

PROFILASSI ANTITROMBOTICA NEL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE O FLUTTER ATRIALE SOTTOPOSTO A CARDIOVERSIONE

1. Introduzione ed obiettivi	4
1.1 Introduzione ed obiettivi: sinossi	7
2. Sinossi delle raccomandazioni	9
Pazienti con fibrillazione o flutter atriale (<48 ore)	
3. da sottoporre a cardioversione elettrica o farmacologica	13
4. Pazienti con fibrillazione atriale (>48 ore) da sottoporre a cardioversione elettrica	14
4.1 La terapia con inibitori della vitamina K (VKA) è efficace nella prevenzione degli eventi tromboembolici (TE)?	14
4.2 L'eparina non frazionata (ENF) è efficace nella prevenzione degli eventi TE?	14
4.3 Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono efficaci nella prevenzione degli eventi TE?	15
4.4 I farmaci antiplastrinici sono efficaci nella prevenzione degli eventi TE?	16
4.5 La strategia accelerata guidata dell'ecocardiografia trans- esofagea (ETE) è non-inferiore alla strategia convenzionale basata sul trattamento prolungato con VKA per la prevenzione degli eventi TE?	16
5. Pazienti con fibrillazione atriale da >48 ore da	19

sottoporre a cardioversione farmacologica		
5.1	La terapia con VKA è efficace nella prevenzione degli eventi TE?	19
5.2	La ENF è efficace nella prevenzione degli eventi TE?	19
5.3	Le EBPM sono efficaci nella prevenzione degli eventi TE?	19
5.4	I farmaci antiplastrinici sono efficaci nella prevenzione degli eventi TE?	20
5.5	La strategia accelerata ETE-guidata è non-inferiore alla strategia convenzionale basata sul trattamento prolungato con VKA per la prevenzione degli eventi TE?	20
6.	Pazienti con flutter atriale da >48 ore da sottoporre a cardioversione elettrica	22
6.1	La terapia con VKA è efficace nella prevenzione degli eventi TE?	22
6.2	La ENF è efficace nella prevenzione degli eventi TE?	22
6.3	Le EBPM sono efficaci nella prevenzione degli eventi TE?	23
6.4	I farmaci antiplastrinici sono efficaci nella prevenzione degli eventi TE?	23
6.5	La strategia accelerata ETE-guidata è non-inferiore alla strategia convenzionale basata sul trattamento prolungato con TAO per la prevenzione degli eventi TE?	23
7.	Pazienti con flutter atriale da >48 ore da sottoporre a cardioversione farmacologica	25
8.	Pazienti con indicazione maggiore alla terapia antiplastrinica di associazione (p.es. recente angioplastica con uso di stent) e senza controindicazione alla terapia anticoagulante con indicazione alla cardioversione per FA o flutter atriale	26
9.	Considerazioni economiche	27
10.	Raccomandazioni per la ricerca	32
11.	Suggerimenti per l'applicazione delle linee-guida	33
12.	Abbreviazioni	34
13.	Appendici	35
13.1	Appendice 1: composizione del gruppo multidisciplinare	35
13.2	Appendice 2: Quesiti clinici	36

13.3	Appendice 3: Strategie di ricerca	38
13.4	Appendice 4: Sintesi dei risultati della ricerca bibliografica	39
13.5	Appendice 5: Revisori esterni	40
13.6	Appendice 6: Fonti di finanziamento	41
13.7	Appendice 7: Conflitti d'interesse	42
13.8	Appendice 8: Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni	43
14.	Bibliografia	44

Ultima revisione 4 giugno 2007

1 Introduzione ed obiettivi

Epidemiologia La fibrillazione atriale (FA) è il più comune tipo di aritmia a richiedere un trattamento medico. Più di un terzo dei ricoveri ospedalieri sono ascrivibili alla FA. La prevalenza di FA aumenta con l'età avanzata, interessando approssimativamente il 5% della popolazione al di sopra dei 65 anni, fino al 10% della popolazione al di sopra degli 80 anni.^{1,2,3} Al momento attuale la FA interessa più di 2 milioni di americani e 4.5 milioni di europei. Come conseguenza dell'invecchiamento della popolazione, si prevede che nel 2050 più di 5 milioni di persone saranno affette da FA in U.S.A.⁴ Sia negli Stati Uniti che in Europa i ricoveri per FA sono aumentati del 66% negli ultimi 20 anni. Nell'Unione Europea, il costo globale della gestione del paziente affetto da FA si aggira intorno a 15.7 milioni U.S. \$ e, malgrado l'efficacia sempre maggiore dei trattamenti per la FA, la disabilità secondaria e la mortalità rimangono elevate.^{5,6,7,8,9,10}

Fisiopatologia. Un meccanismo fisiopatologico comune per l'insorgenza della FA è rappresentato dalla distensione atriale e dalla fibrosi secondaria all'ipertensione arteriosa, alla cardiopatia ischemica cronica, alla disfunzione ventricolare. Meno frequentemente, la FA è causata da stenosi della valvola mitrale o da fattori scatenanti, come la tireotossicosi, la pericardite, l'intossicazione alcolica. In dipendenza della gravità della patologia cardiovascolare sottostante, la FA può determinare instabilità emodinamica, o essere sintomatica (cardiopalmò, astenia, dolore toracico, dispnea). Le alterazioni di flusso indotte dalla aritmia possono provocare la formazione di trombosi atriale con possibili conseguenti eventi tromboembolici arteriosi (TE). La gestione globale della FA richiede un approccio complesso, mirato a controllare i sintomi, proteggere il paziente dall'ictus ischemico e dall'embolizzazione sistemica, cardiovertire a ritmo sinusale e mantenerlo. Numerosi studi clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia del warfarin – e, in maniera minore, dell'acido acetilsalicilico (ASA) - nella riduzione del rischio cardioembolico. Inoltre, esistono strategie terapeutiche che possono controllare la FA sintomatica, ripristinando e mantenendo il ritmo sinusale mediante cardioversione e profilassi antiaritmica delle recidive.

Scopo. L'approccio ideale alla gestione della FA non è stato ancora completamente chiarito. Il rapporto rischio/beneficio delle varie opzioni terapeutiche disponibili è dipendente dalle specifiche caratteristiche del paziente, rendendo così necessario un approccio individualizzato. L'approccio generale al paziente con FA esula dallo scopo delle presenti linee guida e gli autori invitano i lettori a riferirsi alle linee guida già presenti sull'argomento.^{11,12,13,14,15,16} Viene comunque di seguito fornito un breve sommario sulle evidenze disponibili, allo scopo di definire meglio il setting clinico in cui si colloca la problematica della profilassi antitrombotica nella cardioversione. Scopo specifico delle presenti Linee Guida è invece formulare raccomandazioni sulla modalità ottimale di effettuare la profilassi degli eventi cardioembolici nel paziente da sottoporre a cardioversione, sia elettrica che farmacologica. Particolare attenzione verrà posta a formulare raccomandazioni specifiche per le più comuni presentazioni cliniche, basando le stesse sulle evidenze pubblicate in letteratura, ove disponibili, o sul consenso del gruppo di lavoro.

Controllo della frequenza o controllo del ritmo. Al momento attuale sono possibili due diversi approcci: controllo del ritmo, ad esempio uso della cardioversione elettrica (CE) o farmacologica (CF), farmaci antiaritmici, in alcuni casi terapie non farmacologiche, come il pacing atriale multifocale, procedura secondo Maze, ablazione con radiofrequenza per ripristinare e mantenere il ritmo sinusale, e controllo della frequenza (ad esempio con i farmaci che agiscono bloccando il nodo atro-ventricolare o, se necessario, ablazione della giunzione atrio-ventricolare con impianto di pacemaker per il controllo della frequenza ventricolare). Recentemente, in numerosi studi randomizzati controllati, sono stati confrontati i due diversi approcci del controllo della frequenza verso il controllo del ritmo. I due studi di maggiori dimensioni concordano nei risultati. Occorre tuttavia ricordare che non esistono robuste evidenze sperimentali che confrontino l'approccio basato sul controllo della frequenza con quello basato sulle procedure di ablazione, per cui lo scenario di seguito presentato potrebbe in seguito

cambiare.

Nell'Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM), 4060 pazienti affetti da FA (età media, 70 anni) sono stati randomizzati al trattamento con farmaci per il controllo della frequenza o per il controllo del ritmo.¹⁷ Dopo un follow-up medio di 3,5 anni, la mortalità non differiva significativamente tra i due gruppi (hazard ratio per il controllo della frequenza vs il controllo del ritmo, 0,87 [intervallo di confidenza al 95% (95% IC) 0,75-1,01]; $P < 0,08$). La strategia del controllo della frequenza è risultata essere associata ad un minore rischio di effetti farmacologici avversi. Nello studio RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation (RACE) 522 pazienti sottoposti a CE sono stati randomizzati al trattamento con farmaci per il controllo della frequenza o per il controllo del ritmo.¹⁸ Tutti i pazienti, indipendentemente dal trattamento, ricevevano terapia anticoagulante orale. Il follow-up medio è stato di 2,3 anni. Nel gruppo di pazienti che riceveva farmaci per il controllo della frequenza si è osservata una tendenza non significativa alla riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari gravi. Altri studi randomizzati controllati sull'argomento sono disponibili in letteratura,^{19,20,21} mentre in due recenti revisioni della Cochrane Collaboration è stato approfondito l'argomento della gestione ottimale della FA, relativamente alla CE²² ed alla cardioversione farmacologica (CF)²³. Sulla base delle recenti linee guida AHA/ESC,¹¹⁻¹³ la strategia del controllo della frequenza cardiaca potrebbe essere ragionevolmente applicata nel paziente anziano con FA persistente sintomatica a seconda della presenza di sintomi e fattori di rischio aggiuntivi (ipertensione, cardiopatia). Nel paziente di età inferiore a 70 anni, in particolare se presenta FA ricorrente ed in assenza di patologia cardiaca sottostante, potrebbe essere privilegiata la strategia del controllo del ritmo, iniziando con il trattamento farmacologico, fino ad arrivare alla ablazione transcateretere, qualora l'approccio farmacologico non si dimostri sufficiente a convertire l'episodio al ritmo sinusale. Tuttavia, a seconda del decorso clinico, qualora la strategia iniziale si dimostri inefficace, potrà essere adottata la strategia alternativa.

Prevenzione dell'ictus. Indipendentemente dall'approccio scelto, anche se il ritmo sinusale è stato ripristinato, la decisione di intraprendere la terapia anticoagulante deve essere basata sul rischio di ictus. L'approccio più recente proposto dalle linee-guida AHA/ESC¹¹⁻¹³ raccomanda con fermezza che il rischio di ictus dovrebbe essere il principale fattore nella guida alla scelta della gestione del paziente. L'aumentata incidenza di stroke nei pazienti affetti da FA e l'efficacia del warfarin nella prevenzione dello stroke cardioembolico in pazienti con FA persistente sono state ampiamente dimostrate in letteratura, com mostrato in due recenti Cochrane reviews.^{24,25} 2313 partecipanti di cinque studi (SPAF I, BAATAF, SPINAF, CAFA, AFASAK I), che non avevano presentato precedenti episodi ischemici cerebrali, sono stati randomizzati alla terapia con inibitori della vitamina K (VKA) con un INR medio stimato fra 2,0-2,6 per un follow-up medio di 1,5 anni/partecipante. Le caratteristiche dei partecipanti e la qualità degli studi erano simili nei cinque studi. La terapia con VKA è risultata associata ad un'ampia riduzione, statisticamente significativa, di ictus ischemico (odds ratio (OR) = 0,34, 95% IC = 0,23 – 0,52), di tutti gli ictus (OR = 0,39, 95% IC = 0,26 – 0,59), di tutti gli ictus disabilitanti o fatali (OR = 0,47, 95% IC = 0,28 – 0,80), e dell'end-point combinato ictus, infarto miocardio acuto (IMA) o morte vascolare (OR = 0,56, 95% IC = 0,42 – 0,76). L'incidenza osservata di emorragie intracraniche ed extracraniche non è stata aumentata in modo significativo dalla terapia con VKA, ma gli intervalli di confidenza erano ampi. Nella metanalisi sulla FA e precedenti eventi ischemici sono stati inclusi due studi (EAFT, VA-SPINAF) che hanno arruolato 485 individui. Il follow-up era di 1,7 anni in uno studio e 2,3 anni nell'altro. I VKA hanno ridotto il rischio di recidiva di ictus di circa due terzi (OR 0,36, 95% IC = 0,22- 0,8). Il trattamento ha almeno dimezzato il rischio di tutti gli eventi vascolari OR 0,55, 95% IC = 0,37-0,82). Il rischio di emorragie extracraniche maggiori è risultato aumentato (OR 4,32, 95% IC = 1,55-12,10). Nessuna emorragia cerebrale è stata riscontrata in coloro che assumevano VKA. In studi precedenti sono stati identificati l'età ed altri fattori che sono associati ad un rischio di ictus lieve, moderato, grave.^{26,27,28,29} Queste categorie sono importanti per stabilire il rapporto rischio/beneficio della terapia antitrombotica ed

antiaritmica, e le relative indicazioni e controindicazioni.

