

Aggiornamenti in tema di terapia antitrombotica dopo chiusura percutanea dell'auricola sinistra

Giuseppe Patti^{1,2}, Ilaria Cavallari²

¹Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienza della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi, L'Aquila

²Dipartimento di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Policlinico Campus Bio-Medico, Roma

Percutaneous left atrial appendage occlusion is a novel therapeutic option for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and contraindication to oral anticoagulant therapy. However, after left atrial appendage occlusion with the most commonly used devices, a short period of antithrombotic therapy is indicated to allow complete endothelialization of the device and to prevent device thrombosis. Post-procedure antithrombotic strategies are often performed empirically, because of the lack of clear evidence. The present article summarizes the main evidence and recommendations of the scientific societies about antithrombotic therapy after percutaneous left atrial appendage occlusion, suggesting individualized antithrombotic strategies based on the patient's hemorrhagic and thrombotic risk.

Key words. Antithrombotic therapy; Percutaneous left atrial appendage occlusion.

G Ital Cardiol 2019;20(3 Suppl 1):235-275

Le attuali linee guida europee raccomandano la chiusura percutanea dell'auricola sinistra come opzione terapeutica per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale e controindicazione alla terapia anticoagulante orale¹. Dopo la procedura è fondamentale prevenire la formazione di trombi sul dispositivo fino a quando non avvenga la completa endothelializzazione dello stesso, che secondo dati sperimentali sull'animale, si completa entro 30-90 giorni dall'impianto^{2,3}. Le strategie antitrombotiche postprocedura sono spesso eseguite in modo empirico, in base all'esperienza e alle convinzioni personali, in quanto le evidenze in merito non sono definitive e gli studi pubblicati sull'argomento sono in genere sottodimensionati, retrospettivi, monocentrici, non controllati, hanno incluso pazienti con profili di rischio variabili, non prevedevano aggiustamenti mediante "propensity score analysis", hanno considerato disomogenee definizioni degli endpoint, soprattutto per gli eventi emorragici, non hanno contemplato una valutazione sistematica della trombosi del dispositivo e non erano focalizzati sul beneficio clinico netto dei diversi approcci antitrombotici. Le società internazionali hanno dato comunque delle indicazioni terapeutiche in merito. In particolare, in base alle raccomandazioni della European Heart Rhythm Association/European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EHRA/EAPCI), pubblicate nel 2014, il trattamento antitrombotico successivo all'impianto del dispositivo WATCHMAN dovrebbe includere un antagonista della vitamina K per almeno 6 settimane, seguito dalla doppia terapia antiaggregante per 6 mesi e successivamente da un singolo farmaco antiplastrinico⁴. Dopo impianto del

WATCHMAN un trattamento iniziale con doppia terapia antiplastrinica per almeno 3 mesi può essere considerato un'alternativa efficace e più sicura rispetto all'anticoagulazione, specialmente in pazienti ad alto rischio di sanguinamento⁴. Per quanto riguarda i dispositivi Amplatzer Cardiac Plug (ACP) ed Amulet è indicata la doppia terapia antiaggregante per 1-6 mesi dopo la procedura⁴.

