

Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013

Antonio Raviele (Chairman)¹, Marcello Disertori² (Co-Chairman), Paolo Alboni³, Emanuele Bertaglia⁴, Gianluca Botto⁵, Michele Brignole⁶, Riccardo Cappato⁷, Alessandro Capucci⁸, Maurizio Del Greco², Roberto De Ponti⁹, Matteo Di Biase¹⁰, Giuseppe Di Pasquale¹¹, Michele Gulizia¹², Federico Lombardi¹³, Sakis Themistoclakis¹⁴, Massimo Tritto¹⁵

¹Alleanza per la Lotta alla Fibrillazione Atriale - ALFA, Mestre-Venezia

²Dipartimento di Cardiologia, Ospedale S. Chiara, Trento

³Sezione di Cardiologia, Ospedale Privato Accreditato Quisisana, Ferrara

⁴Clinica Cardiologica, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi, Padova

⁵U.O. di Cardiologia, Ospedale S. Anna, Como

⁶Dipartimento Cardiologico - Centro Aritmologico, Ospedale del Tigullio, Lavagna (GE)

⁷Centro Aritmologico ed Elettrofisiologico, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)

⁸Clinica di Cardiologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona

⁹Dipartimento Cardiocerebrovascolare, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - Università dell'Insubria, Varese

¹⁰Dipartimento Cardiologico, Università degli Studi, Foggia

¹¹U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

¹²U.O. di Cardiologia, Ospedale di Garibaldi-Nesima, Catania

¹³U.O. di Cardiologia, Ospedale San Paolo, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi, Milano

¹⁴Dipartimento Cardiovascolare, Centro Aritmologico e per la Fibrillazione Atriale, Ospedale dell'Angelo, Mestre-Venezia

¹⁵U.O. di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione, Istituto Clinico Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA)

G Ital Cardiol 2013;14(3): -

INTRODUZIONE

Queste linee guida sono un aggiornamento 2013 delle linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale (FA)¹. In questi ultimi 2 anni ci sono stati numerosi progressi e novità soprattutto in campo terapeutico che hanno suggerito di rivedere le precedenti linee guida alla luce delle nuove evidenze emerse in letteratura. I seguenti capitoli sono stati parzialmente modificati o riscritti *ex novo*: 1) Classificazione e definizioni; 2) Strategia di controllo del ritmo versus controllo della frequenza; 3) Cardioversione farmacologica; 4) Profilassi farmacologica delle recidive; 5) Trattamento *upstream* con farmaci non antiaritmici; 6) Ablazione transcatetere; 7) Ablazione chirurgica della FA; 8) Ablazione della giunzione atrioventricolare ed elettrostimolazione; 9) Terapia farmacologica antitrombotica per la prevenzione delle tromboembolie; 10) Dispositivi per la chiusura dell'auricola sinistra. Circa le classi di raccomandazione ed i livelli di evidenza utilizzati nel documento si è seguito lo schema classico delle linee guida delle Società Scientifiche che prevede tre classi di raccomandazione e tre livelli di evidenza (Tabella 1). Per gli argomenti non trattati in questo aggiornamento si rimanda alle precedenti linee guida¹.

Tabella 1. Classi di raccomandazione e livelli di evidenza.

CLASSI DI RACCOMANDAZIONE	
Classe I	Evidenza e/o accordo generale sull'utilità e sull'efficacia di una procedura o di un trattamento
Classe II	Evidenza meno consolidata e/o divergenza d'opinione sull'utilità e sull'efficacia di una procedura o di un trattamento
Classe IIa	Peso delle evidenze e delle opinioni a favore dell'utilità e dell'efficacia
Classe IIb	Utilità ed efficacia meno ben stabilite
Classe III	Evidenza e/o accordo generale sull'inutilità, sull'inefficacia e/o la pericolosità di una procedura o di un trattamento
LIVELLI DI EVIDENZA	
Livello A	Dati derivati da più studi clinici randomizzati o metanalisi
Livello B	Dati derivati da un singolo studio clinico randomizzato o da studi non randomizzati di grandi dimensioni
Livello C	Dati derivati da consenso di opinione degli esperti e/o da piccoli studi, studi retrospettivi, registri

CLASSIFICAZIONE E DEFINIZIONI

Esistono numerose classificazioni della FA¹⁻⁴, alcune basate sulle caratteristiche elettrocardiografiche ed elettrofisiologiche, altre sulle caratteristiche cliniche; tuttavia nessuna di esse risulta in grado di comprendere pienamente tutti i diversi aspetti del-

Per la corrispondenza:

Dr. Antonio Raviele Alleanza per la Lotta alla Fibrillazione Atriale - ALFA, Via Torino 151/c, 30171 Mestre-Venezia
e-mail: araviele@tin.it

l'aritmia. La classificazione qui proposta ha uno scopo essenzialmente pratico e si pone come obiettivo principale quello di supportare in qualche modo le scelte terapeutiche.

La classificazione prevede le seguenti forme di FA:

- *FA di nuova insorgenza*: comprende le forme di FA che sono documentate per la prima volta, indipendentemente dalla presenza di sintomi, dall'eventuale riconversione spontanea a ritmo sinusale, dalla durata dell'episodio o da eventuali precedenti episodi non documentati;
- *FA ricorrente*: comprende qualsiasi forma di recidiva di FA;
- *FA parossistica*: comprende le forme di FA che terminano spontaneamente entro 48h o che sono interrotte con cardioversione (farmacologica o elettrica) entro questo periodo;
- *FA persistente*: comprende le forme di FA che persistono oltre 48h (fino a 1 anno) e/o che sono interrotte con cardioversione (elettrica o farmacologica) dopo questo periodo. In questo aggiornamento non si è considerato opportuno mantenere il limite di 7 giorni come discriminante tra FA parossistica e persistente in quanto ritenuto privo di reale significato clinico. Si è, invece, preferito utilizzare un cut-off di 48h per le implicazioni terapeutiche che esso comporta; dopo tale periodo, infatti, diventa obbligatorio instaurare una terapia anticoagulante prima di poter eseguire una cardioversione elettrica o farmacologica;
- *FA persistente di lunga durata*: comprende le forme di FA che durano ininterrottamente da più di 1 anno. Tale definizione è importante soprattutto in funzione di un'eventuale procedura di ablazione transcatetere o chirurgica della FA, le cui probabilità di successo sono strettamente correlate alla durata dell'aritmia;
- *FA permanente*: comprende le forme di FA nelle quali non sono stati effettuati tentativi di cardioversione o, se effettuati, non hanno avuto successo per mancato ripristino del ritmo sinusale o per recidive precoci dell'aritmia che sconsigliano ulteriori tentativi di cardioversione. La FA permanente è, in sostanza, quella accettata dal medico e dal paziente;
- *FA silente (o asintomatica)*: comprende le forme di FA che non si associano a sintomi. Può essere diagnosticata a seguito di una complicanza correlata alla FA, come l'ictus ischemico o la tachicardiomiopatia, o incidentalmente a seguito di un controllo elettrocardiografico effettuato per altri motivi. La FA silente può comprendere qualsiasi forma temporale di FA;
- *FA secondaria*: comprende le forme di FA in cui è possibile individuare la causa dell'aritmia, una condizione favorente o una concomitante patologia cardiovascolare associata;
- *FA primitiva o isolata*: comprende le forme di FA che colpiscono principalmente individui di giovane età o, comunque, di età <60 anni che non presentano segni clinici o ecocardiografici di concomitante patologia cardiopolmonare, né ipertensione arteriosa né qualsiasi altro fattore noto e identificabile di FA. Essendo la diagnosi di FA isolata una diagnosi di esclusione, essa deve essere formulata solo dopo un'attenta ricerca di tutti i possibili fattori responsabili di FA. È quindi necessaria un'approfondita valutazione clinico-strumentale che includa come minimo anamnesi, esame obiettivo, misurazione della pressione arteriosa, esami ematochimici, elettrocardiogramma ed ecocardiogramma.

È chiaro come le diverse forme di FA non siano mutualmente esclusive nello stesso paziente e come nel tempo ogni

forma possa virare in un'altra. In questi casi l'aritmia va etichettata tenendo conto di quale sia la forma di FA prevalente negli ultimi 6 mesi.

STRATEGIA DI CONTROLLO DEL RITMO VERSUS CONTROLLO DELLA FREQUENZA

Recentemente è stato pubblicato un importante studio⁵ circa la migliore strategia terapeutica, controllo del ritmo o controllo della frequenza, per la prevenzione dell'ictus e degli attacchi ischemici transitori (TIA) nei pazienti con FA. Lo studio, di tipo osservazionale, è stato condotto in Canada su una coorte di oltre 57 000 pazienti di età ≥ 65 anni seguiti per un tempo medio di 2.8 anni (massimo 8.2 anni). Lo studio ha confrontato l'incidenza d'ictus e TIA in 16 325 pazienti dimessi dall'ospedale con una strategia di controllo del ritmo e 41 193 pazienti dimessi con una strategia di controllo della frequenza. L'incidenza cruda di ictus/TIA è stata significativamente minore nei pazienti trattati con controllo del ritmo rispetto a quelli trattati con controllo della frequenza (1.74 vs 2.49 per 100 persone-anni; $p < 0.001$). Tale differenza si è mantenuta anche dopo opportuno aggiustamento delle differenze di base con l'analisi di regressione multivariata di Cox e l'analisi del punteggio di propensione (hazard ratio di 0.80 e 0.77, rispettivamente) ed è risultata evidente solo nei soggetti a rischio tromboembolico medio-alto (punteggio CHADS₂ ≥ 2).

I risultati di questo studio suggeriscono una superiorità della strategia di controllo del ritmo rispetto alla strategia di controllo della frequenza nella prevenzione del rischio di ictus/TIA nei pazienti con FA. Dato, però, il carattere osservazionale dello studio, i suoi risultati, per quanto basati su una casistica consistente, necessitano di essere confermati da futuri trial randomizzati e controllati condotti su un campione adeguato di pazienti. Essi, pertanto, al momento non permettono di modificare l'opinione derivante dai numerosi trial precedenti⁶⁻¹¹ che le due strategie, quella di controllo del ritmo e quella di controllo della frequenza, sono sostanzialmente simili circa la capacità di prevenire i fenomeni tromboembolici cerebrali (Tabella 2). Questo è stato confermato anche dal recente studio giapponese J-RHYTHM¹². In questo studio, randomizzato e multicentrico, condotto su 823 pazienti con FA parossistica seguiti per un periodo medio di 578 giorni, non sono state trovate differenze statisticamente significative tra strategia di controllo del ritmo e strategia di controllo della frequenza per quanto riguarda l'incidenza di ictus, oltre che di morte, sanguinamenti e scompenso cardiaco. Ne consegue che le raccomandazioni delle linee guida 2010¹ circa questo aspetto rimangono sostanzialmente invariate (Tabella 3).

CONVERSIONE FARMACOLOGICA A RITMO SINUSALE

La cardioversione farmacologica rappresenta una metodica comunemente utilizzata (in alternativa alla cardioversione elettrica) per ripristinare il ritmo sinusale in pazienti con FA (Tabella 4) e si basa su farmaci ormai in uso da numerosi anni¹. Recentemente l'armamentario terapeutico si è arricchito di un nuovo antiaritmico, il vernakalant, in corso di registrazione anche in Italia¹³. In questo aggiornamento sono descritte le caratteristiche farmacologiche e cliniche di questo farmaco e sono indicate le sue raccomandazioni d'uso. Inoltre, viene modificata la classe di raccomandazione all'impiego dell'amiodarone.

Tabella 2. Studi randomizzati di controllo del ritmo vs controllo della frequenza.

Trial	Anno	N. pazienti	Età (anni)	Follow-up (mesi)	Maschi (%)	RS (%)	Endpoint primario	Mortalità (%)	Complicanze trombo-emboliche/emorragiche	Farmaci	Commenti
PIAF Frequenza Ritmo	2000	252	61.5	12	74	10	Miglioramento sintomatologia (QoL con SF-36)	1.6	NR	Diltiazem Amiodarone	Migliore tolleranza allo sforzo e maggior numero di ospedalizzazioni nel gruppo controllo del ritmo
		125	61 ± 9		72	56		1.6	NR		
RACE Frequenza Ritmo	2002	522	68	27	61	10	Endpoint combinato: morte CV, insufficienza cardiaca, eventi tromboembolici, sanguinamento, impianto PM, effetti collaterali da farmaci antiaritmici	17	5.5	Betabloccanti/digitale, calcioantagonisti Flecainide, propafenone, amiodarone	Nessuna differenza tra le due strategie. Migliore QoL nei pazienti con FA sintomatica
		256	68 ± 9		67	39		13	7.9		
AFFIRM Frequenza Ritmo	2002	4060	69.7	42	59.4	35	Mortalità totale	21	6	Betabloccanti/digitale, calcioantagonisti Amiodarone, disopiramide, flecainide/moricizina, procainamide, propafenone, chinidina/sotalolo	Nessuna differenza tra le due strategie. Eccesso di mortalità nel gruppo controllo del ritmo per patologie polmonari
		2027	70 ± 9		62.1	63		24	7.5		
STAF Frequenza Ritmo	2003	200	67	22	68	9	Endpoint combinato: morte, ictus, TIA, embolie sistemiche	4.9	0.6	Betabloccanti/digitale, calcioantagonisti Sotalolo, amiodarone, farmaci di classe I	QoL equivalente. Nessuna differenza tra le due strategie. Lieve aumento della mortalità totale nel gruppo controllo della frequenza. Aumento delle ospedalizzazioni nel gruppo controllo del ritmo
		100	65 ± 9		59	38		2.5	3.1		
HOT CAFÉ Frequenza Ritmo	2004	205	61	20	NR	NR	Morte totale, ictus tromboembolico, tolleranza allo sforzo, complicanze da farmaci	1	1	Betabloccanti/digitale, calcioantagonisti Amiodarone	Nessuna differenza tra le due strategie. Migliore tolleranza allo sforzo nel gruppo controllo del ritmo
		101	60 ± 18		60.5	NR		2.9	2.9		
AF-CHF Frequenza Ritmo	2008	1376	67	37	85	30	Mortalità per cause CV	25	4	Betabloccanti/digitale, calcioantagonisti Amiodarone, sotalolo, dofetilide	Nessuna differenza tra le due strategie. Più frequenti ospedalizzazioni per fibrillazione atriale e bradiaritmie nel gruppo controllo del ritmo
		694	67 ± 11		78	73		27	3		
J-RHYTHM Frequenza Ritmo	2009	823	64.7 ± 11.3	19	69.6	43.9	Composito di mortalità totale, infarto cerebrale sintomatico, embolismo sistemico, sanguinamenti maggiori, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, o disabilità fisica/psicologica	0.7	3.1	Betabloccanti/digitale, calcioantagonisti Pilsicainide, cibenzolina, propafenone, disopiramide, flecainide, aprindina, pirmenolo, bepridil, amiodarone	Endpoint primario composito a favore del gruppo controllo del ritmo. Nessuna differenza per incidenza di morte, ictus, sanguinamenti e scompenso. QoL migliore nel gruppo controllo del ritmo
		404	64.5 ± 12.3		69.0	72.7		1	2.8		

CV, cardiovascolare; FA, fibrillazione atriale; NR, non riportato; PM, pacemaker; QoL, qualità della vita; RS, ritmo sinusale; TIA, attacco ischemico transitorio.

Tabella 3. Raccomandazioni generiche per la scelta della strategia di trattamento della fibrillazione atriale (FA).

	Classe ^a	Livello ^b
• La strategia di controllo del ritmo è la strategia di prima scelta nei pazienti al primo episodio di FA.	I	C
• La strategia di controllo del ritmo va mantenuta come prima scelta nei pazienti con FA ricorrente sintomatica in cui la probabilità di mantenere il ritmo sinusale sia elevata o in cui non sia possibile mantenere un adeguato controllo della risposta ventricolare media o nei quali la FA determini un deterioramento emodinamico.	I	C
• La strategia di controllo della frequenza è da preferire nei pazienti refrattari alla terapia farmacologica antiaritmica, che hanno presentato numerose recidive ai tentativi di cardioversione e che non abbiano indicazione all'ablazione transcateretere, o nei pazienti in cui, per motivi anagrafici o per la presenza di una cardiopatia sottostante, non sia possibile seguire la strategia di controllo del ritmo.	I	C
• La strategia di controllo della frequenza è da preferire nei pazienti anziani, asintomatici o paucisintomatici, con FA persistente e buon compenso emodinamico.	I	C
• La strategia di controllo della frequenza è da preferire nei soggetti anziani, con FA ricorrente, scompenso cardiaco e bassa frazione di eiezione.	I	C

^aclasse di raccomandazione.^blivello di evidenza.**Tabella 4.** Raccomandazioni per la cardioversione farmacologica della fibrillazione atriale (FA).

	Classe ^a	Livello ^b
• FA di recente insorgenza (<48h), in alternativa alla cardioversione farmacologica.	I	C
• FA con compromissione emodinamica o sintomi mal tollerati.	IIb	C
• FA di durata >48 in paziente in appropriata terapia anticoagulante orale.	IIb	C
• Autosomministrazione di propafenone e flecainide (strategia "pill-in-the-pocket") in pazienti con episodi infrequenti e ricorrenti di FA senza o con lieve cardiopatia nei quali il trattamento proposto sia risultato efficace e sicuro in ambito ospedaliero.	IIa	B

^aclasse di raccomandazione.^blivello di evidenza.

