosi di dabigatran (150 o 110 mg bid)   |  |  | Dose aggiustata di warfarin vs rivaroxaban 20 mg/die  |   |
| <b>Caratteristiche dei pazienti</b>  |  |  |  |   |   |
| Età (anni)                           | 71.5 ± 8.7 (media ± DS)  |  |  | 73 (65-78) [mediana (IQR)]  |   |
| Sesso maschile (%)                   | 63.6   |  |  | 61.3  |   |
| CHADS <sub>2</sub> (media)           | 2.1  |  |  | 3.5   |   |
| <b>Risultati (% per anno)</b>        | <b>Warfarin (n=6022)</b>   | <b>Dabigatran 150 mg (n=6076)</b>                    | <b>Dabigatran 110 mg (n=6015)</b>                        | <b>Warfarin (n=7133)</b>  | <b>Rivaroxaban (n=7131)</b>   |
|                                      |  | <b>[RR, IC 95%]</b>                                  | <b>[RR, IC 95%]</b>                                      |   | <b>[HR, IC 95%]</b>   |
| Ictus/embolia sistemica              | 1.69   | 1.11<br>[0.66, 0.53-0.82]<br>p<0.001 per superiorità | 1.53<br>[0.91, 0.74-1.11]<br>p<0.001 per non inferiorità | 2.4   | 2.1<br>[0.88, 0.75-1.03]<br>p<0.001 per non inferiorità<br>p=0.12 per superiorità (ITT) |
| Ictus ischemico                      | 1.2  | 0.92<br>[0.76, 0.60-0.98]<br>p=0.03                  | 1.34<br>[1.11, 0.89-1.40]<br>p=0.35                      | 1.42  | 1.34<br>[0.94, 0.75-1.17]<br>p=0.581  |
| Ictus emorragico                     | 0.38   | 0.10<br>[0.26, 0.14-0.49]<br>p<0.001                 | 0.12<br>[0.31, 0.17-0.56]<br>p<0.001                     | 0.44  | 0.26<br>[0.59, 0.37-0.93]<br>p=0.024  |
| Emorragie maggiori                   | 3.36   | 3.11<br>[0.93, 0.81-1.07]<br>p=0.31                  | 2.71<br>[0.80, 0.69-0.93]<br>p=0.003                     | 3.4   | 3.6<br>p=0.58   |
| Emorragie intracraniche              | 0.74   | 0.30<br>[0.40, 0.27-0.60]<br>p<0.001                 | 0.23<br>[0.31, 0.20-0.47]<br>p<0.001                     | 0.7   | 0.5<br>[0.67, 0.47-0.93]<br>p=0.02  |
| Emorragie extracraniche              | 2.67   | 2.84<br>[1.07, 0.92-1.25]<br>p=0.38                  | 2.51<br>[0.94, 0.80-1.10]<br>p=0.45                      | -   | -   |
| Emorragie gastrointestinali          | 1.02   | 1.51<br>[1.50, 1.19-1.89]<br>p<0.001                 | 1.12<br>[1.10, 0.86-1.41]<br>p=0.43                      | 2.2   | 3.2<br>p<0.001  |
| Infarto miocardico                   | 0.64   | 0.81<br>[1.27, 0.94-1.71]<br>p=0.12                  | 0.82<br>[1.29, 0.96-1.75]<br>p=0.09                      | 1.1   | 0.9<br>[0.81, 0.63-1.06]<br>p=0.12  |
| Morte per ogni causa                 | 4.13   | 3.64<br>[0.88, 0.77-1.00]<br>p=0.051                 | 3.75<br>[0.91, 0.80-1.03]<br>p=0.13                      | 2.2   | 1.9<br>[0.85, 0.70-1.02]<br>p=0.07  |
| % di sospensione alla fine del FU    | 10.2   | 15.5   | 14.5   | 22.2  | 23.7  |
| % sospensione per anno               | 5.1  | 7.8  | 7.3  | 11.7  | 12.5  |

CHADS<sub>2</sub>, scompenso cardiaco, ipertensione, età ≥75 anni, diabete o precedente ictus/TIA; FU, follow-up; HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; attacco ischemico transitorio.

CHIUSURA DELL'AURICOLA SINISTRA IN PAZIENTI CON FA

| Apixaban (ARISTOTLE) <sup>17</sup>  |  | Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48) <sup>18</sup>   |  |  |
|---|--|--|--|--|
| Inibitore diretto del fattore Xa<br>50<br>3<br>9-14<br>25% renale, 75% fecale<br>5 mg bid<br>2.5 mg bid |  | Inibitore diretto del fattore Xa<br>62<br>1-2<br>9-11<br>50% renale<br>60 mg/die - 30 mg/die<br>ND (nel trial veniva dimezzata la dose)<br>Pochi dati su pazienti con IR |  |  |
| Randomizzato, in doppio cieco<br>18 201<br>1.8<br>Dose aggiustata di warfarin vs apixaban<br>5 mg bid   |  | Randomizzato, in doppio cieco<br>21 105<br>2.8<br>Dose aggiustata di warfarin vs 2 dosi di edoxaban<br>(60 o 30 mg/die)  |  |  |
| 70 (63-76) [mediana (IQR)]<br>64.5<br>2.1   |  | 62 (64-78) [mediana (IQR)]<br>62<br>2.8  |  |  |
| Warfarin (n=9081)   | Apixaban (n=9120)  | Warfarin (n=7036)  | Edoxaban 60 mg (n=7035)  | Edoxaban 30 mg (n=7034)  |
|   | <b>[HR, IC 95%]</b>  |  | <b>[HR, IC 95%]</b>  | <b>[HR, IC 95%]</b>  |
| 1.6   | 1.27<br>[0.79, 0.66-0.95]<br>p<0.001 per non inferiorità<br>p=0.01 per superiorità | 1.5  | 1.18<br>[0.79, 0.63-0.99]<br>p<0.001 per non inferiorità<br>(ITT modificata) | 1.61<br>[1.07, 0.87-1.31]<br>p=0.005 per non inferiorità<br>(ITT modificata) |
| 1.05  | 0.97<br>[0.92, 0.74-1.13]<br>p=0.42  | 1.25   | 1.25<br>[1.00, 0.83-1.19]<br>p=0.97  | 1.77<br>[1.41, 1.19-1.67]<br>p<0.001   |
| 0.47  | 0.24<br>[0.51, 0.35-0.75]<br>p<0.001   | 0.47   | 0.26<br>[0.54, 0.38-0.77]<br>p<0.001   | 0.16<br>[0.33, 0.22-0.50]<br>p<0.001   |
| 3.09  | 2.13<br>[0.69, 0.60-0.80]<br>p<0.001   | 3.43   | 2.75<br>[0.80, 0.71-0.91]<br>p<0.001   | 1.61<br>[0.47, 0.41-0.55]<br>p<0.001   |
| 0.8   | 0.33<br>[0.42, 0.30-0.58]<br>p<0.001   | 0.85   | 0.39<br>[0.47, 0.34-0.63]<br>p<0.001   | 0.26<br>[0.30, 0.21-0.43]<br>p<0.001   |
| -   | -  | -  | -  | -  |
| 0.86  | 0.76<br>[0.89, 0.70-1.15]<br>p=0.37  | 1.23   | 1.51<br>[1.23, 1.02-1.50]<br>p=0.03  | 0.82<br>[0.67, 0.53-0.83]<br>p<0.001   |
| 0.61  | 0.53<br>[0.88, 0.66-1.17]<br>p=0.37  | 0.75<br>[0.94, 0.74-1.19]<br>p=0.60  | 0.70   | 0.89<br>[1.19, 0.95-1.49]<br>p=0.13  |
| 3.94  | 3.52<br>[0.89, 0.80-0.99]<br>p=0.047   | 4.35   | 3.99<br>[0.92, 0.83-1.01]<br>p=0.08  | 3.80<br>[0.87, 0.79-0.96]<br>p=0.006   |
| 27.5  | 25.3   | 34.5   | 34.4   | 33   |
| 15.3  | 14.1   | -  | -  | -  |

