

# **PREVENZIONE DEGLI EVENTI CEREBROVASCOLARI NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: FARMACI E SISTEMI DI CHIUSURA DELL'AURICOLA A CONFRONTO**

*P. Presbitero, M.G. Mennuni*

**Unità Operativa di Cardiologia Interventistica ed Emodinamica,  
Dipartimento Cardiovascolare, IRCCS,  
Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI).**

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più comune osservata nella pratica clinica ed è associata a numerose complicanze, tra le quali l'embolia cerebrale è sicuramente la più frequente e grave.

La prevalenza della FA aumenta con l'età, arrivando ad una frequenza superiore al 15% sopra gli 80 anni. Inoltre, nella popolazione anziana aumenta anche la prevalenza dei fattori predisponenti la FA, come il diabete mellito, lo scompenso cardiaco, l'ipertensione arteriosa, la malattia coronarica e l'età<sup>1,2</sup>. Questi stessi fattori sono stati correlati ad una maggiore incidenza di embolia cerebrale: sono state proposte diverse stratificazioni del rischio cardio-embolico ad uso clinico. La più usata è la CHADS<sub>2</sub> che attribuisce un punto per scompenso cardiaco (C), ipertensione arteriosa (H), età maggiore di 75 anni (A) e due punti in caso di pregresso ictus o TIA (S). (Tabb. Ia e Ib)

Nell'atrio fibrillante scompare la regolare contrazione, con aumento della pressione e dilatazione delle camere atriali, che insieme all'emoconcentrazione, alla disfunzione endoteliale ed eventualmente ad uno stato pro-trombotico, predispongono alla formazione del trombo<sup>3</sup>.

Lo stroke da trombo-embolia cardiaca ha una mortalità del 27% a 12 mesi con una percentuale del 34% di recidiva a 5 anni<sup>4</sup>.

In passato, studi ecocardiografici e autoptici hanno mostrato che oltre il 90% dei trombi dei pazienti in FA si formano nell'auricola dell'atrio sinistro<sup>5,6</sup> e sono causa di circa il 25% degli eventi ischemici cerebrali<sup>7,8</sup>.

La terapia anticoagulante orale (TAO), con l'uso di antagonisti della vitamina K, è in grado di ridurre notevolmente il rischio di stroke ischemico nei pazienti in FA, ma in un discreto numero di pazienti non è indicata la terapia TAO, per lo stretto range terapeutico e le complicanze emorragiche anche fatali. Inoltre tra i pazienti senza controindicazioni alla TAO, spesso sorgono problemi di compliance alla terapia a lungo termine, legati alle interazioni con il proprio stile di vita.

Tabella Ia - CHADS<sub>2</sub> stroke risk index.

Fattori di rischio	Punteggio
Scopenso cardiaco (FE<35%)	1
Ipertensione arteriosa	1
Età > 75 anni	1
Diabete mellito	1
Storia di <i>stroke</i> o TIA	2

Tabella Ib - Fattori di rischio per ictus ischemico in pazienti con fibrillazione atriale.

<i>Maggiori</i>
Stenosi mitralica
Pregresso <i>stroke</i> o TIA
Valvola cardiaca protesica
<i>Moderati</i>
Età > 75 anni
Diabete mellito
Scopenso cardiaco
Ipertensione arteriosa
Frazione d'eiezione < 35%
<i>Minori</i>
Età tra 65 e 74 anni
Malattia coronarica
Sesso femminile
Tireotossicosi

Per questo sono state indagate, soprattutto nell'ultimo decennio, strategie alternative alla terapia anticoagulante orale ed è stata proposta, come opzione terapeutica, l'esclusione chirurgica o percutanea dell'auricola sinistra.

### Anatomia e fisiologia dell'auricola sinistra

L'auricola sinistra è una struttura tubulare, allungata, spesso multilobata e trabecolata, residuo embrionale dell'atrio di sinistra. L'orifizio tra auricola e cavità atriale è di forma ovale, situato tra la vena polmonare superiore sinistra e il ventricolo sinistro. L'anatomia dell'auricola sinistra che è stata studiata, oltre che negli esami autoptici, con l'uso dell'ecocardiografia transesofagea e dell'angiografia, mostra una variabilità individuale in termini di volume (0.7-19.2 ml), lunghezza (16-51 mm) e diametro dell'orifizio (5-40 mm)<sup>9</sup>. Con l'ausilio dell'ecocardiografia transesofagea Doppler è possibile determinare la presenza dell'ecocontrasto spontaneo e dei flussi di riempimento e svuotamento dell'auricola sinistra che sono correlati con trombosi dell'auricola<sup>10,11</sup>. Un aumento di dimensioni dell'atrio e dell'auricola sinistra è associato ad una bassa velocità di flusso in auricola<sup>12</sup> e ad un maggiore rischio di *stroke* ischemico<sup>13,14</sup>.

