



# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

85

- 8 APR. 2015

DECRETO N. .... DEL .....

OGGETTO: Approvazione del documento *"Linee d'indirizzo regionali della chiusura dell'auricola sinistra per la prevenzione del tromboembolismo arterioso nella fibrillazione atriale"*.

NOTE PER LA TRASPARENZA: Il presente provvedimento recepisce il documento approvato dalla Commissione Tecnica per il Repertorio Unico Regionale dei Dispositivi Medici (C.T.R.D.M.) e la relativa scheda di valutazione ed arruolamento del paziente.

## IL DIRETTORE GENERALE DELL'AREA SANITA' E SOCIALE

VISTO l'art. 17, comma 1, lettera c, del decreto legge 6 luglio 2011, n. 98 recante *"Disposizioni urgenti per la stabilizzazione finanziaria"*, come convertito dalla legge 15 luglio 2011, n. 111, il quale prevede - a decorrere dal 1 gennaio 2013 e in attesa della determinazione dei costi standardizzati sulla base dei livelli essenziali delle prestazioni - l'inserimento di un tetto di spesa del Fondo Sanitario Nazionale (FSN) per l'acquisto dei dispositivi medici e per l'assistenza protesica a carico del SSN, nonché l'onere in capo alle Regioni di recuperare l'eventuale superamento di tale tetto mediante misure di contenimento della spesa sanitaria regionale o con misure di copertura a carico di altri voci di bilancio;

VISTO l'art. 15 comma 13, lettera f, del decreto- legge 6 luglio 2012 n. 95 convertito, con modificazioni, dalla legge n. 135 del 7 agosto 2012, successivamente ulteriormente modificato dalla legge n. 228 del 24 dicembre 2012, di fissazione nel 4,8% del Fondo Sanitario Nazionale (FSN) del tetto di spesa per l'acquisto dei dispositivi medici e per l'assistenza protesica a carico del SSN per l'anno 2013 nonché del 4,4% per l'anno 2014;

VISTA la DGR n. 4534 del 28 dicembre 2007, con la quale la Regione del Veneto ha istituito la Commissione Tecnica per il Repertorio Unico Regionale dei dispositivi Medici (CTRDM) con il compito di valutare e vigilare sull'uso dei dispositivi medici dettando raccomandazioni e linee di indirizzo regionali;

VISTA la DGR n. 2517 del 4 agosto 2009 che disciplina il regolamento per il funzionamento della CTRDM e recepisce il Programma per la Ricerca, l'Innovazione e l'HTA (Health Technology Assessment) fatto proprio dalla Regione del Veneto con DGR n. 2187 del 8 agosto 2008;

CONSIDERATO che la predetta delibera prevede altresì che le raccomandazioni della Commissione, ancorché non vincolanti, debbano essere tenute in considerazione nella definizione dei Repertori locali e nelle procedure di acquisto da parte delle Aziende ULSS/Aziende Ospedaliere/IRCCS (Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) e motivate laddove disattese;

VISTA la DGR n. 2346 del 29.12.2011 che, in ragione delle suesposte motivazioni, subordina l'efficacia delle decisioni assunte dalla Commissione Tecnica per il Repertorio Unico Regionale dei Dispositivi Medici (CTRDM)

alla valutazione del Segretario Regionale per la Sanità ora Direttore Generale Area Sanità e Sociale circa la sostenibilità economica delle stesse;

CONSIDERATO che nella seduta del 12 Febbraio 2014 della CTRDM ha iniziato la valutazione delle procedure di "chiusura dell'auricola sinistra per la prevenzione del tromboembolismo arterioso nella fibrillazione atriale";

PRESO ATTO del documento "Linee d'indirizzo regionali della chiusura dell'auricola sinistra per la prevenzione del tromboembolismo arterioso nella fibrillazione atriale" approvato dalla CTRDM nella seduta del 14 maggio 2014;

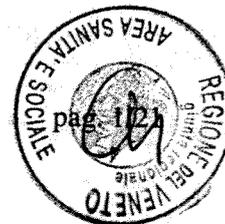
RILEVATA l'opportunità di subordinare la scelta terapeutica alla valutazione del paziente da parte di un team multidisciplinare (Atrial Fibrillation Team), come individuato nel predetto documento secondo le modalità riportate nella "Scheda di valutazione congiunta cardiologica e cardiochirurgia LAAO";

#### DECRETA

1. di approvare il documento "Linee d'indirizzo regionali della chiusura dell'auricola sinistra per la prevenzione del tromboembolismo arterioso nella fibrillazione atriale", **Allegato A** al presente provvedimento;
2. di approvare la "Scheda di valutazione congiunta cardiologica e cardiochirurgia LAAO", **Allegato A1** al presente provvedimento;
3. di comunicare il presente provvedimento a tutte le Aziende Sanitarie del Veneto;
4. di pubblicare il presente provvedimento nel Bollettino Ufficiale della Regione.



Domenico Mantoan



LINEE D'INDIRIZZO REGIONALE DELLA CHIUSURA DELL'AURICOLA SINISTRA PER  
LA PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO ARTERIOSO NELLA FIBRILLAZIONE  
ATRIALE

INDICE

1. Premessa	pag.2
2. Obiettivo	pag.2
3. Fibrillazione atriale e valutazione del rischio tromboembolico	pag.2
4. Trattamenti antitrombotici disponibili	pag.4
4.1 Terapia Farmacologica	pag.4
4.2 Chiusura percutanea dell'auricola sinistra con dispositivo medico – approccio endovascolare	pag.5
4.3 Procedura ibrida approccio endocardico/epicardico – lariat	pag.6
4.4 Approccio chirurgico	pag.6
5. Linee-guida di trattamento	pag.7
6. Studi clinici	pag.7
6.1 Chiusura percutanea dell'auricola sinistra con dispositivo medico –approccio endovascolare	pag.7
6.2 Procedura ibrida approccio endocardico/epicardico	pag.9
6.3 Approccio chirurgico	pag.10
7. Report di HTA	pag.11
8. Studi economici	pag.12
9. Aspetti organizzativi e di rimborso	pag.12
10. Analisi dei dati locali di utilizzo	pag.13
11. Raccomandazioni	pag.14
Bibliografia	pag.16
Appendice	pag.18



## 1. PREMESSA

La fibrillazione atriale è una tachiaritmia sopraventricolare caratterizzata da un'attività elettrica atriale caotica ed irregolare che determina la perdita della funzionalità contrattile. All'ECG si osserva la scomparsa delle onde di attivazione atriale, che vengono sostituite da rapide oscillazioni della linea isoelettrica, dette onde di fibrillazione, completamente inefficaci ai fini della propulsione del sangue. La 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 a tale patologia contribuiscono a raddoppiare la mortalità; la più significativa tra queste è l'aumento del rischio di ictus cerebrali, che nei pazienti con FA non valvolare (FANV) è 5 volte superiore. Il gold standard nella prevenzione del rischio di ictus è rappresentato dagli anticoagulanti orali. Nonostante i benefici derivanti dall'anticoagulazione, il 45% dei pazienti con FA a rischio di ictus moderato o severo non assume warfarin e la percentuale di sospensione della terapia è del 38% circa all'anno. Le principali cause del sottoutilizzo di warfarin sono: l'aumento del rischio di sanguinamento, la necessità di un frequente controllo dell'International Normalized Ratio (INR), la scarsa compliance del paziente, le interazioni con altri farmaci e con la dieta. Una revisione di studi autoptici ed ecocardiografici ha mostrato che nei pazienti con FANV la trombosi, quando presente, era localizzata a livello dell'auricola sinistra nel 91% dei casi. Escludere questa appendice cardiaca dovrebbe consentire di ridurre notevolmente il rischio di ictus (Danna, 2012). Fin dal 1949 i cardiocirurghi hanno praticato la rescissione o la chiusura di questa appendice cardiaca e da pochi anni sono disponibili diverse tecniche: approccio chirurgico mini-invasivo, con o senza utilizzo di dispositivi medici e dispositivi medici che consentono un approccio percutaneo.

## 2. OBIETTIVO

Gli approcci farmacologici per la prevenzione del tromboembolismo arterioso (terapia anticoagulante orale TAO) in pazienti con fibrillazione atriale (FA) sono la terapia di prima linea, ma sono sottoutilizzati principalmente per aumento del rischio di sanguinamento e/o per scarsa compliance del paziente. Una strategia non farmacologica promettente per questi pazienti è rappresentata dalla chiusura dell'auricola sinistra, che può essere percutanea o chirurgica.

Obiettivo del documento è fornire, quindi, una descrizione delle procedure di chiusura dell'auricola sinistra, delle alternative di trattamento e delle relative evidenze a supporto e fornire raccomandazioni organizzative e strutturali relative alla scelta del trattamento e all'esecuzione dell'intervento sulla base delle evidenze cliniche disponibili e dell'opinione degli esperti.

## 3. FIBRILLAZIONE ATRIALE E VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO

Le linee guida europee del 2010 (di cui esiste un aggiornamento nel 2012 che non modifica le definizioni delle tipologie di FA) distinguono 5 tipi di FA, basati sulla insorgenza e sulla durata delle aritmie:

- FA di prima diagnosi: ogni paziente che presenta una FA per la prima volta è considerato un paziente con FA di prima diagnosi, a prescindere dalla durata dell'aritmia o dalla presenza e dalla severità dei sintomi FA-correlati;
- FA parossistica: comprende le forme di FA che terminano spontaneamente entro 48 ore; sebbene la FA parossistica possa durare fino a 7 giorni, il limite delle 48h è importante – dopo questo la probabilità di una conversione spontanea è bassa e gli anticoagulanti devono essere considerati;
- FA persistente: quando un episodio di FA persiste più a lungo di 7 giorni o richiede un'interruzione con cardioversione (farmacologica o elettrica);
- FA persistente di lunga durata: quando la FA dura da più di 1 anno dall'adozione di una strategia di controllo del ritmo;
- FA permanente: quando la presenza dell'aritmia è accettata dal paziente (e dal clinico); quindi i tentativi di controllo del ritmo non sono, per definizione, perseguiti; se dovesse essere adottata una strategia di controllo del ritmo sinusale, l'aritmia verrebbe ridefinita come "persistente di lunga durata".