IQR, range interquartile; IR, insufficienza renale; IPP, inibitori di pompa protonica; ITT, intention-to treat; ND, non disponibile; RR, rischio relativo; TIA,

Il warfarin riduce del 62% il rischio di ictus nei pazienti con FA ed è più efficace della terapia antiaggregante<sup>13</sup> aumentando però il rischio emorragico ed in particolare l'incidenza di sanguinamenti maggiori<sup>14-19</sup>. Nonostante i dimostrati benefici gli antagonisti della vitamina K sono tuttavia sottoutilizzati nella pratica clinica, essendo trattati solo il 55% dei pazienti ad alto rischio tromboembolico<sup>20,21</sup>. Inoltre, circa il 30-40% dei pazienti che assume la TAO non riesce a mantenere un tempo in range terapeutico (international normalized ratio [INR] tra 2 e 3)  $\geq 65\%$  con conseguente inefficacia terapeutica. Va segnalato che circa il 30% dei pazienti sospende spontaneamente la TAO entro 1 anno<sup>22</sup>.

Al fine di superare gli inconvenienti e i limiti del trattamento con gli antagonisti della vitamina K, sono stati sviluppati nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO), raggruppati in due classi: gli inibitori diretti della trombina, come il dabigatran, e gli inibitori diretti del fattore Xa, come il rivaroxaban, l'apixaban e l'edoxaban. I risultati di recenti trial sui NAO sono riassunti nella Tabella 3 ed hanno tutti dimostrato una non inferiorità rispetto al warfarin nel ridurre il rischio tromboembolico<sup>15-18</sup> con riduzione significativa delle emorragie cerebrali ed in alcuni studi dei sanguinamenti maggiori.

### Terapia anticoagulante orale e rischio emorragico

Le complicanze più severe della terapia antitrombotica sono i sanguinamenti maggiori, in particolare quelli intracranici. Tali complicanze persistono con l'uso di aspirina e, anche se con minor frequenza, con i NAO<sup>15-18,23-26</sup>. Il rischio emorragico è influenzato da diversi fattori, primo fra tutti dall'età dei pazienti. In letteratura sono stati proposti diversi sistemi per stratificarlo nei pazienti con FA e quello maggiormente consigliato è l'HAS-BLED score<sup>9,27</sup> (Tabella 4). L'HAS-BLED è stato recentemente confrontato con lo schema HEMORR<sub>2</sub>HAGES e con l'ATRIA e, anche se ha mostrato come gli altri una modesta capacità predittiva del rischio di sanguinamenti, si è rivelato il più performante per la capacità di predire in modo significativo il rischio di emorragie intracraniche e per la sua semplicità<sup>28</sup>. La presenza di un HAS-BLED score  $\geq 3$  identifica i pazienti ad alto rischio emorragico ma non rappresenta un criterio di esclusione dalla TAO. Le linee guida raccomandano di seguire tali pazienti in maniera ravvicinata indipendentemente dal fatto che siano trattati con antagonisti della vitamina K, NAO o aspirina, e di rimuovere fattori di rischio eliminabili quali l'ipertensione arteriosa incontrollata, la labilità dell'INR o l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei<sup>9</sup>.

Particolare attenzione meritano i pazienti con FA e recente infarto miocardico o rivascolarizzazione percutanea posti in triplice terapia antitrombotica (doppia antiaggregazione ed anticoagulanti orali). Un recente studio mostra come questi pazienti abbiano un aumentato rischio di sanguinamento già nel breve periodo, rischio che diminuisce nel tempo ma che rimane comunque più elevato rispetto ad altri regimi terapeutici e dovrebbe essere accuratamente valutato nel momento in cui si prescrive tale terapia<sup>29</sup>.

### CHIUSURA PERCUTANEA DELL'AURICOLA SINISTRA

Diverse esperienze dimostrano che l'amputazione o la chiusura dell'auricola sinistra, in corso di chirurgia della valvola mitrale oppure come parte dell'ablazione chirurgica della FA, è efficace nel ridurre il rischio tromboembolico<sup>30-32</sup>.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi sistemi per chiudere l'auricola sinistra per via percutanea<sup>33-37</sup>. Tale tecnica,

rispetto alla chiusura chirurgica tradizionale, ha il vantaggio di essere meno invasiva, riduce i tempi di recupero post-intervento ed i potenziali rischi emorragici. I dispositivi attualmente commercializzati in Europa e che dispongono di approvazione CE sono il Watchman (Boston Scientific, Maple Grove, MN, USA), l'Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, Minneapolis, MN, USA), il Lariat (SentreHEART, Inc., Palo Alto, CA, USA) ed il WaveCrest (Coherex Medical, Salt Lake City, UT, USA).