Ripristino del ritmo sinusale. In più del 50% dei pazienti che si presentano con FA in acuto il ritmo sinusale si ripristina spontaneamente.^{30,31} In numerosi studi è stato osservato che la CE ha un'efficacia del 67–94%.^{32,33,34,35} Questa tecnica rimane una delle più sicure ed efficaci nel ripristinare il ritmo sinusale in pazienti affetti da FA. Tuttavia, Arnold et al³⁶ hanno osservato 6 eventi embolici in 179 pazienti non anticoagulati che presentavano FA insorta da >48 ore, nei quali era stato ripristinato il ritmo sinusale tramite CE. Nello stesso studio non sono stati osservati eventi embolici in 153 pazienti adeguatamente anticoagulati ($p = 0,026$). Viceversa, il rischio sembra essere molto basso in pazienti che presentavano FA insorta da <48 ore. In uno studio condotto su 357 pazienti sottoposti a cardioversione (percentuale di successo 95%), 3 pazienti hanno presentato eventi tromboembolici (0,8%).³⁷ Sulla base di queste iniziali osservazioni (il fatto che la cardioversione in assenza di adeguata anticoagulazione si associa ad eventi tromboembolici clinicamente evidenti nel 5%-7% dei pazienti), e sebbene non esistano studi clinici randomizzati controllati, è pratica comune anticoagulare i pazienti con warfarin per 3-4 settimane, allo scopo di ridurre il rischio di ictus secondario alla cardioversione allo 0% -1,6%. Successivamente, studi condotti con ecocardiogramma transesofageo (ETE) su pazienti che si presentavano con FA e che non avevano ricevuto terapia anticoagulante a lungo termine, hanno documentato presenza di trombosi atriale sinistra nell'8-15% dei pazienti^{38,39,40,41}, con una media pesata del 12%. Assumendo che il 50% (rischio $0,50 = 0,06/0,12$) dei trombi in atrio sinistro non diagnosticati risultino in un evento tromboembolico clinicamente evidente, i sopracitati dati vengono ulteriormente sostanziate. Manning et al⁴² suggeriscono che l'ETE potrebbe essere utilizzato per identificare pazienti senza trombosi atriale sinistra che non richiedono anticoagulazione, ma un lavoro⁴³ ed una metanalisi⁴⁴ successive hanno ritenuto questo approccio irrealizzabile. Il completo ripristino della funzione meccanica può essere ritardato, in parte in dipendenza dal periodo intercorso fra l'insorgenza della FA e la cardioversione.^{45,46,47} Questo potrebbe spiegare perché in alcuni pazienti, anche in assenza di trombosi atriale sinistra dimostrabile all'ETE prima della cardioversione, si verificano successivamente eventi cardioembolici⁴³. È ipotizzabile che il trombo si formi durante il periodo di "stunning" e vada in circolo una volta che si sia ripristinata la normale funzione meccanica, spiegando così la maggiore evenienza di eventi tromboembolici durante i primi 10 giorni successivi alla cardioversione.⁴⁸ Eventi tardivi sono probabilmente dovuti sia alla formazione del trombo in conseguenza dello "stunning" atriale che ad un ritardato ripristino della normale contrattilità atriale dopo la cardioversione. L'ictus e l'embolizzazione sistemica sono stati osservati in pazienti con flutter atriale sottoposti a cardioversione,^{49,50,51} per cui sarebbe necessario prendere in considerazione l'anticoagulazione di questi pazienti, sia in caso di approccio convenzionale che di approccio ETE-guidato. Nella cardioversione del flutter atriale ETE-guidata è stata registrata una bassa incidenza di embolizzazione sistemica, in particolare quando i pazienti sono stati prima stratificati per gli altri fattori di rischio sulla base delle caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche con ETE. Tuttavia, la stima precisa del rischio di ictus dopo la cardioversione in pazienti con flutter atriale non si evince direttamente dagli studi clinici, ed è controversa persino la determinazione del rischio annuale di ictus in pazienti con FA non valvolare nei quali viene ripristinato e mantenuto il ritmo sinusale.^{12, 52}

1.1 Introduzione ed obiettivi: sinossi

Come descritto in dettaglio precedentemente, è ampiamente riconosciuto che nei pazienti affetti da FA esiste un aumentato rischio di ictus e che esistono varie condizioni in grado di modificare il livello di rischio (ad esempio, FA versus flutter atriale, durata dell'aritmia, età, ipertensione, diabete o cardiopatia associate, etc). Una delle condizioni ritenuta in grado di aumentare il rischio di embolia cerebrale è la cardioversione a ritmo sinusale. Principalmente sulla base dell'evidenza del drammatico effetto dei VKA sulla riduzione del rischio cardioembolico in pazienti affetti da FA e sulle scarse evidenze osservazionali, generalmente è raccomandato un trattamento di 7-8 settimane con VKA (3-4 settimane prima e 4 dopo) come profilassi per la cardioversione. Tuttavia, queste linee guida non sono universalmente accettate, ed esistono ancora numerosi punti non risolti.

(1) E' noto come un trattamento a breve termine con VKA sia gravato da uno scarso rapporto efficacia/sicurezza, per la difficoltà a raggiungere e mantenere l'INR nell'ambito del range terapeutico e per la più alta incidenza di eventi emorragici in confronto al trattamento stabile con VKA a lungo termine.

(2) Il possibile ruolo dell'ETE non è completamente compreso ed accettato.

(3) Non è completamente accettato e non esiste accordo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti e degli antiaggreganti piastrinici per questa indicazione.

(4) Non esistono raccomandazioni basate sull'evidenza per la cardioversione in emergenza. Infine, l'argomento del trattamento antitrombotico per la cardioversione è stato sempre trattato come parte del trattamento antitrombotico della FA.

Scopo delle presenti linee guida è dunque quello di ricercare sistematicamente tutte le evidenze disponibili relative al trattamento antitrombotico per la cardioversione della FA e del flutter, fornire delle raccomandazioni appropriate orientate alla clinica e incoraggiare, se necessario, la ricerca futura.

Il gruppo multidisciplinare che si è occupato della stesura delle presenti linee guida, puntualizza con fermezza che tali linee guida si occupano unicamente dell'argomento relativo al trattamento antitrombotico per la cardioversione. Per rispondere a domande specifiche, come: indicazioni alla cardioversione (elettrica o farmacologica), controllo del ritmo o della frequenza, aspetti strettamente cardiologici ed aspetti tecnici relativi alla gestione ETE-guidata, si raccomanda di riferirsi alle principali linee guida cardiologiche. Nelle presenti linee guida la gestione ETE-guidata è considerata solo relativamente agli end-point clinici rilevanti per il nostro argomento specifico, ad esempio mortalità, eventi cardioembolici, eventi emorragici. Altri aspetti rilevanti come i costi e l'impatto sul sistema sanitario sono brevemente riportati nel capitolo "Considerazioni economiche", ma non sono inseriti in specifiche raccomandazioni.

Alla luce di quanto sin qui ricordato, e dell'osservazione della pratica clinica, il trattamento più comunemente indicato per la cardioversione in elezione consiste in 3-4 settimane di anticoagulazione prima e 4 settimane dopo la procedura. Non esiste, tuttavia, una pratica uniforme sulla durata del trattamento antitrombotico peri-cardioversione. Non è definito con certezza il ruolo ecocardiografia transesofagea nella guida al trattamento antitrombotico. Esiste una discreta variabilità nella pratica clinica relativamente al trattamento antitrombotico quando la cardioversione è eseguita in urgenza.

Pertanto, i **benefici attesi** dalla elaborazione e successiva implementazione della presente LG sono la riduzione della mortalità e degli eventi clinici (tromboembolici ed emorragici), l'ottimizzazione dell'uso delle risorse (Centri Monitoraggio Terapia Anticoagulante, TEE), il miglioramento della qualità di vita/soddisfazione pazienti. **La popolazione di pazienti** a cui la LG dovrà essere applicata è quella dei pazienti con diagnosi di fibrillazione o flutter atriale ed indicazione alla cardioversione elettrica o farmacologica. Il **setting** elettivo della procedura è un setting secondario: pronto soccorso, cardiologia, medicina interna, centri di monitoraggio della terapia

anticoagulante, centri trombotici. Gli **interventi diagnostici e terapeutici** considerati dalla LG sono il TEE e i farmaci anticoagulanti (eparine, dicumarolici) ed antiplastrinici. I **professionisti cui la LG è rivolta** sono l'internista, l'ematologo, il cardiologo, il medico d'urgenza, le associazioni utenti (p.es. AIPA, ALICE).

2 Sinossi delle raccomandazioni.

2.1 Pazienti con fibrillazione o flutter atriale (<48 ore) da sottoporre a cardioversione elettrica o farmacologica

Le evidenze dirette al riguardo sono molto scarse (vedi ad esempio il sottogruppo dello studio citato alla referenza 53). In particolare, non esistono casistiche controllate a supportare la sicurezza del non trattamento in questa categoria di pazienti. Peraltro, l'atteggiamento è del tutto plausibile sul piano fisiopatologico, in quanto la situazione si avvicina molto alla cardioversione spontanea, usualmente non sottoposta ad alcuna profilassi. Pertanto il gruppo di lavoro ha valutato opportuno non fornire alcun suggerimento specifico, lasciando al singolo la libertà ed il dovere di valutare caso per caso l'eventuale indicazione alla profilassi. Si raccomanda la massima prudenza nel datare l'inizio della aritmia, e si suggerisce di considerare la stessa di durata superiore alle 48 ore qualora sussista un ragionevole dubbio. Nel caso si optasse per una profilassi attiva, il gruppo di lavoro suggerisce di applicare le stesse indicazioni fornite per le singole condizioni quando la loro durata è >48 ore.

2.2 Pazienti con fibrillazione atriale (>48 ore) da sottoporre a cardioversione elettrica

Forza	Raccomandazione
B	Si suggerisce l'uso di VKA pre e post-procedurali (3-4 settimane prima della procedura e 4 settimane dopo, con INR 2.0-3.0) in pazienti con FA insorta da > 48 ore, in previsione della cardioversione elettrica (CE), al fine di ridurre l'incidenza di eventi TE. (La forza della raccomandazione è stata incrementata per la gravità dell'outcome dei pazienti non trattati).
D	Si suggerisce l'uso di eparina non frazionata (ENF) periprocedurale, che può essere utilizzata in pazienti trattati con VKA con INR al di sotto del range terapeutico, qualora non sia opportuno posticipare la cardioversione. L'ENF deve essere impiegata a dosaggio terapeutico, tale da ottenere un allungamento di 2 volte (range 1,5-2,5) dell'aPTT ratio. Sarà pertanto necessario monitorare l'aPTT quotidianamente 3-6 ore dopo la somministrazione sottocutanea o 3 ore dopo la variazione della velocità di infusione endovenosa.
B	Si suggerisce l'uso di eparine a basso peso molecolare (EBPM) a dosaggio terapeutico come valida alternativa alla terapia con VKA in pazienti con FA insorta da >48 ore da sottoporre a CE (sia ETE-guidata che non). L'EBPM a dosaggio terapeutico può essere usata in monoterapia (con gli stessi tempi dei VKA, ovvero 3-4 settimane prima e 4 dopo) o nella fase iniziale del trattamento combinato con VKA al posto dell'ENF.
D	Si suggerisce che una sola settimana di EBPM a dosaggio terapeutico possa rappresentare una possibile alternativa ai VKA immediatamente dopo la CE ETE-guidata, in pazienti con FA ed in assenza di trombi in atrio e di stunning atriale.
D	Si suggerisce che nei pazienti che presentano controindicazioni al trattamento anticoagulante (eparine e/o VKA) l'uso di farmaci antiplastrinici (aspirina e/o clopidogrel, da soli o in associazione) sia un' alternativa accettabile.

A Si raccomanda l'impiego di un approccio ETE-guidato (cardioversione immediata in assenza di segni diretti o indiretti di trombosi atriale, seguita da 4 settimane di terapia con VKA) quale alternativa clinicamente valida all'approccio convenzionale con VKA per quanto riguarda la prevenzione degli eventi tromboembolici in pazienti candidati alla cardioversione per FA insorta da >48 ore.

A Alla luce del basso rischio emorragico e del rapido ripristino del ritmo sinusale, si raccomanda l'approccio ETE-guidato alla cardioversione in pazienti ad elevato rischio emorragico o emodinamicamente instabili.

2.3 Pazienti con fibrillazione atriale (>48 ore) da sottoporre a cardioversione farmacologica

Sebbene le evidenze disponibili siano di gran lunga minori di quelle per la CE, il gruppo di lavoro ha valutato opportuno, mediante tecnica di consenso formale, riproporre le stesse raccomandazioni già date per la CE, ad esclusione di quelle relative all'impiego della strategia ETE guidata, unica situazione per cui esistono dati sperimentali specifici.

D Per analogia con le evidenze disponibili per la CE, si suggerisce l'uso di VKA pre e post-procedurali (3-4 settimane prima della procedura e 4 settimane dopo, con INR 2.0-3.0) in pazienti con FA insorta da > 48 ore, in previsione della CF, al fine di ridurre l'incidenza di eventi TE.

D Per analogia con le evidenze disponibili per la CE, si suggerisce che l'ENF periprocedurale possa essere utilizzata in pazienti trattati con VKA con INR al di sotto del range terapeutico, qualora non sia opportuno posticipare la CF. L'ENF deve essere impiegata a dosaggio terapeutico, tale da ottenere un allungamento di 2 volte (range 1,5-2,5) dell'aPTT ratio. Sarà pertanto necessario monitorare l'aPTT quotidianamente 3-6 ore dopo la somministrazione sottocutanea o 3 ore dopo la variazione della velocità di infusione endovenosa.

D Per analogia con le evidenze disponibili per la CE, si suggerisce l'uso di EBPM a dosaggio terapeutico come valida alternativa alla terapia con VKA in pazienti con FA insorta da >48 ore da sottoporre a CF (sia ETE-guidata sia non ETE-guidata). L'EBPM a dosaggio terapeutico può essere usata in monoterapia (con gli stessi tempi dei VKA, ovvero 3-4 settimane prima e 4 dopo) o nella fase iniziale del trattamento combinato con VKA al posto dell'ENF.

D Per analogia con le evidenze disponibili per la CE, si suggerisce che nei pazienti che presentano controindicazioni al trattamento anticoagulante (eparine e/o VKA) i farmaci antiplastrinici (aspirina e/o clopidogrel, da soli o in associazione) siano un'alternativa accettabile.

B Si suggerisce l'impiego di un approccio ETE-guidato (cardioversione immediata in assenza di segni diretti o indiretti di trombosi atriale, seguita da 4 settimane di terapia con VKA) quale alternativa clinicamente valida all'approccio convenzionale con VKA per quanto riguarda la prevenzione degli eventi tromboembolici in pazienti candidati alla cardioversione per FA insorta da >48 ore. (La raccomandazione è di grado inferiore rispetto alla CE per il minor numero di pazienti inclusi negli studi clinici)

B Alla luce del basso rischio emorragico e del rapido ripristino del ritmo sinusale, si suggerisce l'approccio ETE-guidato alla CF in pazienti ad elevato rischio emorragico o emodinamicamente instabili. (La raccomandazione è di grado inferiore rispetto alla CE per il minor numero di pazienti inclusi negli studi clinici)

2.4 Pazienti con flutter atriale (>48 ore) da sottoporre a cardioversione elettrica

Evidenze dirette sono disponibili solo relativamente all'impiego dei VKA, delle EBPM e della strategia ETE guidata, e comunque in quantità limitata. Pertanto il gruppo di lavoro ha valutato opportuno, mediante tecnica di consenso formale, riproporre per le altre situazioni, le stesse raccomandazioni già date per la CE della FA.