APPROCCI ANTITROMBOTICI PREVALENTI NELLA PRATICA CLINICA CON I DISPOSITIVI PIÙ UTILIZZATI

Gli approcci antitrombotici raccomandati e comunemente utilizzati nella pratica clinica dopo impianto del dispositivo WATCHMAN derivano essenzialmente dagli studi PROTECT AF, PREVAIL e ASAP⁵⁻⁸ (Figura 1). Il trial PROTECT AF ha arruolato pazienti con fibrillazione atriale senza controindicazione all'anticoagulazione e il protocollo di terapia antitrombotica postintervento prevedeva l'utilizzo di warfarin con un international normalized ratio (INR) target tra 2 e 3 in associazione all'aspirina per 6 settimane; al termine di tale periodo, in assenza di trombi o di significativo leak periprotetico alla valutazione ecocardiografica transesofagea, si sospendeva il warfarin e si iniziava la doppia antiaggregazione con aspirina (81-325 mg) e clopidogrel (75 mg) fino al completamento della visita di controllo a 6 mesi; a 6 mesi dall'impianto si sospendeva il clopidogrel e si continuava l'aspirina indefinitamente⁵. Nello studio PROTECT AF il warfarin è stato sospeso nell'87% dei pazienti al termine dei 45 giorni iniziali e l'incidenza annuale di ictus ischemico durante il follow-up è stata dell'1.9% nel braccio di intervento vs 1.4% nel gruppo warfarin (p=0.76)⁸. Successivamente lo studio PREVAIL, che prevedeva lo stesso protocollo antitrombotico del PROTECT AF, ha confermato la non-inferiorità della chiusura dell'auricola rispetto alla terapia con warfarin per la prevenzione del tromboembolismo, mostrando un miglioramento del profilo di sicurezza della procedura⁶. Infine, il registro ASAP, condot-

© 2019 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Giuseppe Patti Dipartimento di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Policlinico Campus Bio-Medico, Via Alvaro del Portillo 200, 00128 Roma
e-mail g.patti@unicampus.it

to su pazienti considerati non idonei a ricevere trattamento anticoagulante, ha evidenziato l'efficacia della doppia antiaggregazione per 6 mesi dopo l'impianto; eventi avversi gravi correlati alla procedura o al dispositivo si sono infatti verificati nell'8.7% dei pazienti, l'incidenza annuale di ictus ischemico è stata dell'1.7% e l'ictus emorragico è occorso in un solo paziente (0.6%/anno)⁷.

È importante sottolineare che, al giorno d'oggi, anche in seguito all'introduzione degli anticoagulanti orali diretti, il profilo di rischio dei pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a chiusura percutanea di auricola è cambiato sostanzialmente rispetto al profilo dei pazienti arruolati negli studi iniziali, caratterizzandosi con un'età più avanzata, una maggiore prevalenza di fattori di rischio per eventi tromboembolici ed un maggior rischio basale di sanguinamento. Nel registro EWOLUTION, che ha recentemente valutato l'impianto del dispositivo WATCHMAN, in circa un terzo dei pazienti vi era storia di sanguinamento maggiore e solo il 31% della popolazione era in trattamento anticoagulante⁹. Dopo la procedura il 60% dei pazienti era stato dimesso in doppia terapia antiaggregante,

il 27% era trattato con anticoagulante orale, il 7% con singola antiaggregazione e il restante 6% senza nessun tipo di farmaco antitrombotico⁹. È interessante notare che durante il follow-up non sono emerse differenze significative nell'incidenza di trombosi del dispositivo tra i diversi regimi antitrombotici (4.4% in pazienti che ricevevano terapia anticoagulante vs 4.0% in assenza di anticoagulazione; p=0.81) (Figura 1).

Per quanto riguarda i dispositivi ACP ed Amulet abbiamo a disposizione molti dati di "mondo reale" (Figura 2). In un registro multicentrico che ha incluso 1047 pazienti, in cui la doppia terapia antiaggregante è stata prescritta per una durata media di 3.8 mesi dopo l'impianto, è stata riportata un'incidenza di trombosi del dispositivo del 4.4% e di ictus dello 0.9%/anno¹⁰. Il registro Global Amulet ha arruolato 1088 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, di cui il 23% è stato dimesso in singola antiaggregazione, il 54% in doppia antiaggregazione (il 27% dei quali ha continuato la doppia antiaggregazione per più di 6 mesi) e il 19% in trattamento anticoagulante¹¹. La frequenza di trombosi precoce (<3 mesi) del dispositivo è stata dell'1.5%; tra i pazienti con trombosi