Il Watchman è stato il primo, e a tutt'oggi l'unico, dispositivo di nuova generazione per la chiusura dell'auricola sinistra ad essere valutato in uno studio prospettico, multicentrico e randomizzato: lo studio PROTECT AF<sup>38</sup>. Quest'ultimo è uno studio di non inferiorità in cui 707 pazienti con FA non valvolare e CHADS<sub>2</sub> score  $\geq 1$  sono stati randomizzati alla chiusura dell'auricola sinistra con il dispositivo Watchman oppure alla TAO. Il successo procedurale è stato del 91% e la TAO è stata sospesa nel 92% dei casi a 6 mesi dall'impianto, verificata l'assenza di flussi periprotetici residui. Dopo un follow-up di circa 18 mesi, il Watchman si è dimostrato non inferiore alla TAO nel prevenire l'endpoint composito di morte, ictus ischemico o emorragico ed eventi embolici periferici. Infatti, nel gruppo trattato con la chiusura dell'auricola sono stati osservati 3 eventi per 100 pazienti-anno contro i 5 del gruppo di controllo (rischio relativo 0.62). Tuttavia, gli ictus ischemici sono stati più frequenti nel gruppo trattato con il Watchman rispetto al gruppo di controllo a causa di 5 eventi periprocedurali legati prevalentemente ad embolia gassosa. Escludendo questi ultimi, l'incidenza di ictus ischemico non differiva sostanzialmente tra i due gruppi (1.3% per anno nel gruppo sottoposto all'impianto con successo rispetto all'1.6% per anno nel gruppo di controllo). In questo studio è stato descritto, tuttavia, un elevato numero di complicanze periprocedurali maggiori (7.7%) e gli eventi avversi sono stati significativamente più numerosi nei pazienti trattati con l'impianto del Watchman rispetto a quelli del gruppo di controllo anche dopo 2 anni di follow-up (Tabella 5). In totale il 2.2% dei tentativi d'impianto di tale dispositivo ha richiesto un intervento cardiocirurgico in particolare per la sua rimozione. Si è osservata una riduzione progressiva dell'incidenza di complicanze con il miglioramento della curva di apprendimento già a partire dalla fase finale di questo studio (5.5%) e del successivo registro Continued Access Protocol (CAP) (3.7%)<sup>38-40</sup>. L'efficacia di questo dispositivo nella chiusura completa dell'auricola sinistra è stata messa in discussione in un recente studio retrospettivo, condotto in un centro ad elevata esperienza, su 58 pazienti consecutivi in cui, all'ecocardiografia transesofagea (ETE) eseguita nel follow-up, sono stati riscontrati gap periprotetici nel 43% dei casi<sup>41</sup>. Tali gap non hanno, tuttavia, comportato un aumento degli eventi embolici rispetto ad altri studi clinici come dimostrato anche da una analisi effettuata sui pazienti dello studio PROTECT AF<sup>42</sup>. Il loro significato clinico dovrà essere verificato in più ampi studi prospettici, randomizzati e con follow-up a lungo termine. Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio PREVAIL<sup>43</sup>, uno studio prospettico in cui 407 pazienti dopo essere stati randomizzati alla sospensione del warfarin e chiusura dell'auricola sinistra o alla terapia cronica con warfarin, sono stati seguiti per un follow-up di 18 mesi. In questo studio la chiusura dell'auricola con il Watchman si è dimostrata non inferiore rispetto al warfarin nel prevenire ictus ischemici o embolie periferiche dopo 1 settimana dalla procedura. Sebbene la non inferiorità statistica non sia stata raggiunta per l'efficacia totale della procedura, inclusi gli eventi periprocedurali, va considerato che l'incidenza di tali eventi è stata bassa e paragonabile tra i due bracci dello studio. È interessante rilevare, inoltre, che in questo studio la si-

## CHIUSURA DELL'AURICOLA SINISTRA IN PAZIENTI CON FA

Tabella 4. L'HAS-BLED score.

| Caratteristiche cliniche  | Punteggio |
|---|-----------|
| H Ipertensione <sup>a</sup><br>(Hypertension)   | 1         |
| A Disfunzione renale <sup>b</sup> /epatica <sup>c</sup> : 1 punto ciascuno<br>(Abnormal renal and liver function) | 1 o 2     |
| S Ictus<br>(Stroke)   | 1         |
| B Sanguinamenti <sup>d</sup><br>(Bleeding)  | 1         |
| L INR instabile <sup>e</sup><br>(Labile INRs)   | 1         |
| E Anziani, età >65 anni<br>(Elderly, age >65 years)   | 1         |
| D Farmaci o alcool <sup>f</sup> : 1 punto ciascuno<br>(Drugs or alcohol)  | 1 o 2     |
| <b>Punteggio massimo</b>  | <b>9</b>  |

INR, international normalized ratio.

<sup>a</sup> definita come pressione arteriosa sistolica >160 mmHg.

<sup>b</sup> definita come dialisi cronica, trapianto renale o creatinina sierica  $\geq 200$   $\mu\text{mol/l}$ .

<sup>c</sup> definita come epatopatia cronica (es. cirrosi epatica) o evidenza biochimica di danno epatico significativo (es. bilirubinemia >2 volte sopra il limite di norma, in associazione con AST/ALT >3 volte sopra il limite di norma, ecc.).

<sup>d</sup> riferiti a pregressa storia di emorragie e/o predisposizione ad eventi emorragici (es. diatesi emorragica, anemia, ecc.).

<sup>e</sup> riferito a valori di INR instabile/elevato o ad un tempo in range terapeutico scarso (<60%).

<sup>f</sup> riferito all'uso concomitante di farmaci antiaggreganti, antinfiammatori non steroidei, all'abuso di alcoolici, ecc.

Adattata da Pisters et al.<sup>27</sup>.

Tabella 5. Complicanze periprocedurali nei pazienti trattati con dispositivo Watchman nello studio PROTECT AF<sup>38</sup>.

| Complicanza                        | %   |
|------------------------------------|-----|
| Tamponamento cardiaco              | 5   |
| Emorragie maggiori                 | 3.5 |
| Versamenti pericardici             | 1.7 |
| Ictus periprocedurali <sup>a</sup> | 1   |
| Embolizzazione del dispositivo     | 0.6 |
| Aritmie                            | 0.2 |

<sup>a</sup>conseguenti prevalentemente ad embolie gassose.

curezza della procedura è significativamente migliorata, in particolare in confronto allo studio PROTECT AF, con un numero di eventi avversi significativamente più basso (4.2 vs 8.7%;  $p < 0.004$ ) considerando, inoltre, che il 38% delle procedure è stato eseguito in centri nuovi con limitata esperienza di tale tecnica<sup>43</sup>. Il Watchman, infine, è stato impiantato con sicurezza anche in un piccolo numero di pazienti durante procedure di ablazione della FA<sup>44</sup>. Sono stati recentemente presentati i risultati a lungo termine (4 anni di follow-up) dello studio PROTECT AF che mostrano una diminuzione statisticamente significativa della mortalità totale, di quella per sola causa cardiovascolare e dell'endpoint composito (morte, ictus ischemico o emorragi-

co ed eventi embolici periferici), nel gruppo di pazienti trattati con impianto di dispositivo rispetto a quelli trattati con TAO (Reddy VY, dati non pubblicati). I dati relativi all'utilizzo di questo dispositivo in pazienti con controindicazioni alla TAO sono piuttosto limitati. In particolare, nello studio ASAP la chiusura dell'auricola è stata eseguita in 150 pazienti, con tali caratteristiche, e gli eventi ischemici cerebrali osservati sono stati 1.7% per anno determinando una riduzione del rischio calcolato del 77% in una popolazione di pazienti con un'attesa di eventi per anno del 7.3%<sup>45</sup>.