Esiste inoltre la definizione di FA silente (o asintomatica), che comprende le forme di FA che non si associano a sintomi; diagnosticata a seguito di una complicanza correlata alla FA, come ictus ischemico o tachicardiomiopatia, o incidentalmente a seguito di un controllo elettrocardiografico effettuato per altri motivi, comprende qualsiasi forma temporale di FA.



## Allegato A al Decreto n. 85 del - 8 APR. 2015



Si riporta anche uno schema semplificato delle definizioni secondo le linee guida americane (Tabella 1):

Tabella 1 - Definizioni di FA - schema semplificato ACC/AHA/ESC 2014

Tipologia di FA	Definizione
Parossistica	<ul style="list-style-type: none"> <li>FA che termina spontaneamente o con intervento entro 7 giorni</li> <li>Gli episodi possono essere ricorrenti con frequenza variabile</li> </ul>
Persistente	<ul style="list-style-type: none"> <li>FA che continua oltre i 7 giorni</li> </ul>
Persistente a lunga durata	<ul style="list-style-type: none"> <li>FA che continua oltre i 12 mesi</li> </ul>
Permanente	<ul style="list-style-type: none"> <li>FA permanente è definita quando esiste la decisione congiunta tra paziente e clinico di cessare i tentativi di ripristino e/o mantenimento del ritmo sinusale [...]</li> </ul>
Non valvolare	<ul style="list-style-type: none"> <li>FA in assenza di stenosi mitralica reumatica, di valvola cardiaca meccanica o bioprotesi, o di riparazione della valvola mitralica</li> </ul>

La FA è associata ad un aumentato rischio di morte per ictus cardioembolico dovuto a formazione di trombi in atrio sinistro. La probabilità di ictus nella FA non è uniforme, poiché varia a seconda della presenza di concomitanti fattori di rischio. Per questo motivo si rende necessario valutare questo rischio in ciascun paziente ai fini delle conseguenti scelte terapeutiche. La stima del rischio si può stabilire attraverso dei sistemi di punteggio, tra cui un sistema aggiornato di stratificazione ovvero la scala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, che ne permette una classificazione da 0 a 10 (Tabella 2).

Tabella 2 - Fattori di rischio tromboembolico e punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Lettere (acronimo)	Fattori di rischio tromboembolico	Punteggio
C	Insufficienza cardiaca congestizia definita da una frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 40\%$	1
H	Iperensione arteriosa sistemica per valori costantemente al di sopra di 140/90 mmHg o per ipertensione trattata	1
A	Età $\geq 75$ anni	2
D	Diabete mellito	1
S	Precedente ictus/TIA/TE	2
V	Malattia vascolare intesa come un precedente infarto del miocardio, o una malattia arteriosa periferica, o una placca aortica	1
A	Età 65-74 anni	1
S	Sesso femminile	1
	Punteggio totale massimo	10

Punteggio: 0=rischio tromboembolico basso; 1=rischio tromboembolico moderato/intermedio;  $\geq 2$ =rischio tromboembolico alto. TIA: attacco ischemico transitorio, TE: tromboembolismo

Infine per valutare benefici e rischi di una terapia anticoagulante oltre alla scala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc risulta utile stimare anche i fattori di rischio emorragico, poiché l'evento emorragico è la complicanza più rilevante e temuta di una terapia anticoagulante. Il punteggio HAS-BLED (Tabella 3), quindi, è stato elaborato per valutare in modo semplice e pratico il rischio individuale di sanguinamento prima di iniziare una terapia antitrombotica, permettendo di individuare eventuali fattori emorragici correggibili. La scala HAS-BLED consente di rivalutare periodicamente il rischio di sanguinamento e, nel contempo, di controllare la qualità dell'anticoagulazione. Un punteggio  $\geq 3$  impone uno stretto monitoraggio e follow-up del paziente in trattamento con anticoagulanti orali. In ogni caso la terapia anticoagulante orale rimane sempre raccomandata in quanto un evento di sanguinamento maggiore comporta solitamente delle conseguenze meno invalidanti rispetto a un evento di ictus (Bozzini, 2012; Decreto del Segretario Sanità e Sociale Regione Veneto n. 75 del 25 luglio 2013 e successive integrazioni: Decreto n.13 del 17.2.2014 (che integra i centri) e Decreto n. 146 del 19.8.2014 (che integra le modalità di follow up, gestione delle complicazioni, e delle modalità di accesso).



Tabella 3 - Fattori di rischio emorragico e punteggio HAS-BLED

Lettere (acronimo)	Fattori di rischio emorragico	Punteggio
H	Iperensione sistolica $\geq 160$ mmHg	1
A	Funzione epatica e renale anormali: malattia epatica cronica (es. cirrosi), squilibri biochimici epatici (es. bilirubina $>2x$ rispetto a valori normali associata a AST, ALT e ALP $>3x$ rispetto a limiti normali), dialisi cronica, trapianto renale, creatinina sierica $\geq 200 \mu\text{mol/L}$	1 o 2*
S	Precedente ictus/TIA/TE	2
B	Sanguinamento che richiede ospedalizzazione o una trasfusione o che causa una diminuzione di Hb $>2$ g/L	1
L	INR labile con tempo medio trascorso nel range terapeutico $<60\%$	1
E	Età $> 65$ anni	1
D	Farmaci e alcool ovvero assunzione di antiaggreganti o FANS e/o abuso di alcool	1 o 2*

\* 1 punto se presente un fattore di rischio, 2 punti se presenti entrambi i fattori di rischio.

Punteggio: 0-2=rischio emorragico basso;  $\geq 3$ =rischio emorragico alto. TIA: attacco ischemico transitorio, TE: tromboembolismo

#### 4. TRATTAMENTI ANTITROMBOTICI DISPONIBILI

##### 4.1 Terapia Farmacologica

La terapia di prima scelta per la prevenzione dell'ictus e delle trombo-embolie sistemiche è rappresentata dal terapia anticoagulante orale (TAO), poiché in grado di ridurre sensibilmente il rischio (64%), ma il suo utilizzo espone ad un aumento del rischio di sanguinamenti maggiori (1-3% per anno).

Numerosi studi hanno ampiamente dimostrato la maggiore efficacia della TAO con antagonisti della vitamina K (VKA) rispetto al placebo e ai farmaci antiaggreganti nel prevenire l'ictus ischemico. Rispetto all'aspirina, gli antagonisti della vitamina K hanno ridotto il rischio di ictus del 38% a fronte del raddoppio del rischio di emorragie intracraniche e di un incremento del 70% delle emorragie extracraniche. Questo andamento è correlato ad un cattivo controllo dei parametri emocoagulativi, in particolare nelle fasi precoci di trattamento e, soprattutto, all'età avanzata. Inoltre, solo il 50% dei pazienti che hanno indicazione alla TAO possono assumere tali farmaci senza problemi. Molti pazienti invece presentano controindicazioni alla TAO, per grave insufficienza epatica o renale, ulcera peptica attiva, ipertensione non controllata, recente ictus non embolico, aneurismi cerebrali, coagulopatie o piastrinopenie. La farmacocinetica dei VKA è influenzata dalla dieta e la terapia richiede un costante monitoraggio laboratoristico (INR- *International Normalized Ratio*, rapporto internazionale normalizzato) a causa del ristretto range terapeutico; questi ultimi elementi vanno ad incidere sulla *compliance* del paziente alla terapia. Tuttavia molti pazienti, anche se strettamente aderenti al regime terapeutico, non riescono a mantenere valori d'INR entro il range raccomandato (INR tra 2-3) (Danna, 2012). In considerazione della scarsa maneggevolezza del warfarin, negli ultimi anni sono stati studiati altri farmaci anticoagulanti orali NAO (nuovi anticoagulanti orali), quali dabigatran (inibitore diretto della trombina), rivaroxaban e apixaban (inibitori del fattore della coagulazione Xa). L'EMA (Agenzia europea per i medicinali) ha autorizzato l'utilizzo di questi per pazienti con FANV per le indicazioni terapeutiche riportate in Tabella 4:

Tabella 4 - indicazioni dei NAO approvate dall'EMA nei pazienti con FANV

Farmaco	Indicazioni terapeutiche
Dabigatran	Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più dei seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Precedenti ictus, attacco ischemico transitorio (TIA) o embolia sistemica (ES);</li> <li>- Frazione di eiezione del ventricolo sinistro <math>&lt; 40\%</math>;</li> <li>- Insufficienza cardiaca sintomatica, <math>\geq</math> classe 2 NYHA;</li> <li>- Età <math>\geq 75</math> anni;</li> <li>- Età <math>\geq 65</math> anni associata ad una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione.</li> </ul>



Rivaroxaban	Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti affetti da FANV con i seguenti fattori di rischio, come: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insufficienza cardiaca congestizia;</li> <li>- Ipertensione;</li> <li>- Età <math>\geq</math> 75 anni;</li> <li>- Diabete mellito;</li> <li>- Pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.</li> </ul>
Apixaban	Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più dei seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Precedenti ictus o attacco ischemico transitorio (TIA);</li> <li>- Età <math>\geq</math> 75 anni;</li> <li>- Ipertensione;</li> <li>- Diabete mellito;</li> <li>- Insufficienza cardiaca sintomatica, <math>\geq</math> classe 2 NYHA.</li> </ul>

Con Decreto del Segretario Sanità e Sociale n.75 del 25 luglio 2013 la Regione Veneto ha approvato un documento con oggetto "Linee di indirizzo per l'impiego dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella Regione Veneto", al fine di garantire appropriatezza prescrittiva e razionalizzare la relativa spesa, ed ha individuato le modalità prescrittive del farmaco Pradaxa (dabigatran), definendo team multidisciplinare, Centri Regionali autorizzati alla prescrizione e modalità di dispensazione.

Nel settembre 2013 l'AIFA ha pubblicato una nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee in cui si evidenzia che negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing è stato dimostrato che gli eventi di sanguinamento maggiore, inclusi eventi fatali, non sono limitati al solo uso degli antagonisti della vitamina K/EBPM ma vi sono rischi significativi anche per i nuovi anticoagulanti orali; di conseguenza si raccomanda ai medici prescrittori di considerare il rischio individuale di sanguinamento di ogni paziente e attenersi alla posologia, alle controindicazioni, alle avvertenze speciali e alle precauzioni di impiego di questi prodotti.