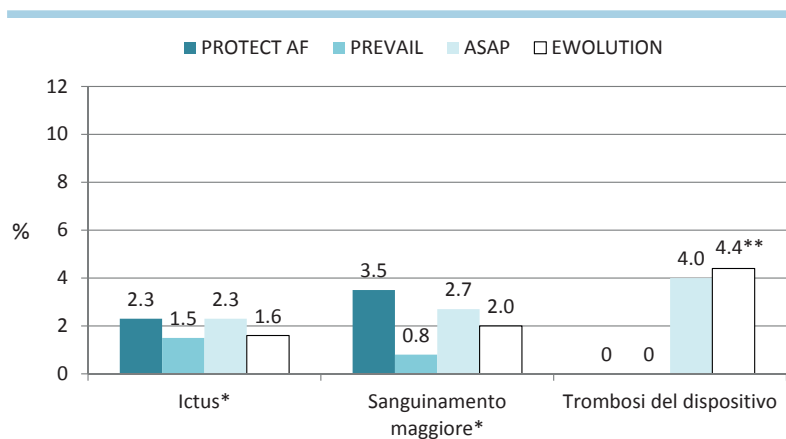


Figura 1. Eventi avversi dopo impianto del dispositivo WATCHMAN in studi randomizzati e registri.

*Incidenza annuale.

**Simile in pazienti con e senza anticoagulazione.

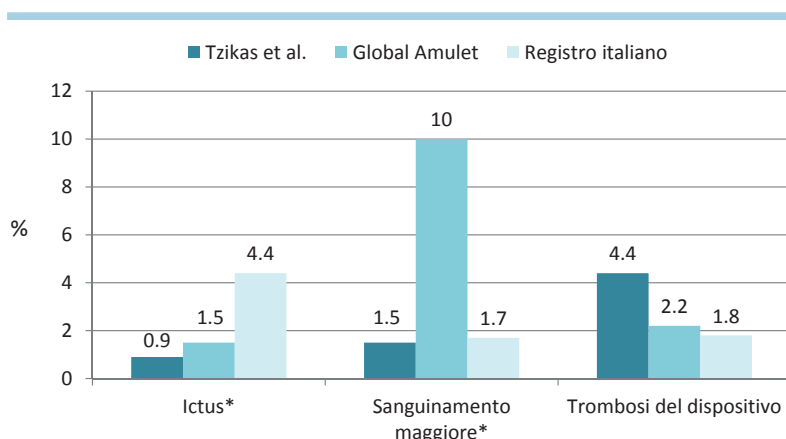


Figura 2. Eventi avversi dopo impianto dei dispositivi Amplatzer Cardiac Plug ed Amulet nei registri.

*Incidenza annuale.

del dispositivo (n=10), il 30% era in singolo trattamento antiaggregante, il 30% in doppia terapia antiplastrinica e il 40% in anticoagulazione orale. Al follow-up di 1 anno l'incidenza totale di trombosi del dispositivo è stata dello 0.8% in pazienti trattati con singolo farmaco antiplastrinico e dell'1.6% in quelli in doppia antiaggregazione. Sorprendentemente, un gruppo, seppur limitato, di pazienti (n=21) non ha avuto trombosi del dispositivo nonostante non abbia ricevuto alcun farmaco antitrombotico. Emorragie maggiori ad 1 anno si sono osservate globalmente nel 10.3% dei pazienti (7.7% in quelli trattati con singolo farmaco antiplastrinico ed 8.4% in quelli in doppia antiaggregazione); questi sanguinamenti maggiori nella maggior parte dei casi erano clinicamente non severi (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3a) e precoci (periprocedurali nel 29%). I dati di un ampio registro italiano hanno recentemente confermato una bassa incidenza di trombosi del dispositivo (1.8%) e di eventi clinici avversi (1.7%/anno di ictus e 2.2%/anno di sanguinamenti maggiori) in pazienti trattati prevalentemente con doppia antiaggregazione¹².