Per quanto riguarda l'Amplatzer Cardiac Plug (ACP), questo dispositivo è stato sviluppato modificando i sistemi Amplatzer Septal Occluder (ASD) per la chiusura dei difetti settali. Meier et al.<sup>46</sup> hanno eseguito uno studio di fattibilità in cui la chiusura dell'auricola sinistra è stata eseguita in 16 pazienti utilizzando proprio i device Amplatzer ASD per la chiusura dei difetti del setto interatriale. Su questa base è stato sviluppato il dispositivo ACP disegnato specificatamente per la chiusura dell'auricola sinistra. Allo stato attuale con questo dispositivo sono stati condotti solo studi di fattibilità, non randomizzati e limitati a piccole popolazioni<sup>45-53</sup>. In particolare, Park et al.<sup>47</sup> hanno retrospettivamente studiato 137 pazienti evidenziando un successo procedurale del 96% e un'incidenza di complicanze maggiori simile a quanto riportato con il Watchman (7% di complicanze intraprocedurali maggiori: 3 ictus, 2 embolizzazioni del dispositivo, 5 tamponamenti cardiaci). Tale percentuale saliva ulteriormente se si consideravano anche complicanze minori come versamenti pericardici non significativi e ischemie miocardiche transitorie da embolia gassosa (insorte rispettivamente in 4 e 2 casi). In un successivo studio, condotto su 86 pazienti con FA non valvolare (CHADS<sub>2</sub> score medio 2.6) trattati con il solo dispositivo ACP per controindicazione alla TAO, il successo procedurale è stato del 99% con 4 complicanze maggiori (1 tamponamento cardiaco, 2 TIA, 1 embolizzazione del dispositivo). Al follow-up sono stati seguiti 69 pazienti per 26 mesi circa e non sono stati riportati ictus o embolizzazioni tardive del dispositivo. L'auricola sinistra risultava completamente chiusa nel 97% dei casi. Sei pazienti hanno mostrato la formazione di trombi sul dispositivo risolti senza alcuna sequela dopo 3 mesi di TAO<sup>48</sup>. In un altro studio condotto in una popolazione di 20 pazienti, l'ACP è stato impiantato con successo nel 95% dei casi con 2 complicanze periprocedurali: un'ischemia miocardica transitoria da embolia gassosa ed una lesione esofagea dovuta all'ETE. In questo studio durante un follow-up di circa 13 mesi non sono stati osservati eventi avversi quali ictus o decessi, nonostante un rischio teorico di eventi ischemici del 5.3%<sup>49</sup>. In un ulteriore studio su 35 soggetti consecutivi (età  $74 \pm 7$  anni, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $3.17 \pm 1.60$ ), l'impianto è fallito in un solo paziente e non sono state riportate complicanze maggiori periprocedurali<sup>50</sup>. In un'altra casistica di 20 pazienti trattati con chiusura dell'auricola sinistra dopo emorragia cerebrale (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $4.5 \pm 1.4$ , HAS-BLED score  $4.7 \pm 1.0$ ) nessun paziente ha riportato complicanze legate alla procedura e nessun ictus ischemico o emorragico è stato riscontrato durante un follow-up di  $13.6 \pm 8.2$  mesi<sup>51</sup>. In uno studio multicentrico canadese 52 pazienti con controindicazioni alla TAO sono stati trattati con ACP con un successo procedurale del 98% e 2 complicanze maggiori: embolizzazione del dispositivo e versamento pericardico. Al follow-up di 20 mesi le percentuali di morte, ictus, embolia sistemica e sanguinamenti maggiori sono state rispettivamente del 5.8%, 1.9%, 0% e 1.9%. Leak minori sono stati osservati a 6 mesi nel

16% dei casi senza trombosi del dispositivo<sup>52</sup>. In un altro studio 60 pazienti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score medio di 4.3 e controindicazione alla TAO, trattati con successo nel 95% dei casi, hanno presentato ad un follow-up di quasi 2 anni un'incidenza di ictus e sanguinamenti maggiori rispettivamente dello 0% e 1.9% contro percentuali attese del 5.8% e 3.7%<sup>53</sup>. Un registro belga ha valutato fattibilità, sicurezza e risultati ad 1 anno del dispositivo ACP in 90 pazienti (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC =4.4, HAS-BLED =3.3). Il successo procedurale è stato del 95% e ad 1 anno di follow-up il tasso di ictus è stato del 2.14% inferiore a quello prevedibile in base al CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC<sup>54</sup>. Infine, nello studio multicentrico più ampio, condotto da Tzikas et al. su 928 pazienti, è stata osservata una riduzione del 63% del rischio atteso di ictus e del 60% di quello emorragico calcolati rispettivamente in base al CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC e all'HAS-BLED score (Tzikas A, dati non pubblicati).

Il dispositivo Lariat Suture Delivery Device è costituito da un loop di 40 mm che va ad occludere l'auricola esternamente mediante un accesso pericardico<sup>55</sup>. Da un punto di vista concettuale, questo dispositivo presenta il vantaggio di non comportare il posizionamento di corpi estranei endocavitari, riducendo teoricamente al minimo la necessità di somministrare terapia antiaggregante post-procedurale. Negli studi pubblicati, fino al 20% dei pazienti non è stato trattato con antiaggreganti o anticoagulanti dopo la procedura, senza segnalazione di eventi avversi. Gli studi con tale dispositivo sono tuttavia ancora limitati a studi di fattibilità eseguiti su piccole popolazioni di pazienti. In particolare, Bartus et al.<sup>56</sup> hanno eseguito il primo studio di fattibilità sulla chiusura dell'auricola sinistra con questo dispositivo in 13 pazienti svolgendo la procedura in 2 casi a torace aperto durante un intervento di chirurgia valvolare e in 11 casi per via percutanea senza osservare complicanze rilevanti ad eccezione di un paziente con *pecum escavatum* in cui è stato necessario rimuovere il dispositivo per via toracotomica per la compressione del Lariat da parte dello sterno concavo. Gli stessi autori<sup>57</sup> in uno studio successivo condotto su 89 pazienti con FA non valvolare, parossistica o persistente, hanno ottenuto la chiusura dell'auricola sinistra con successo nel 96% dei casi. Il 98% dei casi controllati con ETE ad 1 anno di follow-up mostrava la persistenza della chiusura completa dell'auricola sinistra. Non sono state rilevate complicanze dovute al dispositivo, si sono verificate 3 complicanze correlate all'accesso epicardico o transettale. Gli eventi avversi osservati nel follow-up sono stati: severe pericarditi postoperatorie (n=2), versamenti pericardici tardivi (n=1), morte improvvisa inspiegata (n=2), ictus ritenuti non di origine embolica (n=2)<sup>57</sup>. Massumi et al.<sup>58</sup> hanno pubblicato la prima esperienza con questo dispositivo negli Stati Uniti in 21 pazienti con FA, CHADS<sub>2</sub> score  $\geq 2$  e controindicazioni alla TAO. La chiusura dell'auricola è stata ottenuta con successo in 20 pazienti e il risultato persisteva 96  $\pm$  77 giorni dopo la procedura. Nessun paziente ha avuto ictus nel periodo di follow-up di 352  $\pm$  143 giorni; un paziente ha avuto una perforazione ventricolare destra, 2 pazienti hanno richiesto un'ospedalizzazione prolungata e 3 pazienti hanno sviluppato una pericardite <1 mese dopo la procedura.