La Regione del Veneto ha pertanto approvato due integrazioni al citato decreto n. 75 del 25 luglio 2013:

- Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 13 del 17.2.2014 con cui sono stati integrati i Centri identificati con il Decreto n. 75 del 25.07.2013 già autorizzati alla prescrizione del farmaco Pradaxa® indicato per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno più fattori di rischio, autorizzandoli altresì alla prescrizione di altri due Nuovi Anticoagulanti Orali, Xarelto® ed Eliquis®, entrati recentemente in commercio per la stessa indicazione terapeutica. Lo stesso decreto ha individuato altresì i Centri autorizzati alla prescrizione del farmaco Xarelto® per l'indicazione nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare (EP) dopo TVP acuta nell'adulto.
- Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 146 del 19.8.2014 che ha approvato le indicazioni operative per la terapia con NAO, ad integrazione delle "Linee di indirizzo per l'impiego dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nella Regione Veneto" di cui al Decreto n. 75 del 25 luglio 2013, in merito alla gestione delle modalità di accesso allo specialista prescrittore da parte dei pazienti da avviare alla terapia con NAO, alla gestione del follow-up dei pazienti in terapia con NAO da parte del Medico di Medicina Generale e alla gestione delle complicanze emorragiche.

#### 4.2 Chiusura percutanea dell'auricola sinistra con dispositivo medico - approccio endovascolare

La chiusura percutanea per via endovascolare è una nuova metodica per raggiungere l'obiettivo dell'occlusione dell'auricola sinistra. Le linee guida ESC 2012 suggeriscono questo trattamento per "pazienti con controindicazioni alla terapia anticoagulante orale". Il NICE del 2011 suggerisce la chiusura percutanea dell'auricola sinistra per i pazienti con FA non valvolare ad elevato rischio tromboembolico (CHADS<sub>2</sub> $\geq$ 2) non candidabili alla terapia con warfarin (Jain, 2011). Attualmente vengono esclusi pazienti con FA valvolare in quanto solo il 57% dei trombi che causano ictus in questa classe di pazienti origina dall'auricola sinistra (Onalan, 2007).

Diversi dispositivi medici sono stati utilizzati per eseguire questo intervento:

**Allegato A al Decreto n. 85 del 28 APR. 2015**

- PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion) è stato il primo dispositivo medico realizzato disponibile dal 2001 al 2007; prima della procedura di chiusura dell'auricola il paziente doveva essere trattato con aspirina e clopidogrel e dopo l'impianto il paziente proseguiva l'assunzione della sola aspirina tutta la vita (Ostermayer, 2005).
- WATCHMAN, dispositivo medico progettato espressamente per la chiusura dell'auricola sinistra, ha una struttura autoespandibile in nitinolo con uncini per l'ancoraggio ed è rivestito nella parte prossimale da una membrana permeabile in polietilenterestilato (PET). Il produttore nelle istruzioni per l'uso consiglia di somministrare warfarin a tutti i pazienti idonei alla terapia con TAO; tali pazienti devono continuare la terapia con aspirina e warfarin per almeno 45 giorni dopo l'impianto, poi l'interruzione del warfarin è a discrezione del medico e deve corrispondere all'assunzione di clopidogrel per 6 mesi e di aspirina a vita. Per i pazienti con controindicazioni alla TAO invece si consiglia una terapia di copertura con doppia antiaggregazione (aspirina + clopidogrel) per 6 mesi dopo l'impianto e successivamente solo aspirina.
- AMPLATZER CARDIAC PLUG (ACP), dispositivo medico occludente dedicato all'auricola; il produttore nelle istruzioni per l'uso consiglia l'assunzione di aspirina (o di un antiplastrinico equivalente) almeno per 6 mesi dopo l'impianto e di clopidogrel (o di un antiplastrinico equivalente) secondo la normale routine di cura; un ACP di seconda generazione è l'Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder, dispositivo medico percutaneo transcateretere concepito per prevenire l'embolizzazione da trombo dall'appendice atriale sinistra nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare.
- TRANSCATHETER PATCH (TP) è un dispositivo medico diverso rispetto ai precedenti, composto da un pallone che va gonfiato all'interno dell'auricola garantendone così l'occlusione; è stato usato in pochi casi e mancano sperimentazioni su un ampio gruppo di pazienti (Singh, 2010).

Infine si cita il sistema WAVECREST, che ha recentemente ottenuto il marchio CE (agosto 2013), di cui però non sono stati reperiti dati di letteratura scientifica a supporto dell'efficacia e sicurezza e di cui non risultano consumi in Italia. Sulla base delle istruzioni per l'uso il sistema di chiusura dell'appendice atriale sinistra WaveCrest è previsto per occludere definitivamente la LAA; è costituito da occlusore, ancorette e sistema di inserimento; è previsto per l'uso esclusivo con la guaina di inserimento del sistema WaveCrest, confezionata e fornita separatamente; l'occlusore e le ancorette costituiscono i componenti impiantabili del sistema e insieme formano l'impianto. Il produttore raccomanda la somministrazione di Clopidogrel per 90 giorni dopo l'impianto per pazienti che non assumono anticoagulanti; tutti i pazienti devono assumere aspirina a vita (eccetto quelli che assumono anticoagulanti).

N.B.: le terapie antitrombotiche indicate per ogni dispositivo medico sono necessarie per prevenire la formazione di trombi sull'occlusione dell'auricola finché questo non sia completamente endotelizzato.

#### 4.3 Procedura ibrida approccio endocardico/epicardico - lariat

La chiusura dell'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 questa metodica non richiede terapie antitrombotiche dopo la procedura (Ganjehei, 2011).

#### 4.4 Approccio chirurgico

L'occlusione dell'auricola sinistra, più importante sorgente di emboli che causano ictus nella FA, è uno degli approcci per ridurre il rischio di ictus. Dal 1949 i cardiocirurghi hanno eseguito la chiusura o la rescissione di auricola in pazienti con FA.

Storicamente l'obliterazione della LAA è stata usata per la prima volta in concomitanza con valvotomia mitrale prima dell'utilizzo di un bypass cardiopolmonare.

Diversi metodi chirurgici sono stati utilizzati per chiudere la LAA. La tecnica generalmente adottata prevede la sutura manuale o con suturatrice della LAA con o senza asportazione della stessa. Tale tecnica può avere un approccio più o meno invasivo in funzione del tipo di accesso adottato.

Recentemente sono stati introdotti sul mercato dispositivi medici per esclusione dell'LAA permettendo un approccio minivasivo: Atri Clip e Tiger Paw (entrambi possiedono il marchio CE e sono stati approvati dall'FDA). Il primo si compone di 2 tubi in titanio rigidi con molle elastiche in nitinolo ricoperti da una guaina in maglia intrecciata. La clip viene posizionata nella LAA, poi viene eseguito un taglio alla base e si

**Allegato A al Decreto n. 85 del - 8 APR. 2015**

separano così l'appendice dall'atrio sinistro. Questo dispositivo permette la chiusura dell'auricola con toracoscopia video-assistita (VATS). Il secondo è un dispositivo di fissaggio per occlusione impiantabile che si posiziona sull'ostio dell'appendice atriale sinistra (AAS); la confezione contiene il dispositivo di fissaggio impiantabile pre-assemblato sul dispositivo di applicazione. Quest'ultimo dispositivo invece viene utilizzato in procedure eseguite mediante sternotomia (completa o parziale) e toracotomia (singola o multipla) a cuore aperto.

In tabella I in appendice si riporta uno schema con le caratteristiche principali (nome commerciale, ditta, numero di repertorio, classificazione nazionale dispositivi medici – CND, marchio CE, approvazione FDA e prezzo medio di vendita) dei dispositivi medici utilizzati nei diversi approcci (percutaneo, ibrido e chirurgico), dichiarati dalle ditte produttrici.

**5. LINEE-GUIDA DI TRATTAMENTO**

Vengono di seguito sintetizzate le linee-guida di riferimento (aggiornamento aprile 2014 – Parole Chiave: Left atrial appendage closure guidelines, Atrial Fibrillation guidelines):

- a) *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, 2012.*

Le ESC Guidelines, sulla base di insufficienti prove di sicurezza ed efficacia connesse alla chiusura percutanea dell'auricola sinistra (LAAO), suggeriscono che la procedura è indicata per tutti quei pazienti per cui il trattamento a lungo termine con anticoagulanti orali è controindicato (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B)<sup>1</sup>, mentre l'esclusione chirurgica dell'auricola è raccomandata per pazienti sottoposti ad intervento a cielo aperto (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza C)<sup>2</sup>.

- b) *Linee guida ALAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale, 2013.*

Le linee guida dell'ALAC suggeriscono che sebbene la chiusura dell'auricola sinistra con dispositivo per la prevenzione del rischio tromboembolico sembra avere un razionale, le evidenze concernenti la sua efficacia e sicurezza sono al momento insufficienti per raccomandare tale approccio terapeutico in maniera estesa. Pertanto, allo stato attuale, la chiusura dell'auricola sinistra con dispositivo nei pazienti con FA è raccomandata nei pazienti ad alto rischio tromboembolico con controindicazioni assolute all'utilizzo della TAO a lungo termine (raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza B)<sup>2</sup>, e che l'impianto sia eseguito solo in centri con elevata esperienza.

Queste linee guida non esprimono una raccomandazione circa l'approccio chirurgico della chiusura dell'auricola.

- c) *Linee guida AF/AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Atrial Fibrillation, 2014.* Descrivono l'approccio percutaneo di chiusura dell'auricola con i dispositivi medici Watchman, Amplatzer e Lariat ed esprimono raccomandazioni sull'approccio chirurgico di chiusura dell'auricola, ovvero sostengono che possa essere considerata in pazienti che si devono sottoporre ad altre procedure chirurgiche (classe IIb, livello C)<sup>3</sup>.

**6. STUDI CLINICI****6.1 Chiusura percutanea dell'auricola sinistra con dispositivo medico –approccio endovascolare**

Da una ricerca in letteratura sulla banca dati Pubmed eseguita ad aprile 2014 sono emersi i seguenti studi clinici sui dispositivi medici usati per la chiusura percutanea dell'auricola sinistra. In appendice in tabella II si riporta uno schema riassuntivo di tali studi.

**– PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion)**

Il dispositivo medico PLAATO ha beneficiato di numerosi studi, alcuni multicentrici, di fattibilità e sulle complicanze associate, che hanno coinvolto in totale 776 pazienti, pubblicati tra il 2002 e il 2011. Il punteggio CHADS<sub>2</sub> medio dei pazienti arruolati in questi studi, quando esplicitato, è stato di 2.8; la

<sup>1</sup> classe di raccomandazione IIb: utilità ed efficacia meno ben stabilite; livello di evidenza B: dati derivati da un singolo studio clinico randomizzato o da studi non randomizzati di grandi dimensioni

<sup>2</sup> classe di raccomandazione IIb: utilità ed efficacia meno ben stabilite; livello di evidenza C: dati derivati da consensus e opinioni di esperti/ o piccoli studi, studi retrospettivi o registri



percentuale di successo della procedura è di circa il 95%; le complicanze maggiori o hanno riguardato circa 30 pazienti (ad esempio: tamponamento, versamento pericardico, trombi sul dispositivo). Attualmente il dispositivo PLAATO non è disponibile perché EV3 Endovascular ne ha interrotto la produzione per ragioni economiche e per tasso significativo di gravi eventi avversi nella popolazione reale, tra cui perforazione durante l'accesso vascolare, tamponamento cardiaco dopo puntura transtetale e embolizzazione di dispositivo (Leal, 2012).

#### WATCHMAN

Lo studio PROTECT-AF (Embolic PROTECTion in Patients with Atrial Fibrillation), multicentrico (59 centri tra USA ed Europa) (Holmes, 2009) randomizzato controllato in aperto ha valutato la non inferiorità del dispositivo Watchman rispetto alla terapia cronica con warfarin. Sono stati arruolati 707 pazienti con FANV parossistica persistente o permanente, tra il 2005 ed il 2008. 463 pazienti sono stati sottoposti alla chiusura percutanea dell'auricola sinistra, gli altri 244 nel gruppo di controllo a terapia con il warfarin; i criteri d'eleggibilità prevedevano che i pazienti riportassero almeno uno dei seguenti criteri d'inclusione: precedente ictus o attacco ischemico transitorio, insufficienza cardiaca congestizia, diabete, ipertensione, età uguale o maggiore a 75 anni e valore CHADS<sub>2</sub> uguale o maggiore di 1. Dall'analisi dei dati emerge una probabilità di non inferiorità dell'impianto versus il trattamento con warfarin maggiore del 99.9%, mostrando i seguenti dati d'efficacia della strategia interventistica: riduzione dell'incidenza annua di ictus, morte cardiovascolare ed embolia sistemica 3.0% (CrI 1.9-4.5) nel gruppo intervento vs 4.9% (CrI 2.8-7.1) nel gruppo di controllo (RR 0.62). Dopo 45 giorni dall'impianto, 86% dei pazienti era in grado di interrompere l'assunzione di warfarin, con la completa endotelizzazione dell'auricola sinistra. Le complicanze totali del gruppo con impianto del device, dopo due anni dalla randomizzazione, sono state del 10.2% (CI 7.4-13.0) (versamento pericardico con conseguente necessità di drenaggio, sanguinamento, ictus ischemico o emorragico, embolizzazione, sepsi) versus il 6.8% (CI 3.0-10.6) dei controlli. Di questo studio sono stati pubblicati anche i risultati a 2,3 anni (Reddy, 2013): viene confermata l'efficacia e la non inferiorità del Watchman vs warfarin e vengono rivalutati gli eventi avversi, il cui tasso si abbassa ma comunque rimane più alto nel gruppo trattato con Watchman vs il gruppo di controllo [5,5% per anno (95% CI, 4,2%-7,1% per anno) vs 3,6% per anno (95% CI, 2,2%-5,3% per anno)].

Lo studio non randomizzato ASAP (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology) (Reddy, 2013) è stato condotto per dimostrare sicurezza ed efficacia della chiusura della LAA in pazienti con FANV e controindicazione al warfarin. Sono stati arruolati 150 pazienti in 4 centri tra gennaio 2009 e novembre 2011, con FA non valvolare (parossistica, persistente, o permanente), punteggio medio CHADS<sub>2</sub> 2,8 ± 1,2, età media di 72,5 ± 7,4 anni. Gli eventi avversi seri non correlati alla procedura o al dispositivo sono stati: embolizzazione del dispositivo 2/150 (1,3%); versamento pericardico con tamponamento 2/150 (1,3%) e senza tamponamento 3/150 (2,0%); trombi sul dispositivo con ictus 1/150 (0,7%); pseudoaneurisma femorale (riparato chirurgicamente) 1/150 (0,7%); ematoma femorale/sanguinamento 2/150 (1,3%); altro 3/150 (2,0%); per un totale di 13/150 reazioni avverse (8,7%).

Reddy et al. nel 2011 (REGISTRO CAP + PROTECT AF) hanno condotto uno studio di coorte che ha valutato gli endpoint di sicurezza inclusi gli eventi di sanguinamento e eventi avversi correlati alla procedura d'impianto del device (effusione pericardica stroke, embolizzazione del device). Nello studio sono stati confrontati due gruppi consecutivi di pazienti impiantati con dispositivo WATCHMAN™, ovvero quelli provenienti dallo studio PROTECT AF (n=542) verso quelli arruolati nel registro CAP (Continued Access Protocol) istituito successivamente [(n=460)(26 centri)], dal 2008 al 2010. Questo registro dimostra come dopo un'adeguata curva d'apprendimento è possibile aumentare la percentuale di successo procedurale, riducendo le complicanze periprocedurali che dal 6.5% sono scese al 3.7% (p=0.061). È stato inoltre osservato il 95% di successo dell'impianto vs il 91% (p=0.033) nello studio PROTECT AF e registro CAP rispettivamente.

L'analisi NET CLINICAL BENEFIT (Gangireddy 2012) ha esaminato il beneficio clinico netto (NCB) della procedura con Watchman in termini di tassi annui di stroke ischemico, emorragia cerebrale, sanguinamenti extra-cranici maggiori, versamento pericardico e mortalità sulle popolazioni arruolate nel PROTECT-AF e CAP. Tale beneficio clinico è maggiore nei pazienti ad elevato rischio di ictus.

Un altro studio reperito è quello di Sick et al. 2007, condotto allo scopo di valutare la sicurezza e la fattibilità dell'impianto in pazienti con FANV cronica o parossistica, confrontando gli outcomes del



WATCHMAN™ di prima (n=16) e seconda generazione, con revisione dei sistemi d'ancoraggio più resistenti e preventivi fenomeni d'embolizzazione (n=59). Gli eventi avversi più frequenti sono stati: rispettivamente per il dispositivo di prima e seconda generazione embolia (2/16 e 0/59), versamento pericardico lieve non trattato (1/16 e 1/59) e formazioni di trombi sul dispositivo (0/16 e 4/59); il successo dell'impianto è stato rispettivamente del 81% e del 90% per il dispositivo di prima e seconda generazione.

Infine uno studio pubblicato nel 2013 da Alli et al. ha valutato la qualità della vita in un sottogruppo di pazienti arruolati nel PROTECT AF (n=547 di cui 361 trattati con il dispositivo e 186 con il warfarin). Ne consegue, al follow-up a 12 mesi, un incremento della QoL del 34.9% a favore dei trattati rispetto al 24% per il gruppo di controllo (p = 0.01).

#### - AMPLATZER CARDIAC PLUG (ACP)

Per quanto riguarda questo dispositivo, essendo il più recente, gli studi clinici rilevanti a supporto risultano pochi.

Danna et al. nel 2013 hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del dispositivo e della procedura nel prevenire ictus in 37 pazienti con FANV permanente o parossistica, alto rischio tromboembolico e controindicazioni al warfarin; la procedura ha avuto successo in 34 pazienti (91.9%), 4 pazienti hanno sperimentato serie complicanze, in un solo paziente durante 1 anno di follow-up si sono verificati eventi ischemici (stroke), nessun sanguinamento importante.

Streb et al. nel 2013 hanno pubblicato i primi risultati di uno studio di sicurezza e fattibilità della chiusura LAA con il dispositivo Amplatzer Cardiac Plug; i 21 pazienti inclusi con FA avevano almeno 2 punti nella scala CHADS<sub>2</sub>, un alto rischio di sanguinamento (almeno 3 punti della scala HAS-BLED o meno di 3 punti ma con controindicazione alla terapia anticoagulante orale o sofferenti di eventi ischemici ricorrenti nonostante il trattamento anticoagulante); la procedura è stata eseguita con successo in 20 pazienti (95.2%), 1 solo paziente ha sperimentato complicanze periprocedurali (tamponamento cardiaco).

Guerios et al. nel 2012 hanno descritto i risultati immediati e a medio termine di 86 pazienti con FANV, controindicazione all'anticoagulazione orale, CHADS<sub>2</sub>=2.6±1.2, sottoposti a chiusura LAA con impianto di ACP; la procedura ha avuto successo nel 99% dei pazienti, ci sono state 4 complicanze maggiori (1 tamponamento cardiaco, 2 attacchi ischemici transitori, 1 embolizzazione del device) e 2 minori, la chiusura dell'auricola è stata completa nel 97% dei pazienti, sei pazienti hanno evidenziato una formazione trombotica sul dispositivo risolta dopo 3 mesi di trattamento con anticoagulanti orali.

Lam et al. nel 2012 hanno pubblicato uno studio su 20 pazienti con FANV, con alto rischio tromboembolico, trattati con ACP; il successo della procedura è avvenuto in 19 pazienti (95%), si è verificato un caso di formazione di trombo sul catetere di posizionamento, 1 ischemia miocardica transitoria da embolizzazione gassosa coronarica, 1 lesione esofagea da ecocardiografia transesofagea; nel follow-up di 12.7 ± 3.1 mesi non si verificarono ictus, contro un rischio previsto del 5.3%.