C Si suggerisce l'uso di VKA pre e post-procedurali (3-4 settimane prima della procedura e 4 settimane dopo, con INR 2.0-3.0) in pazienti con flutter atriale insorto da > 48 ore, in previsione della CE, al fine di ridurre l'incidenza di eventi TE. (La forza della raccomandazione è stata incrementata per la gravità dell'outcome dei pazienti non trattati).

D Per analogia con le evidenze disponibili per la CE nella FA, si suggerisce che l' ENF periprocedurale possa essere utilizzata in pazienti trattati con VKA con INR al di sotto del range terapeutico, qualora non sia opportuno posticipare la CE. L'ENF deve essere impiegata a dosaggio terapeutico, ovvero tale da ottenere un allungamento di 2 volte (range 1,5-2,5) dell'aPTT ratio. Sarà pertanto necessario monitorare l'aPTT quotidianamente 3-6 ore dopo la somministrazione sottocutanea o 3 ore dopo la variazione della velocità di infusione endovenosa.

D Si suggerisce che, in alternativa allo schema di trattamento classico, una settimana di EBPM a dosaggio terapeutico rappresenti una possibile alternativa ai VKA immediatamente dopo la CE ETE-guidata, in pazienti con flutter atriale ed in assenza di trombi in atrio e di stunning atriale.

D Per analogia con le evidenze disponibili per la CE nella FA, si suggerisce che nei pazienti con flutter atriale che presentano controindicazioni al trattamento anticoagulante (eparine e/o VKA) l'uso di farmaci antiplastrinici (aspirina e/o clopidogrel, da soli o in associazione) sia un'alternativa accettabile.

C La CE precoce seguita da un mese di terapia con VKA in pazienti affetti da flutter atriale che non presentano trombi atriali all'ETE, è suggerita come una procedura altrettanto efficace e sicura in alternativa alla strategia convenzionale con VKA prima e dopo la cardioversione. (La forza della raccomandazione è stata aumentata per la disponibilità di robuste evidenze per i pazienti con FA).

2.5 Pazienti con flutter atriale (>48 ore) da sottoporre a cardioversione farmacologica.

D *In assenza di evidenze dirette relative alla condizione in oggetto, il gruppo di lavoro multidisciplinare ha ritenuto opportuno estendere, mediante metodica di consenso formale, le raccomandazioni relative alla CF della FA anche al flutter atriale. Tutte le raccomandazioni si intendono di grado D (consenso di esperti).*

2.6 Pazienti con indicazione maggiore alla terapia antiplastrinica di associazione (p.es. recente angioplastica con uso di stent) e senza controindicazione alla terapia anticoagulante con indicazione alla cardioversione per FA o flutter atriale.

D In assenza di evidenze in letteratura, il gruppo di lavoro multidisciplinare suggerisce, dopo ottenimento di consenso formale, l'aggiunta di EBPM a dosaggio terapeutico alla doppia antiaggregazione per una durata di 2-4 settimane, a seconda del rischio emorragico del paziente.

3. **Pazienti con fibrillazione o flutter atriale (<48 ore) da sottoporre a cardioversione elettrica o farmacologica**

Le evidenze dirette al riguardo sono molto scarse (vedi ad esempio il sottogruppo dello studio citato alla referenza 53). In particolare, non esistono casistiche controllate a supportare la sicurezza del non trattamento in questa categoria di pazienti. Peraltro, l'atteggiamento è del tutto plausibile sul piano fisiopatologico, in quanto la situazione si avvicina molto alla cardioversione spontanea, usualmente non sottoposta ad alcuna profilassi. Pertanto il gruppo di lavoro ha valutato opportuno non fornire alcun suggerimento specifico, lasciando al singolo la libertà ed il dovere di valutare caso per caso l'eventuale indicazione alla profilassi. Si raccomanda la massima prudenza nel datare l'inizio della aritmia, e si suggerisce di considerare la stessa di durata superiore alle 48 ore qualora sussista un ragionevole dubbio. Nel caso si optasse per una profilassi attiva, il gruppo di lavoro suggerisce di applicare le stesse indicazioni fornite per le singole condizioni quando la loro durata è >48 ore.

- In assenza di evidenza basata su studi randomizzati e controllati, o su studi osservazionali prospettici relativamente al trattamento da riservare ai pazienti con FA che duri da <48 ore, i pazienti sottoposti a cardioversione per FA non vengono anticoagulati. Taluni autori e linee guida indicano invece che il paziente deve essere trattato con VKA per 4 settimane dopo la procedura. In sintesi quindi, i VKA devono essere usati per 3 settimane prima della cardioversione e 4 dopo in pazienti che presentano FA da >48 ore, mentre VKA per 4 settimane possono essere usati in pazienti con FA insorta da <48 ore, con o senza eparina peri-procedurale.

4. Pazienti con fibrillazione atriale (>48 ore) da sottoporre a cardioversione elettrica

4.1 La terapia con VKA è efficace nella prevenzione degli eventi TE?

L'efficacia dei VKA è chiaramente riconosciuta in questa indicazione, ed in molti studi vengono usati i VKA senza un gruppo di controllo non trattato. Così, l'evidenza disponibile è complessivamente scarsa (esistono solo due studi retrospettivi che confrontano i VKA contro nessun trattamento; un altro studio prospettico è stato pubblicato nel 1969. Solo gli studi retrospettivi riportano separatamente i dati per FA insorta da <48 ore e FA insorta da >48 ore, e solo una minoranza di pazienti appartenevano al gruppo FA insorta da <48 ore).

6 eventi embolici sono stati osservati in 179 pazienti non anticoagulati che presentavano FA insorta da >48 ore, nei quali era stato ripristinato il ritmo sinusale tramite CE. Nello stesso studio non sono stati osservati eventi embolici in 153 pazienti adeguatamente anticoagulati ($p = 0,026$).³⁶

2 -

In 258 pazienti con FA insorta da <48 ore sottoposti a cardioversione elettrica sono stati osservati: nessun evento tromboembolico in 60 pazienti sottoposti a CE e trattati con VKA (3 settimane prima e 4 settimane dopo la cardioversione) ed 1 evento tromboembolico in 198 pazienti non trattati (0.5%).⁵³

2 -

Nello stesso studio, in 1682 pazienti con FA insorta da >48 ore sottoposti a cardioversione elettrica sono stati osservati: 6 eventi tromboembolici su 1549 pazienti sottoposti a CE e trattati con VKA (0.4%; nessun evento tromboembolico si è verificato per INR >2.2); 2 eventi tromboembolici su 133 pazienti non trattati (1.5%).⁵³

In uno studio prospettico non-randomizzato su 572 tentativi di CE in pazienti affetti da FA i VKA hanno ridotto gli eventi tromboembolici dal 4.0% allo 0.67%.⁵⁴

2 -

B Si suggerisce l'uso di VKA pre e post-procedurali (3-4 settimane prima della procedura e 4 settimane dopo, con INR 2.0-3.0) in pazienti con FA insorta da > 48 ore, in previsione della CE, al fine di ridurre l'incidenza di eventi TE. (La forza della raccomandazione è stata incrementata per la gravità dell'outcome dei pazienti non trattati).

4.2 La ENF è efficace nella prevenzione degli eventi TE?

La ENF è stata utilizzata come alternativa ai VKA in caso di controindicazioni al loro utilizzo. Anche se questo trattamento alternativo è molto spesso non validato formalmente, l'ENF è spesso utilizzata come terapia di "bridging" durante sospensione dei VKA in previsione di interventi chirurgici o in corso di condizioni ad elevato rischio emorragico. Tuttavia, non sono stati individuati studi di confronto fra la ENF ed il trattamento di riferimento per la CE. Sono stati trovati due studi in cui il trattamento antitrombotico per la FA da sottoporre a cardioversione era rappresentato dalla ENF, ma in entrambi non erano presenti gruppi di controllo che non ricevevano terapia eparinica.

In uno studio prospettico non controllato in cui si valutava l'uso periprocedurale della ENF in 114 pazienti in terapia anticoagulante orale con INR<2, non si sono osservati eventi tromboembolici.⁵⁵

2 -

In uno studio retrospettivo in cui si valutava l'uso della ENF in 138 pazienti (12500U x3/die tre giorni prima dell'intervento e 2-3 settimane dopo l'intervento) non si sono osservati eventi tromboembolici⁵⁶

2-

D Si suggerisce l'uso di ENF periprocedurale, che può essere utilizzata in pazienti trattati con VKA con INR al di sotto del range terapeutico, qualora non sia opportuno posticipare la cardioversione. L'ENF deve essere impiegata a dosaggio terapeutico, tale da ottenere un allungamento di 2 volte (range 1,5-2,5) dell'aPTT ratio. Sarà pertanto necessario monitorare l'aPTT quotidianamente 3-6 ore dopo la somministrazione sottocutanea o 3 ore dopo la variazione della velocità di infusione endovenosa.

L'uso della ENF come alternativa ai VKA, sebbene non sia teoricamente dissimile dall'uso che ne viene comunemente fatto in altre aree della terapia antitrombotica, non può essere raccomandato quando esistono alternative validate. Infatti, le evidenze disponibili sono inferiori a quelle esistenti per l'EBPM, ed inoltre l'ENF richiede uno stretto monitoraggio di laboratorio.

4.3 Le EBPM sono efficaci nella prevenzione degli eventi TE?

Le EBPM offrono numerosi vantaggi rispetto ai VKA e risultano una valida alternativa al trattamento con VKA quando questi sono controindicati o non somministrabili.⁵⁷ In generale, le EBPM mostrano un buon rapporto beneficio/rischio in pazienti ad elevato rischio emorragico⁵⁷ ed in pazienti affetti da cancro.⁵⁸ Visto che il rischio emorragico secondario all'uso dei VKA è più elevato nei primi mesi di trattamento,⁵⁹ l'uso delle EBPM nelle quattro settimane dopo la cardioversione è particolarmente attraente, e potrebbe risultare anche economicamente vantaggioso. ***Va ricordato che l'uso delle EBPM non è registrato in Italia per questa indicazione, per cui il loro impiego nella profilassi del cardioembolismo si configura come "off label", e richiede il rispetto della normativa vigente al proposito (vedi anche paragrafo 10).***

In uno studio randomizzato controllato condotto su 496 pazienti affetti da FA insorta da > 48 ore, 65 pazienti che non erano stati sottoposti ad ETE prima della cardioversione hanno presentato: 2/35 eventi primari (eventi TE+morte+emorragia maggiore) nel gruppo trattato con enoxaparina e 2/30 eventi primari nel gruppo trattato con ENF+VKA. I 431 pazienti che erano stati sottoposti ad ETE prima della CE hanno presentato: 5/213 eventi primari nel gruppo trattato con EBPM e 10/218 eventi primari nel gruppo trattato con ENF+VKA.⁶⁰

1 +

In uno studio prospettico condotto su 170 pazienti sottoposti ad ETE prima della cardioversione, sono stati osservati: 0/89 eventi TE nel gruppo trattato con dalteparina+VKA e 0/81 eventi TE nel gruppo trattato con ENF+VKA.⁶¹

2 +

In uno studio prospettico su 74 pazienti con FA sottoposti ad ETE prima della cardioversione e trattati con enoxaparina 100 UI/kg due volte al dì per una settimana dopo la cardioversione, un sottogruppo di 45 pazienti, nel quale non erano stati dimostrati trombi atriali o "stunning" atriale ad un ETE eseguito a distanza di una settimana, ha interrotto l'enoxaparina senza che si manifestassero eventi TE. I pazienti con evidenza di trombi atriali o stunning all'ETE eseguito a distanza di una settimana sono stati 8.⁶²

2 +

31 pazienti sottoposti a cardioversione elettrica ETE-guidata sono stati trattati con tre settimane di VKA prima della procedura se la cardioversione era posticipata per la positività dell'ETE (11 pazienti) o con enoxaparina a dosaggio terapeutico immediatamente prima della procedura seguita da VKA, se la cardioversione veniva eseguita immediatamente dopo l'evidenza di un ETE negativo (30 pazienti). In nessuno dei due gruppi si sono verificati eventi TE.⁶³

2 +

In uno studio retrospettivo su 114 pazienti con FA insorta da >48 ore trattati con VKA per 3 settimane prima della cardioversione con metodica interna, è stata utilizzata eparina peri-procedurale (tinzaparina 175 UI/kg una volta al giorno contro ENF a dosaggio terapeutico). In nessuno dei due gruppi si sono verificati eventi TE⁵⁶

2 -

B Si suggerisce l'uso di EBPM a dosaggio terapeutico come valida alternativa alla terapia con VKA in pazienti con FA insorta da >48 ore da sottoporre a CE (sia ETE-guidata che non). L'EBPM a dosaggio terapeutico può essere usata in monoterapia (con gli stessi tempi dei VKA, ovvero 3-4 settimane prima e 4 dopo) o nella fase iniziale del trattamento combinato con VKA al posto dell'ENF.

D Si suggerisce che una sola settimana di EBPM a dosaggio terapeutico possa rappresentare una possibile alternativa ai VKA immediatamente dopo la CE ETE-guidata, in pazienti con FA ed in assenza di trombi in atrio e di stunning atriale.

Si ricorda che l'uso dell'EBPM per l'indicazione in oggetto è "off label".

4.4 I farmaci antiplastrinici sono efficaci nella prevenzione degli eventi TE?

I farmaci antiplastrinici (aspirina e tienopiridine) sono in grado di indurre una riduzione del rischio di ictus nei pazienti affetti da FA significativamente inferiore rispetto a quella indotta dai VKA,⁶⁴ ma nello stesso tempo significativamente superiore a quella indotta dal placebo.⁶⁵ Il trattamento antiplastrinico è utilizzato come profilassi antitrombotica quando i VKA sono controindicati o non somministrabili. Inoltre, la terapia antiplastrinica combinata ottenuta con l'associazione aspirina + clopidogrel è risultata superiore all'aspirina da sola nella prevenzione secondaria delle sindromi coronariche acute.^{66, 67}

Livello di evidenza

Un singolo RCT, di insufficiente potenza statistica, ha mostrato che non si sono verificati eventi TE nei due bracci di trattamento: combinazione di antiplastrinici (0/9) e trattamento con VKA (0/9).⁶⁸

1 -

D Si suggerisce che nei pazienti che presentano controindicazioni al trattamento anticoagulante (eparine e/o VKA) l'uso di farmaci antiplastrinici (aspirina e/o clopidogrel, da soli o in associazione) sia un'alternativa accettabile.