Il WaveCrest è un dispositivo con una struttura di nitinolo espanso ricoperto di politetrafluoretileno espanso per ridurre la trombogenicità. Recentemente è stato presentato lo studio prospettico e non randomizzato WAVECREST I, che ha valutato la fattibilità dell'impianto di questo dispositivo in 73 pazienti ed i cui risultati sono in corso di pubblicazione.

Ulteriori dispositivi per la chiusura dell'auricola sinistra sono in corso di studio; un esempio è il Transcatheter Patch (Custom Medical Devices, Atene, Grecia) di cui risulta al momento pubblicata solo una sperimentazione condotta su 20 pazienti con FA idiopatica e con CHADS<sub>2</sub> >3. In questo studio la chiusura dell'auricola sinistra è stata eseguita con successo in 17 pazienti, mentre in 3 casi l'adesivo ha fallito nel mantenere il dispositivo in situ. In un caso il Transcatheter Patch non è riuscito ad occludere completamente l'auricola, mentre in un altro caso si è formato un trombo che si è dissolto dopo 1 settimana di trattamento. Ad un follow-up di almeno 1 anno non si sono registrati ictus<sup>59</sup>.

### Analisi di costo-efficacia

I report di *Health Technology Assessment* sulla chiusura percutanea dell'auricola sinistra sono stati eseguiti principalmente con l'utilizzo del Watchman e dell'ACP e sono concordi nel concludere che questo trattamento sembra essere non inferiore al warfarin in termini di efficacia; tuttavia deve essere effettuato da un team di specialisti con appropriata esperienza e training specifico. Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) suggerisce di prendere in considerazione l'intervento di chiusura dell'auricola sinistra come possibile opzione terapeutica nei pazienti con FA non valvolare a condizione che i pazienti siano selezionati da un team multidisciplinare e che la procedura sia eseguita, in strutture dotate di un'unità di cardiocirurgia, da operatori con esperienza e training specifico<sup>60</sup>. In un report del North East Treatment Advisory Group (NETAG) la procedura è ritenuta costo-efficace se applicata a specifici sottogruppi di pazienti, considerati ad alto rischio di ictus. Evitare un episodio cerebrovascolare severo, tramite chiusura dell'auricola, consente al Servizio Sanitario di risparmiare £50 000 dall'insorgenza dell'ictus sino al decesso<sup>61</sup>. Un report del Ludwig Boltzman Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA) su questo trattamento concludeva anch'esso per una non inferiorità della chiusura percutanea dell'auricola sinistra rispetto alla TAO in termini di efficacia ma non di sicurezza. Relativamente a quest'ultimo aspetto, la chiusura dell'auricola sinistra risultava inferiore alla TAO principalmente per le complicanze correlate alla procedura o al dispositivo<sup>62</sup>. Maggiormente critiche erano le analisi della Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) e dell'Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN) pubblicate nel 2010, secondo cui era difficile trarre conclusioni definitive in merito all'utilizzo del dispositivo in pazienti con FA non valvolare sulla base delle evidenze allora disponibili<sup>63,64</sup>. Tali obiezioni sono state però superate dall'aggiornamento delle linee guida inglesi NETAG del 2012<sup>65</sup>.

Tuttavia, uno studio successivo condotto nel 2013 in Canada da Singh et al.<sup>66</sup> ha dimostrato che rispetto a warfarin e dabigatran il dispositivo ha un miglior profilo di costo-efficacia. Infine, relativamente al contesto italiano, è stata recentemente pubblicata un'analisi relativa all'impatto sul budget delle Aziende Sanitarie dell'intervento di chiusura percutanea dell'auricola sinistra considerando un orizzonte temporale di 5 anni<sup>67</sup>. L'utilizzo del dispositivo in pazienti controindicati alla terapia anticoagulante è risultato economicamente vantaggioso a 5 anni rispetto al non trattamento. Infatti si otterrebbe in 5 anni un risparmio pari a 145 milioni di Euro. Questa analisi, sebbene non sia una valutazione di costo-efficacia, rappresenta una informazione utile sia al clinico che alle Istituzioni Sanitarie per

## CHIUSURA DELL'AURICOLA SINISTRA IN PAZIENTI CON FA

successive valutazioni che coniughino indicatori clinici di outcome con dati sull'ottimizzazione delle risorse economiche del Servizio Sanitario Nazionale.

### Indicazioni alla chiusura dell'auricola sinistra

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia e dell'Aiac considerano la chiusura dell'auricola sinistra un possibile approccio terapeutico in pazienti con FA non valvolare ad alto rischio tromboembolico (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 2$ ) e controindicazioni alla TAO. Tale raccomandazione, di classe IIb – livello di evidenza B, è stata basata solo sul consenso degli esperti per l'assenza di trial clinici controllati con la TAO<sup>9,10</sup>. Come sottolineato dagli stessi autori delle linee guida, per un più esteso utilizzo di questo trattamento sono necessari ulteriori studi randomizzati con adeguata numerosità di pazienti ad alto rischio tromboembolico ed un follow-up a lungo termine in cui la chiusura dell'auricola sinistra venga confrontata alla TAO, inclusi i farmaci di ultima generazione. I membri del gruppo di lavoro concordano con le suddette raccomandazioni e ritengono che la chiusura dell'auricola sinistra non sia indicata nei pazienti che possono assumere la TAO e che tale strategia possa essere ritenuta indicata in pazienti con controindicazioni assolute o relative alla TAO quali: diatesi emorragica, pregressa emorragia cerebrale in anamnesi, ulcera peptica attiva, recente sanguinamento gastrointestinale, genitourinario o respiratorio, anemia di origine non chiarita, grave insufficienza epatica o renale, grave ipertensione; condizioni che riducono la compliance alla TAO o aumentano il rischio emorragico (demenza, alcolismo, disturbi psichiatrici, tendenza alle frequenti cadute a terra).

Tale terapia, inoltre, potrebbe essere presa in considerazione anche nei pazienti con FA non valvolare che presentano un ictus nonostante una corretta TAO ed essere un'opzione terapeutica da valutare, sulla base del rapporto rischio-beneficio del singolo paziente, nei soggetti con FA non valvolare ad alto rischio emorragico ed indicazione alla triplice terapia antitrombotica. Ulteriori studi clinici dovranno valutare l'utilità della chiusura dell'auricola sinistra in tali situazioni cliniche e definire meglio le indicazioni a tale tipo di trattamento.