Park et al. nel 2011 hanno raccolto i dati di 143 pazienti con FANV persistente o parossistica per valutare la fattibilità e la sicurezza a 24 ore dall'impianto di ACP; sono stati tentati 137 interventi, di cui 132 (96%) completati con successo; si sono verificate 10 complicanze gravi (7%)(ictus ischemico n=3, embolizzazione del dispositivo n=2 e versamento pericardico n=5), e 7 complicanze minori.

#### - TRANSCATHETER PATCH (TP)

Risulta al momento pubblicata solo una sperimentazione di Tumanides et al. del 2011 sull'uso di TP in 20 pazienti con FA idiopatica e con CHADS<sub>2</sub>>3; la procedura ha avuto successo in 17 pazienti, mentre in 3 casi l'adesivo ha fallito nel mantenere TP in situ; in un caso TP fu posizionato in maniera non corretta, non riuscendo ad occludere completamente l'auricola, mentre in un altro caso si è formato un trombo che si è dissolto dopo 1 settimana di trattamento; il follow-up è stato di almeno 1 anno e non si sono registrati ictus.

### 6.2 Procedura ibrida approccio endocardico/epicardico

Gli studi pubblicati su Pubmed ad aprile 2014 sulla chiusura con dispositivo LARIAT sono pochi; in appendice in tabella III si riporta uno schema riassuntivo di tali studi che vengono di seguito descritti:

- Bartus et al. nel 2011 hanno pubblicato uno studio con 13 pazienti, di cui in 2 casi la procedura è stata eseguita con tecnica open chest durante un intervento di chirurgia valvolare e in 11 casi è stato usato



l'approccio close chest (introducendo per via percutanea il catetere pericardico). In un caso tra questi ultimi la procedura è stata abbandonata per scarsa visualizzazione ecografica del sistema di posizionamento; in un altro caso è stato visualizzato intraoperatoriamente un jet residuo di 1 mm. Non sono state rilevate altre complicanze rilevanti. Gli autori hanno concluso che questo approccio può essere appropriato per pazienti con FA inelleggibili alla terapia anticoagulante, ma ulteriori studi sono necessari per dimostrare l'efficacia e la sicurezza della procedura.

- Bartus et al. nel 2013 hanno valutato in uno studio osservazionale la procedura in 89 pazienti con FANV parossistica o persistente e verificato il corretto posizionamento del dispositivo con ecocardiografia transesofagea (TEE) a 1 - 30 - 90 giorni e ad 1 anno dalla procedura stessa; il successo della procedura si è verificato in 85 pazienti (96%), in 81 pazienti la chiusura è stata immediata, non ci sono state complicanze dovute al dispositivo, si sono verificate 3 complicanze correlate all'accesso, gli eventi avversi severi sono stati pericarditi post-operatorie (n=2), versamento pericardico ritardato (n=1), morte improvvisa inspiegata (n=2), ictus ritardato probabilmente non embolico (n=2).
- Massumi et al. nel 2013 hanno riportato la prima esperienza con questo dispositivo in 21 pazienti con FA parossistica persistente o permanente, CHADS<sub>2</sub> score  $\geq 2$  e controindicazioni all'anticoagulazione; il successo intraoperatorio è stato dimostrato con angiografia e eco-doppler transesofageo ecocardiografico, mentre l'efficacia è stata valutata con la TEE al follow-up; tutti i 20 pazienti hanno ottenuto chiusura dell'auricola a  $96 \pm 77$  giorni dalla procedura; nessun paziente ha avuto ictus nel periodo di follow-up di  $352 \pm 143$  giorni; un paziente ha avuto una perforazione ventricolare destra, due pazienti hanno richiesto una ospedalizzazione prolungata e 3 pazienti hanno sviluppato una pericardite <1 mese dopo la procedura.

In conclusione gli studi sembrano dimostrare la fattibilità della procedura, non esente però da eventi avversi. Sono necessari ulteriori studi per determinare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine.

### 6.3 Approccio chirurgico

Sono stati reperiti su Pubmed ad aprile 2014 pochi studi clinici che indagano la procedura chirurgica per la chiusura dell'auricola sinistra (in appendice in tabella IV si riporta uno schema riassuntivo di tali studi); questi hanno arruolato pazienti che dovevano essere sottoposti a procedure concomitanti (es. CABG-Coronary Artery Bypass Graft) e/o pazienti che hanno controindicazioni alla terapia anticoagulante orale.

Lee et al. in un articolo nel 2013 indicano che per l'asportazione della LAA si possono utilizzare diverse tecniche di eliminazione alternative chiusura/occlusione/escissione (legatura esterna, legatura interna, escissione con sutura, escissione con sutura più legatura interna, legature interne associate all'esterna, ...); ma ulteriori indagini dovrebbero essere perseguite per chiarire se esiste una differenza di efficacia e/o sicurezza tra le diverse tecniche di eliminazione.

Un articolo tedesco che prende in considerazione la chiusura chirurgica dell'auricola sinistra riporta che l'escissione è il gold standard tra le tecniche chirurgiche, ma che nessuna linee guida la raccomanda come alternativa alla terapia anticoagulante orale (Hanke, 2013).

LAAOS (Healey, 2005) è stato il primo studio randomizzato in un singolo centro per dimostrare l'efficacia e la sicurezza dell'occlusione chirurgica della LAA in 77 pazienti sottoposti a CABG usando una sutura manuale o una suturatrice (n=52) vs assenza di occlusione (n=25). Al follow up a 14 settimane sono stati analizzati 44 pazienti dei 52 trattati; il 2.6% dei pazienti (2/77) ha manifestato eventi trombo embolici, mentre il successo della procedura si è registrato nel 45% dei pazienti (5/11) che hanno ottenuto la chiusura della LAA con sutura manuale e nel 72% con suturatrice (24/33). Per quanto riguarda i dati di safety ci sono state 9 lacerazioni intraoperatorie nelle procedure con occlusione della LAA, che hanno coinvolto l'appendice atriale sinistra (n=8) o l'atrio sinistro (n=1); inoltre 2 pazienti hanno avuto eventi trombo embolici perioperatori, mentre dopo l'intervento non si sono registrati ictus addizionali.

Successivamente è stato pubblicato lo studio LAAOS II (Withlock, 2013), uno studio cross-section di 1889 pazienti consecutivi sottoposti a chirurgia cardiaca per determinare la prevalenza di FA e dei fattori di rischio per l'ictus. Sono stati inoltre randomizzati 51 pazienti con FA e aumentato rischio di ictus per verificare la sicurezza della procedura di amputazione della LAA: in 26 pazienti è stata effettuata l'occlusione di LAA e 25 pazienti sono stati trattati farmacologicamente con anticoagulazione orale OAC. I risultati hanno riportato sanguinamenti in 3 pazienti (2 nel gruppo LAA vs 1 nel gruppo OAC); ad 1 anno di follow up, invece, 9 pazienti hanno sperimentato eventi avversi (4 nel gruppo LAA vs 5 nel gruppo OAC, di cui l'ictus per un paziente nel gruppo LAA e 3 nel gruppo OAC).



## Allegato A al Decreto n. 85 del - 8 APR. 2015



Infine Kanderian et al nel 2008 hanno analizzato 137 pazienti che sono stati sottoposti a chiusura chirurgica della LAA e che hanno subito ecocardiografia transesofagea (TEE) dopo l'intervento. Di questi 137 pazienti, 52 (38%) sono stati sottoposti ad escissione e 85 (62%) sono stati sottoposti ad esclusione (73 con sutura e 12 con suturatrice). Solo il 40% (55/137) delle procedure è avvenuto con successo; il successo è avvenuto più spesso nell'escissione (73%) rispetto all'esclusione con sutura (23%) e all'esclusione con suturatrice (0%) ( $p < 0.001$ ).

In merito all'approccio mini invasivo con i nuovi dispositivi elencati nel paragrafo 6.4 si riporta quanto segue:

– Atri Clip

Ailawadi et al. nel 2011 hanno riportato i risultati iniziali di un trial multicentrico che ha coinvolto 71 pazienti con FA sottoposti a chirurgia cardiaca via stereotomia mediana, per dimostrare l'efficacia e la sicurezza della clip per l'esclusione della LAA. 70 pazienti sono stati impiantati; il successo intraoperatorio della procedura è stato dimostrato in 67 pazienti (95.7%), eventi avversi significativi si sono verificati in 34 pazienti (48.6%), nessuno di questi eventi è stato correlato al dispositivo e non si è verificato alcun decesso intraoperatorio. Gli eventi avversi più comuni sono stati: emorragia post-operatoria, versamento pleurico, arresto cardiaco e insufficienza cardiaca congestizia. A 3 mesi di follow-up un paziente è deceduto e 61 su 70 sono stati valutati: il successo dell'occlusione è stato verificato in 60 pazienti (98.4%).

Salzberg et al. nel 2009 hanno analizzato 34 pazienti con FA parossistica (14), persistente (8) o permanente (12) sottoposti a concomitanti interventi cardiocirurgici, a cui sono state applicate le clip per chiusura della LAA. Non si sono verificate complicanze correlate al dispositivo, la mortalità operatoria è stata del 8.8% (3 pazienti), la riuscita della chiusura della LAA è stata confermata dall'ecocardiografia transesofagea in tutti i pazienti e la tomografia computerizzata ha dimostrato la stabilità del posizionamento delle clip a 3 mesi in tutti i pazienti. A tre mesi di follow-up ( $n=30$ ) non si è verificato nessun ictus e nessun attacco ischemico transitorio.

– Tiger Paw

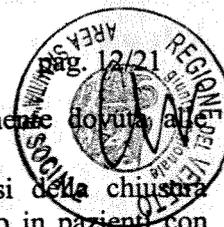
Slater et al. nel 2012 hanno condotto uno studio prospettico, multicentrico, arruolando 60 pazienti di età compresa tra i 33 e gli 86 anni, sottoposti ad altri interventi chirurgici (es.: CABG, AVR, MVR, MVR/TVR)<sup>3</sup>, a cui è stata applicato il nuovo dispositivo per l'esclusione esterna della LAA. Il tempo di applicazione è stato di 27 secondi, l'ecocardiogramma esofageo (TEE) ha rivelato il successo della procedura su 54 pazienti a 90 giorni dalla procedura (90%) e non è stato determinato nessun leak. Sei pazienti non hanno completato il follow-up per le seguenti motivazioni: 1 morte per insufficienza respiratoria non correlata al dispositivo, 2 hanno ritirato il consenso, 2 hanno rifiutato di completare il follow-up e per 1 paziente è stato eseguito un TEE inappropriato. Sono stati registrati un fallimento di chiusura da parte del dispositivo e in un paziente è stato necessario aggiungere una sutura. Gli autori concludono che tale procedura è sicura ed efficace ed offre una alternativa alla procedura di sutura manuale o con suturatrice.