La raccomandazione tiene conto anche dell'evidenza indiretta dello studio ACTIVE-W⁶⁹, che dimostra una minor efficacia del trattamento combinato aspirina + clopidogrel rispetto ai VKA, ma evidenza anche come tale differenza sia minima nel primo mese di trattamento.

4.5 La strategia accelerata ETE-guidata è non-inferiore alla strategia convenzionale basata sul trattamento prolungato con VKA per la prevenzione degli eventi TE?

Le conoscenze in base alle quali si è cercato di trovare un nuovo approccio ETE-guidato alla gestione della cardioversione, si fondano sulle seguenti considerazioni:

- anche se in alcuni studi, sebbene non randomizzati e controllati, sia stata documentata la riduzione dell'incidenza di eventi TE dopo la cardioversione in pazienti che ricevono VKA, è chiaro che la profilassi con anticoagulanti non elimina il rischio di embolizzazione
- inoltre, l'uso dei VKA potrebbe essere associato ad un ritardo nell'esecuzione della cardioversione (con minore successo a lungo termine), costi aggiuntivi, e potenziale morbilità. E' noto che il cardioembolismo è dovuto al distacco di trombi atriali dopo il ripristino dell'attività meccanica atriale. L'ETE è un esame

- sensibile e specifico per l'individuazione di trombi in atrio sinistro
- uno studio pilota è stato disegnato per verificare se pazienti sottoposti a screening per trombosi atriale mediante ETE potessero essere sottoposti con sicurezza alla cardioversione, anche in assenza di anticoagulazione. 1/25 (4%) dei pazienti sottoposti a cardioversione dopo un ETE negativo ha sviluppato uno ictus⁷⁰
- successivamente, cinque studi (1 RCT e 3 studi riguardanti 3 coorti indipendenti, prospetticamente osservate per un totale di 2993 pazienti, hanno mostrato 12/1863 (0.6%) complicanze tromboemboliche nell'approccio ETE guidato e 6/1129 (0.5%) nel gruppo di controllo gestito con l'approccio convenzionale. Le complicanze emorragiche hanno mostrato una frequenza compresa tra 0 e 4,4% nella coorte di pazienti sottoposti all'approccio ETE-guidato e compresa tra 0,03 e 7,5% nella coorte di pazienti trattati con approccio convenzionale. La recidiva di FA non è stata diversa tra le due modalità
- ulteriori dettagli sugli aspetti epidemiologici e farmaco-economici dell'approccio in oggetto sono forniti al paragrafo 8, punto 4 e relativa tabella

Uno studio pilota condotto in una coorte selezionata di 94 pazienti su 669 sottoposti a screening, ha confrontato 31 pazienti da sottoporre a cardioversione immediatamente dopo un ETE negativo, con 10 pazienti con ETE positivo gestiti con approccio convenzionale. Non si è verificato alcun evento TE nel follow-up ad un mese in nessuno dei due gruppi.⁴²

2 +

Gli stessi autori hanno selezionato un'ulteriore coorte di 193 pazienti su 630 sottoposti a screening, identificando 55 pazienti da sottoporre a cardioversione immediatamente dopo un ETE negativo e confrontandoli con 24 pazienti, con ETE positivo, gestiti con approccio convenzionale. Non si è verificato alcun evento TE nel follow-up ad un mese in nessuno dei due gruppi.³⁹

2 +

In un altro studio 155 pazienti con FA insorta da >48 ore sono stati studiati con ETE: i pazienti con ETE negativo sono stati sottoposti a cardioversione immediatamente (133), mentre quelli con ETE positivo (n=12) sono stati anticoagulati per 4 settimane e studiati nuovamente con ETE. Non è stato osservato nessun evento TE nei due gruppi.⁷¹

2

Su una coorte di 242 pazienti, nel follow-up ad un mese sono stati osservati 0/112 eventi TE in pazienti con FA insorta da >48 ore con ETE negativo immediatamente prima della cardioversione, in confronto a 0/53 eventi TE in pazienti con ETE positivo⁷² sottoposti alla strategia convenzionale con VKA prima e dopo la cardioversione

2 +

Gli stessi autori hanno selezionato una coorte di 306 pazienti, identificandone 227 da cardiovertire immediatamente dopo un ETE negativo, in confronto a 36 pazienti con ETE positivo, gestiti con strategia convenzionale. Ad un mese di follow-up si è verificato un solo evento nel gruppo di pazienti con ETE negativo.⁷³

2 +

Nello studio randomizzato e controllato ACUTE,⁷⁴ si sono verificati, nel follow-up ad 8 settimane: 5/619 (0,8%) eventi embolici nei pazienti che seguivano una strategia ETE-guidata, in confronto a 3/603 (0,5%) eventi embolici in pazienti che seguivano una strategia convenzionale con VKA, sottoposti a cardioversione per FA o flutter atriale (dati non analizzati separatamente) ad insorgenza indeterminata o >48 ore. Sono stati osservati 18/619 (2,9%) e 33/603 (5,5%) eventi emorragici, rispettivamente.

1 ++

Una coorte prospettica di 1076 pazienti è stata gestita con strategia convenzionale (357) o ETE-guidata (719). 6/586 (1%) pazienti gestiti con strategia ETE-guidata (133 dei 719 pazienti non sono stati cardiovertiti per presenza di trombo atriale, ecocontrasto spontaneo o ripristino spontaneo del ritmo sinusale) e 3/357 (0.8%) pazienti gestiti con strategia convenzionale hanno presentato eventi TE entro 4 settimane, mentre 2/586 (0.03%) e 0/357 hanno presentato eventi emorragici maggiori, rispettivamente⁷⁵

2 +

E' stata recentemente pubblicata l'analisi del follow-up a sei mesi dello studio ACUTE.
⁷⁶ Sono stati riportati 10/525 (2%) eventi embolici nel gruppo gestito con strategia ETE-guidata e 4/509 (0.8%) eventi nel gruppo gestito con strategia convenzionale. Le complicanze emorragiche sono state 23/525 (4.4%) e 38/509 (7.5%), rispettivamente

1 ++

A Si raccomanda l'impiego di un approccio ETE-guidato (cardioversione immediata in assenza di segni diretti o indiretti di trombosi atriale, seguita da 4 settimane di terapia con VKA) quale alternativa clinicamente valida all'approccio convenzionale con VKA per quanto riguarda la prevenzione degli eventi tromboembolici in pazienti candidati alla cardioversione per FA insorta da >48 ore.

A Alla luce del basso rischio emorragico e del rapido ripristino del ritmo sinusale, si raccomanda l'approccio ETE-guidato alla cardioversione in pazienti ad elevato rischio emorragico o emodinamicamente instabili.

Il beneficio clinico netto del tipo di strategia è da individualizzare nel singolo paziente.

5. Pazienti con fibrillazione atriale (>48 ore) da sottoporre a cardioversione farmacologica

Sebbene le evidenze disponibili siano di gran lunga minori di quelle per la CE, il gruppo di lavoro ha valutato opportuno, mediante tecnica di consenso formale, riproporre le stesse raccomandazioni già date per la CE, ad esclusione di quelle relative all'impiego della strategia ETE guidata, unica situazione per cui esistono dati sperimentali specifici.

5.1 La terapia con VKA è efficace nella prevenzione degli eventi TE?

Non è stata trovata nessuna evidenza in letteratura relativa all'argomento. Le seguenti raccomandazioni sono il risultato del consenso formale del gruppo multidisciplinare, ottenuto mediante votazione con il metodo RAND. In tutte le successive raccomandazioni assunte per consenso formale, la concordanza nel voto tra i membri del gruppo è stata elevata.

4

D Per analogia con le evidenze disponibili per la CE, si suggerisce l'uso di VKA pre e post-procedurali (3-4 settimane prima della procedura e 4 settimane dopo, con INR 2.0-3.0) in pazienti con FA insorta da > 48 ore, in previsione della CF, al fine di ridurre l'incidenza di eventi TE.

5.2 La ENF è efficace nella prevenzione degli eventi TE?

Non è stata trovata alcuna evidenza in letteratura. Le seguenti raccomandazioni sono il risultato del consenso formale del gruppo multidisciplinare.

4

D Per analogia con le evidenze disponibili per la CE, si suggerisce che l'ENF periprocedurale possa essere utilizzata in pazienti trattati con VKA con INR al di sotto del range terapeutico, qualora non sia opportuno posticipare la CF. L'ENF deve essere impiegata a dosaggio terapeutico, tale da ottenere un allungamento di 2 volte (range 1,5-2,5) dell'aPTT ratio. Sarà pertanto necessario monitorare l'aPTT quotidianamente 3-6 ore dopo la somministrazione sottocutanea o 3 ore dopo la variazione della velocità di infusione endovenosa.

L'uso della ENF come alternativa ai VKA, sebbene non sia teoricamente dissimile dall'uso che ne viene comunemente fatto in altre aree della terapia antitrombotica, non può essere raccomandato quando esistono alternative validate. Infatti, le evidenze disponibili sono inferiori a quelle esistenti per l'EBPM, ed inoltre l'ENF richiede uno stretto monitoraggio del dosaggio somministrato.

5.3 Le EBPM sono efficaci nella prevenzione degli eventi TE?

Non è stata trovata alcuna evidenza in letteratura. Le seguenti raccomandazioni sono il risultato del consenso formale del gruppo multidisciplinare.

Va ricordato che l'uso delle EBPM non è registrato in Italia per questa indicazione, per cui il loro impiego nella profilassi del cardioembolismo si configura come "off label", e richiede il rispetto della normativa vigente al proposito (vedi anche paragrafo 10).

4

D Per analogia con le evidenze disponibili per la CE, si suggerisce l'uso di EBPM a dosaggio terapeutico come valida alternativa alla terapia con VKA in pazienti con FA insorta da >48 ore da sottoporre a CF (sia ETE-guidata sia non ETE-guidata). L'EBPM a dosaggio terapeutico può essere usata in monoterapia (con gli stessi tempi dei VKA, ovvero 3-4 settimane prima e 4 dopo) o nella fase iniziale del trattamento combinato con VKA al posto dell'ENF.

5.4 I farmaci antiplastrinici sono efficaci nella prevenzione degli eventi TE?

Non è stata trovata alcuna evidenza in letteratura. Le seguenti raccomandazioni sono il risultato del consenso formale del gruppo multidisciplinare.

4

D Per analogia con le evidenze disponibili per la CE, si suggerisce che nei pazienti che presentano controindicazioni al trattamento anticoagulante (eparine e/o VKA) i farmaci antiplastrinici (aspirina e/o clopidogrel, da soli o in associazione) siano un'alternativa accettabile.

La raccomandazione tiene conto anche dell'evidenza indiretta dello studio ACTIVE-W⁷⁷, che dimostra una minor efficacia del trattamento combinato aspirina + clopidogrel rispetto ai VKA, ma evidenzia anche come tale differenza sia minima nel primo mese di trattamento.

5.5 La strategia accelerata ETE-guidata è non-inferiore alla strategia convenzionale basata sul trattamento prolungato con VKA per la prevenzione degli eventi TE?

Sebbene le evidenze disponibili siano di gran lunga minori di quelle per la CE, il gruppo di lavoro ha considerato di reiterare le raccomandazioni già date per la CE. Vedi paragrafo 4.5

4

Uno studio pilota condotto in una coorte selezionata di 94 pazienti - su 669 sottoposti a screening - ha confrontato 47 pazienti da sottoporre a cardioversione immediatamente dopo un ETE negativo, con 10 pazienti con ETE positivo gestiti con approccio convenzionale. Non si è verificato alcun evento nel follow-up ad un mese in nessuno dei due gruppi.⁴²

2 +

Gli stessi autori hanno selezionato un'ulteriore coorte di 193 pazienti su 630 sottoposti a screening, identificando 53 pazienti da sottoporre a cardioversione immediatamente dopo un ETE negativo e confrontandoli con 24 pazienti, con ETE positivo, gestiti con approccio convenzionale. Non si è verificato alcun evento nel follow-up ad un mese in nessuno dei due gruppi.³⁹

2 +

B Si suggerisce l'impiego di un approccio ETE-guidato (cardioversione immediata in assenza di segni diretti o indiretti di trombosi atriale, seguita da 4 settimane di terapia con VKA) quale alternativa clinicamente valida all'approccio convenzionale con VKA per quanto riguarda la prevenzione degli eventi tromboembolici in pazienti candidati alla cardioversione per FA insorta da >48 ore. (La raccomandazione è di grado inferiore rispetto alla CE per il minor numero di pazienti inclusi negli studi clinici)

B Alla luce del basso rischio emorragico e del rapido ripristino del ritmo sinusale, si suggerisce l'approccio ETE-guidato alla cardioversione in pazienti ad elevato rischio emorragico o emodinamicamente instabili. (La raccomandazione è di grado inferiore rispetto alla CE per il minor numero di pazienti inclusi negli studi clinici)

Il beneficio clinico netto del tipo di strategia è da individualizzare nel singolo paziente.

6. Pazienti con flutter atriale (>48 ore) da sottoporre a cardioversione elettrica

Evidenze dirette sono disponibili solo relativamente all'impiego dei VKA, delle EBPM e della strategia ETE guidata, e comunque in quantità limitata. Pertanto il gruppo di lavoro ha valutato opportuno, mediante tecnica di consenso formale, riproporre per le altre situazioni, le stesse raccomandazioni già date per la CE della FA.

6.1 La terapia con VKA è efficace nella prevenzione degli eventi TE?

L'evidenza di efficacia dei VKA è dello stesso livello sia per il flutter atriale che per la FA, e deriva dall'esame di sottogruppi di pazienti in studi in cui vengono usati i VKA senza un gruppo di controllo non trattato. L'evidenza disponibile è complessivamente scarsa, ed in particolare basata solo su sottogruppi di due studi osservazionali.

185 pazienti sottoposti a cardioversione per flutter atriale insorto da >48 ore non hanno presentato eventi TE, indipendentemente dalla somministrazione di VKA (31/185 trattati e 154/185 non trattati).⁵³

2 -

514 pazienti sottoposti a cardioversione per flutter atriale insorto da >48 ore hanno presentato: 3 eventi TE su 292 CE in pazienti anticoagulati (nessun evento con INR > 2.2); 2 eventi TE su 222 CE in pazienti non trattati.⁵⁴

2 -

C Si suggerisce l'uso di VKA pre e post-procedurali (3-4 settimane prima della procedura e 4 settimane dopo, con INR 2.0-3.0) in pazienti con flutter atriale insorto da >48 ore, in previsione della CE, al fine di ridurre l'incidenza di eventi TE. (La forza della raccomandazione è stata incrementata per la gravità dell'outcome dei pazienti non trattati).