STRATEGIE PIÙ RECENTI PER LA RIDUZIONE DEL RISCHIO DI COMPLICANZE EMORRAGICHE

Così come in altri contesti interventistici, anche dopo chiusura percutanea di auricola occorre valutare il bilanciamento tra efficacia antitrombotica di una strategia farmacologica e rischio di eventi emorragici legati alla terapia, tenendo a mente che i sanguinamenti maggiori possono avere un impatto importante in termini di morbidità e mortalità, che l'incidenza di eventi emorragici aumenta con l'aumentare del numero dei farmaci antitrombotici e con la durata del trattamento antitrombotico, che il rischio emorragico della doppia terapia antiaggregante può essere non dissimile da quello della terapia anticoagulante orale¹³ e che i pazienti sottoposti a chiusura percutanea di auricola sono generalmente ad elevato rischio di sanguinamento per età e comorbidità.

In questo contesto generale, occorre anche valutare alcuni aspetti specifici: è stato descritto che la procedura di chiusura di auricola determina un'attivazione dei pattern coagulativi, ma non un incremento significativo dell'attivazione piastrinica¹⁴; la trombosi del dispositivo si associa ad un aumento di circa 4.5 volte del rischio successivo di ictus¹⁵; il rischio di sanguinamento è massimo nei primi mesi dopo l'intervento, per cui potrebbe essere ragionevole considerare una riduzione della durata di strategie antitrombotiche "più aggressive"¹⁶. Per limitare le complicanze emorragiche sono stati infatti recentemente valutati approcci di riduzione della durata della doppia terapia antiaggregante ed anche del numero dei farmaci antiaggreganti. In particolare, un registro tedesco ha recentemente considerato la riduzione della doppia terapia antiplastrinica a 6 settimane dopo l'impianto del dispositivo¹⁷. Questo studio ha incluso 298 pazienti dimostrando che tale riduzione dell'estensione della doppia terapia antiaggregante si associava ad una bassa incidenza di complicanze tromboemboliche e potrebbe essere considerata come valida alternativa nei pazienti a più alto rischio di sanguinamento (incidenza di trombosi del dispositivo del 2.3% a 2 anni di follow-up e di eventi tromboembolici di 1.7%/anno). Dati incoraggianti derivano anche da un piccolo studio monocentrico che ha arruolato 110 pazienti trattati con aspirina in monoterapia dopo impianto del dispositivo ACP

o Amulet. Nonostante l'elevato profilo di rischio trombotico ed emorragico della popolazione, l'incidenza di trombosi del dispositivo è stata dell'1.9%, con una frequenza annuale di ictus del 2.3% e di sanguinamenti del 3.8%¹⁸. Una nota di cautela deriva, però, da dati osservazionali recenti che tenderebbero a scoraggiare l'utilizzo di un regime antitrombotico meno intensivo dopo chiusura percutanea di auricola¹⁵; in tale studio retrospettivo e multicentrico, che ha incluso 469 pazienti sottoposti ad impianto di WATCHMAN ed ACP, la prevalenza di uso di nessuna terapia antitrombotica dopo la procedura era 3 volte superiore nei pazienti con trombosi del dispositivo rispetto a quelli senza trombosi e la prevalenza della doppia terapia antiplastrinica era >6 volte nei pazienti senza trombosi del dispositivo rispetto a quelli con trombosi. Sono stati recentemente riportati dati di efficacia e sicurezza dopo chiusura percutanea di auricola con gli anticoagulanti orali diretti¹⁹, anche se i risultati con questo approccio meritano conferme definitive.