## 7. REPORT DI HTA

Da una ricerca su Centre of Review and Dissemination (parole chiave "left atrial appendage") condotta ad aprile 2014 sono risultati i report di HTA e revisioni sistematiche elencati di seguito.

- North East Treatment Advisory Group (NETAG), 2012 – aggiornamento del report del 2010 attraverso la revisione degli studi effettuati sui due dispositivi disponibili Watchman e Amplatzer: si conclude che la procedura è ritenuta costo-efficace se applicata a specifici sottogruppi di pazienti e che dovrà essere eseguita da un team di clinici con appropriata competenza specialistica per favorire la riduzione delle complicanze procedurali; viene sottolineata l'importanza della selezione del paziente.
- Ludwig Boltzman Institute fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA), 2011 – revisione sistematica della letteratura per comparare efficacia e sicurezza della chiusura dell'auricola sinistra percutanea con la terapia farmacologica orale (OAC) nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FA: i risultati hanno portato a definire la non inferiorità della chiusura della LAA rispetto alla OAC in

<sup>3</sup> CABG: coronary artery bypass grafting; AVR: aortic valve replacement; MVR: mitral valve repair; TVR: tricuspid valve repair



termini di endpoint compositi di efficacia, ma l'inferiore sicurezza principalmente dovuta alle complicanze correlate alla procedura o al dispositivo.

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010 – analisi della chiusura percutanea dell'auricola sinistra (LAA) per la prevenzione del tromboembolismo in pazienti con FANV: gli autori concludono che si tratta di una procedura efficace ma che la selezione dei pazienti deve essere eseguita da un team multidisciplinare, che la procedura deve essere eseguita da clinici con appropriata esperienza e training specifico e solo in strutture in cui è presente una unità di cardiocirurgia.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2010 – dopo una ricerca in letteratura gli autori sottolineano i limiti dell'unica valutazione economica sul dispositivo Watchman disponibile al tempo (NETAG, 2010), in quanto non è stata presa in considerazione la popolazione affetta da FANV; inoltre la chiusura della LAA è stata confrontata con il trattamento con aspirina e non con warfarin.
- Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN), 2010 – horizon scanning sul dispositivo Watchman: gli autori riportano che la procedura sembra non essere inferiore a warfarin in termini di efficacia nel ridurre il rischio di ictus in pazienti con FA, ma sottolineano la mancanza di disponibilità di evidenze di alta qualità anche a causa del numero limitato di pazienti considerati negli studi.

## 8. STUDI ECONOMICI

Da una ricerca su pubmed eseguita ad aprile 2014 [parole chiave "Left Atrial Appendage Occlusion AND (cost OR economics)"] è emerso un unico lavoro che ha confrontato la chiusura percutanea della LAA vs la terapia farmacologica. Lo studio di Singh et al., 2013, ha sviluppato un'analisi di costo-utilità con prospettiva SSN in cui la LAA è stata studiata sia verso warfarin che vs dabigatran. L'analisi si basava su un modello di Markov con un orizzonte temporale life-time ed un campione di 10.000 pazienti. Per i dati di efficacia si sono utilizzati quelli dei trial clinici, aggiustati per la qualità di vita (QALY), mentre per i costi, espressi in dollari canadesi (CAN\$), si sono utilizzati quelli diretti sanitari. Trattandosi di un arco temporale life-time gli autori hanno applicato un tasso di sconto, sia ai costi che all'efficacia, del 5% l'anno. L'analisi, nel base-case, ha mostrato che la LAA risulta essere dominante (cioè meno costosa e più efficace) rispetto a dabigatran e che rispetto al warfarin mostra un rapporto incrementale (ICER) di CAN\$41.565/QALY (cioè circa €31.000/QALY). Lo studio evidenzia quindi un giudizio positivo sulla LAA anche vs warfarin, riportando una soglia di accettabilità per le nuove tecnologie sanitarie, in Canada, di CAN\$ 100.000/QALY (cioè circa €74.000/QALY). L'analisi di sensibilità mostra una variabilità dei risultati in funzione dei sanguinamenti e del numero di ictus. In particolare nei pazienti soggetti a sanguinamenti con aspirina la LAA non è costo-efficace rispetto a dabigatran. Complessivamente la LAA vs warfarin risulta essere costo efficace in meno del 50% delle simulazioni. Per queste ragioni le conclusioni molto positive degli autori sembrano essere in parte in contrasto con quanto emerso nell'analisi di sensibilità.

In merito alla trasferibilità dei risultati si evidenzia che:

1. il costo della LAA risulta essere in linea con quelli italiani;
2. il costo di dabigatran e warfarin risultano essere superiori;
3. sono presenti altre importanti differenze di costo legati alla gestione degli eventi (ictus, sanguinamenti ecc...) e a quelli ospedalieri più in generale.

Inoltre è disponibile una analisi d'impatto sul budget (Jommy, 2013) eseguita in primo luogo sulla sottopopolazione rappresentata dai pazienti controindicati e intolleranti alla terapia anticoagulante orale, con riferimento sia ai costi unitari per paziente rispetto alle diverse alternative terapeutiche, sia ai costi complessivi, negli scenari senza e con Watchman.

## 9. ASPETTI ORGANIZZATIVI E DI RIMBORSO

Il documento di posizione del GISE 2012 (work in progress ad aprile 2014) identifica i seguenti requisiti strutturali, competenze cliniche e requisiti organizzativi e di processo. In base al rischio della procedura le strutture sanitarie nelle quali viene eseguita dovrebbero avere accesso a U.O. di Cardiocirurgia in loco o in alternativa devono attrezzarsi con stand-by chirurgico. Si dovranno inoltre valutare l'interazione con cardiocirurghi, chirurghi vascolari, neurologi, anestesisti/rianimatori, ecocardiografisti ed eventuali altri professionisti coinvolti attivamente nel percorso di diagnosi e cura.



## Allegato A al Decreto n. 85 del - 8 APR. 2015



Il profilo di competenze per l'interventista deve essere inteso come istruzione, formazione, esperienza, abilità. Il successo terapeutico, sia immediato che a lungo termine, non dipende solo dall'approccio tecnico; di fondamentale importanza risultano essere la selezione del caso, l'appropriatezza dell'indicazione e la strategia complessiva dell'atto terapeutico. Si ribadisce quindi la necessità di una visione multidisciplinare e l'individuazione di un Team cardiovascolare con il compito di scelta della corretta strategia di intervento e composto da: cardiologo clinico, ecocardiografista, cardiologo interventista, elettrofisiologo, cardiocirurgo, anestesista/rianimatore.

Secondo il documento dell'Emilia Romagna "Documento di indirizzo - Chiusura percutanea dell'auricola sinistra" del 2012, la procedura mediante device si esegue in anestesia locale e sedazione generale e le raccomandazioni diagnostiche precedenti al trattamento previste sono: ecocardiografia e ecocardiografia trans esofagea per valutare valvole cardiache, cavità ventricolare sinistra, setto interatriale, auricola sinistra, aorta ascendente, arco aortico; facoltativa invece l'esecuzione dell'esame doppler dei tronchi sovra-aortici per la valutazione di placche carotidee complesse e l'esecuzione della tomografia computerizzata toracica finalizzata a studiare i rapporti anatomici tra LAA e strutture limitrofe. I requisiti strutturali sono i seguenti: sale operatorie o ibride; strutture sanitarie accreditate dotate di U.O. di Cardiologia con Laboratorio di Emodinamica/Elettrofisiologia e U.O. di Cardiocirurgia; esecuzione della procedura da parte di cardiologi emodinamisti o elettrofisiologi con esperienza in procedure interventistiche non coronariche in atrio sinistro e in presenza di un cardiocirurgo.

Secondo le "LINEE GUIDA PER LA COMPILAZIONE E LA CODIFICA ICD-9-CM DELLA SCHEDA DI DIMISSIONE OSPEDALIERA" (DRG 2715 del 2012) la procedura di chiusura dell'auricola sinistra percutanea, è identificata con codice diagnosi 427.31 "fibrillazione atriale" e codice intervento 35.52 "Riparazione di difetto setto interatriale con sutura diretta". Da questi codici si genera il DRG 518 (INTERVENTI SISTEMA CARDIOVASCOLARE PER VIA PERCUT. SENZA INSERZIONE DI STENT ARTER. CORONARICA SENZA IMA) che per la Regione del Veneto ha una valorizzazione di € 5.592.

L'accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria prevede per il codice intervento 35.52 associato al DRG 518 una tariffa aggiuntiva € 5.800.

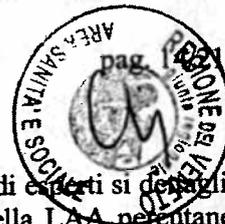
La procedura chirurgica, invece è codificata con il codice intervento 35.35 "Interventi sulle trabecole carnose del cuore (resezione, asportazione delle trabecole carnose del cuore o asportazione dell'anello sottovalvolare aortico)" generando il DRG 108 (anche quando associata a ablazione cardiaca) la cui valorizzazione è di €17.824.

## 10. ANALISI DEI DATI LOCALI DI UTILIZZO

Si riportano di seguito i consumi dei dispositivi per chiusura dell'auricola sinistra sia percutanea che chirurgica per gli anni 2011-2012-2013 nella Regione del Veneto (fonte dati: DWH) (tabella 5).