Vernakalant

Il vernakalant è un nuovo antiaritmico relativamente atrio-selettivo che blocca molteplici correnti del potassio (I_{Kur} , I_{KACHr} , I_{to} e I_{Kr}) e del sodio (I_{Na}), causando un prolungamento del periodo refrattario effettivo atriale¹⁴. L'efficacia è stata valutata in tre studi randomizzati con confronto verso placebo¹⁵⁻¹⁷, in uno studio di confronto con l'amiodarone¹⁸ e in uno studio aperto di fase IV¹⁹. In questi studi, il farmaco è stato somministrato con infusione endovenosa della durata di 10 min ad una dose di 3 mg/kg, ripetuta in caso di persistenza dell'aritmia, dopo 15 min ad un dosaggio di 2 mg/kg. La percentuale di ripristino del ritmo sinusale, entro 90 min dall'inizio dell'infusione, è stata di poco superiore al 50% nei pazienti che hanno una durata del-

l'aritmia ≤ 7 giorni. Il tempo medio di conversione è stato di 8-11 min. Il farmaco si è dimostrato efficace anche nel sottogruppo di pazienti con cardiopatia ischemica mentre l'efficacia è apparsa minore nei pazienti con insufficienza cardiaca. Nel 5-7% dei casi il vernakalant determina una transitoria riduzione dei valori pressori. Per tale motivo il suo uso è controindicato in pazienti con ipotensione arteriosa (pressione arteriosa sistolica <100 mmHg), scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA III-IV, recente (<30 giorni) sindrome coronarica acuta e stenosi aortica severa; inoltre, per lo stesso motivo, è consigliabile idratare i pazienti durante la sua somministrazione. Il vernakalant è controindicato anche nei soggetti con intervallo QT prolungato (intervallo QT non corretto >440 ms).

In uno studio di confronto con l'amiodarone, il vernakalant si è dimostrato significativamente più efficace nel ripristinare il ritmo sinusale entro 90 min dall'inizio della somministrazione¹⁸.

Date le sue caratteristiche, il vernakalant è indicato per la cardioversione farmacologica solo nei pazienti senza o con lieve cardiopatia strutturale¹³. La classe di raccomandazione è I, livello di evidenza A, nei casi con durata della FA <48h, e IIa, livello di evidenza B, nei casi con durata della FA >48h (Tabella 5). Il dosaggio consigliato del farmaco è riportato nella Tabella 6.

Amiodarone

L'efficacia dell'amiodarone nella conversione della FA recente (durata <48h) non è stata mai chiaramente documentata. In una metanalisi di 16 studi²⁰ l'amiodarone è apparso globalmente più efficace del placebo o del trattamento di controllo (digitale o verapamil/diltiazem) (hazard ratio 1.40, intervallo di confidenza 95% 1.25-1.57), ma nessuno degli studi che ha valutato il ripristino del ritmo sinusale entro le 12h ha dimostrato la superiorità del trattamento attivo sul gruppo di controllo.

Tabella 5. Raccomandazioni per la cardioversione farmacologica della fibrillazione atriale (FA) di durata <48h o >48h.

	Classe ^a	Livello ^b
FA DI DURATA <48h		
Pazienti senza cardiopatia strutturale o con lieve cardiopatia		
Flecainide	I	A
Propafenone	I	A
Ibutilide	I	A
Vernakalant	I	A
Amiodarone	IIb	A
Pazienti con cardiopatia strutturale		
Ibutilide	IIa	A
Amiodarone	IIb	A
FA DI DURATA >48h		
Pazienti senza cardiopatia strutturale o con lieve cardiopatia		
Flecainide	IIa	A
Propafenone	IIa	A
Ibutilide	IIa	A
Vernakalant	IIa	A
Amiodarone	IIa	A
Pazienti con cardiopatia strutturale		
Ibutilide	IIa	A
Amiodarone	IIa	A

^aclasse di raccomandazione.^blivello di evidenza.

Tabella 6. Dosaggi consigliati e potenziali effetti collaterali dei farmaci antiaritmici di sicura efficacia nella cardioversione della fibrillazione atriale.

Farmaco	Via di somministrazione	Dosaggio	Potenziali eventi avversi maggiori
Flecainide	e.v. per os	2 mg/kg in 10-20 min (max 150 mg) 200-300 mg singola dose	Ipotensione, flutter atriale 1:1, scompenso cardiaco
Propafenone	e.v. per os	2 mg/kg in 10-20 min (max 150 mg) 450-600 mg singola dose	Ipotensione, flutter atriale 1:1, scompenso cardiaco
Ibutilide	e.v.	1 mg in 10 min; ripetere dopo 10 min 0.5-1 mg in 10 min se necessario	Prolungamento QT, torsioni di punta
Amiodarone	e.v. per os	5-7 mg/kg in 60 min, seguiti da 15 mg/kg in 24h Carico con 600 mg/die per 2-3 settimane (o 10 mg/kg per 10 giorni) quindi 200 mg/die	Ipotensione, bradicardia, prolungamento QT, flebiti (e.v.)
Vernakalant	e.v.	3 mg/kg in 10 min ripetibile a dosaggio ridotto (2 mg/kg) dopo 15 min	Ipotensione, scompenso cardiaco, prolungamento QT

Per tale motivo, in questo aggiornamento, si è ritenuto opportuno degradare la raccomandazione all'impiego dell'amiodarone per la cardioversione farmacologica da classe IIa a classe IIb (Tabella 5).

PROFILASSI DELLE RECIDIVE

La profilassi delle recidive di FA include misure farmacologiche e non farmacologiche. Le *misure farmacologiche* comprendono sia farmaci antiaritmici che farmaci non antiaritmici (cosiddetto "trattamento *upstream*"). Le *misure non farmacologiche* sono, a loro volta, rappresentate da pacemaker/defibrillatore, ablazione transcatetere ed ablazione chirurgica. Rispetto al 2010 ci sono importanti novità che riguardano un po' tutte queste misure terapeutiche, ad esclusione del pacemaker/defibrillatore. Consideriamo separatamente queste diverse novità e le variazioni delle raccomandazioni delle linee guida da esse generate.

FARMACI ANTIARITMICI

I farmaci antiaritmici sono una terapia di prima scelta nel caso si opti per una strategia di controllo del ritmo.

Gli obiettivi del trattamento, generalmente tesi ad incrementare la possibilità di mantenimento del ritmo sinusale dopo cardioversione farmacologica od elettrica, dovrebbero garantire anche la possibilità di impattare positivamente nei confronti degli effetti deleteri dell'aritmia, riducendo l'incidenza di ictus e scompenso cardiaco, la progressione verso la forma permanente dell'aritmia, l'ospedalizzazione e, quale conseguenza positiva, migliorando la qualità della vita dei pazienti. Tutto ciò da ottenersi, se possibile, senza un peggioramento della sopravvivenza.

I farmaci antiaritmici hanno un'efficacia solo modesta. Per tale motivo, in clinica la finalità del trattamento non può essere l'abolizione delle recidive di FA; più realisticamente, bisogna puntare a una riduzione del *burden* della FA e al controllo dei sintomi causati dall'aritmia.

Le novità relative ai farmaci antiaritmici riguardano essenzialmente il dronedarone.

Dronedarone

Il dronedarone è un derivato non iodato dell'amiodarone che, come il precursore, ha azione su molteplici canali ionici ed ef-

fetti antiadrenergici²¹. La dose giornaliera utilizzata nella prevenzione delle recidive di FA è di 800 mg²² (Tabella 7) ed è stata testata in due trial gemelli (EURIDIS e ADONIS) che hanno incluso complessivamente 1237 pazienti²³. In questi trial, il dronedarone ha allungato, rispetto al placebo, il tempo alla prima ricorrenza di FA in maniera significativa (del 25%) e ha ridotto la frequenza ventricolare media durante gli accessi aritmici. Il dronedarone si è dimostrato più efficace del placebo sia in pazienti con cuore sano sia in pazienti con ipertensione e dilatazione atriale all'ecocardiografia. L'incidenza di effetti collaterali cardiaci o extracardiaco non è stata significativamente differente rispetto al placebo.

In un altro studio randomizzato e controllato (ATHENA), relativo ad un'ampia casistica di 4628 pazienti con FA ed almeno un fattore di rischio tromboembolico, il dronedarone ha mostrato, rispetto al placebo, una riduzione significativa (del 24%) del tasso combinato di ospedalizzazione e mortalità cardiovascolare (endpoint primario dello studio)²⁴. Tra gli endpoint secondari, si è osservata una diminuzione statisticamente significativa della mortalità aritmica ed un trend favorevole di diminuzione della mortalità totale nel gruppo assegnato al farmaco. Infine, in un'analisi *post-hoc* dello stesso studio, il dronedarone è risultato associato ad una riduzione significativa (del 34%) del rischio di ictus, un beneficio che si è manifestato nonostante la maggioranza dei pazienti (90%) fosse già in trattamento con terapia antitrombotica²⁵.

Lo studio DIONYSOS ha confrontato direttamente dronedarone ed amiodarone nei pazienti con FA persistente. Il dronedarone è apparso meno efficace dell'amiodarone nella prevenzione delle recidive aritmiche (efficacia del 36.5 vs 58% a 7 mesi dalla cardioversione), mostrando, però, un miglior profilo di sicurezza e tollerabilità, con un'incidenza significativamente minore di eventi avversi, specialmente a livello tiroideo e neurologico, che hanno costretto alla sospensione del farmaco (5.2 vs 11%)²⁶.

Il dronedarone è stato testato, inoltre, in due categorie di pazienti non abituali per ricevere una terapia antiaritmica: pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco severo da recente instabilizzazione clinica (ANDROMEDA)²⁷ e pazienti ad elevato rischio cardiovascolare e FA permanente (intesa come di durata >6 mesi) (PALLAS)²⁸. In questi due studi, il dronedarone è risultato associato ad un eccesso di mortalità totale rispetto al placebo (hazard ratio rispettivamente del 2.13 e 2.29) che ha

Tabella 7. Dosaggi consigliati, efficacia nel mantenimento del ritmo sinusale ad 1 anno e potenziali effetti collaterali dei principali farmaci antiaritmici oggi utilizzati per la profilassi farmacologica delle recidive di fibrillazione atriale.

Farmaco	Dosaggio	Efficacia	Potenziali effetti collaterali
Flecainide	100-300 mg/die	31-61%	Vertigini, disturbi gastrointestinali, tachicardie ventricolari, scompenso cardiaco
Propafenone	450-900 mg/die oppure 650-850 mg/die in formulazione a rilascio ritardato	30-50%	Anoressia, senso di gonfiore gastrico, sapore amaro, vertigini, irrequietezza, tachicardie ventricolari, scompenso cardiaco
Sotalolo	160-320 mg/die	40%	Bradicardia, astenia, broncospasmo, ipotensione, torsioni di punta, scompenso cardiaco
Amiodarone	400 mg per i primi 30 giorni o 600 mg per i primi 20 giorni poi 200 mg/die oppure 10 mg/kg per 10 giorni e successivamente 200 mg/die	70%	Iper- o ipotiroidismo, fibrosi polmonare, neuropatie, tossicità epatica, fotosensibilità, microdepositi corneali, disturbi gastrointestinali, tremori, bradicardia, torsioni di punta (molto rare)
Dronedarone	400 mg 2 volte/die	36%	Disturbi gastrointestinali, incremento della creatinina plasmatica, tossicità epatica, fibrosi polmonare, bradicardia, scompenso cardiaco

portato all'interruzione prematura degli stessi. Va anche rilevato che nello studio PALLAS si è osservato un aumento significativo dell'incidenza di ictus²⁸.

I risultati negativi degli studi ANDROMEDA e PALLAS hanno fatto sì che il dronedarone sia considerato controindicato nei pazienti con scompenso cardiaco (indipendentemente dalla classe NYHA) e nei pazienti con FA permanente.

La ragione che può spiegare risultati diametralmente opposti, ottenuti con il dronedarone negli studi ATHENA, ANDROMEDA e PALLAS, sarebbe da ricercare nelle rilevanti differenze tra le popolazioni incluse in questi trial.

Le nuove raccomandazioni all'impiego del dronedarone sono riportate nelle Tabelle 8 e 9.

TRATTAMENTO UPSTREAM CON FARMACI NON ANTIARITMICI

Negli ultimi anni, alla luce dei risultati non entusiasmanti dei farmaci antiaritmici classici, altri farmaci non propriamente antiaritmici sono stati presi in considerazione per il trattamento della FA, con l'intento di correggere il substrato alla base del-

Tabella 8. Farmaci di prima scelta per la profilassi farmacologica della fibrillazione atriale ricorrente in base alle caratteristiche cliniche del paziente.

Patologia di base	Farmaco di prima scelta
Pazienti senza cardiopatia, con lieve cardiopatia o con ipertensione arteriosa senza importante ipertrofia ventricolare sinistra	Dronedarone, flecainide, propafenone, sotalolo
Pazienti con importante ipertrofia ventricolare sinistra	Amiodarone, dronedarone
Pazienti con cardiopatia ischemica cronica	Amiodarone, dronedarone, sotalolo
Pazienti con scompenso cardiaco o frazione di eiezione <40%	Amiodarone
Pazienti con sindrome di Wolff-Parkinson-White (in caso di rifiuto o di fallimento dell'ablazione)	Flecainide, propafenone

Tabella 9. Raccomandazioni per la profilassi farmacologica antiaritmica della fibrillazione atriale.

	Classe ^a	Livello ^b
Pazienti senza cardiopatia strutturale o con lieve cardiopatia o con ipertensione arteriosa senza importante IVS		
Dronedarone	I	A
Flecainide	I	A
Propafenone	I	A
Sotalolo	I	A
Amiodarone	IIa	A
Chinidina	IIb	A
Disopiramide	IIb	B
Pazienti con ipertensione arteriosa e importante IVS		
Amiodarone	IIa	C
Dronedarone	IIa	C
Pazienti con cardiopatia ischemica		
Amiodarone	IIa	B
Dronedarone	IIa	B
Sotalolo	IIa	B
Pazienti con scompenso cardiaco e/o FEVS <40%		
Amiodarone	IIa	B

NB: sono stati inseriti sia i farmaci di comune impiego che quelli di impiego più raro o non facilmente reperibili in Italia.

FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra.

^aclasse di raccomandazione.

^blivello di evidenza.

l'aritmia e di modificarne l'evoluzione (trattamento *upstream*) prevenendo così sia il primo episodio di FA (prevenzione primaria) che le recidive (prevenzione secondaria).

È noto come la FA determini di per sé delle modificazioni elettriche^{29,30} e strutturali degli atri²⁹⁻³² rappresentate essenzialmente da un accorciamento e dispersione del potenziale d'azione, ingrandimento atriale e fibrosi (cosiddetto rimodellamento), che rendono, poi, più problematico il ripristino del ritmo sinusale ed il suo successivo mantenimento.

Il trattamento *upstream* ha lo scopo di contrastare e/o ritardare questo processo di rimodellamento agendo a diversi livelli e con differenti meccanismi, quali blocco del sistema reni-

na-angiotensina-aldosterone, effetto antifibrotico ed antinfiammatorio, riduzione dello stress ossidativo, ecc. Per ottenere questo effetto è stata testata l'efficacia degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB), delle statine e degli acidi grassi polinsaturi n-3 (n-3 PUFA), sia nella prevenzione primaria che nella prevenzione secondaria della FA.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ed antagonisti recettoriali dell'angiotensina II

È dimostrato come lo stiramento atriale e l'infiammazione aumentino il livello di angiotensina II nel cuore e che l'angiotensina II, a sua volta, determini sovraccarico di calcio e fibrosi atriale, due condizioni essenziali per i cambiamenti elettrofisiologici (accorciamento della refrattarietà e rallentamento della conduzione) che favoriscono l'insnesco ed il mantenimento della FA. Il blocco del sistema renina-angiotensina ha, pertanto, i presupposti per impedire la comparsa e la progressione della FA.

Alcuni studi sperimentali hanno evidenziato come sia gli ACE-inibitori³³ che gli ARB^{34,35} siano in grado di prevenire il rimodellamento, elettrico e meccanico, che si osserva nella FA, anche se i dati non sono univoci³⁶.

In clinica, le sottoanalisi di alcuni grandi trial randomizzati e controllati eseguiti con ACE-inibitori o con ARB in vari contesti clinici (TRACE³⁷, SOLVD³⁸ e Val-HeFT³⁹ in pazienti con scompenso cardiaco e/o disfunzione ventricolare sinistra; LIFE⁴⁰, HOPE⁴¹ e TRANSCEND⁴² in pazienti con ipertensione arteriosa) hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa degli episodi di FA di prima insorgenza nei pazienti randomizzati al trattamento attivo. Nelle varie metanalisi pubblicate⁴³ l'effetto positivo di questi farmaci è costantemente presente negli studi sullo scompenso cardiaco, mentre i dati sono ancora abbastanza controversi negli studi sull'ipertensione arteriosa. Nell'insieme i dati pubblicati, anche se si tratta prevalentemente di analisi *post-hoc* di studi con endpoint differenti dalla comparsa di FA, sembrano avvalorare il ruolo di ACE-inibitori e ARB nella *prevenzione primaria* della FA, quantomeno nei pazienti con scompenso cardiaco⁴⁴.

Per quanto riguarda la *prevenzione secondaria* della FA (prevenzione delle recidive in pazienti con precedenti episodi dell'aritmia) inizialmente sono stati pubblicati alcuni studi prospettici di piccole dimensioni, nei quali il trattamento con il solo ACE-inibitore⁴⁵, o l'associazione di ACE-inibitori o ARB con un trattamento antiaritmico cronico con amiodarone, ha determinato una riduzione statisticamente significativa delle recidive di FA^{46,47}.

Tuttavia, recentemente tre ampi studi prospettici, randomizzati con ARB vs placebo, hanno invece evidenziato un'assenza di effetto di questi farmaci nel prevenire le recidive di FA in vari contesti clinici. Il GISSI-AF⁴⁸, che ha arruolato 1442 pazienti, prevalentemente con cardiopatia sottostante e affetti da ipertensione arteriosa, non ha evidenziato alcuna efficacia del valsartan nel ridurre il numero delle recidive aritmiche in un follow-up di 12 mesi. Nel gruppo valsartan, il 51.4% dei pazienti presentavano almeno una recidiva di FA vs il 52.1% del gruppo placebo. Neppure le sottoanalisi già previste nei gruppi con associato amiodarone o ACE-inibitore mostravano un'efficacia del valsartan nella prevenzione delle recidive di FA. Nell'ACTIVE I⁴⁹, in una popolazione di 1730 pazienti con caratteristiche simili a quelle del GISSI-AF, l'irbesartan non ha ridotto la percentuale di recidive di FA ad un follow-up di 4.1 anni. Infine nel-

l'ANTIPAF⁵⁰ sono stati studiati 425 pazienti con FA parossistica in assenza di cardiopatia strutturale: ad un follow-up di 12 mesi l'olmesartan non ha determinato alcuna modificazione del *burden* della FA. Per quanto riguarda le recidive di FA dopo ablazione della FA, l'efficacia degli ACE-inibitori e degli ARB è ancora controversa^{51,52} in assenza di studi prospettici di adeguata ampiezza.