PREDITTORI DI RISCHIO TROMBOTICO ED EMORRAGICO ED APPROCCI TERAPEUTICI ADATTATI AL PROFILO DI RISCHIO DEL PAZIENTE

La scelta del trattamento antitrombotico postintervento dopo chiusura di auricola deve anche tenere in considerazione la presenza o meno nel paziente di riconosciuti predittori di trombosi del dispositivo, in particolare età avanzata, storia di pregresso ictus, bassa frazione di eiezione, impianto profondo del WATCHMAN, impianto di un dispositivo di più grandi dimensioni; non è stata, viceversa, al momento dimostrata alcuna correlazione tra durata della doppia terapia antiaggregante e trombosi del dispositivo²⁰. Seppure con i limiti sopracitati degli studi disponibili ed in attesa di ulteriori dati specifici, appare ragionevole che la strategia antitrombotica dopo chiusura percutanea di auricola sia individualizzata in riferimento al profilo di rischio del paziente (Figura 3). In pazienti che non hanno un rischio di sanguinamento molto elevato si può considerare l'uso della doppia terapia antiplastrinica per 3 mesi dopo la procedura, e poi la continuazione con la sola aspirina per altri 3 mesi. In pazienti con rischio emorragico molto alto e rischio trombotico elevato può essere indicata una durata ridotta del doppio trattamento antiaggregante (1 mese) e poi continuare con la sola aspirina per altri 2 mesi. Nel paziente, infine, che ha un rischio di sanguinamento molto alto, ma non un elevato rischio trombotico, si può considerare l'utilizzo della singola terapia antiaggregante con aspirina per 3 mesi dopo l'intervento. A meno che il paziente non abbia un'altra indicazione specifica al trattamento antiplastrinico nel lungo termine (es. per pregresso impianto intracoronarico di stent), appare infine ragionevole scoraggiare la prosecuzione indefinita dell'aspirina, ma, una volta trascorsi i tempi sopraindicati (da 3 a 6 mesi, a seconda del profilo di rischio del paziente) che assicurano una completa endotelizzazione del dispositivo, sospendere l'aspirina per limitare il rischio emorragico²¹; occorre infatti ricordare che nello studio AVERROES²², che ha arruolato pazienti con fibrillazione atriale non candidati a terapia con warfarin, il rischio emorragico dell'aspirina era non trascurabile (1.2% per anno) e sovrapponibile a quello di apixaban.

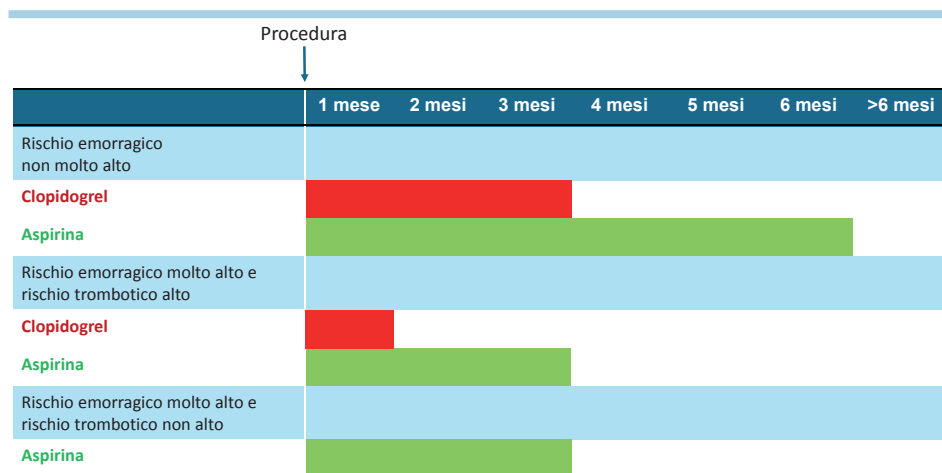


Figura 3. Strategie antitrombotiche dopo chiusura percutanea di auricola sinistra individualizzate per il rischio emorragico e trombotico del paziente.
Predittori di rischio emorragico: pregresso sanguinamento maggiore, emopatie, malattie gastrointestinali a rischio di sanguinamento, età avanzata, insufficienza renale cronica, anemia.
Predittori di rischio trombotico: elevato punteggio CHA₂DS₂-VASc, insufficienza renale cronica, disfunzione ventricolare sinistra, dispositivo di diametro più elevato, impianto profondo del dispositivo WATCHMAN, eventi ricorrenti, presenza di leak periprotetico residuo.