Tabella 5 - Consumi DM per chiusura auricola sinistra 2011-2013

Repertorio	Prodotto	2013		2012		2011	
		Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità
101972	Cardiac Plug	95.472	14	39.468	6	54.236	7
226298	Watchman Device	5.200	2	-	-	-	-
226340	Watchman Device	24.752	4	0	1	-	-
226343	Watchman Device	6.240	1	7.280	1	-	-
Totale approccio percutaneo		131.664	21	46.748	8	54.236	7
239815	Atriclip	2.178	1	4.356	2	8.658	4
239816	Atriclip	2.178	1	2.178	1	-	-
Totale approccio chirurgico		4.356	2	6.534	3	8.658	4



## 11. RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni

Alla luce delle evidenze cliniche ed economiche disponibili e sulla base dell'opinione di esperti si dettagliano le seguenti raccomandazioni in merito all'esecuzione della procedura di chiusura della LAA percutanea e chirurgica:

I. Team Multidisciplinare

E' fortemente raccomandato che ogni struttura coinvolta in procedure di chiusura dell'auricola sinistra affidi la decisione di scelta del trattamento dei pazienti ad un Team Multidisciplinare (Atrial Fibrillation Team – A.FIB.TEAM) in grado di garantire al paziente ogni tipo di trattamento.

Fanno parte del Team:

- I. Cardiologo
- II. Cardiochirurgo
- III. Anestesista / Rianimatore

Le competenze richieste agli specialisti sono: esperienza in *imaging* ecocardiografico avanzato, esperienza specifica in procedure interventistiche ed elettrofisiologia.

In alcuni casi è opportuna la presenza di specialisti con esperienza nel trattamento del paziente con rischio emorragico quali: neurologo, chirurgo, gastroenterologo, ecc.

Tale Team deve essere supportato dal cardiologo curante del paziente. La decisione verrà firmata dal cardiochirurgo e dal cardiologo interventista dell'A.FIB. TEAM nella *Scheda di valutazione congiunta cardiologica e cardiochirurgia LAAO* (Allegato A1) da allegare in cartella clinica.

II. Indicazioni diagnostico-terapeutiche<sup>4</sup>

La procedura di chiusura percutanea dell'auricola sinistra è indicata se coesistono le seguenti condizioni cliniche:

- a. Fibrillazione atriale non valvolare (FANV) permanente, persistente o parossistica, da almeno 3 mesi;
- b. Alto rischio tromboembolico ( $CHA_2DS_2VaSc \geq 3$ );
- c. Controindicazioni alla terapia anticoagulante orale – TAO (diatesi emorragica, emorragia cerebrale < 2 mesi, ulcera peptica attiva, sanguinamento recente gastrointestinale/genitourinario/respiratorio, severa insufficienza epatica o renale, ipertensione severa, allergia alla TAO, demenza, alcolismo, disturbi psichiatrici).

Le controindicazioni alla chiusura percutanea sono: la presenza di trombi in auricola, dimensioni dell'auricola incompatibili con le dimensioni dei devices attualmente in commercio, controindicazioni alla terapia antiaggregante, e qualsiasi altra controindicazione attestata dal parere del team.

Il trattamento deve essere preceduto da ecocardiografia e ecocardiografia transesofagea per valutare valvole cardiache, cavità ventricolare sinistra, setto interatriale, auricola sinistra, aorta ascendente e arco aortico; esami facoltativi invece sono doppler dei tronchi sovra-aortici e tomografia computerizzata toracica.

L'approccio chirurgico, che comprende sia la tecnica di sutura chirurgica e/o escissione che la tecnica di chiusura della LAA mediante utilizzo di dispositivi medici, è indicato se coesistono le seguenti condizioni cliniche:

- a. Fibrillazione atriale, persistente o parossistica, da almeno 3 mesi;
- b. Alto rischio tromboembolico ( $CHA_2DS_2VaSc \geq 3$ );
- c. Controindicazioni alla TAO (diatesi emorragica, emorragia cerebrale < 2 mesi, ulcera peptica attiva, sanguinamento recente gastrointestinale/genitourinario/respiratorio, severa insufficienza epatica o renale, ipertensione severa, allergia alla TAO, demenza, alcolismo, disturbi psichiatrici).
- d. Presenza di concomitanti procedure cardiochirurgiche quali ad esempio sostituzione e riparazione della valvola mitrale, della valvola aortica e rivascolarizzazione miocardica.

<sup>4</sup> Definite da una consensus di esperti

**Allegato A al Decreto n. 85 del - 8 APR. 2015**

Qualunque sia la tecnica scelta per la chiusura dell'auricola sinistra, è fondamentale eseguire un ecocardiogramma transefageo (TEE) per documentare l'occlusione effettiva dell'auricola prima della dimissione.

**III. Requisiti strutturali**

La chiusura percutanea dell'auricola sinistra deve essere eseguita in sala di emodinamica/elettrofisiologia da cardiologi interventisti, presso strutture sanitarie dotate di U.O. di Cardiologia e U.O. di Cardiocirurgia con cui concordare l'esecuzione della procedura; gli operatori che eseguono l'intervento percutaneo devono essere operatori cardiologi emodinamisti o elettrofisiologi con esperienza in procedure interventistiche in atrio sinistro, e che abbiano completato il training specifico per il *device* che verrà utilizzato, quando previsto. L'equipe che effettua l'intervento può comprendere, qualora questi lo richieda, il cardiologo interventista di riferimento del paziente, anche se appartenente ad altro ospedale. Il trattamento chirurgico concomitante ad altra patologia cardiaca che prevede un approccio sternotomico, non richiede strumentazione specifica che non sia già presente in una sala operatoria per cardiocirurgia.

**BIBLIOGRAFIA**

- AIFA. Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e italiana del farmaco. 11 settembre 2013.
- Ailawadi G, et al. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multi center trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 142:1002-9.
- Alli O, et al. Quality of Life Assessment in the Randomized PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) Trial of Patients at Risk for Stroke With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:1790-8.
- AZNHSN. Horizon Scanning – Watchman left atrial appendage closure device. 2010.
- Bartus K, et al. Feasibility of closed-chest ligation of the left atrial appendage in humans. *Heart Rhythm*, 2011; Volume 8, Issue 2, February 2011, Pages 188-193.
- Bartus K, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Suture Ligation Using the LARIAT Device in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:108-18.
- Bozzini L, et al. Prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale – vecchi e nuovi anticoagulanti orali. *Dialogo sui farmaci* 2012; 4: 4-12.
- Commissione Cardiologica e Cardiochirurgica Regionale, SSR Emilia-Romagna. Documento di indirizzo – Chiusura percutanea dell'auricola sinistra mediante device endocavitario. Novembre 2012.
- CADTH. Left atrial appendage occlusion: Economic impact and existing HTA recommendations. 2010.
- Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation (ESC, 2010). *European Heart Journal*, 2010; 31, 2369-2429.
- Danna P, et al. Does Left Atrial Appendage Closure with a Cardiac Plug System Reduce the Stroke Risk in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients? A Single-Center Case Series. *PACE* 2013; 36:347-353.
- Danna P. et al. “Nuovi sistemi per la prevenzione del rischio cardioembolico in pazienti con fibrillazione atriale: una revisione sistematica della letteratura sulla chiusura percutanea dell'auricola sinistra”. *G Ital Cardiol*, 2012; volume 13
- Decreto Regione Veneto 75 del 25 luglio 2013: “Linee di indirizzo per l'impiego dei Nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella Regione Veneto” – Allegato 1.
- Documento di posizione GISE - AIAC sui requisiti di processo diagnostico ed interventistico riferiti al trattamento della chiusura dell'auricola sinistra in pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare 2012 – work in progress.
- ESC Guidelines *European Heart Journal* “2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation” 33, 2719-2747, 2012.
- Gangireddy S, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: an assessment of net clinical benefit. *European Heart Journal*, 2012; 33: 2700-2708
- Ganjehei L, et al. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Tex Heart Inst J* 2011; 38:350-2.
- Guerios E, et al. Left Atrial Appendage Closure with the Amplatzer Cardiac Plug in Patients with Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol* 2012;98(6):528-536).
- Healey JS, et al. Left atrial appendage occlusion study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J*, 2005; 150:288-93.
- Hanke T, et al. Operative Verfahren zum Verschluss des linken Vorhofohrs bei Patienten mit Vorhofflimmern. Indikationen, Techniken und Ergebnisse. *Herzschr Elektrophys* 2013; 24: 53-57.
- Holmes DR, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374: 534-42.
- Horsley W, NHS North East Treatment Advisory Group - Left atrial appendage occlusion with intra-cardiac devices: Appeal. May 2012 NETAG.
- Jain AK, Gallagher S. Percutaneous occlusion of left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation for the prevention of thromboembolism: NICE guidance. *Heart* 2011; 97:762-5.
- January et al. AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines



- and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2014; 129.
- Jommy C. et al., "Analisi di impatto sul budget di WatchmanTM, dispositivo per la prevenzione tromboembolica nei pazienti con fibrillazione atriale" *Pharmacocon Ital Res Artic*, 2013.
  - Kanderian A, et al. Success of Surgical Left Atrial Appendage Closure. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52:924-9
  - Lam Y, et al. Left Atrial Appendage Closure With Amplatzer Cardiac Plug for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Initial Asia-Pacific experience. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2012; 79:794-800.
  - Leal S, Moreno R, et al. Evidence-Based Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage in Patients with Atrial Fibrillation. *Current Cardiology Reviews*, 2012; 8: 37-42.
  - Lee R, Jivan A, et al. Late neurologic events after surgery for atrial fibrillation: rare but relevant. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 126-32.
  - Massumi 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; 111:869e873.
  - NICE. Percutaneous occlusion of left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation for the prevention of thromboembolism (review of IPG181). 2010.
  - Onalan O, Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 2007; 38(2 Suppl): 624-30.
  - Ostermayer SH, Reisman M, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 9-14.
  - Park JW, et al. Left Atrial Appendage Closure With Amplatzer Cardiac Plug in Atrial Fibrillation: Initial European Experience. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2011; 77:700-706.
  - Raviele et al. Linee guida AIA per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013. *G Ital Cardiol* 2013; 14(3): 215-240.
  - Reddy V, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure. Results from the watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT-AF) clinical trial and the continued access registry. *Circulation*, 2011; 123: 417-424
  - Reddy V, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation - 2,3 years follow-up of the PROTECT-AF (watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with atrial fibrillation) trial. *Circulation*, 2013; 127: 720-729
  - Reddy V, 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.
  - Salzberg S., et al. Left atrial appendage clip occlusion: Early clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 139(5):1269-74.
  - Sick P, Schuler G, 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.
  - Singh IM, Holmes DR Jr, et al. Left atrial appendage closure. *Curr Cardiol Rep*, 2010; 12: 413-21.
  - Singh SM. et al. "An Economic Evaluation of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: Dabigatran and Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation" *Circulation*. 2013; 127:2414-23.
  - Slater A.D., et al. Prospective Clinical Study of a Novel Left Atrial Appendage Occlusion Device. *Ann Thorac Surg*, 2012; 93:2035-40
  - Streb W, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage using the Amplatzer Cardiac Plug in patients with atrial fibrillation: evaluation of safety and feasibility. *Kardiol Pol* 2013; 71, 1: 8-16.
  - Toumanides S, et al. 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.
  - Warmuth M, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for the prevention of thrombo-embolic events in patients with atrial fibrillation. Vienna, LBI-HTA, 2011.
  - Withlock RP, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Canadian Journal of Cardiol* 2013; 29: 1443-1447.