In base ai risultati sopra riportati sembra che ACE-inibitori e ARB possano modificare la cardiopatia di fondo e ridurre, in questo modo, l'incidenza di episodi di FA di nuova insorgenza (prevenzione primaria), quantomeno nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e/o scompenso cardiaco (raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B). Oggigiorno invece il loro uso, in base anche ad una recente metanalisi⁵³, appare poco giustificato nella prevenzione secondaria delle recidive di FA (raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza A), almeno al di fuori di quelle che sono le altre indicazioni all'impiego di questi farmaci. Resta ancora da approfondire la possibile efficacia clinica nella prevenzione della FA degli antagonisti dell'aldosterone, che hanno un importante effetto antifibrotico.

Statine

Le statine, oltre a ridurre la colesterolemia, hanno alcuni effetti pleiotropici che possono agire favorevolmente sul substrato della FA e sul rimodellamento atriale, quali un'azione antinfiammatoria e antiossidante⁵⁴. Inoltre, aumentando la sintesi dell'ossido nitrico a livello endoteliale possono svolgere un effetto protettivo sulla matrice extracellulare.

In effetti, in alcuni studi sperimentali, le statine hanno dimostrato di ridurre, a livello atriale, i processi infiammatori e la formazione di tessuto fibroso, di prevenire l'accorciamento dei periodi refrattari e il rallentamento della conduzione e di ridurre la durata degli accessi di FA rispetto ai controlli^{55,56}.

In clinica, esistono alcuni studi retrospettivi e prospettici sull'efficacia clinica delle statine nella prevenzione primaria e secondaria della FA⁵⁷⁻⁵⁹. I dati sono contrastanti e ottenuti prevalentemente da studi retrospettivi mentre gli studi prospettici sono di piccole dimensioni. Vista l'azione antinfiammatoria delle statine, è stato in particolare studiato il loro effetto nella prevenzione della FA in cardiocirurgia. Lo studio ARMYDA-3⁶⁰ ha evidenziato una significativa riduzione dell'incidenza di episodi postoperatori di FA in 200 pazienti randomizzati ad atorvastatina vs placebo. Benché il dato risulti non sempre confermato nei successivi studi, nella metanalisi di Chen et al.⁶¹ è evidenziabile un beneficio statisticamente significativo delle statine nella prevenzione della FA in cardiocirurgia. Invece nelle altre situazioni cliniche di prevenzione primaria e secondaria, compresi gli studi dopo ablazione atriale⁶², le statine non sono risultate efficaci nel prevenire la FA, come confermato anche dalla recente metanalisi di Rahimi et al.⁶³.

Alla luce di questi dati le statine, grazie in particolare al loro effetto antinfiammatorio, possono ridurre l'incidenza di episodi di FA di nuova insorgenza dopo intervento cardiocirurgico (raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B), ma al momento non sembrano esservi dati sufficienti per raccomandare il loro impiego nella prevenzione secondaria della FA (raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza B).

Acidi grassi omega-3

Come le statine, gli n-3 PUFA hanno un'azione antinfiammatoria e antiossidante e migliorano la funzionalità endoteliale⁶⁴.

Inoltre, in studi sperimentali, gli n-3 PUFA hanno dimostrato di ridurre la formazione di collagene a livello atriale, la vulnerabilità atriale e la durata degli episodi di FA^{65,66}. Tuttavia, recentemente, uno studio sperimentale nei cani non ha evidenziato alcun effetto degli n-3 PUFA nel ridurre la vulnerabilità alla FA dopo l'instaurazione del danno miocardico⁶⁷.

Esistono ormai numerosi dati sull'efficacia degli acidi grassi omega-3 nelle aritmie ventricolari. I dati, invece, per quanto riguarda le aritmie atriali sono limitati. Il primo studio, di tipo osservazionale, riguardante 4815 soggetti di età >65 anni seguiti per un follow-up di 12 anni⁶⁸, ha evidenziato una riduzione del 28-31% dell'incidenza di FA fra i soggetti con regolare assunzione di pesce nella dieta. Questi dati, tuttavia, non sono stati confermati in due ampi studi successivi^{69,70}.

In un trial randomizzato di Calò et al.⁷¹, relativo a 160 pazienti, si è visto come la somministrazione di n-3 PUFA, durante ospedalizzazione per chirurgia coronarica, sia in grado di ridurre l'incidenza postoperatoria di FA nel 54.4% dei soggetti. Anche in questo caso, però, il risultato non è stato confermato negli studi successivi⁷². Recentemente tre studi, prospettici randomizzati, nella prevenzione delle recidive di FA hanno dato risultati contrastanti. Nello studio di Nodari et al.⁷³ in 199 pazienti con FA persistente, in trattamento cronico con amiodarone e ACE-inibitori o ARB, l'aggiunta di n-3 PUFA determinava una riduzione statisticamente significativa delle recidive aritmiche dopo cardioversione elettrica. Al contrario, lo studio di Kowey et al.⁷⁴, in 663 pazienti con FA parossistica o persistente, non ha evidenziato alcun effetto degli n-3 PUFA nel ridurre il rischio di recidive di FA. Risultati negativi sono stati ottenuti anche nel recente studio di Bianconi et al.⁷⁵ in 200 pazienti dopo cardioversione della FA.

In una recente metanalisi⁷⁶, relativa a 1955 pazienti, gli n-3 PUFA sono risultati inefficaci sia nella prevenzione primaria (compresa la FA dopo intervento di cardiocirurgia), sia nella prevenzione secondaria della FA. Questo dato ha trovato conferma nei risultati dello studio OPERA che ha valutato l'effetto della somministrazione di n-3 PUFA sull'incidenza di FA nei primi 10 giorni dopo l'intervento in 1516 pazienti candidati ad intervento cardiocirurgico coronarico o valvolare. Infatti l'incidenza di FA è risultata sostanzialmente simile sia nel gruppo placebo sia nel gruppo pretrattato con n-3 PUFA⁷⁷. Pertanto, alla luce di questi risultati, al momento non vi sono dati sufficienti per proporre la terapia con n-3 PUFA nella prevenzione primaria e secondaria della FA (raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza A), al di fuori di quelle che sono le indicazioni convenzionali all'uso di questi farmaci.

Le raccomandazioni per la profilassi farmacologica non antiaritmica della FA sono riassunte nella Tabella 10.

ABLAZIONE TRANSCATETERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Le principali novità rispetto alle linee guida 2010 riguardano gli aspetti qui di seguito trattati.

Strategie e tecniche di ablazione

L'isolamento elettrico delle vene polmonari, preferenzialmente a livello antrale impiegando un sistema di mappaggio elettroanatomico e con verifica dell'avvenuto isolamento mediante catetere circolare mappante LASSO, rappresenta ancora oggi il la pietra miliare delle tecniche di ablazione transcattere della FA^{78,79}. Nel tempo, però, è diventato chiaro che, mentre l'isolamento elettrico delle vene polmonari è sufficiente ad ottenere buoni risultati nella FA parossistica (dove nell'eziopatogenesi dell'aritmia prevalgono i *trigger* per lo più a partenza dalle vene polmonari), esso non è in grado di assicurare risultati altrettanto soddisfacenti nella FA persistente, in particolare in quella di lunga durata (nel cui determinismo prevalgono le alterazioni del substrato quali la dilatazione e la fibrosi atriale sinistra)^{78,79}. Nella FA persistente è necessario aggiungere all'isolamento delle vene polmonari altre lesioni, quali l'ablazione dei potenziali elettrici atriali frammentati, i cosiddetti CFAE (*complex fractionated atrial electrograms*) e/o lesioni lineari a livello dell'istmo mitralico, della parete posteriore e del tetto dell'atrio sinistro⁸⁰. Va, comunque, tenuto presente, che l'estensione dell'ablazione ad altre zone dell'atrio sinistro comporta inevitabilmente un maggior danno atriale e un rischio più elevato di complicanze, quali perforazione cardiaca e pro-aritmia (flutter atriale atipico e tachicardie atriali da macrorientro)⁸¹.

Recentemente è stata proposta una nuova tecnica di ablazione (FIRM, *focal impulse and rotor modulation*) che, tramite un catetere basket a 64 elettrodi già presente in commercio ed un software dedicato, permette di individuare e lesionare le regioni dell'atrio sinistro sede degli impulsi focali e dei rotori ritenuti responsabili dell'innesco e del mantenimento dell'aritmia^{82,83}. Tale tecnica è stata provata in uno studio che ha riguardato 92 pazienti (dei quali 72% con FA persistente) sottoposti a 107 procedure consecutive di ablazione. In 36 di queste procedure è stata eseguita l'ablazione con la tecnica FIRM seguita dall'ablazione convenzionale, nelle rimanenti 71 la sola ablazione convenzionale. L'ablazione delle sorgenti localizzate di FA, rappresentate prevalentemente da rotori e situate per lo più nella parete posteriore dell'atrio sinistro, ha portato in acuto a un'interruzione od organizzazione dell'aritmia con rallentamento del suo ciclo >10% in un'elevata percentuale di soggetti (86%) ed è risultata associata ad un migliore outcome clinico nel follow-up (assenza di recidive aritmiche dopo una singola procedura, durante un periodo medio di 273 giorni, nell'82.4% nel gruppo FIRM + ablazione convenzionale vs

Tabella 10. Raccomandazioni per la profilassi farmacologica non antiaritmica della fibrillazione atriale (trattamento *upstream*).

Farmaci	Prevenzione primaria		Prevenzione secondaria	
	Classe ^a	Livello ^b	Classe ^a	Livello ^b
ACE-inibitori	IIa (scompenso cardiaco)	B	IIb	B
Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II	IIa (scompenso cardiaco)	B	IIb	A
Statine	IIa (in cardiocirurgia)	B	IIb	B
Omega-3	IIb	B	IIb	A

^aclasse di raccomandazione.

^blivello di evidenza.

44.9% nel gruppo solo ablazione convenzionale; $p < 0.001$)⁸². Tali risultati sono promettenti ma, ovviamente, necessitano di essere confermati da ulteriori studi randomizzati multicentrici condotti su un numero consistente di pazienti.

Nuove tecnologie ed energie per eseguire l'isolamento delle vene polmonari

Negli ultimi anni sono state sviluppate nuove tecnologie e nuove energie per facilitare l'isolamento delle vene polmonari, che rimane il cardine dell'ablazione della FA. Molte di queste tecnologie impiegano sistemi a pallone o cateteri multielettrodo e le energie utilizzate di volta in volta sono rappresentate da freddo, laser, ultrasuoni e radiofrequenza.

Tra le tecnologie a pallone attualmente in uso, quella che sfrutta la crioenergia è sicuramente la più diffusa⁸⁴. La sua efficacia e la sua sicurezza, pur in assenza di confronti diretti, sembrano paragonabili a quelle ottenute con la radiofrequenza⁸⁴. In uno studio condotto su 342 pazienti prevalentemente con FA parossistica, il successo clinico a 1 anno di follow-up dopo una o più procedure e in assenza di farmaci antiaritmici, è stata del 74% nei soggetti con FA parossistica e del 42% in quelli con FA persistente⁸⁵. La paralisi del nervo frenico è, comunque, una complicanza frequentemente osservata con tale tecnologia (1-17% dei casi)⁸⁶. L'impiego della crioenergia può essere considerato, allo stato attuale, alternativo alla radiofrequenza nei soggetti con FA parossistica. Buoni risultati si ottengono anche con cateteri a pallone che utilizzano il laser come energia, anche se la casistica al riguardo è decisamente più limitata (percentuale di successo del 60% a 1 anno in 40 pazienti)⁸⁷.

Un'altra tecnologia recentemente proposta è rappresentata dai cateteri multielettrodo (decapolari) che utilizzano radiofrequenza fasica bipolare-unipolare (percentuale di successo dell'83-86% a 6 mesi)^{88,89}. Un limite, recentemente emerso, di questa metodica è rappresentato dall'elevata incidenza di microembolismo cerebrale (27-39%)⁹⁰⁻⁹⁴ dal significato clinico ancora incerto, attribuibile alle correnti ad alta densità che si creerebbero in occasione della sovrapposizione degli elettrodi 1 e 10 del catetere⁹⁴. Escludendo durante l'erogazione dell'energia l'elettrodo 1 o 10, tale maggiore incidenza si annullerebbe (Verma A, dati non pubblicati).

Infine, negli ultimi tempi è divenuta disponibile anche una tecnologia (*contact-force sensing technology*) che permette di avere in tempo reale un feedback sull'effettivo contatto tra la punta del catetere e il tessuto da ablate, in modo da migliorare la formazione di lesioni transmurali permanenti riducendo, al tempo stesso, i rischi di perforazione cardiaca⁹⁵⁻⁹⁸. Risultati preliminari sembrano dimostrare la fattibilità e sicurezza di questa nuova tecnologia⁹⁵. Non è, però, noto se l'utilizzo di cateteri che permettono di misurare la forza di contatto si associ effettivamente a una maggiore efficacia clinica della procedura di ablazione. Il controllo dell'aritmia nel tempo sembra migliore quando le lesioni di ablazione sono eseguite con una forza di contatto media > 20 g, mentre il fallimento clinico è quasi certo quando la forza di contatto media è < 10 g⁹⁶. Forze di contatto > 77 g possono portare a perforazione cardiaca nel maiale⁹⁹. Un mezzo alternativo per stabilire la forza di contatto è rappresentato dalla misurazione dei cambiamenti d'impedenza locale tra punta del catetere e tessuto cardiaco. Studi iniziali nell'animale e nell'uomo hanno dimostrato l'utilità clinica di tale sistema durante mappaggio e ablazione nell'atrio sinistro^{100,101}.

Due sistemi robotici di ablazione remota o automatica della FA, uno che utilizza il campo magnetico e l'altro il campo

elettrico, sono attualmente impiegati in clinica. Teoricamente, questi sistemi dovrebbero migliorare l'efficacia, ridurre il tasso di complicanze e accorciare i tempi di procedura, ma tali benefici non sono ancora stati adeguatamente dimostrati⁷⁸.

Anticoagulazione

Un'adeguata anticoagulazione dei pazienti prima, durante e dopo la procedura di ablazione è fondamentale per evitare eventi tromboembolici, che rappresentano una delle più gravi complicazioni dell'ablazione della FA. D'altra parte l'anticoagulazione favorisce alcune delle più comuni complicanze della procedura, come l'emopericardio e le complicanze vascolari. Occorre, pertanto, porre molta attenzione nel raggiungimento di livelli ottimali ma sicuri di anticoagulazione.

Un punto che è stato molto dibattuto recentemente è la necessità di eseguire un'ecocardiografia transesofagea in tutti i pazienti prima della procedura di ablazione. Non è raro, infatti, il riscontro di trombi in atrio o auricola sinistra (nell'1.6-3.5% dei casi) nonostante terapia anticoagulante orale (TAO) apparentemente efficace^{102,103}. Tale rischio, comunque, è decisamente più basso in soggetti con FA parossistica che sono in ritmo sinusale al momento della procedura e/o che hanno un punteggio CHADS₂ basso (< 1)^{102,104}. In tali pazienti, pertanto, si può evitare l'esecuzione dell'ecocardiografia transesofagea che, invece, appare raccomandabile in tutti gli altri casi [(pazienti in FA al momento della procedura e/o con punteggio CHADS₂ medio-alto (≥ 1))].

Negli ultimi 2 anni alcune pubblicazioni hanno messo in evidenza come l'esecuzione della procedura di ablazione senza interruzione della TAO con farmaci antagonisti della vitamina K e mantenendo l'*international normalized ratio* (INR) in range terapeutico (tra 2 e 3) sia più sicura rispetto alla strategia tradizionale di sospensione di questi farmaci ed embridazione con eparina non frazionata e/o a basso peso molecolare¹⁰⁵⁻¹¹⁴. L'incidenza di complicanze tromboemboliche, in effetti, sembra ridursi senza che ci sia un corrispondente aumento di emorragie maggiori e di tamponamento cardiaco^{115,116}. Ne consegue che l'esecuzione dell'ablazione transcateretere della FA in INR terapeutico è oggi una pratica consentita, a condizione che il Centro che la esegue sia adeguatamente preparato ad affrontare l'emergenza più temibile rappresentata dal tamponamento cardiaco (vedi disponibilità di plasma fresco, fattore IX, fattore VIIa, ecc.). Inoltre, sembra che questa strategia possa essere eseguita con sicurezza anche senza l'impiego dell'ecografia intracardiaca^{112,113}.

Recentemente nuovi farmaci anticoagulanti orali (dabigatran, inibitore diretto della trombina, rivaroxaban e apixaban, inibitori diretti del fattore X attivato) sono stati introdotti in clinica, in alternativa agli antagonisti della vitamina K, per la prevenzione del rischio tromboembolico in pazienti con FA. Le esperienze di ablazione transcateretere in soggetti in trattamento con questi nuovi farmaci sono scarse e contraddittorie e limitate pressoché esclusivamente al dabigatran. Alcuni studi¹¹⁷⁻¹²¹ hanno osservato che il dabigatran, confrontato con il warfarin, è equivalente o superiore potendo ridurre gli eventi tromboembolici, le emorragie totali e le emorragie maggiori, mentre altri¹²² sono arrivati a conclusioni diametralmente opposte. Probabilmente, l'interruzione o meno di dabigatran al momento della procedura (24-36h prima senza embridazione con eparina), attuata solo negli studi con risultati positivi, condiziona i risultati. In mancanza di dati conclusivi al riguardo è preferibile essere prudenti ed evitare, se possibile, l'impiego dei nuovi anticoagulanti orali in soggetti candidati ad ablazione.