6.2 La ENF è efficace nella prevenzione degli eventi TE?

Non è stata trovata alcuna evidenza in letteratura. Le seguenti raccomandazioni sono il risultato del consenso formale del gruppo multidisciplinare.

D Per analogia con le evidenze disponibili per la CE nella FA, si suggerisce l'uso di ENF periprocedurale in pazienti trattati con VKA con INR al di sotto del range terapeutico, qualora non sia opportuno posticipare la CE. L'ENF deve essere impiegata a dosaggio terapeutico, ovvero tale da ottenere un allungamento di 2 volte (range 1,5-2,5) dell'aPTT ratio. Sarà pertanto necessario monitorare l'aPTT quotidianamente 3-6 ore dopo la somministrazione sottocutanea o 3 ore dopo la variazione della velocità di infusione endovenosa.

L'uso della ENF come alternativa ai VKA, sebbene non sia teoricamente dissimile dall'uso che ne viene comunemente fatto in altre aree della terapia antitrombotica, non può essere raccomandato quando esistono alternative validate. Infatti, le evidenze disponibili sono inferiori a quelle esistenti per l'EBPM, ed inoltre l'ENF richiede uno stretto monitoraggio di laboratorio.

6.3 Le EBPM sono efficaci nella prevenzione degli eventi TE?

L'evidenza in letteratura è molto scarsa (un sottogruppo di un solo studio osservazionale), per cui la raccomandazione seguente è stata basata soprattutto sull'analogia con la FA, estendendo le relative evidenze. ***Va ricordato che l'uso delle EBPM non è registrato in Italia per questa indicazione, per cui il loro impiego nella profilassi del cardioembolismo si configura come "off label", e richiede il rispetto della normativa vigente al proposito (vedi anche paragrafo 10).***

4

Dati ottenuti in 27 pazienti con flutter atriale in un unico studio prospettico di coorte, suggeriscono che l'enoxaparina 100 UI/Kg due volte al dì è un'alternativa ragionevole ai VKA nel prevenire eventi tromboembolici al follow-up ad un mese e la formazione di trombi in atrio sinistro all'ETE a distanza di una settimana dalla CE con assenza di stunning atriale (nello studio in oggetto, i pazienti sospendevano il trattamento con enoxaparina dopo 1 settimana, se la ripetizione dell' ETE non evidenziava reperti patologici.⁶²

2 -

D Si suggerisce che, in alternativa allo schema di trattamento classico, una settimana di EBPM a dosaggio terapeutico rappresenti una possibile alternativa ai VKA immediatamente dopo la CE ETE-guidata, in pazienti con flutter atriale ed in assenza di trombi in atrio e di stunning atriale.

La fattibilità ed il rapporto costo/beneficio devono essere valutati localmente.

6.4 I farmaci antiplastrinici sono efficaci nella prevenzione degli eventi TE?

Non è stata trovata nessuna evidenza in letteratura. Le seguenti raccomandazioni sono il risultato del consenso formale del gruppo multidisciplinare.

4

D Per analogia con le evidenze disponibili per la CE nella FA, si suggerisce che nei pazienti con flutter atriale che presentano controindicazioni al trattamento anticoagulante (eparine e/o VKA) l'uso di farmaci antiplastrinici (aspirina e/o clopidogrel, da soli o in associazione) sia un'alternativa accettabile.

La raccomandazione tiene conto anche dell' evidenza indiretta dello studio ACTIVE-W⁷⁷, che dimostra una minor efficacia del trattamento combinato aspirina + clopidogrel rispetto ai VKA, ma evidenza anche come tale differenza sia minima nel primo mese di trattamento.

6.5 La strategia accelerata ETE-guidata è non-inferiore alla strategia convenzionale basata sul trattamento prolungato con VKA per la prevenzione degli eventi TE?

L'evidenza di efficacia della strategia ETE guidata per il flutter atriale deriva dall'esame di sottogruppi di pazienti in studi che comprendono anche pazienti con FA. Purtroppo, negli RCT disponibili per la FA non sono enucleabili tali sottogruppi, per cui l'evidenza disponibile è complessivamente di livello inferiore, e basata solo su tre studi osservazionali.

Dati ottenuti da tre studi prospettici^{70 71 72} su 71 pazienti con flutter atriale, suggeriscono che la cardioversione precoce ETE-guidata, seguita da un mese di VKA (6 pazienti non hanno ricevuto anticoagulanti), è efficace tanto quanto la terapia convenzionale (VKA 3 settimane prima della cardioversione e 4 dopo): non si è verificato alcun evento TE in nessuno dei due bracci di trattamento.

2 +

C La CE precoce seguita da un mese di terapia con VKA in pazienti affetti da flutter atriale che non presentano trombi atriali all'ETE, è suggerita come una procedura altrettanto efficace e sicura in alternativa alla strategia convenzionale con VKA prima e dopo la cardioversione. (La forza della raccomandazione è stata aumentata per la disponibilità di robuste evidenze per i pazienti con FA)

Il beneficio clinico netto del tipo di strategia è da individualizzare nel singolo paziente.

7. **Pazienti con flutter atriale (>48 ore) da sottoporre a cardioversione farmacologica.**

In assenza di evidenze dirette relative alla condizione in oggetto, il gruppo di lavoro multidisciplinare ha ritenuto opportuno estendere, mediante metodica di consenso formale, le raccomandazioni relative alla CF della FA anche al flutter atriale. Tutte le raccomandazioni si intendono di grado D (consenso di esperti).

4

8. Pazienti con indicazione maggiore alla terapia antiplastrinica di associazione (p.es. recente angioplastica con uso di stent) e senza controindicazione alla terapia anticoagulante con indicazione alla cardioversione per FA o flutter atriale.

Pur in assenza di evidenze specifiche in letteratura, il gruppo di lavoro ha ritenuto opportuno indicare, sulla base di un consenso formale mediante metodo RAND, un comportamento da seguire per questa condizione che può verificarsi con una certa frequenza nella pratica clinica, e per la quale non esistono raccomandazioni specifiche nelle linee-guida esistenti. Il consenso ottenuto nella votazione è stato di vasta maggioranza.

4

D In assenza di evidenze in letteratura, il gruppo di lavoro multidisciplinare suggerisce, dopo ottenimento di consenso formale, l'aggiunta di EBPM a dosaggio terapeutico alla doppia antiaggregazione per una durata di 2-4 settimane, a seconda del rischio emorragico del paziente.

9. Considerazioni economiche

I costi sono stati definiti come obiettivi primari in tutte le strategie di ricerca che sono state effettuate per queste linee guida. Dal momento che però è stato trovato un unico studio clinico prospettico che ha valutato direttamente i costi⁷⁸, il gruppo multidisciplinare ha deciso di non definire raccomandazioni inerenti costi, ma semplicemente di discutere gli aspetti economici, tenendo in considerazione tutte le analisi economiche secondarie reperite nell'analisi della letteratura. Inoltre, come già definito nella sezione degli obiettivi (Sez 1, pag 3), il gruppo multidisciplinare ha deciso di proporre un breve commento sugli aspetti economici che riguardano le strategie del controllo della frequenza e del ritmo, anche se una discussione più dettagliata deve essere ricercata nelle linee guida specifiche delle società scientifiche cardiologiche. In realtà, i medici che gestiscono pazienti affetti da FA devono tener conto sia delle caratteristiche specifiche che delle preferenze dei pazienti, avendo una chiara conoscenza di tutti i possibili trattamenti a disposizione. Come anche per molte altre condizioni cliniche, una gestione efficiente da un punto di vista economico dipende anche dall'ottimale applicazione di questi principi.

Punto 1. Considerazioni relative ai costi nel confronto fra le strategie di controllo della frequenza e del ritmo.

Numerosi autori hanno esaminato in termini di confronto incrementale il rapporto costo/efficacia della strategia di controllo del ritmo con quello della strategia di controllo della frequenza. Occorre ricordare immediatamente che tali studi sono confinati a modelli di ipotetici scenari che sono privi dei dati sull'efficacia e sull'uso delle risorse derivanti da studi clinici randomizzati.^{52 79 80} Tuttavia, alcune considerazioni iniziali possono essere proposte all'attenzione del lettore.

La scelta delle strategie terapeutiche per la gestione dei pazienti con FA non valvolare deve essere individualizzata. Considerare isolatamente le terapie antiaritmiche nella gestione della FA non è sufficiente. La decisione riguardo al trattamento ottimale di questi pazienti deve includere il trattamento combinato antiaritmici-antitrombotici. Il costo della cardioversione è compensato dal tempo risparmiato in termini di osservazione clinica o dalla riduzione della durata della degenza ospedaliera. La CE è risultata essere costo-efficace quando l'elettrofisiologo provvede all'anestesia, senza supporto di un anestesista. Allo stesso modo, i costi della CF potrebbero essere paragonabili a quelli della CE eseguita immediatamente, malgrado il costo di base degli agenti farmacologici di scelta sia inferiore rispetto a quello della CE. Infine, l'utilità della terapia anticoagulante orale con VKA interviene solo marginalmente sui costi.

Questi approfondimenti sull'analisi economica enfatizzano l'importanza che hanno la preferenza del paziente ed il costo delle strategie di profilassi nella scelta da seguire in questo contesto. Tuttavia, analisi di sensibilità hanno rivelato l'importante influenza sui risultati del calcolo del rapporto costo/efficacia delle stime dell'incidenza di ictus in soggetti in ritmo sinusale. Molti dei costi sono poi attribuibili alla gestione delle complicanze. Utilizzando un modello decisionale di Markov, Eckman e colleghi⁷⁸ hanno realizzato un'analisi costo/efficacia di 19 strategie per la gestione della FA. Lo studio ha mostrato che, in confronto al non trattare il paziente, la cardioversione seguita dall'uso contemporaneo di amiodarone e warfarin è risultata la strategia più efficace, portando ad un guadagno di 2,3 QALY (quality adjusted life year). Tuttavia, questa strategia è risultata costosa (mCER \$92400 per QALY, ove mCER indica l'incremento di costo tra le due terapie in termini di marginal cost-effectiveness ratio) in confronto all'uso di amiodarone ed aspirina somministrati al paziente in ritmo sinusale (mCER \$33700 per QALY). Tra le strategie che non prevedevano l'uso di antiaritmici, la cardioversione seguita dall'aspirina – con impiego del warfarin sospeso fino alla recidiva di FA - ha dominato la cardioversione seguita da profilassi con warfarin a lungo termine. Infine, gli

autori hanno variato il valore soggettivo percepito dal paziente di essere in FA tra 0,80 (marcatamente sintomatica) e 0,95 (sintomi lievi o asintomaticità). Nell'analisi di sensibilità, il valore di mCER è risultato più favorevole nella coorte di pazienti con maggiori sintomi. In coloro che presentavano una sintomatologia lieve, la strategia della cardioversione seguita da aspirina o warfarin senza terapia antiaritmica è risultata poco costosa, a fronte del vantaggio in termini di benessere raggiunto.

Catherwood e colleghi⁵² hanno effettuato con il modello di Markov un'analisi costo/efficacia su 8 strategie di trattamento in una ipotetica coorte di pazienti di 70 anni di età con FA persistente. Tali autori hanno trovato che la cardioversione senza successivo impiego di farmaci antiaritmici ha dominato le strategie che hanno utilizzato gli antiaritmici in fase acuta. La strategia ottimale - cardioversione seguita da nuova cardioversione più amiodarone alla recidiva - era costo-efficace per pazienti a rischio moderato-alto di ictus. Per quelli a basso rischio di ictus (<2%), la cardioversione seguita dall'aspirina alla ricaduta dominava sulle altre opzioni terapeutiche. Così il crescente rapporto costo-efficacia della cardioversione da sola, seguita da nuova cardioversione più amiodarone alla recidiva, era di \$9300 per QALY. Inoltre, l'analisi di sensibilità ha dimostrato che il rapporto costo-efficacia della strategia ottimale era influenzato dal rischio basale di ictus ischemico senza terapia, ed altre variabili.

Gli studi di Eckman et al.⁵² e Catherwood et al.⁷⁸ hanno prodotto informazioni complementari. Entrambi gli autori concludono che l'amiodarone è un farmaco costo-efficace per il mantenimento del ritmo sinusale, particolarmente in pazienti con FA a rischio moderato-alto di ictus. Tuttavia, entrambi gli studi assumevano che il beneficio maggiore derivante dal mantenimento del ritmo sinusale sarebbe stata la riduzione del rischio di ictus ischemico.

Questo vantaggio atteso, anche se ragionevolmente intuitivo, non è infine stato dimostrato prospetticamente dagli investigatori dell'AFFIRM, che hanno successivamente pubblicato un'analisi economica basata sui risultati del loro studio.⁸¹ L'obiettivo era di stimare il valore crescente del rapporto costo-efficacia della strategia di controllo del ritmo verso quella di controllo della frequenza. In quest' analisi, il vantaggio in termini di sopravvivenza durante lo studio è stato approssimativamente di 0,08 anni (95% CI, - 0,02 - 0,17 anno; $P > 0.10$) maggiore nel gruppo che seguiva la strategia del controllo della frequenza rispetto al gruppo che seguiva quella del controllo del ritmo, ma questa differenza non era statisticamente significativa. I pazienti nel gruppo del controllo della frequenza hanno utilizzato meno risorse, come definito nei metodi, rispetto a quelli nel gruppo del controllo del ritmo. Il costo incrementale del controllo del ritmo in confronto al controllo della frequenza è stato di \$5077 per persona in media, estendendosi da un minimo di \$2189 ad un massimo di \$5481 per persona.

Quest' analisi economica dell'AFFIRM⁸¹ dimostra che il controllo del ritmo non è costo-efficace in confronto al controllo della frequenza. L'AFFIRM¹⁷ ha dimostrato una tendenza non significativa in termini di riduzione della sopravvivenza, nei pazienti in cui veniva tentato il controllo del ritmo, in confronto a coloro in cui veniva tentato il controllo della frequenza. Indipendentemente dal tipo di scenario utilizzato, il controllo del ritmo è stato dominato dal controllo della frequenza (il controllo del ritmo è stato sia meno efficace che più costoso rispetto al controllo della frequenza). La stima del rapporto costo-efficacia riportata nello studio è basata sull'outcome sopravvivenza, senza tenere conto delle differenze nella qualità della vita tra le due strategie di trattamento. Il rapporto costo-efficacia della strategia di controllo del ritmo potrebbe diventare più favorevole se la qualità della vita fosse inferiore nel gruppo della strategia di controllo della frequenza. Tuttavia, dato il profilo degli effetti collaterali dei farmaci per il controllo del ritmo, questa ipotesi sembra essere improbabile. Inoltre, non è emersa alcuna differenza in termini di qualità della vita tra le strategie di controllo del ritmo e di controllo della frequenza né nei sottogruppi di pazienti dello studio AFFIRM¹⁷, né in altri studi correlati.¹⁹⁻²³

Punto 2. Considerazione dei costi nella scelta della gestione ETE-guidata.