**REGIONE DEL VENETO**

giunta regionale

**Allegato A al Decreto n. 85 del - 8 APR. 2015**  
APPENDICE

Tabella I - Dispositivi Medici per l'occlusione dell'auricola sinistra

Dispositivo	Ditta	RDM	CND	CE	FDA	Prezzo medio di vendita
<b>Approccio percutaneo</b>						
Watchman	Boston Scientific	226298-226340- 226342-226343- 226344	P0799 - protesi vascolari e cardiache - altre	si	no	5.000€
ACP	St. Jude	101972	P0799 - protesi vascolari e cardiache - altre	si	no	6.000€
TP	Custom Medical Devices	n.d.				
WaveCrest	Coherex Medical	995612 - 996648 - 996649	P07040399-protesi per occlusione dei difetti cardiaci e coronari-altri	si	no	n.d.
<b>Approccio ibrido</b>						
Lariat	Sentre Heart	n.d.				
<b>Approccio chirurgico con DM</b>						
Atriclip	Ab Medical - Promed	239689 23981/3-5-6 533/430-450-451- 453 863/395-474-475- 476	H03010201 - clips singole non riassorbibili per chirurgia aperta	si	si	1800-1900€
TigerPaw	Maquet	872295	Z12059099 - strumentazione varia per cardiologia e cardiochirurgia non altrimenti classificata	si	si	€ 1.300,00

n.d. = non disponibile



## Allegato A al Decreto n. 85 del

Tabella II - Schema riassuntivo principali studi pubblicati sui dispositivi usati per la chiusura dell'atrio sinistrali (PLAATO, Watchman, ACP e TP)



Dispositivo	Studio	Anno	N. Pazienti	CHADS <sub>2</sub> medio	Successo (%)	Follow-up medio	Complicanze
PLAATO	Sievert	2002	15	NR	100	1 mese	1 emopericardio
	Ostermayer	2005	111	2.5	97.3	9.8 mesi	5 complicanze maggiori 7 complicanze severe
	Bayard	2007	291	NR	-	-	Tamponamento/versamento pericardico (3.4%); Trombi sul DM (1%)
	Block	2009	64	2.6	95.3	3.75 anni	1 tamponamento pericardico
	Park	2009	73	2.52	97.3	24 mesi	1 decesso; 1 emopericardio non tamponante; 1 ictus periprocedurale
	Ussia	2009	20	3.1	90	40 mesi	1 emopericardio tamponante
	Bayard	2010	180	3	90	9.6 mesi	12 complicanze maggiori
	Gonzales	2011	22	3.03±0.6	-	58 ± 9 mesi	4 ictus/TIA
	Sick	2007	75 arruolati 66 impianti	1.8	93	24 ± 11 mesi	2 embolizzazioni di DM; 4 formazioni di trombi
	PROTECT AF (Holmes) RCT	2009	463 (braccio DM)	2.2	91	18 mesi	2 versamenti pericardici tamponanti/3 minori
Watchman	PROTECT AF (Reddy)	2013	-	-	2,3 ± 1.1 anni	Eventi di sicurezza più frequenti con Watchman che con warfarin (10,2% vs 6,8%)	
	ASAP (Reddy)	2013	150	2,8 ± 1,2	94,7	14,4 ± 8,6 mesi	Eventi di sicurezza più frequenti con Watchman che con warfarin (5,5% vs 3,6%)
	Registro CAP (Reddy)	2011	460	2,4 ± 1,2	95	0,4 anni	Complicanze gravi o legate al dispositivo (8,7%) ictus ischemico (1,7%); ictus emorragico (0,6%) Eventi avversi correlati alla procedura < 7 gg (3,7%)



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale



Allegato A al Decreto n. 85 del - 8 APR. 2015

	Park	2011	137	NR	96	-	Procedura applicata in > casi	Complicanze gravi 7% dei casi
ACP	Lam	2012	20	2.3	95	12.7 mesi	No ictus (previsto 5.3%/anno)	1 lesione da eco transesofagea 1 ischemia transitoria da embolismo coronarico
	Guerios	2012	86	2.6 ± 1.2	99%	Almeno 4 mesi	Procedura accettabile	4 complicanze maggiori e 2 minori
	Streb	2013	21	≥2	95.2%	-	Procedura fattibile	1 tamponamento cardiaco con pericardiocentesi
	Danna	2013	37	3.05 ± 1.4 5	91.9%	1 anno	Rischio ictus -50.2%	1 tamponamento cardiaco; 2 embolizzazioni del DM 1 bassa risposta AF richiedente stimolazione artificiale
	Toumanides	2011	20	≥3	85	Almeno 1 anno	Nessun ictus	1 occlusione non completa - 1 formazione trombo
TP								

82 - 8 APR 2015



Tabella III - Studi clinici pubblicati sulla chiusura dell'auricola sinistra con dispositivo Lariat

Dispositivo	Studio	Anno	N. Pazienti	CHADS <sub>2</sub> medio	Successo (%)	Follow-up medio	Conclusioni	Complicanze
Lariat	Bartus	2011	13	≥1	92.3	-	Procedura sicura	1 emopericardio non tamponante 1 toracosopia per completare l'intervento
	Bartus	2013	89	≥1	96%	1-30-90 giorni e 1 anno	Procedura fattibile ed efficace	2 severe pericarditi, 1 effusione pericardica, 2 morti improvvisi, 2 ictus supposti non-embolici
	Massumi	2013	21	≥2	100%	352 ± 143 gg	Procedura accettabile e di successo	1 perforazione endocardica, 2 ospedalizzazioni prolungate, 3 pericarditi entro 1 mese dalla procedura

Tabella IV - Schema riassuntivo studi pubblicati sull'approccio chirurgico

Dispositivo	Studio	Anno	N. Pazienti	Follow-up medio	Risultati
Approccio chirurgico tradizionale (sutura/ suturatrice)	Haley RCT	2005	77	14 settimane	Successo procedura: 45% (sutura) vs 72% (sutartrice); Complicanze: 2,6% eventi trombo embolici;
	Whitlock	2013	51 (26 LAAO vs 25 OAC)	1 anno	Complicanze: sanguinamenti in 3 pazienti (2 nel gruppo LAA vs 1 nel gruppo OAC); eventi avversi al follow up in 9 pazienti (4 nel gruppo LAA vs 5 nel gruppo OAC).
	Kanderian	2008	137 (52 escissione, 73 esclusione con sutura e 12 con suturatrice)	Post-operatorio	Successo: 73% con escissione, 23% con esclusione con sutura e 0% con escissione con suturatrice.
Atriclep	Ailawadi	2011	71	3 mesi	Successo della procedura: al follow-up 60 su 61 pz (98.4%)
	Salzberg	2009	34	3 mesi	Successo della procedura: al follow-up 100% Complicanze: nessuna correlata al device; 8.8% mortalità intraoperatoria non correlata al dispositivo
TigerPaw	Slater	2012	60	90 giorni	Successo della procedura: in 54 pazienti (90%) Complicanze: nessun leak



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

Allegato A1 al Decreto n. 85 del - 8 APR. 2015



SCHEDA DI VALUTAZIONE CONGIUNTA CARDIOLOGICA E CARDIOCHIRURGICA LAAO

Chiusura dell'auricola sinistra per la prevenzione del tromboembolismo arterioso nella fibrillazione atriale  
LAAO - Left Atrial Appendage Occlusion

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

U.O. CARDIOLOGIA

PROF./DOTT

DENOMINAZIONE DELLA STRUTTURA:

U.O. CARDIOCHIRURGIA

PROF./DOTT

DENOMINAZIONE DELLA STRUTTURA:

Dati del paziente:

Cognome e nome \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Caratteristiche cliniche:

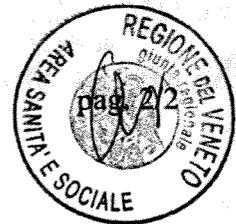
- FA - Fibrillazione Atriale permanente, persistente o parossistica, da almeno 3 mesi
  - Non valvolare
  - Valvolare
- Alto rischio trombo embolico ( $CHA_2DS_2VaSc \geq 3$ )
- Controindicazioni alla Terapia Anticoagulante Orale -TAO (diatesi emorragica, emorragia cerebrale < 2 mesi, ulcera peptica attiva, sanguinamento recente gastrointestinale/genitourinario/respiratorio, severa insufficienza epatica o renale, ipertensione severa, allergia alla TAO, demenza, alcolismo, disturbi psichiatrici).
- Presenza di concomitanti procedure cardiocirurgiche quali: sostituzione della valvola mitrale, sostituzione della valvola aortica e rivascolarizzazione miocardica.
- Controindicazioni alla chiusura dell'auricola per via percutanea (trombi in auricola, dimensioni dell'auricola incompatibili con le dimensioni dei medical device attualmente in commercio, controindicazioni alla terapia antiaggregante)
- Altro: \_\_\_\_\_



**REGIONE DEL VENETO**

giunta regionale

**Allegato A1 al Decreto n. 85 del - 8 APR. 2015**



Scelta del trattamento ad opera dell'A.FIB. Team:

- Chiusura percutanea
- Chiusura chirurgica tradizionale
- Chiusura chirurgica con dispositivo medico

Eventuali descrizioni aggiuntive:

---

---

---

Il Cardiologo

---

Il Cardiocirurgo

---