Altro aspetto molto controverso è la possibilità di interrompere la TAO orale 3-6 mesi dopo una procedura di ablazione di FA apparentemente efficace. Nonostante i dati confortanti provenienti da vari studi non randomizzati¹²³⁻¹³⁰, il rischio di recidive asintomatiche di FA sconsiglia tale pratica nei pazienti con rischio tromboembolico medio-elevato (CHA₂DS₂-VASc score >2)^{78,79}.

Efficacia dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale

È noto che l'efficacia dell'ablazione a breve-medio termine (1 anno) varia in rapporto a una serie di fattori, in particolare al tipo di FA. Essa è decisamente più elevata nei soggetti con FA parossistica (60-75% dopo singola procedura) che nei pazienti con FA persistente e persistente di lunga durata (45-60% dopo singola procedura). L'efficacia aumenta di un addizionale 10-15% dopo multiple procedure^{78,79}.

Negli ultimi tempi ulteriori conoscenze si sono aggiunte riguardo all'efficacia dell'ablazione transcateretere a lungo termine (>1 anno). Numerosi studi hanno riportato un'incidenza di recidive aritmiche a 2-5 anni variabile dall'8.7% al 79% dopo singola procedura e dal 3% al 42% dopo multiple procedure (Tabella 11)¹³¹⁻¹⁴². La percentuale di successo è ancora più bassa nei pazienti con FA persistente di lunga durata (20.3% dopo singola procedura e 45% dopo multiple procedure a 5 anni di follow-up)¹⁴³. Inoltre, l'assenza di aritmie nei primi 12 mesi dopo ablazione non è garanzia di assenza anche nel successivo follow-up. Recidive aritmiche sono state riportate, infatti, in tali soggetti con un'incidenza variabile dal 5% all'11% per anno (Tabella 11)^{131,135,138}. Le recidive precoci di FA sono la variabile che meglio predice la comparsa delle recidive tardive¹⁴⁴. L'ablazione transcateretere della FA non può essere, pertanto, considerata come una cura definitiva, ma come un'opzione terapeutica, al pari dei farmaci antiaritmici, da utilizzare per un miglior controllo dell'aritmia e dei suoi sintomi⁷⁸.

Complicanze dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale

L'ablazione transcateretere della FA rappresenta una delle procedure elettrofisiologiche più complesse ed è quindi ragionevole aspettarsi che il rischio associato sia più alto che per l'ablazione di altre aritmie. Tuttavia, confrontando i risultati di registri spontanei che hanno raccolto numero e tipologia di complicanze a partire dalla fine degli anni '90, si intravede una tendenza alla ri-

duzione del numero assoluto di complicanze maggiori nel corso del tempo^{78,145,146}. Attualmente, l'incidenza di queste complicanze varia dallo 0.8% al 5.2% (in media 3%) in accordo alla strategia di ablazione usata, all'estensione delle lesioni, alle caratteristiche del paziente e all'esperienza del Centro^{133,146-154}. È possibile osservare anche una diversa prevalenza delle varie complicanze, con la quasi scomparsa della stenosi delle vene polmonari (come conseguenza dello spostamento a livello più prossimale delle lesioni per l'isolamento delle vene polmonari) e l'aumento della paralisi del nervo frenico (principalmente per l'introduzione della crioblazione con pallone) (Tabella 12). Le complicanze vascolari rimangono, comunque le più frequenti in assoluto (0.2-2.5%)⁷⁹. Tra le complicanze più temibili da citare il tamponamento cardiaco (0.0-2.9%), gli eventi tromboembolici (0.0-1.1%) e la fistola atrio-esofagea (0.03-0.25%)⁷⁹. Rimane imprescindibile l'esperienza dell'operatore e del Centro per contenere il numero delle complicanze, in particolare di quelle maggiori¹⁵⁵.

Una complicanza recentemente riconosciuta dell'ablazione transcateretere della FA è l'embolismo cerebrale silente riportato nei diversi lavori nel 7-40.5% dei casi (in media 17.2%)^{90-92,94,156-162}. Ciò è in linea con quanto già riscontrato in altre procedure interventistiche cardiovascolari, come l'angiografia coronarica (incidenza del 15%) o lo *stenting* carotideo (incidenza del 30%)¹⁶³. Il rischio di tale complicanza appare correlato ai livelli di anticoagulazione durante la procedura di ablazione (è maggiore quando il tempo di coagulazione attivato [ACT] è <250 s) ed è esponenzialmente aumentato dalla car-

Tabella 12. Complicanze dell'ablazione della fibrillazione atriale e loro incidenza. Dati della letteratura⁷⁹.

Complicanza	Incidenza (%)
Morte	0.1
Tamponamento cardiaco	0.0-2.9
Eventi tromboembolici	0.0-1.1
Embolismo cerebrale silente	7-40.5
Stenosi vene polmonari	0.0-0.5
Paralisi nervo frenico	0.1-17
Fistola atrio-esofagea	0.03-0.25
Danno vagale periesofageo	1
Complicanze vascolari	0.2-2.5
Occlusione dell'arteria circonflessa	0.002
Intrappolamento del catetere nella mitrale	0.01
Flutter atriale atipico/tachicardia atriale	3-40

Tabella 11. Efficacia a lungo termine (>1 anno) dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale. Dati della letteratura.

Autore	N. pazienti	Follow-up (mesi)	Recidive dopo singola procedura (%)	Recidive dopo multiple procedure (%)
Shah et al. ¹³¹	264 ^a	28 ± 12	8,7	3
Katritsis et al. ¹³²	35	42 ± 6	79	34
Bhargava et al. ¹³³	1404	57 ± 17	27	10
Sawhney et al. ¹³⁴	71	63 ± 5	44	16
Bertaglia et al. ¹³⁵	177 ^a	49 ± 13		42
Wokhlu et al. ¹³⁶	774	36 ± 23		36
Tzou et al. ¹³⁷	123 ^a	60		29
Ouyang et al. ¹³⁸	161	54	53	20
Miyazaki et al. ¹³⁹	574	27 ± 14	34	16
Medi et al. ¹⁴⁰	100	39 ± 10	51	18
Weerasooriya et al. ¹⁴¹	100	60	71	37
Pappone et al. ¹⁴²	99	48		27

^apazienti liberi da recidive aritmiche ad 1 anno di follow-up.

dioversione elettrica¹⁵⁸. Il rischio è minore se l'ablazione viene eseguita senza interrompere la TAO e mantenendo l'INR in range terapeutico¹⁶⁴. L'embolismo cerebrale silente è stato osservato con qualsiasi tecnica di ablazione, in particolare sia utilizzando i cateteri a radiofrequenza irrigati (tasso di occorrenza 12.3%)^{90-92,156-158,161,162} che i cateteri a pallone raffreddati (tasso di occorrenza 14.3%)^{90,91,159,160}, ma la sua incidenza è decisamente maggiore (37.3%) quando si impiegano cateteri multielettrodo che utilizzano radiofrequenza fasica bipolare-unipolare^{90-92,94}. Il significato clinico dell'embolismo cerebrale silente post-ablazione, soprattutto in funzione della possibilità di sviluppare declino cognitivo e demenza precoce, è sconosciuto. Studi di follow-up eseguiti con risonanza magnetica cerebrale hanno dimostrato che la maggior parte delle lesioni cerebrali asintomatiche riscontrate in acuto scompaiono o si riducono notevolmente di dimensioni ad una rivalutazione a distanza di 2 settimane-21 mesi^{92,94,159,160,162}. Studi con follow-up più prolungati e su un numero consistente di pazienti sono, comunque, necessari per chiarire questo punto. I seguenti accorgimenti possono essere utilizzati per ridurre il rischio di embolismo cerebrale silente durante ablazione transcattere della FA: iniziare la somministrazione di eparina il più presto possibile (subito prima o immediatamente dopo la puntura transettale); ritirare le guaine lunghe in atrio destro non appena possibile; mantenere alti livelli di ACT (>320 s); evitare la cardioversione elettrica durante e subito dopo la procedura; eseguire l'ablazione in corso di trattamento con warfarin.

Per quanto riguarda la mortalità legata all'ablazione transcattere della FA, la prevalenza riportata è di circa 1 per 1000 in 32 569 pazienti sottoposti a 45 115 procedure¹⁶⁵. Il tamponamento cardiaco, complicanza relativamente frequente, mostra la mortalità più bassa (2.3%), mentre la fistola atrio-esofagea, complicanza rara, ha una mortalità molto elevata (71%)¹⁶⁵.

Indicazioni per l'ablazione transcattere della fibrillazione atriale

Ancor oggi il motivo principale per eseguire una procedura di ablazione di FA è migliorare la qualità di vita dei pazienti eliminando i sintomi causati dall'aritmia. Anche se sono possibili altri benefici, quali riduzione del rischio di ictus cerebrale e di scompenso cardiaco e un aumento della sopravvivenza, questi non sono ancora stati dimostrati da trial clinici randomizzati. Lo studio CABANA e lo studio EAST, entrambi ancora in corso, ci diranno se questi ipotetici benefici si tradurranno in realtà¹⁶⁶ (studio CABANA, NCT00911508, www.clinicaltrials.gov).

I risultati dell'ablazione transcattere della FA sono migliori nei soggetti con FA parossistica, di età relativamente giovane (<60 anni), non cardiopatici, senza o con lieve dilatazione atriale sinistra⁷⁹. In questi soggetti l'ablazione transcattere può essere, oggi, ragionevolmente raccomandata come terapia di prima scelta in alternativa ai farmaci antiaritmici (raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza A). La recente pubblicazione dei dati dello studio MANTRA-PAF sembrano supportare questa scelta¹⁶⁷. Nello studio MANTRA-PAF, 294 pazienti con FA parossistica che non avevano ricevuto alcun trattamento antiaritmico in precedenza sono stati randomizzati a farmaci o ablazione transcattere. In accordo all'analisi *intention-to-treat* il carico di FA è apparso simile nei due gruppi a 3, 6, 12 e 18 mesi, mentre si riduceva a 24 mesi nel gruppo randomizzato all'ablazione transcattere. Inoltre, a 24 mesi i pazienti randomizzati ad ablazione transcattere erano meno sintomatici (93 vs 84%; p=0.01) e più liberi da qualsiasi recidiva

di FA (85 vs 71%; p=0.004). Inoltre, è da ricordare che alla fine dello studio solo 13/146 pazienti (9%) del gruppo ablazione assumevano farmaci antiaritmici, mentre 54/148 pazienti (36%) del gruppo farmaco erano stati sottoposti durante il follow-up ad almeno un'ablazione transcattere.

La presenza di una FA persistente, la durata particolarmente prolungata dell'aritmia (>12-24 mesi), l'età avanzata (>80 anni), l'ipertensione arteriosa, l'obesità, la sindrome di apnea notturna, una cardiopatia strutturale significativa (cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa), una dilatazione atriale sinistra rilevante (>50 mm), l'insufficienza cardiaca e la presenza di estesa fibrosi atriale si sono confermati, anche negli studi più recenti, come fattori predittivi di minor successo dell'ablazione transcattere della FA^{78,79,143,168-171}. In questi casi, pertanto, l'ablazione va considerata come una terapia di seconda scelta, da raccomandare solo in soggetti fortemente sintomatici dopo che uno o più tentativi con farmaci antiaritmici sono falliti.

Le raccomandazioni all'ablazione transcattere della FA sono riassunte nella Tabella 13.

Tabella 13. Raccomandazioni per il trattamento della fibrillazione atriale (FA) mediante ablazione transcattere (raccomandazioni ricavate dai dati di Centri ad alto volume di procedure).

	Classe ^a	Livello ^b
• FA parossistica/persistente, senza o con lieve cardiopatia sintomatica (con compromissione significativa della qualità di vita), refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico, quando la strategia clinica preferibile sia il mantenimento del ritmo sinusale stabile.	I	A
• FA parossistica, età relativamente giovane (<60 anni) senza o con lieve cardiopatia, senza o con lieve dilatazione atriale sinistra, sintomatica (con compromissione significativa della qualità di vita), come terapia di prima scelta, in alternativa ai farmaci antiaritmici.	IIa	A
• FA persistente di lunga durata, senza o con lieve cardiopatia sintomatica (con compromissione significativa della qualità di vita), refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico, quando la strategia clinica preferibile sia il mantenimento del ritmo sinusale stabile.	IIa	C
• FA parossistica/persistente con cardiopatia strutturale sintomatica (con compromissione significativa della qualità di vita), refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico, quando la strategia clinica preferibile sia il mantenimento del ritmo sinusale stabile.	IIa	C
• FA parossistica/persistente o persistente di lunga durata, quando la comparsa e la persistenza dell'aritmia comportano un significativo peggioramento della funzione di pompa del cuore, nonostante adeguata terapia farmacologica antiaritmica e per l'insufficienza cardiaca.	IIa	B
• FA persistente di lunga durata, con cardiopatia strutturale sintomatica (con compromissione significativa della qualità di vita), refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico, quando la strategia clinica preferibile sia il mantenimento del ritmo sinusale stabile.	IIb	C
• Pazienti che opportunamente resi edotti dei rischi-benefici delle diverse opzioni terapeutiche scelgono la terapia ablativa per motivi psicologici o professionali.	IIb	C

^aclasse di raccomandazione.

^blivello di evidenza.

ABLAZIONE CHIRURGICA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

L'ablazione chirurgica della FA è praticata da oltre 20 anni e nel tempo è andata incontro a una progressiva evoluzione delle tecniche verso una minore invasività.

Allo stato attuale, due sono le principali indicazioni all'ablazione chirurgica:

- ablazione combinata ad altro intervento cardiocirurgico (sostituzione/riparazione valvolare o rivascolarizzazione miocardica);
- ablazione come procedura isolata (*stand-alone*).

Ablazione combinata ad altro intervento cardiocirurgico

La dimostrazione dell'effettiva efficacia e sicurezza dell'ablazione combinata ad altro intervento cardiocirurgico è stata riportata in numerosi studi, soprattutto retrospettivi⁷⁹. Un lavoro recente ha confermato che l'aggiunta di una procedura di ablazione a un altro intervento cardiocirurgico non incrementa la mortalità e la morbilità dell'intervento principale anche in soggetti a elevato rischio operatorio¹⁷². Comunque, la grande varietà di tecniche e interventi proposti in letteratura così come le diverse definizioni di successo procedurale e di metodologia del follow-up utilizzate rendono non sempre univoca l'interpretazione dei risultati degli studi condotti finora al riguardo. Per tale motivo i membri di questa Task Force hanno ridiscusso le raccomandazioni all'ablazione chirurgica della FA combinata ad altro intervento cardiocirurgico, ritenendo più adeguata un'indicazione di classe IIa, rispetto alla classe proposta nell'edizione 2010.

Ablazione come procedura isolata

Circa l'ablazione chirurgica della FA come procedura isolata, i dati ultimi della letteratura sembrano indicare che essa è più efficace rispetto all'ablazione transcateretere ma che è gravata da una percentuale di complicanze più elevata. È stato, infatti, recentemente pubblicato il primo studio randomizzato (studio FAST, coinvolgente 2 Centri europei) di confronto tra ablazione chirurgica e ablazione transcateretere in un gruppo di 124 pazienti con FA (non rispondenti alla terapia antiaritmica) selezionati in quanto refrattari a un precedente trattamento di ablazione o per presenza di ipertensione ed atriomegalia¹⁷³. Nel corso del follow-up di 1 anno i pazienti sottoposti ad ablazione chirurgica presentavano un minor numero di recidive aritmiche (in assenza di terapia antiaritmica) rispetto a quelli sottoposti ad ablazione transcateretere (36.5 vs 65.6%; $p=0.0022$) ma il risultato positivo era bilanciato da un'incidenza maggiore di effetti collaterali (34.4 vs 15.9%; $p=0.027$), dovuta principalmente alle complicanze procedurali chirurgiche come pneumotorace, sanguinamenti maggiori e necessità di pacemaker. La selezione di pazienti per ablazione chirurgica della FA *stand-alone* deve pertanto tenere conto di questo specifico rapporto rischio-beneficio della procedura e quindi i membri della Task Force hanno confermato in tale contesto un'indicazione di classe IIb come nell'edizione 2010.

In base a quanto esposto le raccomandazioni all'ablazione chirurgica della FA vengono riassunte nella Tabella 14.

CONTROLLO DELLA FREQUENZA VENTRICOLARE

Al riguardo non ci sono stati progressi circa le misure farmacologiche. Le novità interessano esclusivamente le misure non farmacologiche.

Tabella 14. Raccomandazioni per il trattamento della fibrillazione atriale (FA) mediante ablazione chirurgica.

	Classe ^a	Livello ^b
• Pazienti con FA (indipendentemente dal tipo di FA), sintomatici, sottoposti a concomitante intervento cardiocirurgico (sia di sostituzione/riparazione valvolare che di rivascolarizzazione miocardica).	IIa	A
• Pazienti sintomatici con FA refrattaria alla terapia medica e/o all'ablazione transcateretere o in cui l'ablazione transcateretere non può essere eseguita e che non hanno indicazioni concomitanti per intervento cardiocirurgico, dopo attenta valutazione dei rischi-benefici.	IIb	B

^aclasse di raccomandazione.

^blivello di evidenza.

ABLAZIONE DELLA GIUNZIONE ATRIOVENTRICOLARE ED ELETTROSTIMOLAZIONE CARDIACA

La terapia di ablazione ed elettrostimolazione cardiaca (*ablate and pace*) per il controllo della frequenza ventricolare in pazienti con FA include due metodiche:

- ablazione della giunzione atrioventricolare (AV) ed elettrostimolazione dall'apice del ventricolo destro;
- ablazione della giunzione AV e terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC).

Ablazione della giunzione atrioventricolare ed elettrostimolazione dall'apice del ventricolo destro

Una recente metanalisi di 5 trial randomizzati o prospettici (314 pazienti) ed una revisione sistematica della letteratura che ha compreso 11 studi di efficacia (810 pazienti) e 47 studi di sicurezza (5632 pazienti)¹⁷⁴ hanno evidenziato:

- simile mortalità totale nei pazienti trattati con *ablate and pace* e pazienti trattati con terapia medica (3.1 vs 3.3%);
- miglioramento significativo della frazione di eiezione (+4% negli studi randomizzati e +7.4% negli studi osservazionali) con *ablate and pace* rispetto a terapia farmacologica nei pazienti con disfunzione sistolica basale (frazione di eiezione media basale 44%);
- miglioramento della qualità di vita e dei sintomi specifici della FA (palpitazioni, dispnea da sforzo e affaticamento);
- bassa incidenza di complicanze periprocedurali (2.2%); in particolare bassa incidenza di mortalità in relazione alla procedura (0.27%) e di aritmie (0.57%).