Per quanto riguarda le funzioni fisiologiche dell'auricola, è noto che in questa sono presenti dei recettori che influenzano la frequenza cardiaca<sup>15</sup> e vi avviene la secrezione del peptide natriuretico atriale in risposta ad aumenti del volume intravascolare<sup>16</sup>, al fine di regolare la portata cardiaca e la relazione pressione-volume del circolo.

## Terapia farmacologica

È ormai stabilito, nelle linee guida americane ed europee, che gli anticoagulanti orali, il più usato dei quali è il warfarin, sono in grado di diminuire di oltre il 60% il rischio cardio-embolico nei pazienti con FA,<sup>17,18</sup> ed è pratica corrente e stabilita il loro uso nell'attività clinica.

Nonostante uno studio riporti che un alto dosaggio (325 mg) di aspirina fornisce una protezione simile al warfarin verso gli stroke ischemici<sup>19</sup>, solo nei pazienti giovani con basso rischio di stroke ischemico (CHADS<sub>2</sub> score 0-1) si può considerare il trattamento con la sola aspirina<sup>20</sup>.

Per quanto riguarda il warfarin, la sua efficacia è strettamente legata al mantenimento di una dose adeguata a diminuire significativamente l'attivazione della coagulazione (INR compreso tra 2 e 3). Infatti, si è visto che una dose fissa di warfarin o una dose fissa di warfarin combinata con aspirina non riduce significativamente i marker di trombogenesi.

Nei pazienti in terapia con warfarin il rischio annuale di sanguinamenti maggiori (che richiedono trasfusione o ospedalizzazione) è compreso tra 1.1% e 4.7% e il rischio annuo di emorragie intracraniche è compreso tra 0.3% e 0.6%. Tuttavia nei pazienti anziani con età superiore a 80 anni è stato riportato un rischio di emorragie maggiori più alto, intorno al 13%.

Tale rischio è maggiore nei primi tre mesi del trattamento e rende ragione del fatto che nel primo anno di trattamento il 26% dei pazienti con più di 80 anni di età ha sospeso il trattamento anticoagulante. In questo studio si mostra chiaramente che il rischio di emorragie maggiori aumenta di 10 volte con un CHADS<sub>2</sub> score uguale o superiore a 4<sup>21,22</sup>. Oltre all'età, gli altri fattori associati ad un rischio di sanguinamento sono un'ipertensione arteriosa non controllata, una storia di infarto miocardico recente o di malattia cerebrovascolare, un'anemia e una storia di sanguinamento<sup>23</sup>. In un altro studio sono stati identificati 4 fattori di rischio indipendenti per sanguinamento: età superiore a 65 anni, storia di sanguinamento gastro-intestinale, storia di stroke e presenza di comorbidità<sup>24</sup>.

Altri autori hanno sottolineato che il genere femminile, l'età e la presenza di neoplasie maligne rappresentano elementi predittivi di sanguinamento<sup>25</sup>.

Nel recente studio RE-LY, che ha confrontato in modo randomizzato su 18.000 pazienti con FA, il trattamento tradizionale con warfarin con un nuovo farmaco antitrombinico, il dabigatran, l'incidenza annua di sanguinamenti maggiori nel gruppo trattato con warfarin era del 3.36% contro il 2.71% nel gruppo che riceveva 110 mg di dabigatran e 3.11% nel gruppo che riceveva 150 mg di dabigatran. Il rischio annuo di emorragia intracranica era di 1.8% nel gruppo trattato con warfarin, di 1.22% nel gruppo trattato con dabigatran alla dose di 110 mg e di 1.45% nel gruppo trattato con dabigatran alla dose di 150 mg<sup>26</sup>.