### REQUISITI STRUTTURALI

Sono già stati definiti i requisiti strutturali dei laboratori di elettrofisiologia ed emodinamica operanti in strutture accreditate, cui si rimanda al fine di garantire criteri generali di buon funzionamento, sicurezza, efficienza ed economicità<sup>68,69</sup>. In particolare, per quanto riguarda i laboratori di elettrofisiologia tali procedure devono essere eseguite in strutture di terzo livello<sup>68</sup>. Considerata la complessità della procedura e le potenziali complicanze intraprocedurali, allo stato attuale delle conoscenze e dei dati a disposizione, la chiusura dell'auricola sinistra è da effettuare in questa fase in strutture con cardiocirurgia in loco<sup>60</sup>. Inoltre, l'osservazione del paziente nelle 48h successive alla procedura dovrebbe essere eseguita in un ambiente ad alta intensità di cura.

### COMPETENZE CLINICHE

Il profilo di competenze per l'interventista coinvolto in procedure di occlusione dell'auricola sinistra deve essere inteso come istruzione, formazione, esperienza ed abilità.

Nella descrizione del profilo professionale la numerosità della casistica non deve essere considerata l'unico criterio per la definizione della competenza. La competenza dovrà essere basata su:

- conoscenza delle basi di fisiopatologia e clinica della FA con particolare riguardo alla valutazione del rischio tromboembolico ed emorragico oltre che le opzioni terapeutiche nell'ambito della gestione del rischio tromboembolico e delle strategie di controllo del ritmo o della frequenza cardiaca secondo quanto raccomandato da linee guida e documenti di consenso nazionali ed internazionali<sup>9,10,70-72</sup>;
- adeguata esperienza di puntura transettale e di procedure richiedenti la manipolazione di cateteri in atrio ed auricola sinistra;
- conoscenza dei documenti disponibili riguardo a tale trattamento con particolare riferimento all'appropriatezza specifica della procedura;
- conoscenza e capacità nella risoluzione delle possibili complicanze;
- valutazione dei risultati, delle complicanze procedurali e dei tipi d'intervento effettuati.

È necessario chiarire che, all'interno dell'area della competenza, un segmento speciale, e comunque non meno importante della formazione teorica, è l'abilità tecnica richiesta per effettuare procedure caratterizzate da alta efficacia e basso indice di complicanze.

Poiché tutte queste procedure sono fortemente dipendenti dall'esperienza dell'operatore, è auspicabile che l'abilità tecnica minima non solo sia raggiunta, ma anche mantenuta con un adeguato numero di procedure per anno.

L'iter di formazione prevede differenti fasi:

1. formazione orientata all'acquisizione di un'adeguata esperienza nell'esecuzione della puntura transettale e della manipolazione dei cateteri in atrio sinistro;
2. formazione specifica orientata all'acquisizione dell'expertise sulla procedura di occlusione: training su simulatori se possibile e presso centri di riferimento;
3. programmi di procedure supportate da esperti;
4. certificazione dell'iter formativo;
5. conoscenza delle tecnologie e delle tecniche di impianto specifica dei differenti dispositivi per la chiusura percutanea dell'auricola sinistra.

### REQUISITI ORGANIZZATIVI E DI PROCESSO: IL TEAM CARDIOVASCOLARE

Come per altri interventi in ambito cardiovascolare, anche per la procedura di occlusione dell'auricola sinistra il successo terapeutico, sia immediato che a lungo termine, non dipende solo dall'approccio tecnico: quanto maggiore è la complessità clinica del paziente tanto più importante diventa l'adeguata selezione del caso, l'appropriatezza dell'indicazione e la strategia complessiva dell'atto terapeutico. A tal fine è necessario approcciare il paziente candidabile a tale procedura in un'ottica multidisciplinare al fine di valutare compiutamente i molteplici aspetti diagnostico-terapeutici e permettere, attraverso il convergere delle diverse competenze professionali, la scelta terapeutica più corretta.

Sotto il profilo organizzativo, le precedenti considerazioni metodologiche comportano le seguenti raccomandazioni:



1. è fortemente raccomandato che ogni struttura coinvolta in tale procedura abbia un Team Cardiovascolare in grado di garantire al paziente, affetto da FA, ogni tipo di trattamento, sia esso farmacologico che ablativo (transcatetere o chirurgico);
2. compito del Team Cardiovascolare deve essere l'attivazione delle procedure di buona pratica clinica, con particolare riguardo alla scelta della procedura da applicare nello specifico paziente;
3. la scelta della corretta strategia d'intervento individuale dovrebbe sempre essere effettuata dal Team Cardiovascolare, a meno che le indicazioni allo specifico trattamento siano chiaramente stabilite da documenti di consenso e/o linee guida;
4. poiché le strategie di trattamento sono molteplici è necessario che nel Team Cardiovascolare convergano, a seconda delle necessità del paziente, gli esperti in campo clinico/aritmologico, interventistico e di imaging cardiovascolare;
5. fanno parte del Team Cardiovascolare:
  - cardiologo/aritmologo clinico
  - ecocardiografista
  - cardiologo interventista
  - elettrofisiologo
  - cardiocirurgo
  - anestesista.

## FORMAZIONE E PROFILO PROFESSIONALE

I dati della letteratura hanno mostrato che la chiusura percutanea dell'auricola sinistra è gravata da un rischio di complicanze periprocedurali che impatta negativamente sul beneficio netto di tale terapia. Tali complicanze si riducono significativamente con un'adeguata curva di apprendimento. Pertanto, si raccomanda che queste procedure vengano effettuate da operatori esperti.

A tal fine il gruppo di lavoro suggerisce il seguente training:

1. almeno 50 procedure richiedenti la manipolazione di cateteri in atrio sinistro nei 2 anni precedenti, come primo operatore;
2. poiché un numero consistente di complicanze intraprocedurali è legato alla puntura transettale, si ritiene cruciale l'acquisizione di un'esperienza adeguata nell'esecuzione del cateterismo transettale prima di eseguire le procedure di chiusura dell'auricola sinistra. Recentemente è stato dimo-

strato che il training supportato da un operatore esperto, con l'ausilio di un simulatore, risulta significativamente più breve e qualitativamente superiore rispetto a quello convenzionale<sup>11</sup>. Per cui la prima fase della curva di apprendimento al cateterismo transettale potrebbe svolgersi con l'utilizzo tutorizzato dei simulatori. A questo dovrà comunque seguire un adeguato numero di casi svolto come primo operatore direttamente sul paziente. I membri del gruppo di lavoro ritengono che per l'acquisizione di un'esperienza adeguata sia necessario eseguire almeno 25 procedure di puntura transettale come primo operatore nell'anno precedente la certificazione. A giudizio del gruppo di lavoro la puntura transettale guidata dall'ETE o dall'ecografia intracardiaca (ICE) aumenta la semplicità e la sicurezza della manovra, in particolare per operatori nella fase di *learning curve*. Inoltre il supporto ecocardiografico, sia esso ETE o ICE, è fortemente raccomandato a integrazione delle immagini fluoro/angiografiche durante l'intera procedura di chiusura dell'auricola sinistra<sup>73</sup>.