Questi dati rafforzano le raccomandazioni per il controllo della risposta ventricolare mediante ablazione della giunzione AV ed elettrostimolazione dall'apice del ventricolo destro delle linee guida 2010 riportate nella Tabella 15.

Ablazione della giunzione atrioventricolare e terapia di resincronizzazione cardiaca

Occorre considerare due situazioni cliniche:

- TRC in pazienti candidati ad ablazione della giunzione AV, e
- ablazione della giunzione AV in pazienti candidati a TRC.

Terapia di resincronizzazione cardiaca in pazienti candidati ad ablazione della giunzione atrioventricolare

Il recente trial randomizzato prospettico APAF¹⁷⁵ ha arruolato 186 pazienti nei quali è stato impiantato un pacemaker biventrico-

Tabella 15. Raccomandazioni per il controllo della risposta ventricolare mediante ablazione della giunzione atrioventricolare ed elettrostimolazione dall'apice del ventricolo destro.

	Classe ^a	Livello ^b
<ul style="list-style-type: none"> Pazienti anziani con FA parossistica/persistente o FA permanente refrattaria alla terapia farmacologica, responsabile di sintomi severi (con compromissione significativa della qualità di vita), quando la strategia clinica preferibile sia il controllo della frequenza. 	I	A
<ul style="list-style-type: none"> Pazienti anziani affetti da malattia del nodo del seno tipo tachicardia-bradicardia, già portatori di pacemaker con episodi sintomatici frequenti di FA ad alta frequenza ventricolare, non sensibile a trattamento farmacologico. 	I	C
<ul style="list-style-type: none"> Pazienti anziani con FA parossistica/persistente o FA permanente che è ritenuta essere responsabile di tachicardiomiopatia, quando la strategia clinica preferibile sia il controllo della frequenza. 	Ila	C
<ul style="list-style-type: none"> Pazienti anziani affetti da malattia del nodo del seno tipo tachicardia-bradicardia, con indicazione all'impianto di pacemaker ed episodi sintomatici frequenti di FA ad alta frequenza ventricolare, non sensibile a trattamento farmacologico, quando la strategia clinica preferibile sia il controllo della frequenza. 	Ilb	C

FA, fibrillazione atriale.

^aclasse di raccomandazione.^blivello di evidenza.

lare o ventricolare destro ed è stata poi eseguita ablazione della giunzione AV. Durante un follow-up mediano di 20 mesi, la TRC ha ridotto significativamente del 63% l'endpoint composito primario di morte, ospedalizzazione o aggravamento dello scompenso cardiaco. In confronto con la stimolazione ventricolare destra, i pazienti *responder* sono aumentati da 63% a 83% ($p=0.003$)¹⁷⁶. L'effetto benefico della TRC è stato simile nei pazienti che avevano una frazione di eiezione <35%, classe NYHA ≥III e QRS ≥120 ms (cioè quei pazienti che avevano le indicazioni per TRC secondo le attuali linee guida) e negli altri pazienti che non avevano tali caratteristiche (hazard ratio 0.32 vs 0.41, rispettivamente, verso pacing del ventricolo destro)¹⁷⁵.

Ablazione della giunzione atrioventricolare in pazienti candidati a terapia di resincronizzazione cardiaca

I grandi trial sulla TRC non hanno incluso i pazienti con FA. Una possibile spiegazione deriva dal fatto che l'efficacia della TRC può essere compromessa dalla presenza di un'elevata frequenza cardiaca intrinseca che rende incompleta la stimolazione biventricolare. Infatti, un prerequisito fondamentale per il successo della TRC è che vi sia un'effettiva stimolazione biventricolare in tutti i battiti cardiaci. Recenti registri multicentrici¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ hanno dimostrato che un'alta percentuale di pacing biventricolare (≥98%) è necessaria per una TRC efficace e che la FA è la causa principale della perdita di cattura completa biventricolare. Nella maggior parte dei pazienti con FA un'adeguata stimolazione biventricolare può essere ottenuta solo mediante ablazione della giunzione AV. La scelta di eseguire ablazione sistematica della giunzione AV è oggetto di dibattito, ma la maggior parte degli studi dimostra un effetto benefico sulla TRC¹⁸⁰⁻¹⁸³. In una recente metanalisi¹⁸⁴, TRC e ablazione della giunzione AV sono risultate associate ad una riduzione significativa della mor-

talità totale (rischio relativo 0.42) e cardiaca (rischio relativo 0.44) e a un miglioramento della classe funzionale NYHA (rischio relativo 0.52) in confronto con TRC senza ablazione. In conclusione, l'uso routinario dell'ablazione della giunzione AV permette un'adeguata cattura biventricolare nei pazienti con FA.

Questi dati recenti della letteratura confermano la validità delle raccomandazioni per il controllo della risposta ventricolare mediante ablazione della giunzione AV e TRC delle linee guida 2010 riportate in Tabella 16.

TERAPIA FARMACOLOGICA ANTITROMBOTICA PER LA PREVENZIONE DELLE TROMBOEMBOLIE

Negli ultimi 2 anni ci sono state importanti novità relative a questo argomento, in particolare per quanto riguarda la valutazione del rischio tromboembolico nel singolo paziente e l'introduzione dei nuovi anticoagulanti orali.

La FA comporta un aumentato rischio tromboembolico, indipendentemente dal fatto che sia parossistica, persistente o permanente¹⁸⁵⁻¹⁸⁹. In circa il 70% dei casi, gli emboli, a partenza da trombosi dell'atrio sinistro o più spesso dell'auricola sinistra, interessano la circolazione cerebrale, dando luogo a ictus di solito estesi, gravati da un'elevata mortalità in fase acuta e con esiti spesso invalidanti^{190,191}. Il rischio di ictus non è tuttavia uniforme, variando ampiamente da 0.0-1.9% a 15.2-18.2% per anno, a seconda del contesto clinico e del profilo di rischio del paziente^{192,193}. Pertanto è importante una corretta valutazione del rischio tromboembolico del singolo soggetto ai fini delle scelte terapeutiche. Attualmente la TAO, la cui efficacia nella prevenzione dell'ictus e delle tromboembolie sistemiche è stata ampiamente dimostrata in trial clinici randomizzati di prevenzione primaria e secondaria, è in grado di ridurre sensibilmente (del 64%) il rischio tromboembolico dei pazienti affetti da FA, ma il suo utilizzo espone ad un aumento del rischio di sanguinamenti maggiori (1-3% per anno)¹⁹⁴⁻¹⁹⁷.

Tabella 16. Raccomandazioni per il controllo della risposta ventricolare mediante ablazione della giunzione atrioventricolare (AV) e terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC).

	Classe ^a	Livello ^b
<ul style="list-style-type: none"> In pazienti anziani con FA parossistica/persistente o FA permanente refrattaria alla terapia farmacologica, responsabile di sintomi severi (con compromissione significativa della qualità di vita) e disfunzione ventricolare sinistra, in cui vi sia indicazione a regolarizzazione della frequenza cardiaca mediante ablazione della giunzione AV, la TRC può essere indicata per prevenire la dissincronia ventricolare causata dalla stimolazione dall'apice del ventricolo destro. 	Ila	B
<ul style="list-style-type: none"> In pazienti con scompenso cardiaco refrattario, in cui vi sia indicazione a TRC con o senza aggiunta di defibrillatore, l'ablazione della giunzione AV è indicata quando il ritmo intrinseco, nonostante terapia ottimizzata, impedisce una stimolazione biventricolare costante. 	Ila	B

FA, fibrillazione atriale.

^aclasse di raccomandazione.^blivello di evidenza.

Stratificazione del rischio tromboembolico

Un'accurata stratificazione del rischio tromboembolico costituisce il primo step per l'identificazione dei pazienti da trattare con la TAO e può essere realizzata sulla base di fattori di rischio clinici ed ecocardiografici, identificati in numerosi studi che hanno arruolato pazienti affetti da FA non valvolare^{198,199}.

Attualmente per la stima del rischio tromboembolico vengono applicati diversi sistemi a punteggio, tra cui il CHADS₂ e il CHA₂DS₂-VASc score (Tabelle 17 e 18), elaborati sull'esperienza di grandi trial e ampi registri^{192,193,200}.

Recentemente il Working Group dello Stroke Risk in Atrial Fibrillation ha confrontato 12 schemi per la stratificazione del rischio tromboembolico pubblicati in letteratura dal 1995 al 2006. La percentuale di soggetti a basso rischio di ictus è risultata variare dal 9% al 49% e quella dei soggetti ad alto rischio dall'11% al 77%, con conseguenti notevoli ripercussioni cliniche²⁰⁰. Si evince, pertanto, che la stratificazione del rischio tromboembolico non sia standardizzata e necessiti di ulteriori approfondimenti. Una spiegazione potrebbe derivare dal fatto che tra i fattori di rischio considerati nei sistemi a punteggio, solo alcuni sono stati validati come predittori indipendenti di ictus (età avanzata, ipertensione, diabete mellito e precedenti eventi tromboembolici)²⁰¹. Inoltre con il CHADS₂, lo score finora più utilizzato per la stratificazione del rischio tromboembolico, non si individuano i pazienti realmente a basso rischio nei quali non è necessaria la terapia antitrombotica.

Recentemente è stato pubblicato in letteratura il CHA₂DS₂-VASc score, elaborazione del CHADS₂ score, che stratifica in maniera più accurata i pazienti a rischio tromboembolico intermedio, che peraltro rappresenterebbero la maggioranza dei soggetti affetti da FA non valvolare utilizzando il sistema

CHADS₂¹⁹³. Con l'aggiunta nel sistema a punteggio di altri fattori clinici di rischio tromboembolico (precedentemente chiamati fattori minori), quali età compresa tra 65 e 74 anni, precedenti vascolari anamnestici e sesso femminile (Tabella 18), un numero consistentemente maggiore di pazienti (circa il 75% vs il 10% riportato in altri algoritmi) risulta avere uno score di rischio tromboembolico elevato (CHA₂DS₂-VASc ≥2). Al contrario, i pazienti che risultano effettivamente a basso rischio di ic-tuse (rischio annuo 1%) sono solo il 10%²⁰² (Tabella 19).

Attualmente vi è consenso unanime che nei pazienti con CHA₂DS₂-VASc score = 0 non sia necessaria nessuna terapia antitrombotica (rischio annuo di eventi tromboembolici 0%)¹⁹³. Il rischio di ictus dei pazienti con CHA₂DS₂-VASc score = 1 è 1.3%/anno¹⁹³. È un rischio non trascurabile, ma l'indicazione alla TAO dovrebbe essere valutata caso per caso in base al singolo fattore di rischio presentato dal paziente e al concomitante rischio emorragico, valutando il beneficio clinico netto (il rischio emorragico annuo secondario alla TAO è circa il medesimo, 1.2%)²⁰³. All'interno del CHA₂DS₂-VASc score, infatti, i fattori di rischio tromboembolico cui viene assegnato un punto non presentano lo stesso rischio relativo di eventi. In una recente metanalisi è stato documentato come l'ipertensione e precedenti vascolari anamnestici incrementino sensibilmente nei pazienti affetti da FA il rischio relativo di ictus, rispetto ad altri fattori quali ad esempio il sesso femminile, che dovrebbe essere considerato solo nei soggetti di età >65 anni²⁰⁴. In questi pazienti a rischio intermedio/basso non si ritiene, comunque, indicata la terapia antiaggregante con aspirina per il fatto che quest'ultima riduce il rischio di ictus nei pazienti affetti da FA soltanto del 22% (vs il 64% ottenibile con il warfarin con INR 2.0-3.0)¹⁹⁴ e prevalentemente riduce il rischio di ictus non cardioembolico²⁰⁵. Inoltre il rischio emorragico dell'aspirina, in particolare nei pazienti anziani, non è molto inferiore a quello del warfarin²⁰⁶. Pertanto, la terapia antiaggregante potrebbe essere prescritta unicamente nei soggetti con indicazione alla TAO ma non eleggibili per questo tipo di trattamento. A tale scopo, però, è preferibile la duplice terapia antiaggregante con aspiri-

Tabella 17. CHADS₂ risk score.

Fattori di rischio tromboembolico	Punteggio
C Scompenso cardiaco/disfunzione ventricolare sinistra (<i>Congestive heart failure/left ventricular dysfunction</i>)	1
H Ipertensione (<i>Hypertension</i>)	1
A Età ≥75 anni (<i>Age ≥75 years</i>)	1
D Diabete mellito (<i>Diabetes mellitus</i>)	1
S ₂ Progresso ictus/attacco ischemico transitorio (<i>Previous stroke/transient ischemic attack</i>)	2

Tabella 18. CHA₂DS₂-VASc risk score.

Fattori di rischio tromboembolico	Punteggio
C Scompenso cardiaco/disfunzione ventricolare sinistra (<i>Congestive heart failure/left ventricular dysfunction</i>)	1
H Ipertensione (<i>Hypertension</i>)	1
A ₂ Età ≥75 anni (<i>Age ≥75 years</i>)	2
D Diabete mellito (<i>Diabetes mellitus</i>)	1
S ₂ Progresso ictus/attacco ischemico transitorio (<i>Previous stroke/transient ischemic attack</i>)	2
V Malattia vascolare (pregresso infarto miocardico, arteriopatia periferica, placca aortica) (<i>Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque)</i>)	1
A Età 65-74 anni (<i>Age 65-74 years</i>)	1
Sc Sesso femminile (<i>Sex category [female gender]</i>)	1

Tabella 19. Confronto tra rischio tromboembolico annuo stratificato mediante CHADS₂ risk score e CHA₂DS₂-VASc risk score.

	Incidenza annuale di rischio tromboembolico (%)
CHADS₂	
0	1.9
1	2.8
2	4.0
3	5.9
4	8.5
5	12.5
6	18.2
CHA₂DS₂-VASc	
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2

na e clopidogrel, che nello studio ACTIVE, si è dimostrata superiore all'aspirina (anche se inferiore al warfarin) nel ridurre il rischio tromboembolico (2.4 vs 3.3% per anno)^{207,208}. Va, comunque, tenuto presente che la doppia antiaggregazione piastrinica comporta un maggior rischio emorragico (2.0% vs 1.3% per anno)²⁰⁸. Nei pazienti con CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 viene raccomandata la TAO.

Nella stratificazione del rischio tromboembolico potrebbe essere utile considerare l'insufficienza renale cronica, che conferisce ai pazienti con FA un aumentato rischio di ictus, ma anche di sanguinamenti²⁰⁹. Recentemente è stato proposto in letteratura lo score di stratificazione per il rischio tromboembolico R₂CHADS₂²¹⁰ che annovera tra i fattori di rischio la disfunzione renale con un cut-off di clearance della creatinina (CrCl) <60 ml/min. È stato documentato che ad ogni riduzione della CrCl di 10 ml/min, corrisponde un aumento del rischio di ictus ed embolie sistemiche del 12%.

Stratificazione del rischio emorragico

In considerazione dell'aumento di rischio emorragico secondario all'impiego della TAO, prima di scoagulare un paziente affetto da FA, è opportuna anche una stima individuale del rischio di sanguinamento, in ragione del fatto che i pazienti arruolati nei trial clinici non rispecchiano interamente il mondo reale. È altamente probabile che il rischio emorragico secondario alla TAO sia maggiore di quello riportato in letteratura, perché influenzato non solo dal trattamento stesso, ma anche da fattori quali età avanzata, scarsa compliance alla terapia e comorbidità²⁰³.

Attualmente per la stima del rischio emorragico viene utilizzato l'HAS-BLED, sistema a punteggio, che considera quali fattori correlati ad un aumento del rischio di sanguinamento: l'ipertensione, alterazioni della funzionalità renale o epatica, un precedente ictus, un precedente evento emorragico, la difficoltà di mantenere l'INR nel range terapeutico (2.0-3.0), l'età avanzata (>65 anni) e l'utilizzo a lungo termine di farmaci che presentano interazioni farmacologiche con il warfarin o l'abuso di alcool²¹¹ (Tabella 20). Un punteggio HAS-BLED ≥ 3 configura una situazione in cui il rischio emorragico è elevato e pertanto occorre maggior cautela nella scoagulazione del paziente.

Nuovi anticoagulanti orali

In considerazione della scarsa maneggevolezza del warfarin (ampia variabilità dose-risposta, farmacodinamica età-dipendente, interazioni farmacologiche multiple, ampie fluttuazioni dell'INR), negli ultimi anni sono stati studiati nei pazienti con FA altri farmaci anticoagulanti orali, quali il dabigatran (inibitore diretto orale della trombina), il rivaroxaban, l'apixaban e

l'edoxaban (inibitori diretti orali del fattore X attivato), che non necessitano di monitoraggio dell'INR.

Nello studio RE-LY²¹² sono stati arruolati oltre 18 000 soggetti affetti da FA non valvolare, trattati con dabigatran 110 mg o 150 mg in duplice somministrazione giornaliera. Lo studio costituisce la prima dimostrazione di un'alternativa efficace, sicura e maneggevole, avendo documentato la non inferiorità del dabigatran 110 mg rispetto al warfarin con un'incidenza più bassa di emorragie maggiori e la superiorità del dabigatran 150 mg rispetto al warfarin con un'incidenza sovrapponibile di emorragie maggiori.