Il secondo limite degli anticoagulanti orali è legato all'interruzione del

trattamento o ad un trattamento inefficace perché non in range terapeutico. Dati statunitensi indicano che solo il 55-60% dei pazienti in cui sono indicati gli anticoagulanti, perché affetti da FA, li usano; valori molto più bassi di questi si osservano nei pazienti più anziani, che sono paradossalmente a più alto rischio di stroke. Uno studio osservazionale prospettico su 207 pazienti in FA trattati in ospedale ha valutato che i pazienti anziani con alto indice di fragilità ricevevano molto meno frequentemente il trattamento anticoagulante sia in ospedale che alla dimissione, anche se è noto che i pazienti con più alto indice di fragilità hanno più facilmente uno stroke ischemico rispetto a quelli in buone condizioni generali (12.3% versus 3.9%)<sup>27</sup>. Uno dei fattori più importanti correlato alla non prescrizione del trattamento anticoagulante o alla sua sospensione è sicuramente l'età avanzata, sia per la scarsa compliance volontaria o involontaria, sia per il maggior rischio di eventi emorragici in questi pazienti.

Anche nello studio prospettico randomizzato RE-LY, dove i pazienti venivano seguiti con un follow-up molto ravvicinato (ogni 3 mesi), nel gruppo trattato con warfarin la percentuale media nel periodo di studio durante la quale l'INR era nel range terapeutico è stata solo del 64%.

La causa della sospensione della TAO non è sempre legata alla necessità di numerosi prelievi ematici per il controllo dell'INR, perché anche nello studio RE-LY nei due bracci con dabigatran, farmaco che non richiedeva il controllo dell'INR, la percentuale di sospensione del trattamento è stata a due anni del 21% e solo nel 3% legata a sintomi gastrointestinali, più frequenti con questo trattamento.

Inoltre, perlomeno dai dati provenienti dagli Stati Uniti, i pazienti in FA scoagulati, hanno un INR in range terapeutico solo nel 50% della loro vita, e quasi la maggior parte dei pazienti che arrivano in ospedale con uno stroke ischemico in trattamento anticoagulante hanno un valore di INR non terapeutico (minore di 2). Considerando i pazienti non trattati e quelli che non sono in range terapeutico possiamo pensare che soltanto circa il 30% dei pazienti in FA riceva oggi un trattamento anticoagulante ottimale.

La ricerca farmacologica sta producendo nuove molecole nel tentativo di superare le attuali problematiche della TAO. Le novità emergenti sono gli inibitori diretti della trombina (es. dabigatran e ximelagatran) e gli inibitori del fattore Xa (es. rivaroxaban, edoxaban, apixaban). Lo ximelagatran, nonostante sia risultato efficace confrontato con il warfarin, non sembra essere sicuro per un'elevata tossicità epatica<sup>28</sup>. Diversi trial clinici su larga scala sono in corso per confrontare gli inibitori del fattore Xa verso il warfarin e in caso verso l'aspirina.

Lo studio RE-LY ha dimostrato su 18.000 pazienti l'efficacia terapeutica del dabigatran nel confronto con warfarin, in particolare se somministrato a bassa dose (110 mg) con meno eventi emorragici e meno ospedalizzazioni e se somministrato ad alta dose (150 mg), con meno eventi embolici e minor mortalità. Attualmente il costo del dabigatran è superiore al warfarin, ma il suo uso ridurrebbe i costi legati al minor numero di stroke. Nell'uso clinico questo farmaco rappresenterà presto una reale alternativa al warfarin, per la sua maggior facilità e sicurezza di utilizzo unite al maggior beneficio clinico, soprattutto nei pazienti più fragili.

## Sistemi di chiusura dell'auricola

I sistemi di chiusura dell'auricola di sinistra si sono sviluppati sulla base delle esperienze chirurgiche che risalgono addirittura agli anni '50<sup>29,30,31</sup>.

Recentemente, nello studio randomizzato LAAOS (Left Atrial Appendage Occlusion Study), in una popolazione di 77 pazienti con fattori di rischio per stroke, si è indagata l'efficacia della legatura dell'auricola sinistra durante l'intervento di bypass coronarico per la prevenzione dello stroke ischemico. In questo studio, eccetto due episodi di stroke in fase acuta, dopo un follow-up medio di 13 mesi, non si sono manifestati episodi ischemici di stroke o TIA nei pazienti trattati con legatura dell'auricola<sup>32</sup>.