Le competenze acquisite devono essere comunque mantenute nel corso del tempo ed i membri del gruppo di lavoro concordano che il requisito minimo per mantenere la capacità tecnica sia di 10 procedure di chiusura percutanea dell'auricola sinistra documentate come primo operatore in 1 anno.

La formazione è un punto critico della procedura ed è essenziale che tutte le persone coinvolte nel Team Cardiovascolare ne prendano parte. Il training deve principalmente essere rivolto a:

- cardiologo interventista
- elettrofisiologo
- ecocardiografista.

Sarebbe opportuno pianificare almeno 3 casi prima di iniziare il percorso di formazione in modo tale da evitare che trascorra molto tempo tra la fase di formazione e i primi impianti.

I primi impianti (5-10) devono essere supportati da esperti. È comunque consigliata l'assistenza di specialisti di prodotto per i primi 20 casi (Figura 1).

### Prerequisiti richiesti per procedure di chiusura percutanea dell'auricola sinistra

Considerata la complessità della procedura composta da varie fasi, ognuna possibile origine di complicanza, il gruppo di lavoro raccomanda un'attenta pianificazione della procedura ed una sua conduzione *step by step*<sup>74</sup>.



Figura 1. Percorso di formazione.

## CHIUSURA DELL'AURICOLA SINISTRA IN PAZIENTI CON FA

### Fase pre-procedurale

- Valutazione clinico-terapeutica del paziente.
- Esperienza in diagnostica per immagini per la definizione anatomica dell'auricola sinistra:
  - ETE 2D/3D
  - Cardio-TC.

### Fase intra-procedurale

- Esperienza in diagnostica per immagini per la valutazione di atrio sinistro, vene polmonari, valvola mitrale, auricola sinistra:
  - Fluoro/angiografia
  - ETE 2D/3D - ICE.
- Competenze interventistiche su:
  - accessi vascolari, semplici e complessi
  - puntura ed accesso transtettale
  - guide e cateteri necessari alla procedura
  - tecniche di posizionamento e rilascio di dispositivi
  - tecniche di recupero intravascolare di dispositivo mediante l'utilizzo di cappio o dispositivi similari
  - tecniche per pericardiocentesi.
- Riconoscimento e gestione di complicanze intraprocedurali:
  - dissezione e rottura parete atriale/auricolare
  - complicanza da puntura transtettale
  - trombosi sul dispositivo e/o sistema di rilascio
  - embolizzazione del dispositivo
  - versamento pericardico
  - embolia gassosa
  - ischemia/infarto miocardico
  - ischemia cerebrale ed eventi tromboembolici periferici
  - eventi avversi riferibili agli accessi vascolari.

### Fase post-procedurale

- Esperienza nel riconoscimento e gestione di complicanze post-procedurali:
  - trombosi sul dispositivo
  - embolizzazione del dispositivo
  - versamento pericardico
  - ischemia/infarto miocardico
  - ischemia cerebrale/eventi tromboembolici periferici
  - eventi avversi riferibili agli accessi vascolari
  - riconoscimento e gestione delle aritmie.

- Esperienza nel trattamento farmacologico a breve e lungo termine con particolare riferimento alla terapia antitrombotica.

### ADDENDUM

Successivamente all'accettazione di questo documento è stato pubblicato l'EhRA/EAPCI Expert Consensus Statement on Catheter-Based Left Atrial Appendage Occlusion<sup>75</sup>. Sebbene la struttura sia sensibilmente diversa, la posizione degli esperti che hanno contribuito alla stesura del documento europeo è molto vicina a quanto contenuto nel documento di posizione GISE/AIAC. Tra le differenze fra i due documenti di particolare evidenza è la posizione sulla presenza della cardiocirurgia "on site". Infatti, il documento europeo ritiene sufficientemente sicura l'esecuzione di procedure di chiusura dell'auricola sinistra anche in centri senza cardiocirurgia, a condizione che sia possibile il trasferimento rapido (entro 60 min) in centri dotati di cardiocirurgia. Il gruppo di lavoro GISE/AIAC, come espresso nei requisiti strutturali di questo documento, per la complessità dell'intervento e le potenziali complicanze intraprocedurali, raccomanda che tale intervento sia eseguito solo in centri dotati di cardiocirurgia "on site", recependo i suggerimenti delle linee guida NICE<sup>60</sup>.

### RIASSUNTO

Gli eventi tromboembolici a partenza dall'auricola dell'atrio sinistro costituiscono la principale evenienza avversa in pazienti con fibrillazione atriale (FA). La terapia anticoagulante orale (TAO) rappresenta il *gold standard* per evitare tali eventi. Tuttavia, la scarsa compliance dei pazienti, la ristretta finestra terapeutica, i possibili effetti collaterali, in particolare i sanguinamenti, rappresentano potenziali limitazioni alla TAO. Nel 20% dei pazienti con FA la TAO è controindicata, mentre più del 40% dei pazienti non assume la TAO in maniera efficace. Per ovviare a tali problematiche nell'ultimo decennio è stata introdotta una procedura di chiusura dell'auricola sinistra mediante approccio percutaneo. Due dispositivi, Amplatzer Cardiac Plug e Watchman, hanno mostrato la loro non inferiorità rispetto alla TAO nella prevenzione di eventi tromboembolici con un minore tasso di eventi emorragici, mentre nuovi dispositivi sono stati introdotti di recente.

In questo position paper ci proponiamo, sulla base della letteratura disponibile, di offrire delle indicazioni circa il processo di selezione del paziente, la gestione della procedura, le eventuali complicanze, il follow-up e la creazione di un team medico e di una struttura organizzativa in grado di ottimizzare tutte le fasi di tale percorso clinico.