L'efficacia del rivaroxaban nella FA è stata valutata nello studio di fase III ROCKET AF²¹³ nel quale più di 14 000 pazienti con FA sono stati randomizzati a ricevere rivaroxaban 20 mg/die (ridotto a 15 mg/die nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato, ovvero con CrCl 30-49 ml/min), oppure warfarin. I pazienti con FA inclusi nello studio ROCKET AF erano caratterizzati da un profilo di rischio tromboembolico maggiore rispetto a quelli dello studio RE-LY (CHADS₂ score ≥ 3 nell'87 vs 32% nel RE-LY e pregresso ictus o TIA nel 55 vs 20% nel RE-LY). Nell'analisi *intention-to-treat* il rivaroxaban è risultato non inferiore rispetto al warfarin nella riduzione di ictus ed embolie sistemiche, con un numero di eventi emorragici sovrapponibile a quello del warfarin. Analogamente al dabigatran, l'impiego di rivaroxaban è risultato associato ad una significativa riduzione dei sanguinamenti fatali e cerebrali.

L'apixaban è stato dapprima confrontato con l'aspirina nello studio AVERROES in 5599 pazienti non eleggibili alla TAO con warfarin²¹⁴. Lo studio è stato prematuramente interrotto per l'evidenza di superiorità dell'apixaban al dosaggio di 5 mg bid nella riduzione degli eventi tromboembolici rispetto all'aspirina a vari dosaggi (81-324 mg/die) con un tasso di emorragie maggiori ed in particolare intracraniche sovrapponibile nei due gruppi di pazienti (1.4 vs 1.2% per anno). Nello studio di fase III ARISTOTLE l'apixaban è stato confrontato al dosaggio di 5 mg bid con il warfarin nei pazienti affetti da FA e con un fattore di rischio per l'ictus ischemico²¹⁵. Nel trial, nei pazienti ad elevato rischio emorragico (ovvero in presenza di due o tre dei seguenti criteri: età ≥ 80 anni, peso ≤ 60 kg, creatinina ≥ 1.5 mg), il nuovo anticoagulante orale veniva testato ad un dosaggio ridotto (2.5 mg bid). Apixaban è risultato superiore rispetto al warfarin nella riduzione di incidenza di ictus ed embolie sistemiche. Tale superiorità è stata documentata anche per l'endpoint di sicurezza con una riduzione statisticamente significativa delle emorragie maggiori e delle emorragie cerebrali.

È ancora in corso lo studio di fase III ENGAGE AF-TIMI 48, in cui l'edoxaban in due differenti dosaggi, rispettivamente 30 e 60 mg/die, viene confrontato con il warfarin con l'obiettivo di dimostrarne la non inferiorità. Nello studio sono stati arruolati 20 500 pazienti affetti da FA ad elevato rischio tromboembolico (CHADS₂ score ≥ 2). I risultati sono attesi per il 2013²¹⁶.

Un confronto diretto tra i nuovi anticoagulanti orali non è possibile in considerazione delle differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche delle diverse molecole, nonché del disegno dei vari trial (Tabella 21). Attualmente sono state pubblicate numerose metanalisi che dimostrano il beneficio clinico netto dei nuovi anticoagulanti orali, data la sostanziale non inferiorità rispetto al warfarin nella riduzione del rischio tromboembolico dei pazienti con FA e l'ottimo profilo di sicurezza con riduzione delle emorragie maggiori, ed in particolare di quelle intracraniche^{217,218}. Solo attraverso l'esperienza sul campo potrà essere stabilito il "place in therapy" dei nuovi anticoagulanti orali.

Tabella 20. HAS-BLED.

Fattori di rischio emorragico	Punteggio
H Ipertensione (<i>Hypertension</i>)	1
A Disfunzione renale/epatica (<i>Abnormal renal or liver function</i>)	1/2
S Ictus (<i>Stroke</i>)	1
B Sanguinamenti (<i>Bleeding</i>)	1
L INR instabile (<i>Labile INRs</i>)	1
E Età avanzata (>65 anni) (<i>Elderly [age >65 years]</i>)	1
D Uso di droghe o alcool (<i>Drugs or Alcohol</i>)	1/2

Tabella 21. Nuovi anticoagulanti orali: proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche e caratteristiche dei rispettivi trial di fase III.

	Dabigatran (RE-LY)	Rivaroxaban (ROCKET AF)	Apixaban (ARISTOTLE)
Meccanismo d'azione	Inibizione diretta della trombina	Inibizione diretta del fattore X attivato	Inibizione diretta del fattore X attivato
Biodisponibilità (%)	6	60-80	50
Emivita (h)	12-17	5-13	9-14
Escrezione	Renale (80%)	Renale (33%)	Renale (25%)
Dosaggio	150 mg bid	20 mg/die	5 mg bid
Dosaggio in caso di insufficienza renale (CrCl 30-49 ml/min)	110 mg bid	15 mg/die	2.5 mg bid
Disegno dello studio	Aperto vs warfarin a dosi aggiustate	Doppio cieco vs warfarin a dosi aggiustate	Doppio cieco vs warfarin a dosi aggiustate
N. pazienti	18 111	14 264	18 201
Età (anni)	71.5 ± 8.7	73 (IQR 65-78)	70 (IQR 63-76)
CHADS ₂ score (media)	2.1	3.5	2.1

CrCl, clearance della creatinina; IQR, range interquartile.

Nei pazienti *warfarin-naïve* i nuovi anticoagulanti orali sono da preferire al warfarin in presenza di:

- difficoltà logistiche nell'effettuare il monitoraggio della TAO,
- pregresso ictus ischemico,
- pregressa emorragia intracranica,
- giovane età,
- paziente candidato a cardioversione elettrica.

Nei pazienti *warfarin-experienced* è proponibile lo *switch* ai nuovi anticoagulanti orali in caso di:

- difficoltà logistiche nell'effettuare il monitoraggio della TAO,
- labilità dell'INR,
- impiego giornaliero di basse dosi di warfarin (8-10 mg/settimana),
- pregressa emorragia maggiore (escluse le emorragie gastrointestinali),
- qualità subottimale della TAO (tempo trascorso all'interno del range terapeutico <60%),
- impiego a lungo termine di farmaci interferenti con il warfarin e non interferenti con i nuovi anticoagulanti orali,
- pregressa emorragia cerebrale in corso di terapia con warfarin con INR in range terapeutico,
- pregresso ictus/TIA in corso di terapia con warfarin con INR in range terapeutico.

Nonostante i vantaggi di impiego dei nuovi anticoagulanti orali (dose fissa giornaliera, non necessità di monito-

raggio dell'anticoagulazione, minime interazioni farmacologiche e assenza di interazioni alimentari), attualmente ne rimangono da definire la possibilità di dosare l'attività anti-coagulante in caso di eventi emorragici o trombotici, la gestione dei sanguinamenti data la mancanza di un antidoto e la valutazione dell'aderenza del paziente alla terapia (Heidebuchel H, dati non pubblicati). Per l'introduzione sicura dei nuovi farmaci anticoagulanti orali nella pratica clinica quotidiana è necessaria l'implementazione di un sistema di sorveglianza dei nuovi trattamenti. In particolare si rendono necessari: a) colloquio informativo con il paziente all'inizio della terapia; b) controlli periodici (ogni 3-4 mesi) per verificare tolleranza e compliance e per la registrazione degli eventi emorragici anche minori; c) controlli periodici della funzionalità renale²¹⁹.

Le nuove raccomandazioni per ridurre il rischio tromboembolico nei pazienti con FA sono riportate nella Tabella 22.

Profilassi antitrombotica in corso di cardioversione elettrica

Nei pazienti affetti da FA candidati a cardioversione elettrica, il dabigatran 110 mg o 150 mg bid per almeno 3 settimane pre-procedura e per 4 settimane post-procedura può essere utilizzato in alternativa al warfarin per la prevenzione del rischio tromboembolico²²⁰ (Tabella 23). Ne è stata, infatti, dimostrata la stessa efficacia del warfarin, con un rischio di sanguinamenti statisticamente inferiore in caso di utilizzo del dosaggio 110 mg bid.

Tabella 22. Raccomandazioni per la terapia antitrombotica per la riduzione del rischio tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale.

	Terapia antitrombotica raccomandata	Classe^a	Livello^b
FA con CHA ₂ DS ₂ -VASc score 0	Nessuna	I	B
FA con CHA ₂ DS ₂ -VASc score 1 ^c	Warfarin (INR 2.0-3.0) o dabigatran, rivaroxaban, apixaban	IIb	B
FA con CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2	Warfarin (INR 2.0-3.0) o dabigatran, rivaroxaban, apixaban	I	A

^aclasse di raccomandazione.

^blivello di evidenza.

^call'interno della categoria CHA₂DS₂-VASc score 1 esistono pazienti a basso rischio per i quali non è raccomandata alcuna terapia (sesso femminile di età <65 anni) oppure è raccomandata aspirina (malattia vascolare). La presenza di disfunzione renale (clearance della creatinina <60 ml/min) identifica pazienti ad alto rischio per i quali è invece indicata la terapia anticoagulante orale.

Tabella 23. Raccomandazioni per la terapia antitrombotica in corso di cardioversione elettrica.

	Terapia antitrombotica raccomandata	Classe ^a	Livello ^b
FA insorta <48h	Cardioversione senza anticoagulazione	Ila	C
FA insorta ≥48h o non databile per insorgenza	- Warfarin (INR 2.0-3.0) - Dabigatran per 3 settimane pre-cardioversione e per 4 settimane post-cardioversione (indefinitamente in caso di CHA ₂ DS ₂ -VASC score ≥2)	I Ila	B B
FA insorta ≥48h o non databile per insorgenza	Strategia eco-guidata - Warfarin (INR 2.0-3.0) per 4 settimane post-cardioversione	I	B

^aclasse di raccomandazione.^blivello di evidenza.

Profilassi antitrombotica durante e dopo ablazione transcatetere

Attualmente nei pazienti candidati ad ablazione transcatetere, vi è consenso quasi unanime (raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B) che la TAO non debba essere sospesa in corso di procedura, bensì continuata mantenendo l'INR compreso tra 2-3¹¹⁶. In seguito la TAO deve essere effettuata per almeno 2-3 mesi. In pazienti ad elevato rischio tromboembolico (CHA₂DS₂-VASC score ≥2) si raccomanda di proseguire la TAO a lungo termine^{4,79}.

Recentemente è stato testato l'impiego di dabigatran in corso di ablazione transcatetere. Pur essendo i dati della letteratura al riguardo contrastanti¹¹⁷⁻¹²², il nuovo anticoagulante orale al dosaggio di 150 mg bid, sospeso ed embricato con eparina 36h prima della procedura e ripreso 22h dopo la procedura, è risultato sovrapponibile al warfarin per efficacia e sicurezza¹¹⁸.

Profilassi antitrombotica dopo stenting coronarico

Attualmente la combinazione di TAO e duplice antiaggregazione piastrinica costituisce la strategia più razionale nei pazienti sottoposti ad angioplastica percutanea con impianto di stent (PCI-S), nei quali coesiste un'indicazione all'anticoagulazione a lungo termine²²¹. La triplice terapia, tuttavia, è gravata da un rischio elevato di complicanze emorragiche (incidenza media compresa tra 0% e 21% nelle varie casistiche). Pertanto è ragionevole evitare, per quanto possibile, l'impianto di stent medicati per i quali viene attualmente raccomandato un periodo di duplice antiaggregazione piastrinica di almeno 6 mesi²²² anziché di un solo mese, come prescritto in caso di impianto di stent non medicato. Inoltre, al fine di ridurre il rischio emorragico durante la triplice terapia, è utile mantenere l'INR ai limiti più bassi del range terapeutico (2.0-2.5). L'introduzione dei nuovi stent riassorbibili ridimensionerà verosimilmente il problema della lunga durata della triplice terapia.

In seguito, il trattamento antitrombotico a lungo termine da raccomandare nei pazienti con indicazione a TAO per FA e sottoposti a PCI-S è rappresentato dall'associazione di TAO (INR 2.0-3.0) e aspirina 75-100 mg/die o clopidogrel 75 mg/die²²³.

Recentemente nel trial WOEST è stata documentata la non inferiorità di efficacia della TAO con warfarin (INR 2.0-3.0) associata a clopidogrel 75 mg/die senza aspirina vs la triplice terapia nei pazienti sottoposti a PCI-S fin dal momento dell'impianto dello stent²²³ (e Dewilde W, dati non pubblicati). Tale trattamento potrebbe costituire una valida alternativa alla triplice terapia per la riduzione del rischio emorragico, ma sono necessarie ulteriori conferme.

Non sono invece ancora disponibili dati sull'impiego dei nuovi anticoagulanti orali in sostituzione del warfarin in pazienti sottoposti a stenting coronarico.

Gestione perioperatoria della terapia anticoagulante orale

Nei pazienti affetti da FA ad elevato rischio tromboembolico (CHA₂DS₂-VASC score ≥2), in caso di interventi chirurgici a rischio emorragico medio/alto, si rende necessaria la sospensione temporanea della TAO con l'instaurazione di una terapia antitrombotica *bridge*, che viene normalmente condotta mediante embricazione con eparina a basso peso molecolare per via sottocutanea (al dosaggio del 70% di quello terapeutico, in duplice somministrazione giornaliera), eccetto che in pazienti con significativa insufficienza renale²²⁴. Nei pazienti a rischio tromboembolico basso è previsto il medesimo schema di embricazione con eparina a basso peso molecolare, ma a dosi profilattiche in monosomministrazione giornaliera.

Con l'ingresso nella pratica clinica dei nuovi anticoagulanti orali la gestione della terapia anticoagulante in occasione di interventi chirurgici o manovre invasive risulterà più semplice, in quanto sarà sufficiente la sospensione del farmaco da 24 a 48h prima della procedura in base al rischio emorragico, senza necessità di embricazione con eparina (Heidebuchel H, dati non pubblicati).

DISPOSITIVI PER LA CHIUSURA DELL'AURICOLA SINISTRA

Recentemente si sono sviluppati metodi alternativi alla ~~terapia anticoagulante orale~~ nei pazienti ad alto rischio tromboembolico. Uno di essi è rappresentato dall'occlusione meccanica dell'auricola sinistra che notoriamente rappresenta la sede più frequente (≥90%) di formazione dei trombi nei pazienti con FA²²⁵. Negli ultimi anni sono stati proposti diversi sistemi per chiudere l'auricola sinistra per via percutanea accedendo all'atrio sinistro per via transettale. I dispositivi attualmente disponibili in clinica sono il Watchman (Atritech Inc., Plymouth, Minnesota), e l'Amplatzer Cardiac Plug (ACP, AGA Medical Corporation, Plymouth, MN).

Watchman

Il Watchman, un'evoluzione dell'iniziale dispositivo PLAATO, è utilizzabile in diverse misure in modo da poterlo adattare alle dimensioni dell'auricola sinistra ed è costituito da una struttura

autoespandibile in nitinolo che è ricoperta sul versante atriale da una membrana permeabile di polietilene, mentre è provvista sul versante auricolare di barbe che ne consentono l'ancoraggio alla superficie interna dell'auricola stessa²²⁶.

Tale dispositivo è stato inizialmente testato in uno studio di fattibilità su 66 pazienti²²⁷ che ha mostrato una chiusura efficace dell'auricola nel 93% dei casi a una valutazione a 45 giorni dall'impianto e un'assenza di ictus in un follow-up medio di 740 giorni, con un'incidenza di complicanze periprocedurali del 9%.

Tale dispositivo è stato successivamente valutato in uno studio (PROTECT AF) di non inferiorità, prospettico e multicentrico, in cui 707 pazienti con FA non valvolare e CHADS₂ score ≥ 1 sono stati randomizzati, con un rapporto 2:1, alla chiusura dell'auricola sinistra con il dispositivo Watchman oppure a TAO con warfarin²²⁸. L'efficacia dell'impianto è stata dell'88% a 45 giorni. La TAO è stata sospesa nell'86% dei pazienti risultati impiantati con successo a questa data e sostituita con doppia antiaggregazione piastrinica fino a 6 mesi e successivamente con sola aspirina. Durante il follow-up di circa 1 anno, il trattamento con il Watchman si è dimostrato non inferiore a quello con la TAO per quanto riguarda l'endpoint composito di efficacia (morte, ictus ischemico o emorragico ed eventi embolici periferici). Il numero di eventi per 100 pazienti-anno è stato di 3 nel gruppo trattato con la chiusura dell'auricola contro 5 nel gruppo di controllo (rischio relativo 0.62). Tuttavia gli ictus ischemici sono stati più frequenti nel gruppo che ha ricevuto il dispositivo rispetto al gruppo di controllo a causa di 5 eventi periprocedurali. Escludendo questi ultimi, l'incidenza di ictus ischemici non differiva sostanzialmente tra i due gruppi (1.3% anno nel gruppo sottoposto all'impianto con successo rispetto all'1.6% anno nel gruppo di controllo)²²⁸. L'incidenza di complicanze periprocedurali maggiori è risultata elevata (12%) e il numero di eventi avversi è rimasto significativamente più alto nel gruppo trattato con l'impianto del Watchman rispetto a quello di controllo anche dopo 2 anni di follow-up. Le complicanze occorse nel gruppo sottoposto all'impianto sono state: tamponamento cardiaco che ha richiesto il drenaggio con pericardiocentesi o per via chirurgica (5%), emorragie maggiori (3.5%), versamenti pericardici (1.7%), ictus periprocedurali (1%) conseguenti prevalentemente a embolie gassose, embolizzazione del dispositivo (0.6%) richiedente nella maggior parte dei casi (67%) la rimozione per via chirurgica, e induzione di aritmie (0.2%). In totale il 2.2% dei tentativi di impianto del Watchman hanno richiesto un intervento cardiocirurgico per complicanze ad esso correlate²²⁸.

Come per tutte le procedure invasive, anche per gli interventi di chiusura percutanea dell'auricola sinistra è stato dimostrato che il rischio di complicanze si riduce significativamente con l'esperienza degli operatori. Infatti, nello studio PROTECT AF e nel successivo registro osservazionale CAP le complicanze si sono verificate prevalentemente nella fase iniziale della curva di apprendimento e nei Centri con minore esperienza diminuendo significativamente nel tempo^{228,229}. In particolare, i versamenti pericardici, che rappresentavano circa il 50% degli eventi avversi riscontrati nello studio PROTECT AF, si sono considerevolmente ridotti nel registro CAP (5 vs 2.2%; $p=0.019$) così come gli ictus periprocedurali (0.9 vs 0%; $p=0.039$)^{228,229}.