Attualmente la legatura chirurgica dell'auricola sinistra è indicata (ACC guidelines)<sup>33</sup> solo in caso di chirurgia cardiaca (valvolare o coronarica) come procedura aggiuntiva per ridurre il rischio di stroke a distanza.

Il primo caso di chiusura percutanea dell'auricola sinistra nell'uomo è stato riportato nel 2002 con il sistema PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion)<sup>34</sup>: questo sistema consiste in una gabbia in nitinolo autoespandibile ricoperta da una membrana di polifluorotetraetilene espansa, ancorata da piccoli uncini.

La tabella II mostra i risultati delle casistiche di pazienti trattati con il sistema PLAATO: si tratta di serie con pochi pazienti e non randomizzati<sup>35-40</sup>. Tale sistema è stato sospeso dal commercio nel 2006 a causa delle complicanze procedurali che hanno incluso perforazione di vasi, tamponamento cardiaco ed embolizzazione del *device*. Un significativo numero di casi ha mostrato una rotazione del *device* durante l'impianto. È interessante osservare che nella casistica di Block, in 64 pazienti impiantati con questo *device* e seguiti per 5 anni dopo l'impianto, l'incidenza di TIA o stroke annuale è stata del 3.8% contro un atteso del 6.6% indicato dal sistema di punteggio CHADS<sub>2</sub>. Questo dato sembra comunque essere inferiore a quello riportato dalle casistiche di pazienti sottoposti ad un ottimale trattamento anticoagulante.

Il secondo *device* usato è il WATCHMAN. Esso consiste in una rete in nitinolo autoespandibile con delle propaggini mobili che si fissano all'interno dell'auricola e in una membrana in poliestere permeabile che copre la superficie atriale del *device*. Come tutte queste protesi, il *device* viene portato in atrio sinistro con una guida 12 F ed è disponibile in varie dimensioni (da 22 a 33 mm).

Il WATCHMAN è stato testato nello studio PROTECT-AF<sup>41,42</sup>. In questo studio 707 pazienti con FA non valvolare e almeno un fattore di rischio

Tabella II - Studi pubblicati sulla prevenzione dello stroke con il sistema PLAATO.

Autore	Numero pazienti	Follow-up	Incidenza annua di stroke stimata	Incidenza annua di stroke reale
Block et al.	64	5 anni	6.6%	3.3%
Park et al.	73	2 anni	5%	0%
Ussia et al.	20	40 ± 10 mesi	6.4%	0%
De Meester et al.	10	3 ± 47 mesi	7.1%	0%
Ostermeyer et al.	111	10 mesi	6.3%	2.2%

CHADS<sub>2</sub> sono stati arruolati con randomizzazione 2:1 tra chiusura dell'auricola verso terapia con warfarin, con mantenimento dell'INR tra 2 e 3. Dopo la chiusura con la protesi, il trattamento anticoagulante doveva essere continuato per almeno 45 giorni. L'obiettivo dello studio era dimostrare la non-inferiorità del *device* verso la TAO con l'utilizzo di end-point per l'efficacia (stroke ischemico ed emorragico, morte ed embolizzazione distale) e per la sicurezza (sanguinamenti o complicanze legate alla procedura).

Lo studio ha dimostrato la non-inferiorità per l'efficacia del *device* verso la terapia farmacologica, riducendo del 32% gli eventi avversi combinati (Tab. III).

Nuovamente in questo studio oltre il 25% dei pazienti ha sospeso la TAO e il tempo medio dell'INR in range terapeutico è stato del 55%, nonostante fossero previsti controlli dell'INR ogni 15 giorni per i primi sei mesi e uno ogni 30 giorni successivamente.

Solo l'88% dei pazienti randomizzati al braccio interventistico ha potuto impiantare il *device*. Dopo l'impianto, solo l'86% dei pazienti ha sospeso la terapia dopo il controllo ecocardiografico transesofageo a 45 giorni (solo quelli che avevano una completa chiusura sospendevano il trattamento) e il 10% ha ricominciato la terapia con warfarin per ragioni cliniche. Inoltre, al primo controllo transesofageo nel 3.7% dei pazienti era presente trombosi del *device*, nonostante la terapia anticoagulante piena.