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

### BIBLIOGRAFIA

1. Onagai T, Fujii A, Nishimura K, et al. Large thrombus originating from left atrial diverticulum: a new concern for catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2011;124:1086-8.
2. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-9.
3. Onalan O, Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 2007;38(2 Suppl):624-30.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
6. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500-10.
7. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;30:1223-9.
8. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European

- Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32:392-8.
9. Camm AJ, Lip GY, De Caterina RJ, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation - developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
  10. Raviello A, Disertori M, Alboni P, et al. Linee guida AIAAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013. *G Ital Cardiol* 2013;14:215-40.
  11. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014 Apr 10 [Epub ahead of print].
  12. 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.
  13. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-7.
  14. 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.
  15. 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.
  16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
  17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
  18. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
  19. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-37.
  20. Whitlock RP, Healey JS, Connolly SJ. Left atrial appendage occlusion does not eliminate the need for warfarin. *Circulation* 2009;120:1927-32.
  21. Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ; NABOR Steering Committee. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1729-36.
  22. Gallagher AM, Rietbrock S, Plumb J, van Staa TP. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost* 2008;6:1500-6.
  23. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
  24. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al.; BAFTA Investigators. 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.
  25. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-6.
  26. Friberg J, Scharling H, Gadsbøll N, et al. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2004;94:889-94.
  27. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
  28. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR<sub>2</sub> HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:386-7.
  29. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1185-93.
  30. Bailey CP, Olsen AK, Keown KK, Nichols HT, Jamison WL. Commissurotomy for mitral stenosis; technique for prevention of cerebral complications. *JAMA* 1952;149:1085-91.
  31. Cox JL, Ad N, Palazzo T. Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:833-40.
  32. García-Fernández MA, Pérez-David E, Quiles J, et al. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1253-8.
  33. 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.
  34. Omran H, Hardung D, Schmidt H, Hammerstingl C, Lüderitz B. Mechanical occlusion of the left atrial appendage. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(9 Suppl):S56-9.
  35. 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.
  36. 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;2:594-600.
  37. 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.
  38. 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.
  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. Gangireddy SR, Halperin JL, Fuster V, Reddy VY. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: an assessment of net clinical benefit. *Eur Heart J* 2012;33:2700-8.
  41. 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.
  42. 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.

**43.** Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1-12.

**44.** Swaans MJ, Post MC, Rensing BJ, Boersma LV. Ablation for atrial fibrillation in combination with left atrial appendage closure: first results of a feasibility study. *J Am Heart Assoc* 2012; 1:e002212

**45.** Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2551-6.

**46.** 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.

**47.** 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.

**48.** Guérios EE, Schmid M, Gloekler S, et al. Left atrial appendage closure with the Amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol* 2012;98: 528-36.

**49.** 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.

**50.** López-Mínguez JR, Eldoayen-Gragera J, González-Fernández R, et al. Immediate and one-year results in 35 consecutive patients after closure of left atrial appendage with the Amplatzer cardiac plug. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:90-7.

**51.** Horstmann S, Zugck C, Krumsdorf U, et al. Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. *Neurology* 2014;82:135-8.

**52.** Urena M, Rodés-Cabau J, Freixa X, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the Amplatzer cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:96-102.

**53.** Wiebe J, Bertog S, Franke J, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure with the Amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:796-802.

**54.** Kefer J, Vermeersch P, Budts W, et al.

Transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation with Amplatzer cardiac plug: the Belgian Registry. *Acta Cardiol* 2013;68:551-8.

**55.** Koneru JN, Badhwar N, Ellenbogen KA, Lee RJ. LAA ligation using the LARIAT suture delivery device: tips and tricks for a successful procedure. *Heart Rhythm* 2014; 11:911-21.

**56.** 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.

**57.** Bartus K, Han FT, Bednarek J, et al. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:108-18.

**58.** Massumi A, Chelu MG, Nazeri A, et al. Initial experience with a novel percutaneous left atrial appendage exclusion device in patients with atrial fibrillation, increased stroke risk, and contraindications to anticoagulation. *Am J Cardiol* 2013;111:869-73.

**59.** Toumanides S, Sideris EB, Agricola T, Mouloupoulos 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.

**60.** National Institute for Health and Care Excellence. Percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation for the prevention of thromboembolism. NICE interventional procedure guidance 349, June 2010. <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg349> [accessed September 11, 2014].

**61.** Horsley W. Left atrial appendage occlusion with the Watchman device for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. North East Treatment Advisory Group, NHS, July 2010. <http://www.netag.nhs.uk/files/appraisal-reports/NETAG%20appraisal%20report%20-%20Watchman%20device%20-July%202010.pdf> [accessed September 11, 2014].

**62.** Warmuth M, 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, March 2011. [http://eprints.hta.lbg.ac.at/918/1/DSD\\_44.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/918/1/DSD_44.pdf) [accessed September 11, 2014].

**63.** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Health Technology Inquiry Service. Left atrial appendage occlusion: economic impact and existing HTA recommendations. September 29, 2010. [http://www.cadth.ca/media/pdf/10222\\_left\\_atrial\\_appendage\\_occlusion\\_economic\\_recommendations\\_htis-2.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/10222_left_atrial_appendage_occlusion_economic_recommendations_htis-2.pdf) [accessed September 11, 2014].

**64.** Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. Horizon scanning technology. Prioritising summary: Watchman left atrial appendage closure device. No-

vember 2010. [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/8DA46B03741CB76FCA2577570016E96C/\\$File/HS%20PS%20Watchman.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/8DA46B03741CB76FCA2577570016E96C/$File/HS%20PS%20Watchman.pdf) [accessed September 11, 2014].

**65.** Horsley W. Left atrial appendage occlusion with intra-cardiac devices: appeal. NHS North East Treatment Advisory Group. May 2012. <http://www.netag.nhs.uk/files/appraisal-reports/LAAO%20devices%20-%20appeal%20briefing%20document%20-%20NETAG%20May2012.pdf> [accessed September 11, 2014].

**66.** Singh SM, Micieli A, Wijeyesundera HC. Economic evaluation of percutaneous left atrial appendage occlusion, dabigatran, and warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127:2414-23.

**67.** Jommi C, Iorio A, Crippa L, Gelera A, Senatore G. Analisi di impatto sul budget di Watchman, dispositivo per la prevenzione trombo embolica nei pazienti con fibrillazione atriale. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2013;15:45-63.

**68.** Vergara G, Brignole M, Alboni P, et al. Struttura ed organizzazione funzionale dell'Aritmologia. *G Ital Cardiol* 2010;11:604-24.

**69.** Salvi A, Bolognese L, Cavallini C, et al. Standard e linee guida per i laboratori di diagnostica e terapia cardiovascolare invasiva. *G Ital Cardiol* 2008;9:643-51.

**70.** De Ponti R, Marazzi R, Ghiringhelli S, Salerno-Uriarte JA, Calkins H, Cheng A. Superiority of simulator-based training compared with conventional training methodologies in the performance of transseptal catheterization. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 359-63.

**71.** Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Heart Rhythm* 2012;9:632-96.

**72.** Raviello A, Natale A, Calkins H, et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation: 2011 update. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23: 890-923.

**73.** Berti S, Paradossi U, Meucci F, et al. Periprocedural intracardiac echocardiography for left atrial appendage closure: a dual-center experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1036-44.

**74.** Berti S, Santoro G, Palmieri C, Meucci F. Tools and Techniques Clinical: transcatheter closure of left atrial appendage using the Amplatzer Cardiac Plug. *EuroIntervention* 2013;9:524-6.

**75.** Meier B, Blaauw Y, Khatib AA, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014 Aug 29 [Epub ahead of print].