Seto⁸² ha esaminato il rapporto costo-efficacia della strategia ETE guidata per il trattamento della FA, mediante studi di simulazione su scenari ipotetici. I dati sull'efficacia e sull'uso delle risorse derivanti da studi randomizzati sono stati pubblicati successivamente dagli investigatori dello studio ACUTE.⁷⁷

Seto ha usato un modello di analisi decisionale per verificare le variazioni del rapporto costo-efficacia dell'uso di 3 strategie in ipotetici pazienti ricoverati in ospedale per FA persistente: (i) terapia convenzionale, includendo l'ecocardiografia transtoracica (ETT) ed un mese di warfarin prima della cardioversione; (ii) ETT e, se negativa, screening con ecografia transesofagea (ETE); e (iii) ETE iniziale. Nelle ultime due strategie, la cardioversione è stata eseguita immediatamente. Gli autori hanno riscontrato che la strategia con ETE iniziale è meno costosa (US \$ 2800 vs US \$ 3100) e lievemente più efficace (8,49 vs 8,48 QALY) rispetto all'approccio convenzionale.

Tuttavia, le analisi di sensibilità condotte da Seto hanno dimostrato che la cardioversione TEE-guidata domina la strategia convenzionale se il rischio di ictus dopo un ETE negativo per trombosi atriale è lievemente inferiore rispetto a quello in corso di terapia convenzionale (rischio basale stimato dello 0,8%). A queste condizioni, la strategia della cardioversione ETE-guidata (strategia 3) domina sulle altre, essendo la meno costosa e conservando analoga efficacia. In particolare, tenendo fisso il rischio di complicanze emorragiche allo 0,8%/anno, la cardioversione ETE-guidata (strategia 3), rimane la più efficace rispetto alla terapia convenzionale (strategia 1), assunto che il rischio relativo di stroke dopo la cardioversione sia <0,56. Se al contrario il rischio relativo di ictus dopo la cardioversione ETE-guidata sale fino ad essere >4,7, allora la terapia convenzionale risulta più efficace, e lo rimane anche se il rischio emorragico raggiunge l' 11%/anno (2,4% di rischio nel primo mese). Gli autori dimostrano che la strategia da preferire varia a seconda della relazione bidimensionale (indicata graficamente nel lavoro originale) esistente fra il rischio emorragico in corso di terapia con VKA ed il rischio di ictus dopo un ETE negativo.

Una conferma prospettica dell'analisi simulata da Seto è stata fornita dagli autori dell'ACUTE, in una specifica analisi economica dei dati dello studio.⁷⁸ Complessivamente, non è stata osservata una differenza significativa nel costo medio a 8 settimane della strategia ETE-guidata rispetto a quella convenzionale (\$6508 vs. \$6239; differenza media \$269; p >0,50). In effetti, la differenza nei costi complessivi tra le due strategie ammonta a <5% dei costi ospedalieri e medici, che potrebbe non essere considerata economicamente significativa. Inoltre, 1) sulla base dell' incidenza delle emorragie maggiori e minori ed i costi ospedalieri ad esse secondari, nel gruppo che ha seguito la strategia convenzionale il costo ospedaliero totale è risultato maggiore del 24% rispetto al gruppo che ha seguito la strategia ETE-guidata. 2) è stata dimostrata una minima differenza nel costo netto per paziente (\$79,57) fra il gruppo ETE-guidato rispetto al gruppo seguito con strategia convenzionale.

L'analisi di sensibilità ha mostrato che l'impatto principale sulla variazione del rapporto costo-efficacia è determinato dalle emorragie maggiori e dal costo dell'ETE. Mantenendo fissa l'incidenza degli eventi ma variando il costo dell'ETE non si ottiene un significativo risparmio sino a che i costi dell'ETE siano stati ridotti da \$ 277 a \$ 185. Nel modello di analisi proposto da Klein⁷⁸, la strategia convenzionale ha dominato la strategia ETE-guidata, come conseguenza dell'elevata incidenza di morte nel gruppo ETE-guidato. Tuttavia, la probabilità di morire non è risultata statisticamente diversa fra le due strategie e, eliminando l'evento morte dal modello nell'analisi di sensibilità, il gruppo ETE-guidato ha mostrato un incremento del rapporto di costo-efficacia (ICER = incremental cost-effectiveness ratio) di \$15455 per QALY. Così, la strategia ETE-guidata potrebbe essere considerata una alternativa costo-efficace alla strategia convenzionale. Inoltre, è verosimile che considerando un follow-up a lungo termine, l'approccio ETE-guidato si possa dimostrare ancora più costo-efficace. In sintesi, la strategia ETE-guidata è un approccio economicamente accettabile in confronto alla

strategia convenzionale.

Punto 3. Considerazione dei costi nella gestione dei pazienti positivi allo screening con ETE

In pazienti con FA e riscontro di trombosi atriale all'ETE iniziale, la strategia che prevede la ripetizione dell'ETE dopo 3-4 settimane di anticoagulazione, potrebbe essere più costo-efficace che procedere direttamente alla cardioversione. Questa analisi è dipendente soprattutto dal rischio di ictus post-cardioversione nei pazienti con residua trombosi atriale sinistra non diagnosticata. Quando siano realizzate le assunzioni basali nell'analisi di Seto e al⁸³, la strategia del *Follow-up con TEE* (strategia 2) è stata identificata come meno costosa (\$2380 contro \$2644) e lievemente più efficace (8,0 QALYs contro 7,8 QALYs) rispetto alla strategia del *No Follow-up con TEE* (Strategia 1). I risultati non cambiano significativamente quando la probabilità ed i costi delle complicanze dopo l'ETE vengono modificati nell'ambito di un range plausibile. Gli autori forniscono calcoli di conferma della validità delle proprie conclusioni utilizzando dati pubblicati.

Punto 4. Stime del rischio da lavori pubblicati

Nella tabella alla pagina seguente vengono fornite stime dei rischi rilevanti per l'analisi economica della cardioversione nella FA, quali possono essere desunti dai lavori disponibili in letteratura. La maggior parte delle stime sono state liberamente estratte dai lavori citati in questa sezione.

Stime del rischio da lavori pubblicati

		Valori o stime pubblicate			
Cardioversione con successo	#	85	85	90	95
Trombo atriale in pazienti con FA, diagnosticato					
con ETT	#	2			
con ETE	#	15	20		
con ETE se ETT negativo	#	14			
ETE ripetuto dopo 4 settimane di warfarin se ETE positivo	#	11	15	24	50
Complicanze Cardioemboliche in:					
Pazienti non trattati in ritmo sinusale	&	0.5	1.7		
Pazienti in FA non trattati	&	4.5			
Pazienti in FA ad alto rischio, non trattati	&	5.3			
Pazienti in FA a rischio moderato, non trattati	&	3.6			
Pazienti in FA a basso rischio, non trattati	&	1.3			
Ictus dopo cardioversione per FA					
Dopo 4 settimane di terapia con VKA	&	0.8	0.8	1	
Dopo un ETE negativo	&	0.5	0.5	1.1	1.2
Sequela dell'ictus					
Minori	#	28	32	46	
A lungo termine	#	30	44	44	50
Morte	#	18	24	25	25
Emorragie maggiori in:					
Pazienti non trattati	&	0.8			
Durante ASA	&	0.9	1.0		
Durante VKA, incidenza annuale	&	1.3	1.7		
Durante VKA, incidenza annuale < 75 anni	&	1.3	1.4		
Durante VKA, incidenza annuale > 75 anni	&	4.2	4.2		
Durante VKA, primo mese (incidenza mensile)		0.36			
Durante VKA, mesi seguenti (incidenza mensile)		0.12			
Sequela delle emorragie maggiori (principalmente cerebrali)					
Nessuna	#	36	67		
A lungo termine	#	8	23	33	
Morte	#	20	27	41	
Perforazione esofagea durante ETE					
Incidenza	&	0.02			
Mortalità	#	8			
Riduzione del rischio di ictus durante il trattamento					
VKA		68%	68%		
Aspirina		22%	44%		

= % dei casi; & = eventi/100 pazienti / anno. Ognuna delle stime presentate è tratta da un lavoro pubblicato, tra quelli riportati nella bibliografia della presente linea guida.

10. Raccomandazioni per la ricerca

In generale, anche se la gestione della FA rappresenta un peso notevole per i sistemi sanitari dei paesi sviluppati, e la cardioversione costituisca un importante presidio terapeutico nella patologia in oggetto, l'evidenza presente in letteratura al riguardo è minima. Fra le numerose questioni irrisolte che dovrebbero essere approfondite, il gruppo multidisciplinare ha ritenuto di sottolineare i punti seguenti.

1) Ricerca osservazionale

Il gruppo multidisciplinare sottolinea l'opportunità di considerare la pianificazione di studi mirati a valutare l'incidenza di:

- a) Persistenza del ritmo sinusale dopo la cardioversione
- b) Ictus ed emorragia maggiore in pazienti sottoposti a cardioversione con successo
- c) Sopravvivenza a lungo termine di pazienti trattati con la strategia del controllo della frequenza o del ritmo

Le suddette incidenze dovrebbero essere valutate in categorie di pazienti differenti per età, fattori di rischio associati, ed altre variabili

2) Studi di intervento

Il gruppo multidisciplinare sottolinea l'opportunità di considerare la pianificazione di studi mirati a valutare:

- a) Sicurezza ed efficacia delle EBPM/fondaparinux/idraparinux/inibitori orali del Xa/inibitori orali del IIa, nella prevenzione del cardioembolismo nei pazienti con FA sottoposti a cardioversione
- b) Sicurezza ed efficacia delle EBPM/fondaparinux/idraparinux/inibitori orali del Xa/inibitori orali del IIa, nella prevenzione del cardioembolismo nei pazienti con FA sottoposti a cardioversione con strategia ETE guidata
- c) Il migliore intervento antitrombotico in pazienti con FA secondaria a cardiocirurgia per by-pass aorto-coronarico

3) Studi di gestione

Il gruppo multidisciplinare sottolinea l'opportunità di considerare la pianificazione di studi mirati a:

- a) Valutare localmente le complicanze cardioemboliche ed emorragiche nella strategia ETE-guidata in confronto a quella convenzionale
- b) Valutare localmente il rapporto costo-efficacia della strategia ETE-guidata in confronto a quella convenzionale
- c) Confrontare il rapporto costo-efficacia della gestione, a seconda che questa venga svolta da parte di elettrofisiologi, cardiologi, internisti, medici d'urgenza

11. Suggerimenti per l'applicazione delle linee guida

Le raccomandazioni di grado più elevato in queste linee guida riguardano l'uso della strategia ETE-guidata e delle EBPM come alternative alla strategia convenzionale. Entrambi i trattamenti devono essere considerati come alternative accettabili e non come miglioramenti assoluti in confronto al trattamento convenzionale.

Strategia ETE guidata:

- a) La strategia ETE-guidata potrebbe essere privilegiata in categorie selezionate di pazienti. Corsi specifici dedicati possono essere d'aiuto nella identificazione di tali pazienti.
- b) La fattibilità della gestione ETE-guidata si fonda sulla disponibilità del personale addetto all'ETE e sull'accessibilità al servizio. Entrambi i punti devono essere presi in considerazione localmente, e, se necessario, devono essere pianificati: educazione continua, controlli di qualità e percorsi definiti per i pazienti.
- c) Elementi chiave per valutare il valore locale della gestione ETE-guidata sono la misurazione dell'incidenza delle complicanze cardioemboliche ed emorragiche sia nella strategia ETE-guidata che in quella convenzionale con VKA. Dovrebbero essere pianificati adeguati programmi di audit per una valutazione esterna di questi parametri. In particolare, si suggerisce di valutare il tempo medio che il paziente passa in terapia con VKA prima di procedere a cardioversione, che spesso è ben superiore alle 3-4 settimane.

Uso delle EBPM:

- d) L'uso delle EBPM come profilassi del cardioembolismo (a dosaggio terapeutico) nella cardioversione rende necessario considerare il problema delle indicazioni stabilite nell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei singoli prodotti commerciali disponibili localmente. Protocolli di ricerca proposti da sperimentatori locali, sponsorizzati dall'industria o condotti nell'ambito della legge sulla ricerca volta a migliorare il livello assistenziale, possono essere d'aiuto nel superare alcuni dei problemi connessi all'indicazione e al rimborso.
- e) Il rapporto costo-efficacia delle EBPM dipende dal loro prezzo di acquisto. Questo punto deve essere considerato in analisi farmacoeconomiche locali.

Inibitori della vitamina K (VKA)

La riduzione degli eventi cardioembolici ed emorragici nei pazienti trattati con VKA secondo la strategia convenzionale (3-4 settimane prima e 4 settimane dopo), dipende sensibilmente dalla qualità del trattamento. Analogamente, il rapporto costo-efficacia della terapia convenzionale in confronto alla gestione ETE-guidata o al trattamento con EBPM a dosaggio terapeutico dipende del tempo necessario per il raggiungimento del regime terapeutico. Per questo motivo vengono fortemente raccomandati la disponibilità di un efficiente servizio per la gestione della terapia con VKA ed un programma di audit per verificare l'effettivo tempo necessario per ottenere il periodo di anticoagulazione necessario a consentire l'esecuzione della cardioversione.