Le complicanze totali del gruppo con *device* sono state del 12.3% (versamento pericardico con conseguente necessità di drenaggio, sanguinamento, stroke ischemico o emorragico ed embolizzazione o sepsi del *device*) e per 4 pazienti è stata necessaria la rimozione chirurgica del *device* (Tabella IV). Molte di queste complicanze sono state periprocedurali, compresi 5 stroke

Tabella III - Eventi clinici nello studio PROTECT-AF.

<i>Eventi</i>	<i>WATCHMAN</i> <i>Incidenza annua</i> <i>(CI 95%)</i>	<i>Controlli</i> <i>Incidenza annua</i> <i>(CI 95%)</i>	<i>Rate Ratio</i>
Stroke ischemico	2.2% (1.2-3.5%)	1.6% (0.3-3%)	1.34 (0.6-4.3)
Stroke emorragico	0.1% (0-0.5%)	1.6% (0.6-3%)	0.09 (0-0.45)
Stroke globale	2.3% (1.3-3.6%)	3.2% (1.6-5.2)	0.71 (0.35-1.64)
Embolia sistemica	0.3% (0-0.8%)	0	-
Morte inspiegata o cardiovascolare	0.7% (0.2-1.5%)	2.7% (1.2-4.4%)	0.26 (0.08-0.77)

Tabella IV - Eventi avversi nello studio PROTECT-AF.

	<i>WATCHMA</i> <i>N (n=463)</i>	<i>Controlli</i> <i>(n=244)</i>
Versamento pericardico	22 (4.8%)	0
Sanguinamento maggiore	16 (3.5%)	10 (4.1%)
Stroke peri-procedurale	5 (1.1%)	0
Embolizzazione device	3 (0.6%)	0
Stroke emorragico	1 (0.2%)	6 (2.5%)
Altro (lacerazione esofago, aritmie)	2 (0.4%)	0

ischemici dovuti principalmente ad embolia di aria. È presumibile, quindi, che una curva di apprendimento associata a dei miglioramenti tecnici del *device* stesso possa ridurre l'incidenza degli eventi avversi periprocedurali (ad esempio i versamenti pericardici sono il 50% più frequenti nei centri con minor esperienza).

L'effettivo vantaggio a distanza del *device* nella prevenzione dello stroke nei pazienti in FA sembrerebbe essere legato in parte alla diminuzione dello stroke ischemico al follow-up (1.9% dei pazienti del gruppo con *device* contro il 2.4% nel gruppo con warfarin) e in gran parte alla netta diminuzione degli stroke emorragici (1 solo paziente nel gruppo trattato con *device* contro 6 pazienti nel gruppo in TAO)<sup>43</sup>.

Lo studio PROTEC-AF mostra dei limiti legati alla numerosità del campione se paragonato ad altri studi di confronto terapeutico con antiaggreganti o anticoagulanti con il warfarin nella FA, per cui risulta difficile trarre delle conclusioni certe e allargate ad un'ampia popolazione sull'efficacia di questa procedura<sup>44</sup>.

L'ultimo sistema è l'AMPLAZER Cardiac Plug, un *device* autoespandibile costituito da due dischi di nitinolo, uno dei quali, il disco lobato, viene posizionato all'interno dell'auricola e l'altro, connesso con un piccolo connettore centrale al primo, posizionato all'orifizio auricolare. È disponibile in misure da 16 a 30 mm. A livello europeo, in via sperimentale, sono stati impiantati 150 di questi *device*, con una percentuale di successo all'impianto del 96% e 6% di complicanze (3% tamponamento cardiaco, 1% embolia del *device*, 1% stroke e 1% altra embolizzazione) (dati non pubblicati). Sono in corso valutazioni a medio termine.

## Conclusioni

Ad oggi l'impianto di *device* non appare ancora una valida alternativa alla terapia anticoagulante orale, utilizzabile ampiamente in tutti i pazienti in FA, ma può rappresentare una valida alternativa in pazienti selezionati. Le possibili indicazioni potrebbero comprendere:

- 1) pazienti non candidabili per qualche ragione alla terapia anticoagulante, soprattutto perché presentano un elevato rischio emorragico;
- 2) pazienti con pregresso stroke ischemico in corso di terapia anticoagulante in range terapeutico;
- 3) pazienti ad alto rischio (CHADS<sub>2</sub> uguale o superiore a 4) in cui non è possibile mantenere l'INR in range terapeutico per almeno l'80% del tempo.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 116:1-5
- 2) Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics - 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119:e21-e181