RIASSUNTO

La chiusura percutanea dell'auricola sinistra rappresenta un'opzione terapeutica per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale e controindicazione alla terapia anticoagulante orale. Tuttavia, dopo chiusura percutanea dell'auricola sinistra con i principali dispositivi utilizzati è indicato un breve periodo di terapia antitrombotica per permettere il completamento dell'endotelizzazione del dispositivo e prevenire la formazione di trombi sullo stesso. Le strategie

antitrombotiche postprocedura sono spesso eseguite in modo empirico, mancando chiare evidenze in merito. Questo articolo riassume le principali evidenze e le raccomandazioni delle società scientifiche sulla terapia antitrombotica dopo chiusura percutanea dell'auricola sinistra, suggerendo delle strategie antitrombotiche individualizzate per il rischio emorragico e trombotico del paziente.

Parole chiave. Chiusura percutanea dell'auricola sinistra; Terapia antitrombotica.

BIBLIOGRAFIA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
2. Schwartz RS, Holmes DR, Van Tassel RA, et al. Left atrial appendage obliteration: mechanisms of healing and intracardiac integration. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:870-7.
3. Kar S, Hou D, Jones R, et al. Impact of Watchman and Amplatzer devices on left atrial appendage adjacent structures and healing response in a canine model. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:801-9.
4. Meier B, Blaauw Y, Khatlab AA, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;16:1397-416.
5. 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.
6. Holmes DR Jr, Kar S, Proce 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.
7. Reddy VY, Mobius-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.
8. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Circulation* 2013;127:720-9.
9. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, et al.; EWOLUTION Investigators. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J* 2016;37:2465-74.
10. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke

- prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention* 2016;11:1170-9.
11. Landmesser U, Tondo C, Camm J, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: one-year follow-up from the prospective global Amulet observational registry. *EuroIntervention* 2018;14:e590-7.
12. Berti S, Santoro G, Brscic E, et al. Left atrial appendage closure using AMPLATZER™ devices: a large, multicenter, Italian registry. *Int J Cardiol* 2017;248:103-7.
13. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al.; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
14. Rodés-Cabau J, O'Hara G, Paradis JM, et al. Changes in coagulation and platelet activation markers following transcatheter left atrial appendage closure. *Am J Cardiol* 2017;120:87-91.
15. Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, et al. Device-related thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion

for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1528-36.

16. Bergmann MW, Ince H, Kische S, et al. Real-world safety and efficacy of WATCHMAN LAA closure at one year in patients on dual antiplatelet therapy: results of the DAPT subgroup from the EWOLUTION all-comers study. *EuroIntervention* 2018;13:2003-11.

17. Weise FK, Bordignon S, Perrotta L, et al. Short-term dual antiplatelet therapy after interventional left atrial appendage closure with different devices. *EuroIntervention* 2018;13:e2138-46.

18. Korsholm K, Nielsen KM, Jensen JM,

et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and a high bleeding risk using aspirin alone for post-implant antithrombotic therapy. *EuroIntervention* 2017;12:2075-82.

19. Bösche LI, Afshari F, Schone D, Ewers A, Mugge A, Gotzmann M. Initial experience with novel oral anticoagulants during the first 45 days after left atrial appendage closure with the Watchman device. *Clin Cardiol* 2015;38:720-4.

20. Pracon R, Bangalore S, Dzielinska Z, et al. Device thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion is related to patient and procedural charac-

teristics but not to duration of postimplantation dual antiplatelet therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e005997.

21. Patti G, Pengo V, Marcucci R, et al.; Working Group of Thrombosis of the Italian Society of Cardiology. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism. *Eur Heart J* 2017;38:877-88.

22. 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.