Recentemente, in uno studio retrospettivo condotto in un Centro ad elevata esperienza su 58 pazienti consecutivi sottoposti ad impianto di Watchman, è stata riportata un'elevata incidenza (43%) di *gap* peripotesici in almeno una delle indagini di ecografia transesofagea eseguite in corso di procedura o

nel follow-up²³⁰. Tali *gap* persistevano nel 34% dei casi anche a distanza di 1 anno dall'impianto risultando talora aumentati di dimensioni. Nel 16% dei casi se ne osservava la loro formazione *ex novo* ai controlli ecocardiografici eseguiti dopo l'impianto²³⁰. La presenza di *gap* peripotesici in una percentuale non indifferente di soggetti (32% a 12 mesi dall'impianto) è stata riportata anche in un sottostudio del PROTECT AF²³¹, che non ha mostrato, tuttavia, un maggior rischio tromboembolico associato a tale reperto. Il reale significato clinico dei *gap* peripotesici necessita, comunque, di essere stabilito con certezza in futuri studi randomizzati e prospettici condotti su ampie casistiche e con durate adeguate di follow-up.

Il Watchman, recentemente, è stato anche impiantato con sicurezza durante procedure di ablazione della FA e non ha ostacolato eventuali nuove procedure ablativistiche eseguite per recidive aritmiche²³².

Amplatzer Cardiac Plug

Per quanto riguarda l'ACP, questo dispositivo è stato sviluppato modificando i sistemi Amplatzer ASD per la chiusura dei difetti interatriali. Meier et al.²³³ hanno eseguito uno studio di fattibilità in cui la chiusura dell'auricola sinistra è stata eseguita in 16 pazienti utilizzando proprio i dispositivi Amplatzer ASD. La chiusura dell'auricola con tali sistemi è risultata fattibile, ma in uno dei casi (6%) è stata osservata l'embolizzazione del dispositivo che ha richiesto l'intervento chirurgico per la sua rimozione. Su questa base è stato sviluppato il dispositivo ACP disegnato specificatamente per la chiusura dell'auricola sinistra. Tale dispositivo è anch'esso costituito da un doppio disco di cui quello distale si ancora all'interno dell'auricola mentre quello prossimale chiude l'orifizio aderendo alle pareti circostanti in modo da essere in continuità con le stesse e facilitare l'endotelizzazione del suo versante atriale. Allo stato attuale gli studi clinici con questo dispositivo sono stati solo studi di fattibilità e limitati a piccole popolazioni di pazienti. In particolare, Park et al.²³⁴ hanno analizzato, in un registro retrospettivo, una popolazione di 137 pazienti in cui era stato eseguito un tentativo di chiusura dell'auricola sinistra con tale dispositivo. Il successo della procedura era stato del 96% con un'incidenza di complicanze sostanzialmente simile a quanto riportato con l'utilizzo del Watchman. Complicanze maggiori intraprocedurali sono state osservate nel 7% dei casi (3 ictus, 2 embolizzazioni di dispositivo, 5 tamponamenti cardiaci). Tale percentuale saliva ulteriormente se si consideravano anche complicanze minori come versamenti pericardici non significativi (4 casi) e ischemie miocardiche transitorie da embolia gassosa (2 casi). In un altro studio condotto in una popolazione di 20 pazienti, l'ACP è stato impiantato con successo nel 95% dei casi con 2 complicanze periprocedurali (un'ischemia miocardica transitoria da embolia gassosa ed una lesione esofagea dovuta all'ecocardiografia transesofagea)²³⁵. In questo studio durante un follow-up di 12.7 ± 3.1 mesi non sono stati osservati eventi avversi quali ictus o morti, contro un rischio teorico di eventi ischemici del 5.3%²³⁵.

LARIAT

Recentemente è stato presentato un nuovo dispositivo per la chiusura dell'auricola sinistra, il LARIAT. La procedura richiede un approccio ibrido con un accesso sia endocardico che epicardico. Infatti, si procede al posizionamento per via transettales di un magnete all'interno dell'auricola, e di un altro catete-

re 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'auricola²³⁶. Il LARIAT, essendo posizionato in sede epicardica, ha il vantaggio rispetto ai dispositivi endocardici di non richiedere terapie antitrombotiche dopo la procedura. Recentemente Bartus et al.²³⁷ hanno pubblicato uno studio di fattibilità di chiusura dell'auricola sinistra con questo dispositivo eseguito su 89 pazienti. L'auricola è stata chiusa completamente con successo e senza flussi periprotetici residui nel 91% dei casi con 3 complicanze acute (2 durante accesso pericardico ed 1 durante il cateterismo transsettale). Dopo la procedura sono stati osservati 2 casi di pericardite severa, 1 versamento pericardico tardivo, 2 morti improvvise da causa indeterminata e 2 ictus ritenuti non di origine cardioembolica²³⁷.

In conclusione, sebbene l'idea della chiusura dell'auricola sinistra con dispositivo per la prevenzione del rischio tromboembolico sembra essere ragionevole, le evidenze relative alla sua efficacia e sicurezza sono al momento insufficienti per raccomandare tale approccio terapeutico in maniera estesa. Inoltre, un'ulteriore limitazione è rappresentata dalla necessità, dopo il posizionamento di dispositivi endocardici, di una terapia a lungo termine con aspirina con il conseguente rischio di sanguinamento che ciò comporta¹³. Pertanto, allo stato attuale, si ritiene che l'indicazione alla chiusura dell'auricola sinistra con dispositivo sia da confinare esclusivamente ai pazienti ad alto rischio tromboembolico con controindicazioni assolute all'utilizzo della TAO a lungo termine (raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza B) (Tabella 24). Inoltre, si raccomanda che l'impianto sia eseguito solo in Centri con elevata esperienza.

Tabella 24. Raccomandazioni per la chiusura dell'auricola sinistra con dispositivo nei pazienti con fibrillazione atriale.

	Classe ^a	Livello ^b
<ul style="list-style-type: none"> Pazienti ad alto rischio tromboembolico con controindicazioni assolute all'utilizzo della terapia anticoagulante orale a lungo termine. 	IIb	B

^aclasse di raccomandazione.

^blivello di evidenza.

CONSIDERAZIONI FINALI SUL TRATTAMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE E FLOW-CHART DEL PERCORSO TERAPEUTICO

Il trattamento di un paziente con FA richiede innanzitutto una conoscenza degli aspetti di presentazione dell'aritmia e della situazione clinica di base. Solo successivamente possono essere prese decisioni riguardo all'opportunità o meno di un tentativo di ripristino del ritmo sinusale, alle modalità per effettuare la riconversione e al successivo mantenimento del ritmo sinusale. Il percorso terapeutico raccomandato in un paziente con FA è riassunto nella *flow-chart* della Figura 1.

Al primo riscontro di FA, anche se asintomatica, è generalmente indicato almeno un tentativo di ripristino del ritmo sinusale, compatibilmente con l'età del paziente e la presenza di co-patologie. Se l'aritmia è di recente insorgenza (<48h) e in assenza di importante cardiopatia, si può scegliere tra riconversione farmacologica o elettrica. In caso di durata maggiore dell'aritmia o in presenza di cardiopatia moderato-severa o di instabilità emodinamica, la prima scelta terapeutica diventa, in-

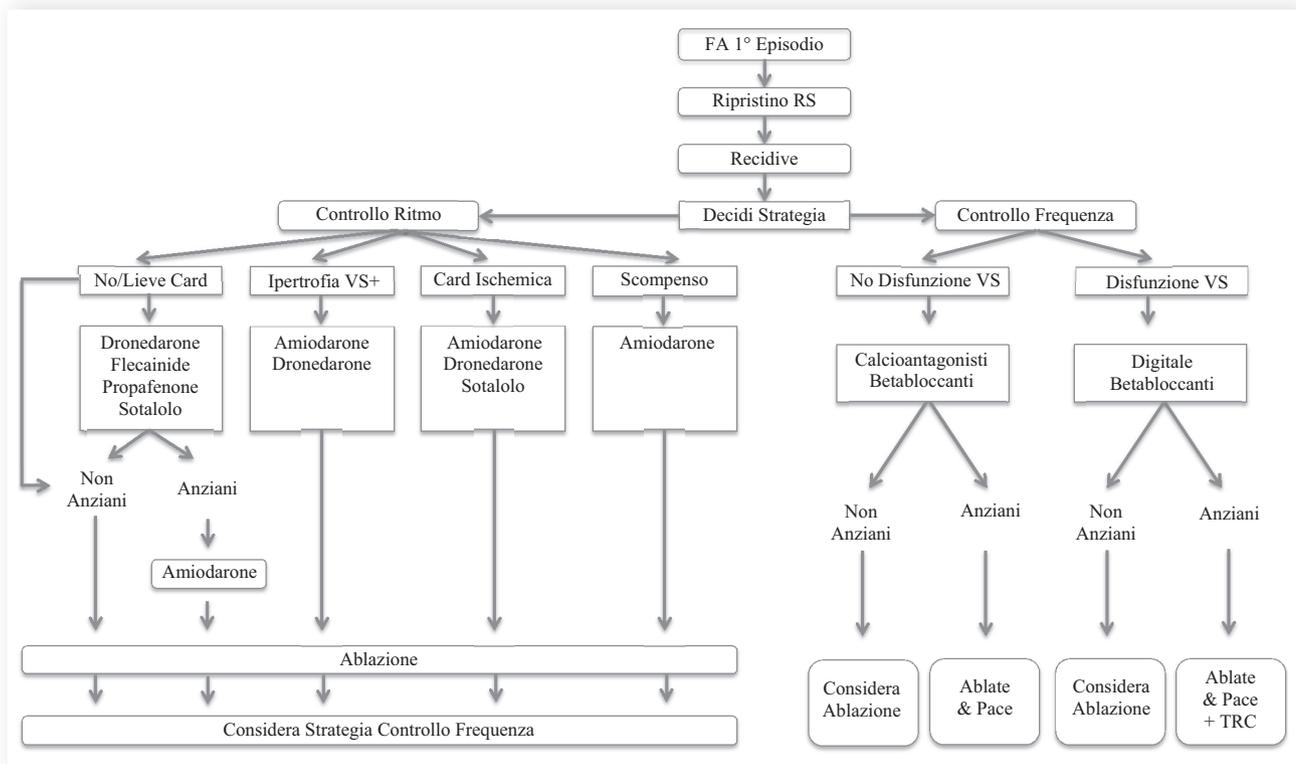


Figura 1. Flow-chart per il trattamento dei pazienti con fibrillazione atriale.

Card, cardiopatia; FA, fibrillazione atriale; RS, ritmo sinusale; TRC, terapia di resincronizzazione cardiaca; VS, ventricolo sinistro.

vece, la cardioversione elettrica. Indipendentemente dalla tecnica usata per il ripristino del ritmo sinusale, dovrà essere posta grande attenzione al rispetto dei protocolli per la prevenzione del rischio tromboembolico, tenendo conto di diverse variabili, prima fra tutte il tempo intercorso dall'inizio dell'aritmia.

Dopo il ripristino del ritmo sinusale, talora non è necessaria alcuna profilassi delle recidive (ad es. FA da causa correggibile o primo episodio di breve durata ed emodinamicamente ben tollerato). Se, invece, in base al quadro clinico la profilassi viene considerata opportuna, il primo step terapeutico è generalmente costituito dai farmaci antiaritmici, assunti al bisogno o in cronico (Figura 1). L'ablazione transcateretere può essere proposta come terapia di prima scelta, in alternativa ai farmaci antiaritmici, solo in soggetti giovani con FA parossistica isolata e fortemente sintomatica. Il tipo di farmaco antiaritmico da utilizzare di volta in volta dipende fondamentalmente dalla presenza o meno e dal tipo di cardiopatia sottostante. In caso di inefficacia o intolleranza ai farmaci antiaritmici debbono essere prese in considerazione l'ablazione transcateretere dell'aritmia o la cronicizzazione della FA.

Se si opta per una strategia di controllo della frequenza, va innanzitutto valutata la funzione ventricolare sinistra (Figura 1). Se questa è normale o solo lievemente compromessa si possono utilizzare, in prima battuta, tutti i farmaci depressori della conduzione AV, compresi i calcioantagonisti, per cercare di ridurre la frequenza ventricolare e solo in un secondo momento,

in caso di insuccesso dei farmaci, si può prendere in considerazione la terapia di *ablate and pace* con elettrostimolazione dalla punta del ventricolo destro. Nei soggetti giovani va riconsiderata la possibilità di un'ablazione transcateretere. In caso, invece, di disfunzione ventricolare sinistra, gli unici farmaci depressori della conduzione AV che possono essere utilizzati sono i betabloccanti e la digitale. Inoltre, in caso di terapia di *ablate and pace*, va preferita la stimolazione biventricolare.

Come nella fase di ripristino del ritmo sinusale, anche in quella di profilassi delle recidive o di cronicizzazione dell'aritmia è indispensabile un'attenta valutazione del rischio tromboembolico per instaurare una corretta profilassi antitrombotica.

È, infine, importante ricordare che, per alcune situazioni, possono porsi in alternativa approcci terapeutici differenti, ma con lo stesso livello di raccomandazione. In questi casi la decisione deve tener conto delle scelte del paziente, adeguatamente informato, considerando anche le motivazioni psicologiche e professionali.

RINGRAZIAMENTI

I componenti della Task Force ringraziano il dr. Pier Luigi Pellegrino del Dipartimento Cardiologico, Università di Foggia, e la dr.ssa Letizia Riva dell'U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore di Bologna, per il supporto fornito nella preparazione di queste linee guida.

BIBLIOGRAFIA

- Raviele A, Disertori M, Alboni P, et al. Linee guida AIAAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. *G Ital Cardiol* 2011;12(1 Suppl 1):7-69.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257-e354.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. 2012;9:632-96.e21.
- Tsodik MA, Jackevicius CA, Essebag V, et al. Rhythm versus rate control therapy and subsequent stroke or transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126:2680-7.
- Hohnloser S, Kuck KH, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
- Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al.; STAF Investigators. Randomized trial of rate-control and rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-6.
- Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al.; Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476-86.
- Roy D, Talajic M, Nattel S, et al.; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
- Ogawa S, Yamashita T, Yamakazi T, et al.; J-RHYTHM Investigators. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009;73:242-8.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
- Burashnikov A, Pourrier M, Gibson JK, Lynch JJ, Antzelevitch C. Rate-dependent effects of vernakalant in the isolated non-reodeled canine left atria are primarily due to block of the sodium channel: comparison with ranolazine and dl-sotalol. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:400-8.
- Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al.; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;117:1518-25.

16. Kowey PR, Dorian P, Mitchell B, et al.; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:652-9.
17. Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, et al.; Atrial Arrhythmia Conversion Trial (ACT-III) Investigators. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;106:1277-83.
18. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al.; AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313-21.
19. Stiell IG, Roos JS, Kavanagh KM, Dickinson G. A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am Heart J* 2010;159:1095-101.
20. Letelier LM, Udol K, Ena J, Weaver B, Guyatt GH. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:777-85.
21. Patel C, Yan GX, Kowey PR. Dronedronarone. *Circulation* 2009;120:636-44.
22. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedronarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481-7.
23. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al.; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
24. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al.; ATHENA Investigators. Effect of dronedronarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.
25. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al.; ATHENA Investigators. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedronarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular hospitalization or death for any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009;120:1174-80.
26. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedronarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605.
27. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al.; Dronedronarone Study Group. Increased mortality after dronedronarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87.
28. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al.; PALLAS Investigators. Dronedronarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-76.
29. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
30. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
31. Daoud EG, Marcovitz P, Knight BP, et al. Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans. *Circulation* 1999;99:3024-7.
32. Nattel S, Li D. Ionic remodeling in the heart: pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Circ Res* 2000;87:440-7.
33. Shi Y, Li D, Tardif JC, Nattel S. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2002;54:456-61.
34. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2197-204.
35. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2608-14.
36. Hall MC, Kirubakaran S, Choudhury R, Abidin N, Peters NS, Garratt CJ. Effect of angiotensin receptor blockade on atrial electrical remodeling and the "second factor" in a goat burst-paced model of atrial fibrillation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2010;11:222-33.
37. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-80.
38. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926-31.
39. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al.; Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548-57.
40. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712-9.
41. Salehian O, Healey J, Stambler B, et al.; HOPE Investigators. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Am Heart J* 2007;154:448-53.
42. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al.; Telmisartan Randomised Assessment Study on ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effect of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
43. Savaliev I, Kakourou N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace* 2011;13:308-28.
44. Disertori M, Quintarelli S. Renin-angiotensin system and atrial fibrillation: understanding the connection. *J Atr Fibrillation* 2011;2:1-9.
45. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, Salinaro F, Fonte ML, Perlini S. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:24-9.
46. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-6.
47. Savaliev I, Kakourou N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace* 2011;13:610-25.
48. Disertori M, Latini R, Barlera S, et al.; GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606-17.
49. Yusuf S, Healey JS, Pogue J, et al.; ACTIVE I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:928-38.
50. Goette A, Schon N, Kirchhof P, et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIAPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:43-51.
51. Tayebjee MH, Creta A, Moder S, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme-inhibitors and angiotensin receptor blockers on long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2010;12:1537-42.
52. Ishikawa K, Yamada T, Yoshida Y, et al. Renin-angiotensin system blocker use may be associated with suppression of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:296-303.
53. Disertori M, Barlera S, Staszewsky L, Latini R, Quintarelli S, Franzosi MG. Systematic review and meta-analysis: renin-angiotensin system inhibitors in the prevention of atrial fibrillation recurrences: a fulfilled hope. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:47-54.
54. Dorian P, Singh BN. Upstream therapies to prevent atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl* 2008;10(Suppl H):H11-H31.
55. Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004;62:105-11.
56. Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Burstein B, et al. Effects of simvastatin on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2007;74:75-84.
57. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:1379-83.
58. Tveit A, Grundtvig M, Gundersen T, et al.

- Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2004;93:780-2.
59. Maggioni AP, Fabbri G, Lucci D, et al.; GISSI-HF Investigators. Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial. *Eur Heart J* 2009;30:2327-36.
60. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMY-DA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;114:1455-61.
61. Chen WT, Krishnan GM, Sood N, Kluger J, Coleman CI. Effects of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery: a duration- and dose-response meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:364-72.
62. Suleiman M, Hoestler C, Lerman A, et al. Atorvastatin for prevention of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Heart Rhythm* 2012;9:172-8.
63. Rahimi K, Emberson J, McGale P, et al.; PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d1250.
64. Jahangiri A, Leifert WR, Patten GS, McMurchie EJ. Termination of asynchronous contractile activity in rat atrial myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Mol Cell Biochem* 2000;206:33-41.
65. Ninio DM, Murphy KJ, Howe PR, Saint DA. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1189-94.
66. Sakabe M, Shiroshita-Takeshita A, Maguy A, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation with heart failure but not atrial tachycardia remodeling. *Circulation* 2007;116:2101-9.
67. Ramadeen A, Connelly KA, Leong-Poi H, et al. N-3 polyunsaturated fatty acid supplementation does not reduce vulnerability to atrial fibrillation in remodeling atria. *Heart Rhythm* 2012;9:1115-22.e4.
68. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:368-73.
69. Frost L, Vestergaard P. n-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2005;81:50-4.
70. Brouwer IA, Heeringa J, Geleijnse JM, Zock PL, Witteman JC. Intake of very long-chain n-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam Study. *Am Heart J* 2006;151:857-62.
71. Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. n-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1723-8.
72. Saravanan P, Bridgewater B, West AL, O'Neill SC, Calder PC, Davidson NC. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:46-53.
73. Nodari S, Triggiani M, Campia U, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective, randomized study. *Circulation* 2011;124:1100-6.
74. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli GV, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2363-72.
75. Bianconi L, Calò L, Mennuni M, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace* 2011;13:174-81.
76. Liu T, Korantzopoulos P, Shehata M, Li G, Wang X, Kaul S. Prevention of atrial fibrillation with omega-3 fatty acids: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart* 2011;97:1034-40.
77. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, et al.; OPERA Investigators. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA* 2012;308:2001-11.
78. Calkins H. Catheter ablation to maintain sinus rhythm. *Circulation* 2012;125:1439-45.
79. Raviele A, Natale A, Calkins H, et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation: 2011 update. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:890-923.
80. Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, et al. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm* 2010;7:835-46.
81. Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A. Iatrogenic postatrial fibrillation ablation left atrial tachycardia/flutter: how to prevent and treat it? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:298-301.
82. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:628-36.
83. Shivkumar K, Ellenbogen KA, Hummel JD, Miller JM, Steinberg JS. Acute termination of human atrial fibrillation by identification and catheter ablation of localized rotors and sources: first multicenter experience of focal impulse and rotor modulation (FIRM) ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:1277-85.
84. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm* 2011;8:1444-51.
85. Neumann T, Vogt J, Schumacher B, et al. Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique: results from a prospective 3-center study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:273-8.
86. Rossillo A, Raviele A. Ablation of paroxysmal atrial fibrillation: looking for the simple answer. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:632-3.
87. Metzner A, Schmidt B, Fuernkranz A, et al. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the novel endoscopic ablation system in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2011;8:988-93.
88. Boersma LV, Wijffels MC, Oral H, Wever EF, Morady F. Pulmonary vein isolation by duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy with a multielectrode ablation catheter. *Heart Rhythm* 2008;5:1635-42.
89. Fredersdorf S, Weber S, Jilek C, et al. Safe and rapid isolation of pulmonary veins using a novel circular ablation catheter and duty-cycled RF generator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1097-101.
90. Herrera Siklody C, Deneke T, Hocini M, et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:681-8.
91. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:961-8.
92. Deneke T, Shin DI, Balta O, et al. Postablation asymptomatic cerebral lesions: long-term follow-up using magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm* 2011;8:1705-11.
93. Andrade JG, Dubuc M, Rivard L, et al. Efficacy and safety of atrial fibrillation ablation with phased radiofrequency energy and multi-electrode catheters. *Heart Rhythm* 2012;9:289-96.
94. Wiczczyk M, Lukat M, Hoeltgen R et al. Investigation into causes of abnormal cerebral MRI findings following PVAC duty-cycled, phased RF ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:121-8.
95. Kuck KH, Reddy VY, Schmidt B, et al. A novel radiofrequency ablation catheter using contact force sensing: TOCCATA study. *Heart Rhythm* 2012;9:18-23.
96. Reddy VY, Shah D, Kautzner J, et al. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study. *Heart Rhythm* 2012;9:1789-95.
97. Martinek M, Lemes C, Sigmund E, et al. Clinical impact of an open-irrigated radiofrequency catheter with direct force measurement on atrial fibrillation ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:1312-8.
98. Haldar S, Jarman JW, Panikker S, et al. Contact force sensing technology identifies sites of inadequate contact and reduces acute pulmonary vein reconnection: a prospective case control study. *Int J Cardiol* 2012 Dec 4 [Epub ahead of print].
99. Perna F, Heist EK, Danik SB, Barrett CD, Ruskin JN, Mansour M. Assessment of catheter tip contact force resulting in cardiac perforation in swine atria using force sensing technology. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:218-24.

- 100.** Piorkowski C, Sih H, Summer P, et al. First in human validation of impedance-based catheter tip-to-tissue contact assessment in the left atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1366-73.
- 101.** Holmes D, Fish JM, Byrd IA, et al. Contact sensing provides a highly accurate means to titrate radiofrequency ablation lesion depth. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:684-90.
- 102.** Scherr D, Dalal D, Chilukuri K, et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:379-84.
- 103.** Wallace TW, Atwater BD, Daubert JP, et al. Prevalence and clinical characteristics associated with left atrial appendage thrombus in fully anticoagulated patients undergoing catheter-directed atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:849-52.
- 104.** Puwanant S, Varr BC, Shrestha K, et al. Role of the CHADS₂ score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2032-9.
- 105.** Wazni OM, Beheiry S, Fahmy T, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratio: comparison of strategies of anticoagulation management in the periprocedural period. *Circulation* 2007;116:2531-4.
- 106.** Hussein AA, Martin DO, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation under therapeutic international normalized ratio: a safe and efficacious periprocedural anticoagulation strategy. *Heart Rhythm* 2009;6:1425-9.
- 107.** Schmidt M, Segerson NM, Marschang H, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:995-9.
- 108.** Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation* 2010;121:2550-6.
- 109.** Hayes CR, Keane D. Safety of atrial fibrillation ablation with novel multi-electrode array catheters on uninterrupted anticoagulation - a single-center experience. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;27:117-22.
- 110.** Kwak JJ, Pak HN, Jang JK, et al. Safety and convenience of continuous warfarin strategy during the periprocedural period in patients who underwent catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:620-5.
- 111.** Gautam S, John RM, Stevenson WG, et al. Effect of therapeutic INR on activated clotting times, heparin dosage, and bleeding risk during ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:248-54.
- 112.** Page SP, Siddiqui MS, Finlay M, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin: can it be done without echo guidance? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:265-70.
- 113.** Hakalathi A, Uusimaa P, Ylitalo K, Raatikainen MJ. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with therapeutic oral anticoagulation treatment. *Europace* 2011;13:640-5.
- 114.** Latchamsetty R, Gautam S, Bhakta D, et al. Management and outcomes of cardiac tamponade during atrial fibrillation ablation in the presence of therapeutic anticoagulation with warfarin. *Heart Rhythm* 2011;8:805-8.
- 115.** Gopinath D, Lewis WR, Di Biase L, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation on therapeutic coumadin: special considerations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:236-9.
- 116.** Santangeli P, Di Biase L, Horton R, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:302-11.
- 117.** Kaseno K, Naito S, Nakamura K, et al. Efficacy and safety of periprocedural dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ J* 2012;76:2337-42.
- 118.** Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA. The use of dabigatran immediately after atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:264-8.
- 119.** Snipelisky D, Kauffman C, Prussak K, Johns G, Venkatachalam K, Kusumoto F. A comparison of bleeding complications post-ablation between warfarin and dabigatran. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;35:29-33.
- 120.** Kim JS, She F, Jongnarangsin K, et al. Dabigatran vs warfarin for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012 Dec 10 [Epub ahead of print].
- 121.** Nin T, Sairaku A, Yoshida Y, et al. A randomized controlled trial of dabigatran versus warfarin for periablation anticoagulation in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:172-9.
- 122.** Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1168-74.
- 123.** Oral H, Chugh A, Ozaydin M, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:759-65.
- 124.** Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:843-9.
- 125.** Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, et al. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:735-43.
- 126.** Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:839-45.
- 127.** Saad EB, d'Avila A, Costa IP, et al. Very low risk of thromboembolic events in patients undergoing successful catheter ablation of atrial fibrillation with a CHADS₂ score \leq 3: a long-term outcome study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:615-21.
- 128.** Hunter RJ, McCready J, Diab I, et al. Maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with a lower risk of stroke and death. *Heart* 2012;98:48-53.
- 129.** Lin YJ, Chao TF, Tsao HM, et al. Successful catheter ablation reduces the risk of cardiovascular events in atrial fibrillation patients with CHAD₂DS₂-VASC risk score of 1 and higher. *Europace* 2012 Nov 28 [Epub ahead of print].
- 130.** Reynolds MR, Gunnarsson CL, Hunter TD, et al. Health outcomes with catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation: results of a propensity-matched analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:171-81.
- 131.** Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:661-7.
- 132.** Katritsis D, Wood MA, Giazitzoglou E, Shepard RK, Kourlaba G, Ellenbogen KA. Long-term follow-up after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:419-24.
- 133.** Bhargava M, Di Biase L, Mohanty P, et al. Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter trial. *Heart Rhythm* 2009;6:1403-12.
- 134.** Sawhney N, Anousheh R, Chen WC, Narayan S, Feld GK. Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;104:366-72.
- 135.** Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace* 2010;12:181-7.
- 136.** Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, et al. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:1071-8.
- 137.** Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:237-42.
- 138.** Ouyang F, Tilz R, Chun J, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 2010;122:2368-77.
- 139.** Miyazaki S, Kuwahara T, Kobori A, et al. Long-term clinical outcome of extensive pulmonary vein isolation-based catheter ablation therapy in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Heart* 2011;97:668-73.
- 140.** Medi C, Sparks PB, Morton JB, et al. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:137-41.
- 141.** Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:160-6.

- 142.** Pappone C, Vicedomini G, Augello G, et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:808-14.
- 143.** Tilz RR, Rillig A, Thum AM, et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1921-9.
- 144.** Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up? *Heart Rhythm* 2012;9:1375-9.
- 145.** Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100-5.
- 146.** Bertaglia E, Zoppo F, Tondo C, et al. Early complications of pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation: a multicenter prospective registry on procedural safety. *Heart Rhythm* 2007;4:1265-71.
- 147.** Spragg DD, Dalal D, Cheema A, et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:627-31.
- 148.** Dagues N, Hindricks G, Kottkamp H, et al. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1014-9.
- 149.** Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32-8.
- 150.** Leong-Sit P, Zado E, Callans DJ, et al. Efficacy and risk of atrial fibrillation ablation before 45 years of age. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:452-7.
- 151.** Lee G, Sparks PB, Morton JB, et al. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:163-8.
- 152.** Bohnen M, Stevenson WG, Tedrow UB, et al. Incidence and predictors of major complications from contemporary catheter ablation to treat cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2011;8:1661-6.
- 153.** Baman TS, Jongnarangsin K, Chugh A, et al. Prevalence and predictors of complications of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:626-31.
- 154.** Hoyt H, Bhonsale A, Chilukuri K, et al. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Heart Rhythm* 2011;8:1869-74.
- 155.** Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:143-9.
- 156.** Lickfett L, Hackenbroch M, Lewalter T, et al. Cerebral diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a tool to monitor the thrombogenicity of left atrial catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1-7.
- 157.** Schrickel JW, Lickfett L, Lewalter T, et al. Incidence and predictors of silent cerebral embolism during pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2010;12:52-7.
- 158.** Gaita F, Caponi D, Pianelli M, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:1667-73.
- 159.** Neumann T, Kuniss M, Conradi G, et al. MEDAFI-Trial (Micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs radiofrequency energy. *Europace* 2011;13:37-44.
- 160.** Hauesler KG, Koch L, Herm J, et al. 3 Tesla MRI-detected brain lesions after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: results of the MACPAF study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:14-21.
- 161.** Ichiki H, Oketani N, Ishida S, et al. Incidence of asymptomatic cerebral microthromboembolism after atrial fibrillation ablation guided by complex fractionated atrial electrogram. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:567-73.
- 162.** Rillig A, Meyerfeldt U, Tilz RR, et al. Incidence and long-term follow-up of silent cerebral lesions after pulmonary vein isolation using a remote robotic navigation system as compared with manual ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:15-21.
- 163.** Bendszus M, Stoll G. Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurol* 2006;5:364-72.
- 164.** Di Biase L, Natale A, Blandino A, et al. Diffusion magnetic cerebral imaging (dMRI) pre and 24 hours post ablation of atrial fibrillation: results on therapeutic anticoagulation with coumadin [abstract]. *Circulation* 2011;124:A10868.
- 165.** Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1798-803.
- 166.** Van Gelder IC, Haegeli LM, Brandes A, et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:1517-25.
- 167.** Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;367:1587-95.
- 168.** Berrueto A, Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary veins ablation. *Eur Heart J* 2007;28:836-41.
- 169.** Akoum N, Daccarett M, McGann C, et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:16-22.
- 170.** Piccini JP, Sinner MF, Greiner MA, et al. Outcomes of Medicare beneficiaries undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126:2200-7.
- 171.** D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation? A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2012 May 22 [Epub ahead of print].
- 172.** Ad N, Henry LL, Holmes SD, Hunt SL. The impact of surgical ablation for atrial fibrillation in high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1897-903.
- 173.** Boersma LV, Castella M, van Boven W, et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation* 2012;125:23-30.
- 174.** Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:68-76.
- 175.** Brignole M, Botto G, Mont L, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;32:2420-9.
- 176.** Brignole M, Botto GL, Mont L, et al. Predictors of clinical efficacy of "Ablate and Pace" therapy in patients with permanent atrial fibrillation. *Heart* 2012;98:297-302.
- 177.** Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:355-60.
- 178.** Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm* 2011;8:1469-75.
- 179.** Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:884-8.
- 180.** Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:1506-9.
- 181.** Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:734-43.
- 182.** Gasparini M, Auricchio A, Metra M, et al.; Multicentre Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:1644-52.
- 183.** Ferreira AM, Adragao P, Cavaco DM, et al. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace* 2008;10:809-15.

- 184.** Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:719-26.
- 185.** Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
- 186.** Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
- 187.** Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-7.
- 188.** Hohnloser SH, Pajitnev D, Pague J, et al.; ACTIVE W Investigators. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or oral combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2156-61.
- 189.** Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967-75.
- 190.** Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (the European Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32:392-8.
- 191.** Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J* 2004;25:1734-40.
- 192.** Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
- 193.** Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
- 194.** Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
- 195.** European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.
- 196.** Schulman S, Beyth RJ. Risk of bleeding with long-term antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl* 2005;7(Suppl C):C34-C40.
- 197.** Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, Paterson JM, Hellings C, Juurlink DN. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ* 2013;185:E121-E127.
- 198.** Di Pasquale G. Fibrillazione atriale e stroke. *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardio-stimolazione* 2001;4:149-61.
- 199.** Emmerich J, Le Heuzey JY, Bath PM, Connolly SJ. Indication for antithrombotic therapy for atrial fibrillation: reconciling the guidelines with clinical practice. *Eur Heart J Suppl* 2005;7(Suppl C):C28-C33.
- 200.** Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008;39:1901-10.
- 201.** Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-54.
- 202.** Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;107:1172-9.
- 203.** Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, et al. The CHA₂DS₂-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS₂ score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J* 2013;34:170-6.
- 204.** Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J* 2012;76:2289-304.
- 205.** Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Neurology* 1993;43:32-6.
- 206.** van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke* 2009;40:1410-6.
- 207.** 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.
- 208.** Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al.; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
- 209.** Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-35.
- 210.** Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R₂CHADS₂ index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation* 2013;127:224-32.
- 211.** Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
- 212.** Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- 213.** Patel RM, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- 214.** 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.
- 215.** Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- 216.** Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (EN-GAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-41.
- 217.** Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60.
- 218.** Liu T, Korantzopoulos P, Li L, Li G. Survival benefit of new anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2012;156:96-7.
- 219.** Di Pasquale G, Riva L. Profilassi cardioembolica 2011: siamo vicini al tramonto del warfarin? *G Ital Cardiol* 2011;12:556-65.
- 220.** Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-6.
- 221.** Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary - a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31:1311-8.
- 222.** Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
- 223.** Dewilde W, Berg JT. Design and rationale of the WOEST trial: What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting (WOEST). *Am Heart J* 2009;158:713-8.

- 224.** Jafri SM. Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. *Am Heart J* 2004;147:3-15.
- 225.** Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart* 1999;82:547-54.
- 226.** Block PC. Watching the watchman. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1496-7.
- 227.** Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1490-5.
- 228.** 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.
- 229.** Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417-24.
- 230.** Bai R, Horton RP, Di Biase L, et al. Intraprocedural and long-term incomplete occlusion of the left atrial appendage following placement of the WATCHMAN device: a single center experience. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2012;23:455-61.
- 231.** Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, et al. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with atrial fibrillation: a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:923-9.
- 232.** Swaans MJ, Post MC, Rensing BJ, Boersma LV. Ablation for atrial fibrillation in combination with left atrial appendage closure: first results of a feasibility study. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e002212.
- 233.** Meier B, Palacios I, Windecker S, et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:417-22.
- 234.** Park JW, Bethencourt A, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:700-6.
- 235.** Lam YY, Yip GW, Yu CM, et al. Left atrial appendage closure with AMPLATZER cardiac plug for stroke prevention in atrial fibrillation: initial Asia-Pacific experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79:794-800.
- 236.** Lee RJ, Bartus K, Yakubov SJ. Catheter-based left atrial appendage (LAA) ligation for the prevention of embolic events arising from the LAA: initial experience in a canine model. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:224-9.
- 237.** Bartus K, Han FT, Bednarek J, et al. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2012 Sep 28 [Epub ahead of print].