12. Abbreviazioni

CE	= Cardioversione elettrica
CF	= Cardioversione farmacologia
EBPM	= Eparine e a basso peso molecolare
ENF	= Eparina non frazionata
ETE	= Ecocardiogramma transesofageo
ETT	= Ecocardiogramma trans toracico
FA	= Fibrillazione atriale
HR	= Hazard ratio
IC	= Intervallo di confidenza
ICER	= incremental cost-effectiveness ratio
mCER	= Marginal cost-effectiveness ratio
OR	= Odds ratio
QALY	= Quality adjusted life year
RCT	= Studio randomizzato e controllato
TE	= Tromboembolismo
VKA	= antagonisti delle vitamina K (warfarin, acenocumarolo e simili)

13. Appendici

13.1 Appendice 1: Composizione del gruppo multidisciplinare

Alfonso Iorio (Responsabile)

Ricercatore Universitario – Medicina Interna
Sezione di Medicina Interna e Vascolare – Stroke Unit
Università di Perugia, Perugia
iorioa@unipg.it

Paolo Bucciarelli

Dirigente Medico di Primo Livello - Ematologia
Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi
Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena
Università degli Studi di Milano, Milano
bucciarelli@policlinico.mi.it

Sergio Coccheri

Professore Ordinario di Malattie Cardiovascolari
Università di Bologna, Bologna
coccheris.angio@libero.it

Raffaele De Caterina

Direttore Cattedra e Scuola di Specializzazione di Cardiologia
Università degli Studi "G. d'Annunzio"
c/o Ospedale San Camillo de Lellis, Chieti
rdecafer@unich.it

Giuseppe Di Pasquale

Direttore Unità Operativa di Cardiologia
Ospedale Maggiore, Bologna
anmco.dipasquale@ausl.bo.it
g.dipa@libero.it

Paolo Marino

Professore di Cardiologia,
Direttore della Cardiologia Clinica, Dipartimento di Scienze Mediche e
Sperimentali, Università del Piemonte Orientale,
Direttore Dipartimento Cardiovascolare dell'Azienda "Maggiore della Carità", Novara
paolo.marino@maggioreosp.novara.it

Vittorio Pengo

Cardiologia Clinica, Centro Trombosi,
Dipartimento di Scienze Cardiotoraciche e Vascolari
Padova
vittorio.pengo@unipd.it

Domenico Prisco

Professore Ordinario – Medicina Interna
Università di Firenze
Centro Trombosi, AOU Careggi, Firenze
priscod@ao-careggi.toscana.it
d.prisco@dac.unifi.it

Massimo Santini

Professore Ordinario
Direttore Dipartimento Cardiovascolare
Ospedale San Filippo Neri, Roma
m.santini@rmnet.it

13.2 Appendice 2: Quesiti clinici

ELENCO QUESITI CLINICI

Tra parentesi il numero che contrassegna i singoli quesiti.

- Nei pazienti con fibrillazione atriale ad insorgenza entro o oltre le 48 ore da sottoporre a cardioversione elettrica in elezione, qual è l'efficacia di:

- **(1)** Anticoagulanti orali rispetto a nessun trattamento o placebo
- **(2)** Eparina non frazionata rispetto a nessun trattamento o placebo, o anticoagulanti orali
- **(3)** Eparine a basso peso molecolare rispetto a nessun trattamento o placebo, anticoagulanti orali o eparina non frazionata
- **(4)** Farmaci anti-piastrinici rispetto a nessun trattamento o placebo o anticoagulanti orali o eparina non frazionata o eparine a basso peso molecolare
- **(5)** Una strategia di management che impieghi l'ecocardiografia transesofagea per una strategia di cardioversione accelerata rispetto alla strategia convenzionale di trattamento con anticoagulanti orali.

Relativamente alla:

- incidenza di eventi tromboembolici
- mortalità
- incidenza di eventi emorragici
- qualità della vita del paziente
- costo del trattamento o della strategia gestionale

- Nei pazienti con fibrillazione atriale ad insorgenza entro o oltre le 48 ore da sottoporre a cardioversione farmacologica in elezione, qual è l'efficacia di:

- **(6)** Anticoagulanti orali rispetto a nessun trattamento o placebo
- **(7)** Eparina non frazionata rispetto a nessun trattamento o placebo, o anticoagulanti orali
- **(8)** Eparine a basso peso molecolare rispetto a nessun trattamento o placebo, anticoagulanti orali o eparina non frazionata
- **(9)** Farmaci anti-piastrinici rispetto a nessun trattamento o placebo o anticoagulanti orali o eparine non frazionata o eparina a basso peso molecolare
- **(10)** Una strategia di management che impieghi l'ecocardiografia transesofagea per una strategia di cardioversione accelerata rispetto alla strategia convenzionale di trattamento con anticoagulanti orali.

Relativamente alla:

- incidenza di eventi tromboembolici
- mortalità
- incidenza di eventi emorragici
- qualità della vita del paziente
- costo del trattamento o della strategia gestionale

- Nei pazienti con flutter atriale ad insorgenza entro o oltre le 48 ore da sottoporre a cardioversione elettrica in elezione, qual è l'efficacia di:

- **(11)** Anticoagulanti orali rispetto a nessun trattamento o placebo
- **(12)** Eparina non frazionata rispetto a nessun trattamento o placebo, o anticoagulanti orali
- **(13)** Eparine a basso peso molecolare rispetto a nessun trattamento o placebo, anticoagulanti orali o eparina non frazionata
- **(14)** Farmaci anti-piastrinici rispetto a nessun trattamento o placebo o anticoagulanti orali o eparina non frazionata o eparine a basso peso molecolare
- **(15)** Una strategia di management che impieghi l'ecocardiografia transesofagea per una strategia di cardioversione accelerata rispetto alla strategia convenzionale di trattamento con anticoagulanti orali.

Relativamente alla:

- incidenza di eventi tromboembolici
- mortalità
- incidenza di eventi emorragici
- qualità della vita del paziente
- costo del trattamento o della strategia gestionale

- Nei pazienti con flutter atriale ad insorgenza entro o oltre le 48 ore da sottoporre a cardioversione farmacologica in elezione, qual'è l'efficacia di:
 - **(16)** Anticoagulanti orali rispetto a nessun trattamento o placebo
 - **(17)** Eparina non frazionata rispetto a nessun trattamento o placebo, o anticoagulanti orali
 - **(18)** Eparine a basso peso molecolare rispetto a nessun trattamento o placebo, anticoagulanti orali o eparina non frazionata
 - **(19)** Farmaci anti-piastrinici rispetto a nessun trattamento o placebo o anticoagulanti orali o eparina non frazionata o eparine a basso peso molecolare
 - **(20)** Una strategia di management che impieghi l'ecocardiografia transesofagea per una strategia di cardioversione accelerata rispetto alla strategia convenzionale di trattamento con anticoagulanti orali.

Relativamente alla:

- incidenza di eventi tromboembolici
- mortalità
- incidenza di eventi emorragici
- qualità della vita del paziente
- costo del trattamento o della strategia gestionale

Nota: I singoli quesiti erano stati in un primo momento strutturati separatamente per l'insorgenza entro o oltre le 48 ore, ma in assenza di risultati specifici per i quesiti relativi all'insorgenza entro le 48 ore, i quesiti sono stati riaccorpati per facilitare la lettura della LG, mantenendo la dizione "entro o oltre" per mantenere traccia dei due quesiti originari poi fusi.

13.3 Appendice 3: Strategie di ricerca

MEDLINE search strategies

Last search performed on: 31-12-2005

Language limitations: english

Time limits: none

Patient
("Atrial Flutter"[MeSH] OR "atrial flutter" [tw]) AND ("Electric Countershock"[MeSH] OR ((electric* [tw] OR "direct current" [tw] OR dc [tw] OR transthoracic [tw]) AND cardioversion [tw]))
("Atrial Fibrillation"[MeSH] OR "atrial fibrillation" [tw]) AND ("Electric Countershock"[MeSH] OR ((electric* [tw] OR "direct current" [tw] OR dc [tw] OR transthoracic [tw]) AND cardioversion [tw]))
((("Atrial Flutter"[MeSH] OR "atrial flutter" [tw]) AND ("Anti-Arrhythmia Agents"[MeSH] OR "Anti-Arrhythmia Agents"[Pharmacological Action] OR "Propafenone"[MeSH] OR Propafenone [tw] OR "Amiodarone"[MeSH] OR "Amiodarone"[tw] OR "Flecainide"[MeSH] OR "Flecainide"[tw]) OR (cardioversion [tw] NOT electric* [tw] NOT "direct current" [tw] NOT dc [tw] NOT transthoracic [tw]))
((("Atrial Fibrillation"[MeSH] OR "atrial fibrillation" [tw]) AND ("Anti-Arrhythmia Agents"[MeSH] OR "Anti-Arrhythmia Agents"[Pharmacological Action] OR "Propafenone"[MeSH] OR Propafenone [tw] OR "Amiodarone"[MeSH] OR "Amiodarone"[tw] OR "Flecainide"[MeSH] OR "Flecainide"[tw]) OR (cardioversion [tw] NOT electric* [tw] NOT "direct current" [tw] NOT dc [tw] NOT transthoracic [tw]))

Interventions
((("Heparin"[MeSH] OR heparin [tw]) NOT ("Low Molecular Weight" [tw] AND heparin [tw]))
("Heparin, Low-Molecular-Weight"[MeSH] OR ("Low Molecular Weight" [tw] AND heparin [tw]) OR Dalteparin [MeSH] OR Dalteparin [tw] OR Enoxaparin [MeSH] OR Enoxaparin [tw] OR reviparin [Substance Name] OR reviparin [tw] OR nadroparin [tw] OR nadroparin [mh] OR "tinzaparin"[Substance Name] OR tinzaparin [tw] OR "parnaparin"[Substance Name] OR parnaparin [tw] OR "bemiparin"[Substance Name] OR bemiparin [tw])
((("Warfarin"[MeSH] OR "Warfarin"[tw] OR "Anticoagulants"[MeSH] OR Acenocoumarol [MeSH] OR Acenocoumarol [tw] OR 4-Hydroxycoumarins [MeSH] OR "4-Hydroxycoumarins" [tw] OR coumarin [Substance Name] OR coumarin [tw] OR "antivitamins K" [Substance Name] OR "antivitamins K" [tw] OR Coumarins [MeSH] OR Coumarins [tw] OR Dicumarol [MeSH] OR Dicumarol [tw] OR "Phenprocoumon"[MeSH] OR "Phenprocoumon"[tw] OR "Phenindione"[MeSH] OR "Phenindione"[tw]) NOT ("Heparin, Low-Molecular-Weight"[MeSH] OR ("Low Molecular Weight" [tw] AND heparin [tw]) OR Dalteparin [MeSH] OR Dalteparin [tw] OR Enoxaparin [MeSH] OR Enoxaparin [tw] OR reviparin [Substance Name] OR reviparin [tw]))
("Platelet Aggregation Inhibitors"[MeSH] OR "Platelet Aggregation Inhibitors"[Pharmacological Action] OR "Aspirin"[MeSH] OR "Aspirin"[tw] OR "Ticlopidine"[MeSH] OR "Ticlopidine"[tw] OR "clopidogrel"[Substance Name] OR "clopidogrel"[tw] OR "indobufen" [Substance Name] OR "indobufen" [tw] OR "triflusal"[Substance Name] OR "triflusal"[tw])
("Echocardiography, Transesophageal"[MeSH] OR tee [tw] OR (Transesophageal [tw] AND echocardi* [tw]))

Outcomes
"Embolism and Thrombosis"[MeSH]
"Hemorrhage"[MeSH]
"Mortality"[MeSH]
"Quality of Life"[MeSH]
"Costs and Cost Analysis"[MeSH]

13.4 Appendice 4: Sintesi dei risultati della ricerca bibliografica

Quesito	Citazioni Iniziali	Citazioni Selezionate	Citazioni In tabella
1 - Fibrillazione – C Elettrica – Anticoagulanti orali	288	75	3
2 - Fibrillazione – C Elettrica – Eparina non frazionata	32	13	2
3 - Fibrillazione – C Elettrica – Eparine a basso peso molecolare	25	16	5
4 - Fibrillazione – C Elettrica – Antipiastrinici	94	20	1
5 - Fibrillazione – C Elettrica – Strategia ETE guidata	212	42	8
6 – Fibrillazione – C Farmacologica – Anticoagulanti orali	278	49	
7 - Fibrillazione – C Farmacologica – Eparina non frazionata	16	2	
8 - Fibrillazione – C Farmacol – Eparine a basso peso molecolare	5	4	
9 - Fibrillazione – C Farmacologica – Antipiastrinici	209	12	
10 - Fibrillazione – C Farmacologica – Strategia ETE guidata	58	15	2
11 – Flutter– C Elettrica – Anticoagulanti orali	49	21	1
12 - Flutter – C Elettrica – Eparina non frazionata	8	5	
13 - Flutter – C Elettrica – Eparine a basso peso molecolare	6	5	1
14 - Flutter – C Elettrica – Antipiastrinici	23	5	
15 - Flutter – C Elettrica – Strategia ETE guidata	45	16	3
16 – Flutter – C Farmacologica – Anticoagulanti orali	47	6	
17 - Flutter – C Farmacologica – Eparina non frazionata	5	0	
18 - Flutter – C Farmacol – Eparine a basso peso molecolare	4	0	
19 - Flutter – C Farmacologica – Antipiastrinici	88	3	
20 - Flutter – C Farmacologica – Strategia ETE guidata	22	4	
TOTALE (comprese le referenze duplicate su più quesiti)	1514	313	26
TOTALE (referenze univoche)	766	179	19
% referenze selezionate		21	2,3

13.5 Appendice 5: Revisori esterni

Baldi Giovanni	Direttore Generale IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli Bologna giovanni.baldi@ior.it
Iori Ido	Direttore Dipartimento Medico I Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova Reggio Emilia iori.ido@asmn.re.it
Cavallini Claudio	Direttore SC Cardiologia Azienda Ospedaliera S. Maria Misericordia Perugia claudio.cavallini@ospedale.perugia.it

13.6 Appendice 6: Fonti di finanziamento

- Alpha Therapeutic Italia
- Alfa Wassermann
- Baxter
- Bayer
- Cabru
- Dade Behring
- Dasit
- GSK
- Instrumentation Laboratory
- Kedrion
- Novo Nordisk Farmaceutici
- Roche Diagnostics
- Sanofi-Aventis
- Shire Italia
- Sigma Tau

13.7 Appendice 7: Conflitti d'interesse

Iorio Alfonso: nessun conflitto di interesse

Bucciarelli Paolo: nessun conflitto di interesse

Cocchieri Sergio: nessun conflitto di interesse

De Caterina Raffaele: Sì. Sponsorizzazioni a congressi e onorari da alcune ditte farmaceutiche (Astra Zeneca, Sanofi - Aventis, Bristol - Myers Squibb, Boehringer - Ingelheim) coinvolte nello sviluppo o nel marketing di farmaci di uso attuale o potenziale nella profilassi antitrombotica della fibrillazione atriale