- 3) *Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ*. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart* 1999; 82:547-554
- 4) *Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al*. Heart disease and stroke statistics - 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119:e21-e181
- 5) *Aberg H*. Atrial fibrillation: I. a study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. *Acta Med Scand* 1969; 185:373-379
- 6) *Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF*. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:755-762
- 7) *Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al*. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham Study. *Stroke* 1996; 27:1760-64
- 8) *Spratt N, Wang Y, Levi C, Ng K, Evans M, Fisher J*. A prospective study of predictors of prolonged hospital stay and disability after stroke. *J Clin Neurosci* 2003; 10:665-669
- 9) *Su P, McCarthy KP, Ho SY*. Occluding the left atrial appendage: anatomical considerations. *Heart* 2008; 94:1166-70
- 10) *Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al*. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003; 290:1049-56
- 11) *Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Luderitz B, Omran H*. Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk: a prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1807-12
- 12) *Li YH, Lai LP, Shyu KG, Hwang JJ, Kuan P, Lien WP*. Clinical implications of left atrial appendage flow patterns in nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest* 1994; 105:748-752
- 13) The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 116:6-12
- 14) *Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S*. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke* 1999; 30:2019-24
- 15) *Tabata T et al*. Role of atrial appendage in left reservoir function as evaluated by left atrial appendage clamping during cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1998; 81:327-332
- 16) *Veinot et al*. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implication for echocardiographic examination. *Circulation* 1997; 96:3112-15
- 17) *Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI*. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857-867
- 18) *van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al*. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288:2441-48
- 19) *Owen A*. Antithrombotic treatment for the primary prevention of stroke in patients with non valvular atrial fibrillation: A reappraisal of the evidence and network meta analysis. *Int J Cardiol* 2010; Jan 8 [Epub ahead of print]
- 20) *Rockson SG and Albers GW*. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patient with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:929-935
- 21) *Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S*. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115:2689-96
- 22) *Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI*. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857-867



- 23) *Hughes M, Lip GY*. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM* 2007; 100:599-607
- 24) *Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS*. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105:91-99
- 25) *Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR*. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159:457-460
- 26) *Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L*. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17; 361(12):1139-51
- 27) *Fang MC, Chen J, Rich MW*. Atrial fibrillation in the elderly. *Am J Med* 2007; 120:481-487
- 28) *Olsson SB*. Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1691-98
- 29) *Madden JL*. Resection of the left auricular appendix: a prophylaxis for recurrent arterial emboli. *J Am Med Assoc* 1949; 140:769-772
- 30) *Hellerstein HK, Sinaiko E, Dolgin M*. Amputation of the canine atrial appendages. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947; 66:337
- 31) *Beal JM, Longmire WP, Jr, Leake WH*. Resection of the auricular appendages. *Ann Surg* 1950; 132:517-530
- 32) *Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al*. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005; 150:288-293
- 33) *Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al*. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114:e84-e231
- 34) *Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al*. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation* 2002; 105:1887-89
- 35) *El Chami MF, Grow P, Eilen D, Lerakis S, Block PC*. Clinical outcomes three years after PLAATO implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69:704-707
- 36) *Block PC, Burstein S, Casale PN, et al*. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:594-600
- 37) *Park JW, Leithäuser B, Gerk U, Vransky M, Jung F*. Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion (PLAATO) for stroke prevention in atrial fibrillation: 2-years outcome. *J Invasive Cardiol* 2009; 21:446-450
- 38) *Ussia GP, Mule M, Cammalleri V, et al*. Percutaneous closure of left atrial appendage to prevent embolic events in high-risk patients with chronic atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74:217-222
- 39) *De Meester P, Thijs V, Van Deyk K, Budts W*. Prevention of stroke by percutaneous left atrial appendage closure: short term follow-up. *Int J Cardiol* 2008 (in press)

- 40) *Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al.* Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multicenter feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:9-14
- 41) *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; 49:1490-95
- 42) *Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, et al.* The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Am Heart J* 2006; 151:956-961
- 43) *Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al.* Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374:534-542
- 44) *William H, Maisel et al.* Left Atrial Appendage occlusion - closure or just the beginning? *N England J Med* 2009; 360; 25:2601-03