Pengo Vittorio *non inviato*

Prisco Domenico *non inviato*

13.8 Appendice 8: Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

Il gruppo di lavoro ha assegnato il livello di evidenza e la forza delle raccomandazioni facendo riferimento agli schemi del NICE/SIGN di seguito riportati, tenendo conto ed esplicando nel testo i fattori che - in relazione al livello di evidenza - possono “attenuare” o “potenziare” la forza una raccomandazione. Le raccomandazioni di grado A impiegano la dizione “Si raccomanda” mentre quelle di grado inferiore la dizione “Si suggerisce”. Il formato utilizzato per indicare i livelli di evidenza, la forza delle raccomandazioni e le note di buona pratica clinica è esemplificato a fondo pagina. **Per ulteriori dettagli sul metodo utilizzato per la redazione delle Linee-Guida consultare il documento metodologico <http://www.siset.org/lineguida/metodologia.pdf>.**

Livello di evidenza	Grading delle evidenze per i quesiti terapeutici (da SIGN) Tipologia di studio selezionato
1++	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di RCT di elevata qualità metodologica • Singolo RCT con probabilità di bias molto bassa
1+	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di RCT di buona qualità metodologica • Singolo RCT con probabilità di bias bassa
1–	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche o singolo RCT con elevata probabilità di bias*
2++	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di studi osservazionali di elevata qualità metodologica • Singolo studio osservazionale con probabilità di bias molto bassa
2+	<ul style="list-style-type: none"> • Singolo studio osservazionale con probabilità di bias bassa
2–	<ul style="list-style-type: none"> • Singolo studio osservazionale con elevata probabilità di bias
3	<ul style="list-style-type: none"> • Studi descrittivi (case reports, case series)
4	<ul style="list-style-type: none"> • Consenso formale di opinione di esperti

Forza della raccomandazione	Schema di grading delle raccomandazioni per i quesiti terapeutici (da SIGN) Livelli di evidenza di riferimento
A	<ul style="list-style-type: none"> • Almeno una revisione sistematica di RCT o un singolo RCT con grading 1++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Studi con grading 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati consistenti
B	<ul style="list-style-type: none"> • Studi con grading 2++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Evidenze estrapolate da studi con grading 1++ o 1+
C	<ul style="list-style-type: none"> • Studi con grading 2+ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Evidenze estrapolate da studi con grading 2++
D	<ul style="list-style-type: none"> • Studi con grading 3 o 4 direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Evidenze estrapolate da studi con grading 2+

il **livello di evidenza** è indicato sulla destra del paragrafo ove lo studio è descritto in un rettangolo grigio chiaro

Livello di evidenza

Forza della raccomandazione la **forza della raccomandazione** è indicata sulla sinistra in un rettangolo grigio scuro



le “**note di buona pratica clinica**” sono riportate dopo le raccomandazioni e vengono contrassegnate sulla sinistra da un rettangolo grigio chiaro

14. Bibliografia

- ¹ **Aronow WS.** Management of the older person with atrial fibrillation. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:740-48.
- ² **Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM.** Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 1994;74:236-41.
- ³ **Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al.** Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96:2455-61.
- ⁴ **Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al.** Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285:2370-75.
- ⁵ **Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB.** Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology.* 1978;28:973-77.
- ⁶ **Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al.** Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996;27: 1760-64.
- ⁷ **Laupacis A, Cuddy TE.** Prognosis of individuals with atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 1996;12 Suppl A:14A-16A.
- ⁸ **Vidaillet H, Granada JF, Chyou PH, Maassen K, Ortiz M, Pulido JN, et al.** A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med.* 2002;113:365-70
- ⁹ **Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB.** Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:312-18.
- ¹⁰ **AFFIRM Investigators. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management.** Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J.* 2002;143:991-1001.
- ¹¹ **Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey J-Y, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc J-J, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL.** ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force 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). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:854–906.
- ¹² **Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey J-Y, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc J-J, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL.** ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force 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). *Eur Heart J* 2006;27:1979–2030.
- ¹³ **Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey J-Y, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc J-J, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL.** 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). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e149 –246.

- 14 **Halperin JL, Manning WJ, Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS.** Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:429-56
- 15 **Snow V, Weiss KB, LeFevre M, McNamara R, Bass E, Green LA, Michl K, Owens, DK; Susman J, Allen DI and Mottur-Pilson C, the Joint AAFP/ACP Panel on Atrial Fibrillation Management of Newly Detected Atrial Fibrillation:** A Clinical Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2003;139:1009-17.
- 16 **Disertori M, Alboni P, Botto G, Brignole M, Capucci A, Delise P, Della Bella P, Di Pasquale G, Gasparini M, Inama G, Lombardi F, Pandori C, Raviele A, Salerno JA.** Linee Guida AIAC 2006 sul trattamento della fibrillazione atriale. *GIAC* 2006;9(1):11-55
- 17 **Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al.** A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-33.
- 18 **Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al.** A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1834-40.
- 19 **Gronfeldt GC, Lilienthal J, Kuck KH, et al.** Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003; 24:1430-36.
- 20 **Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al.** Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1690-96.
- 21 **Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al.** 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.
- 22 **Mead GE, Elder AT, Flapan AD, Kelman A.** Electrical cardioversion for atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2005 Issue 3* John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.
- 23 **Cordina J, Mead G.** Pharmacological cardioversion for atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2005 Issue 2* John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.
- 24 **Benavente O, Hart R, Koudstaal P, Laupacis A, McBride R.** Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 4. Art. No.: CD001927.
- 25 **Saxena R, Koudstaal PJ.** Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD000185.pub2.
- 26 **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
- 27 **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
- 28 **Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.** Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III study. *JAMA* 1998; 279: 1273-77
- 29 **Hart R, Pearce L, Rothbart R, et al.** Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 183-87
- 30 **Dell'Orfano JT, Patel H, Wolbrette DL, Luck JC, Naccarelli GV.** Acute treatment of atrial fibrillation: spontaneous conversion rates and cost of care. *Am J Cardiol* 1999;83:788 -90.
- 31 **Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ.** Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:588 -92.

- ³² **Mancini GBJ, Goldberger AL.** Cardioversion of atrial fibrillation: consideration of embolization, anticoagulation, prophylactic pacemaker, and long-term success. *Am Heart J* 1982;104:617–21.
- ³³ **Ewy GA.** Optimal technique for electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1992;86:1645–47.
- ³⁴ **Kerber RE.** Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation and flutter: standard techniques and new advances. *Am J Cardiol* 1996;78:22–26.
- ³⁵ **Golzari H, Cebul RD, Bahler RC.** Atrial fibrillation: restoration and maintenance of sinus rhythm and indications for anticoagulation therapy. *Ann Intern Med* 1996;125:311–23.
- ³⁶ **Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG.** Role of prophylactic anticoagulation for direct-current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:851–55.
- ³⁷ **Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ.** Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997;126:615–620.
- ³⁸ **Klein AL, Grimm RA, Black IW, Leung DY, Chung MK, Vaughn SE, et al** for the ACUTE Investigators. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: the ACUTE pilot study. *Ann Intern Med* 1997;126:200-9.
- ³⁹ **Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, Oettgen P, Douglas PS.** Transesophageal echocardiographically guided early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5 year study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1354-61.
- ⁴⁰ **Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Longaker RA.** Transesophageal echocardiographic guidance of cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 1995;129: 1204-15
- ⁴¹ **Grimm RA, Agler DA, Vaughn SE, Thamilarasan M, Chung MK, Scara G, et al.** TEE-guided anticoagulation in patients undergoing electrical cardioversion of atrial fibrillation: results from the ACUTE Registry [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1998;31S:353A.
- ⁴² **Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP, et al.** Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 1993; 328:750 –55.
- ⁴³ **Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al.** Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994;89:2509 –13.
- ⁴⁴ **Moreyra E, Finkelhor RS, Cebul RD.** Limitations of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before non-anticoagulated cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trials. *Am Heart J* 1995;129:71–75.
- ⁴⁵ **Mitusch R, Garbe M, Schmucker G, et al.** Relation of left atrial appendage function to the duration and reversibility of nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;75:944 –47.
- ⁴⁶ **Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al.** Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1995;75:624–26.
- ⁴⁷ **Grimm RA, Leung DY, Black IW, et al.** Left atrial appendage “stunning” after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1995; 130:174–76.
- ⁴⁸ **Berger M, Schweitzer P.** Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998;82:1545–47.
- ⁴⁹ **Mehta D, Baruch L.** Thromboembolism following cardioversion of “common” atrial flutter. Risk factors and limitations of transesophageal echocardiography. *Chest* 1996;110:1001–3.
- ⁵⁰ **Irani WN, Grayburn PA, Afridi I.** Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter. A prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation* 1997;95:962–66.

- ⁵¹ **Lazzeroni E, Picano E, Morozzi L, et al.** Dipyridamole-induced ischemia as a prognostic marker of future adverse cardiac events in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. Echo Persantine Italian Cooperative (EPIC) Study Group, Subproject Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:4268–72.
- ⁵² **Catherwood E, Fitzpatrick WD, Greenberg ML, Holzberger PT, Malenka DJ, Gerling BR, and Birkmeyer JD.** Cost-Effectiveness of Cardioversion and Antiarrhythmic Therapy in Nonvalvular Atrial Fibrillation *Ann Intern Med.* 1999;130:625-36.
- ⁵³ **Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, et al.** Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:926-33.
- ⁵⁴ **Bjerkelund CJ, Ornino OM:** The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23:208-16.
- ⁵⁵ **Portone AF, Pettinati G.** Prevention of embolism using calciparine during electrical cardioversion in atrial fibrillation. *Minerva Cardioangiol.* 1999;47:191-94.
- ⁵⁶ **Tse HF, Lau CP.** Bleeding and thromboembolic risks of internal cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25:1752-55.
- ⁵⁷ **Iorio A, Guercini F, Pini M.** Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2003, 1, 1906-13
- ⁵⁸ **Lee A, Levine M, Beker R, et al:** Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–53
- ⁵⁹ **Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S:** Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423–28.
- ⁶⁰ **Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, et al.** Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation.* 2004;109:997-1003.
- ⁶¹ **Yigit Z, Kucukoglu MS, Okcun B, et al.** The safety of low-molecular weight heparins for the prevention of thromboembolic events after cardioversion of atrial fibrillation. *Jpn Heart J.* 2003;44:369-77.
- ⁶² **de Luca I, Sorino M, De Luca L, Colonna P, Del SB, Corliano L.** Pre- and post-cardioversion transesophageal echocardiography for brief anticoagulation therapy with enoxaparin in atrial fibrillation patients: a prospective study with a 1-year follow-up. *Int J Cardiol.* 2005;102:447-54.
- ⁶³ **Fonseca N, Caetano F, Santos J, Seixo F, Bernardino L, Silvestre I et al.** Transesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation. Selection of a low-risk group for immediate cardioversion. *Rev Port Cardiol.* 2004;23:365-75
- ⁶⁴ **Saxena R, Koudstaal PJ.** Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD000187. DOI: 10.1002/14651858.CD000187.pub2.
- ⁶⁵ **Aguilar M, Hart R.** Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD001925. DOI: 10.1002/14651858.CD001925.pub2
- ⁶⁶ **Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK.** Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001; 345:494-502.
- ⁶⁷ **Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS; COMMIT (CLOpidogrel and METoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group** Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1607-21

- ⁶⁸ **Lorenzoni R, Lazzerini G, Cocci F, De Caterina R.** Short-term prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation with aspirin plus clopidogrel: the Clopidogrel-Aspirin Atrial Fibrillation (CLAAF) pilot study. *Am Heart J.* 2004;148:e6.
- ⁶⁹ **ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators; Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S.** 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.
- ⁷⁰ **Black IW, Hopkins AP, Lee LCL, Walsh WF.** Evaluation of transesophageal echocardiography before cardioversion of atrial fibrillation and flutter in nonanticoagulated patients. *Am Heart J* 1993;126:375-81
- ⁷¹ **Corrado G, Santarone M, Beretta S, T et al.** Early cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter guided by transoesophageal echocardiography: a single centre 8.5-year experience. *Europace.* 2000;2:119-26.
- ⁷² **Roijer A, Eskilsson J, Olsson B.** Transoesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation or flutter. Selection of a low-risk group for immediate cardioversion. *Eur Heart J.* 2000;21:837-47.
- ⁷³ **Weigner MJ, Thomas LR, Patel U et al.** Early cardioversion of atrial fibrillation facilitated by transesophageal echocardiography: short-term safety and impact on maintenance of sinus rhythm at 1 year. *Am J Med.* 2001;110:694-702.
- ⁷⁴ **Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al.** Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001;344:1411-20.
- ⁷⁵ **Seidl K, Rameken M, Drogemuller A, et al.** Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1436-42.
- ⁷⁶ **Klein AL, Grimm RA, Jasper SE, Murray D, Apperson-Hansen C, Lieber BA, Black IW, Davidoff R; Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DS, Porter TR, Stoddard MD and the ACUTE Steering and Publications Committee for the ACUTE Investigators.** Efficacy of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation at 6 months: a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006; 151:380-89.
- ⁷⁷ **ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators; Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S.** 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.
- ⁷⁸ **Klein AL, Murray RD, Becker ER, Culler SD, Weintraub WS, Jasper SE, Lieber EA, Apperson-Hansen C, Heerey AM, Grimm RA, for the ACUTE Investigators.** Economic Analysis of a Transesophageal Echocardiography-Guided Approach to Cardioversion of Patients With Atrial Fibrillation The ACUTE Economic Data at Eight Weeks. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1217-24
- ⁷⁹ **Eckman MH, Falk RH, Pauker SG.** Cost-effectiveness of therapies for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1998;158:1669-77.
- ⁸⁰ **Teng MP, Catherwood E and Melby DP.** Cost Effectiveness of Therapies for Atrial Fibrillation. A Review. *Pharmacoeconomics* 2000 Oct; 18: 317-33
- ⁸¹ **Marshall DA, Levy AR, Vidaillet H, Fenwick E, Slee A, Blackhouse G, Greene HL, Wyse G, Nichol G, O'Brien BJ, and the AFFIRM and CORE Investigators.** Cost-Effectiveness of Rhythm versus Rate Control in Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2004;141:653-61.
- ⁸² **Seto TB, Taira DA, Tsevat J, et al.** Cost-effectiveness of transesophageal echocardiographic-guided cardioversion: a decision analytic model for patients admitted to the hospital with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 122-30
- ⁸³ **Seto TB, Taira DA, Manning WJ.** Cardioversion in patients with atrial fibrillation and left atrial thrombi on initial transesophageal echocardiography: should transesophageal echocardiography be repeated before elective cardioversion? A cost-effectiveness analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 508-16